



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0073164
(43) 공개일자 2016년06월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/195 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0181596

(22) 출원일자 2014년12월16일

심사청구일자 2016년05월20일

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732 (서천동, 경희대학교 국제캠퍼스내)

(72) 발명자

이영주

서울특별시 성북구 종암로25길 30 114동 802호 (종암동, 종암삼성래미안아파트)

(74) 대리인

이원희

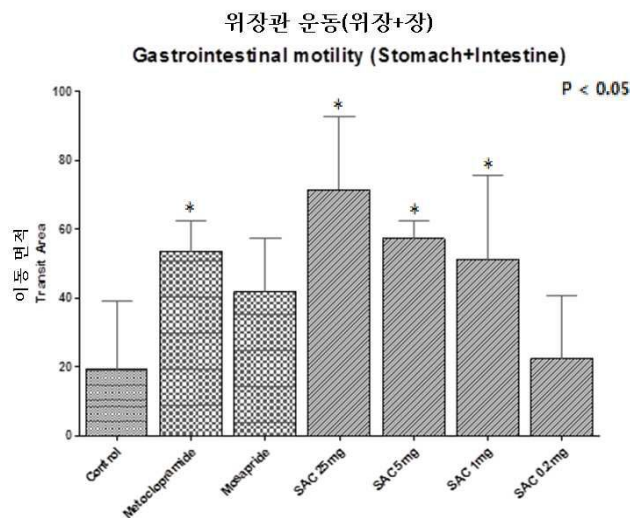
전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 발명의 명칭 에스-아릴-엘-시스테인을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC)을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용 및 위장관 운동 장애 질환 치료용 약학적 조성물에 관한 것으로, 에스-아릴-엘-시스테인은 양성 대조군에 비해 위장관 배출(gastric emptying) 및 위장관 운동(gastric motility)을 포함하는 위장관 운동 촉진과 수술 후 장폐색 방지를 포함하는 위장관 운동 장애 질환에 대해 뚜렷한 효과를 나타냄을 확인함으로써, 에스-아릴-엘-시스테인을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도3



명세서

청구범위

청구항 1

에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동(gastrointestinal motility) 촉진용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 위장관 운동 촉진은 위장관 배출(gastric emptying) 촉진 또는 위장관 연동 운동(gastric motility) 작용 촉진인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 4

제4항에 있어서, 상기 위장관 운동 장애 질환은 위식도 역류성 질환, 기능성 소화불량, 과민성 대장염, 위장관 마비, 구토, 당뇨병성 위장운동장애, 화학요법으로 인한 위장운동장애, 소화관 운동장애로 인한 장폐색, 수술 후 장폐색, 수술 후 위장관 기능 장애, 근긴장성 이영양증으로 인한 위장관 운동장애, 및 영아산통 및 변비로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물.

청구항 5

에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용 건강기능식품.

청구항 6

에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 개선용 건강기능식품.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine)을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용 약학적 조성물 및 건강기능식품에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC)은 유기유황(organosulfur) 화합물의 하나로서, 신경영양 활

성을 포함한 다양한 생물학적 효과를 함유하고 있다. SAC은 분화된 PC12 세포에서 투니카마이신(tunicamycin) 및 아밀로이드 베타(amyloid beta)로 유도된 세포사멸을 보호하고 케스페아제-12(caspase-12) 경로를 통하여 래트의 해마신경세포(hippocampal neurons)를 보호하는 효과를 나타냈다(Kosuge Y *et al.*, Neuroscience. 2003;122(4):885-895). 또한, SAC은 알츠하이머 병(Alzheimer's disease; AD)에서 접합변성(synaptic degeneration) 및 신경염증성(neuroinflammatory) 경로와 관련되어 있는 병적 캐스케이드(pathological cascades)를 제한함으로써 효과적으로 보호효과가 있음이 보고되었다(Ray B *et al.*, Curr Med Chem. 2011;18(22):3306-3313). 이외에도, SAC은 국소성 빈혈 후의 망막, 뇌졸중(stroke)에 효과가 있는 것으로 알려져 있다. SAC은 항염증(Anti-inflammation) 활성효과 및 항산화 활성효과를 나타내므로 대장염에 대한 예방 및 치료효과에 대하여 개시되고 있고(한국등록특허 제1013209450000호), 안질환 예방용 또는 치료효과에 대하여도 개시되고 있다(한국등록특허 제1014236310000호).

[0003] 또한, SAC은 항산화제 역할을 하는 것으로 알려졌고, 이러한 항산화 활성으로 동맥경화에도 억제 효과를 나타내며, 몇몇 암 세포주에 대해서도 항암활성(Proceedings of the American Association for Cancer Research, 30, p181, 1989)을 나타내는 등 다양한 효능이 보고되었다.

[0004] 이에, 본 발명자들은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC)이 위장관 연동운동에 효과가 있는지를 알기 위하여 노력한 결과, 대조군에 비해 위장관 배출 및 위장관 운동을 포함하는 위장관 운동 촉진에 대해 뚜렷한 효과를 나타냄을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명의 목적은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동(gastrointestinal motility) 촉진제 또는 위장관 운동 장애 질환 치료제와 운동 촉진용 또는 운동 장애 질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동(gastrointestinal motility) 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.

[0007] 또한, 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 아울러, 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용 건강기능식품을 제공한다.

[0009] 또한, 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.

발명의 효과

[0010] 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC)은 양성 대조군에 비해 위장관 배출(gastric emptying) 및 위장관 운동(gastric motility)을 포함하는 위장관 운동 촉진과 수술 후 장폐색 방지를 포함하는 위장관 운동 장애 질환에 대해 뚜렷한 효과를 나타냄을 확인함으로써, 에스-아릴-엘-시스테인을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물 및 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은 60분 후에 래트의 위(stomach)가 아닌 장(intestine)에서 관찰된 글래스 비드(glass bead)의 수를 퍼센트로 나타낸 도이다.

도 2는 장(intestinal)에서 글래스 비드 흐름(glass bead flow) 및 이동 면적(transit area)을 나타낸 도이다.

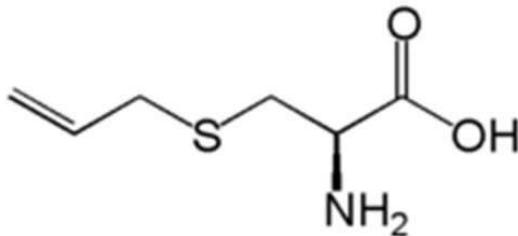
도 3은 위(stomach) 및 장(intestine)에서 글래스 비드 흐름 및 이동 면적을 나타낸 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0013] 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동(gastrointestinal motility) 촉진용 약학적 조성물을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] SAC의 화학구조

[0017] 상기 에스-아릴-엘-시스테인(S-Allyl-L-cysteine(SAC), C₆H₁₁NO₂S, CAS number 21593-77-1)는 기존 항암 및 항염 작용(위염치료제)로 개발이 되고 있는 약물이다. 본 발명에서는 생체 내 장관연동운동 시험을 통해 SAC가 1mg/kg 이상 경구 투여용량에서 위장관 운동촉진 및 위장 배출 촉진 효과가 있음을 발견하였다.

[0018] 상기 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 위장관 배출(gastric emptying)을 촉진시키고 장관 운동(Gastric motility)을 촉진시키는 특징이 있다.

[0019] 상기 위장관 운동(gastrointestinal motility) 촉진은 위장관 배출(gastric emptying) 촉진 또는 위장관 연동운동(gastric motility) 작용 촉진인 것을 특징으로 한다.

[0020] 또한, 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0021] 상기 위장관 운동 장애 질환은 위식도 역류성 질환, 기능성 소화불량, 과민성 대장염, 위장관 마비, 구토, 당뇨병성 위장운동장애, 화학요법으로 인한 위장운동장애, 소화관 운동장애로 인한 장폐색, 수술 후 장폐색, 수술 후 위장관 기능 장애, 근긴장성 이영양증으로 인한 위장관 운동장애 및 변비로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정하지 않는다.

[0022] 본 발명에 따른 에스-아릴-엘-시스테인의 약학적으로 허용되는 무독성 염으로는 염산, 브롬산, 인산, 황산과 같은 무기산과의 염, 또는 아세트산, 삼불소아세트산, 구연산, 말레산, 수산, 호박산, 벤조산, 주석산, 프마르산, 만델산, 아스코르브산 또는 말산과 같은 유기 카르복실산 또는 메탄설폰산, 파라-톨루엔설폰산과 같은 설폰산과의 염, 그리고 이외에도 공지되어 사용되고 있는 다른 산들과의 염이 포함된다. 이들 산 부가염들은 통상의 전환 공정에 의하여 제조될 수 있다.

- [0023] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 위장(stomach) 및 장(intestine)을 포함하는 위장관 배출(gastric emptying)에 대한 SAC의 효과를 확인한 결과, SAC 5 mg/kg 이상의 투여량에서 양성대조군보다도 높은 위장관 배출 효과를 확인하였다(도 1 참조). 장관 운동(Gastric motility)에 대한 SAC의 효과를 확인한 결과, 1 mg/kg 이상 투여군에서 대조군 보다 높은 운동 효과를 확인하였다(도 2 참조). 위장(stomach)과 장(intestine) 전체에서의 위장관 운동(gastrointestinal motility)을 확인한 결과, 1mg/kg 이상의 용량으로 SAC를 경구투여하였을 때 유의적인 위장관 운동 개선효과를 확인하였다(도 3 참조).
- [0024] 따라서, 에스-아릴-엘-시스테인은 양성 대조군에 비해 위장관 배출 및 위장관 운동을 포함하는 위장관 연동 운동 촉진과 수술 후 장폐색 방지를 포함하는 위장관 운동 장애 질환에 대해 뚜렷한 효과를 나타냄을 확인함으로써, 에스-아릴-엘-시스테인을 유효성분으로 함유하는 약학적 조성물로 유용하게 사용될 수 있다.
- [0025] 본 발명의 조성물은, 조성물 총 중량에 대하여 상기 에스-아릴 엘 시스테인을 0.1 내지 50 중량%로 포함한다. 본 발명의 에스-아릴 엘 시스테인을 포함하는 조성물은 통상의 방법에 따른 적절한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물에 포함될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제로는 락토즈, 텍스트로즈, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로스, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 및 광물유를 들 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은, 각각 통상의 방법에 따라 산제, 과립제, 정제, 캡슐제, 현탁액, 에멀전, 시럽, 에어로졸 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 또는 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 사용될 수 있다. 상세하게는, 제제화할 경우에는 보통 사용하는 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제 등의 희석제 또는 부형제를 사용하여 조제될 수 있다. 경구투여를 위한 고형제제에는 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등이 포함되며, 이러한 고형제제는 상기 에스-아릴 엘 시스테인에 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트 (calcium carbonate), 수크로스 (sucrose), 락토오스 (lactose), 젤라틴 등을 섞어 조제될 수 있다. 또한, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 사용될 수 있다. 경구를 위한 액상 제제로는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는 데, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다. 비경구 투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁제, 유제, 동결건조 제제 및 좌제가 포함된다. 비수성용제, 현탁제로는 프로필렌글리콜 (propylene glycol), 폴리에틸렌 글리콜, 올리브 오일과 같은 식물성 기름, 에틸올레이트와 같은 주사 가능한 에스테르 등이 사용될 수 있다. 좌제의 기제로는 위템솔(witepsol), 마크로골, 트윈(tween) 61, 카카오지, 라우린지, 글리세로젤라틴 등이 사용될 수 있다.
- [0026] 본 발명은 환자의 나이, 성별, 체중에 따라 달라질 수 있으나, 일반적으로 0.01 내지 500 mg/kg의 양, 바람직하게는 0.1 내지 100 mg/kg의 양을 일일 1회 내지 수회로 나누어 투여할 수 있다. 또한 그 투여량은 투여경로, 질병의 정도, 성별, 체중, 나이 등에 따라서 증감될 수 있다. 따라서, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다.
- [0027] 본 발명의 조성물은 래트, 마우스, 가축, 인간 등의 포유동물에 다양한 경로로 투여될 수 있다. 투여의 모든 방식이 예상될 수 있는데, 예를 들면, 경구, 직장 또는 정맥, 근육, 피하, 자궁내 경막 또는 뇌실내 (intracerebroventricular) 주사에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 에스-아릴 엘 시스테인은 독성 및 부작용은 거의 없으므로 예방 목적으로 장기간 복용시에도 안심하고 사용할 수 있다.
- [0028] 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 촉진용, 및 위장관 운동 장애 질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0029] 상기 위장관 운동 촉진은 위장관 배출(gastric emptying) 및 장관 운동(Gastric motility)을 촉진시키는 것을 특징으로 한다.
- [0030] 또한, 본 발명은 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효성분으로 함유하는 위장관 운동 장애 질환 예방 및 개선용 건강기능식품을 제공한다.
- [0031] 상기 위장관 운동 장애 질환은 위식도 역류성 질환, 기능성 소화불량, 과민성 대장염, 위장관 마비, 구토, 당뇨

병성 위장운동장애, 화학요법으로 인한 위장운동장애, 소화관 운동장애로 인한 장폐색, 수술 후 장폐색, 수술 후 위장관 기능 장애, 근긴장성 이영양증으로 인한 위장관 운동장애 및 변비로 이루어진 군에서 선택되는 것이 바람직하나, 이에 한정하지 않는다.

[0032] 따라서, 에스-아릴-엘-시스테인은 양성 대조군에 비해 위장관 배출 및 위장관 운동을 포함하는 위장관 운동 촉진과 수술 후 장폐색 방지를 포함하는 위장관 운동 장애 질환에 대해 뚜렷한 효과를 나타냄을 확인함으로써, 에스-아릴-엘-시스테인을 유효성분으로 함유하는 건강기능식품으로 유용하게 사용될 수 있다.

[0033] 본 발명은 상기 에스-아릴 엘 시스테인 및 식품학적으로 허용 가능한 식품보조 첨가제를 포함하는 건강 기능 식품을 제공하는데, 각종 식품류, 예를 들어, 음료, 껌, 차, 비타민 복합제, 건강보조 식품류 등이 있으며, 환제, 분말, 과립, 침제, 정제, 캡슐 또는 음료인 형태로 사용할 수 있다. 이때, 식품 또는 음료 중의 상기 에스-아릴 엘 시스테인의 양은, 일반적으로 본 발명의 건강식품 조성물의 경우 전체 식품 중량의 0.01 내지 15 중량%로 가할수 있으며, 건강 음료 조성물의 경우 100 ml를 기준으로 0.02 내지 10 g, 바람직하게는 0.3 내지 1 g의 비율로 가할 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 정의되는 식품보조첨가제는 당업계에 통상적인 식품첨가제, 예를 들어 향미제, 풍미제, 착색제, 증진제, 안정화제 등을 포함한다. 본 발명에 따른 건강 음료 조성물은 지시된 비율로 필수 성분으로서, 상기 에스-아릴 엘 시스테인 외에 첨가되는 성분에 특별한 제한은 없으며 통상의 음료와 같이 여러 가지 향미제 또는 천연 탄수화물 등을 추가 성분으로서 함유할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 예로는 모노사카라이드, 예를 들어, 포도당, 과당 등; 디사카라이드, 예를 들어 말토스, 슈크로스 등; 폴리사카라이드, 예를 들어 텍스트린, 시클로텍스트린; 등과 같은 통상적인 당 및 자일리톨, 소르비톨, 에리트리톨 등의 당알콜이다. 상술한 것 이외의 향미제로서 천연 향미제 (타우마틴, 스테비아 추출물 (예를 들어 레바우디오시드 A, 글리시르히진 등)) 및 합성 향미제 (사카린, 아스파르탐 등)를 유리하게 사용할 수 있다. 상기 천연 탄수화물의 비율은 본 발명의 조성물 100 ml당 일반적으로 약 1 내지 20 g, 바람직하게는 약 5 내지 12g이다.

[0035] 상기 외에 본 발명의 조성물은 여러 가지 영양제, 비타민, 광물 (전해질), 합성 풍미제 및 천연 풍미제 등의 풍미제, 착색제 및 증진제 (치즈, 초콜릿 등), 펙트산 및 그의 염, 알긴산 및 그의 염, 유기산, 보호성 콜로이드 증점제, pH 조절제, 안정화제, 방부제, 글리세린, 알콜, 탄산 음료에 사용되는 탄산화제 등을 함유할 수 있다. 그밖에 본 발명의 조성물들은 천연 과일 주스 및 과일 주스 음료 및 야채 음료의 제조를 위한 과육을 함유할 수 있다. 이러한 성분은 독립적으로 또는 조합하여 사용할 수 있다. 이러한 첨가제의 비율은 그렇게 중요하진 않지만 본 발명의 조성물 100 중량부 당 0 내지 약 20 중량부의 범위에서 선택되는 것이 일반적이다.

[0036] 이하, 본 발명을 실시예, 실험예 및 제제예에 의해 상세히 설명한다.

[0037] 단, 하기 실시예, 실험예 및 제제예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예, 실험예 및 제제예에 한정되는 것은 아니다.

[0038] <실시예 1> 동물 사육조건 및 약물 투여 조건

[0039] 수컷 SD 래트(rat)(Orient bio, CrI;CD(SD), 8주령)를 18-24℃, 상대습도 30-70%에서 명암주기(조명시간)을 12 시간/일로 하였다. 모든 래트는 투여 12시간 전부터 절식을 하였고, 자유롭게 물을 먹을 수 있도록 하였다.

[0040] 에스-아릴-엘-시스테인(S-allyl-L-cysteine; SAC)(>98.0%, Lot no. J4XZA-CH) 및 메토클로프라미드(Metoclopramide)(>98.0%, Lot no. Z52VN-F0)을 도쿄화학산업사(Tokyo Chemical Industry(TCI) Co., Ltd)로부터 구입하였다.

[0041] <실시예 2> 약물 투여 조건

[0042] <2-1> 양성대조군

[0043] 대조군(n=10)은 양성대조군(메토클로프라미드(metoclopramide), 모사프라이드(mosapride) 각각 n=5)이다.

[0044] 메토클로프라미드를 칭량하여 조제 용기에 넣은 후 0.5% CMC-Na 용액에 현탁시켜 투여액을 제조하였다. 제조한

투여액을 9 mg/ml/kg의 투여량으로 복강 투여하였다. 복강 투여 30분 후 폴리에틸렌 튜브에 담은 직경 1 mm 크기의 글래스 비드(glass bead)를 별도 제작한 투여기구를 이용하여 경구 투여하고, 추가로 1 ml 증류수를 경구 투여하였다.

[0045] 또한, 모사프라이드(mosapride)를 칭량하여 조제 용기에 넣은 후 0.5% CMC-Na 용액에 현탁시켜 투여액을 제조하였다. 제조한 투여액을 5 mg/ml/kg의 투여량으로 복강 투여하였다. 복강 투여 30분 후 폴리에틸렌(PE) 튜브에 담은 직경 1 mm 크기의 글래스 비드를 별도 제작한 투여기구를 이용하여 경구 투여하고, 추가로 1 ml의 증류수를 경구 투여하였다(도 1). 각 양성대조군의 용량은 참고문헌에서 가장 높은 효력을 보인 용량을 선택하였다.

[0046] <2-2> 에스-아릴-엘-시스테인(SAC) 투여군

[0047] SAC 투여군은 용량을 각각 0.2 mg/kg (n=7), 및 1, 5, 25 mg/kg (n=5)로 투여하였다.

[0048] SAC을 칭량하여 조제용기에 넣은 후 증류수에 투여량 별로 용해시켰다. 양성대조군과 동일한 실험 조건을 위해 0.5% CMC-Na 용액을 1 ml/kg의 부피로 복강 투여하였다. 복강 투여 30분 후 각각의 투여량에 따라 1 ml/kg의 부피로 경구 투여한 후, 폴리에틸렌 튜브에 담은 직경 1 mm 크기의 글래스 비드를 별도 제작한 투여기구를 이용하여 경구 투여하였으며, 경구 투여액의 전체 부피가 1 ml이 되도록 증류수를 추가 경구 투여하였다.

[0049] <실시예 3> 위장관 배출(Gastric emptying) 및 이동(motility) 확인

[0050] 글래스 비드 투여 60분 후 경추탈골을 하여 래트를 희생시켰으며, 개복하여 위장과 소장 전체를 적출하였다. 적출한 위장과 소장을 유문에서 절단하였으며, 소장은 전체 길이를 5등분으로 다시 절단하여 다섯 구획으로 나누었다. 나누어진 위장과 소장의 각 구획 안의 글래스 비드의 수를 확인하였다. 위장관 배출(Gastric emptying) 및 이동(motility)를 하기의 식을 통해 산출하였고, AUC는 사다리꼴 공식을 이용하여 계산하였다.

수학식 1

$$\text{위장관 배출} \\ \text{Gastric emptying} = 100 \times \left(1 - \frac{\text{위장에 있는 비드 수 (Number of beads in the stomach)}}{\text{비드의 총 수 (Total number of beads)}} \right)$$

[0051]

수학식 2

$$\text{위장관 운동} \\ \text{Gastric motility} = \text{AUC of } \sum \text{구간 후의 비드 수} \\ \text{Number of beads after the segment}$$

[0052]

[0053] 위장관 배출 및 이동 모두를 ANOVA를 사용하여 통계처리를 하였으며, Dunnett's multiple comparison test를 통해 사후검증을 하였고, 유의수준 alpha=0.05를 사용하였다.

[0054] <실험예 1> 위장관 배출(gastric emptying)에 대한 SAC의 효과 확인

[0055] 위장(stomach) 및 장(intestine)을 포함하는 위장관 배출(gastric emptying)에 대한 SAC의 효과를 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 수행하였다.

[0056] 구체적으로, 양성대조군인 메토클로프라미드(metoclopramide) 투여군과 모사프라이드(mosapride) 투여군의 투여량은 각각 9 mg/kg와 5 mg/kg로 기존 보고된 문헌에 따라 투여하였고(Droppleman, et al. 1980; Lee, et al. 2012), 가장 높은 효과를 확인할 수 있도록 각 약물 투여 30분 후에 글래스비드를 투여하였다. SAC 투여군에는 기존 PK 실험에서 SAC을 경구 투여하였을 때 5분 이내에 흡수가 빠르게 진행되어 약 20분에 C_{max}에 다다른 결과를 바탕으로, 경구투여 시 위장관에 대한 SAC의 효과가 빠르게 나타날 것으로 판단하여 SAC 투여 직후에 글래

스비드를 투여하였다.

[0057] 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이 위장관 배출(gastric emptying)의 경우에는 양성대조군인 메토클로프라미드 투여군에서 $84.50 \pm 7.89(\%)$ 를 나타냈고, 모사프라이드 투여군에서 $81.60 \pm 17.57(\%)$ 를 나타냄을 확인하였다(도 1). 이는 대조군 $28.00 \pm 26.33(\%)$ 와 비교하여 유의적으로 높은 위장관 배출임을 확인하였다.

[0058] SAC 투여군의 경우, 25 mg/kg 투여군에서는 $94.40 \pm 8.29(\%)$, 5 mg/kg 투여군에서는 $94.40 \pm 3.58(\%)$, 1 mg/kg 투여군에서는 $83.20 \pm 14.81(\%)$ 를 나타냈다. 상기 세 개의 군 모두는 대조군 $28.00 \pm 26.33(\%)$ 와 비교하여 유의적으로 높은 위장관 배출을 확인하였다(도 1). 한편, 0.2 mg/kg 투여군에서는 $37.14 \pm 31.73(\%)$ 로 대조군과 거의 유사한 위장관 배출을 나타냈다.

[0059] 따라서, SAC 5 mg/kg 이상의 투여량에서 위장관 배출은 대부분 90 % 이상 진행되어 양성대조군보다도 다소 높은 결과를 보였으며, 투여량이 1 mg/kg, 0.2 mg/kg로 감소하면서 위장관 배출 효과가 감소하고 그 편차가 커지는 것을 확인하였다(도 1).

[0060] <실험예 2> 장관 운동(Gastric motility)에 대한 SAC의 효과 확인

[0061] 장관 운동에 대한 SAC의 효과를 확인하기 위하여, 상기 <실험예 1>과 동일한 방법으로 실험을 수행하였다.

[0062] 그 결과, 도 2에 나타낸 바와 같이 장관운동(intestinal motility)의 경우에는 메토클로프라미드 투여군에서 $33.20 \pm 9.07(\%)$, 모사프라이드 투여군에서 $22.30 \pm 11.23(\%)$ 를 나타냄으로써, 상기 두 개의 군 모두는 대조군 $12.40 \pm 13.88(\%)$ 과 비교하여 다소 높은 운동(motility)을 확인하였다(도 2).

[0063] SAC의 장관 운동의 경우, 25 mg/kg 투여군에서는 48.20 ± 19.87 를 나타냈고, 5 mg/kg 투여군에서는 34.60 ± 4.74 를 나타냄으로써, 대조군 12.40 ± 13.88 과 비교하여 유의적으로 높은 결과를 확인하였고(도 2), 1 mg/kg 투여군에서 31.60 ± 22.45 로 대조군 보다 다소 높았다. 0.2 mg/kg 투여군에서는 13.14 ± 10.61 로 대조군과 거의 유사한 결과를 나타냈다.

[0064] <실험예 3> 위장관 운동(gastrointestinal motility)에 대한 SAC의 효과 확인

[0065] 위장(stomach)과 장(intestine) 전체에서의 위장관 운동(gastrointestinal motility)을 알아보기 위하여 상기 <실시예 3> 및 <실험예 1>의 동일한 방법으로 실험을 수행하였다.

[0066] 그 결과, 도 3에 나타낸 바와 같이 SAC를 투여한 경우에 있어서, 25 mg/kg 투여군, 5 mg/kg 투여군 및 1 mg/kg 투여군 각각 71.60 ± 21.10 , 57.40 ± 5.27 및 51.20 ± 24.27 를 나타냄으로써 대조군 19.30 ± 20.05 과 비교하여 유의적으로 높은 결과를 나타냄을 확인하였다(도 3). 0.2 mg/kg 투여군은 22.36 ± 18.56 으로 위장관 운동(gastrointestinal motility)에서 대조군과 유사하게 나타냄을 확인하였다.

[0067] SAC 투여량 25 mg/kg 및 5 mg/kg 사이에는 다소 차이를 나타냈고, 투여량이 감소할수록 운동(motility) 역시 감소하는 경향을 보이면서 0.2 mg/kg에서는 위장관에 작용하는 효과가 미미한 것으로 확인되었다(도 3).

[0068] 따라서, 위장과 소장 전체에서의 위장관 운동(gastrointestinal motility)은 메토클로프라미드(metoclopramide) 투여군이 53.50 ± 8.80 을 나타냄으로써 대조군 19.30 ± 20.05 와 비교하여 유의적으로 높은 결과를 확인하였다. 모사프라이드 투여군에서도 41.80 ± 15.60 을 나타냈고 대조군과 비교하여 다소 높은 운동(motility)을 확인하였다. 이로부터 위장관운동을 평가에 양성대조군 약물의 선택과 투여가 적절함을 알 수 있었다.

[0069] 따라서, 1mg/kg 용량으로 SAC를 경구투여하였을 때 유의적인 위장 배출을 포함한 위장관 운동 개선효과를 확인하였다.

[0070] 하기에 본 발명의 조성물을 위한 제제예를 예시한다.

[0071] <제제예 1> 산제의 제조

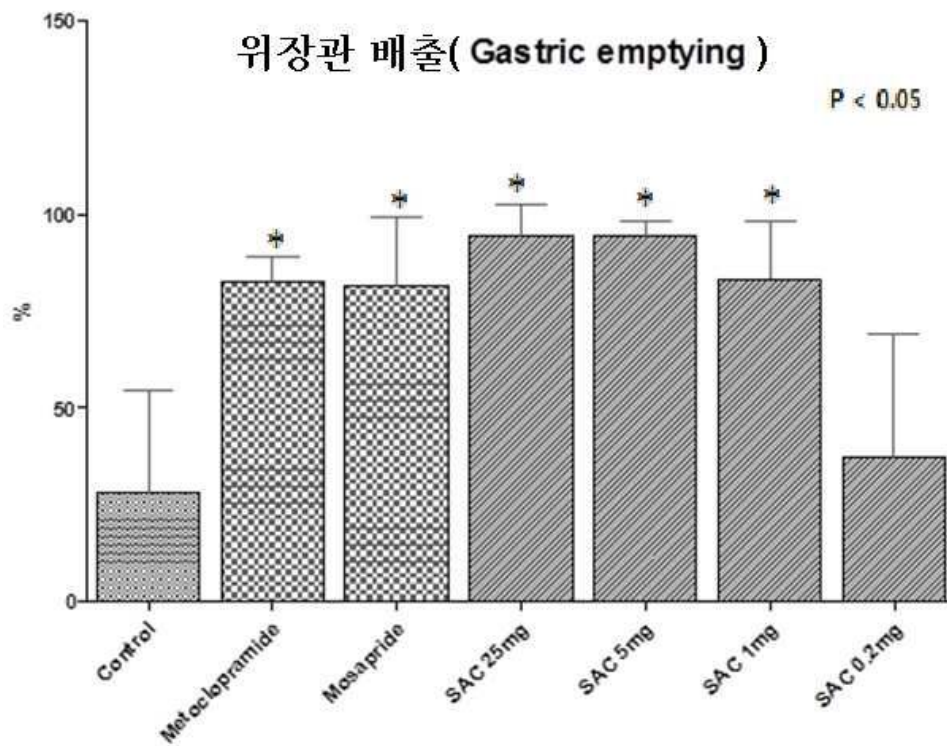
[0072] 에스-아릴-엘-시스테인 200 mg

[0073]	유당	100 mg
[0074]	상기의 성분을 혼합하고 기밀포에 충전하여 산제를 제조하였다.	
[0075]	<제제예 2> 정제의 제조	
[0076]	에스-아릴-엘-시스테인	200 mg
[0077]	옥수수전분	100 mg
[0078]	유 당	100 mg
[0079]	스테아르산 마그네슘	2 mg
[0080]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 정제의 제조방법에 따라 타정하여 정제를 제조하였다.	
[0081]	<제제예 3> 캡슐제의 제조	
[0082]	에스-아릴-엘-시스테인	200 mg
[0083]	옥수수전분	100 mg
[0084]	유 당	100 mg
[0085]	스테아르산 마그네슘	2 mg
[0086]	상기의 성분을 혼합한 후, 통상의 캡슐제의 제조방법에 따라 젤라틴 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.	
[0087]	<제제예 4> 주사제의 제조	
[0088]	에스-아릴-엘-시스테인	200 mg
[0089]	만니톨	100 mg
[0090]	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	2 mg
[0091]	주사용 멸균 증류수	적량
[0092]	통상의 주사제의 제조방법에 따라 1 앰플당(2 ml) 상기의 성분을 혼합하여 주사제를 제조하였다.	
[0093]	<제제예 6> 건강 식품의 제조	
[0094]	에스-아릴-엘-시스테인	1000 mg
[0095]	비타민 혼합물	적량
[0096]	비타민 A 아세테이트	70 μg
[0097]	비타민 E	1.0 mg
[0098]	비타민 B1	0.13 mg
[0099]	비타민 B2	0.15 mg
[0100]	비타민 B6	0.5 mg
[0101]	비타민 B12	0.2 μg
[0102]	비타민 C	10 mg
[0103]	비오틴	10 μg

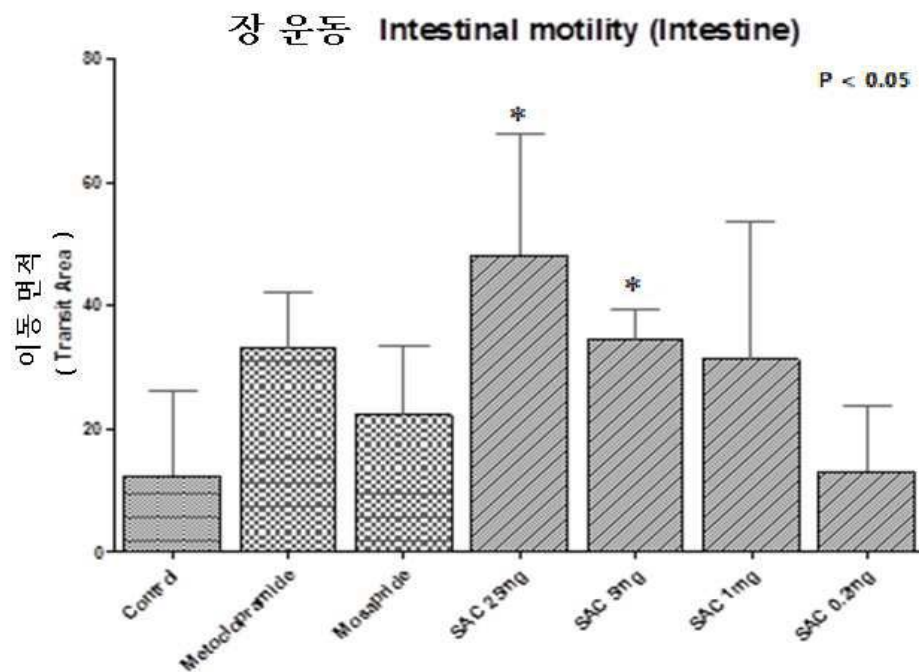
[0104]	니코틴산아미드	1.7 mg
[0105]	엽산	50 μ g
[0106]	판토텐산 칼슘	0.5 mg
[0107]	무기질 혼합물	적량
[0108]	황산제1철	1.75 mg
[0109]	산화아연	0.82 mg
[0110]	탄산마그네슘	25.3 mg
[0111]	제1인산칼륨	15 mg
[0112]	제2인산칼슘	55 mg
[0113]	구연산칼륨	90 mg
[0114]	탄산칼슘	100 mg
[0115]	염화마그네슘	24.8 mg
[0116]	상기의 비타민 및 미네랄 혼합물의 조성비는 비교적 건강식품에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만, 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하며, 통상의 건강식품 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 과립을 제조하고, 통상의 방법에 따라 건강식품 조성물 제조에 사용할 수 있다.	
[0117]	<제제예 7> 건강 음료의 제조	
[0118]	에스-아릴-엘-시스테인	1000 mg
[0119]	구연산	1000 mg
[0120]	올리고당	100 g
[0121]	매실농축액	2 g
[0122]	타우린	1 g
[0123]	정제수를 가하여 전체	900 ml
[0124]	통상의 건강음료 제조방법에 따라 상기의 성분을 혼합한 다음, 약 1시간 동안 85℃에서 교반 가열한 후, 만들어진 용액을 여과하여 멸균된 용기에 취득하여 밀봉 멸균한 뒤 냉장 보관한 다음 본 발명의 건강음료 조성물 제조에 사용한다.	
[0125]	상기 조성비는 비교적 기호음료에 적합한 성분을 바람직한 실시예로 혼합 조성하였지만 수요계층이나, 수요국가, 사용용도 등 지역적, 민족적 기호도에 따라서 그 배합비를 임의로 변형 실시하여도 무방하다.	

도면

도면1



도면2



도면3

