



등록특허 10-2397379



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년05월13일
 (11) 등록번호 10-2397379
 (24) 등록일자 2022년05월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/195 (2006.01) *A61K 31/196* (2006.01)
A61K 31/7004 (2006.01) *A61K 33/04* (2006.01)
A61K 33/14 (2006.01) *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/195 (2013.01)
A61K 31/196 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7027915
- (22) 출원일자(국제) 2015년03월24일
 심사청구일자 2020년03월23일
- (85) 번역문제출일자 2016년10월07일
- (65) 공개번호 10-2017-0031084
- (43) 공개일자 2017년03월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/022198
- (87) 국제공개번호 WO 2015/148474
 국제공개일자 2015년10월01일
- (30) 우선권주장
 61/970,247 2014년03월25일 미국(US)
 62/019,007 2014년06월30일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 Shock, 41(1), 55-61, 2014.*
 Omega Standard, Product Monograph
 "Trannexamic acid injection 100 mg/ml",
 2012.*
 CN103099800 A
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 리딩 바이오사이언시즈, 임크.
 미국, 캘리포니아 92075, 솔라나 비치, 스위트
 370, 스티븐스 애비뉴 420
- (72) 발명자
 할렘 토마스
 미국 뉴욕주 10025 뉴욕 시티 #101 웨스트 97번가
 160
 잭맨 로빈
 미국 캘리포니아주 92130 샌 디에고 코르테 마르
 드 브리사 3951
 로렌리스 존
 미국 캘리포니아주 92037 라 졸라 달링턴 로우
 2459
- (74) 대리인
 김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 20 항

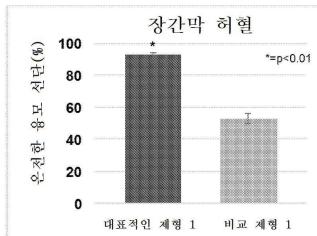
심사관 : 성선영

(54) 발명의 명칭 자가소화의 치료용의 조성물

(57) 요약

쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 장 허혈 또는 장 관류 저하의 치료용의 조성물이 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG는 PEG 3350이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다.

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도3

코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG는 PEG 3350이다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비결장 세정량의 PEG 3350을 포함한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/7004 (2013.01)

A61K 33/04 (2013.01)

A61K 33/14 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

6.8 g 내지 8.3 g의 트라넥삼산, 29.3 g 내지 35.8 g의 폴리에틸렌 글리콜, 25 g 내지 31 g의 글루코스, 및 1종 이상의 전해질을 포함하는, 장내 융모(intestinal villi) 손상의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 폴리에틸렌 글리콜이 폴리에틸렌 글리콜 3350인, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 약 7.5 g의 트라넥삼산, 약 32.5 g의 폴리에틸렌 글리콜 3350, 약 28 g의 글루코스, 및 1종 이상의 전해질을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 1종 이상의 전해질이 4.0 g 내지 5.7 g의 황산나트륨, 1.2 g 내지 1.7 g의 중탄산나트륨, 1.0 g 내지 1.5 g의 염화나트륨, 및 0.5 g 내지 0.7 g의 염화칼륨을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 1종 이상의 전해질이 약 4.0 g의 황산나트륨, 약 1.2 g의 중탄산나트륨, 약 1.0 g의 염화나트륨, 및 약 0.5 g의 염화칼륨을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 조성물은 수용액인, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 조성물은 500 mL 내지 1,000 mL의 부피로 수용액으로서 제형화된, 약학 조성물.

청구항 8

1.0 중량% 내지 1.2 중량%의 트라넥삼산, 4.2 중량% 내지 5.1 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 3.6 중량% 내지 4.4 중량%의 글루코스, 및 1종 이상의 전해질을 포함하는, 장내 융모(intestinal villi) 손상의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 약 1.1 중량%의 트라넥삼산, 약 4.6 중량%의 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 약 4.0 중량%의 글루코스를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 0.51 중량% 내지 0.63 중량%의 황산나트륨, 0.16 중량% 내지 0.19 중량%의 중탄산나트륨, 0.13 중량% 내지 0.17 중량%의 염화나트륨, 및 0.06 중량% 내지 0.09 중량%의 염화칼륨을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 약 0.57 중량%의 황산나트륨, 약 0.17 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.15 중량%의 염화나트륨, 및 약 0.07 중량%의 염화칼륨을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 12

조성물 A 또는 조성물 B를 포함하는, 장내 응모(intestinal villi) 손상의 예방 또는 치료용 약학 조성물:

성분	조성물 A	조성물 B
	양 (g)	양 (g)
트라넥삼산	7.8 ± 10%	7.5 ± 10%
폴리에틸렌 글리콜 3350	50.3 ± 10%	32.5 ± 10%
황산나트륨	5.7 ± 10%	4.0 ± 10%
중탄산나트륨	1.7 ± 10%	1.2 ± 10%
염화나트륨	1.5 ± 10%	1.0 ± 10%
염화칼륨	0.7 ± 10%	0.5 ± 10%
글루코스	40 ± 10%	28 ± 10%

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 장내 응모 손상의 예방 또는 치료는 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 장 혀혈 또는 관류 저하(hypoperfusion)를 치료하기 위한 것인, 약학 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 조성물은 쇼크를 치료하기 위한 조성물이고, 상기 쇼크는 심장성 쇼크, 출혈성 쇼크, 폐 혈증성 쇼크, 또는 출혈성 바이러스와 연관되거나 출혈성 바이러스에 의해 초래되는 쇼크인, 약학 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 상기 심장성 쇼크는 심혈관 수술, 심근경색, 부정맥, 또는 기계적 합병증과 연관되거나 심혈관 수술, 심근경색, 부정맥, 또는 기계적 합병증에 의해 초래되고; 상기 출혈성 쇼크는 외상과 연관되거나 외상에 의해 초래되며; 상기 폐혈증성 쇼크는 폐혈증과 연관되거나 폐혈증에 의해 초래되고; 상기 출혈성 바이러스는 에볼라 바이러스인, 약학 조성물.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 조성물은 경구로 투여되는, 약학 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 상기 조성물은 비위(nasogastric), 구위(oreogastric), 비공장(nasojejunal), 구공장(orojejunal), 비십이지장(nasoduodenal), 또는 경피내시경하 위루술(percutaneous endoscopic gastrostomy) 관 또는 카테터를 통해서 투여되는, 약학 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 포함하는 키트로서, 성분들 중 적어도 하나는 나머지 성분들 중 적어도 하나와는 별도의 용기에 있고, 2개의 별도의 용기를 단일 조성물로 배합하라는 설명서(instruction)를 포함하는, 장내 응모 손상의 예방 또는 치료용 키트.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 트라넥삼산, 폴리에틸렌 글리콜, 및 1종 이상의 전해질은 제1 용기에 있고, 상기 글루코스는 제2 용기에 있는, 키트.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 키트는 상기 성분들을 물에 재구성하라는 설명서를 더 포함하는, 키트.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원에 대한 상호 참조

[0002]

본 출원은 미국 가출원 제61/970,247호(출원일: 2014년 3월 25일) 및 미국 가출원 제62/019,007호(출원일: 2014년 6월 30일)의 유익을 주장하며, 이들 각각은 그들의 전문이 참고로 본 명세서에 편입된다.

배경 기술

[0003]

쇼크는 외상, 심한 혈액 손실, 심장마비, 심혈관 기능장애, 허혈, 패혈증 및 화상에 기인될 수 있는 생명을 위협하는 병태이다. 쇼크의 주된 부류는 심장성 쇼크, 저혈량성 쇼크, 출혈성 쇼크, 과민성 쇼크, 신경성 쇼크 및 패혈증성(또는 내독성) 쇼크를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 쇼크는 즉각적인 의료적 치료를 받지 않는다면 다장기 장해(multi-organ failure)(다장기 기능부전 증후군이라고도 지칭됨)를 초래할 수 있다. 쇼크의 병태 하에서, 장내 방어벽(intestinal barrier)과 장벽(intestinal wall)은 절충을 이루어 장 내에 통상적으로 포함되는 소화 효소가 장벽을 침투해서 혈류에 도입되어서 자가소화로서 알려진 상태를 초래하여, 신체의 소화 효소가 그 자신의 조직을 분해시키기 시작한다. 자가소화는 쇼크에 기인하는 염증 및 다장기 장해에 대한 기전인 것으로 추정된다.

선행기술문헌

특허문헌

(특허문헌 0001) US 2009/0017114 A1 (2009.01.15)

(특허문헌 0002) US 4,465,662 A (1984.08.14)

발명의 내용

[0004]

쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 허혈 및 관류 저하(hypoperfusion)의 중증도에도 불구하고, 소수의 요법이 이용 가능하다. 대부분의 노력은 쇼크의 효과를 완화시키기 위하여 쇼크의 개별의 염증 매개체, 예컨대, 사이토카인, 일산화질소 및 내독소의 조절에 초점을 두어왔다. 그러나, 특정 염증 매개체를 표적으로 하는 요법은 해당 매개체의 다면적 속성으로 인해 크게 비효과적인 것으로 입증되었다. 따라서, 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 허혈 및 관류 저하를 치료하는 치료법, 특히 장벽의 무결성(integrity)의 재확립을 보존하거나 돋는 치료법에 대한 요구가 있다.

[0005]

쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 장 허혈 및/또는 관류 저하의 치료를 위한 조성물이 본 명세서에서 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG는 PEG 3350이다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비결장 세정량(non-colonic cleansing amount)의 PEG 3350을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 50.3g의 PEG 3350, 약 40g의 글루코스, 약 5.7g의 황산나트륨, 약 1.7g의 중탄산나트륨, 약 1.5g의 염화나트륨 및 약 0.7g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 40g의 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 수용액으로서 제형화된다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 수용액의 용적은 1000ml이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 32.5g의 PEG 3350, 약 28g의 글루코스, 약 4.0g의 황산나트륨, 약 1.2g의 중탄산나트륨, 약 1.0g의 염화나트륨 및 약 0.5g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산 및 약 28g의 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 수용액으로서 제형화된다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 수용액의 용적은 700ml이다.

[0006]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 장 허혈 또는 관류 저하의 치료를 위하여 투여된다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 심장성 쇼크, 출혈성 쇼크 또는 폐혈증성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 폐혈증과 연관되거나 이에 의해 초래된 폐혈증성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 심혈관 수술, 심근경색, 부정맥 또는 기계적 합병증과 연관되거나 이에 의해 초래된 심장성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 외상과 연관되거나 이에 의해 초래된 출혈성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 출혈성 바이러스와 연관되거나 이에 의해 초래된 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 출혈성 바이러스는 에볼라 바이러스이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 경구로, 또는 비위(nasogastric), 구위(oreogastric), 비공장(nasojejunal), 구공장(orojejunal), 비십이지장(nasoduodenal), 또는 경피 내시경하 위루술(percutaneous endoscopic gastrostomy) 관 또는 카테터를 통해서 투여된다.

[0007]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에서는 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질(여기서 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질 중 적어도 하나는 나머지 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질 중 적어도 하나와는 별도의 용기에 있음); 및 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 단일 조성물로 배합하라는 설명서(instruction)를 포함하는 키트가 개시된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 트라넥삼산, PEG 및 1종 이상의 전해질을 포함하되 이들은 제1 용기에 있고, 글루코스는 제2 용기에 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 수성 제형을 제공하기 위하여 물을 이용해서 성분들을 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 50.3g의 PEG 3350, 약 5.7g의 황산나트륨, 약 1.7g의 중탄산나트륨, 약 1.5g의 염화나트륨 및 약 0.7g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기와, 약 40g의 글루코스를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 50.3g의 PEG 3350, 약 5.7g의 황산나트륨, 약 1.7g의 중탄산나트륨, 약 1.5g의 염화나트륨 및 약 0.7g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 약 40g의 글루코스를 포함하는 제2 용기, 및 트라넥삼산,

PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 물과 함께 1000mL로 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 32.5g의 PEG 3350, 약 4.0g의 황산나트륨, 약 1.2g의 중탄산나트륨, 약 1.0g의 염화나트륨 및 약 0.5g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기와, 약 28g의 글루코스를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 32.5g의 PEG 3350, 약 4.0g의 황산나트륨, 약 1.2g의 중탄산나트륨, 약 1.0g의 염화나트륨 및 약 0.5g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 약 28g의 글루코스를 포함하는 제2 용기, 및 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 물과 함께 700mL로 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 배합된 성분들을 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여하라는 설명서를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0008]

본 발명의 신규한 특성은 첨부된 청구범위에서 상세하게 기술되어 있다. 본 발명의 특징 및 이점의 더 나은 이해는 본 발명의 원리가 이용되는 예시적인 실시형태를 기술하는 이하의 상세한 설명 및 하기 첨부도면을 참조함으로써 얻어질 것이다:

도 1은 상장간막동맥 폐색(superior mesentery artery occlusion: SMAO) 및 장용 제형으로 치료(혹은 처치)된 래트로부터의 소장의 대표적인 단면도이다. 건강한 융모는 n으로 표시되고 손상된 융모는 d로 표시되어 있다.

도 2a 및 **도 2b**는 각각 대표적인 제형 1 및 비교 제형 1을 이용한 처치 후의 래트의 소장의 단면도이다. **도 2a**는, 대표적인 제형 1의 투여 및 실시예 2에 따른 쇼크 유도 후, 래트 장내 융모가 건강하고 구조적으로 온전하게 보이고, 융모의 전체 길이는 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸인 것을 나타낸다. **도 2b**는, 비교 제형 1의 투여 및 실시예 2에 따른 쇼크 유도 후, 래트 장내 융모가 구조적으로 손상되고 융모 선단이 소실되고 비정형 배상 세포 오염을 나타낸다.

도 3은 실시예 2로 처치된 모든 래트에서 온전한 상피세포 라이닝을 가진 구조적으로 온전한 융모의 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 1은 평균 92.6%의 융모를 보존한 반면, 비교 제형 1은 평균 52.8%의 융모를 보존하였다. 데이터는 평균치 ± SEM이고; n은 각 군 당 4마리의 래트이며; * $p<0.01$ (각각의 치료군과 비교해서, ANOVA).

도 4a 및 **도 4b**는 각각 대표적인 제형 2 및 비교 제형 2로 처치된 래트로부터의 소장의 단면도를 도시한다. **도 4a**는, 대표적인 제형 2의 투여 및 실시예 3에 따른 쇼크 유도 후, 융모가 건강하고 구조적으로 온전하게 보이고, 융모의 전체 길이는 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸인 것을 나타낸다. **도 4b**는, 비교 제형 2의 투여 및 실시예 3에 따른 쇼크 유도 후, 래트 융모가 구조적으로 손상되고 융모 선단이 소실되고 비정형 배상 세포 오염을 나타낸다.

도 5는 실시예 3으로 처치된 모든 래트에서 온전한 상피세포 라이닝을 가진 구조적으로 온전한 융모의 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 2는 평균 83.4%의 융모를 보존한 반면, 비교 제형 2는 평균 51.3%의 융모를 보존하였다. 데이터는 평균치 ± SEM이고; n은 각 군 당 4마리의 래트이며; * $p<0.01$ (각각의 치료군과 비교해서, ANOVA).

도 6a 및 **도 6b**는 각각 대표적인 제형 3 및 비교 제형 3으로 처치된 래트로부터의 소장의 단면도를 도시한다. **도 6a**는, 대표적인 제형 3의 투여 및 실시예 4에 따른 쇼크 유도 후, 융모가 건강하고 구조적으로 온전하게 보이고, 융모의 전체 길이는 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸인 것을 나타낸다. **도 6b**는, 비교 제형 3의 투여 및 실시예 4에 따른 쇼크 유도 후, 래트 융모가 구조적으로 손상된 것을 나타낸다.

도 7은 실시예 4로 처치된 모든 래트에서 온전한 상피세포 라이닝을 가진 구조적으로 온전한 융모의 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 3은 평균 88.8%의 융모를 보존한 반면, 비교 제형 3은 평균 64.1%의 융모를 보존하였다. 데이터는 평균치 ± SEM이고; n은 각 군 당 4마리의 래트이며; * $p<0.01$ (각각의 치료군과 비교해서, ANOVA).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009]

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 모든 기술적 그리고 과학적 용어들은 본 명세서에 기재된 본 발명이 속하는 기술분야의 숙련가에 의해 통상적으로 이해되는 바와 같은 의미를 지닌다. 본 명세서에서 언급된 모든 간행물, 특히 및 특허 출원은 마치 개별적인 간행물, 특히 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참고로 편입되도록 표시된 것과 같은 정도로 참고로 본 명세서에 편입된다.

[0010]

용어의 정의

[0011]

용어 "약"이 본 명세서에서 수치 앞에 존재할 경우, 이것은 수치의 ± 10%를 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "약 10g"은 9g 내지 11g의 양을 의미한다.

[0012]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"(comprising), "포함하는"(including), "와 같은"(such as) 및 "예를 들어"(또는 "예컨대")는 그들의 개방된 비제한적인 의미로 사용된다.

[0013]

용어 "치료하다"(혹은 처치하다) 및 그의 문법적 변형어(예컨대, "치료하도록," "치료하는" 및 "치료")는 환자에서 병태 또는 질환 상태의 하나 이상의 증상의 발병을 개선하거나 저감시킬 목적으로 환자에게 활성의 약제학적 성분의 투여를 지칭한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 이러한 증상은 만성 또는 급성이며, 이러한 개선은 몇몇 경우에 대해서 부분적이거나 완전하다. 본 맥락에서, 치료는 본 명세서에 개시된 투여 경로를 통해서 환자에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 동반한다.

[0014]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, "PEG"란 폴리에틸렌 글리콜 중합체를 지칭한다. "PEG"가 수치와 함께 이용될 경우, 그 수치는 폴리에틸렌 글리콜 중합체의 평균 분자량을 규정한다. 일례로서 PEG 3350은 3,350 Da의 평균 분자량을 지닌 폴리에틸렌 글리콜 중합체를 지칭한다.

[0015]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "비결장 세정량"이란 위장관에 투여되는 경우 결장 및 장관으로부터 독소 및 배설물의 유의한 또는 실질적으로 모든 제거를 초래하지 않는 물질의 양을 지칭한다.

[0016]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "전해질" 및 "전해질들"은 이온화 용매, 예컨대, 물에 용해되는 경우 이온화되는 임의의 물질을 기술하는데 이용된다. 전해질은 가용성 염, 산 또는 염기기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0017]

본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 용어 "중량%"란 조성물 중 주어진 성분의 중량 퍼센트를 지칭한다. 예를 들어, 본 명세서에서 이용되는 바와 같이, 4 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액은 용액 100그램 당 4그램의 글루코스를 포함하는 수용액을 지칭한다.

[0018]

조성물

[0019]

본 명세서에는 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 장 허혈 또는 관류 저하의 치료를 위한 조성물이 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 트라넥삼산을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 약 7.0g, 약 7.1g, 약 7.2g, 약 7.3g, 약 7.4g, 약 7.5g, 약 7.6g, 약 7.7g, 약 7.8g, 약 7.9g, 약 8.0g, 약 8.1g, 약 8.2g, 약 8.3g, 약 8.4g, 약 8.5g 또는 약 8.6g의 트라넥삼산을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산을 포함한다.

[0020]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 6.8g, 약 6.9g, 약 7.0g, 약 7.1g, 약 7.2g, 약 7.3g, 약 7.4g, 약 7.5g, 약 7.6g, 약 7.7g, 약 7.8g, 약 7.9g, 약 8.0g, 약 8.1g, 약 8.2 또는 약 8.3g의 트라넥삼산을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 6.8g 내지 약 8.3g의 트라넥삼산을 포함한다.

[0021]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비결장 세정량의 PEG를 포함한다. 소정의 구체적인 실시 형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비결장 세정량의 PEG 2000, PEG 3000, PEG 3350 또는 PEG 4000을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비결장 세정량의 PEG 3350을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은, 약 33.9g, 약 34.0g, 약 34.1g, 약 34.2g, 약 34.3g, 약 34.4g, 약 34.5g, 약 34.6g, 약 34.7g, 약 34.8g, 약 34.9g, 약 35.0g, 약 35.1g, 약 35.2g, 약 35.3g, 약 35.4g, 약 35.5g, 약 35.6g, 약 35.7g, 약 35.8g, 약 35.9g, 약 36.0g, 약 36.1g, 약 36.2g, 약 36.3g, 약 36.4g, 약 36.5g, 약 36.6g, 약 36.7g, 약 36.8g, 약 36.9g, 약 37.0g, 약 37.1g, 약 37.2g, 약 37.3g, 약 37.4g, 약 37.5g, 약 37.6g, 약 37.7g, 약 37.8g, 약 37.9g, 약 38.0g, 약 38.1g, 약 38.2g, 약 38.3g, 약 38.4g, 약 38.5g, 약 38.6g, 약 38.7g, 약 38.8g, 약 38.9g, 약 39.0g, 약 39.1g, 약 39.2g, 약 39.3g, 약 39.4g, 약 39.5g, 약 39.6g, 약 39.7g, 약 39.8g, 약 39.9g, 약 40.0g, 약 40.1g, 약 40.2g, 약 40.3g, 약 40.4g, 약 40.5g, 약 40.6g, 약 40.7g, 약 40.8g, 약 40.9g, 약 41.0g, 약 41.1g, 약 41.2, 약 41.3g, 약 41.4g, 약 41.5g, 약 41.6g, 약 41.7g, 약 41.8g, 약 41.9g, 약 42.0g, 약 42.1g, 약 42.2g, 약 42.3g, 약 42.4g, 약 42.5g, 약 42.6g, 약 42.7g, 약 42.8g, 약 42.9g, 약 43.0g, 약 43.1g, 약 43.2g, 약 43.3g, 약 43.4g, 약 43.5g, 약 43.6g, 약 43.7g, 약 43.8g, 약 43.9g, 약 44.0g, 약 44.1g, 약

44.2g, 약 44.3g, 약 44.4g, 약 44.5g, 약 44.6g, 약 44.7g, 약 44.8g, 약 44.9g, 약 45.0g, 약 45.1g, 약 45.2g, 약 45.3g, 약 45.4g, 약 45.5g, 약 45.6g, 약 45.7g, 약 45.8g, 약 45.9g, 약 46.0g, 약 46.1g, 약 46.2g, 약 46.3g, 약 46.4g, 약 46.5g, 약 46.6g, 약 46.7g, 약 46.8g, 약 46.9g, 약 47.0g, 약 47.1g, 약 47.2g, 약 47.3g, 약 47.4g, 약 47.5g, 약 47.6g, 약 47.7g, 약 47.8g, 약 47.9g, 약 48.0g, 약 48.1g, 약 48.2g, 약 48.3g, 약 48.4g, 약 48.5g, 약 48.6g, 약 48.7g, 약 48.8g, 약 48.9g, 약 49.0g, 약 49.1g, 약 49.2g, 약 49.3g, 약 49.4g, 약 49.5g, 약 49.6g, 약 49.7g, 약 49.8g, 약 49.9g, 약 50.0g, 약 50.1g, 약 50.2g, 약 50.3g, 약 50.4g, 약 50.5g, 약 50.6g, 약 50.7g, 약 50.8g, 약 50.9g, 약 51.0g, 약 51.1g, 약 51.2g, 약 51.3g, 약 51.4g, 약 51.5g, 약 51.6g, 약 51.7g, 약 51.8g, 약 51.9g, 약 52.0g, 약 52.1g, 약 52.2g, 약 52.3g, 약 52.4g, 약 52.5g, 약 52.6g, 약 52.7g, 약 52.8g, 약 52.9g, 약 53.0g, 약 53.1g, 약 53.2g, 약 53.3g, 약 53.4g, 약 53.5g, 약 53.6g, 약 53.7g, 약 53.8g, 약 53.9g, 약 54.0g, 약 54.1g, 약 54.2g, 약 54.3g, 약 54.4g, 약 54.5g, 약 54.6g, 약 54.7g, 약 54.8g, 약 54.9g, 약 55.0g, 약 55.1g, 약 55.2g 또는 약 55.3g이다. 구체적인 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 50.3g이다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 45.2g 내지 약 55.3g이다. 구체적인 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 37.7g이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 비결장 세정량의 PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 33.9g 내지 약 41.5g이다. 구체적인 실시형태에 있어서, 비결장 세정량의 PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 40.2g이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 비결장 세정량의 PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 36.2g 내지 약 44.2g이다.

[0022] 몇몇 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은, 약 29.3g, 약 29.4g, 약 29.5g, 약 29.6g, 약 29.7g, 약 29.8g, 약 29.9g, 약 30.0g, 약 30.1g, 약 30.2g, 약 30.3g, 약 30.4g, 약 30.5g, 약 30.6g, 약 30.7g, 약 30.8g, 약 30.9g, 약 31.0g, 약 31.1g, 약 31.2g, 약 31.3g, 약 31.4g, 약 31.5g, 약 31.6g, 약 31.7g, 약 31.8g, 약 31.9g, 약 32.0g, 약 32.1g, 약 32.2g, 약 32.3g, 약 32.4g, 약 32.5g, 약 32.6g, 약 32.7g, 약 32.8g, 약 32.9g, 약 33.0g, 약 33.1g, 약 33.2g, 약 33.3g, 약 33.4g, 약 33.5g, 약 33.6g, 약 33.7g, 약 33.8g, 약 33.9g, 약 34.0g, 약 34.1g, 약 34.2g, 약 34.3g, 약 34.4g, 약 34.5g, 약 34.6g, 약 34.7g, 약 34.8g, 약 34.9g, 약 35.0g, 약 35.1g, 약 35.2g, 약 35.3g, 약 35.4g, 약 35.5g, 약 35.6g, 약 35.7g 또는 약 35.8g이다. 구체적인 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 32.5g이다. 몇몇 실시형태에 있어서, PEG, 예컨대, PEG 3350의 비결장 세정량은 약 29.3g 내지 약 35.8g이다.

[0023] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량%, 약 5.0 중량%, 약 5.1 중량%, 약 5.2 중량%, 약 5.3 중량%, 약 5.4 중량% 또는 약 5.5 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량%, 약 5.0 중량%, 약 5.1 중량%, 약 5.2 중량%, 약 5.3 중량%, 약 5.4 중량% 또는 약 5.5 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 5.0 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.5 중량% 내지 약 5.5 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 5.0 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.5 중량% 내지 약 5.5 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0024] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.2 중량%, 약 4.3 중량%, 약 4.4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량%, 약 5.0 중량% 내지 약 5.1 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.2 중량%, 약 4.3 중량%, 약 4.4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량%, 약 5.0 중량%, 또는 약 5.1 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.6 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.2 중량% 내지 약 5.1 중량%의 PEG를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.6 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.2 중량% 내지 약 5.1 중량%의 PEG 3350을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0025] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 19g, 약 20g, 약 21g, 약 22g, 약 23g, 약 24g, 약 25g, 약 26g, 약 27g, 약 28g, 약

29g, 약 30g, 약 31g, 약 32g, 약 33g, 약 34g, 약 35g, 약 36g, 약 37g, 약 38g, 약 39g, 약 40g, 약 41g, 약 42g, 약 43g, 약 44g, 약 45g, 약 46g, 약 47g, 약 48g, 약 49g, 약 50g, 약 51g, 약 52g, 약 53g, 약 54g, 약 55g, 약 56g, 약 57g, 약 58g, 약 59g 또는 약 60g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 40g의 글루코스를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 25g 내지 약 60g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 25g 내지 약 50g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 19g 내지 약 45g의 글루코스 또는 약 19g 내지 약 38g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 32g의 글루코스를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 20g 내지 약 48g의 글루코스 또는 약 20g 내지 약 40g의 글루코스를 포함한다.

[0026] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 25g, 약 26g, 약 27g, 약 28g, 약 29g, 약 30g 또는 약 31g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 28g의 글루코스를 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 25g 내지 약 31g의 글루코스를 포함한다.

[0027] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 2.5 중량%, 약 2.6 중량%, 약 2.7 중량%, 약 2.8 중량%, 약 2.9 중량%, 약 3.0 중량%, 약 3.1 중량%, 약 3.2 중량%, 약 3.3 중량%, 약 3.4 중량%, 약 3.5 중량%, 약 3.6 중량%, 약 3.7 중량%, 약 3.8 중량%, 약 3.9 중량%, 약 4.0 중량%, 약 4.1 중량%, 약 4.2 중량%, 약 4.3 중량%, 약 4.4 중량%, 약 4.5 중량%, 약 4.6 중량%, 약 4.7 중량%, 약 4.8 중량%, 약 4.9 중량%, 약 5.0 중량%, 약 5.1 중량%, 약 5.2 중량%, 약 5.3 중량%, 약 5.4 중량%, 약 5.5 중량%, 약 5.6 중량%, 약 5.7 중량%, 약 5.8 중량%, 약 5.9 중량% 또는 약 6.0 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 2.5 중량% 내지 약 6.0 중량%의 글루코스, 또는 약 2.5 중량% 내지 약 5.0 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0028] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.6 중량%, 약 3.7 중량%, 약 3.8 중량%, 약 3.9 중량%, 약 4.0 중량%, 약 4.1 중량%, 약 4.2 중량%, 약 4.3 중량% 또는 약 4.4 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.6 중량% 내지 약 4.4 중량%의 글루코스를 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0029] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 1종 이상의 전해질을 포함한다. 소정의 실시형태에 있어서, 1종 이상의 전해질은 염화나트륨(NaCl)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.0g, 약 1.1g, 약 1.2g, 약 1.3g, 약 1.4g, 약 1.5g, 약 1.6g 또는 약 1.7g의 염화나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.5g의 염화나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.3g 내지 약 1.7g의 염화나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.1g의 염화나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.0g 내지 약 1.2g의 염화나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.2g의 염화나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.1g 내지 약 1.3g의 염화나트륨을 포함한다.

[0030] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.9g, 약 1.0g 또는 약 1.1g의 염화나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.0g의 염화나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.9g 내지 약 1.1g의 염화나트륨을 포함한다.

[0031] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.13 중량%, 약 0.14 중량%, 약 0.15 중량%, 약 0.16 중량%, 약 0.17 중량%의 염화나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.15 중량%의 염화나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.13 중량% 내지 약 0.17 중량%의 염화나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0032] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 전해질은 황산나트륨(Na_2SO_4)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.9g, 약 4.0g, 약 4.1g, 약 4.2g, 약 4.3g, 약 4.4g, 약 4.5g, 약 4.6g, 약 4.7g, 약 4.8g, 약 4.9g, 약 5.0g, 약 5.1g, 약 5.2g, 약 5.3g, 약 5.4g, 약 5.5g, 약 5.6g, 약 5.7g, 약 5.8g, 약 5.9g, 약 6.0g, 약 6.1g, 약 6.2 또는 약 6.3g의 황산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세

서에 개시된 조성물은 약 5.7g의 황산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 5.1g 내지 약 6.3g의 황산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.3g의 황산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.9g 내지 약 4.7g의 황산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.6g의 황산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.1g 내지 약 5.1g의 황산나트륨을 포함한다.

[0033] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.6g, 약 3.7g, 약 3.8g, 약 3.9g, 약 4.0g, 약 4.1g, 약 4.2g, 약 4.3g 또는 약 4.4g의 황산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 4.0g의 황산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 3.6g 내지 약 4.4g의 황산나트륨을 포함한다.

[0034] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 황산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.51 중량%, 약 0.52 중량%, 약 0.53 중량%, 약 0.54 중량%, 약 0.55 중량%, 약 0.56 중량%, 약 0.57 중량%, 약 0.58 중량%, 약 0.59 중량%, 약 0.60 중량%, 약 0.61 중량%, 약 0.62 중량% 또는 약 0.63 중량%의 황산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.57 중량%의 황산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.51 중량% 내지 약 0.63 중량%의 황산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0035] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 전해질은 중탄산나트륨(NaHCO_3)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.2g, 약 1.3g, 약 1.4g, 약 1.5g, 약 1.6g, 약 1.7g, 약 1.8g 또는 약 1.9g의 중탄산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.7g의 중탄산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.5g 내지 약 1.9g의 중탄산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.3g의 중탄산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.2g 내지 약 1.4g의 중탄산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.4g의 중탄산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.3g 내지 약 1.5g의 중탄산나트륨을 포함한다.

[0036] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.1g, 약 1.2g 또는 약 1.3g의 중탄산나트륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.2g의 중탄산나트륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 1.1g 내지 약 1.3g의 중탄산나트륨을 포함한다.

[0037] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.15 중량%, 약 0.16 중량%, 약 0.17 중량%, 약 0.18 중량% 또는 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.17 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.15 중량% 내지 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0038] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.16 중량%, 약 0.17 중량%, 약 0.18 중량% 또는 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.17 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.16 중량% 내지 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0039] 몇몇 실시형태에 있어서, 1종 이상의 전해질은 염화칼륨(KCl)을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.4g, 약 0.5g, 약 0.6g, 약 0.7g 또는 약 0.8g의 염화칼륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.7g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.6g 내지 약 0.8g의 염화칼륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.5g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.4g 내지 약 0.6g의 염화칼륨을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.6g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.5g 내지 약 0.7g의 염화칼륨을 포함한다.

[0040] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.4g, 약 0.5g 또는 약 0.6g의 염화칼륨을 포함한다.

구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.5g의 염화칼륨을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.4g 내지 약 0.6g의 염화칼륨을 포함한다.

[0041] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.06 중량%, 약 0.07 중량% 또는 약 0.08 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.07 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.06 중량% 내지 약 0.08 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0042] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.06 중량%, 약 0.07 중량%, 약 0.08 중량% 또는 약 0.09 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.07 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 0.06 중량% 내지 약 0.09 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0043] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은, 용액, 분산액, 자체-유화 분산액, 고형 용액, 리포솜 분산액, 액체, 젤, 시럽, 엘리시르, 동결건조 제형, 분말 또는 다중미립자(multiparticulate) 제형을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 임의의 적절한 투약 형태로 제형화된다. 이러한 제형은, 임의로, 단지 예로서, 통상의 혼합, 용해, 유화 등과 같은 통상의 방식으로 제조된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 재구성용의 분말로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 수용액으로서 제형화된다.

[0044] 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 500mL, 약 510mL, 약 520mL, 약 530mL, 약 540mL, 약 550mL, 약 560mL, 약 570mL, 약 580mL, 약 590mL, 약 600mL, 약 610mL, 약 620mL, 약 630mL, 약 640mL, 약 650mL, 약 660mL, 약 670mL, 약 680mL, 약 690mL, 약 700mL, 약 710mL, 약 720mL, 약 730mL, 약 740mL, 약 750mL, 약 760mL, 약 770mL, 약 780mL, 약 790mL, 약 800mL, 약 810mL, 약 820mL, 약 830mL, 약 840mL, 약 850mL, 약 860mL, 약 870mL, 약 880mL, 약 890mL, 약 900mL, 약 910mL, 약 920mL, 약 930mL, 약 940mL, 약 950mL, 약 960mL, 약 970mL, 약 980mL, 약 990mL 또는 약 1000mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 500mL 내지 약 1000mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 750mL 내지 약 1000mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다.

[0045] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 630mL, 약 640mL, 약 650mL, 약 660mL, 약 670mL, 약 680mL, 약 690mL, 약 700mL, 약 710mL, 약 720mL, 약 730mL, 약 740mL, 약 750mL, 약 760mL 또는 약 770mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 700mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 630mL 내지 약 770mL의 용적을 가진 용액, 예컨대, 수용액으로서 제형화된다.

[0046] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산 및 약 25g 내지 약 60g의 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산 및 약 25g 내지 약 50g의 글루코스를 포함한다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 19g, 약 20g, 약 21g, 약 22g, 약 23g, 약 24g, 약 25g, 약 26g, 약 27g, 약 28g, 약 29g, 약 30g, 약 31g, 약 32g, 약 33g, 약 34g, 약 35g, 약 36g, 약 37g, 약 38g, 약 39g, 약 40g, 약 41g, 약 42g, 약 43g, 약 44g, 약 45g, 약 46g, 약 47g, 약 48g, 약 49g, 약 50g, 약 51g, 약 52g, 약 53g, 약 54g, 약 55g, 약 56g, 약 57g, 약 58g, 약 59g 또는 약 60g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 40g의 글루코스를 포함한다.

[0047] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 6.8g 내지 약 8.3g의 트라넥삼산 및 약 25g 내지 약 31g의 글루코스를 포함한다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산 및 약 25g, 약 26g, 약 27g, 약 28g, 약 29g, 약 30g 또는 약 31g의 글루코스를 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산 및 약 28g의 글루코스를 포함한다.

[0048] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산 및 약 45.2g 내지 약 55.3g의 PEG 3350을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산 및 약 33.9g 내지 약 41.5g의 PEG 3350을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산 및 약 36.2g 내지 약 44.2g의 PEG 3350을 포함한다. 소정의 구

체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 33.9g, 약 34.0g, 약 34.1g, 약 34.2g, 약 34.3g, 약 34.4g, 약 34.5g, 약 34.6g, 약 34.7g, 약 34.8g, 약 34.9g, 약 35.0g, 약 35.1g, 약 35.2g, 약 35.3g, 약 35.4g, 약 35.5g, 약 35.6g, 약 35.7g, 약 35.8g, 약 35.9g, 약 36.0g, 약 36.1g, 약 36.2g, 약 36.3g, 약 36.4g, 약 36.5g, 약 36.6g, 약 36.7g, 약 36.8g, 약 36.9g, 약 37.0g, 약 37.1g, 약 37.2g, 약 37.3g, 약 37.4g, 약 37.5g, 약 37.6g, 약 37.7g, 약 37.8g, 약 37.9g, 약 38.0g, 약 38.1g, 약 38.2g, 약 38.3g, 약 38.4g, 약 38.5g, 약 38.6g, 약 38.7g, 약 38.8g, 약 38.9g, 약 39.0g, 약 39.1g, 약 39.2g, 약 39.3g, 약 39.4g, 약 39.5g, 약 39.6g, 약 39.7g, 약 39.8g, 약 39.9g, 약 40.0g, 약 40.1g, 약 40.2g, 약 40.3g, 약 40.4g, 약 40.5g, 약 40.6g, 약 40.7g, 약 40.8g, 약 40.9g, 약 41.0g, 약 41.1g, 약 41.2, 약 41.3g, 약 41.4g, 약 41.5g, 약 41.6g, 약 41.7g, 약 41.8g, 약 41.9g, 약 42.0g, 약 42.1g, 약 42.2g, 약 42.3g, 약 42.4g, 약 42.5g, 약 42.6g, 약 42.7g, 약 42.8g, 약 42.9g, 약 43.0g, 약 43.1g, 약 43.2g, 약 43.3g, 약 43.4g, 약 43.5g, 약 43.6g, 약 43.7g, 약 43.8g, 약 43.9g, 약 44.0g, 약 44.1g, 약 44.2g, 약 44.3g, 약 44.4g, 약 44.5g, 약 44.6g, 약 44.7g, 약 44.8g, 약 44.9g, 약 45.0g, 약 45.1g, 약 45.2g, 약 45.3g, 약 45.4g, 약 45.5g, 약 45.6g, 약 45.7g, 약 45.8g, 약 45.9g, 약 46.0g, 약 46.1g, 약 46.2g, 약 46.3g, 약 46.4g, 약 46.5g, 약 46.6g, 약 46.7g, 약 46.8g, 약 46.9g, 약 47.0g, 약 47.1g, 약 47.2g, 약 47.3g, 약 47.4g, 약 47.5g, 약 47.6g, 약 47.7g, 약 47.8g, 약 47.9g, 약 48.0g, 약 48.1g, 약 48.2g, 약 48.3g, 약 48.4g, 약 48.5g, 약 48.6g, 약 48.7g, 약 48.8g, 약 48.9g, 약 49.0g, 약 49.1g, 약 49.2g, 약 49.3g, 약 49.4g, 약 49.5g, 약 49.6g, 약 49.7g, 약 49.8g, 약 49.9g, 약 50.0g, 약 50.1g, 약 50.2g, 약 50.3g, 약 50.4g, 약 50.5g, 약 50.6g, 약 50.7g, 약 50.8g, 약 50.9g, 약 51.0g, 약 51.1g, 약 51.2g, 약 51.3g, 약 51.4g, 약 51.5g, 약 51.6g, 약 51.7g, 약 51.8g, 약 51.9g, 약 52.0g, 약 52.1g, 약 52.2g, 약 52.3g, 약 52.4g, 약 52.5g, 약 52.6g, 약 52.7g, 약 52.8g, 약 52.9g, 약 53.0g, 약 53.1g, 약 53.2g, 약 53.3g, 약 53.4g, 약 53.5g, 약 53.6g, 약 53.7g, 약 53.8g, 약 53.9g, 약 54.0g, 약 54.1g, 약 54.2g, 약 54.3g, 약 54.4g, 약 54.5g, 약 54.6g, 약 54.7g, 약 54.8g, 약 54.9g, 약 55.0g, 약 55.1g, 약 55.2g 또는 약 55.3g의 PEG 3350을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 59.0g의 PEG 3350을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 40.2g의 PEG 3350을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산 및 약 37.7g의 PEG 3350을 포함한다.

[0049]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 6.8g 내지 약 8.3g의 트라넥삼산 및 약 29.3g 내지 약 35.8g의 PEG 3350을 포함한다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산 및 약 29.3g, 약 29.4g, 약 29.5g, 약 29.6g, 약 29.7g, 약 29.8g, 약 29.9g, 약 30.0g, 약 30.1g, 약 30.2g, 약 30.3g, 약 30.4g, 약 30.5g, 약 30.6g, 약 30.7g, 약 30.8g, 약 30.9g, 약 31.0g, 약 31.1g, 약 31.2g, 약 31.3g, 약 31.4g, 약 31.5g, 약 31.6g, 약 31.7g, 약 31.8g, 약 31.9g, 약 32.0g, 약 32.1g, 약 32.2g, 약 32.3g, 약 32.4g, 약 32.5g, 약 32.6g, 약 32.7g, 약 32.8g, 약 32.9g, 약 33.0g, 약 33.1g, 약 33.2g, 약 33.3g, 약 33.4g, 약 33.5g, 약 33.6g, 약 33.7g, 약 33.8g, 약 33.9g, 약 34.0g, 약 34.1g, 약 34.2g, 약 34.3g, 약 34.4g, 약 34.5g, 약 34.6g, 약 34.7g, 약 34.8g, 약 34.9g, 약 35.0g, 약 35.1g, 약 35.2g, 약 35.3g, 약 35.4g, 약 35.5g, 약 35.6g, 약 35.7g, 또는 약 35.8g의 PEG 3350을 포함한다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산 및 약 32.5g의 PEG 3350을 포함한다.

[0050]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산, 약 4.5 중량% 내지 약 5.5 중량%의 PEG 3350, 약 2.5 중량% 내지 약 6 중량%의 글루코스, 약 0.51 중량% 내지 약 0.63 중량%의 황산나트륨, 약 0.15 중량% 내지 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.13 중량% 내지 약 0.17 중량%의 염화나트륨 및 약 0.06 중량% 내지 약 0.08 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.0g 내지 약 8.6g의 트라넥삼산, 약 4.5 중량% 내지 약 5.5 중량%의 PEG 3350, 약 2.5 중량% 내지 약 5 중량%의 글루코스, 약 0.51 중량% 내지 약 0.63 중량%의 황산나트륨, 약 0.15 중량% 내지 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.13 중량% 내지 약 0.17 중량%의 염화나트륨 및 약 0.06 중량% 내지 약 0.08 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 5.0 중량%의 PEG 3350, 약 4 중량%의 글루코스, 약 0.57 중량%의 황산나트륨, 약 0.17 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.15 중량%의 염화나트륨 및 약 0.07 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0051]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 6.8g 내지 약 8.3g의 트라넥삼산, 약 4.2 중량% 내지 약 5.1 중량%의 PEG 3350, 약 3.6 중량% 내지 약 4.4 중량%의 글루코스, 약 0.51 중량% 내지 약 0.63 중량%의 황산나트륨, 약 0.16 중량% 내지 약 0.19 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.13 중량% 내지 약 0.17 중량%의 염화나트

롭 및 약 0.06 중량% 내지 약 0.09 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다. 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 4.6 중량%의 PEG 3350, 약 4 중량%의 글루코스, 약 0.57 중량%의 황산나트륨, 약 0.17 중량%의 중탄산나트륨, 약 0.15 중량%의 염화나트륨, 및 약 0.07 중량%의 염화칼륨을 포함하는 수용액으로서 제형화된다.

[0052] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 제형의 적절한 특성을 제공하는 1종 이상의 비활성 성분 또는 약제학적 부형제와 함께 제형화된다. 이러한 비활성 성분은 산화방지제, 담체, 점도 조절제, 희석제, 쟉향제, 보존제, 가용화제, 안정제, 혼탁제 및 계면활성제를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 이러한 비활성 성분의 임의의 적절한 양은 원하는 특정 특성에 따라서 결정된다.

치료 방법

[0054] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 허혈 또는 관류 저하의 치료를 위하여 투여된다. 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 심장성 쇼크, 출혈성 쇼크 또는 폐혈증성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 허혈은 장 허혈이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 폐혈증과 연관되거나 이에 의해 초래되는 폐혈증성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 심혈관 수술, 심근경색, 부정맥, 또는 기계적 합병증과 연관되거나 또는 이에 의해 초래되는 심혈관 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 기계적 합병증은 심혈관 기계적 합병증이다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 심근경색 또는 기계적 합병증과 연관되거나 이에 의해 초래되는 심혈관 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 외상과 연관되거나 이에 의해 초래되는 출혈성 또는 저혈량성 쇼크의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 에볼라 바이러스 질환 또는 기타 출혈성 바이러스와 연관되거나 이에 의해 초래되는 출혈성 또는 저혈량성 쇼크의 치료를 위하여 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 쇼크를 초래하는 장 허혈 또는 관류 저하의 치료를 위하여 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 염증성 장 질환 또는 크론병, 또는 염증성 장 질환 또는 크론병으로부터 유발되는 합병증의 치료를 위하여 투여될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 클로스트리듐 디피실 결장염, 또는 클로스트리듐 디피실 결장염으로부터 유발되는 합병증의 치료를 위하여 투여될 수 있다.

[0055] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은, 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 투여 또는 기타 장용 경로를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 다수의 투여 경로에 의해 대상체, 예컨대, 인간에게 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 위장관에 직접 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 위에 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 소장에 투여된다. 소정의 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 경구로 또는 직접 주입에 의해 전달된다. 본 명세서에 개시된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 단일 투여 경로에 의해 투여된다. 본 명세서에 개시된 방법의 몇몇 실시형태에 있어서, 조성물은 다수 투여 경로에 의해 투여된다.

키트

[0057] 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물의 성분들은 키트 내에 제공되고, 여기서 성분들 중 하나 이상은 단일 조성물 중의 성분들을 배합하라는 설명서와 함께 별도의 패키지 또는 용기 내에 수용된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는, 성분들을 포함하는 액체, 예컨대, 수성 제형을 생성하기 위하여, 물과 같은 액체 담체 중에 성분들을 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 경우에, 본 명세서에 개시된 조성물의 성분들은 액체, 예컨대, 수성 제형을 생성하기 위하여, 물과 같은 담체 중에 이들을 재구성하라는 설명서와 함께 단일 패키지 또는 용기 내에 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물의 성분들은, 성분들 중 하나 이상의 별도의 패키지 또는 용기 내에 수용되고 그리고 물과 같은 액체가 또한 액체, 예컨대, 수성 제형을 생성하기 위하여 단일 주성물 중에 성분들과 액체 담체를 배합하라는 설명서와 함께, 키트 내에 별도의 패키지 또는 용기에 제공되는 키트로 제공된다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는, 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 허혈 또는 관류 저하를 치료하기 위하여, 대상체, 예컨대, 인간에게 본 명세서에 개시된 조성물 또는 제형을 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여하라는 설명서를 포함한다.

[0058] 소정의 구체적인 실시형태에 있어서, 키트는 별도의 용기에 패키징된 트라넥삼산 및 글루코스를 포함한다. 몇몇

실시형태에 있어서, 키트는 제1 용기에 트라넥삼산, 폴리에틸렌 글리콜 및 1종 이상의 전해질을, 그리고 제2 용기에 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 제1 용기에 트라넥삼산 및 폴리에틸렌 글리콜을, 그리고 제2 용기에 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 제1 용기에 트라넥삼산 및 전해질을, 그리고 제2 용기에 글루코스 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 제1 용기에 트라넥삼산을 그리고 제2 용기에 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜 및 전해질을 포함한다. 몇몇 경우에, 용기는 약제학적 제품의 분배를 위하여 적합한 임의의 형태로 그리고 임의의 적절한 패키징 물질로 제작되어 있다.

[0059]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에는 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질(여기서 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질 중 적어도 하나가 나머지 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질 중 적어도 하나와는 별도의 용기에 있음); 및 성분들인 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 단일 조성물로 배합하라는 설명서를 포함하는 키트가 개시되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 제1 용기에 트라넥삼산, PEG 및 1종 이상의 전해질을 그리고 제2 용기에 글루코스를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 트라넥삼산, PEG, 1종 이상의 전해질 및 글루코스를 배합하고 이들을 물에 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 50.3g의 PEG 3350, 약 5.7g의 황산나트륨, 약 1.7g의 중탄산나트륨, 약 1.5g의 염화나트륨 및 약 0.7g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 및 약 40g의 글루코스를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.8g의 트라넥삼산, 약 50.3g의 PEG 3350, 약 5.7g의 황산나트륨, 약 1.7g의 중탄산나트륨, 약 1.5g의 염화나트륨 및 약 0.7g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 약 40g의 글루코스를 포함하는 제2 용기, 및 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 물과 함께 1000ml로 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 32.5g의 PEG 3350, 약 4.0g의 황산나트륨, 약 1.2g의 중탄산나트륨, 약 1.0g의 염화나트륨 및 약 0.5g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 및 약 28g의 글루코스를 포함하는 제2 용기를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 약 7.5g의 트라넥삼산, 약 32.5g의 PEG 3350, 약 4.0g의 황산나트륨, 약 1.2g의 중탄산나트륨, 약 1.0g의 염화나트륨 및 약 0.5g의 염화칼륨을 포함하는 제1 용기, 약 28g의 글루코스를 포함하는 제2 용기, 및 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 물과 함께 700ml로 재구성하라는 설명서를 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 키트는 배합된 성분들을 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여하라는 설명서를 포함한다.

[0060]

시험

[0061]

몇몇 실시형태에 있어서, 본 명세서에 개시된 조성물은 쇼크, 자가소화, 다장기 장해, 외상, 패혈증 및 허혈의 치료에서 효능을 나타내는 동물 모델에서 시험된다. 이러한 동물 모델은 미니돼지 출혈성 쇼크 모델, 래트 출혈성 쇼크, 래트 상장간막동맥 폐색 쇼크, 복막 내에 맹장 물질의 배치에 의한 설치류 복막염 쇼크, 설치류 내독소 쇼크 모델, 및 슈도모나스 감염을 통해 확립된 박테리아 패혈증의 설치류 모델을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0062]

실시예

[0063]

실시예 1: 예시적인 조성물

[0064]

예시적인 조성물은 표 1 및 표 2에 기재되어 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 본 발명에 따른 조성물은 건조 분말 제형으로서 제조되고 표시된 바와 같이 재구성된다. 표 1은 물에 1000ml로 재구성하기 위한 조성물을 나타낸다. 표 2는 물에 700ml로 재구성하기 위한 조성물을 나타낸다. 몇몇 경우에, 재구성 시, 조성물은, 이를 필요로 하는 환자에게, 예컨대, 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 위장관으로 직접 투여된다.

표 1

성분	1000ml 용액에 대한 양(g)	1000ml 수용액 중 농도(중량%)
트라넥삼산	7.8 ± 10%	0.78 ± 10%
PEG 3350	50.3 ± 10%	5.03 ± 10%
황산나트륨	5.7 ± 10%	0.57 ± 10%
중탄산나트륨	1.7 ± 10%	0.17 ± 10%
염화나트륨	1.5 ± 10%	0.15 ± 10%
염화칼륨	0.7 ± 10%	0.07 ± 10%
글루코스	40 ± 10%	4.0 ± 10%

표 2

성분	700ml 용액에 대한 양(g)	700ml 수용액 중 농도(중량%)
트라넥삼산	7.5 ± 10%	1.1 ± 10%
PEG 3350	32.5 ± 10%	4.6 ± 10%
황산나트륨	4.0 ± 10%	0.57 ± 10%
중탄산나트륨	1.2 ± 10%	0.17 ± 10%
염화나트륨	1.0 ± 10%	0.15 ± 10%
염화칼륨	0.5 ± 10%	0.07 ± 10%
글루코스	28 ± 10%	4.0 ± 10%

[0067] 실시예 2: 위관 영양법을 통해 투여된 제형을 이용한 상장간막동맥 폐색(SMAO) 쇼크 연구

SMAO 모델은 위관 영양법에 의해 투여된 경우 허혈 병태 하에 위장관의 구조 무결성(structural integrity)을 보존하기 위한 PEG 3350을 포함하는 대표적인 조성물(대표적인 제형 1) 및 PEG 3350 없는 비교 조성물(비교 제형 1)의 능력을 평가하는데 이용되었다.

[0069] 제형 제조

제형을 제조하는데 사용된 물질들 및 그들의 공급사를 표 3에 나타낸다. 사용된 모든 물질은 미국 약전(USP) 등급이었다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 대표적인 제형 1은 트라넥삼산, 전해질, PEG 3350 및 글루코스를 포함하고, 비교 제형 1은 트라넥삼산, 전해질 및 글루코스를 포함한다.

표 3

성분	대표적인 제형 1	비교 제형 1	공급사
트라넥삼산	0.043 g	0.043g	다이아이치산교사(Daiichi Sankyo)
PEG 3350	0.287g	0.0g	OTC 클리니컬 그레이드 미랄락스사(OTC clinical grade Miralax)
황산나트륨 (무수)	0.033g	0.033g	시그마- 알드리치사(Sigma-Aldrich)
중탄산나트륨	0.010g	0.010g	시그마-알드리치사
염화나트륨	0.009g	0.009g	시그마-알드리치사
염화칼륨	0.004g	0.004g	시그마-알드리치사
글루코스	0.229g	0.229g	시그마-알드리치사
물	3.629g	3.629g	멸균주사용수
총 용액	4.000ml	4.000ml	

[0072]

[0073] 래트 및 식이

360 내지 400그램의 체중을 지닌 수컷 위스타(WISTAR) 래트를 메사추세츠주의 월밍턴시에 소재한 샤를즈 리버라보라토리즈사(Charles River Laboratories)로부터 구입하였다. 모든 래트는 연구 기간을 통해서 2018 테클라드 글로벌(Teklad Global) 18% 단백질 설치류 식이(하를란사(Harlan), 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재) 및 물을 유지하였다.

[0075] 제형 투여

음식은 수술 전 저녁에 케이지로부터 제거하였다. 래트는 수술 전 저녁에 흠 케이지에 있으면서 식수에 마음대로 접근하게 하였다. 제형의 투여 동안, 래트는 제거되었고 4ml의 대표적인 제형 1 또는 비교 제형 1이 위관 영양법에 의해 제공되었다. 시험 제형의 투여 후, 래트는 그들의 흠 케이지로 되돌려보냈고 물에 마음대로 접근하게 하였다. 3시간의 기간 후에, 래트는 실험적으로 유도된 쇼크를 받도록 준비되었다.

[0077] 마취 및 수술전 준비

- [0078] 동물은 케타민/자일라진(75/4 mg/kg, I.M.)으로 마취시켰다. 추가의 마취제(케타민/자일라진 10% 초기 용량, I.M.)는 꼬리/발가락 꼬집기에 대한 반응에 따라서 나타낸 바와 같이 투여하였다. 마취는 실험 쇼크 기간을 통해서 유지되었다.
- [0079] 래트는 온도 제어된(물 순환 히트 펌프) 수술대에 앙와위로 고정되었다. 이 동물은 이 절차 전체를 통해서 37°C에서 유지되었다.
- [0080] 모든 수술 절차는 무균 수법을 이용해서 수행되었다. 위생천, 고온 멸균 기구, 및 수술 의류(가운, 마스크 및 장갑)가 사용되었다. 복부 및 좌측 서혜부 상의 수술 부위를 면도하고 베타다인에 이어서 70% 알코올로 세척하였다.
- [0081] *SMAO 절차*
- [0082] 마취 후, 상장간막동맥을 찾아서 끓어서(폐색시켜서) 장으로의 혈류를 방지하고 30분의 쇼크/관류 저하 기간을 개시하였다. 수술 부위는 전체 SMAO 쇼크 기간 동안 젖은 멸균 거즈로 덮었다. 30분의 기간 후, SMAO를 풀었다(폐색을 제거하였다). 2시간의 기간 동안 관류를 재개하고 나서 동물을 회생시켰다.
- [0083] *부검 및 조직학적 처리*
- [0084] 이어서 장을 양끝을 끓어서 수거하고, 30 게이지 바늘로 10% 중성 완충 포르말린 용액을 주입하고, 이 장을 10% 중성 완충 포르말린이 채워진 용기에 보관하였다.
- [0085] 포르말린에서 적어도 24시간의 인큐베이션 후에, 회장(소장의 대략 5/6 길이)의 대략 5cm×5cm 구획을 구조 분석을 위하여 절제하였다. 조직 샘플을 판지 뒤에 붙이고 절편화를 위하여 실장하였다. 비브라툼 시리즈 3000 절편 시스템(Vibratome Series 3000 sectioning system) 상에서 15 내지 20 마이크론 두께의 장 횡절편을 작성하였다. 자유 부상 절편을 물에 하룻밤 세척하여 포르말린을 제거하였다. 이 절편을 이어서 알시안 블루(Alcian blue)(pH 2.5)(다이아그노스틱 바이오시스템즈사(Diagnostic BioSystems), 카탈로그 번호 KT 003)로 염색하고 분석을 위하여 슬라이드 상에 실장하였다.
- [0086] *조직 분석*
- [0087] 라이츠 벳츨라 디아룩스(Leitz Wetzlar Dialux) 20 현미경(벳츨라사(Wetzlar), 서독에 소재) 및 20X 대물렌즈를 사용해서 조직 절편을 화상화하였다. 조직의 스틸 화상을 소프트웨어가 포함된 스팟 인사이트 기가비트 카메라(Spot Insight Gigabit Camera) 모델 번호 35.2(다이아그노스틱 인스투루먼츠사(Diagnostic Instruments, Inc.))(미시건주의 스텔링 헤이츠시에 소재)를 사용해서 캡쳐하였다. 화상들은 압축을 이용하는 일 없이 티프(TIFF) 파일로 저장하였다. 화상을 포토샵 엘러먼츠 13(Photoshop Elements 13)에 로딩하고 증대시켜 융모의 윤곽을 침예화하였다. 융모에 대한 손상의 정도를 정량화하기 위하여, 융모는 이하의 기준을 충족하는 경우에 손상으로서 분류되었다:
- 1) 융모 선단이 융모의 임의의 부분에 대해서 파손되거나 구조적으로 손상되었거나; 또는
 - 2) 배상 세포(통상 오염된 청색)가 기저부로부터 융모 선단까지 실체적으로 존재하지 않는다(오염이 없는 배상 세포가 3개 이하임).
- [0088] 포토샵 텍스트 툴(Photoshop Text tool)을 이용해서 각 조직 횡단면에 대해서 각 개별의 융모에 근접하여 n(손상이 없는 것) 또는 d(손상된 것)를 배치하였다. 손상의 판정이 결정적이 아닌 경우, 융모는 분석으로부터 배제하였다. 이들 결정적이 아닌 융모는 분석된 총 융모의 5% 미만이었다. 확인방법을 입증하는 화상은 도 1에 있고, 이것은 장용 제형으로 처리된 래트로부터 소장의 횡단면을 나타낸다. 건강한 융모는 n으로 표시되고, 손상된 융모는 d로 표시되었다.
- [0089] *결과*
- [0090] 총 8마리의 래트를 시험하였다. 4마리에 위관 영양법에 의해 대표적인 제형 1을 공급하고, 4마리의 래트에 위관 영양법에 의해 비교 제형 1을 공급하였다. 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 융모의 대표적인 현미경 사진은 도 2a 및 도 2b에 표시되어 있다. 도 2a는 대표적인 제형 1로 처리된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 2a에서의 융모는, 융모의 전체 길이가 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸여 있으므로, 건강하고 구조적으로 온전하게 보인다. 도 2b는 비교 제형 1로 처리된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 2b에서의 융모는 융모 선단이 소실되고 비정형 배상 세포가 오염된 상태의 구조적으로 손상된 것으로 보인다.

[0093] 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 구조적으로 온전한 용모의 정량화는 표 4 및 표 5와 도 3에 표시되어 있다. 표 4는 구조적으로 온전한 용모의 정량화를 위한 개별적인 래트 데이터를 나타낸다. 표 5는 제형의 투여 및 쇼크 유도 후에 관찰된 전체 온전한 용모 및 손상된 용모를 요약하고 있다. 도 3은 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 래트 당 온전한 용모의 평균 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 1을 공급받은 모든 래트에 대해서는 92.6%의 용모가 온전하였던 반면, 비교 제형 1을 공급받은 모든 래트에 대해서는 단지 52.8%의 용모만이 온전하였다. 이들 결과는 표 5에서 관찰된 전체 용모로부터 계산된 평균값과 일치한다.

표 4

대표적인 제형 I로 처리된 래트	온전한 용모 %	비교 제형 I로 처리된 래트	온전한 용모 %
래트 #11	90.9%	래트 #12	50.9%
래트 #13	90.2%	래트 #15	48.9%
래트 #14	91.3%	래트 #16	48.8%
래트 #18	97.9%	래트 #17	62.5%
평균	92.6%	평균	52.8%
SEM (+/-)	1.8%	SEM (+1-)	3.3%

표 5

	대표적인 제형 1로 처리된 래트	비교 제형 1로 처리된 래트
온전한 용모의 수	176	94
손상된 용모의 수	14	85
총 용모	190	179
온전한 %	92.6%	52.5%

[0096] 실시예 3: 직접 경장 주사를 통해 투여된 제형에 의한 SMAO 쇼크 연구

[0097] SMAO 모델은, 직접 장관 주사에 의해 투여된 경우 허혈 병태 하에 위장관의 구조 무결성을 보존하기 위한 글루코스를 포함하는 대표적인 조성물(대표적인 제형 2) 및 글루코스 없는 비교 조성물(비교 제형 2)의 능력을 평가하는데 이용되었다.

[0098] 제형 제조

[0099] 제형을 제조하는데 사용된 물질들 및 그들의 공급사를 표 6에 나타낸다. 사용된 모든 물질은 미국 약전 등급이었다. 표 6에 나타낸 바와 같이, 대표적인 제형 2는 트라넥삼산, 전해질, PEG 3350 및 글루코스를 포함하고, 비교 제형 2는 트라넥삼산, 전해질 및 PEG 3350을 포함한다.

표 6

성분	대표적인 제형 2	비교 제형 2	공급사
트라넥삼산	0.182g	0.182g	다이아치산교사
PEG 3350	1.222g	1.222g	OTC 클리니컬 그레이드 미랄락스사
황산나트륨 (무수)	0.138g	0.138g	시그마-알드리치사
중탄산나트륨	0.041g	0.041g	시그마-알드리치사
염화나트륨	0.036g	0.036g	시그마-알드리치사
염화칼륨	0.017g	0.017g	시그마-알드리치사
글루코스	0.971g	0.0g	시그마-알드리치사
물	15.412g	15.412g	멸균주사용수
총 용액	17.000ml	17.000ml	

[0101] 래트 및 식이

[0102] 360 내지 400그램의 체중을 지닌 수컷 위스타 래트를 메사추세츠주의 월밍턴시에 소재한 샤를즈 리버 라보라토리즈사로부터 구입하였다. 모든 래트는 연구 기간을 통해서 2018 테클라드 글로벌 18% 단백질 설치류 식이(하를

란사, 미국 캘리포니아주의 샌디에이고시에 소재) 및 물을 유지하였다.

[0103] 제형 투여

[0104] 음식은 수술 전 저녁에 케이지로부터 제거하였다. 래트는 수술 전 저녁에 흠 케이지에 있으면서 식수에 마음대로 접근하게 하였다. 마취 후, 소장의 분리를 위하여 복부의 중간에서 절제를 행하였다. 래트에게 30 게이지 바늘을 이용해서 장 내로 직접 주사에 의해 대표적인 제형 2 또는 비교 제형 2의 17mℓ를 투여하였다. 제형의 투여 동안, 래트는 SMAO 절차를 통해서 실험적으로 유도된 쇼크를 받았다.

[0105] 마취 및 수술전 준비

[0106] 동물은 케타민/자일라진(75/4 mg/kg, I.M.)으로 마취시켰다. 추가의 마취제(케타민/자일라진 10% 초기 용량, I.M.)는 꼬리/발가락 꼬집기에 대한 반응에 따라서 나타낸 바와 같이 투여하였다. 마취는 실험 쇼크 기간을 통해서 유지되었다.

[0107] 래트는 온도 제어된(물 순환 히트 펌프) 수술대에 앙와위로 고정되었다. 이 동물은 이 절차 전체를 통해서 37°C에서 유지되었다.

[0108] 모든 수술 절차는 무균 수법을 이용해서 수행되었다. 위생천, 고온 멸균 기구, 및 수술 의류(가운, 마스크 및 장갑)가 사용되었다. 복부 및 좌측 서혜부 상의 수술 부위를 면도하고 베타다인에 이어서 70% 알코올로 세척하였다.

[0109] SMAO 절차

[0110] 이 모델을 개시시키기 위하여, 마취 후, 상장간막동맥을 찾아내어 묶어서(폐색시켜서) 장으로의 혈류를 방지하고 30분의 쇼크/관류 저하 기간을 개시시켰다. 수술 부위는 전체 SMAO 쇼크 기간 동안 젖은 멸균 거즈로 덮었다. 30분의 기간 후, SMAO를 풀었다(폐색을 제거하였다). 2시간의 기간 동안 관류를 재개하고 나서 동물을 회생시켰다.

[0111] 부검 및 조직학적 처리

[0112] 이어서장을 양끝을 묶어서 수거하고, 30 게이지 바늘로 10% 중성 완충 포르말린 용액을 주입하고, 이장을 10% 중성 완충 포르말린이 채워진 용기에 보관하였다.

[0113] 포르말린에서 적어도 24시간의 인큐베이션 후에, 회장(소장의 대략 5/6 길이)의 대략 5cm×5cm 구획을 구조 분석을 위하여 절제하였다. 조직 샘플을 판지 뒤에 붙이고 절편화를 위하여 실장하였다. 비브라톱 시리즈 3000 절편 시스템 상에서 15 내지 20 마이크론 두께의 장 횡절편을 작성하였다. 자유 부상 절편을 물에 하룻밤 세척하여 포르말린을 제거하였다. 이 절편을 이어서 알시안 블루(pH 2.5)(다이아그노스틱 바이오시스템즈사, 카탈로그 번호 KT 003)로 염색하고 분석을 위하여 슬라이드 상에 실장하였다.

[0114] 조직 분석

[0115] 라이즈 벳츨라 다이아룩스 20 현미경(벳츨라사, 서독에 소재) 및 20X 대물렌즈를 사용해서 조직 절편을 화상화하였다. 조직의 스틸 화상을 소프트웨어가 포함된 스팟 인사이트 기가비트 카메라 모델 번호 35.2(다이아그노스틱 인스투루먼츠사)(미시건주의 스텔링 헤이츠시에 소재)를 사용해서 캡처하였다. 화상들은 압축을 이용하는 일 없이 티프(TIFF) 파일로 저장하였다. 화상을 포토샵 엘러먼츠 13에 로딩하고 증대시켜 융모의 윤곽을 첨예화하였다. 융모에 대한 손상의 정도를 정량화하기 위하여, 융모는 이하의 기준을 충족하는 경우에 손상으로서 분류되었다:

[0116] 1) 융모 선단이 융모의 임의의 부분에 대해서 파손되거나 구조적으로 손상되었거나; 또는

[0117] 2) 배상 세포(통상 오염된 청색)가 기저부로부터 융모 선단까지 실제적으로 존재하지 않는다(오염이 없는 배상 세포가 3개 이하임).

[0118] 포토샵 텍스트 툴을 이용해서 각 조직 횡단면에 대해서 각 개별의 융모에 근접하여 n(손상이 없는 것) 또는 d(손상된 것)를 배치하였다. 손상의 판정이 결정적이 아닌 경우, 융모는 분석으로부터 배제하였다. 이들 결정적이 아닌 융모는 분석된 총 융모의 5% 미만이었다. 확인방법을 입증하는 화상은 도 1에 있고, 이것은 장용 제형으로 처리된 래트로부터 소장의 횡단면을 나타낸다. 건강한 융모는 n으로 표시되고, 손상된 융모는 d로 표시되었다.

[0119] 결과

총 8마리의 래트를 시험하였다. 4마리에 위관 영양법에 의해 대표적인 제형 2를 공급하고, 4마리의 래트에 위관 영양법에 의해 비교 제형 2를 공급하였다. 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 용모의 대표적인 현미경 사진은 도 4a 및 도 4b에 표시되어 있다. 도 4a는 대표적인 제형 2로 처치된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 4a에서의 용모는, 용모의 전체 길이가 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸여 있으므로, 건강하고 구조적으로 온전하게 보인다. 도 4b는 비교 제형 2로 처치된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 4b에서의 용모는 용모 선단이 소실되고 비정형 배상 세포가 오염된 상태의 구조적으로 손상된 것으로 보인다.

[0121] 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 구조적으로 온전한 용모의 정량화는 표 7 및 표 8과 도 5에 표시되어 있다. 표 7은 구조적으로 온전한 용모의 정량화를 위한 개별적인 래트 데이터를 나타낸다. 표 8은 제형의 투여 및 쇼크 유도 후에 관찰된 전체 온전한 용모 및 손상된 용모를 요약하고 있다. 도 5는 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 래트 당 온전한 용모의 평균 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 2를 공급받은 모든 래트에 대해서는 83.4%의 용모가 온전하였던 반면, 비교 제형 2를 공급받은 모든 래트에 대해서는 단지 51.3%의 용모만이 온전하였다. 이를 결과는 표 8에서 관찰된 전체 용모로부터 계산된 평균값과 일치한다.

표 7

대표적인 제형 2로 처치된 래트	온전한 용모 %	비교 제형 2로 처치된 래트	온전한 용모 %
래트 #1	85.3%	래트 #2	46.3%
래트 #4	88.2%	래트 #3	54.1%
래트 #6	76.0%	래트 #5	51.3%
래트 #8	84.2%	래트 #7	53.7%
평균	83.4%	평균	51.3%
SEM (+/-)	2.6%	SEM (+/-)	1.8%

표 8

	대표적인 제형 2로 처치된 래트	비교 제형 2로 처치된 래트
온전한 용모의 수	110	106
손상된 용모의 수	21	102
총 용모	131	208
온전한 %	84.0%	51.0%

[0124] 실시예 4: 직접 위 주입을 통해 투여된 제형에 의한 출혈성 쇼크 연구

[0125] 출혈성 쇼크 모델은 직접 위 주입에 의해 투여된 경우 출혈성 병태 하에 위장관의 구조 무결성을 보존하기 위한 PEG 3350을 포함하는 대표적인 조성물(대표적인 제형 3) 및 PEG 3350 없는 비교 조성물(비교 제형 3)의 능력을 평가하는데 이용되었다.

[0126] 제형 제조

[0127] 제형을 제조하는데 사용된 물질들 및 그들의 공급사를 표 9에 나타낸다. 사용된 모든 물질은 미국 약전 등급이었다. 표 9에 나타낸 바와 같이, 대표적인 제형 3은 트라넥삼산, 전해질, PEG 3350 및 글루코스를 포함하고, 비교 제형 3은 트라넥삼산, 전해질 및 글루코스를 포함한다.

표 9

성분	대표적인 제형 3	비교 제형 3	공급사
트라넥삼산	0.043g	0.043g	다이이치산교사
PEG 3350	0.287g	0.0g	OTC 클리니컬 그레이드 미랄락스사
황산나트륨 (무수)	0.033g	0.033g	시그마-알드리치사
중탄산나트륨	0.010g	0.010g	시그마-알드리치사
염화나트륨	0.009g	0.009g	시그마-알드리치사

염화칼륨	0.004g	0.004g	시그마-알드리치사
글루코스	0.229g	0.229g	시그마-알드리치사
물	3.629g	3.629g	멸균주사용수
총 용액	4.0000ml	4.0000ml	

[0129] 래트 및 식이

320 내지 400그램의 체중을 지닌 수컷 위스타 래트를 메사추세츠주의 월밍턴시에 소재한 샤를즈 리버 라보라토리즈사로부터 구입하였다. 모든 래트는 연구 기간을 통해서 샤를즈 리버 라보라토리즈사 사료를 유지하였고 물이 자유로이 공급되었다.

[0131] 제형 투여

음식은 수술 전 저녁에 케이지로부터 제거하였다. 카테터의 설치 후에, 위장의 분리를 위하여 복부에서 작은 피부 절제를 행하였다. 출혈성 쇼크 절차를 통해서 쇼크를 실험적으로 유도한 후의 안정화 후에, 래트에게 위의 중간 내로 직접 주사를 통해서 대표적인 제형 3 또는 비교 제형 3을 4ml 투여하였다.

[0133] 마취 및 수술전 준비

동물은 케타민(75 mg/kg, I.M.)으로 마취시켰다. 마취는 실험 쇼크 기간을 통해서 유지되었다.

[0135] 래트는 온도 제어된(물 순환 히트 펌프) 수술대에 앙와위로 고정되었다. 이 동물은 이 절차 전체를 통해서 37°C에서 유지되었다. 활력 징후(전신 혈압 또는 호흡률, 체온)는 이 절차 전체를 통해서 모니터링하였다.

[0136] 모든 수술 절차는 무균 수법을 이용해서 수행되었다. 위생천, 고온 멸균 기구, 및 수술 의류(가운, 마스크 및 장갑)가 사용되었다. 복부 및 좌측 서혜부 상의 수술 부위를 면도하고 베타다인에 이어서 70% 알코올로 세척하였다.

[0137] 출혈성 쇼크 절차

[0138] 이 모델을 개시시키기 위하여, 래트를 케타민(75 mg/kg, I.M.)으로 마취시켰다. 복부 및 서혜부 영역을 면도하고 알코올로 소독하였다. 우측 대퇴동맥을 캐뉼러로 고정하였다. 수술 부위는 전체 출혈성 쇼크 기간 동안 젖은 멸균 거즈로 덮었다. 출혈성 쇼크는 혈액량의 감소(6% 체중에 기초하여 약 40%의 전체 혈액량)에 의해 개시되어 2시간의 기간 동안 35 mmHg의 혈압(47.58 cm H₂O)을 달성하였다. 요약하면, 각 래트는 최소 농도의 헤파린 나트륨(0.5 USP 단위/6% 체중으로서 추정되는 혈액량 ml)으로 헤파린처리하여 이 절차 동안 혈액 응고를 방지하였다. 우측 대퇴동맥에 10cc 시린지를 연결하였다. 약 6ml의 혈액을 약 5 내지 10분의 기간 동안 대퇴동맥으로부터 빼내었다. 이어서 시린지를 래트 신체 높이 위쪽의 47.58cm에 배치하였다. 이 시린지는 혈압을 47.58 cm H₂O(35 mm Hg)에서 자동적으로 조절하는 혈액 저장소로서 역할하였다. 혈압이 47.58 cm H₂O보다 높다면, 혈액 저장소에 혈액을 흐르게 하였다. 혈압이 47.58 cm H₂O 아래이면, 혈액 저장소로부터의 혈액을 혈류 순환에 주입하였다. 일단 평균 동맥 압력(MAP)이 안정화되었다면, 대표적인 제형 3 또는 비교 제형 3을 위의 중간에 주입하였다.

[0139] 부검 및 조직학적 처리

[0140] 이어서 장을 양끝을 묶어서 수거하고, 30 게이지 바늘로 10% 중성 완충 포르말린 용액을 주입하고, 이 장을 10% 중성 완충 포르말린이 채워진 용기에 보관하였다.

[0141] 포르말린에서 적어도 24시간의 인큐베이션 후에, 회장(소장의 대략 5/6 길이)의 대략 5cm×5cm 구획을 구조 분석을 위하여 절제하였다. 조직 샘플을 판지 뒤에 붙이고 절편화를 위하여 실장하였다. 비브라톱 시리즈 3000 절편 시스템 상에서 15 내지 20 마이크론 두께의 장 횡절편을 작성하였다. 자유 부상 절편을 물에 하룻밤 세척하여 포르말린을 제거하였다. 이 절편을 이어서 알시안 블루(pH 2.5)(다이아그노스틱 바이오시스템즈사, 카탈로그 번호 KT 003)로 염색하고 분석을 위하여 슬라이드 상에 실장하였다.

[0142] 조직 분석

[0143] 라이츠 벳즐라 다이아룩스 20 현미경(벳즐라사, 서독에 소재) 및 20X 대물렌즈를 사용해서 조직 절편을 확장화 하였다. 조직의 스틸 화상을 소프트웨어가 포함된 스팟 인사이트 기가비트 카메라 모델 번호 35.2(다이아그노스틱 인스튜루먼츠사)(미시건주의 스텔링 헤이츠시에 소재)를 사용해서 캡처하였다. 화상들은 압축을 이용하는 일

없이 티프(TIFF) 파일로 저장하였다. 화상을 포토샵 엘러먼츠 13에 로딩하고 증대시켜 융모의 윤곽을 첨예화하였다. 융모에 대한 손상의 정도를 정량화하기 위하여, 융모는 이하의 기준을 충족하는 경우에 손상으로서 분류되었다:

[0144] 1) 융모 선단이 융모의 임의의 부분에 대해서 파손되거나 구조적으로 손상되었거나; 또는

[0145] 2) 배상 세포(통상 오염된 청색)가 기저부로부터 융모 선단까지 실제적으로 존재하지 않는다(오염이 없는 배상 세포가 3개 이하임).

[0146] 포토샵 텍스트 툴을 이용해서 각 조직 횡단면에 대해서 각 개별의 융모에 근접하여 n(손상이 없는 것) 또는 d(손상된 것)를 배치하였다. 손상의 판정이 결정적이 아닌 경우, 융모는 분석으로부터 배제하였다. 이를 결정적이 아닌 융모는 분석된 총 융모의 5% 미만이었다. 확인방법을 입증하는 화상은 도 1에 있고, 이것은 장용 제형으로 처리된 래트로부터 소장의 횡단면을 나타낸다. 건강한 융모는 n으로 표시되고, 손상된 융모는 d로 표시되었다.

[0147] 결과

[0148] 총 8마리의 래트를 시험하였다. 4마리의 래트에 직접 위 주입에 의해 대표적인 제형 3을 공급하고, 4마리의 래트에 직접 위 주입에 의해 비교 제형 3을 공급하였다. 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 융모의 대표적인 현미경 사진은 도 6a 및 도 6b에 표시되어 있다. 도 6a는 대표적인 제형 3으로 처리된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 6a에서의 융모는, 융모의 전체 길이가 가시적이고 배상 세포 내에 완전히 둘러싸여 있으므로, 건강하고 구조적으로 온전하게 보인다. 도 6b는 비교 제형 3으로 처리된 래트의 소장의 횡단면을 나타낸다. 도 6b에서의 융모는 구조적으로 손상된 것으로 보인다.

[0149] 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 구조적으로 온전한 융모의 정량화는 표 10 및 표 11과 도 7에 표시되어 있다. 표 10은 구조적으로 온전한 융모의 정량화를 위한 개별적인 래트 데이터를 나타낸다. 표 11은 제형의 투여 및 쇼크 유도 후에 관찰된 전체 온전한 융모 및 손상된 융모를 요약하고 있다. 도 7은 제형의 투여 및 쇼크 유도 후 래트당 온전한 융모의 평균 퍼센트를 나타낸다. 대표적인 제형 3을 공급받은 모든 래트에 대해서는 88.8%의 융모가 온전하였던 반면, 비교 제형 3을 공급받은 모든 래트에 대해서는 단지 64.1%의 융모만이 온전하였다. 이들 결과는 표 11에서 관찰된 전체 융모로부터 계산된 평균값과 일치한다.

표 10

대표적인 제형 3으로 처리된 래트	온전한 융모 %	비교 제형 3으로 처리된 래트	온전한 융모 %
래트 #701	90.7%	래트 #802	65.6%
래트 #704	83.3%	래트 #805	66.7%
래트 #705	91.1%	래트 #806	62.7%
래트 #706	90.0%	래트 #807	61.5%
평균	88.8%	평균	64.1%
SEM (+/-)	1.8%	SEM (+/-)	1.2%

표 11

	대표적인 제형 3으로 처리된 래트	비교 제형 3으로 처리된 래트
온전한 융모의 수	171	105
손상된 융모의 수	23	59
총 융모	194	164
온전한 %	88.1%	64.0%

[0152] 실시예 5: 패혈증성 쇼크의 치료를 위한 임상 연구

[0153] 1차 목표

[0154] 이것은 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함하는 제형의 경장 투여가 위약과 비교해서 제28 일을 통해서 심혈관, 폐 또는 신장 대체 요법 없이 살아있는 일수를 증가시키는지의 여부를 결정하기 위한 패혈증성 쇼크 환자의 다기관, 무작위화, 이중맹검, 평행, 위약-대조 제2상 임상 연구이다.

[0155] 2차 목표

[0156] 이 연구의 2차 안전 목표는 패혈증성 쇼크 환자에서 실험적 조성물의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이다.

[0157] 적격성

[0158] 1. 복막/복부, 연조직, 혈액 또는 지역사회 획득성 폐 기원의 문서화된 또는 의심되는 패혈증의 첫번째 에피소드.

[0159] 2. SBP \leq 90 mmHg 또는 MAP \leq 65 mmHg에 대해서, 30mL/kg 결정상 또는 콜로이드상 등가물의 적절한 수액 소생에도 불구하고 승압제를 필요로 하는 패혈증성 쇼크를 지녀야만 함(즉, 적절한 수액 소생에도 불구하고 적절한 혈압을 유지하는 것이 불가능했어야만 함).

[0160] 3. 18세 내지 75세

[0161] 연구 설계

[0162] 연구는 4개 기간으로 구성된다:

[0163] • 선별: 이 기간은 환자가 복막/복부, 연조직, 혈액 또는 지역사회 획득성 폐 기원의 문서화된 또는 의심되는 패혈증을 지니고 정맥내 수액 소생에도 불구하고 적절한 혈압(BP, 승압제 지원 없이 심장수축기 BP[SBP] $>$ 90 mmHg 또는 평균 동맥 압력[MAP] $>$ 65)을 유지하는 것이 불가능한 경우에 시작된다. 경장 연구 약물 투여는 무작위화 4시간 이내 쇼크의 발생 후 늦어도 24시간까지 시작되어야 한다.

[0164] • 개입: 이 기간은 시험 제형 또는 위약의 첫 번째 투여에서 시작되어, 치료 지속 기간 전체를 통해서, 환자가 연구 약물을 섭취하는 것을 거절하거나, 퇴원 또는 사망할 때까지 8일까지 계속된다. 음식 또는 수분 제한은 없다. 그러나, 등록 후 처음 48시간 동안, 의사는 경장 영양을 지연시키도록 권장한다. 환자가 ICU로부터 이동하거나 여전히 입원 중이라면, 연구 약물 투여는 8회 용량이 투여될 때까지 계속되어야 한다.

[0165] • 개입후: 이 기간은 연구 약물 투여가 완결된 후에 시작되어, 연구일 제28일을 통해서 또는 환자가 퇴원 할 때까지(만약 28일 이전이라면) 계속된다. 환자가 연구일 제28일 전에 연구 입원으로부터 퇴원하였다면, 진료소 담당자가 환자의 생존 상태, 기관 지원 및 기능적 성과 평가를 얻기 위하여 환자 또는 대리인, 간병인, 가족, 의사, 또는 의료시설과 접촉할 것이다.

[0166] • 추적조사: 진료소 담당자는 제90일째의 생존 상태를 결정하기 위하여 환자, 대리인, 간병인, 가족, 또는 환자의 다른 의료 제공자와 접촉할 것이다.

[0167] 모든 무작위 추출된 환자는 선별 기간(무작위화 시간에 알려짐) 동안 최고 총 SOFA 점수에 의해; 이어서 첫 번째 락테이트 측정값과 (무작위화를 위하여 자격을 부여하는데 이용되는 적어도 4시간만큼 떨어져서) 그 후속의 락테이트 측정값 사이의 혈청 락테이트의 변화 퍼센트에 의해 계층화된 1:1 비의 두 치료군으로 나뉠 것이다.

[0168] 총 250명의 환자를 등록한다. 표 2에 나타낸 700mL 수용액 제형을 실험군의 환자에게 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여한다. 이 연구의 위약군의 환자에게는 트라넥삼산을 포함하지 않는 위약 용액 700mL를 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 공급한다. 1일 치료는 8 내지 24시간 기간에 걸쳐서 연속적으로 또는 간헐적으로 떨어져서 투여한다. 700mL의 실험 제품 또는 위약은 매 24시간마다 투여한다. 치료는, 사망 또는 퇴원이 없는 한, 연구일 제1일 내지 제8일에 매일 투여한다. 연구 제1일째의 초기 투여(주입)의 개시 시간에 따라서, 최종 투여는 연구일 제9일 내로 연장된다.

[0169] 효능 종점

[0170] 1차 효능 종점은 연구 제28일을 통해서 심혈관, 신장 또는 폐 장기 지원 없이 살아있는 일수이다. 환자는 장기 지원이 이하의 사용을 통해서 요구된다면 장기 지원을 지니는 것으로서 분류된다:

[0171] • 기계적 인공호흡;

[0172] • 적절한 BP를 유지하기 위한 승압제; 또는

- 신장 대체 요법.

[0174] 2차 효능 종점은 사망률이다: 사망일은 연구 제90일에 또는 전에 사망한 모든 환자에 대해서 기록될 것이다. 7 일, 28일 및 90일 사망률 및 생존률이 평가될 것이다.

결과

[0176] 표 2에 나타낸 수용액 제형은 실험군의 환자에 의해 안전하고 내약성이 양호하다. 실험군의 환자는 위약군의 환자에 비해서 연구 제28일을 통해서 심혈관, 신장 또는 폐 지지 없는 일수의 증가를 나타낸다. 실험군의 환자는 위약군의 환자의 사망률에 비해서 연구 제90일의 사망률의 감소를 나타낸다.

실시예 6: 심혈관 수술 후의 쇼크 및 다장기 기능장애의 치료를 위한 임상 연구

1차 목표

[0179] 이것은 고위험 심혈관 수술 전에 트라넥삼산, PEG, 글루코스 및 1종 이상의 전해질을 포함하는 제형의 경장 투여가 위약에 비해서 제14일 통해서 심혈관, 신장 또는 폐 기능장애 없이 살아있는 일수를 증가시키는지의 여부를 결정하기 위하여 다기관, 무작위화, 이중맹검, 평행, 위약-대조 제2상 임상 연구이다.

연구 설계

[0181] 모든 고위험 심혈관 수술 무작위 추출된 환자는 이하로 계층화된 1:1비의 2개 치료군으로 나뉠 것이다:

- 연령(64세 이하 또는 65세 이상);
- STS 심장 점수; 및
- 절차.

[0185] 이 연구는 4개 기간으로 구성된다:

- 선별 및 무작위화(4주를 초과하지 않음): 심혈관 수술 전.
- 개입: 수술전(제0일) 6 내지 12일에 연구 약물의 첫 번째 경장 투여에서 시작될 것이다. 치료는 (환자가 연구 약물을 섭취하는 것을 거절하거나, 퇴원 또는 사망할 때까지) 최소 7일 동안 계속되어야 한다. 몇몇 경우에, 계속된 장기 기능장애를 지닌 환자는 장기 기능장애가 지속되는 한 10일까지 동안 연구 약물을 유지한다.
- 입원 중 후개입: 연구 약물 투여가 중지된 후(제8일)에 시작될 것이고, 그리고 제14일을 통해서 또는 환자가 퇴원할 때까지 계속될 것이다.
- 추적조사: 환자는 제28일에 기능적 성과를 평가하기 위하여 전화로 접촉될 것이다.

[0190] 총 100명의 환자를 등록한다. 표 2에 표시된 700ml 수용액 제형 또는 트라넥삼산을 포함하지 않는 위약을, 제0 일 내지 제7일에 경구로 또는 비위, 구위, 비공장, 구공장, 비십이지장, 또는 경피내시경하 위루술 관 또는 카테터를 통해서 투여한다. 환자가 장기 기능장애를 계속해서 보인다면, 의사는 일부 사례에 대해서 최대 10일 동안 치료를 계속할 것이다. 환자, 조사자, 평가를 수행하는 사람 및 데이터 분석가는 데이터베이스가 로깅될 때 까지 무작위화 시간으로부터 치료의 동일성에 대해 맹검을 유지한다.

효능 종점

[0192] 1차 효능 종점은 제14일을 통해서 심혈관, 신장 또는 폐 장기 지원 없이 살아있는 일수이다. 환자는 장기 지원이 이하의 사용을 통해서 요구된다면 장기 지원을 필요로 하는 것으로서 분류된다:

- 기계적 인공호흡;
- 적절한 BP를 유지하기 위한 송압제; 또는
- 신장 대체 요법(헬액투석, 복막 투석 또는 연속 정맥 혈액여과).

[0196] 2차 효능 종점은 사망률이다: 사망일은 연구 제28일 및 제90일에 또는 전에 사망한 모든 환자에 대해서 기록될

것이다. 28일 및 90일 사망률 및 생존률이 평가될 것이다.

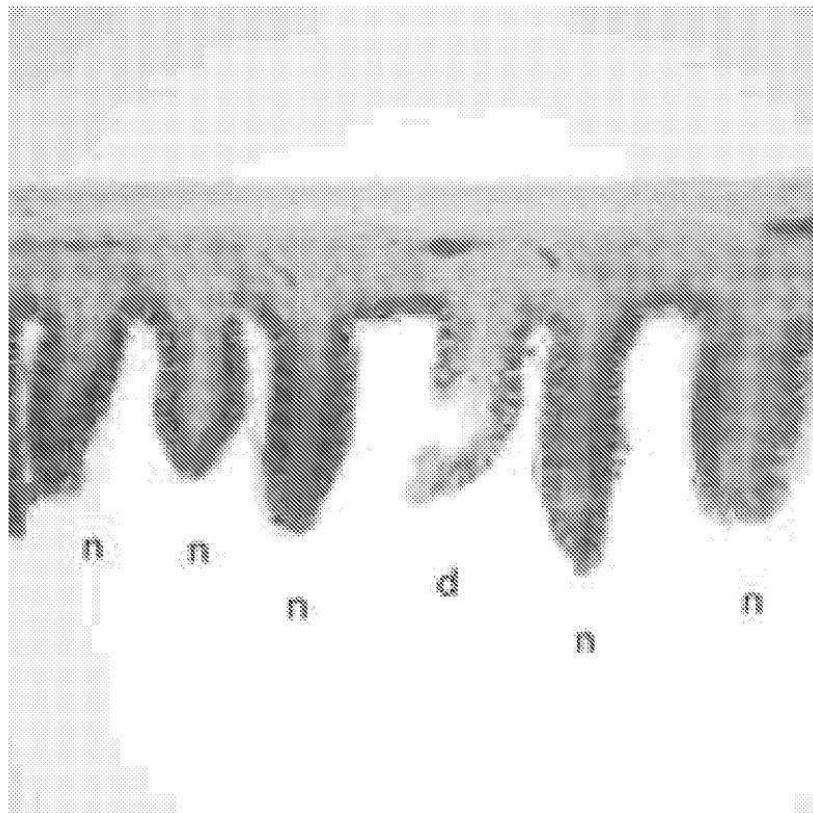
[0197] 결과

[0198] 표 2에 나타낸 수용액 제형은 실험군의 환자들에 의해 안전하고 내약성이 양호하다. 실험군의 환자는 위약에 비해서 14일을 통해서 심혈관, 신장, 또는 폐 기능장애 없이 살아 있는 일수의 증가를 나타낸다. 실험군의 환자는 위약군의 환자의 사망률에 비해서 연구 제90일의 사망률의 감소를 나타낸다.

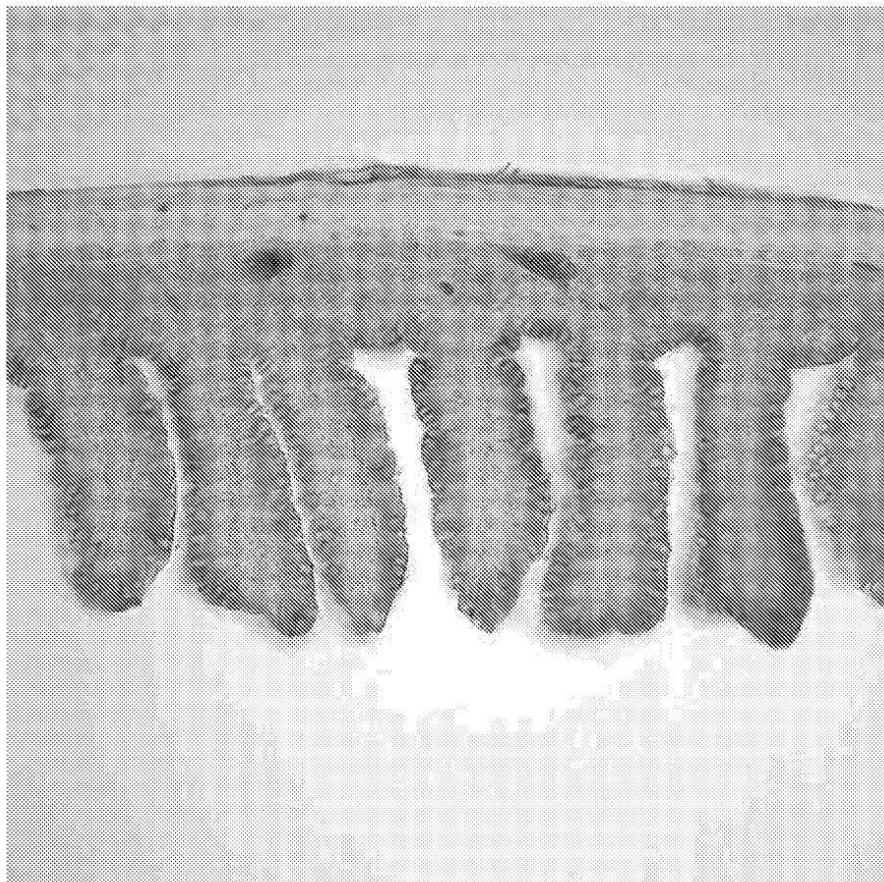
[0199] 본 명세서에서는 본 발명의 바람직한 실시형태를 나타내고 설명하였지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된 것임이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 다수의 변형, 변화 및 치환이 본 발명으로부터 벗어나는 일 없이 당업자에게 떠오를 것이다. 본 명세서에 기재된 본 발명의 실시형태에 대한 각종 대안이 본 발명을 실시함에 있어서 이용되는 것이 이해되어야 한다. 이하의 청구항들은 본 발명의 범위를 규정하고 이로써 이들 청구항 및 그들의 등가물 내의 방법 및 구조가 커버되는 것이 의도된다.

도면

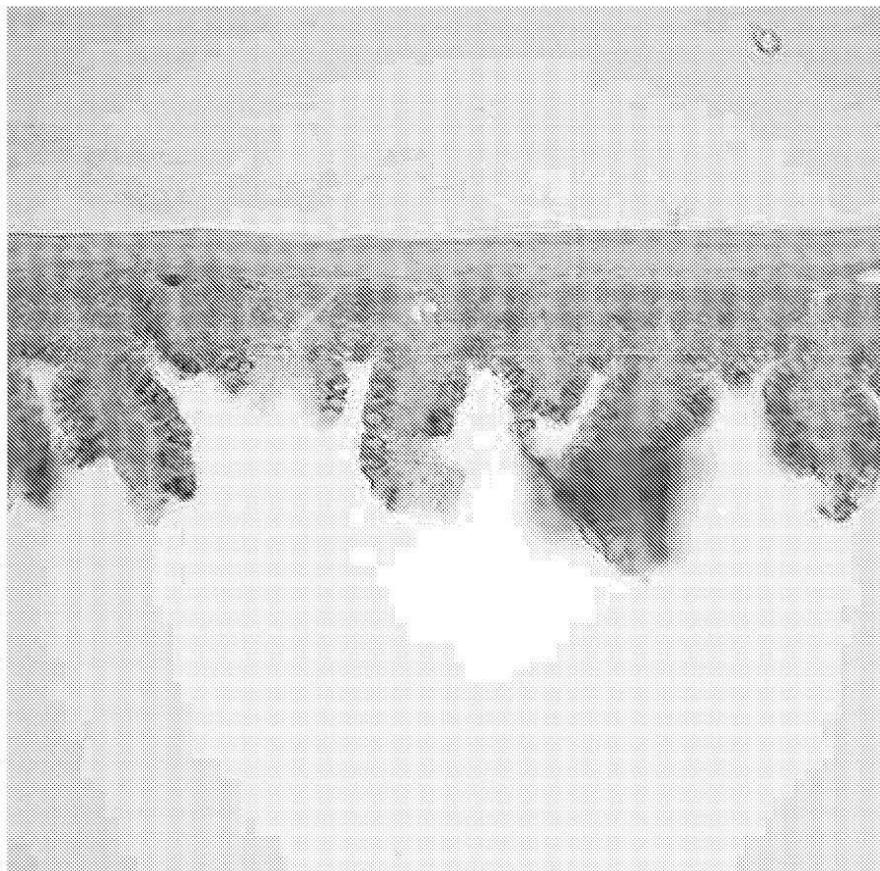
도면1



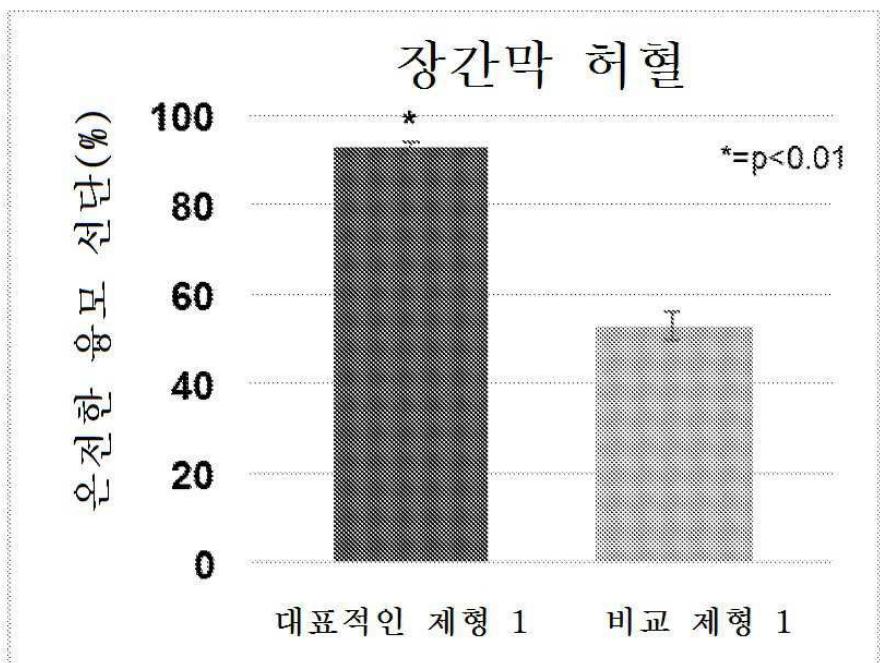
도면2a



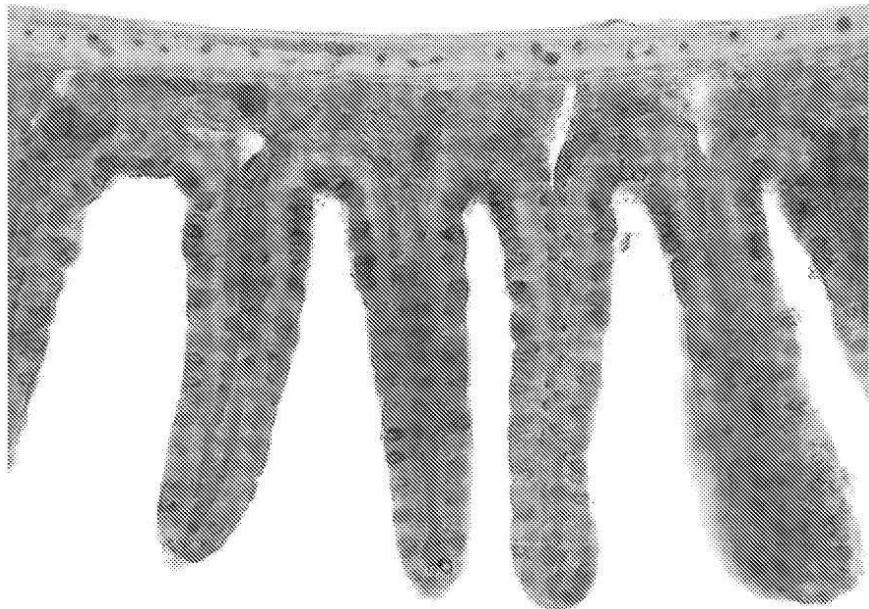
도면2b



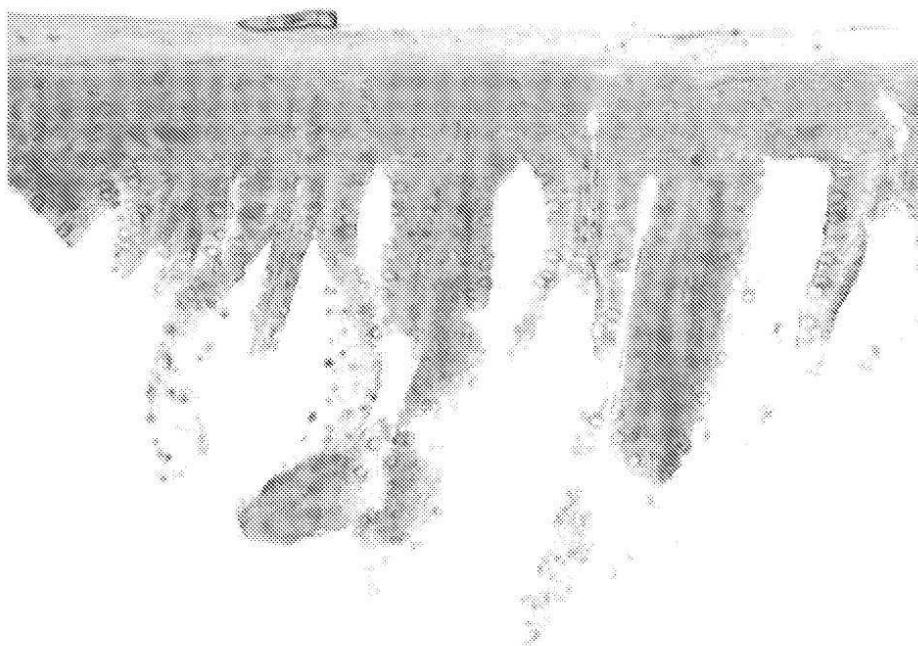
도면3



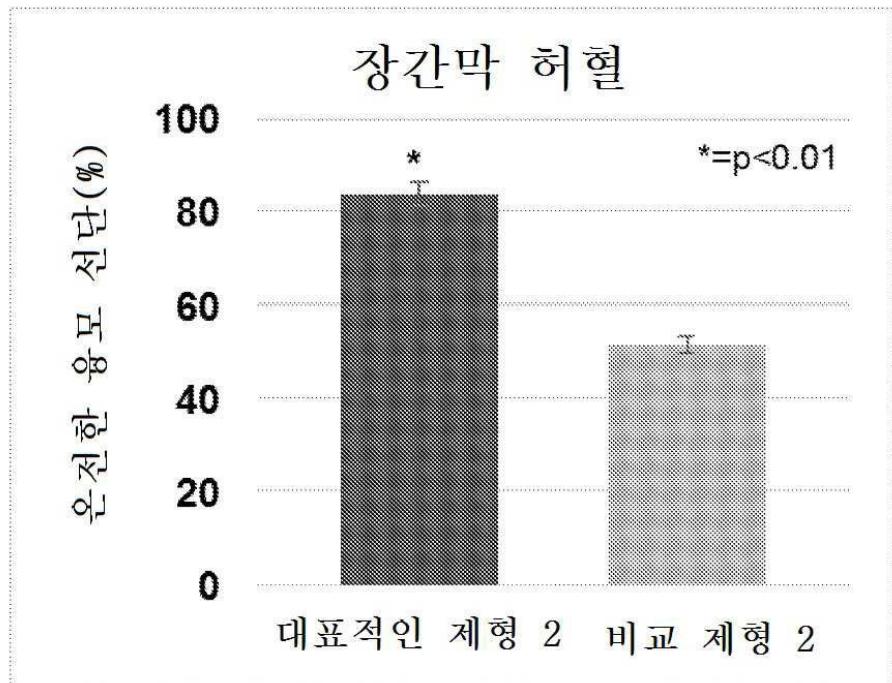
도면4a



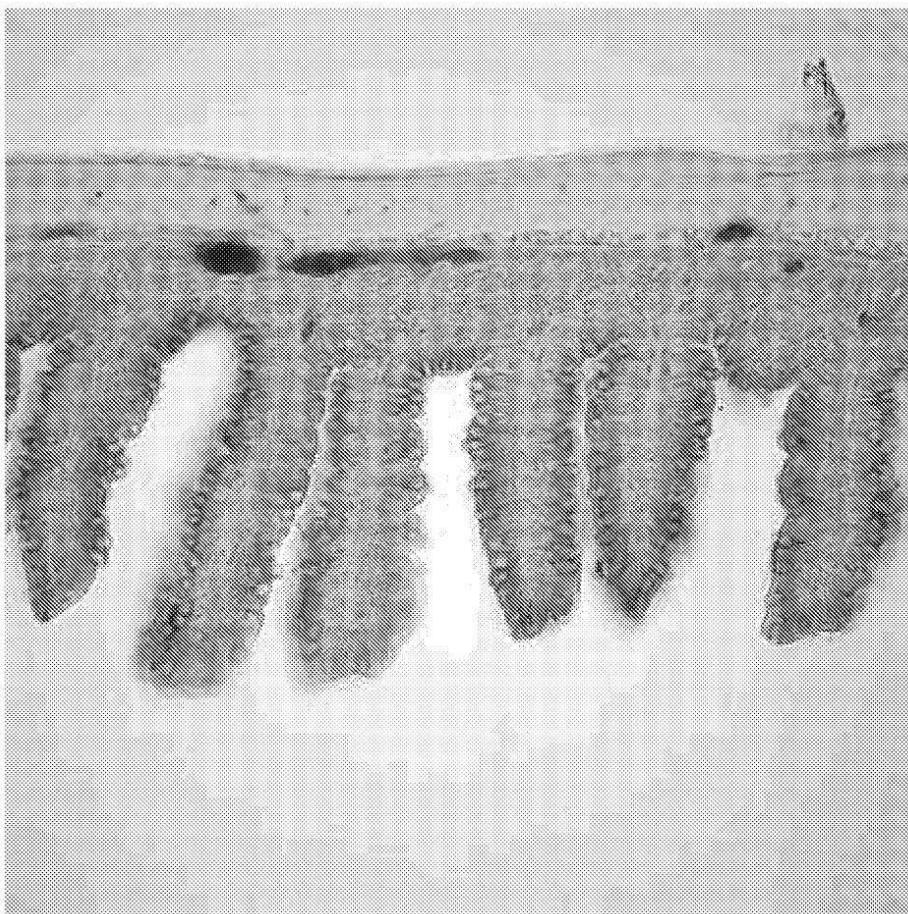
도면4b



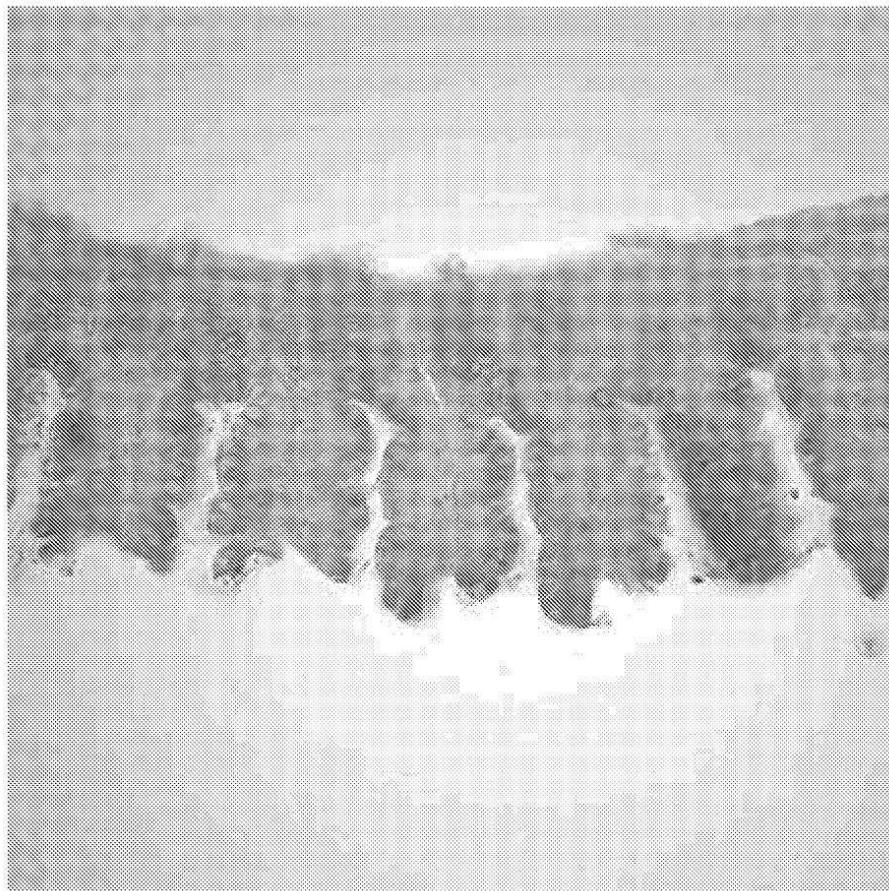
도면5



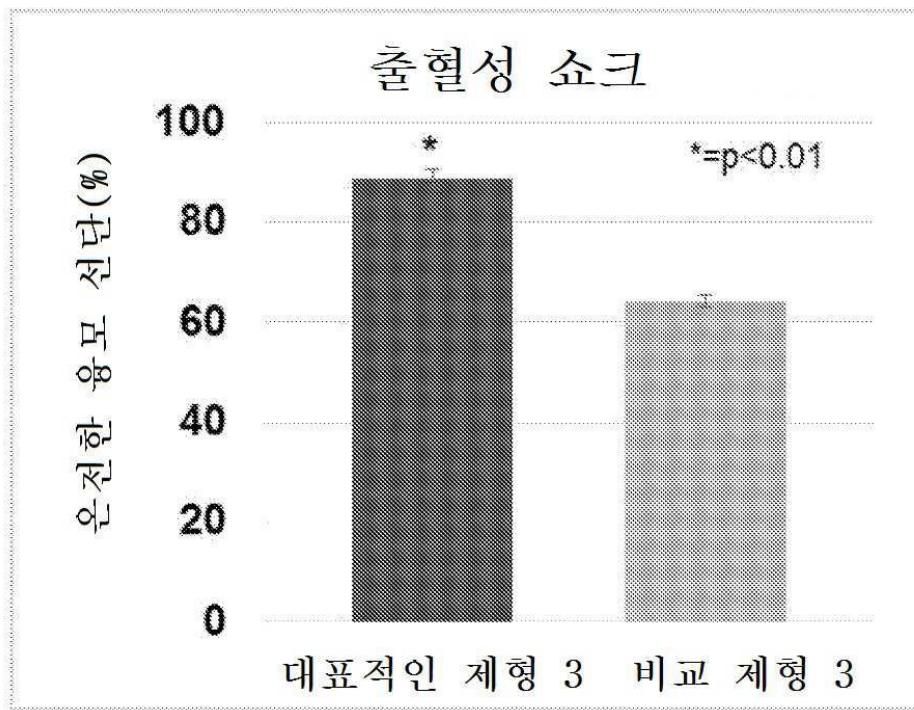
도면6a



도면6b



도면7



【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 18

【변경전】

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 포함하는 키트로서, 성분들 중 적어도 하나는 나머지 성분들 중 적어도 하나와는 별도의 용기에 있고, 2개의 별도의 용기를 단일 조성물로 배합하라는 설명서(instruction)를 포함하는 키트.

【변경후】

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 포함하는 키트로서, 성분들 중 적어도 하나는 나머지 성분들 중 적어도 하나와는 별도의 용기에 있고, 2개의 별도의 용기를 단일 조성물로 배합하라는 설명서(instruction)를 포함하는, 장내 음모 손상의 예방 또는 치료용 키트.