



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0050406
(43) 공개일자 2015년05월08일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/443 (2006.01) A61K 31/4427 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-0146477</p> <p>(22) 출원일자 2014년10월27일 심사청구일자 2014년11월06일</p> <p>(30) 우선권주장 1020130128920 2013년10월29일 대한민국(KR)</p>	<p>(71) 출원인 한림대학교 산학협력단 강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)</p> <p>(72) 발명자 송동근 강원도 춘천시 동면 삭주로 231 두산위브아파트 107동 303호</p> <p>정전섭 강원도 춘천시 충열로 32 동부아파트 105동 803호 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 조영신</p>
--	---

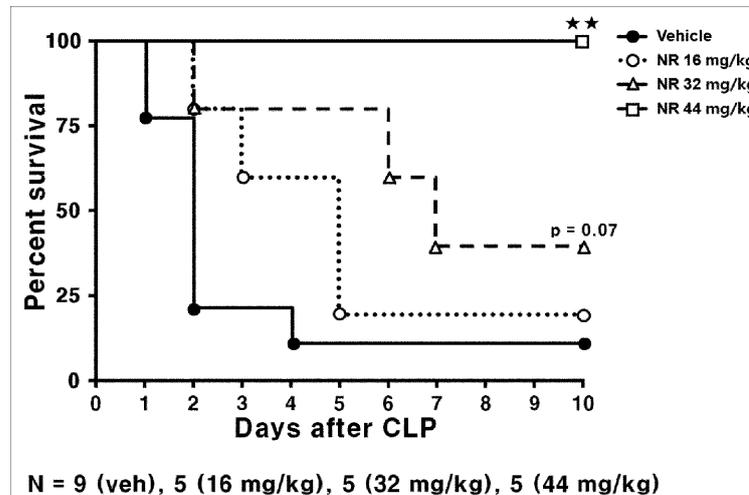
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 폐혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명에서는 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 폐혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물이 제공된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 폐혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 약제학적 조성물은 폐혈증에 대한 기존의 항생제와 같은 약제와 병용되어 기존의 폐혈증 치료효과를 증진시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

안원균

강원도 홍천군 홍천읍 높은터로 60-9

박영주

강원도 횡성군 횡성읍 읍하로25번길 17 금광포란재
아파트 101동 201호

명세서

청구범위

청구항 1

니코틴아마이드 라이보사이드 (nicotinamide riboside)를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 추가 약제를 포함하는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 추가 약제는 니코틴아마이드 라이보사이드와 별도로 포장된 형태로 제형되어 있는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드 보다 추가 약제가 먼저 투여되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 5

제 3항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드가 추가 약제 보다 먼저 투여되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 담체, 부형제 및 희석제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상을 추가로 포함하는 것인 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서, 니코틴아마이드 라이보사이드는 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 으로 포함되는 것을 특징으로 하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 패혈증(sepsis)은 다양한 병원성 세균에 의해 생체가 감염된 경우 생체의 면역체계가 과도하게 활성화됨으로써 유발되는 전신 염증 반응으로서, 증상이 심할 경우 쇼크를 동반하기도 한다. 중증패혈증 (severe sepsis)은 병원 중환자 병동에 입원한 환자가 사망하는 주요한 원인이 되며, 이에 의한 치사율이 보통 20 ~ 30%로 매우 심각한 질병이고, 미국에서만 중증패혈증으로 1년에 200,000명이 넘는 사람이 사망하고 있다 (Angus et al., Crit. Care Med. 29, 1303-1310, 2001).

- [0003] 의학기술의 발전에도 불구하고 아직도 전 세계적으로 수술의 후유증으로 감염이 되어 패혈증이 발생하는 경우도 많으며, 또한 신생아나 노인들과 같이 체내의 면역력이 약한 사람이 감염이 되었을 경우 패혈증으로 진행되는 경우도 많다. 대표적으로 신생아 패혈증의 경우, 만삭아의 경우 1,000명 중 3명 정도가 발생하는 것으로 알려져 있고, 미숙아의 경우 발병률이 3 내지 4배 증가하는 것으로 알려져 있다.
- [0004] 패혈증에 걸렸을 경우 대개 항생제 치료를 받게 되지만, 적절한 처치가 늦어져 균들이 많이 증식했을 경우나 항생제에 내성이 강한 균주에 의해 감염이 되었을 경우에는 항생제만으로는 효과적인 치료를 할 수 없다. 이처럼 다양한 항생제에 대한 내성을 갖는 병원균이 점차로 증가하는 현상과 관련하여, 이의 치료가 매우 중요한 문제로 대두되고 있으나, 아직까지 이에 대한 적합한 치료제가 개발되지 못하고 있다 (Aneja & Fink, Trends Microbiol. 15, 31-37, 2007).
- [0005] 니코틴아마이드 라이보사이드 (nicotinamide riboside; NR)는 새롭게 발견된 비타민의 일종으로, 우유나 맥주 등 몇 가지 음식물에 함유되어 있으며, 수용성 비타민으로 부작용은 없는 것으로 알려져 있으나, 이에 대한 약리학적 효과에 대한 연구는 미미한 실정이다.
- [0006] 니코틴아마이드 라이보사이드 (NR)은 마우스를 이용한 동물실험에서, 400 mg/kg/day 의 용량으로 12 주 동안 먹이에 섞어서 투여하였을 때, 고 지질 식단으로 유발된 비만의 발생을 경감시킨다고 보고된 바 있다 (Canto 등, The NAD(+) precursor nicotinamideriboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity, Cell Metab, 15, 838-47, 2012). 또한 니코틴아마이드 라이보사이드는 마우스를 이용한 동물실험에서, 250 mg/kg/day 의 용량으로 3개월 동안 음수로 투여하였을 때, 알츠하이머 질환 모델 생쥐인 Tg2576 마우스에서 유발되는 인지기능 장애의 발생을 경감시킨다고 보고된 바 있다 (Gong 등, Nicotinamideriboside restores cognition through an upregulation of proliferator-activated receptor-γ coactivator 1 regulated β-secretase 1 degradation and mitochondrial gene expression in Alzheimer's mouse models, Neurobiol Aging, 34, 1581-8, 2013).
- [0007] 그러나 니코틴아마이드 라이보사이드가 패혈증에 치료적 효과가 있는지 여부는 알려진 바 없다.

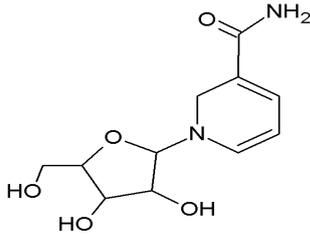
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 종래 기술에서의 요구에 부응하기 위해 패혈증 치료제에 관한 연구를 지속한 결과, 패혈증 동물 모델 (cecal ligation & puncture (CLP) 수술된 마우스)에 니코틴아마이드 라이보사이드를 투여했을 때 패혈증에 의한 사망률이 현저히 감소함을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0009] 따라서 본 발명의 목적은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0010] 또한 본 발명의 목적은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드와 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알리지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 또한 본 발명의 목적은 상기 약제학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 패혈증의 치료 또는 예방 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 니코틴아마이드 라이보사이드를 유효성분으로 포함하는 패혈증 치료 또는 예방용 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0013] 본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드는 하기 구조식을 가지며, 합성하거나 상업적으로 입수할 수 있다:



[0014]

[0015]

또한 상기 식의 니코틴아마이드 라이보사이드는 비대칭 중심을 가지므로 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 모든 광학 이성질체 및 R 또는 S형 입체 이성질체 및 이들의 혼합물도 본 발명의 범주 내에 포함되는 것으로 한다. 본 발명은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드를 라세미체, 하나 이상의 거울상 이성질체 형태, 하나 이상의 부분 입체 이성질체 형태 또는 이들의 혼합물로 포함할 수 있으며, 이들은 당업계에서 알려진 이성질체의 분리 방법이나 제조과정을 통하여 제조될 수 있다.

[0016]

니코틴아마이드 라이보사이드는 수용성 비타민의 일종이므로 안전성이 보장된다.

[0017]

본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드는 용량의존적으로 패혈증에 의한 사망율을 감소시킨다 (도 1).

[0018]

본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량은 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 이다 (도 2).

[0019]

본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더 포함할 수 있고, 경구 또는 비경구 투여용으로 제형화될 수 있다.

[0020]

경구투여용 약제학적 조성물은 별개의 단위, 예를들면, 캡슐제 또는 정제; 산제 또는 과립제; 용제, 시럽 또는 현탁제로 제형될 수 있다.

[0021]

정제 또는 경질젤라틴 캡슐제에 적합한 부형제로는 락토스, 옥수수전분 또는 이의 유도체, 스테아르산 또는 이의 염이 있다. 연질 젤라틴 캡슐제에 사용하기 적합한 부형제로는 예를들어, 식물성오일, 왁스, 지방, 반-고형물 또는 액상폴리올 등이 있다. 용제 및 시럽제를 제조하기 위해 사용될 수 있는 부형제로는 예를들어, 물, 폴리올 및 당이 있다. 현탁제를 제조하기 위해, 오일(예: 식물성오일)을 사용하여 수중유 또는 유중수 현탁제를 제공할 수 있다.

[0022]

비경구 투여용 약제학적 조성물에는, 산화방지제, 완충제, 정균제(bacteriostat) 및 용질(수용자의 혈액과 실질적으로 등장성인)을 함유할 수 있는 수성 및 비-수성 멸균주사 용제; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비-수성멸균 현탁제가 포함된다. 주사용 용제에 사용될 수 있는 부형제에는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세린 및 식물성 오일이 포함된다. 이러한 조성물은 단위-용량(1회분) 또는 다중-용량(수회분) 용기, 예를 들면, 밀봉된 앰플 및 바이알에 제시될 수 있고, 사용 직전에 멸균성 액상 담체, 예를 들면, 주사용수의 부가만을 요구하는 동결-건조 조건하에 저장할 수 있다. 즉석의 주사용제 및 현탁제는 멸균성산제, 과립제 및 정제로부터 제조할 수 있다.

[0023]

본 발명의 약제학적 조성물은 추가로 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 항생제, 항균제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함할 수 있다. 이 경우의 본 발명의 약제학적 조성물에서 추가 약제는 니코틴아마이드 라이보사이드와 혼합되어 제형될 수도 있고, 니코틴아마이드 라이보사이드와 별도로 포장되는 형태로 제형될 수도 있다.

[0024]

본 발명에서 사용될 수 있는 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 및 항알러지제는 패혈증 치료에 통상적으로 사용되는 항생제, 항균제, 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제 및 항알러지제이다.

[0025]

본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 유효한 양으로 투여될 수 있다.

[0026]

본 발명에서 "약제학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 수혜/위험비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효용량 수준은 환자의 질병 종류 및 중증도, 연령, 성별, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여시간, 투여경로 및 배출비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 "약제학적으로 유효한 양"은 예를들면, 본 발명의 약제학적 조성물의 유효성분을 0.001 ~ 10 g/kg/일으로 투여하는 것이 바람직하다. 투여는 하루에 한 번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수 있다.

- [0027] 또 다른 양태로서, 본 발명은 또한 본 발명의 목적은 a) 상기 약제학적 조성물을 개체에 투여하는 단계를 포함하는 폐혈증의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 치료방법은 b) 항염증제, 해열진통제, 혈액응고억제제, 항생제, 항균제 및 항알러지제로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 바람직하게는 (a) 단계 및 (b) 단계는 동시, 순차적 또는 역순으로 수행될 수 있다.
- [0029] 본 발명에서 용어, "개체"는 폐혈증 질환에 걸렸거나 폐혈증 질환에 걸릴 위험이 있는 인간과 소, 말, 양, 돼지, 염소, 낙타, 영양, 개 등의 포유동물을 의미하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0030] 본 발명에서 용어, "투여"는 어떠한 적절한 방법으로 개체에게 소정의 물질을 도입하는 것을 의미하며, 본 발명의 약제학적 조성물의 투여경로는 목적조직에 도달할 수 있는한 어떠한 일반적인 경로를 통하여 투여될 수 있다. 복강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 피하 투여, 피내 투여, 경구 투여, 국소 투여, 비내 투여, 폐내 투여, 직장내 투여될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 약제학적 조성물은 활성물질이 표적세포로 이동할 수 있는 임의의 장치에 의해 투여될 수 있다.

발명의 효과

- [0031] 본 발명의 약제학적 조성물은 폐혈증 치료에 효과적으로 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 약제학적 조성물은 폐혈증에 대한 기존의 항생제와 같은 약제와 병용되어 기존의 폐혈증 치료효과를 증진시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 폐혈증 모델동물에서 본 발명의 약제학적 조성물의 폐혈증 치료 효과를 보여주는 그래프이다. 본 발명의 약제학적 조성물은 유효성분의 용량의존적으로 폐혈증 동물모델의 사망률을 유의하게 억제하였다.
- 도 2는 폐혈증 모델동물에서 본 발명의 유효성분인 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량을 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것 일뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0034] **실시예**

[0035] **참조예 1: 실험 재료 및 동물의 준비**

- [0036] 니코틴아마이드 라이보사이드는 국내 벤처회사인 4Chem Laboratory 사 (경기도 수원시, Fitech New Technology Business Incubating Center, 201호)가 합성한 것을 구입하여 사용하였다.

- [0037] 실험 동물인 ICR 마우스 (생후 6주, M&J Ltd.)는 7일 또는 8일의 적응기간을 거친 후에 사용하였다. ICR 마우스는 폴리카보네이트 우리당 5 또는 4 마리를 온도 (20℃ ~ 25℃), 습도 (40% ~ 45%)가 조절된 방에 배정하였다. 명기 : 암기사이클은 12 시간: 12 시간이며, 먹이 (삼양, Korea) 및 물은 접근하기 쉽게 제공하였다.

- [0038] 모든 실험동물은 'Guide for the Care' 및 'Use of Laboratory Animals by Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Science, National Research Council, USA on 1996, Washington D.C.'에 부합하도록 처리하였다.

[0039] **참조예 2: 폐혈증 동물모델의 준비**

- [0040] ICR 마우스에 맹장 결찰 및 천공 (CLP; cecal ligation and puncture) 수술을 수행하여 복막염을 통한 폐혈증을 유발하여 폐혈증 동물모델로 사용하였다.

[0041] 구체적으로는, ICR 마우스를 펜토바비탈 (pentobarbital)에 의한 마취 하에 개복하여 맹장을 노출하고, 노출된 맹장은 회맹관(ileocecal valve) 바로 아래를 이중결찰한 다음 22-게이지 주사침을 이용하여 2회 관통시킨 후 일반적인 방법에 준하여 복강을 폐쇄하였다.

[0042] CLP 모델은 인간의 급성복막염을 가장 가깝게 모방한 것으로 패혈증과 가장 임상적으로 연관된 동물모델이고 항-패혈증 효과를 탐지하기 위한 가치있는 동물모델로 여겨져 왔다 (Urbaschek 및 Urbaschek, 1987; Yan et al., 2004; Ghiselliet al., 2006; Wirtz et al., 2006). CLP 모델은 인간의 복부 패혈증의 임상과정을 더 가깝게 반영한 것으로, 내인성의 세균병소는(septic focus) 전신성 염증반응 증후군과 함께 다균성 감염을 초래한다 (Dejager et al., Trends Microbiol. 19, 198-208, 2011).

[0043] **시험예 1: 패혈증 동물모델에서 니코틴아마이드 라이보사이드의 치료 효과**

[0044] 참조예 2에서 준비된 패혈증 동물모델에 CLP 수술 후 2 시간부터, 12 시간 간격으로 6회를 각 용량의 니코틴아마이드 라이보사이드를 피하 주사하였다. 비히클 대조군에서는 니코틴아마이드 라이보사이드 대신 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다. 생존수 및 사망수는 CLP 수술 후 10일 동안 하루에 한번씩 측정하였다. 통계학적 분석은 log-rank test을 사용하여 수행하였다.

[0045] 구체적으로는 패혈증 동물모델인 ICR 마우스를 비히클 대조군 (생리식염수 투여군, 9마리), 니코틴아마이드 라이보사이드(NR) 16 mg/kg (62 μmol/kg) 투여군 (5마리), NR 32 mg/kg (125 μmol/kg) 투여군 (5마리), NR 44 mg/kg (172 μmol/kg) 투여군 (5마리)으로 나누었다. 투여는 매 12시간 6회 피하 투여로 생리식염수를 대체로 사용하여 10 ml/kg으로 투여하였다.

[0046] 각군의 마우스의 사망률을 10일 동안 관찰하여 그 결과를 표 1과 도 1에 나타냈다.

표 1

[0047]

일수	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
시료											
비히클 대조군	9	7	2	2	1	1	1	1	1	1	1
NR 16 mg/kg (62 μmol/kg)투여군	5	5	4	3	3	1	1	1	1	1	1
NR 32 mg/kg (125 μmol/kg) 투여군	5	5	4	4	4	4	3	2	2	2	2
NR 44 mg/kg (172 μmol/kg) 투여군	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

[0048] <일별 생존 마우스 수>

[0049] 표 1과 도 1에서 확인할 수 있듯이, 생리식염수만을 투여한 대조군 마우스는 10일까지 9마리 중에서 1마리만 생존하였으나 (생존률 11%), 니코틴아마이드 라이보사이드 16 mg/kg의 용량으로 투여된 마우스 군에서는 전체 5마리 중에서 1마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 20%), 니코틴아마이드 라이보사이드 32 mg/kg 로 투여된 마우스 군에서는 전체 5 마리 중에서 2마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 40%, p = 0.07), 니코틴아마이드 라이보사이드 44 mg/kg 투여된 마우스 군에서는 10일까지 5마리 모두가 생존하였던 바 (생존률 100%, p < 0.01). 니코틴아마이드 라이보사이드는 용량의존적으로 CLP에 의한 사망으로부터 유의한 보호효과를 가졌다.

[0050] 이와 같은 결과로부터 니코틴아마이드 라이보사이드 투여군에서 용량의존적으로 CLP에 의한 사망을 감소 효과 즉, 패혈증에 대한 치료효과를 나타낸다는 것을 알 수 있다.

[0051] **시험예 2: 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량**

[0052] 패혈증에 대하여 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량을 도출하기 위하여 더 많은 패혈증 동물모델에 니코틴아마이드 라이보사이드를 다양한 농도별로 투여하여 시험하였다.

[0053] 기본적으로는, 시험예 1에서와 마찬가지로, 참조예 2에서 준비된 패혈증 동물모델에 CLP 수술 후 2 시간부터, 12 시간 간격으로 6회를 각 용량의 니코틴아마이드 라이보사이드를 피하 주사하였다. 비히클 대조군에서는 니코

틴아마이드 라이보사이드 대신 동일한 양의 생리식염수를 동일한 방법으로 투여하였다. 생존수 및 사망수는 CLP 수술 후 10일 동안 하루에 한번씩 측정하였다. 통계학적 분석은 log-rank test을 사용하여 수행하였다.

[0054] 구체적으로는 패혈증 동물모델인 ICR 마우스를 비히클 대조군 (생리식염수 투여군, 17마리), 니코틴아마이드 라이보사이드 (NR) 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리), 및 NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 (17마리)으로 나누었다. 투여는 매 12시간 6회 피하 투여로 생리식염수를 매 체로 사용하여 10 ml/kg으로 투여하였다.

[0055] 각군의 마우스의 사망률을 10일 동안 관찰하여 그 결과를 표 2와 도 2에 나타냈다.

표 2

[0056]

일수	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
시료											
비히클 대조군	17	15	12	7	6	6	6	5	5	4	4
NR 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	15	9	9	8	7	7	7	7	7
NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	16	15	13	13	13	11	11	11	11
NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	16	15	14	12	12	12	10	10	10
NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군	17	17	17	17	16	16	16	14	14	14	14

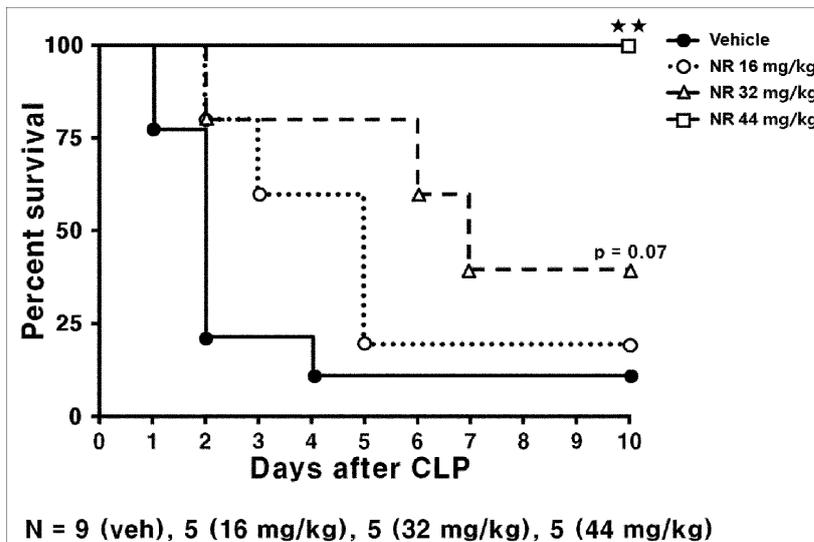
[0057] <일별 생존 마우스 수>

[0058] 표 2와 도 2에서 확인할 수 있듯이, 생리식염수만을 투여한 대조군 마우스는 10일까지 17마리 중에서 4마리만 생존하였다 (생존률 약24%). 실험군에서는 NR 15 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 17마리 중에서 7 마리가 10일까지 생존하였다 (생존률 약 41%). NR 30 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 17마리 중에서 11 마리가 10일까지 생존하였고 (생존률 약 65%), NR 60 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 7일까지 12마리가 생존하다가 최종 10일에는 10 마리가 생존 하였고 (생존률 약 59%), NR 120 $\mu\text{mol/kg}$ 투여군 마우스는 6일까지 16마리가 생존하다가 최종 14 마리가 생존 하였다 (생존률 약 82%).

[0059] 시험예 1의 결과와 시험예 2의 결과를 종합하여 볼 때, 패혈증 치료 또는 예방 효과를 위한 니코틴아마이드 라이보사이드의 최적 투여량은 30 ~ 172 $\mu\text{mol/kg}$ 임을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2

