



등록특허 10-2449977



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월30일

(11) 등록번호 10-2449977

(24) 등록일자 2022년09월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/426 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/4164 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/426 (2013.01)

A61K 31/341 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-7004881(분할)

(22) 출원일자(국제) 2014년03월14일

심사청구일자 2021년03월19일

(85) 번역문제출일자 2021년02월18일

(65) 공개번호 10-2021-0021606

(43) 공개일자 2021년02월26일

(62) 원출원 특허 10-2020-7023569

원출원일자(국제) 2014년03월14일

심사청구일자 2020년08월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2014/027323

(87) 국제공개번호 WO 2014/152420

국제공개일자 2014년09월25일

(30) 우선권주장

61/782,608 2013년03월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Archives of Pathology Laboratory Medicine,
130, 362-367쪽(2006.03.) 1부.*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 9 항

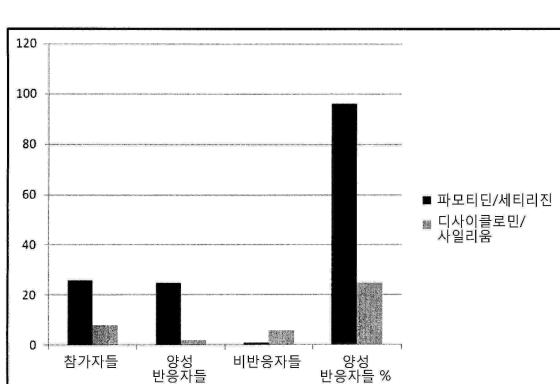
심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 설사 치료를 위한 방법 및 생산물

(57) 요 약

H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자 내 설사를 치료하는 방법.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4164 (2013.01)

A61K 31/495 (2013.01)

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/20 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 성분들:

- (1) 세티리진, 레보세티리진, 또는 이들의 혼합물; 및
- (2) 파모티딘;

을 포함하는, 환자의 설사 치료에 이용하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물이 세티리진을 포함하는 경우, 세티리진이 5 내지 20mg의 양으로 존재하고,

상기 조성물은 경구 투여 형태이며,

상기 환자는 마스토사이틱 장염(mastocytic enterocolitis)을 갖지 않는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 약제학적 조성물이 세티리진 및 파모티딘을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 단위 투여 형태(unit dosage form)를 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 적어도 하나의 정제 또는 캡슐을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 나트륨, 및 글루코스 또는 글루코스-함유 당류 (glucose-containing saccharide)를 추가로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 경구 수액 용액(oral rehydration solution)을 추가로 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 경구 투여 형태가 복수의 단위 투여 형태들(unit dosage forms)을 포함하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 설사는 분비성 설사, 삼투성 설사(osmotic diarrhea), 염증성 설사, 기능성 설사, 흡수불량적 설사, 약물 유발된 설사, 음식 과민증 설사 (food intolerance diarrhea) 및 IBS-D로 이루어진 군에서 선택된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 조성물이 파모티딘을 포함하고, 파모티딘이 10 내지 40 mg의 양으로 투여되는 것인, 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 2013년 3월 14일에 "설사 치료를 위한 방법 및 생산물"이라는 제목으로 제출된 미국 가출원 제 61/782,608호의 이익을 주장하며, 이의 전체 내용은 본 출원에 일치하지 않는 것을 제외하고, 참조로서 본원에 포함된다.

배경기술

[0003] 설사는 배변의 유체도 또는 빈번도가 증가되는 것으로 특징되는 일반적인 상태이다. 설사는, 증상이 가라앉을 때까지 잊어버린 유체와 전해질을 대체하도록 입원을 요구할 수 있는, 탈수와 전해질 이상을 유발할 수 있다. 지속적인, 비조절된 설사는 궁극적으로는 죽음을 초래할 수 있는, 심각한 영양실조, 전해질 불균형 및 탈수를 일으킬 수 있다. 급성적인 설사는 일반적으로 유체 및 전해질 대체, 식이요법 변경과 항설사제 또는 항미생물제제로 치료된다. 급성적인 설사의 합병증은, 특히, 근본적인 면역억제 (underlying immunosuppression) 또는 고령인 환자와 같은, 고-위험 군에게 심각한 질병의 원인이 될 수 있다. 항설사 치료는 또한 만성적인 설사를 갖는 환자에게도 요구된다. 주기적으로 만성적인 설사에 사용되는 경험적인 치료법은 다음을 포함한다: 변-변형 제제 (stool-modifying agents) (사일리움(psyllium) 및 섬유(fiber)와 같은), 항콜린 제제, 아편제 (opiates), 항미생물제 및 프로바이오틱스.

[0004] 만성적인 설사는, 예를 들면, 과민성 대장 증후군 (irritable bowel syndrome: IBS)와 같은, 만성적인 질환의 증상일 수 있다. 미국 내 만성적인 설사의 유병률 (prevalence)은 대략 5%로 평가되고 있다. IBS 단독은 미국 인구의 15 내지 20%에 영향을 미치는 것으로 평가되며, 모든 소화기 건강관리 비용의 적어도 30%를 차지한다. 많은 경우에 있어서, 만성적인 설사의 원인은 밝혀지지 않으며, 진단은 불확실하고, 경험적인 치료가 실패한다. 따라서, 설사의 원인이 밝혀지지 않은 환자에 있어서, 또는, 설사의 원인을 제거하기 위한, 치료를 받고 있는 환자 내 유체 손실과 배변을 부드럽게 감소시키거나 효과적으로 면추게 하는 항설사 제제의 필요성이 존재한다.

[0005] H1 및 H2 수용체 길항제는 항히스타민 (antihistamines)의 2 종류이다. H1 수용체 길항제들은, 만성적인 천식 환자와 두드러기 환자의 가려움증 완화, 알레르기성 결막염을 포함하는, 다양한 상태의 증상 치료에 사용된다.

세티리진과 같은, 새로운 H1 수용체 길항제는, 제2-세대 H1 수용체 길항제로 언급되며, 제1-세대 H1 수용체 길항제보다 말초적인 H1 수용체에 대하여 더 선택적이고, 이는 콜린성 수용체뿐 아니라 중추 및 말초 신경 시스템 H1 수용체 모두를 길항 작용한다(antagonize). 상기 선택성은, 진정제와 같은, 약 부작용의 발생을 크게 감소시키는 반면, 알레르기 상태의 효과적인 완화를 여전히 제공한다.

[0006] H2 수용체 길항제는 위산 역류 증상 또는 식도 역류 질환을 치료하는데 우선적으로 사용된다. H2 수용체 길항제는 위산의 생성을 감소시킨다. 종종 설사는 H2 수용체 길항제의 주요한 부작용으로 나열된다.

[0007] 제1-세대 H1 수용체 길항제, 디펜하이드라민(Diphenhydramine)은, H2 수용체 길항제, 시메티딘 또는 라니티딘 중 어느 하나와 함께, 급성적인 알레르기성 반응의 치료에 연구되어 왔다. 첫 번째 연구(Runge *et al.* "Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions" *Ann Emerg Med* (Mar. 1992) 21:237-242)에서, 환자들은, 300 mg 시메티딘과 플라시보, 50mg 디펜하이드라민과 플라시도, 또는 디펜하이드라민과 시메티딘 용액의 단일 정맥 내 투여로 치료되었다; 치료는 급성 두드러기에 효과적인 것으로 나타났다. 두 번째 연구 (Lin *et al.* "Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists" *Ann Emerg Med* (Nov. 2000) 36:462-468)에서, 환자들은, 50 mg 디펜하이드라민과 살린 또는 50 mg 디펜하이드라민 중 어느 하나와 50 mg 라니티딘 용액의 단일 비경구적 투여로 치료되었다; 상기 치료는 급성적인 알레르기성 증상에 효과적인 것으로 나타났다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009] 제1 측면에 있어서, 본 발명은 H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자 내 설사를 치료하는 방법이다. 바람직하게는, 상기 H1 수용체 길항제는 세티리진 (cetirizine)을 포함하고, 상기 H2 수용체 길항제는 파모티딘 (famotidine)을 포함한다.

[0010] 제2 측면에 있어서, 본 발명은 H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자 내 설사를 치료하는 방법이다. 바람직하게는, 상기 H2 수용체 길항제는 라니티딘 (ranitidine)이 아니다.

[0011] 제3 측면에 있어서, 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자 내 설사를 치료하는 방법이다.

[0012] 제4 측면에 있어서, 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것을 포함하는, 환자 내 설사를 치료하는 방법이다. 바람직하게는, 상기 환자는 마스토사이틱 장염 (mastocytic enterocolitis)을 갖지 않는 자이다.

[0013] 제5 측면에 있어서, 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 포함하는, 설사를 치료하기 위한 약학적 조성물이다. 바람직하게는, 상기 H2 수용체 길항제는 라니티딘이 아니고, 상기 약제학적 조성물은 경구 투여 형태이다.

[0014] 제6 측면에 있어서, 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 포함하는, 설사를 치료하기 위한 약학적 조성물이다. 바람직하게는, 상기 H1 수용체 길항제는 디펜하이드라민 (diphenhydramine)이 아니다.

[0015] 제7 측면에 있어서, 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 포함하는, 환자 내 설사를 치료하기 위한 약학적 조성물이다. 바람직하게는, 상기 환자는 마스토사이틱 장염 (mastocytic enterocolitis)을 갖지 않는 자이다.

[0016] 제8 측면에 있어서, 본 발명은, 설사를 갖는 환자를 치료하기 위한 약물 제조를 위한 H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제의 용도이다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은, IBS-D 연구의 치료 그룹의 참가자들과 반응자들을 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 정의
- [0020] 용어 "설사"는 변의 유체도 또는 빈번도가 증가된 것을 의미한다.
- [0021] 용어 "급성적인 설사"는 최대 4주 동안 발생한 설사가 지속되는 것이다.
- [0022] 용어 "만성적인 설사"는 4주 이상 설사가 지속되는 것이다.
- [0023] 용어 "단위 투여 형태 (unit dosage form)"는 단일 미리-측정된 투여 (single pre-measured dose)를 의미하고, 정제 (tablets), 알약 (pills), 캡슐, 패킷 (packets), 혼탁액, 경피 패치 (transdermal patches) 및 직장 좌약 (rectal suppositories)을 포함한다.
- [0024] 본 발명은, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 환자에 투여하는 것이 설사의 중단 또는 상당한 감소를 초래한다는 발견을 이용한 것이다. 출원인들은, 설사를 갖는 환자에 투여된 H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제의 조합이 85 내지 90%의 양성 반응자들을 초래한다는 것을 발견하였다 (실시예 7 및 표 1을 참조하라). 양성 반응자들은, 액체에서 고체로의 변 형태의 변화, 또는 하루 당 변의 횟수에서 50 % 또는 그 이상의 감소를 갖는 것으로 확인되었다. 어떠한 부작용이나 사건들은 보고되지 않았다. 대조군 그룹은 섬유질 (Metamucil®) 및 항콜린제 (Bentyl®)로 치료되었고; 대조군 내 양성 반응자는 25% 미만이었다.
- [0025] 이전 연구(Jakate, et al., "Mastocytic Enterocolitis: Increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea" Arch Pathol Lab Med (2006) 130:362-367)에서는, 증가된 비만 세포(mast cells)(고-배율시야 당 20개 이상의 비만 세포 (greater than 20 mast cells per high-power field))를 갖기 때문에 상기 연구의 저자들에게 "마스토사이티 장염 (mastocytic enterocolitis)"을 갖는 것으로 인식된, 33 명의 환자들에게 하루에 10mg의 세티리진 하이드로클로라이드 (H1 수용체 길항제) 및 하루에 두 번 300mg의 라니티딘 하이드로클로라이드 (H2 수용체 길항제)를 2주 요법(2-week regimen)으로 투여하였다. 33 명 중 8명의 환자에게 세 번째 약물인, 200 mg/10 mL의 크로몰린 소디움 (cromolyn sodium) (비만 세포 조절자 방출 저해제 (a mast cell mediator release inhibitor))을 4 내지 6 주 동안 하루에 4번 투여하였다. 환자들은, 증상의 해결, 개선, 또는 지속이 잇따랐다. 마스토사이티 장염을 갖지 않았던 환자들은 이러한 약물들이 주어지지 않았다. 후속 조치 (follow-up)에서, 33명의 연구 환자들 중 22명 (67%)는 설사의 중단 또는 설사의 상당한 감소를 나타냈다 (변 빈번도에서 50%와 같거나 더 큰 감소로 정의되거나, 또는 변 농도에서 50%와 같거나 더 큰 개선으로 정의됨). 하지만, 상기 연구에서 어떠한 대조군도 사용되지 않았기 때문에, 그리고 환자들의 일부에서 세 번째 약물의 사용 때문에, 선택된 환자들에게 상기 치료가 얼마나 효과적이었는지 측정하는 것이 불가능하다. 플라시보 효과는 양성 결과를 갖는 환자들 중 약 11명 이상 차지하는 것으로 볼 수 있으며, 세 번째 약물은 양성 결과를 갖는 환자들 중 8명 이상 차지하는 것으로 볼 수 있다. 후속 조치의 시간 프레임이 주어지지 않았다. 또한, 어떠한 통계적 분석이나 이 외의 연구들이 기술되지 않았다.
- [0026] 본 발명은 H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 병용 투여하여 설사를 치료하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한, H1 수용체 길항제 및 H2 수용체 길항제를 포함하는, 단위 투여 형태, 멀티-투여 형태 및 키트를 포함한다. 바람직하게는, 상기 H1 수용체 길항제는 세티리진을 포함하고, 상기 H2 수용체 길항제는 파모티딘을 포함한다.
- [0027] 설사는 급성적이거나 또는 만성적일 수 있다. 설사는 또한, 보다 더 분류될 수 있다.
- [0028] 분비성 설사: 장이 내강 내용물 (luminal contents)로부터 물의 완벽한 흡수를 하지 못하고 전해질 흡수가 제기능을 못할 때 발생하며, 종종 박테리아성 독소, 수술적으로 감소된 내장의 흡수 지역, 미세 장염, 및 설사제와 담즙산과 같은, 내강 분비촉진제 (luminal secretagogues)에 의하여 유발되는, 설사.
- [0029] 삼투성 설사(osmotic diarrhea): 섭취된 비-전해질의 장의 흡수불량으로부터 초래되는 설사.
- [0030] 염증성 설사: 변 내 고름과 피, 가능하게는 증가된 대변의 칼프로텍틴 수준으로 특징될 수 있는 설사, 그리고, 예를 들면, 크론 질환 (Crohn's disease) 및 궤양성 대장염 (ulcerative colitis)으로 유발되는, 장의 생체검사 상에서 나타나는 염증.
- [0031] IBS-설사 우세 (IBS-diarrhea predominate: "IBS-D"): 만성적인 설사는 복부의 통증과 관련있다. IBS를 갖기 위하여, 환자는, 다음의 2개 또는 그 이상과 관련된, 진단 6개월 전에 증상의 시작을 경험했어야 하고, 마지막 3개월 중에서 매달 적어도 3일 복부의 통증 또는 불편함을 반복적으로 겪어야 한다: 배변을 갖는 개선 (improvement with defecation); 변의 빈번도에서의 변화와 관련된 시작; 변의 형태에서의 변화와 관련된 시작. IBS가 진단되면, 환자의 우세한 증상에 따라 더 분류될 수 있다: 설사 (IBS-D), 또는 변비 (IBS-C), 또는 혼합

(IBS-M).

[0032] 기능성 설사: IBS의 기준에는 미치지 않고 어떠한 다른 원인도 측정될 수 없는, 환자 내 만성적인 설사. 이러한 타입의 설사는 또한, 만성적인 특발성 설사 (chronic idiopathic diarrhea)로 언급될 수도 있다.

[0033] 흡수불량적 설사 (Malabsorptive diarrhea): 셀리악 질환 (celiac disease (celiac sprue)) 및 지아르디아증 (giardiasis)과 같은, 장질환에 의하여 유발되고, 과도한 가스, 지방변증 (steatorrhea) 및/또는 체중 감소로 특징되는, 설사.

[0034] 약물 유발된 설사: 화학 치료법, 방사선 치료법, 항미생물 치료법, 항-궤양 치료법 및 한방 치료법과 같은, 관계없는 질환 상태를 위한 치료 또는 약물에 의하여 유발되는 설사.

[0035] 음식 과민증 설사 (Food intolerance diarrhea): 락토오스, 설탕 대용물 또는 다른 음식물과 같은, 식이 요법에 관련된 설사.

[0036] 특히 일반적인 것은 설사, 만성적인 설사에 관련된 IBS이고, 이는 또한 IBS-설사 우세 또는 단순히 "IBS-D"로 언급된다. 일부 연구자들은 IBS-D의 하위부류로서, 마스토사이티 장염을 확인하였다고 주장하였는데, 이는, 본래의 X400 확대율, X40 확대율을 갖는 대물렌즈 및 X10를 갖는 접안렌즈를 사용하여, 장 점막의 임의의 부분으로부터 적어도 2개의 분리된 생체 검사 조각에 대하여, 평균 10 고-배율시야에 기초한, 고-배율시야 (high-power field)당 20개 이상의 비만 세포를 갖는 환자로 정의된다 (Jakate, et al., "Mastocytic Enterocolitis: Increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea" Arch Pathol Lab Med (2006) 130:362-367). 본 발명의 일 측면에 있어서, 환자는 마스토사이티 장염을 갖지 않는다.

[0037] H1 수용체 길항제는 H1 히스타민 수용체를 봉쇄한다; 제1-세대 H1 수용체 길항제는 콜린성 수용체뿐 아니라 중추 및 말초 신경계의 히스타민 수용체를 봉쇄하는 반면, 제2-세대 H1 수용체 길항제는 말초 신경계 내 H1 히스타민 수용체에 선택적이다. 제1-세대 H1 수용체 길항제는 브로모페니라민 (brompheniramine), 클로르페니라민 (chlorpheniramine), 덱스브롬페니라민 (dexbrompheniramine), 덱스클로르페니라민 (dexchlorpheniramine), 페니라민 (pheniramine), 트리프롤리딘 (triprolidine), 칼비녹사민 (carboxamine), 클레마스틴 (clemastine), 디펜하이드라민 (diphenhydramine), 필리아민 (pyrilamine), 프로메타진 (promethazine), 하이드록시진 (hydroxyzine), 아자타딘 (azatadine), 시프로헵타딘 (cyproheptadine), 및 폐닌다민 (phenindamine)을 포함한다. 제2-세대 H1 수용체 길항제는 케토티펜 (ketotifen), 루파타딘 (rupatadine), 미졸라틴 (mizolastine), 아크리바스틴 (acrivastine), 에바스틴 (ebastine), 빌라스틴 (bilastine), 베포타스틴 (bepotastine), 테르페나딘 (terfenadine), 퀴페나딘 (quifenadine), 아젤라스틴 (azelastined), 세티리진 (cetirizine), 레보세티리진 (levocetirizine), 데스롤라타딘 (desloratadine), 펙소페나딘 (fexofenadine) 및 로라타딘 (loratadine)을 포함한다. 바람직하게는, 상기 H1 수용체 길항제는 제2-세대 H1 수용체 길항제이고, 더 바람직하게는, 상기 H1 수용체 길항제는 세티리진 또는 레보세티리진이고, 세티리진은 특히 바람직하다. H1 수용체 길항제의 혼합 및 조합 또한 사용될 수 있다.

[0038] H1 수용체 길항제는, 전형적으로 알레르기성 치료에 사용되는 양의, 0.1 내지 10 배의 양으로 사용될 수 있으며, 예를 들면, 투여 당 0.1 내지 600 mg, 투여 당 0.5 내지 500 mg, 투여 당 1.0 내지 50 또는 60 mg, 투여 당 1.25, 1.5, 1.75, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5, 6.0, 6.5, 7.0, 7.5, 8.0, 8.5, 9.0, 9.5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40 및 45 mg을 포함한다. 바람직하게는, H1 수용체 길항제는 하루에 1, 2, 3 또는 4 번, 예를 들면, 정맥 안으로, 비경구 안으로 (intraperitoneally) 또는 근육 안으로 (intramuscularly); 경피로 (transdermally), 경피 패치를 통하여; 또는 바람직하게는, 가루, 정제나 캡슐, 경구적인 용액이나 혼탁액, 또는 혀 밑이나 구강 내 정제으로서, 경구적으로, 투여될 수 있다. 투여의 대체적인 형태는 직장 좌약 (rectal suppositories), 흡입 (inhaled), 경막 외 (epidural), 피하 (subcutaneous), 비강 스프레이, 점막 (transmucosal), 및 피내 제형 (intradermal formulations)을 포함한다.

[0039] H2 수용체 길항제는 H2 히스타민 수용체를 봉쇄한다. H2 수용체 길항제는, 시메티딘 (cimetidine), 라니티딘 (ranitidine), 파모티딘 (famotidine), 및 니자티딘 (nizatidine)을 포함하고, 파모티딘이 바람직하다. H2 수용체 길항제의 혼합 및 조합 또한 사용될 수 있다.

[0040] H2 수용체 길항제는, 전형적으로 소화불량 (dyspepsia) 치료에 사용되는 양의, 0.1 내지 10 배의 양으로 사용될 수 있으며, 예를 들면, 투여 당 0.1 내지 8000 mg, 투여 당 2.0 내지 1000 mg, 투여 당 5.0 내지 800 mg, 투여 당 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10, 15, 20, 21, 22, 22.5, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 120, 140, 150, 175, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 및

700 mg을 포함한다. 바람직하게는, H2 수용체 길항제는 하루에 1, 2, 3 또는 4 번 투여된다. H2 수용체 길항제는 주입 가능한 제형으로 투여될 수 있으며, 예를 들면, 정맥 안으로, 비경구 안으로 또는 근육 안으로; 경피로, 경피 패치를 통하여; 또는 바람직하게는, 가루, 정제이나 캡슐, 경구적인 용액이나 혼탁액, 또는 혀 밑이나 구강 내 정제로서, 경구적으로, 투여될 수 있다. 투여의 대체적인 형태는 직장 좌약, 흡입, 경막 외, 피하, 비강 스프레이, 점막, 및 피내 제형을 포함한다.

[0041] 환자는 종종 48 내지 72 시간 치료에 대하여 응답한다. 하지만 치료는 급성적인 설사의 경우에 있어서, 어느 근본적인 원인을 해결하기 위한 시간 동안 수행되어야 하며, 예를 들면 3 내지 14일, 또는 5 내지 10일이다. 만성적인 설사의 경우에 있어서, 30일 시도가 합리적이고, 만약, 예를 들면 IBS-D의 경우와 같이, 설사의 근본적인 원인이 해결될 수 없다면, 치료는 무기한으로 계속되어야 한다.

[0042] 가능하게는, H1 및 H2 수용체 길항제는 수용체 길항제 모두를 함유하는 단위 투여 형태로, 동시에 투여된다. 단위 투여 형태의 예시는, 정제 (예를 들면, 혀 밑이나 구강 내 정제), 캡슐 (예를 들면, 단단한 젤라틴 및 부드러운 젤라틴 캡슐), 점막과 혀밀 패치 및 필름, 미리-측정된 파우더 패킷 및 삭스(packets and sachets), 향이 나거나 및/또는 달콤한 수용액 또는 혼탁액과 같은, 경구적 조성물을 포함한다. 설사는 종종 탈수와 연관되기 때문에, 향이 나거나 및/또는 달콤한 수용액 또는 혼탁액은 경구 수액 용액 (oral rehydration solution), 또는 나트륨 및 글루코스 또는 글루코스-함유 당류 (glucose-containing saccharide)를 250 ml, 500 ml 또는 1 리터의 유체의 양 내에 함유하는 수용액일 수 있다. 게다가, 수용체 길항제를 포함하는, 미리-측정된 파우더 패킷은 나트륨 (예를 들면, 염화 나트륨) 및 글루코스 또는 글루코스-함유 당류, 및 임의적으로 다른 부형제, 향료 및/또는 감미료와 함께 제공될 수 있으며, 이는 소비하기 전에 쉽게 물에 혼합될 수 있다. 바람직하게는 상기 경구 단위 투여 형태는 하루-한번-투여량 (once-per-day dosage)으로 존재한다.

[0043] 경구 투여 형태의 예시들은, 5, 10, 15, 20, 22.5, 25, 30, 35 또는 40 mg의 양으로, 파모티딘을 함유하는 정제, 및 2.5, 5, 8.5, 10, 15, 또는 20 mg의 양으로, 세티리진의 코팅을 포함한다. 또 다른 예시는 수용성 매트릭스 내 파모티딘과 세티리진의 과립을 함유하는 캡슐을 포함한다. 또 다른 예시에 있어서, 파모티딘과 세티리진 모두는, 캡슐 내에 또는 정제 중 어느 하나로서, 매트릭스 내 혼합물로 존재한다. 이들 예시들에 있어서, 다른 H1 및/또는 H2 수용체 길항제들은, 파모티딘 및/또는 세티리진에 더하여, 또는 대신에 사용될 수 있다.

[0044] 다른 단위 투여 형태가 또한 제공될 수 있으며, H1 및 H2 수용체 길항제 모두를 함유한다. 예를 들면, 정맥 안으로, 비경구 안으로 또는 근육 안으로의 투여를 위한 제형을 포함하고, 살균한 용액 또는 혼탁액을 함유하는 주입 가능한 제형이 제공될 수 있다. 경피적으로, 경피 패치를 통한, 투여를 위한 단위 투여 형태가 제공될 수 있다. 다른 단위 투여 형태는 직장 좌약, 흡입, 경막 외, 피하, 비강 스프레이, 및 피내 제형을 포함한다. 부형제 및 아쥬반트 또한, 경구 및 비-경구 모두의, 어느 단위 투여 형태 안에 포함될 수 있다.

[0045] 키트와 같은, 2 내지 30, 3 내지 25, 또는 5 내지 14 단위 투여 형태, 예를 들면 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 20, 40, 50 또는 60 단위 투여 형태를 함유하는, 멀티-투여 형태가 제공될 수 있다. 바람직하게는, 멀티-투여 형태는, 2 내지 30, 3 내지 25, 또는 7 내지 14일, 예를 들면 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20 또는 30일의 기간에 걸친 투여를 위한 충분한 단위 투여 형태를 함유한다. 키트들은 또한 제공될 수 있으며, 이는 경구 수액 용액 (oral rehydration solution), 또는 경구 수액 용액을 형성하도록 수화될 수 있는 파우더, 또는 단위 투여 형태와 함께, 다른 부형제, 향료 및/또는 감미료뿐 아니라 나트륨 및 글루코스 또는 글루코스-함유 당류를 함유하는 키트일 수 있다.

실시예

실시예 1: 분비성 설사의 치료

[0048] 나이 65세인, 환자 #1은, 만성적인 설사에 관련된 체중과 유체 손실에 대하여 1주 이상 입원했다. 상기 환자는 하루에 20 내지 40번의 변과 생명을 위협할 심각한 설사를 작고 있었다. 상기 환자는 하루에 한번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 증상들은 48시간 안에 변의 횟수가 95 % 감소하면서 진정되었고 상기 환자는 퇴원하였다. 상기 환자는 치료에 반응하였고 현재 하루에 1번, 때때로 두 번의 변을 갖지만, 설사가 있지는 않다.

실시예 2: IBS 설사의 치료

[0050] 26 내지 80세인, 7명의 환자들은 하루에 3 내지 18번 변의 범위인, 가벼운 정도에서 심각한 정도의 설사에 대하여 치료받았다.

- [0051] 가벼운 정도에서 심각한 정도의 경련 (cramping) 및 하루에 4 내지 5번 변을 갖는, 나이 80세인, 환자 #1. 상기 환자는 하루에 한번 라니티딘 300 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 상기 환자는 변의 횟수에서 60 % 감소를 보고하였다.
- [0052] 나이 62세인, 환자 #2는, 하루에 10 내지 20번의 변, 설사와 관련된, 30 파운드 이상의 심각한 체중 감소를 가졌으며, 아편제(opiate)와 스테로이드 의존이었다. 상기 환자는 하루에 한번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는 변의 횟수에서 85% 내지 90% 감소와 함께 성공적이었다. 상기 환자는 현재, 8개월 치료에 걸쳐서 하루에 1 내지 2번의 변을 갖는다.
- [0053] 나이 65세인, 환자 #3은, 치료 이전에 집에 틀어박혀있었으며 (homebound), 각 에피소드가 1시간 또는 2시간 지속되는, 하루에 4 내지 5번의 변을 가졌다. 상기 환자는 하루에 한번 라니티딘 300 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는 성공적이었으며, 환자는 변의 횟수에서 90% 감소를 보고했다.
- [0054] 나이 67세인, 환자 #4는, 중간 정도의 설사 및 경련과 함께, 하루에 4 내지 5번의 변을 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에서 75% 감소와 함께, 경련 없이, 부작용 없이, 성공적이었다.
- [0055] 나이 26세인, 환자 #5는, 하루에 7 내지 8번의 변을 갖는, 중간 정도에서 심각한 정도의 설사를 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 3 내지 4번으로 감소한, 50% 감소와 함께, 부작용 없이, 성공적이었다.
- [0056] 나이 74세인, 환자 #6은, 심각한 설사로 하루에 8번의 변을 갖고, 집에 틀어박혀있었다. 상기 환자는 하루에 한 번 라니티딘 300 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 2번의 변으로 감소한, 75% 감소와 부작용 없이, 성공적이었다. 환자는 현재 오직 세티리진을 섭취한다.
- [0057] 나이 51세인, 환자 #7은, 대장 절제 (colon resection)로, 하루에 15 내지 20번의 변으로 심각한 설사를 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 라니티딘 300 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 1 내지 2번의 변으로 감소한, 94% 감소와 보다 좋은 농도와 함께, 부작용 없이, 성공적이었다.
- [0058] **실시예 3: 만성적인 특발성 설사**
- [0059] 나이 81세인, 환자는, 중간 정도의 설사의 질환과 어떠한 추가적인 진단 없이, 활동 수준과 생활방식에 방해를 유발하는, 하루에 4 내지 6번의 변을 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 1 내지 2번, 대부분 1번으로 감소한, 70% 감소와 함께 성공적이었으며, 증상이 해결되었기 때문에 반복적인 대장경 검사 (colonoscopy)가 취소되었다.
- [0060] **실시예 4: 화학 치료법 유발되는 설사**
- [0061] 나이 64세인, 환자는, 화학 치료법 제제로부터 컨디션이 나쁜 상태에서, 대장암 및 중간 수준에서 심각한 수준의 설사를 갖고, 하루에 5 내지 10번의 변을 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 1 내지 2번으로, 80% 감소 및 보통의 농도와 함께, 부작용 없이, 성공적이었다.
- [0062] **실시예 5: 염증성 설사 - 크론 질환 (Crohn's disease)/궤양성 대장염 (ulcerative colitis)**
- [0063] 나이 35 내지 64세인, 3명의 환자들은 크론 질환 또는 궤양성 대장염에 관련된 심각한 설사에 대하여 치료받았다.
- [0064] 나이 64세인, 환자 #1은, 크론 질환으로, 하루에 12 내지 15번의 변과 심각한 설사를 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서 단 5%의 감소로 성공적이지 않았다. 어떠한 부작용도 없었다.
- [0065] 나이 37세인, 환자 #2는, 크론 질환과 대장염 (colitis)으로, 하루에 4 내지 5번의 변을 갖는 심각한 설사를 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 라니티딘 300 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서, 하루에 1 번의 변으로, 75% 감소 및 보통의 농도와 함께 성공적이었다. 어떠한 부작용도 없었다.
- [0066] 나이 35세인, 환자 #3은, 궤양성 대장염으로, 하루에 4 내지 6번의 변을 갖는 심각한 설사를 가졌다. 상기 환자는 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로 치료되었다. 치료는, 변의 횟수에 있어서 50% 감소

로 성공적이었다. 어떠한 부작용도 없었다.

[0067] **실시예 6: 셀리악 질환 (celiac disease)**

[0068] 나이 57세인, 환자 #1은, 셀리악 질환으로, 하루에 2 내지 4번의 변을 갖는 가벼운 정도에서 중간 정도의 설사를 가졌다. 상기 환자는, 하루에 한 번 파모티딘 20 mg 및 세티리진 10 mg으로의 치료로부터 어떠한 개선도 없었다. 어떠한 부작용도 없었다.

[0069] 나이 26세인, 셀리악 질환을 갖는, 환자 #2. 상기 환자는 치료로부터 약간의 개선이 있었다.

[0070] **실시예 7: IBS-D 치료 연구**

[0071] 연구 개체군 나이는 18 내지 80이었으며, 치료에 동의한, 클리닉의 외래환자 개체군 및 의료 센서로부터의 외래 환자들로부터, 만성적이고 설명되지 않는 설사를 갖는 환자들을 갖는다. 전신성 또는 피부의 비만세포증 (systemic or cutaneous mastocytosis)의 내역을 갖거나, 셀리악 질환, 염증성 장 질환, 또는 락토오스불내증과 같은, 설사의 설명 가능한 인과관계 (IBS-D 또는 만성적인 특발성 설사)를 갖거나, 임신한 환자들은 제외되었다. 연구는 IRB 승인 후에 시작되었다.

[0072] 연구 코디네이터의 진료에 따라, 사전동의를 얻은 후, 환자들은 2개의 연구 지부 중 하나로 배정되었다. 환자들은, 생체검사와 함께 결장경 검사를 받은 다음에 연구 지부에 대하여 모르는 병리학자에 의하여 평가되었다. 연구 코디네이터는 병리학적 결과와 문서를 이에 따라 검토하였다. 환자들은, 임의로 배정된 치료 방법을 제공 받았고 증상을 기록할 다이어리를 받았다. 후속조치로 전화 통화와 재방문이 계획되었다. 약물 치료 기간 치료 4주의 완성시, 전화 통화 또는 방문이 수행되었다. 8주에, 다이어리가 회수되었고, 코디네이터는 피검자에 의하여 녹음된 데이터를 기록하였다. 부작용에 관하여 보고하는 절차가 있었고 지금까지는, 어떠한 부작용 또는 사건도 보고되지 않았다.

[0073] 하나의 연구 그룹은 파모티딘 (하루에 20 mg) 및 세티리진 (하루에 10 mg)을, 하루에 한번 받았다. 제2 연구 그룹은 섬유질(fiber) (Metamucil®) 및 항콜린제(Bentyl®)를 받았다. 표 1은 연구의 결과를 나타낸다. 표 2 및 3은 연구 결과의 통계적인 분석을 나타낸다.

[0074] 표 1 : 연구 결과

표 1

치료 그룹	참가자 수	양성 반응자들	비-반응자들	반응 퍼센트
파모티딘 및 세티리진	26	25	1	96%
디사이클로민 및 사일리움	8	2	6	25%

[0076] 양성 반응자들 = 하루 당 변의 횟수가 뚜렷하게 감소

[0077] 비-반응자들 = 하루 당 변의 횟수가 뚜렷하게 감소하지 않음

[0078] 표 2: 그룹 통계

표 2

치료 그룹	N	평균	표준 편차	표준 오차 평균
디사이클로민 및 사일리움	8	0.13	0.354	0.125
파모티딘 및 세티리진	26	1.00	0.000	0.000

[0080] 표 3: 독립 샘플 테스트

표 3

[0081] 독립 샘플 테스트 (Independent Samples Test)

상태	분산 동질성에 대한 Levene's 테스트		평균의 동일성에 대한 t-test (t-test for Equality of Means)					
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	평균 차이	표준 오차 차이	차이의 95% 신뢰 구간
								더 낮은
등분산이 가정 된 (Equal variances assumed)	19.033	0.000	-13.088	32	0.000	-8.75	0.67	-1.011
등분산이 가정 되지 않은	19.033	0.000	-7.000	7.000	0.000	-8.75	0.125	-1.171
								-.579

[0082] 도 1은, 치료 그룹에 의한 참가자들과 반응자들을 도시한 것이다. 왼쪽의 막대는 파모티딘 및 세티리진을 받은 환자들을 나타내는 반면, 오른쪽의 막대는 섬유와 항콜린제를 받은 환자들을 나타낸다. 표와 도면에서 나타난 바와 같이, 파모티딘 및 세티리진을 받은 환자들의 90%는 치료에 반응한 반면, 섬유와 항콜린제를 받은 환자들의 단 10%만 치료에 반응하였다. 표 4 및 5는, 파모티딘 및 세티리진 연구 그룹과 디사이클로민 및 사일리움 연구 그룹에 대하여, 하루 당 변의 횟수 감소 퍼센트를 각각 나타낸다.

[0083] 표 4: 파모티딘 및 세티리진 연구 그룹에 대한, 하루 당 변의 횟수 감소 퍼센트

표 4

피검자의 수	변 감소 퍼센트
1	0 %
1	10 ~ 25 %
2	28 ~ 45 %
11	50 ~ 65 %
11	66 ~ 85 %
0	> 86 %

[0085] 표 5 : 디사이클로민 및 사일리움 연구 그룹에 대하여, 하루 당 변의 횟수 감소 퍼센트

표 5

피검자의 수	변 감소 퍼센트
6	0 %
0	10 ~ 25 %
1	28 ~ 45 %
1	50 ~ 65 %
0	66 ~ 85 %
0	> 86 %

실시예 8: 만성적인 설사 치료 연구

[0088] 연구 개체군 나이는 21 대지 70이었으며, 치료에 동의한, 만성적인 설사로 진단받은 환자들이었다. 환자들은, 만약 H1 수용체 길항제 또는 H2 수용체 길항제에 알레르기성이거나 민감성, 신장 장애, 또는 신장 부전증의 내역, 염증성 장 질환의 진단 (크론 질환 또는 케양성 대장염), 알려진 결장의 활동성 감염 (클로스트리듐 디피실리균 (*Clostridium difficile*), 지아르디아, 또는 살모넬라), 생체검사 판명된 미세 장염 (콜라젠흥 또는 힘프성 장염 (collagenous or lymphocytic colitis)), 또는 연구 동안에 다른 항-설사 제제의 중단 불능이 있다면, 제외 되었다. 환자들은 또한, 만약 임신하였거나 수유 중인 여성, 또는 만약 환자가 아타자나비르 (atazanavir), 이트라코나졸 (itraconazole), 또는 케토코나졸 (ketoconazole) 섭취 중이라면 제외 되었다. 연구는 IRB 승인 후에 시작되었다.

[0089] 연구는, 크로스오버로, 4-주 임의적인, 이중-은폐, 대조군 연구였다. 사전동의를 얻은 후, 환자들은 임의적으로 2개의 그룹 (활성 또는 플라시보) 중에서 하나로 배당되었고, 어떠한 환자들 또는 어떠한 병리학자들도 각 환자들이 어느 그룹에 배당되었는지 알지 못하였다. 각 환자들은 임의적으로 배당된 치료 방법이 제공되었고,

증상을 기록하기 위한 다이어리를 받았다. 치료 7일 후, 피검자들은 리서치 팀의 은폐된 멤버와 함께 전화 인터뷰에 참여하였다. 크로스오버는 비-반응자에 대하여 1주 후에 허가되었다. 28일 연구의 끝에서, 환자들은 자세한 설문지를 완성하였다. 7점 브리스톨 변 척도(Bristol Stool Scale)를 사용하여, 변의 질이 평가되었다.

[0090] "활성" 그룹은, 파모티딘 (24 mg) 및 세티리진 (9 mg)을 하루에 한 번 받았으며, 두 약물 모두 단일 캡슐 형태로 혼합된 것이었다. "플라시보" 그룹은 하루에 한 번 캡슐을 받았으며, 이는 어떠한 활성 성분도 포함되지 않았다.

[0091] 연구의 결과는 표 6에 나타내었다. 표는, 플라시보 그룹의 12명, 활성 그룹의 15명인, 27명의 환자들의 결과를 나타낸다. 하루 당 변 (stools per day (SPD))에서 퍼센트 변화의 평균 값은 플라시보 그룹에 대하여 25.08이었던 반면, SPD에서 퍼센트 변화의 평균값은 활성 그룹에 대하여 46.00 이었다. 활성 그룹 환자들 중 오직 3명이 크로스오버에 동의한 반면, 플라시보 그룹의 9명이 크로스오버에 동의하였다. 데이터는 플라시보 그룹과 활성 그룹 사이의 임상적 중요성을 보여주며, 활성 그룹의 환자들 중 삶의 질에 있어서 중요한 개선을 보여준다.

[0092] 표 6: 만성적인 설사 치료 연구의 결과

표 6

그룹	환자 수	평균 △% SPD
플라시보	12	25.08
활성	15	46.00

[0094] 참고문헌

- [0095] Schiller LR, "Secretory Diarrhea" *Current Gastroenterology Reports* (1999) 1:389-397.
- [0096] Schiller, LR, Hogan RB, Morawski, SG, Santa Ana, CA, Bern MJ, Nogaard, RP, Bo-Linn, GW, Fordtran JS, "Studies of the Prevalence and Significance of Radiolabeled Rice Acid Malabsorption in a Group of Patients with Idiopathic Chronic Diarrhea" *Gastroenterology* (1997) 92:151-160.
- [0097] Fordtran JS, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. "Pathophysiology of chronic diarrhea: insights derived from intestinal perfusion studies in 31 patients" *Gastroenterol Clin North Am* (1986) 15:477-490.
- [0098] Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, et al. "Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance" *Clin Exp Allergy* (1991) 21: 569-572.
- [0099] Fine KD, Schiller UR, "AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea" *Gastroenterology* (1999) 116:1464-1486.
- [0100] O'Sullivan et al. "Increased mast cells in the irritable bowel syndrome" *Neurogastroenterol Mot.* (2000) 12:449-457.
- [0101] Spiller RC, Jenkins D, Thornley JP, Hebden JM, Wright T, Skinner M, Neal KR, "Increased rectal mucosal enteroendocrine cells, T lymphocytes, and increased gut permeability following acute *Campylobacter* enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome" *Gut* (Dec. 2000) 47(6):804-11.
- [0102] Theoharides TC Cochrane DE, "Critical role of Mast Cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress" *J Neuroimmunol* (2004) 146:1-12.
- [0103] Barbars G, De Giorgio et al. "New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome" *Aliment Pharmacol Ther* (2004) 20(suppl. 2):1-9.
- [0104] Dunlop SP, Hebden et al. "Abnormal intestinal permeability in subgroups of diarrhea-predominant irritable bowel syndromes" *Am J Gastroenterol* (2006) 101(6):1288-1294.
- [0105] Barbara G, Stanghellini V et al. "Functional gastrointestinal disorders and mast cells: implications for therapy" *Neurogastroenterol Motil* (2006) 18:6-17.
- [0106] Halvorson HA et al. "Postinfectious irritable bowel syndrome-a meta-analysis" *Am J Gastroenterol* (2006) 101:1894-1899.

- [0107] Posserud I *et al.* "Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome" *Gut* (2007) 56:802-808.
- [0108] Lewis, J, Candelora, J, Hogan, II, RB, Briggs, F, Abraham, S, "Crystal-Storing Histiocytosis Due to Massive Accumulation of Charcot-Leyden Crystals: A Unique Association Producing Colonic Polyposis in a 78-year-old Woman With Eosinophilic Colitis" *Am J Surg Pathol.* (Mar. 2007) 321(3):481-485.
- [0109] Jakate S, *et al.* "Mastocytic enterocolitis increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea" *Arch Pathol Lab Med.* (2006) 130:362-367.
- [0110] Kirsch RH, Riddell R, "Histopathological alterations in irritable bowel syndrome" *Modem Pathology* (2006) 19:1638-1645.
- [0111] Ramos L, Vicario M, Santos J, "Stress-mast cell axis and regulation of gut mucosal inflammation: from intestinal health to an irritable bowel" *Med Clin (Barc)* (Jun. 2007) 129(2):61-69.
- [0112] Piche T, Saint-Paul MC *et al.* "Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome" *Gut* (2008) 57:468-473.
- [0113] Visser J, Rozing *et al.* "Tight Junctions, intestinal permeability and autoimmunity celiac disease and type 1 diabetes paradigms" *Ann N Y Acad Sci* (2009) 1165:195-205.
- [0114] Walker MM, Talley NJ, *et al.* "Duodenal mastocytosis, eosinophilia and intraepithelial lymphocytosis as possible disease markers in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia" *Aliment Pharmacol Ther* (2009) 29:765-773.
- [0115] Thabane M, Marshall JK, "Post-infectious irritable bowel syndrome" *World J Gastroenterol.* (2009) 15(29):3591-3596.
- [0116] Walker MM, Salehian SS *et al.* "Implications of eosinophilia in the normal duodenal biopsy - an association with allergy and functional dyspepsia" *Aliment Pharmacol Ther* (2010) 31:1229-1236.
- [0117] Klooster TK, Braak B, Koopman KE *et al.* "The mast cell stabilizer ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome" *Gut* (2010) 59:1213-21.
- [0118] Martinez C, *et al.* "The Jejunum of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Shows Molecular Alterations in the Tight Junction Signaling Pathway That Are Associated With Mucosal Pathobiology and Clinical Manifestations" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:736-746.
- [0119] Theoharides TC, Shahrzad A, Chen J, Huizinga J, "Irritable Bowel Syndrome and the Elusive Mast Cell" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:727-729.
- [0120] Smith MJ, "IBS remains a mysterious disorder with few effective Remedies" *Gastroenterology and Endoscopy News* (April 2012) Vol. 63:4.
- [0121] Pyleris E, Giamparellos-Bourboulis EJ, *et al.* "The prevalence of overgrowth by aerobic bacteria in the small intestine by small bowel culture: relationship with irritable bowel syndrome" *Dig Dis Sci.* (May 2012) 57(5):1321-9.
- [0122] Vivinus-Nebot M, Dainese R, *et al.* "Combination of allergic factors can worsen diarrheic irritable bowel syndrome: role of barrier defects and mast cells" *ACG* (2012) 107:74-81
- [0123] Akhavein A, Patel NR, *et al.* "Allergic Mastocytic Gastroenteritis and colitis: and unexplained etiology in chronic abdominal pain and gastrointestinal dysmotility" *Gastroenter Research and Practice* (2012) 2012:950582.
- [0124] Martinez C, Lobo B, *et al.* "Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier" *Gut* (2012) [Epub ahead of print: 25 May 2012].

- [0125] Braak B, Klooster TK et al. "Mucosal immune cell numbers and visceral sensitivity in patients with irritable bowel syndrome: is there any relationship?" *Am J Gastroenterol* (2012) 107:715-726.
- [0126] Theoharides TC, Asadi S, Chen J, Huizinga JD, "Irritable bowel syndrome and the elusive mast cells" *Am J Gastroenterol* (2012) 107(5):727-729.
- [0127] Farhadi A, Fields JZ, Keshavarzian A, "Mucosal mast cells are pivotal elements in inflammatory bowel disease that connect the dots: stress, intestinal hyperpermeability and inflammation" *World J Gastroenterol* (2007) 13(22):3027-3030.
- [0128] Juckett G, Trivedi R, "Evaluation of chronic diarrhea" *American Family Physician* [serial online]. November 15, 2011;84(10):1119-1126.
- [0129] *Diarrhea [electronic resource]* / National Digestive Diseases Information Clearinghouse. (2011). Bethesda, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- [0130] Forbes D, O'Loughlin E, Scott R, Gall D, "Laxative abuse and secretory diarrhoea" *Arch Dis Child* (1985) 60(1):58-60.
- [0131] DuPont, H.L. et al., "Diarrhea", *National Digestive Diseases Information Clearinghouse*, January 2012.
- [0132] Lever, D.D., et al., "Acute Diarrhea", *Center for Continuing Education publications: Disease Management Project*, Cleveland Clinic, August 1, 2010.
- [0133] H2 blockers, *MedlinePlus*, U.S. National Library of Medicine, NIH, updated: August 11, 2011.
- [0134] Runge et al. "Histamine antagonists in the treatment of acute allergic reactions" *Ann Emerg Med* (Mar. 1992) 21:237-242.
- [0135] Lin et al. "Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists" *Ann Emerg Med* (Nov. 2000) 36:462-468.
- [0136] He, Shuang; Li, Feng; Zhou, Dan; Du, Junrong; Huang, Yuan, Drug development and industrial pharmacy, (Oct. 2012) 38(10)1280 -1289.
- [0137] Akin C, Valent P, Metcalfe DD "Mast cell activation syndrome: Proposed diagnostic criteria" *J Allergy Clin Immunol*. (2010) 126(6):1099-104.
- [0138] Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, Castells MC, Greenberger NJ "Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations" *J Allergy Clin Immunol*. (2011) 128(1):147-152.
- [0139] Valent P "Mast cell activation syndromes: definition and classification" *Allergy* (2013) [Epub ahead of print 15 Feb. 2013].

도면

도면1

