(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월25일
(11) 등록번호 10-0848344
(24) 등록일자 2008년07월18일

(51) Int. Cl.
A61K 47/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7009885
(22) 출원일자 2002년07월31일
심사청구일자 2006년01월26일
번역문제출일자 2002년07월31일
(65) 공개번호 10-2002-0084109
(43) 공개일자 2002년11월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2001/003745
국제출원일자 2001년02월05일
(87) 국제공개번호 WO 2001/56547
국제공개일자 2001년08월09일
(30) 우선권주장
60/180,268 2000년02월04일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO00004875*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
유서홍
미국 07481 뉴저지주 와이코프 스펜서 드라이브 537
(72) 발명자
유서홍
미국 07481 뉴저지주 와이코프 스펜서 드라이브 537
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 57 항 심사관 : 한정희

(54) 담즙산 함유 청정 수용액 제형의 제조

(57) 요 약

본 발명은 수용액의 선택된 범위의 pH 값 이상에서 발견할 수 있는 어떠한 침전물도 형성하지 않는 담즙산의 청정 수용액으로 이루어진 제약 및 기타 용도의 조성물 및 그러한 용액을 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 물, 담즙산, 담즙산 염, 또는 아미드 결합에 의해 아민과 공액된 담즙산 형태의 담즙산, 및 수용성 전분 전화물과 수용성 비전분 다당류 중 하나 또는 두 가지 모두를 포함한다. 이 조성물은, 어떤 범위의 pH 값 이상에서 침전물을 형성하지 아니한 채로 용액 내에 잔류하며, 한 실시예에 의하면 수계에서 얻을 수 있는 모든 pH 값에서 용액 내에 잔류한다. 몇몇 실시예에 의하면 이들 조성물은 약제학적으로 유효한 양의 제약 화합물을 포함할 수 있다. 제약 화합물의 예는 인슐린, 헤파린, 비스무스 화합물, 아만타딘 및 리만타딘 등을 포함한다.

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리즈, 모잠비크, 가나, 감비아, 그라나다, 인도, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨, 크로아티아

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 탄자니아, 모잠비크

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스, 터어키

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 아민과 공액된 담즙산, 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 1 물질;

(ii) 말토덱스트린, 덱스트린, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형분, 가용성 전분, 덱스트란 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제 2 물질; 및

(iii) 물을 포함하며,

상기 제 1 물질과 제 2 물질은 둘 다 pH 값의 선택된 범위 이내의 모든 용액 pH 값에 대해 용액 내에 잔류하는

위염 또는 소화성 궤양증 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 경구 액상 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 제형은 시럽, 농후한 시럽 및 반죽상으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 3

제1항에 있어서, 경구 액상 제형은 제약적 유효량의 비스무스 화합물을 더욱 포함하는 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 비스무스 화합물은 비스무스 이온과 구연산, 주석산, 몰식자산, 젖산 및 아이데트산과 알칼리로 이루어진 군으로부터 선택되는 킬레이트제 간의 수용성 반응 생성물을 포함하는 제형.

청구항 5

제4항에 있어서, 비스무스 화합물은 황산 비스무스의 암모니움염, 구연산 비스무스의 암모니움염 및 주석산 비스무스 나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 6

제1항에 있어서, 제 1 물질은 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 7-옥소리토콜 산, 리토콜 산, 요도데옥시콜 산, 이오콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 타우로데옥시콜 산, 글리코우르소데옥시콜 산, 타우로콜 산, 글리코콜 산, 그들의 염, 또는 그들의 아민과의 공액체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 경구 액상 제형은 추가적인 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 공액된 아민-접합 담즙산을 포함하는 제형.

청구항 9

제1항에 있어서, 경구 액상 제형은 구아 검, 펙틴, 아카시아, 카라기난, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 트라가칸트 검, 잔탄 검 및 소르비탄 에스터로 이루어진 군으로부터 선택되는 유화제를 더욱 포함하는 제형.

청구항 10

제1항에 있어서, 경구 액상 제형은 제약적 유효량의 제약학적 화합물을 더욱 포함하는 제형.

청구항 11

제10항에 있어서, 제약학적 화합물은 암피실린, 아목시실린, 세파클로, 세파드록실, 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 염산 데메클로사이클린, 독시사이클린, 염산 미노사이클린, 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 라니티딘, 수크랄페이트, 메트로니다졸, 아토바쿠온 및 펜타미딘 이세티오네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 선택된 pH 범위가 1 내지 14인 제형.

청구항 13

(i) 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 아민과 공액된 담즙산, 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 1 물질;

(ii) 말토덱스트린, 덱스트린, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형분, 가용성 전분, 덱스트란 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제 2 물질; 및

(iii) 물을 포함하며,

상기 제 1 물질과 제 2 물질은 둘 다 pH 값의 선택된 범위 이내의 모든 용액 pH 값에 대해 용액 내에 잔류하는

바이러스성 질환, 세균성 질환 또는 진균성 질환 치료용 약제의 제조에 사용하기 위한 경구 액상 제형.

청구항 14

제13항에 있어서, 제형은 시럽, 농후한 시럽 및 반죽상으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 15

제13항에 있어서, 제 1 물질은 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 7-옥소리토콜 산, 리토콜 산, 요도데옥시콜 산, 이오콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 타우로데옥시콜 산, 글리코우르소데옥시콜 산, 타우로콜 산, 글리코콜 산, 및 그들의 염, 또는 그들의 아민과의 공액체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 16

삭제

청구항 17

제13항에 있어서, 경구 액상 제형은 추가적인 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 공액된 아민-접합 담즙산을 포함하는 제형.

청구항 18

제13항에 있어서, 경구 액상 제형은 구아 검, 펙틴, 아카시아, 카라기난, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 트라가칸트 검, 잔탄 검 및 소르비탄 에스터로 이루어진 군으로부터 선택되는 유화제를 더욱 포함하는 제형.

청구항 19

제13항에 있어서, 경구 액상 제형은 제약적 유효량의 제약학적 화합물을 더욱 포함하는 제형.

청구항 20

제19항에 있어서, 제약학적 화합물은 아시클로비르, 염산 아만타딘, 염산 리만타딘, 시도포비르, 델라비르딘 메실레이트, 디다노신, 팜시클로비르, 포스카넷-소듐, 플루오로우라실, 간시클로비르 소듐, 이독스우리딘, 인터페

론-α,β,γ, 라미부딘, 네비라핀, 펜시클로비르, 리바비린, 스타부딘, 트리플루리딘, 염산 발라시클로비르, 잘시타빈 및 지도부딘으로 이루어진 군으로부터 선택된 항바이러스성 제약학적 화합물인 제형.

청구항 21

제19항에 있어서, 제약학적 화합물은 황산 인디나비르, 리토나비르, 메틸술폰산 넬피나비르 및 메틸술폰산 사퀴나비르로 이루어진 군으로부터 선택된 프로테아제 저해제인 제형.

청구항 22

제19항에 있어서, 제약학적 화합물은 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 부데소니드, 덱사메타손, 아세트산 플루드로코티손, 플루니솔리드, 하이드로코티손, 메틸프레드니졸론, 프레드니졸론, 프레드니존 및 트리암시놀론으로 이루어진 군으로부터 선택되는 코티코스테로이드인 제형.

청구항 23

제19항에 있어서, 제약학적 화합물은 아자시티딘, 아자티오프린, 클로르암뷰실, 소듐 디에틸디티오카바메이트, 마켑토푸린, 메토트렉세이트 및 파클리탁셀로 이루어진 군으로부터 선택되는 면역활성 약물인 제형.

청구항 24

제13항에 있어서, 상기 선택된 pH 범위는 1 내지 14인 제형.

청구항 25

(i) 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 아민과 공액된 담즙산, 및 그들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 1 물질;

(ii) 말토덱스트린, 덱스트린, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형분, 가용성 전분, 덱스트란 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제 2 물질; 및

(iii) 물을 포함하며,

상기 제 1 물질과 제 2 물질은 둘 다 pH 값의 선택된 범위 이내의 모든 용액 pH 값에 대해 용액 내에 잔류하는

급성 또는 만성 염증성 질환 치료용 약제 제조에 사용하기 위한 액상 제형.

청구항 26

제25항에 있어서, 제형은 시럽, 농후한 시럽 및 반죽상으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 27

제25항에 있어서, 제 1 물질은 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 7-옥소리토콜 산, 리토콜 산, 요도데옥시콜 산, 이오콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 타우로데옥시콜 산, 글리코우르소데옥시콜 산, 타우로콜 산, 글리코콜 산, 및 그들의 염, 또는 그들의 아민과의 공액체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제형.

청구항 28

삭제

청구항 29

제25항에 있어서, 액상 제형은 추가적인 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 공액된 아민-접합 담즙산을 포함하는 제형.

청구항 30

제25항에 있어서, 액상 제형은 구아 검, 펙틴, 아카시아, 카라기난, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 트라가칸

트 검, 잔탄 검 및 소르비탄 에스터로 이루어진 군으로부터 선택되는 유화제를 더욱 포함하는 제형.

청구항 31

제25항에 있어서, 액상 제형은 제약적 유효량의 제약학적 화합물을 더욱 포함하는 제형.

청구항 32

제31항에 있어서, 제약학적 화합물은 이부프로펜, 나프록센, 디플루니잘, 인도메타신, 메페남산 및 피록시캄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 비스테로이드성 항염증성 제약학적 화합물인 제형.

청구항 33

제31항에 있어서, 제약학적 화합물은 아세틸살리실산을 포함하는 제형.

청구항 34

제31항에 있어서, 제약학적 화합물은 오라노핀 및 오로티오글루코스로 이루어진 군으로부터 선택되는 금(gold) 화합물인 제형.

청구항 35

제25항에 있어서, 제형은 경구 액상 제형 및 주사제로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형.

청구항 36

제25항에 있어서, 선택된 pH 범위는 1 내지 14인 제형.

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

(a) 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 연결에 의해 아민과 공액된 담즙산으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 1 물질,

(b) 말토덱스트린, 덱스트린, 옥수수 시럽, 옥수수 시럽 고형분, 가용성 전분, 덱스트란 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제2 물질,

(c) 수용성 비스무스 화합물을 포함하는 제3 물질, 및

(d) 물을 포함하며,

상기 제 1 물질, 제2 물질 및 제3 물질은 모두 pH 값의 선택된 범위 이내의 모든 용액 pH 값에 대해 용액 내에 잔류하는 청정 수용액.

청구항 47

제46항에 있어서, 제 1 물질은 제약적 유효량으로 존재하는 수용액.

청구항 48

제46항에 있어서, 상기 용액은 제약적 유효량의 제약학적 화합물을 더욱 포함하고 그 제약학적 화합물은 선택된 범위 내의 모든 pH 값에 대해 용액 내에 잔류하는 수용액.

청구항 49

제48항에 있어서, 제약학적 화합물은 인슐린, 헤파린, 칼시토닌, 암피실린, 염산 아만타딘, 염산 리만타딘, 프로인슐린(proinsulin), 불용성 인슐린(insoluble insulin) 및 아미노산으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용액.

청구항 50

제48항에 있어서, 제약학적 화합물은 옥트레오티드, 구연산 실데나필, 칼시트리올, 디히드로타키스테롤, 암포모르핀, 요힘빈, 트라조돈, 아시클로비르, 시도포비르, 델라비르딘 메실레이트, 디다노신, 팜시클로비르, 포스카넷 나트륨, 플루오로우라실, 잔시클로비르 나트륨, 요독주리딘, 인터페론-α,β,γ, 라미부딘, 네비라핀, 펜시클로비르, 리바비린, 스타부딘, 트리플루리딘, 염산 발라시클로비르, 잘시타빈, 지도부딘, 황산 인디나비르, 리토나비르, 메틸 술폰산 넬피나비르, 메틸 술폰산 사퀴나비르, d-페니실라민, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 오로티오글루코스, 금 나트륨 티오말레이트, 오라노핀 레바미졸, 소듐 디에틸디티오카바메이트, 이소프리노신, 메틸 이노신 모노포스페이트, 뮤라밀 디펩티드, 디아족시드, 염산 히드라라진, 미녹시딜, 디피리다몰, 염산 이소수프린, 니아신, 염산 닐리드린, 펜토라민, 메틸 술폰산 독사조신, 염산 프라조신, 염산 테라조신, 염산 클로니딘, 니페디핀, 몰시도민, 아미오다론, 아세틸살리실 산, 베라파밀, 딜티아젬, 니솔디핀, 이스라디핀, 베프리딜, 이소소비드 디나이트레이트, 펜타에리스리톨 테트라나이트레이트, 니트로글리세린, 시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 라니티딘, 란소프라졸, 오메프라졸, 미소프로스톨, 수크랄페이트, 염산 메토클로프라미드, 에리스로마이신, 알프로스타딜, 알부테롤, 피르부테롤, 황산 테르부탈린, 살메트롤, 아미노필린, 디필린, 에페드린, 에틸노레피네프린, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀, n-도크로밀, 옥시트리필린, 테오필린, 비톨테롤, 페노테롤, 부데소니드, 플루니솔리드로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 수용액.

청구항 51

제48항에 있어서, 제약학적 화합물은 베클로메타존 디프로피오네이트, 플루티카존 프로피오네이트, 코데인, 코데인 술페이트, 코데인 포스페이트, 브롬화 수소 덱스트로메토르판, 트리암시놀론 아세토니드, 몬테루카스트 나트륨, 자피르루카스트, 질레톤, 크로몰린 나트륨, 이프라트로피움 브로마이드, 네도크로밀 나트륨 벤조네이트, 염산 디펜히드라민, 히드로코돈 비타르타레이트, 염산 메타돈, 모르핀 술페이트, 아세틸시스테인, 구아이페네신, 탄산 암모니움, 염화 암모니움, 안티모니 칼륨 타르타레이트, 글리세린, 테르핀 히드레이트, 콜포세릴 팔미테이트, 아토바스타틴 칼슘, 세바스타틴 나트륨, 플루바스타틴 나트륨, 로바스타틴, 프라바스타틴 나트륨, 심바스타틴, 피크로라지아 쿠르바, 안드로그라피스 파니큘라타, 모린자 올레이페라, 알비지아 레벡, 아드하타 바시카, 쿠쿠마 롱가, 모모르디카 카란티아, 짐네마 실베스트레, 테르미날리아 아르주나, 아자디락타 인디

카, 티노스포리아 코르디폴리아, 메트로니다졸, 암포테리신 B, 클로트리마졸, 플루코나졸, 할로프로긴, 케토코나졸, 그리세오풀빈, 이트라코나졸, 염산 테르비나핀, 질산 에코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 질산 옥시코나졸, 질산 술코나졸, 이염산 세티리진, 덱사메타손, 히드로코르티손, 프레드니졸론, 코르티존, 카테킨, 글리시리진, 글리시리진 산, 베타메타존, 루드로코르티존 아세테이트, 플루니졸리드, 플루티카존 프로피오네이트, 메틸 프레드니졸론, 소마토스타틴, 리스프로, 글루카곤, 아카르보스, 클로프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 염산 메트포르민, 레파글리니드, 톨부타미드, 콜시킨, 술핀피라존, 알로푸리놀, 피록시캄, 톨메틴 나트륨, 인도메타신, 이부프로펜, 디플루니살, 메페나믹 산, 나프록센 및 트리엔틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용액.

청구항 52

제48항에 있어서, 제 1 물질은 우르소데옥시콜 산이고 제약학적 화합물은 염산 메트포르민, 염산 라니티딘, 시메티딘, 라미부딘, 이염산 세트리진, 아만타딘, 리만타딘, 실데나필, 아포모르핀, 요힘빈, 트라조돈, 리바비린, 덱사메타손, 하이드로코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 코르티손, 니아신, 카테킨, 타우린, 비타민, 천연산 아미노산, 및 글리시리잘 추출물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용액.

청구항 53

제46항에 있어서, 선택된 pH 범위가 수계에서 얻을 수 있는 모든 pH 값들의 상하한치 사이의 범위인 수용액.

청구항 54

제46항에 있어서, 선택된 pH 범위가 1 내지 14인 수용액.

청구항 55

제46항에 있어서, 선택된 pH 범위가 2 내지 9인 수용액.

청구항 56

제46항에 있어서, 수용액이 추가적인 담즙산, 담즙산 염, 및 아미드 결합에 의해 공액된 아민-접합 담즙산을 포함하는 수용액.

청구항 57

제46항에 있어서, 수용액이 구아 검, 펙틴, 아카시아, 카라기난, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 트라가칸트 검, 잔탄 검 및 소르비탄 에스터로 이루어진 군으로부터 선택되는 유화제를 더욱 포함하는 수용액.

청구항 58

제46항에 있어서, 제 1 물질은 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 7-옥소리토콜 산, 리토콜 산, 요도데옥시콜 산, 이오콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 타우로데옥시콜 산, 글리코우르소데옥시콜 산, 타우로콜 산, 글리코콜 산, 및 그들의 염, 또는 그들의 아민과의 공액체로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용액.

청구항 59

제46항에 있어서, 담즙산 염은 담즙산과 아민의 반응 생성물인 수용액

청구항 60

제59항에 있어서, 아민은 지방족 유리 아민, 트리엔틴, 디에틸렌 트리아민, 테트라에틸렌 펜타민, 염기성 아미노산, 아르기닌, 리신, 오르니틴, 암모니아, 아미노 당, D-글루카민, N-알킬글루카민, 콜린, 복소환 아민, 피페라진, N-알킬피페라진, 피페리딘, N-알킬피페리딘, 모르폴린, N-알킬모르폴린, 피롤리딘, 트리에탄올아민, 및 트리메탄올아민으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 수용액.

청구항 61

제48항에 있어서, 제 1 물질은 보조제인 수용액.

청구항 62

제48항에 있어서, 제 1 물질은 제약학적 화합물의 담체인 수용액.

청구항 63

제46항에 있어서, 용액은 미셀을 더욱 포함하는 수용액.

청구항 64

제46항에 있어서, 용액이 경구용 제제에 포함되는 수용액.

청구항 65

제46항에 있어서, 용액이 주사제에 포함되는 수용액.

청구항 66

제46항에 있어서, 용액이 구강 청정제 또는 치약에 포함되는 수용액.

청구항 67

제46항에 있어서, 용액이 시럽, 농후한 시럽 및 반죽상으로 이루어진 군으로부터 선택된 제형에 포함되는 수용액.

청구항 68

제46항에 있어서, 비스무스 화합물이 비스무스 이온과 구연산, 주석산, 몰식자산, 젖산 및 아이데트산과 알칼리로 이루어진 군으로부터 선택되는 킬레이트제와의 수용성 반응 생성물을 포함하는 수용액.

청구항 69

제68항에 있어서, 비스무스 화합물이 황산 비스무스의 암모늄염, 구연산 비스무스의 암모늄염 및 주석산 비스무스 나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 수용액.

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

명 세 서

배 경 기 술

<1> 콜레스테롤로부터 유도된 유기산인 담즙산 염은 지질의 흡수, 수송 및 분비에 결정적 역할을 하는 천연 이온성 세제이다. 담즙산 화학에 있어, 담즙산 염의 스테로이드 핵은 모든 퍼히드로 스테로이드류에 공통인 퍼히드로시클로펜타노 펜안트렌 핵을 갖고 있다. 담즙산 염의 현저한 특징은 포화된 19-탄소 스테롤 핵, 5번 위치에있는 베타-배향 수소, 카르복실 산 말단의 분기된 포화 5-탄소 측쇄, 및 3번 위치에 있는 알파-배향 히드록실 기를 포함한다. 대부분의 천연 담즙산에 존재하는 유일한 치환기는 히드록실 기이다. 대부분의 포유동물에서는 히드록실 기는 3, 6, 7 또는 12번 위치에 있다.

<2> 통상적인 담즙산들은 주로 스테롤 환에 있는 히드록실 기의 수 및 배향에 있어 서로 차이가 있다. 일차 담즙산이라는 용어는 이렇게 간에 의해 새로이 합성된 것들을 지칭한다. 인간에 있어서 일차 담즙산은 콜 산(3α,7α,12α-트리히드록시-5β-콜란 산)("CA") 및 케노데옥시콜산(3α,7α-디히드록시-5β-콜란산) ("CDCA")을 포함한다. 장(腸) 세균에 의해 이들 담즙산이 탈 히드록실화 되면 보다 더 소수성인 이차 담즙산들, 즉 데옥시콜 산(3α,12α-디히드록시-5β-콜란 산)("DCA")과 리토콜 산(3α-히드록시-5β-콜란 산)("LCA")이 생성된다. 이들 네 담즙산 CA, CDCA, DCA 및 LCA가 대체로 인체 내에 있는 담즙염 풀의 99 퍼센트 이상을 구성한다. 간에 의해

신진대사 된 이차 담즙산은 때때로 삼차 담즙산으로 호칭되기도 한다.

<3> 케토-담즙산은 결장 세균에 의한 담즙산 히드록실 기, 특히 7-히드록실 기의 산화의 결과로 인체 내에서 이차적으로 생성된다. 그러나, 케토-담즙산은 간에 의해 대응하는 α 또는 β-히드록시 담즙산으로 신속히 환원된다. 예컨대 CDCA의 대응하는 케토 담즙산은 7-케토리토콜 산이고, 그것의 대응하는 β-히드록실 담즙산에 의한 환원 생성물 중의 하나는 삼차 담즙산인 우르소데옥시콜 산(3α-7β-디히드록시-5β-콜란 산)("DCA")이다.

<4> 곰 담즙의 주성분인 UDCA는 중요한 약제로서 70 여 년 동안 여러 형태의 간 질환 치료 및 예방에 사용되어 왔다. 이 물질의 의약적 용도는 방사선 투통 담석의 용해, 담즙 소화불량, 주로 간경변, 일차 경화성 담관염, 만성 활성 간염 및 C 형 간염의 치료를 포함한다. 다른 포유동물 종류에 대해서는, 쥐와 생쥐에서 발견되는 6β-히드록실 기를 포함하는 담즙산은 무리콜 산으로 알려져 있으며, 돼지에 의해 생성되는 6α-히드록시 담즙산들은 히오콜 산 및 히오데옥시콜 산으로 불린다. 수생 포유동물의 23-히드록시 담즙산은 포세콜 산 및 포세데옥시콜 산으로 알려져 있다.

<5> 전형적으로, 인간의 담즙으로 분비된 천연산 담즙염의 99 퍼센트 이상은 공액되어 있다. 공액물은, 제 2 유기 치환기(예컨대 글리신, 타우린, 글루쿠로네이트, 설페이트 또는, 드물게는 기타의 치환기)가 에스테르, 에테르 또는 아미드 연결을 통해 측쇄 카르복실 산에 또는 환 히드록실 기들 중의 하나에 부착되어 있는 담즙산이다. 따라서 글리신 또는 타우린을 가진 공액 담즙산의 이온화 성질은 글리신 또는 타우린 치환기의 산성도에 의해 결정된다.

<6> 유리되고 비공액된 담즙산 단량체는 약 5.0의 pKa 치를 갖는다. 그러나 글리신 공액된 담즙산의 pKa 치는 평균 3.9 정도이고 타우린 공액 담즙산의 pKa 치는 1.0 미만이다. 따라서 공액의 효과는 대부분이 어떤 주어진 pH에서도 이온화되어 있도록 담즙산의 pKa 치를 감소시키는 것이다. 이온화된 염은 양성자 산형(酸形) 보다 더 수용성이기 때문에, 공액은 낮은 pH에서의 용해도를 상승시킨다. 유리 담즙산 염이 pH 6.5 내지 7의 수용액에서부터 침전하는 반면, 글리신 공액 담즙산의 침전은 단지 5 미만의 pH에서만 일어난다. 타우린 공액 담즙산은 대단히 강한 산성 조건(pH 1 미만) 하에서만 수용액 중에 잔류한다.

<7> 그러나, 위장 내 pH 범위에서 UDCA 및 CDCA와 같은 특정 담즙산들은 더 이상 가용성이 아니다.

<8> 글리신 또는 타우린에 의한 담즙산의 측쇄의 공액은 완전히 이온화된 담즙염의 소수성 활성에 거의 영향을 미치지 않는다. 보다 더 소수성인 담즙염은 인 지질 및 콜레스테롤에 대해 보다 큰 용해 능력을 나타내고 따라서 더 우수한 세제가 된다. 또한 보다 소수성인 담즙염은 생체 내에서나 생체 외에서나 모두 각종 막에 대해서 더욱 유해하다.

<9> 천연 담즙염 풀(집합)은 항상 다수의 담즙산 염을 포함한다. 서로 상이한 소수 활성을 가진 둘 이상의 담즙염 혼합물은 그 중간의 소수 활성을 가진 단일 담즙염처럼 거동할 것이다. 그 결과, 상이한 소수 활성을 가진 두 담즙산의 혼합물의 세정성 및 독성은 흔히 개별 성분들 사이의 중간이 된다. 이들의 양쪽 친화성으로 인한 생물학적 기능 및 생물학적 특성은 다음과 같다.

<10> 우르소데옥시콜 산은 면역조절제로 유용하다.

<11> 우르소데옥시콜 산은 미토콘드리아 막횡단 전위 및 반응성 산소 종 생산을 조절함으로써 데옥시콜 산의 유도에 의한 세포괴사를 방지한다.

<12> 우르소데옥시콜 산은 인체의 내장 상피세포 및 생체 내에서 산화질소 합성효소의 유도를 방지한다.

<13> 우르소데옥시콜 산의 친수성은 간의 괴사염증 질환에 대해 세포보호 기능을 부여한다.

<14> 우르소데옥시콜 산은 아미노 전이효소 및 만성 간염에 있어서 간 손상의 담집울체성 효소 지수를 현저하게 향상시킨다.

<15> 담즙산은 실질적으로 *H.pylori*의 성장을 방해한다.

<16> 우르소데옥시콜 산은 담즙산 중에서 가장 유력한 펩신 억제제이다.

<17> 고 수치의 담즙산은 C형 간염 바이러스의 증식을 현저히 억제한다.

<18> 우르소데옥시콜 산은 세포막을 안정화 시키는 작용을 한다.

<19> 우르소데옥시콜 산은 알코올성 지방 간을 경감시킨다.

<20> 우르소데옥시콜 산은 체계적인 혈관 상에 혈관확장 효과를 나타내지만 폐 혈관 기능도 심장 기능도 변화 시키지 않는다.

<21> 콜레스테롤로부터의 담즙산의 합성은 신체로부터 콜레스테롤을 제거하기 위한 중요한 두 통로 중의 하나이다.

<22> 담즙 흐름은 담즙염이 간을 통과해 유출됨으로서 일어난다. 담즙 형성은 유기 화합물, 예컨대 빌리루빈, 내인성 대사물, 예컨대 스테로이드 호르몬의 특수 질환성 유도체의 용해 및 분비를 위한 중요한 통로, 또한 다양한 의약과 기타 이종(異種) 항생제를 의미한다.

<23> 담즙염의 담즙 내 분비는 두 가지 다른 담즙 지질인 포스파티딜콜린(레시틴) 및 콜레스테롤의 분비와 결합된다. 이러한 담즙염 생산과 레시틴 및 콜레스테롤의 생산의 결합은 간 콜레스테롤의 제거를 위한 중요한 통로를 제공하게 된다.

<24> 담즙염은 레시틴과 함께 미포와 소포가 혼합된 형태로 담즙 내의 콜레스테롤을 용해한다. 담즙 부족과 이에 따른 담즙 내 콜레스테롤 용해도 감소는 콜레스테롤 담석 발병의 구실이 될 것이다.

<25> 담즙산은 콜레스테롤 합성 조절의 인자로 생각된다. 현재로서는 담즙산이 히드록시메틸글루타릴-보조 효소 A (HMG-CoA) 환원효소에 직접 작용함으로서 콜레스테롤 합성을 조절하는지 또는 콜레스테롤의 장내 흡수를 간접적으로 조정함으로서 콜레스테롤 합성을 조절하는지 확실하지 않다.

<26> 장간(腸肝)을 순환하는 담즙염은 담즙산 생물합성 경로에 있어 속도한정 효소인 콜레스테롤 7-히드록실라아제의 활성을 억제 또는 압박함으로써 담즙산 합성을 조절하는 것으로 생각된다.

<27> 담즙산은 간 리포프로테인 수용기(apo B.E.)를 조절하는 구실을 하여 결과적으로 간에 의한 리포프로테인 콜레스테롤의 흡수율을 조정할 수도 있다.

<28> 장 내에서는 혼합된 미소 형태의 담즙염이 콜레스테롤, 지용성 비타민 및 기타 지질을 관강 내 용해, 수송 및 흡수하는 데에 관여할 수도 있다.

<29> 담즙염은 칼슘과 철분이 장관으로부터 쇄모 경계부에까지 수송되는데 관여할 수도 있다.

<30> 보조제 및/또는 담체로서의 천연 담즙산의 특성과 생 기능에 관한 최근의 약물 전달 연구는, 장관과 간에 전달하기 위한 신규 약물 전달 시스템으로서의 담즙산의 유도체와 그 유사물 및 담즙산 자체에 역점을 두고 있다. 이들 시스템은 경구 또는 낭포 투여에 의해 약물 분자를 특정 표적 조직에 전달하기 위하여 활성 수송 메커니즘을 이용한다. 그러므로 담즙산 또는 담즙산 유도체가 신속하면서도 효율적으로 간 내에 흡수되고 이에 따라 장간 순환을 하게 됨에 따라 다음과 같은 다수의 치료 이용 가능성이 예견된다. 즉, 내재적, 생물학적으로 활성이지만 흡수가 불량한 친수 및 소수 의약의 경구 흡수 개선, 체내 타 부위에는 일반적 독성 반응을 최소로 하면서 질병을 가진 간에는 높은 치료 농도를 제공하기 위한 의약의 간 부위-지향적 전달, 또한 담낭광 촬영약제의 담낭-부위 전달 시스템 및 콜레스테롤 담석 용해 촉진제로서의 이용 등이다. 실례로서 1985 년에 Dr. Gordon, Moses 등은, DCA, UDCA, CDCA, CA, TUDCA 및 TCDCA 와 같은 치료 유효양의 인슐린은 보통의 담즙염을 함유하는 비형 분무물로 투여될 때에 인간의 비강 점액에 의해 흡수되는 것을 보여주었다. 참조 Moses, Alan C. 등, Diabetes 제 32 권 (1985 년 11 월) 1040-1047; Gordon,G.S. 등, Proc. Nat'l Acad.Sci.USA, 제 82 권(1985 년 11 월) 7419-7423. 그들의 실험에서는 담즙산이 혈청 인슐린 농도의 현저한 상승 및 혈중 포도당 농도의 약 50% 감소를 가져왔다. 그러나 보조제로서 담즙산 (염)을 사용하는 이 혁신적 비형 분무물 용액 처방물은 담즙산염의 침전 및 7.4 내지 7.8의 pH 수준에서의 인슐린의 불안정성 등의 이유로 인해 비형 분무물 용액을 사용 직전에 조제할 필요가 있었기 때문에, 더 이상 개발하고 상품화할 수 없었다. 게다가 본 발명에 제시되어 있는 것과 같은 보조제로서의 우르소데옥시콜 산은 7.4 내지 7.8의 pH에서의 인슐린의 불용성으로 인해 사용될 수 없었다.

<31> 그러므로, 담즙산 염과 인슐린은 화학 및 물리적으로 상용성이 없는 것으로 나타났다. 시판 인슐린 주사 용액의 pH는 산성 투약 제형의 경우 2.5 내지 3.5이고 중성 투약 제형의 경우에는 7.00 내지 7.4이다. 종래 기술에 의해 제조된 담즙산 염의 제형은 이들 pH 범위에서 담즙 침전이라는 문제를 극복할 수 없고, 또한 인슐린은 pH 7.4 또는 그 이상에서 불안정하다. 따라서 담즙산 (염)을 가진 용액 투여형 인슐린의 안전하고 효율적인 제제는 현재 상업적으로 구입할 수 없다. 가장 강력한 항응고제인 헤파린은 혈전색전증의 치료 및 예방에 널리 사용되고 있다. 그러나 헤파린은 주사에 의해서만 투여될 수 있기 때문에 헤파린 치료는 통상 입원 환자에 한정된다. 지금까지 시도되어온 대안적 방식으로는 폐 내 스프레이, 좌약, 및 관장이 있다. 수많은 간행물에 의하면 위장(胃腸) 점막을 통한 헤파린 흡수를 용이화 하기 위하여 제제는 산성 상태에 있어야 한다. Dr. Ziv, Dr. Eldor

등에 의하면 헤파린은 콜 산 나트륨 또는 데옥시콜산나트륨을 함유하는 용액으로 투여될 때에만 설치류 및 영장류의 직장 점막을 통해 흡수되었다. 참조 Ziy E. 등, Biochemical Pharmacology, 제 32 권, 제 5 호, 페이지 773-776(1983). 그러나, 헤파린은 산성 조건 하에서만 안정하다. 담즙산은 특히 산성 조건 하에서 용해되지 않는다. 이렇게 상호 조화성이 없기 때문에 헤파린 함유 담즙산의 상업적 투약 제형은 현재로서는 이용할 수 없다.

<32> 간 질병에 대한 표준 약리학적 접근 방법은 활성 약제가 부적당하게 간세포 내에 전달되고 또한 비 특정적으로 다른 기관에 대해 독성이 있는 이유로 좌절이 되곤 했기 때문에, 이 담즙산을 함유하는 약물 전달 시스템은 약물 개발의 주 관심사였던 간-특이적 약물 표적화를 실현할 수 있다. 예컨대 약물의 간-특이적 전달은 간 섬유증 치료를 위한 콜라겐 합성 억제제에 있어 간 외 조직에 대한 불특정적이며 비의도적인 부작용을 방지하기 위해 필요하다. 또한 담낭 계통의 암을 치료하기 위해서는 간 및 담 계통에 높은 의약 농도가 달성되어야 하는 한편, 간 외의 조직에서는 낮은 의약 농도로써 정상적인 비 종양 세포에 대한 세포 색전 약제의 세포독성을 최소화하여야 한다. Dr. Kramer, Dr. Wess 등은 변형된 담즙산 분자에 의약이 공유 결합됨으로써 형성된 혼성 분자가 간 및 회장 내 Na^+-의존형 담즙산 흡수 계통에 의해 인지됨을 보여 주었다. 참조 미국 특허 제 5,641,767 호. 담즙산 염 및 그 유도체는 이미 상기한 바와 같이 간에 의약을 특이적으로 전달하는 셔틀 운반체로서의 역할을 하지만 운반체로서의 담즙산 또는 담즙산 염을 개발하는 데에는 엄청난 위험이 수반되는데, 그 이유는 의약과 담즙산의 공유결합에 의해 형성된 담즙산 또는 담즙산 염의 새로운 유도체에 대해 그의 약리 작용, 독성 및 임상 유효성 등을 시험해 볼 필요가 있기 때문이다. 그러므로, 과잉의 담즙산을 가지고 있는 곳의 담즙산이나 담즙산 염과 함께 장 내에 흡수될 수 있는 의약 제제의 개발은 보다 적은 시험이 요구되어 새로운 담즙산 유도체의 개발보다 훨씬 용이하고 가치 있을 것이다.

<33> 이미 상술한 담즙산의 생물학적 특성과 기능을 기초로 한 담즙산의 치료 활성 약제 및 담체 및/또는 보조제로서의 치료활동 및 의약적 사용은 매우 유용하면서도 오랜 역사를 가지고 있지만, 담즙산의 상업적 투여는 정제, 캡슐 및 현탁제인 고체 형 담즙산을 함유하는 제약 제형에 한정되어있다. 이는 pH 약 1 내지 약 8의 범위에서 수성 매질에 담즙산이 불용성이라는 사실에서 기인한다. 또한, 담즙이 극도로 쓴 맛을 지니고 이 쓴 맛이 수 시간 후까지 그대로 지속되기 때문이기도 하다. 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산 및 리토콜 산은 실제로 물에 불용성이다. 데옥시콜 산 및 콜 산은 각각 0.24g/l, 및 0.2g/l의 용해도를 가진다. 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 및 타우로콜 산은 염산 용액에 불용성이다. 이용 가능한 두세 가지 수성 투약 제형은 불안정하며, pH 제어 및 보관에 따른 문제 때문에 대단히 제한된 용도만을 갖는다. 더욱이, 담즙산의 몇 가지 상업적 투약 제형은 *European Journal of Clinical Investigation*(1985) 15, 171-178에 기재되어 있는 바와 같이 불충분한 생물 유효성을 갖는 것으로 드러났다. 담즙산, 특히 우르소데옥시콜 산은 단식한 피검자의 위-십이지장 공장 내용물에의 용해성이 불량하다. 섭취된 투약물의 21% 내지 50%는, 고체 우르소데옥시콜 산의 위장관 내에 있어 대단히 느린 용해 과정 중의 예상치 못한 변화들로 인하여 고체 형태로 회수되었다. 담즙산, 특히 우르소데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 7-케토 리트콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 및 타우로케노데옥시콜 산이 특히 위액 및 염산 수용액에 불용성이다. 그러나 담즙산의 용해도는 장 내에서의 pH의 증가와 더불어 대단히 느리고 불완전하게 증가하며, 결국에는 pH 8 내지 9.5에서 가용성으로 된다.

<34> 불완전하고 느린 담즙산 용해로 인한 장 내에서의 느리고 불완전한 흡수 과정을 극복하기 위해, 흔히 강알칼리성의 수용성 고체 담즙산을 함유하는 서방(徐放) 처방물과 같이 새로 개발된 많은 제약 제제들이 조제되었다.

<35> 이들 새로 개발된 제약적 투여 처방물은 장 용해-위 저항성(불용성)이다. 이들 장 용해-위 저항성 투약 처방물은 위 내 위액에서는 그대로 있지만 일단 그것이 소장에 도달하면 한정된 시간 이내에 표적 위치에서 용해하여 처방물의 강알칼리성 고체담즙을 방출하게 된다.

<36> 이들 유형의 투약 처방물은 물론 미국 특허 제 5,380,533 호에 기재되어 있는 것과 같이 현재 상용되고 있는 투약 처방물보다는 우수한 생물 유효성을 나타냈다. 그러나 한정된 시간 내에 의도하는 부위에서 붕괴, 분해 및 확산함에 의해 치료 활성 성분을 방출할 수 있는 정확한 지연 방출 투여 처방물을 제조한다는 것은 극히 어려우면서도 많은 비용이 든다. 미국 특허 제 5,302,398 호에 의하면, 인간을 상대로 위 저항 장 용해성 담즙산, 특히 우르소데옥시콜 산의 투약 처방물의 흡수 시험은, 그 흡수가 현재 시판 중인 투여 처방물을 같은 양 투여한 것과 비교하여 약 40 퍼센트 치만큼 증가하는 것을 보여주고 있다. 이의 최대 간 농도는 평균 3 배 더 높으며 시판 처방물을 사용했을 경우보다 더 빨리 그 농도에 도달된다. 어떠한 담즙산 처방 제형이건 환자에게 투여한 후 알 수 있으면서도 또한 일정한 방식으로 담즙산을 방출할 수 있어야만 한다. 방출의 속도 및 범위는 중요하

고 재현성이 있어야 한다. 이상적으로는, 방출 범위는 100 퍼센트에 접근해야 하며 한편 방출 속도는 투약 처방물의 의도하는 성질을 반영해야 한다.

<37> 용액형 의약이 정제, 캡슐 및 현탁제로 제형된 같은 의약에 비해 훨씬 향상된 흡수율 및 정도를 보인다는 것은 주지된 사실이다. 이는 용액 투여형이 물리적, 화학적으로 균질한 둘 혹은 그 이상 물질의 용액이기 때문이다. 또한 어떤 pH 조건 하에서도 용액 체계를 깨짐 없이 그대로 유지할 수 있도록 특별히 설계된 용액 투여형은 쉽게 원하는 부위 내에 확산되어 즉각적이고 완전하게 흡수될 수는 있으나, 거기에 반해 정제, 캡슐 또는 서방 처방물은 한정된 시간 내에 원하는 부위에서 계속적으로 붕괴, 용해 및 확산되어야 한다. pH 의존적 불안정성을 지닌 지연 혹은 즉시 방출 투약형의 붕괴, 용해 및 확산으로 의한 담즙산 방출 정도와 속도의 예측할 수 없는 변화들은 느리고 비효율적인 담즙 흡수 그리고 저하된 생물학적 이용 효능을 야기한다.

<38> 위의 내강 표면은 두꺼운 층의 보호 점액으로 피복되어 있다. 점액 겔 피복은 내강 내 구획으로부터 선단 막에까지 pH 구배를 유지하고 세포보호 현상에 기여하는 것으로 알려져 있다. H. pylori 감염은 점액 내 위 점막의 내강 표면 상, 상피세포 상 및 위 내에서 발생한다. 세균성 효소들은 점액 당단백질 망을 분해시키고 중합체를 단량체(소단위)로 감소시키는데 그 점액은 더 이상 겔 상태로 존재하지 않는다. 게다가, 점소발생이 감소되고 점막은 산에 쉽게 부식될 수 있다. 이러한 상태는 위염과 소화성 궤양을 유발한다.

<39> 위-십이지장 장애의 치료 및 특히 질환의 원인에 관련된 것으로 여겨지는 *Helicobacter pylori* 세균의 박멸에 있어서 비스무스 화합물에 대한 관심이 증가하고 있다. 많은 경구용 비스무스 제제가 사용되어 왔다. 다양한 제제가 약동학적 뿐만 아니라 임상 효능에서도 상이한 것으로 알려졌다. 사용된 무기 염들에 질산염, 탄산염, 담즙염, 주석산염, 구연산염 및 살리실산염이 포함된다. 시판 중인 제제는 일반적으로 처방전 없이 얻을 수 있고 비스무스 염 이외에 다른 화합물들을 포함하기도 한다. 시판 중인 제제는 위와 십이지장 궤양증을 모두 치료하는 데 성공적으로 사용될 수 있다. 이들 제제는 위와 십이지장 궤양을 치료하는 데 있어서 히스타민 H2 길항제만큼 효과적인 것으로 판명되었고 치료를 중지한 후에도 보다 낮은 재발율을 수반한다. 비스무스 제제를 이용한 초기 치료 후의 보다 낮은 재발율은 *H.pylori*를 박멸하고 이 유기체에 의한 감염이 수반되는 위십이지장염을 완화시키는 능력에 기인한다. *H.pylori*의 장기간에 걸친 박멸은 비스무스 제제가 담즙산과 같은 항생제 또는 방부제(국소 전달)와 병용 투여될 때 더욱 효과적이다.

<40> 다양한 항생제와 방부제가 생체 외에서 *H.pylori*에 대한 우수한 활성을 나타낸다. 임상 연구에서 단독제로 시험되었을 때는 유기체를 성공적으로 박멸하지 못하였다. 치료의 실패와 재발은 매우 흔한 것이다. 생체 외 실험 및 임상 결과 사이의 불일치에 대한 이유는 밝혀지지 않고 있다. 위 점액 내로 화합물의 침투가 원활하지 못하고, 산성 pH 에서 파괴, 산성 분위기에서 불용 및 이들이 복합적으로 작용하는 것을 그 원인으로 설명할 수 있다. 결과적으로 *H.pylori*의 박멸을 위해서는 매일 항생제를 과다 복용할 필요가 있다. 이러한 치료과정은 이질, 메스꺼움, 구역질 및 일반적인 장내 세균총의 파괴와 같은 역효과 때문에 환자들이 잘 적응하지 못하여 효능을 발휘하지 못한다.

<41> 박멸이 완벽하지 못한 또 다른 이유는 위 속에 항생제의 잔류 시간이 너무 짧아서 *H.pylori*가 존재하는 위 점막층 또는 상피세포 내에서 효과적인 살균 농도를 달성하지 못한다는 것이다. 그러므로, H.pylori의 박멸은 국소 활성을 위한 항생제 전달 및 체계적인 활성을 위한 흡수를 증진시키는 치료에 의해서 보다 양호하게 달성될 수 있다. 그러나, 국소 활성을 위한 위 잔류 시간을 지연하고 위-장 관 내 높은 흡수율을 지니는 제형을 이용한 생체 내 박멸 시도는 보고된 바 없다. 아직까지 최상의 결과는 국소 활성, 콜로이드상 비스무스 화합물과 비흡수제의 조합 및 체계적인 활성, 아목시실린(Van Caekemberghe and Breyssens, 1987, *Antimicrobial Agent and Chemotherapy*, pp 1429-1430)과 고흡수제의 조합에 의한 것이다. 그러나 확실한 것은 H.pylori의 감염에 대한 치료가 여전히 부분적으로만 최적화되었다는 것이다.

<42> 살균 효과 이외에 몇몇 비스무스 화합물들은 점막을 손상시키는 *H.pylori*에 관한 일부의 병원 기전에 심각한 영향을 미친다. 비스무스 화합물들은 유력한 비-특이적 효소 억제제이다. 생체 외 연구에서 이들 화합물은 지방분해효소, 단백질 분해효소를 포함하여 세균성 효소 및 H.pylori에 의해 합성된 글리코시다제를 억제한다. 세균성 효소의 억제와 원 상태의 점탄성 겔 피복을 유지하는 것이 위염과 소화성 궤양을 수반하는 *H.pylori*에 대한 비스무스 화합물의 치료작용에 관련되는 것으로 생각된다.

<43> 비스무스 화합물들은 *H.pylori*가 상피세포에 점착되는 것을 차단한다. 이들 화합물을 경구 투여한 후 잠시동안 유기체는 하부, 점액 겔보다는 내부에 위치하였다. 이는 위 상피세포의 선단 막에 점착되지 아니한 것에 기인하는 것으로 보인다. 전자 밀집체의 형태에 있어서, 비스무스는 세균성 세포의 표면 및 내부에 증착하는 것을 볼 수 있다. 그러나 음식물의 희석 효과, pH 1.1 미만에서 시판중인 정제의 오랜 붕괴시간 및 산성 분위기에서 불

용성으로 인한 비스무스 침전 때문에 점액 내 비스무스 농도는 종종 *H.pylori*에 대한 비스무스 화합물의 평균 억제 농도 이하로 떨어진다. 게다가, 비스무스 화합물의 성장억제 농도에 노출됨으로써 비활성화된 *H.pylori*는 수시간 동안 생존 가능한 상태로 남게 되고, 따라서 비스무스가 제거될 때 일반적인 성장을 다시 시작할 수 있다.

<44> 담즙 내 억제 요소는 침전된 글리신-접합 담즙산을 제거하기 위해 원심분리하고 이어서 산성화시킴으로써 현저하게 감소하였고 담즙산 격리제인 콜레스티라민을 사용함으로써 완전히 제거되었다. 이러한 결과는 십이지장구 내 산성 조건이 억제성 담즙산(또는 기타 억제성 물질)을 침전시키고 *H.pylori*가 호의적인 분위기에서 성장하도록 기여하는 사실과 일치한다. D.Y. Graham (Osato et al., 1999, Digestive Diseases and Sciences 44(3):462-464)에 의한 역류성 위염에 관련된 이러한 관찰은 아마도 산 분비와 십이지장 궤양 사이의 관계를 이해하는 것에 미칠 수 있다. 높은 산 분비, 급속한 위 공복 및 산의 국소 생산에 관련되는 십이지장 궤양 질환을 가진 환자의 십이지장구 내 낮은 pH는 위 화생을 촉진시킬 뿐만 아니라 유해한 글리신-접합 담즙산을 침전시키고 *H.pylori*를 증식시킨다.

발명의 상세한 설명

<45> 본 발명은 (1) 담즙산, 그의 유도체, 그의 염, 또는 그의 아민과의 공액물, (2)물, 및 (3) 충분한 양의 고분자량 수용성(水溶性) 전분 전화 생성물을 포함하며, 이러한 담즙산과 전분 전화 생성물은 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 특징으로 하는 조성물에 관한 것이다.

<46> 본 발명은 더 나아가 (1) 담즙산, 그의 유도체, 그의 염, 또는 그의 아민과의 공액물, (2)물, 및 (3) 충분한 양의 수용성 비-전분 다당류를 포함하며, 이러한 담즙산과 다당류는 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 특징으로 하는 조성물에 관한 것이다.

<47> 본 발명은 더 나아가 (1) 담즙산, 그의 염, 또는 그의 아민과의 공액물, (2)물, (3) 약제학적으로 적당한 양의 제약 화합물, 및 (4) 충분한 양의 수용성(水溶性) 전분 전화 생성물 또는 수용성 비-전분 다당류를 포함하며, 이러한 담즙산, 제약 화합물 및 탄수화물은 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 특징으로 하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<48> 본 발명은 더 나아가 담즙산 조성물의 액상 제형에 관한 것이다. 이러한 액상 제형의 장점에는 담즙산의 증진된 생물학적 이용성 및 흡수능이 포함된다. 액상 제형의 추가적인 장점에는 제약 화합물의 증진된 생물학적 이용성 및 흡수능이 포함된다.

<49> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, (1) 담즙산, 그의 유도체, 그의 염, 또는 그의 아민과의 공액물, (2)물, 및 (3) 충분한 양의 탄수화물을 포함하는 조성물이 제공되고, 이러한 담즙산 성분과 탄수화물은 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 특징으로 하며, 상기 탄수화물은 수용성 전분 전화 생성물과 수용성 비-전분 다당류의 조합이다. 가용성 비-전분 다당류와 고분자량 전분 전화 생성물 두 가지 모두를 함유하는 실시예에 있어서, 조성물 내에 함께 조합될 때 각각의 양은 그것들이 담즙산 성분, 고분자량 전분 전화 생성물, 가용성 비-전분 다당류 및 만약 있다면 제약 화합물까지도 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 허용하기에 충분한 정도의 것이다.

<50> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 약물에의 반응 또는 효능의 세기를 증가시킬 수 있는 조합 치료 조성물이 제공된다. 그러한 조성물은 보다 적은 양의 제약 화합물을 투여하도록 하고, 상이한 지점에서 질병군을 공격하며 제약 화합물의 제거에 영향을 끼치거나 흡수를 변화시킨다. 그러한 조성물은 약물의 독성 및/또는 부작용을 감소시키는 결과를 초래하거나 또는 감소시키는 데 기여한다.

<51> 본 발명은 더 나아가 (1) 담즙산, 그의 염, 또는 그의 아민과의 공액물, (2)물, (3) 수용성 비스무스 화합물, 및 (4) 충분한 양의 수용성(水溶性) 전분 전화 생성물 또는 수용성 비-전분 다당류를 포함하며, 이러한 담즙산, 비스무스, 및 탄수화물은 선정된 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 용액 내에 잔류하는 것을 특징으로 하는 조성물에 관한 것이다.

<52> 본 발명은 더 나아가 본 발명의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 인간 또는 동물의 질병을 치료하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

<53> 본 발명은 (i) 일종 이상의 가용성 담즙산, 수용성 담즙산 유도체, 담즙산 염, 또는 아민과 공액된 담즙산, (총칭으로 "담즙산"), (ii) 물, 및 (iii) 일종 이상의 수용성 전분 전화 생성물 또는 원하는 pH 범위 내의 어떠한 pH에서도 침전물을 형성하지 않는 수용성 비-전분 다당류를 포함하는 수용액에 관한 것이다. 본 발명의 바람직

한 실시예에 있어서, 담즙산과 탄수화물은 pH 약 1 내지 약 10 에서, 보다 바람직하게는 pH 약 1 내지 약 14에서, 또한 가장 바람직하게는 수성계에서 얻어질 수 있는 모든 pH 값에서 침전하지 않는다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 산성 조건 하에서 담즙산들의 일반적인 불용성에도 불구하고, 어떠한 담즙산은 유리 담즙산으로서 산성 조건 하에서 용해된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 이 조성물은 제제로 사용될 수 있는 바, 상기 제약 화합물은 입, 위 및 장 내의 일반적 pH수준에서 침전 없이 용액 내에 잔류한다. 이 조성물은 그 자체로서 약학적 효능을 갖는 담즙산 또는 그의 염을 함유할 수 있다. 본 발명의 제제는 담체, 보조제, 또는 원하는 pH 범위에 걸쳐 본 발명의 조성물 내에 용해되어 잔류하는 약학적 물질의 전달을 위한 향상제로서 작용할 수도 있다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 용액 내에 존재하지 않더라도 비-담즙산 약물이 사용된다.

<54> 본 발명의 장점은 담즙산과 탄수화물이 산성으로부터 알칼리성까지의 어떠한 pH 에서도 침전 없이 용액 내에 잔류한다는 것이다. 이 담즙산 수용액계에는 실질적으로 침전물이나 입자가 존재하지 않는다. 본 발명의 더욱 큰 장점은 이 수용액계가 강산 또는 알칼리의 첨가 및 심지어 50℃ 저장의 가속 조건 하에서 수개월 간 관찰 후에도 청정도, 색 또는 냄새 변화와 같은 어떠한 물리적 성상의 변화도 나타나지 않음을 보여 주는 것이다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 담즙산 수용액계가 경구 투여되었을 때, 산성 위액 및 알칼리성 장액에 노출됨에 의해서도 담즙산이 고체로 침전되는 일이 없이 위장관을 통해 장에 도달한다. 이 용해된 담즙산 제제는 장 내에 있는 순수한 용액계가 효과적이면서도 완전히 흡수되고 결과적으로 장간 순환을 하게 됨을 보여 준다. 본 발명에 의하면, 담즙산 용해도(예. 침전 및 물리적 성상 변화)는 담즙산의 카르복실산 측쇄가 양성자화(비이온화)되거나 이온화되든지 또는 단순한 카르복실산이든지 영향을 받지 않는다.

<55> 담즙산 카르복실산 측쇄의 이온화 상태는 이 수용액계 내에 있는 담즙산의 소수성 및 친수성에 크게 영향을 미친다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 이온화 상태는 담즙산의 독성, 흡수 및 양 친매성을 제어하기 위하여 pH를 조절함으로써 조작된다. 일종 이상의 담즙산이 치료 활성제, 약물 보조제, 약물의 담체 또는 약물의 용해도 향상제로서 이들 수용액 계에 용해된다. 이들 수용액 계는 장기간 후에도 침전 또는 물리적 외관 악화와 같은 단점 없이 원하는 pH를 갖는 경구 섭취, 관장, 구강세척, 양치질, 비용(鼻用) 제제, 이용(耳用) 제제, 주사제, 국소 세척, 국소 피부 제제, 기타 국소 제제 및 미용 제제를 위해 제조될 수 있다. 가용성 담즙산은 모든 유형의 수용성 담즙산이다. 담즙산 염은 담즙산의 모든 수용성 염이다. 본 발명의 가용성 담즙산 유도체는 수용액 내에서 가용성인 유도체이며, 그 가용성의 정도는 대응하는 비유도 담즙산과 같은 정도 또는 그 이상이다. 담즙산 유도체는 할로겐과 아미노기를 포함하는 다른 기능기와 더불어 담즙산의 히드록실 및 카르복실산 기에 형성된 유도체 등을 포함한다. 담즙산의 수용해 염은, 상기한 담즙산과 아민과의 반응에 의해 형성될 수 있는데, 그 아민은 트리엔틴, 디에틸렌 트리아민, 테트라에틸렌 펜타민과 같은 지방족 유리 아민, 및 아르기닌, 리신, 오르니틴, 및 암모니아를 포함하는 염기성 아미노산, 및 D-글루카민, N-알킬글루카민과 같은 아미노 당, 및 콜린과 같은 사급 암모늄 유도체, 피페라진, N-알킬피페라진, 피페리딘, N-알킬피페리딘, 모르폴린, N-알킬모르폴린, 피롤리딘과 같은 복소환 아민, 트리에탄올아민, 및 트리메탄올아민 등을 포함한다. 본 발명에 의하면, 수용성 담즙산 금속염, 담즙산과 시클로덱스트린 및 그 유도체 사이의 봉입 화합물 및 수용성 O-술폰화 담즙산도 가용성 담즙산 염으로서 포함된다. 가용성 담즙산은 염산, 아세트산, 암모니아 또는 아르기닌 중의 하나와 결합된 유리산 형태의 담즙산 수성 제제를 포함할 수 있다.

<56> 본 발명에서 사용되는 담즙산은 우르소데옥시콜 산, 케노데옥시콜 산, 콜 산, 히오데옥시콜 산, 데옥시콜 산, 7-옥소리토콜 산, 리토콜 산, 요도데옥시콜 산, 이오콜 산, 타우로우르소데옥시콜 산, 타우로케노데옥시콜 산, 타우로데옥시콜 산, 타우로리토콜 산, 글리코우르소데옥시콜 산, 타우로콜 산, 글리코콜 산, 및 스테로이드 핵의 히드록실 또는 카르복실산 기에 있는 그들의 유도체 등을 포함한다.

<57> 당해 발명의 중요한 장점은 용액 내 담즙산의 전달에 의해서 생체 내에서 통상적인 제제보다 높은 수치의 담즙산을 달성한다는 것이다. 그러므로, 담즙산의 치료 효능은 종래 제제보다 더 완전하게 달성될 수 있다. 담즙이 불완전하게 용해되는 기존의 제제에 도달할 수 있는 생체 내 담즙의 수치는 더 낮게 되고 많은 양의 담즙 투여가 필요하다. 담즙은 본 발명의 제제 내에서 완전히 용해되므로 비록 보다 적은 양을 투여하더라도 생체 내에 더 높은 수치의 담즙산이 도달될 수 있다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 다수의 담즙산은 단일 제제로 사용된다. 상이한 소수 활성을 지니는 2종 이상의 담즙염 혼합물은 중간 소수 활성을 나타내는 단일 담즙염으로 거동한다. 그 결과, 상이한 소수 활성을 지니는 두 가지 담즙염 혼합물의 세정능과 독성은 종종 각 성분 사이의 중간 정도를 차지한다.

<58> 본 발명에 사용된 적절한 탄수화물은 수용성 전분 전화 생성물과 수용성 비-전분 다당류를 포함한다. 본 발명을 위하여 수용성 전분 전화 생성물은 하기와 같이 정의된다.

<59> 1. 그것들은 다양한 pH 조건 하에서 전분의 부분적인 또는 완전하지 않은 가수분해에 의해서 얻어질 수 있다.

<60> 2. 예를 들어 말토덱스트린, 덱스트린, 액상 포도당, 옥수수 시럽 고형분(액상 포도당의 건조 분말), 가용성 전분, 및 바람직하게는 말토덱스트린 또는 옥수수 시럽 고형분, 더욱 바람직하게는 옥수수 시럽 고형분 등이 포함된다. 특별히 바람직한 것은 MALTRIN?M200 옥수수 시럽 고형분 및 MALTRIN?M700 말토 덱스트린이 있는 데, 두 가지 모두 미국 아이오와 주 GPC?Grain Processing Corporation of Muscatine에 의해 제조된 것이다. 본 발명을 위하여 사용된 "옥수수 시럽" 용어는 옥수수 시럽과 액상 포도당 두 가지 모두를 포함하는 것이다.

<61> 3. 만일 중합체적인 것이라면, 그 중합체는 적어도 하나의 환원 말단과 적어도 하나의 비환원 말단을 가진다. 그 중합체는 선형이거나 분기된 것일 수 있다.

<62> 4. 분자량은 약 100 mass 단위 부터 10^6 mass 단위 이상까지이다. 바람직하게는 분자량은 10^5 mass 단위 이상이다.

<63> 본 발명을 위하여 수용성 비-전분 다당류는 하기와 같이 정의된다.

<64> 1. 그것들은 다양한 pH 조건 하에서 여러 가지 가수분해 또는 합성 기전에 의해서 얻어질 수 있다.

<65> 2. 예를 들어, 덱스트란, 구아 검, 펙틴, 비소화성 가용성 섬유 등이 포함된다.

<66> 3. 만일 중합체적인 것이라면, 그 중합체는 적어도 하나의 환원 말단과 적어도 하나의 비환원 말단을 가진다. 그 중합체는 선형이거나 분기된 것일 수 있다.

<67> 4. 분자량은 약 100 mass 단위 부터 10^6 mass 단위 이상까지이다. 바람직하게는 분자량은 10^5 mass 단위 이상이다.

<68> 본 발명에서 사용되는 고분자량 수용성 전분 전화 생성물 및/또는 가용성 비-전분 다당류의 양은 적어도 원하는 pH 범위에서 원하는 농도로 선택된 담즙산 염을 가용화하는 데 필요한 양이다. 본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 될 수 있으면, 본 발명의 수용액 제형으로부터 담즙산의 침전을 방지하기 위해 요구되는 말토덱스트린의 근사적인 최소량은 100 mL의 물 중에 우르소데옥시콜 산 0.2 g 당 5 g, 우르소데옥시콜 산 1 g 당 25 g, 우르소데옥시콜 산 2 g 당 50 g이다. 본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 말토덱스트린의 근사적인 최소량은 케노데옥시콜 산 200 mg 당 30 g, 7-케토리토콜 산 200 mg 당 12 g, 콜 산 200 mg 당 10 g, 및 데옥시콜 산 200 mg 당 50 g이다. 본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 수용액 제형으로부터 담즙산의 침전을 방지하기 위해 요구되는 액체 포도당(시판 라이트 콘 시럽)의 근사적인 최소량은 100 mL의 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 80 g, 또한 200 mL 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 80 g이다. 본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 수용액 제형으로부터 담즙산의 침전을 방지하기 위해 요구되는 액체 포도당 건조 분말(옥수수 시럽 고형분, 예., MALTRIN?M200)의 근사적인 최소량은 100 mL 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 30 g, 및 대략적으로 200 mL 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 30 g이다. 본 발명의 바람직한 실시예에 있어서, 본 발명의 수용액 제형으로부터 담즙산의 침전을 방지하기 위해 요구되는 가용성 비-전분 다당류(예, 펙틴, 구아 검, 아라비아 검)의 근사적인 최소량은 100 mL 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 구아 검50 g과 100 mL 물 중에 우르소데옥시콜 산 500 mg 당 펙틴 80 g이다. 고분자량 수용성 전분 전화생성물 또는 가용성 비-전분 다당류의 최소 필요량은 주로 농도보다는 처방물 용액 내 담즙산의 절대량에 의해 결정된다.

<69> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 어떤 제형은 시클로덱스트린을 포함할 수 있다.

<70> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 그 제형은 식이성 섬유를 더욱 포함할 수 있다. 식이성 섬유의 예로 구아 검, 펙틴, 차전자, 귀리 검, 대두 섬유, 귀리 겨, 옥수수 겨, 셀룰로오즈 및 밀 겨 등이 포함된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 그 제형은 유화제를 더욱 포함할 수 있다. 본 발명을 위하여 "유화제"라는 용어는 유화제와 현탁제를 포함하는 것으로 한다. 유화제의 예로 구아 검, 펙틴, 아카시아, 카라기난, 카르복시메틸 셀룰로오즈 나트륨, 히드록시메틸 셀룰로오즈, 히드록시프로필 셀룰로오즈, 메틸 셀룰로오즈, 폴리비닐 알코올, 포비돈, 트라가칸트 검, 잔탄 검 및 소르비탄 에스테르 등이 포함된다.

<71> 제제가 그의 담즙산, 전분 전화 생성물, 가용성 비-전분 다당류 또는 그의 제약 화합물을 침전시키지 않도록 선정될 수 있는 pH 범위는 수성계로 얻을 수 있는 임의 범위의 pH 수치이다. 바람직하게는 pH 약 1 내지 약 14, 보다 바람직하게는 pH 약 1 내지 약 10이며, 더욱 바람직하게는 제형이 투여 방법에 따라 제제로부터 신체에 투여, 흡수에 이르기까지 용액 내에 머물러 있게 하기에 충분한 수성계에서 얻을 수 있는 pH 수준의 임의의 소집합이다.

<72> 본 발명은 광범위한 제약 화합물의 용도를 고찰하고 있다. 예를 들어, 호르몬, 호르몬 길항제, 진통제, 해열제, 항염증성 약물, 면역활성 약물, 항종양성 약물, 항생제, 항염증제, 교감신경흥분성 약물, 항감염성 약물, 항종양제, 마취제 등이 포함된다. 다른 예들로는 위장관, 간, 심혈관계 및 호흡계에 목표지향 되거나 영향을 미치는 약물 등이 포함된다. 더 나아가 제약 화합물의 다른 예들로는 인슐린, 헤파린, 칼시토닌, 암피실린, 옥트레오티드, 구연산 실데나필, 칼시트리올, 디히드로타키스테롤, 암포모르핀, 요힘빈, 트라조돈, 아시클로비르, 염산 아만타딘, 염산 리만타딘, 시도포비르, 델라비르딘 메실레이트, 디다노신, 팜시클로비르, 포스카넷 나트륨, 플루오로우라실, 잔시클로비르 나트륨, 요독주리딘, 인터페론-α, 라미부딘, 네비라핀, 펜시클로비르, 리바비린, 스타부딘, 트리플루리딘, 염산 발라시클로비르, 잘시타빈, 지도부딘, 황산 인디나비르, 리토나비르, 메틸 술폰산 넬피나비르, 메틸 술폰산 사퀴나비르, d-페니실라민, 클로로퀸, 히드록시클로로퀸, 오로티오글루코스, 금 나트륨 티오말레이트, 오라노핀 레바미졸, DTC, 이소프리노신, 메틸 이노신 모노포스페이트, 뮤라밀 디펩티드, 디아족시드, 염산 히드라라진, 미녹시딜, 디피리다몰, 염산 이소수프린, 니아신, 염산 닐리드린, 펜토라민, 메틸 술폰산 독사조신, 염산 프라조신, 염산 테라조신, 염산 클로니딘, 니페디핀, 몰시도민, 아미오다론, 아세틸살리실산, 베라파밀, 딜티아젬, 니솔디핀, 이스라디핀, 베프리딜, 이소소비드 디나이트레이트, 펜타에리스리톨 테트라나이트레이트, 니트로글리세린, 시메티딘, 파모티딘, 니자티딘, 라니티딘, 란소프라졸, 오메프라졸, 미소프로스톨, 수크랄페이트, 염산 메토클로프라미드, 에리스로마이신, 비스무스 화합물, 알프로스타딜, 알부테롤, 피르부테롤, 황산 테르부탈린, 살메트롤, 아미노필린, 디필린, 에페드린, 에틸노레피네프린, 이소에타린, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀, n도크로밀, 옥시트리필린, 테오필린, 비톨테롤, 페노테롤, 부데소니드, 플루니솔리드, 베클로메타존 디프로피오네이트, 플루티카존 프로피오네이트, 코데인, 코데인 술페이트, 코데인 포스페이트, 브롬화 수소 덱스트로메토르판, 트리암시놀론 아세토니드, 몬테루카스트 나트륨, 자피르루카스트, 질레톤, 크로몰린 나트륨, 이프라트로피움 브로마이드, 네도크로밀 나트륨 벤조네이트, 염산 디펜히드라민, 히드로코돈 비타르타레이트, 염산 메타돈, 모르핀 술페이트, 아세틸시스테인, 구아이페네신, 탄산 암모니움, 염화 암모니움, 안티모니 칼륨 타르타레이트, 글리세린, 테르핀 히드레이트, 콜포세릴 팔미테이트, 아토바스타틴 칼슘, 세바스타틴 나트륨, 플루바스타틴 나트륨, 로바스타틴, 프라바스타틴 나트륨, 심바스타틴, 피크로라지아 쿠르바, 안드로그라피스 파니큘라타, 모린자 올레이페라, 알비지아 레벡, 아드하타 바시카, 쿠쿠마 롱가, 모모르디카 카란티아, 짐네마 실베스트레, 테르미날리아 아르주나, 아자디락타 인디카, 티노스포리아 코르디폴리아, 메트로니다졸, 암포테리신 B, 클로트리마졸, 플루코나졸, 할로프로긴, 케토코나졸, 그리세오풀빈, 이트라코나졸, 염산 테르비나핀, 질산 에코나졸, 미코나졸, 니스타틴, 질산 옥시코나졸, 질산 술코나졸, 이염산 세티리진, 덱사메타손, 히드로코르티손, 프레드니졸론, 코르티존, 카테킨 및 그 유도체, 글리시리진, 글리시리진 산, 베타메타존, 루드로코르티존 아세테이트, 플루니졸리드, 플루티카존 프로피오네이트, 메틸 프레드니졸론, 소마토스타틴, 리스프로, 글루카곤, 프로인슐린, 불용성 인슐린, 아카르보스, 클로프로파미드, 글리피지드, 글리부리드, 염산 메트포르민, 레파글리니드, 톨부타미드, 아미노산, 콜시킨, 술핀피라존, 알로푸리놀, 피록시캄, 톨메틴 나트륨, 인도메타신, 이부프로펜, 디플루니살, 메페나믹 산, 나프록센 및 트리엔틴 등이 포함된다. 제형에 포함될 수 있는 추가의 제약적 화합물들은 제형에 가할 때에 용해되어 있을 수 있는 화합물이면 무엇이나 상관없다. 제형에 추가의 제약적 화합물이 가해짐에 따라 용액 내의 담즙산은 보조제, 담체, 또는 특정 제약적 활성 약제의 용해도 향상제로서 작용할 수 있고, 그것들은 인슐린(pH 7.4-7.8), 헤파린(pH 5-7.5), 칼시토닌, 암피실린, 아만타딘, 리만타딘, 실데나필, 네오마이신 설페이트(pH 5-7.5), 아포모르핀, 요힘빈, 트라조돈, 리바비린, 파클리탁셀과 그 유도체, 레티놀, 및 트레티노인 등을 포함한다. 이들은 가용성이고 산 및/또는 알칼리에서 안정성을 가지며, 본 발명에 있어서의 특정 농도 담즙산의 수용액 투여 제형 내에 필요한 만큼 가해질 수 있다. 특정 제약적 활성 약제는 메트포르민 HCl(pH 5-7), 라니티딘 HCl, 시메티딘, 라미부딘, 세트리진 2HCl(pH 4-5), 아만타딘, 리만타딘, 실데나필, 아포모르핀, 요힘빈, 트라조돈, 리바비린과 덱사메타손, 하이드로코르티손, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 코르티손, 니아신, 타우린, 비타민, 천연산 아미노산, 및 카테킨과 그 유도체, 글리시리진과 글리시리진 산 같은 글리시리잘 추출물 및 그 주성분, 수용성 비스무스 화합물(예. 비스무스 주석산 나트륨) 등을 포함하며 가용성이고 산 및/또는 알칼리에서 안정성을 가지며, 본 발명에 있어서의 우르소데옥시콜 산을 함유하는 수용액 투여 제형 내에 필요한 만큼 가해질 수 있다.

<73> 본 발명에 의하면 비스무스 화합물은 비스무스 이온과 킬레이트제 사이의 수용성 반응 생성물을 포함한다. 킬레이트제의 예로는 구연산, 주석산, 능금산, 몰식자산, 젖산 및 아이데트 산과 알카리 등을 포함한다. 비스무스 화합물의 예로는 비스무스 킬레이션 착체의 암모니움 염, 구연산 비스무스, 몰식자산 비스무스, 황산 비스무스, 비스무스 질산염, 비스무스 살리실산염, 트리포타슘 디시트라토 비스무테이트, 주석산 비스무스 나트륨 등이 포함된다.

<74> 본 발명은 pH 조절제의 사용을 고찰하고 있다. 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 아세트산, 구연산, 몰식자산, 주

석산, 젖산, 인산염, 아이데트 산 및 알카리 등이 포함된다.

<75> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 그 제형은 인간 및 포유동물의 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 본 발명은 위장 장애, 간 질환, 담석 및 고지혈증의 치료에 대해 고찰하고 있다. 간 질환의 예로는 알코올성 간 질환과 비알코올성 간질환 등이 포함된다. 위장 장애의 예로는 만성 위염, 역류성 위염 및 소화성 궤양 질환 등이 있다. 비알코올성 간 질환의 예로는 원발성 담즙성 간경변, 급성 및 만성 간염, 원발성 경화성 담관염, 만성 활동성 간염 및 간에 지방이 과도하게 축적되는 것 등이 포함된다. 본 발명은 바이러스성, 세균성, 진균성 질환의 치료에 대해 더욱 고찰하고 있다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, *Helicobacter pylori* 감염을 치료하거나 박멸하기 위해 하나의 제제가 투여된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, C형 간염 바이러스 감염, 인플루엔자 A, 인플루엔자 C, 파라인플루엔자 1, 센다니, 루벨라 및 슈도라비즈 바이러스를 치료하거나 박멸하기 위해 하나의 제제가 투여된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 급성 또는 만성 염증성 질환을 치료하기 위해 하나의 제제가 투여된다. 염증성 질환의 예로는 기관지염, 만성 인두염, 급성 편도염 등이 포함된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 콜레스테롤 과잉혈증을 치료하기 위해 하나의 제제가 투여된다.

<76> 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 그 제형은 액체, 고체, 분발 또는 정제 형태로 투여하기 위해 변형된다. 본 발명의 몇몇 실시예에 있어서, 그 제형은 시럽, 농후한 시럽 또는 반죽상을 포함한다. 시럽의 예로는 말토덱스트린의 농도가 1.0kg/l 미만인 말토덱스트린 용액 등이 포함된다. 농후한 시럽의 예로는 말토덱스트린의 농도가 1.0kg/l 와 1.2 kg/l 봉입물 사이의 것인 말토덱스트린 용액 등이 포함된다. 반죽상의 예로는 말토덱스트린의 농도가 1.2kg/l 이상인 말토덱스트린 용액 등이 포함된다.

실 시 예

<90> 여러 pH 및 온도수준에서 시간 경과에 따라 가용성 담즙산, 고분자량 수용성 전분 전화 생성물 및 물을 포함하는 제제 내의 해당 담즙산 농도를 측정함으로써 본 발명의 투약 처방물의 안정성을 평가했다. 각 담즙산의 잔류 시간은 다양한 샘플 즉, 다수의 담즙산을 함유하는 샘플에 존재하는 담즙산에 대한 개별 분석이 필요할 때에 따라 조절될 수 있다.

<91> 안정성 시험은 세 가지 다른 수용액 계에 대해 시행되었다.

<92> 1. 담즙산과 고분자량 수용성 전분 전화 생성물을 실시예 Ⅰ에 따른 수용액 중에서 결합시켰고, 그 결과는 표 1A 및 1B에 표시된 것과 같음.

<93> 2. 혼합된 담즙산과 고분자량 수용성 전분 전화 생성물을 실시예 Ⅱ에 따른 수용액 중에서 결합시켰고, 그 결과는 표 2에 표시된 것과 같음.

<94> 3. 담즙산, 고분자량 수용성 전분 전화 생성물 및 분기쇄 아미노산(예컨대 로이신, 이소로이신, 발린 또는 분기쇄를 가진 기타의 아미노산)을 실시예 Ⅳ에 따른 수용액 중에서 결합시켰는데, 결과는 표 3A 부터 3F에 표시된 것과 같음.

<95> 안정성 시험은, 정상 및 가속 조건 하의 여러 pH 조건에서 HPLC 및 현미경 광으로 시행되었다. 제약 조성물을 시험하기 위한 가속 조건은 문헌에 기재되어 있다 (Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th ed., p. 640). 이들 모든 안정성 시험의 결과는 HPLC에 의해 측정된 담즙산의 농도가 여러 pH 수준에서 시간의 경과에도 별로 변하지 않았다는 점에서 만족스러웠다. 따라서 실시예의 제제는 상업적 액상 제형을 제조하기에 적당했다. 특히, 담즙산을 함유하는 모든 용액 제제는 시험기간이 경과하여도 침전이 생기지 않고 물리적 성상 변화도 없어 안정성 시험에서 탁월한 결과를 보였다. 몇몇 제제는 2 년 이상이 지난 후에도 안정성을 유지한다.

<96> 또한, 치료적 활성 약제, 보조제 또는 담체, 제약적 활성제, 또는 용해도 증진제로서의 담즙산 및 고분자량 수용성 전분 전화 생성물 또는 가용성 비-전분 다당류가 용해되어 있는 용액 제형의 전형적 예로서의 실시예 Ⅳ에 따라, 수용성 UDCA, 분기쇄 아미노산(로이신, 이소로이신, 발린) 및 말토덱스트린의 혼합물을 포함하는 수용액 제형에 대한 용액 안정성 시험을 시행하였다. 이들 시험 결과에 의하면 변색, 청정성 변화 및 침전은 일어나지 않는다. 나아가, 가속 조건 또는 (50℃)에서의 배양 조건 하의 pH 1,3,5,7,9 및 10과 같은 여러 pH 조건에서 HPLC로 조사했을 때에, UDCA 또는 분기쇄 아미노산의 변질로 인한 검출 가능한 불순물은 없다.

<97> 본 발명에 의한 수용액 제형은 염산 용액 내에서 안정성이 있고 가용성인 치료적 및 화학적 활성제를 첨가하더라도 가속 조건 하의 여러 pH 조건에서 물리적으로나 화학적으로 변하지 않았다. 따라서 이들 수용액 계는 제약적으로 활성인 담즙산 제제 및/또는 의약(제약 화합물) 전달 제제를 위한 극히 가치 있는 제약적 투여 제형인데, 이의 담즙산은 산성 조건에서의 침전을 포함한 안정성 문제를 야기하지 않고도 다양한 pH 조건 하에

서 미포를 형성함으로써 의약의 보조제, 의약의 담체 또는 의약의 용해도 향상제로서의 역할을 하게 된다.

<98> 각 담즙산에 대한 용액 안정성 시험을 위해, 다음 조건 하에 해당하는 가용 담즙산의 농도를 HPLC를 사용하여 측정하였다. 용리 용매 0.02M KH_2PO_4 : 아세토니트릴 비가 55:45인 용액, pH는 3.01, 유속은 0.8 mL/분, 주입 체적 20mL, 검출 파장 195nm. 도표에는 각 번호별로 실시된 실험 각각에 대하여 지시된 담즙산의 농도 및 평균치가 각 열에 기재되어 있다. 퍼센트는 일정 기간 동안 보온 유지한 후의 담즙산의 최초 농도에 대한 상대 농도를 가리킨다.

<99> 실시예 I

<100> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 시험된 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<101> 가용성 담즙산 200mg(유리산으로서)

<102> 최소량의 말토덱스트린 (CDCA의 경우: 약 30g,

<103> UDCA의 경우: 약 5g,

<104> 7-케토리토콜 산의 경우 : 약 12g,

<105> 콜 산의 경우: 10g,

<106> 데옥시콜 산의 경우 약 50g,

<107> 히오데옥시콜 산의 경우: 3.5g)

<108> 정제수 총 부피 100mL로 조절

<109> 상기 담즙산 중의 하나가 용해되어 있는 100mL의 수용액을 제조했다. 얻어진 청정 용액 내에 고분자량 전분 전화 생성물인 말토덱스트린을 실온에서 교반하면서 첨가했다. 정제수는 총부피가 100mL 가 되도록 조절하여 첨가하였다. 당해 발명과 모든 실시예에 의하면 정제수는 이온교환수, 증류된 이온교환-증류 수이거나 또는 제제를 위해 하나의 등급이 공통적으로 사용된다.

<110> 이들 조성에 기초하여, 해당하는 최소량 이상의 고분자량 전분 전화 생성물(예컨대, 말토덱스트린, 액체 포도당, 액체 포도당의 건조 분말(시판 옥수수 시럽 고형분), 덱스트란, 덱스트린 및 가용성 전분) 또는 가용성 비-전분 다당류(예. 구아 검, 펙틴, 아라비아 검)를 함유하는 다양한 농도의 몇 가지 담즙산(또는 염)의 수용액 제형을 제조했다.

<111> 실시예 II

<112> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 시험된 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<113> 가용성 콜 산 200mg(유리산으로서)

<114> 가용성 7-케토리토콜 산 200mg(유리산으로서)

<115> 가용성 케노데옥시콜 산 200mg(유리산으로서)

<116> 최소량의 말토덱스트린 40g, 및

<117> 정제수 총 부피 100mL로 조절

<118> 가용성 콜 산, 가용성 7-케토리토콜 산, 가용성 케노데옥시콜 산, 콜 산이 용해되어 있는 60mL의 수용액을 제조했다. 얻어진 청정 용액 내에 실온에서 말토덱스트린을 교반하면서 첨가했다. 정제수는 총부피가 100mL 가 되도록 조절하여 첨가하였다. 이 제형을 이용하여, 친수성 또는 친유성을 제어할 수 있는 여러 담즙산들의 혼합물 수용액에 대한 안정성 시험을 행했다.

<119> 표 1A는 실시예 I에 따라 제조된 말토덱스트린 함유 용액 내 CA, 7-케토리토콜 산, CDCA 및 DCA 제형의 시간의 경과에 따른 안정성을 pH 7 및 50℃에서 시험한 결과를 보여준다. 담즙산의 농도는 HPLC로 측정하였고, 그 담즙산의 농도는 초기 농도의 퍼센트로 칼럼에 표시된 것으로 알 수 있다.

<120> 표 1B는 실시예 I에 따라 제조된 말토덱스트린 함유 용액 내 CA, 7-케토리토콜 산, CDCA 및 DCA 제형의 시간의 경과에 따른 안정성을 pH 10 및 50℃에서 시험한 결과를 보여준다.

<121> 표 2는 실시예 II에 따라 제조된 말토덱스트린 함유 용액 내 CA, 7-케토리토콜 산, CDCA 및 DCA 제형의 시간의 경과에 따른 안정성을 pH 1 및 50℃에서 시험한 결과를 보여준다.

<122> [표 1A]

<123>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
CA	0	0.529	0.530	0.522	0.527	100.0
	4	0.460	0.524	0.524	0.502	95.4
	7	0.520	0.525	0.547	0.531	100.8
	20	0.516	0.576	0.535	0.542	103.0

<124>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
KLCA	0	0.888	0.879	0.874	0.880	100.0
	4	0.871	0.887	0.888	0.882	100.2
	7	0.897	0.893	0.888	0.893	101.4
	20	0.893	0.909	0.894	0.899	102.1

<125>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.572	0.539	0.530	0.547	100.0
CDCA	4	0.540	0.552	0.576	0.556	101.6
	7	0.581	0.588	0.553	0.574	105.0
	20	0.565	0.608	0.560	0.578	105.7

<126>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
DCA	0	0.499	0.491	0.489	0.493	100.0
	4	0.501	0.500	0.474	0.491	99.6
	7	0.488	0.487	0.484	0.486	98.6
	20	0.478	0.476	0.472	0.475	96.3

<127> [표 1B]

<128>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
CA	0	0.534	0.524	0.490	0.516	100.0
	4	0.501	0.509	0.524	0.511	99.1
	7	0.552	0.518	0.533	0.534	103.6
	20	0.535	0.563	0.548	0.549	106.4

<129>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
KLCA	0	0.879	0.874	0.857	0.870	100.0
	4	0.870	0.873	0.880	0.874	100.5
	7	0.893	0.876	0.882	0.884	101.5
	20	0.887	0.893	0.887	0.889	102.2

<130>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
CDCA	0	0.541	0.532	0.495	0.522	100.0
	4	0.511	0.519	0.538	0.523	100.0
	7	0.564	0.527	0.540	0.544	104.1
	20	0.556	0.569	0.558	0.561	107.4

<131>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
DCA	0	0.491	0.488	0.471	0.483	100.0
	4	0.493	0.487	0.472	0.484	100.2
	7	0.479	0.488	0.479	0.482	99.7
	20	0.468	0.478	0.479	0.475	98.3

<132> [표 2]

<133>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
CA	0	0.516	0.509	0.503	0.509	100.0
	4	0.453	0.453	0.466	0.457	89.8
	7	0.434	0.426	0.468	0.443	86.9
	20	0.207	--	0.206	0.207	40.6

<134>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
KLCA	0	0.883	0.877	0.869	0.876	100.0
	4	0.870	0.866	0.847	0.861	98.3
	7	0.848	0.844	0.843	0.845	96.4
	20	0.661	--	0.651	0.656	74.9

<135>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
CDCA	0	0.560	0.528	0.513	0.534	100.0
	4	0.488	0.510	0.519	0.506	94.7
	7	0.460	0.469	0.463	0.464	87.0
	20	0.169	--	0.154	0.161	30.2

<136> 실시예 Ⅲ

<137> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 시험된 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<138> 가용성 UDCA 200mg(유리 염기로서 100mg-2000mg)

<139> 최소량의 말토덱스트린 약 5g(약 1.25g-50g)

<140> 보존제 충분량

<141> 향미제 충분량

<142> 감미제 충분량

<143> 정제수 100mL

<144> 가용성 UDCA가 용해되어 있는 80mL의 수용액을 제조한 후, 얻어진 청정 용액 내에 말토덱스트린을 실온에서 교반하면서 첨가했다. 얻어진 청정 용액 내에 제약 제제에 적합한 양의 감미료, 방부제 및 향미료를 가했다. 정제수를 총 부피 100mL가 되도록 가했다.

<145> 이들 제제에는 해당하는 최소량 이상의 전분 전화 생성물(예컨대, 말토덱스트린, 액체 포도당, 액체 포도당 건조 분말(시판 옥수수 시럽 고형분), 덱스트란또는 가용성 전분)이 포함된다.

<146> 도 6은 실시예 III에 따라 제조된 조성물 내의 UDCA가 완벽한 유리 UDCA임을 보여주는 UDCA의 핵자기공명분석 스펙트럼이다. 즉, 24번 탄소 위치의 UDCA 카르복실산은 유리된 형태(R-COOH)이고 3번 탄소와 7번 탄소 위치의 두 개의 히드록시기도 유리된 형태(R-OH)이다.

<147> 게다가, 실시예 III에 따라 제조된 조성물 내 UDCA의 HPLC 프로필(도 7)은 메탄올에 용해된 UDCA의 HPLC 프로필(도 8)과 유사하다. 이 데이터는 UDCA-착체 화합물이 전혀 존재하지 않고 유리 UDCA만 존재함을 보여준다. UDCA 표준 용액은 100mL의 메탄올에 UDCA 100mg을 용해시킴으로써 제조되었다. 아세토니트릴(51), 물(49), 및 아세트산(1)의 혼합물이 이동상으로 사용되었다.

<148> 실시예 IV

<149> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<150> 가용성 UDCA 0.2g(유리산으로서 1g-2g)

<151> 말토덱스트린 5g(35g-50g)

<152> 분기쇄 아미노산(예: 로이신, 이소로이신, 발린) 15g(유리염기로서 5g-15g)

<153> 감미료 충분량

<154> 향미료 충분량

<155> 정제수 총 부피 100mL로 조절

<156> 가용성 UDCA가 용해되어 있는 85mL의 수용액을 제조한 후, 청정 용액 내에 말토덱스트린을 첨가했다. 얻어진 청정 용액 내에 분기된 아미노산을 pH(4-7)를 조정하면서 교반하며 첨가한 후, 감미료, 방부제 및 향미료를 가했다.

<157> 이들 제형에 기초하여, 다양한 농도의 우르소데옥시콜 산(또는 그의 염)의 수용액 제형을, 해당 최소량 이상의 말토덱스트린, 액체 포도당, 액체 포도당 건조 분말(시판 옥수수 시럽), 덱스트란 및 다양한 양의 분기쇄 아미노산(로이신, 이소로이신 및 발린의 총량)과 함께 제조했다.

<158> 표 3A 부터 3F까지에 걸쳐 실시예 IV에 따라 아미노산을 함유하여 제조된 제형의 시간의 경과에 따른 안정성 시험 결과를 나타내었다. 모든 안정성 시험은 50℃에서 실시하였다. pH 1(표 3A), pH 3(표 3B), pH 5(표 3C), pH 7(표 3D), pH 9(표 3E) 및 pH 10(표 3F) 에서의 안정성 시험결과를 나타내었다.

<159> [표 3A]

<160> pH1, 50 ℃에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<161>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.261	0.236	0.249	0.248	100.0
	1	0.256	0.275	0.251	0.261	105.0
Ile	2	0.268	0.263	0.251	0.260	104.9
	6	0.295	0.268	0.291	0.285	114.6

	7	0.249	0.254	0.267	0.257	103.4
	8	0.253	0.243	0.240	0.245	98.8
	9	0.263	0.268	0.263	0.265	106.6

<162>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.485	0.428	0.470	0.461	100.0
	1	0.470	0.477	0.456	0.468	101.5
Leu	2	0.485	0.481	0.460	0.475	103.1
	6	0.553	0.510	0.529	0.531	115.1
	7	0.478	0.473	0.513	0.488	105.8
	8	0.474	0.454	0.511	0.480	104.0
	9	0.483	0.485	0.476	0.481	104.4

<163>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.506	0.448	0.460	0.471	100.0
	1	0.438	0.458	0.471	0.456	96.7
Val	2	0.479	0.485	0.513	0.492	104.5
	6	0.505	0.536	0.549	0.530	112.4
	7	0.494	0.465	0.496	0.485	102.9
	8	0.488	0.491	0.459	0.479	101.7
	9	0.479	0.496	0.490	0.488	103.6

<164>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.319	0.315	0.322	0.319	100.0
	1	0.332	0.344	0.351	0.342	107.4
Sol	2	0.371	0.339	0.403	0.371	116.4
	6	0.396	0.409	0.411	0.405	127.2
	7	0.365	0.351	0.381	0.366	114.7
	8	0.409	0.365	0.331	0.368	115.6
	9	0.338	0.391	0.374	0.368	115.4

<165>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.388	0.387	0.389	0.388	100.0
	1	0.367	0.370	0.366	0.368	94.8
UDCA	2	0.374	0.388	0.388	0.383	98.9
	6	0.371	0.380	0.382	0.377	97.3
	7	0.378	0.376	0.379	0.378	97.4
	8	0.374	0.382	0.384	0.380	97.9
	9	0.370	0.367	0.370	0.369	95.1

<166> [표 3B]

<167> pH3, 50 ℃ 에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<168>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.261	0.254	0.253	0.256	100.0
	1	0.266	0.268	0.261	0.265	103.3
Ile	2	0.273	0.243	0.247	0.254	99.3
	6	0.296	0.306	0.300	0.301	117.4
	7	0.247	0.265	0.257	0.256	100.0
	8	0.250	0.247	0.247	0.248	96.7
	13	0.285	0.240	0.250	0.258	100.9

<169>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.495	0.465	0.452	0.471	100.0
	1	0.489	0.480	0.470	0.480	101.9
Leu	2	0.495	0.472	0.481	0.483	102.6
	6	0.522	0.532	0.556	0.537	114.0
	7	0.492	0.482	0.491	0.488	103.7
	8	0.543	0.515	0.495	0.517	109.9
	13	0.512	0.496	0.543	0.517	109.8

<170>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.485	0.491	0.498	0.491	100.0
	1	0.467	0.481	0.446	0.465	94.6
Val	2	0.510	0.493	0.527	0.510	103.8
	6	0.527	0.491	0.553	0.524	106.6
	7	0.485	0.481	0.468	0.478	97.3
	8	0.490	0.491	0.544	0.508	103.5
	13	0.519	0.498	0.517	0.511	104.1

<171>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.343	0.355	0.370	0.356	100.0
	1	0.340	0.350	0.316	0.335	94.2
Sol	2	0.383	0.371	0.400	0.385	108.0
	6	0.378	0.341	0.416	0.378	106.3
	7	0.355	0.381	0.315	0.350	98.4
	8	0.343	0.350	0.395	0.363	101.9
	13	0.377	0.382	0.423	0.394	110.7

<172>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.395	0.396	0.393	0.395	100.0
	1	0.396	0.401	0.392	0.396	100.4
UDCA	2	0.427	0.421	0.416	0.421	106.8
	6	0.407	0.408	0.402	0.405	102.7
	7	0.412	0.409	0.411	0.411	104.1
	8	0.415	0.418	0.408	0.414	104.9
	13	0.415	0.412	0.416	0.414	105.0

<173> [표 3C]

<174> pH5, 50 ℃ 에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<175>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.285	0.258	0.295	0.279	100.0
	3	0.280	0.275	0.275	0.277	99.0
Ile	6	0.285	0.273	0.270	0.276	98.7
	10	0.274	0.276	0.276	0.275	98.4
	13	0.273	0.287	0.278	0.279	100.0
	17	0.278	0.276	0.270	0.275	98.3
	20	0.261	0.275	0.261	0.266	95.0
	24	0.267	0.274	0.292	0.277	99.3

<176>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.495	0.467	0.535	0.499	100.0
	3	0.510	0.495	0.494	0.500	100.1
Leu	6	0.489	0.479	0.484	0.484	97.0
	10	0.486	0.490	0.499	0.492	98.5
	13	0.492	0.509	0.508	0.503	100.8
	17	0.514	0.508	0.504	0.509	100.9
	20	0.499	0.500	0.499	0.499	101.1
	24	0.488	0.509	0.528	0.508	101.9

<177>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.483	0.498	0.481	0.487	100.0
	3	0.492	0.494	0.526	0.504	103.4
Val	6	0.459	0.475	0.481	0.472	96.8
	10	0.500	0.436	0.480	0.472	96.9
	13	0.464	0.451	0.474	0.463	95.0
	17	0.407	0.491	0.462	0.453	93.0
	20	0.471	0.512	0.477	0.487	99.9
	24	0.471	0.476	0.458	0.468	96.1

<178>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.341	0.351	0.360	0.351	100.0
	3	0.342	0.386	0.371	0.366	104.5
Sol	6	0.316	0.321	0.342	0.326	93.1
	10	0.341	0.299	0.335	0.325	92.7
	13	0.355	0.326	0.350	0.344	98.0
	17	0.334	0.376	0.353	0.354	101.0

	20	0.347	0.398	0.394	0.380	108.3
	24	0.416	0.353	0.378	0.382	109.0

<179>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.407	0.404	0.404	0.405	100.0
	3	0.409	0.402	0.403	0.405	99.9
UDCA	6	0.410	0.403	0.409	0.407	100.6
	10	0.404	0.405	0.407	0.405	100.1
	13	0.408	0.403	0.395	0.402	99.3
	17	0.411	0.402	0.404	0.406	100.2
	20	0.405	0.394	0.396	0.398	98.4
	24	0.399	0.408	0.406	0.404	99.9

<180> [표 3D]

<181> pH7, 50 ℃ 에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<182>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.296	0.289	0.281	0.289	100.0
	5	0.300	0.282	0.281	0.288	99.7
Ile	8	0.277	0.282	0.268	0.276	95.5
	12	0.273	0.278	0.278	0.277	95.8
	15	0.271	0.273	0.266	0.270	93.5
	19	0.294	0.285	0.281	0.287	99.3

<183>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.519	0.513	0.495	0.509	100.0
	5	0.499	0.499	0.498	0.498	97.9
Leu	8	0.498	0.513	0.480	0.497	97.7
	12	0.508	0.516	0.515	0.513	100.9
	15	0.503	0.505	0.499	0.502	98.7
	19	0.521	0.509	0.516	0.515	101.3

<184>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.483	0.530	0.525	0.513	100.0
	5	0.502	0.447	0.499	0.483	94.1
Val	8	0.488	0.498	0.493	0.493	96.2
	12	0.490	0.469	0.443	0.467	91.2
	15	0.492	0.541	0.442	0.492	95.9
	19	0.458	0.500	0.482	0.480	93.6

<185>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.333	0.352	0.363	0.349	100.0
	5	0.344	0.309	0.349	0.334	95.6
Sol	8	0.334	0.379	0.377	0.363	104.0
	12	0.345	0.344	0.317	0.335	96.0
	15	0.286	0.406	0.321	0.338	96.7
	19	0.338	0.416	0.351	0.368	105.4

<186>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.427	0.416	0.428	0.424	100.0
	5	0.406	0.427	0.432	0.422	99.4
UDCA	8	0.419	0.408	0.417	0.414	97.7
	12	0.414	0.418	0.419	0.417	98.4
	15	0.413	0.418	0.409	0.414	97.5
	19	0.429	0.421	0.424	0.425	100.1

<187> [표 3E]

<188> pH9, 50 ℃ 에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<189>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.291	0.286	0.282	0.286	100.0
	3	0.266	0.273	0.282	0.273	95.6
Ile	6	0.277	0.274	0.272	0.274	95.9
	10	0.243	0.245	0.295	0.261	91.2
	13	0.246	0.269	0.236	0.250	87.4
	17	0.275	0.280	0.245	0.267	93.1

<190>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.509	0.513	0.511	0.511	100.0
	3	0.485	0.487	0.492	0.488	95.5
Leu	6	0.495	0.496	0.492	0.494	96.8
	10	0.470	0.467	0.528	0.488	95.6
	13	0.461	0.491	0.450	0.467	91.5
	17	0.468	0.516	0.500	0.495	96.9

<191>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.508	0.476	0.484	0.489	100.0
	3	0.463	0.487	0.485	0.478	97.8
Val	6	0.493	0.473	0.495	0.487	99.5
	10	0.441	0.428	0.471	0.447	91.3
	13	0.467	0.483	0.537	0.496	101.3
	17	0.499	0.495	0.501	0.498	101.8

<192>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.341	0.316	0.328	0.328	100.0
	3	0.297	0.317	0.317	0.310	94.5
Sol	6	0.313	0.291	0.314	0.306	93.2
	10	0.268	0.253	0.324	0.282	85.8
	13	0.270	0.266	0.334	0.290	88.3
	17	0.337	0.329	0.317	0.328	99.8

<193>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.389	0.385	0.389	0.388	100.0
	3	0.405	0.400	0.394	0.400	103.2
UDCA	6	0.427	0.411	0.416	0.418	107.9
	10	0.420	0.418	0.450	0.429	110.8
	13	0.465	0.434	0.441	0.447	115.3
	17	0.454	0.457	0.413	0.441	113.9

<194> [표 3F]

<195> pH10, 50 ℃ 에서 실시예 IV에 따른 UDCA 용액의 안정성

<196>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.292	0.282	0.287	0.287	100.0
	2	0.253	0.237	0.239	0.243	84.7
Ile	5	0.221	0.212	0.221	0.218	76.0
	7	0.219	0.215	0.207	0.214	74.5
	9	0.206	0.192	0.207	0.202	70.2

<197>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.507	0.495	0.509	0.504	100.0
	2	0.462	0.442	0.442	0.449	89.1
Leu	5	0.429	0.428	0.427	0.428	85.0
	7	0.410	0.417	0.414	0.414	82.1
	9	0.417	0.377	0.418	0.404	80.2

<198>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.480	0.506	0.471	0.486	100.0
	2	0.536	0.478	0.504	0.506	104.2
Val	5	0.371	0.445	0.400	0.405	83.5
	7	0.384	0.384	0.424	0.397	81.8
	9	0.389	0.354	0.362	0.368	75.8

<199>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.368	0.376	0.331	0.358	100.0
	2	0.284	0.257	0.266	0.269	75.1
Sol	5	0.053	0.217	0.192	0.154	43.0
	7	0.042	0.026	0.156	0.075	20.8
	9	0.033	0.019	0.023	0.025	7.0

<200>

	일	#1	#2	#3	평균	퍼센트
	0	0.416	0.402	0.406	0.408	100.0
	2	0.402	0.397	0.400	0.399	97.9
UDCA	5	0.425	0.413	0.423	0.420	103.0
	7	0.406	0.402	0.408	0.406	99.4
	9	0.424	0.426	0.421	0.423	103.8

<201> 실시예 V

<202> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다. 이 제형은 곰 담즙의 약제학적 용도에 대한 공지의 분석 데이터에 기초하고 있다.

<203> 타우로 UDCA 7g

<204> 타우로 CDCA 1g

<205> 글리코 UDCA 0.8g

<206> 글리코 CDCA 0.2g

<207> 가용성 UDCA 1g(또는 유리형으로서 3g)

<208> 수용성 전분 전화 생성물 250g

<209> 감미료 충분량

<210> 향미료 충분량

<211> 정제수 총 부피 2.0L로 조절

<212> 가용성 UDCA를 물에 용해시킨 후, 고분자량 수용성 전분 전화 생성물과 물을 가했다. 얻어진 청정 용액 내에 타우로 UDCA, 타우로 CDCA, 글리코 UDCA, 글리코 CDCA, 감미료와 향미료를 첨가했다. 정제수는 총 부피가 2.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<213> 실시예 VI

<214> 발명에 의거하여 200 mg의 우르소데옥시콜 산(UDCA)을 함유하는 수용액 투약 제형을 상기한 실시예 Ⅲ에 기재된 방법에 따라 제조하고, 정상 체중을 가진 건강한 세 남자에게 단식 후 투여했다. 주지의 화학적 방법에 의해 UDCA 및 글리코 UDCA의 혈중 수준을 평가했다. 완충시킨 혈청을 sep-pak 칼럼에 투입한 후, 메탄올 추출물을 80℃에서 45 분간 브롬화 페나실로 유도화시켰다. HPLC를 위한 준비로서 이들 브롬화 페나실 유도체를 아세토니트릴에 용해시켰다. 복량 투여 후 여러 일정 시각에 측정한 흡수의 실험 결과는, 혈청 농도-시간 곡선 아래의 면적(AUC: ㎍/mL×시간)으로 표현된 총 흡수, 얻어진 최대 혈중 농도(C_{max}; ㎍/mL), 및 상기 최대 농도가 얻어진 시간(T_{max}; 시간)을 포함한다. 이들 결과는 표 1과 도 2에 표시되어 있다.

<215> 본 발명에 의한 수용액 투여 제형의 실험적 약리운동학적 인체 실험은 현재 알려져 있는 어떤 투여 제

형에 의한 최고 결과와 비교해서도 AUC, C_{max} 및 T_{max}의 면에 있어 현저한 개선을 보여준다. 표 4에 있는 최대 혈중 농도(C_{max})는 8.43±1.69 ㎍/mL의 평균치를 보여주는데, 이 값은 장 피복형 UDCA의 나트륨 염 제제의 사용에 대하여 보고된 값에 비해 최소한 2 배 이상이고, 통상적인 UDCA 정제를 사용해서 얻어지는 값보다 4 배 이상 높은 값이다. 더욱이, 수용액 투여 제형으로부터의 UDCA의 흡수율과 긴밀한 관계를 갖고 있는 피크 농도의 시간(T_{max})은 0.25 시간으로 종전에 알려져 있는 가장 빠른 T_{max}보다 최소한 3배 이상 빠르다.

<216> 표 4A와 표 4B는 실시예 VI에 따른 제제를 포함하는 UDCA와 GUDCA의 경구 투여 후 시간의 경과에 따라 세 명에게서 측정한 UDCA와 GUDCA의 혈장농도 및 UDCA의 상이한 제약 조성물을 이용한 다른 사람들의 결과에 대한 비교치를 나타낸다.

<217> 표 5는 UDCA 액상 제제를 경구 투여한 후 인체 내 UDCA의 약동학적 매개변수를 나타낸다. C_{max}를 알 수 있다. 요컨대, 표 4와 5 및 도 3과 4의 데이터를 통해 C_{max} 와 T_{max} 에 관하여 통상적인 제형보다 본 발명의 제형이 우수함을 알 수 있다. 본 발명의 용액은 위와 내장 내 환경의 pH에 의해 야기되는 용액계의 어떠한 파괴도 생기지 않도록 영향을 미친다. 담즙산의 치료 효능과 첨가된 약물 까지도 본 발명의 제형을 이용함으로써 완벽하게 실현될 수 있다. 수용액 내 치료학적 활성 성분이 위 내의 산성 위액에 의해서 그리고 장내의 다양한 알카리 pH 수치에 의해서 고체로 침전되지 아니할 때, 자연적인 결과로서 그 제형은 예기치 않고 원하지 않는 결과들에 의해 야기 되는 드문 생물학적 이용 가능성을 극복하고, 붕괴, 용해 및/또는 확산에 의한 방출 양 및 속도를 극복할 것이다.

<218> [표 4A]

<219> 200 mg의 용량으로 3 사람에게 본 발명품을 경구 투여한 후 UDCA 및 GUDCA의 플라즈마 농도

<220>

UDCA					GUDCA			
시간(h)	#1	#2	#3	평균	#1	#2	#3	평균
0.25	5.1202	10.9171	9.159	8.43±0.69	0.1419	0.4549	0.3328	0.31±0.09
0.5	4.4528	7.7432	7.4395	6.55±1.05	0.2564	1.2455	0.864	0.79±0.29
1	1.6921	1.546	0.2163	1.15±0.47	0.2162	0.6926	0.2142	0.37±0.16
1.5	0.5256	0.2759	0.168	0.32±0.11	1.1573	0.1929	0.4752	0.61±0.29
2	0.2349	0.2176	0.1227	0.19±0.03	0.4013	0.0312	0.0657	0.17±0.12
3	0.1237	N.D.	0.2074	0.17±0.04	0.5085	0.4303	0.3315	0.42±0.05
5					1,9205	0.0229	1.6311	1.18±0.61
7					0.5328	0.4797	0.91	0.64±0.14
AUC (㎍·h/mL)	4.32	6.6	5.47	5.46±0.66	6.26	2.22	4.65	4.38±1.17
C_{max} (㎍/mL)	5.21	10.92	9.16	8.43±1.69	1.92	1.25	1.63	1.6
T_{max}(h)	0.25	0.25	0.25	0.25	5	0.5	5	3.5±1.5

<221> [표 4B]

<222> UDCA의 경구 투여 후 인체 내 UDCA의 약동학적 파라미터(M±S.E)

<223>

	C_{max} (ug/mL)	T_{max} (hr)
Roda 등 (1994)		
UDCA 젤라틴 캡슐, 450 mg	2.59	3.8
NaUDC 젤라틴 캡슐, 475 mg	3.42	2.4
장용 NaUDC, 475 mg	10	3.4
Nagamatsu 등 (1997)		
UDCA 200mg	1.9 ±0.25	5 ±0.4
UDCA 400mg	7.09 ±0.43	0.8±0.2

본 발명에서 UDCA 200mg	8.43 ±0.69	0.25

<224> [표 5A]

<225> 1일당 UDCA 600mg을 함유하는 용액을 경구 투여한 후 인체 내 UDCA의 약동학적 매개변수(C_{max})

<226>

시간 (min)	대상자 #1	대상자 #2	대상자 #3	대상자 #4	대상자 #5	평균	표준 편차
0	0.35	1.63	0.40	0.00	0.71	0.618	0.619
5	2.51	9.79	1.68	2.65	6.26	4.578	3.405
15	12.50	47.46	8.34	11.84	21.83	20.394	15.933
60	9.72	6.46	7.77	9.81	17.25	10.202	4.183
120	3.77	1.71	1.40	1.15	2.81	2.168	1.097
240	0.65	0.93	0.50	0.48	1.30	0.772	0.346

<227> [표 5B]

<228> 1일당 UDCA 600mg을 함유하는 시럽을 경구 투여한 후 인체 내 UDCA의 약동학적 매개변수(C_{max})

<229>

시간 (min)	대상자 #1	대상자 #2	대상자 #3	대상자 #4	대상자 #5	평균	표준 편차
0	0.62	0.58	0.38	0.00	0.41	0.398	0.246
5	2.76	2.63	0.83	1.42	2.24	1.976	0.827
15	7.80	4.45	3.54	5.85	14.08	7.144	4.197
60	16.08	20.33	8.76	12.06	17.77	15.000	4.605
120	3.98	4.24	5.09	7.79	3.00	4.820	1.820
240	0.81	0.99	1.47	1.85	1.17	1.258	0.411

<230> 실시예 VII

<231> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<232> 가용성 UDCA 0.2g(유리 산으로서 0.05g-2g)

<233> 액체 포도당 건조 분말 20 g (3g-120g)

<234> (시판 옥수수 시럽 고형분)

<235> 가용성 비전분 다당류 0.01g(0.001g-0.05g)

<236> (구아 검 또는 펙틴 등.)

<237> 정제수 총 부피100 mL로 조절

<238> 가용성 UDCA가 용해된 수용액 85mL가 제조되었고, 이어서 액체 포도당 건조 분말, 고분자량 수용성 전분 전화 생성물 및 가용성 비전분 다당류(구아 검, 펙틴 등)이 청정 용액 내로 첨가되었다. 정제수는 총 부피 100mL가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<239> 실시예 VIII: 혼합 용액

<240> 실시예 VIII, IX 및 X의 제제는 황산 비스무스를 포함한다. 이들 각 샘플에 있어서, 용액 제형은 지시된 양의 황산 비스무스를 제공하기에 충분한 양의 황산 비스무스 암모늄 염을 첨가함으로써 제조되었다.

<241> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<242> UDCA 5g

<243> CDCA 5g

<244> 구연산 비스무스 5g

<245> 옥수수 시럽 고형분 260g

<246> 구연산 충분량

<247> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<248> 먼저 UDCA와 CDCA를 1N 수산화나트륨 용액 1.5mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 구연산 비스무스와 물 150mL를 첨가하였다. 그리고 나서 옥수수 시럽 고형분을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 이용하여 pH 4로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<249> 실시예 IX: UDCA-시럽 (20g UDCA/L)

<250> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<251> UDCA 20g

<252> 1N 수산화나트륨 60mL

<253> 말토덱스트린 700g

<254> 구연산 비스무스 4g

<255> 구연산 또는 젖산 충분량

<256> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<257> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 60mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 황산 비스무스와 물 150mL를 첨가하였다. 그리고 나서 말토덱스트린을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 이용하여 pH 3.5로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<258> 실시예 X: UDCA-시럽 (20g UDCA/L)

<259> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<260> UDCA 20g

<261> 1N 수산화나트륨 60mL

<262> 옥수수 시럽 고형분 1,050g

<263> 구연산 비스무스 4g

<264> 구연산 또는 젖산 충분량

<265> 정제수 총 부피 1.0L로 조절

<266> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 60mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 황산 비스무스와 물 280mL를 첨가하였다. 그리고 나서 옥수수 시럽 고형분 1,050g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 이용하여 pH 3.5로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<267> 실시예 XI: UDCA-농후한 시럽 (30g UDCA/L)

<268> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<269> UDCA 30g

<270> 1N 수산화나트륨 90mL

<271> 말토덱스트린 1,050g

<272> 구연산 또는 젖산 50g

<273> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<274> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 90mL에 용해시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 황산 비스무스와 물 250mL를 첨가하였다. 그리고 나서 말토덱스트린 1,050g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산 50g을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<275> 실시예 XII: UDCA-농후한 시럽 (30g UDCA/L)

<276> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<277> UDCA 30g

<278> 1N 수산화나트륨 90mL

<279> 옥수수 시럽 고형분 1,500g

<280> 구연산 또는 젖산 50g

<281> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<282> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 90mL에 용해시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 황산 비스무스와 물 230mL를 첨가하였다. 그리고 나서 옥수수 시럽 고형분 1,500g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산 50g을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<283> 실시예 XIII: UDCA-반죽상 (45g UDCA/L)

<284> 실시예 XIII, XIV, XV 및 XVI의 제형은 구연산 비스무스를 포함한다. 이들 각 샘플에 있어서, 용액 제형은 지시된 양의 구연산 비스무스를 제공하기에 충분한 양의 구연산 비스무스 암모늄 염을 첨가함으로써 제조되었다.

<285> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<286> UDCA 45g

<287> 1N 수산화나트륨 135mL

<288> 말토덱스트린 1,575g

<289> 구연산 비스무스 10g

<290> 구연산 또는 젖산 충분량

<291> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<292> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 135mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 구연산 비스무스와 물 200mL를 첨가하였다. 그리고 나서 말토덱스트린 1,575g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용

액을 구연산을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<293> 5 명의 사람들에게 이 예에 따라 제조된 제형을 제공하였다. 그 결과를 표 5A와 표 5B에 나타내고 도 3과 4에서 그래프로 표시하였다. 도 3의 예리한 피크와 도 4의 넓은 피크의 비교를 통해 제형을 조절함으로써 개업의가 담즙산 C_{max} 및 T_{max}를 조작할 수 있다.

<294> *H.pylori*는 실시예 IX의 제제를 함유하는 Columbia Bood Agar Base(CRAB) 배지 위에서 배양되었다. 2L의 CRAB 판들이 제조되었는데 여기에는 9.9g의 CRAB, 9.1g의 트립신 대두 아가, 50mL의 양 피, 바코마이신, 암포테리신 B, 폴리믹신 B, 2mL의 실시예 IX 샘플 및 358mL의 증류수가 포함되었다. 48시간 또는 72 시간 동안의 미호기성 배양 후, 세균들이 카르노프스키 고정액을 이용하여 고정되었고 에폰에 삽입되었다. *H.pylori* 세포의 전자현미경 사진은 도 5a 에서 5c에 걸쳐 나타내었다.

<295> 실시예 XIV: UDCA-반죽상 (45g UDCA/L)

<296> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<297> UDCA 45g

<298> 1N 수산화나트륨 135mL

<299> 옥수수 시럽 고형분 2,300g

<300> 구연산 또는 젖산 50g

<301> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<302> 먼저 UDCA를 1N 수산화나트륨 용액 135mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 구연산 비스무스와 물 150mL를 첨가하였다. 그리고 나서 옥수수 시럽 고형분 2,300g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<303> 실시예 XV: UDCA(22g)과 CDCA(3g)의 혼합 용액

<304> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않았다.

<305> UDCA 22g

<306> 1N 수산화나트륨 75mL

<307> CDCA 3g

<308> 말토덱스트린 875g

<309> 구연산 비스무스 4g

<310> 구연산 또는 젖산 충분량

<311> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<312> 먼저 UDCA와 CDCA를 1N 수산화나트륨 용액 75mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 구연산 비스무스와 물 240mL를 첨가하였다. 그리고 나서 말토덱스트린 875g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<313> 실시예 XVI: UDCA(22g)과 CDCA(3g)의 혼합 용액

<314> 하기의 지침에 따라 제조된 액상 제형은 선택되고 원하는 범위의 pH 값 내의 어떠한 pH에서도 전혀 침전되지 않

았다.

<315> UDCA 22g

<316> 1N 수산화나트륨 75mL

<317> CDCA 3g

<318> 옥수수 시럽 고형분 1,320g

<319> 구연산 비스무스 4g

<320> 구연산 또는 젖산 충분량

<321> 정제수 총 부피1.0L로 조절

<322> 먼저 UDCA와 CDCA를 1N 수산화나트륨 용액 75mL에 용해 시켰다. 이어서, 얻어진 청정 용액 내에 구연산 비스무스와 물 240mL를 첨가하였다. 그리고 나서 옥수수 시럽 고형분 1,320g을 강력한 교반과 함께 비율대로 첨가하였다. 얻어진 용액을 구연산을 첨가하여 pH 3으로 적정하였다. 정제수는 총 부피가 1.0L가 되도록 조절하여 첨가하였다.

<323> 실시예 XVII

<324> 본 발명의 용액 제형을 이용하여 H.pylori에 감염된 쥐의 치료효과를 시험하였다. 6주된 C57BL/6 암컷 쥐에게 10^9 CFU/mL *H.pylori*, SSI 스트레인을 함유하는 음식을 먹임으로써 감염시켰다. 쥐들은 이 사료를 일주일 건너 두 번 섭취하였다. 부수적으로, 실시예 VIII에 따른 0.2 mL의 용액 제형을 일주일 동안 하루에 한번 네 마리의 감염 쥐들에게 투여하였다. 본 발명의 용액을 마지막으로 투여한 지 일주일이 지나서 쥐 두 마리를 희생시켰다. 나머지 두 마리는 본 발명의 용액을 마지막으로 투여한 지 4주 후에 희생시켰다. 위 점막과 조직의 잔재를 제거하기 위해 위 전체를 식염수로 세척하였다. 각 쥐들의 위 조직 샘플로 급속한 우레아분해효소 시험 키트(Delta West, Australia)를 이용하여 CLO 실험을 행하였다. 각각의 남아있는 위를 10% 포르말린 용액으로 고정시키고 파라핀에 함침 시켰다. 단면(두께 4 ㎛)을 유리 슬라이드 상에 채집하고 H&E 염색용액과 Warthin 염색용액으로 염색하였다. 일반 광학 현미경을 사용하여 조직의 병리학적인 상태를 평가하였다.

<325> 표 6에 요약된 것처럼 액상 제형의 투여를 중지한 후 일주일이 경과한 쥐들은 우레아분해효소 시험 결과가 음성으로 나타났고, *H.pylori*는 Warthin 검사에서 관찰되지 아니하였다. 나머지 두 마리의 쥐들 중에서 한 마리는 우레아분해효소 시험결과가 음성을 나타내었고 *H.pylori*는 Warthin 검사에서 관찰되지 아니하였다. 그러나, 다른 한 마리는 Warthin 검사에서 약간의 *H.pylori*만 관찰되었지만 우레아분해효소 시험결과는 양성으로 나타났다.

<326> [표 6]

<327>

처치 후 경과 주일	동물	우레아분해효소시험	Warthin 검사
1	1	음성	*H. pylori 없음*
1	2	음성	*H. pylori 없음*
4	3	음성	*H. pylori 없음*
4	4	양성	*H. pylori 소수*

<328> 실시예 XVIII

<329> UDCA, 구연산 비스무스 또는 UDCA 및 구연산 비스무스를 함유하는 배지 상에서 *H.pylori*의 성장에 대한 분석을 행하였다. 이 분석을 위해 하기의 배지가 사용되었다.

<330> pH 4.0인 525g/L의 말토덱스트린과 15g/L의 UDCA를 포함하는 000112B-1

<331> pH 3.7인 1kg/L의 옥수수 시럽 고형분과 6g/L의 구연산 비스무스를 포함하는 OSABY

<332> pH, 농도 및 노출시간을 변화시키면서 UDCA, 비스무스 또는 UDCA 및 비스무스의 존재하에서 *H.pylori*의 성장 능력을 평가하기 위해 세 가지의 분석을 수행하였다.

<333> 1. 생리식염수에 *Helicobacter pylori*를 현탁시켜 mL 당 약 10^9 개체를 증식시켰다. 50 ㎕의 접종물을 pH 3.0, 4.0 및 4.5로 유지한 구연산염-인산염 완충용액 1mL를 포함하는 시험관에 옮겼다. 6mM의 우레아를 함유하는 것과 함유하지 않는 한 쌍의 시험관을 준비하였다. 상온에서 30분 동안 배양한 후, 1㎕ 루프를 이용하여 000112B-1을 함유하는 한천배지 판상에 현탁액을 계대배양 시켰다. 판들은 37 ℃ 에서 72시간 동안 미호기성 분위기로 배양되었다. 이 절차를 도 9에 나타내었다. 표 7에서 알 수 있는 것처럼 *H.pylori*는 pH 3과 pH 4 대조배지 상에서 미미한 성장을 나타내었다. 표 7은 UDCA를 함유하는 pH 3과 pH4 배지 상에서는 *H.pylori*가 성장하지 아니함도 보여준다. "3mL", "4mL" 및 "5mL"의 표기는 배지판 당 000112B-1 배지의 총 부피를 지칭한다. "PBS"는 pH 7.0인 인산염 완충 식염수이다.

<334> [표 7]

<335>

판	PH	우레아	우레아분해효소 시험			
			1-2 초	10 분	2 시간	20 시간
대조군	3.0	Yes	FO	FO	O	O
		No	FO	FO	O	O
	4.0	Yes	FO	FO	O	O
		No	FO	FO	O	P
	4.5	Yes	FP	FP	P	P
		No	FO	O	FP	P
	PBS	Yes	O	FP	P	P
		No	O	FP	P	P
	3.0	Yes	Y	Y	Y	Y
		No	Y	Y	Y	Y
000112B-1	4.0	Yes	Y	Y	FO	O
(3 mL)		No	Y	Y	Y	FO
	4.5	Yes	FP	FP	P	P
		No	FP	FP	P	P
	3.0	Yes	Y	Y	Y	Y
		No	Y	Y	Y	Y
000112B-1	4.0	Yes	Y	Y	Y	FO
(4 mL)		No	Y	Y	FO	FO
	4.5	Yes	FP	FP	P	P
		No	FP	FP	FP	P
	3.0	Yes	Y	Y	Y	Y
		No	Y	Y	Y	Y
000112B-1	4.0	Yes	Y	Y	FO	FO
(5 mL)		No	Y	Y	Y	Y
	4.5	Yes	FP	FP	P	P
		No	FP	FP	P	P

<336> Key

<337>

	Y	FO	O	FP	P
색상	Yellow	Faint Orange	Orange	Faint Pink	Pink
Helicobacter	없음	극히 희소	희소	있음	다량

<338> 2. 생리식염수에 *Helicobacter pylori*를 현탁시켜 mL 당 약 10^9 개체를 증식시켰다. 50 ㎕의 접종물을 1/10, 1/30, 1/50, 1/100, 1/200, 1/500, 1/800, 1/1000, 1/2000 같은 다양한 배지 농도에서 구연산염-인산염 완충용액 1mL를 포함하는 시험관에 옮겼다. 모든 튜브는 6mM의 우레아를 함유하는 것을 준비하였다. 상온에서 30분 동안 배양한 후, 1㎕ 루프를 이용하여 000112B-1을 함유하는 한천배지 판상에 현탁액을 계대배양시켰다. 이 판들에는 실질적으로 비스무스 및 담즙산이 존재하지 않는다. 판들은 37 ℃ 에서 72시간 동안 미호기성 분위기로 배양되었다. 이 절차를 도 10에 나타내었다.

<339> 표 8은 UDCA(000112B-1), 구연산 비스무스(OSABY) 또는 UDCA 및 구연산 비스무스 희석액을 함유하는 배지 상에 *H.pylori*를 72 시간 동안 성장시킨 후에 행한 우레아분해효소 시험결과를 나타낸다. UDCA 또는 구연산 비스무스를 함유하는 배지 상에서는 *H.pylori*가 미미하게 성장한 것을 관찰할 수 있다(표 8). UDCA 및 구연산 비스무스 두 가지 모두를 함유하는 배지에서 배양되었을 때, *H.pylori*의 성장은 더욱 희박해졌다.

<340> [표 8]

<341>

판	우레아분해효소 시험			
	즉시	10 분	30 분	60 분
000112B-1				
대조군	P	P	P	P
1/10	Y	FP	P	P
1/30	Y	FP	P	P
1/50	Y	FP	P	P
1/100	Y	FP	P	P
1/200	Y	FP	P	P
1/500	Y	FP	P	P
1/800	FP	P	P	P
1/1000	FP	P	P	P
1/2000	FP	P	P	P
OSABY				
대조군	P	P	P	P
1/10	Y	FP	P	P
1/30	Y	FP	P	P
1/50	Y	FP	P	P
1/100	FP	FP	P	P
1/200	FP	FP	P	P
1/500	FP	FP	P	P
1/800	FP	P	P	P
1/1000	FP	P	P	P
1/2000	FP	P	P	P
000122B-1 + OSABY				
대조군	P	P	P	P
1/10	Y	FP	FP	FP
1/50	Y	Y	Y	Y
1/100	Y	Y	Y	Y
1/500	Y	FP	FP	FP
1/1000	Y	FP	P	P

<342> Key

<343>

	Y	FO	O	FP	P
색상	Yellow	Faint Orange	Orange	Faint Pink	Pink
Helicobacter	없음	극히 희소	희소	있음	다량

<344> 3. 생리식염수에 *Helicobacter pylori*를 현탁시켜 mL 당 약 10^9 개체를 증식시켰다. 50 ㎕의 접종물을 15분 동안 1/2, 1/4 및 1/10, 30분 동안 1/2, 1/4 및 1/10, 45분 동안 1/2, 1/4 및 1/10 같은 다양한 농도에서 구연산염-인산염 완충용액 1mL를 포함하는 시험관에 옮겼다. 6mM의 우레아를 함유하는 것과 함유하지 않는 한 쌍의 시험관에 접종하였다. 상온에서 30분 동안 배양한 후, 1㎕ 루프를 이용하여 한천배지 판상에 현탁액을 계대배양시켰다. 이 판들에는 실질적으로 비스무스 및 담즙산이 존재하지 않는다. 판들은 37 ℃ 에서 72시간 동안 미호기성 분위기로 배양되었다. 이 절차를 도 11에 나타내었다.

<345> 표 9는 UDCA(000112B-1), 구연산 비스무스(OSABY) 또는 UDCA 및 구연산 비스무스 희석액을 함유하는 배지 상에 *H.pylori*를 72 시간 동안 성장시킨 후에 행한 우레아분해효소 시험결과를 나타낸다. 지적된 것처럼 보다 긴 노출 시간은 *H.pylori*에 대한 용액의 역효과를 증가시킨다.

<346> [표 9]

희석액	배양시간 (분)	우레아분해효소 시험(분)				
		1	30	60	120	240
000112B-1						
대조군		P	P	P	P	P
½	15	Y	Y	Y	Y	Y
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/4	15	Y	FO	FP	P	P
	30	Y	Y	FO	FO	FO
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/10	15	Y	FO	FO	FO	FO
	30	Y	FO	FO	O	P
	45	Y	Y	Y	FO	FO
OSABY						
대조군		P	P	P	P	P
½	15	Y	Y	Y	Y	Y
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/4	15	Y	Y	Y	Y	Y
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/10	15	Y	FO	FO	FO	P
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
000122B-1 + OSABY						
대조군		P	P	P	P	P
½	15	Y	Y	Y	Y	Y
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/4	15	Y	Y	Y	Y	Y
	30	Y	Y	Y	Y	Y
	45	Y	Y	Y	Y	Y
1/10	15	Y	Y	Y	FO	FO
	30	Y	FO	FO	FO	P
	45	Y	Y	Y	Y	Y

<347>

도면의 간단한 설명

<77> 도 1: 실시예 II, VI 및 표 4에 따른 제제 투여 후 시간 경과 대비 UDCA(사각형)와 GUDCA(삼각형)의 혈청 농도 그래프

<78> 도 2: 실시예 III, VI 및 표 4에 따른 담즙산 제제 투여 후 시간 경과 대비 UDCA의 혈청 농도 그래프

<79> 도 3: 비스무스 없이 실시예 IX에 따라 제조된 UDCA 액상 제제의 경구 투여 후 인체 내 UDCA의 약동학적 매개변수에 관한 그룹 I의 5회 평균치 도표

<80> 도 4: 실시예 IX에 따라 제조된 UDCA 액상 제제의 경구 투여 후 인체 내 UDCA의 약동학적 매개변수에 관한 그룹 II의 5회 평균치 도표

<81> 도 5A: 콜롬비아 배지에서 배양된 *H.pylori* 의 투과전자현미경 사진

<82> 도 5B: 실시예 IX에 따라 제조된 UDCA와 구연산 비스무스로 처리하여 48시간 경과 후 촬영한 *H.pylori* 의 투과전자현미경 사진

<83> 도 5C: UDCA와 구연산 비스무스로 처리하여 72시간 경과 후 촬영한 *H.pylori* 의 투과전자현미경 사진

<84> 도 6: 방부제, 향미료 및 감미료 없이 실시예 III에 따라 제조된 액상 제형 내 UDCA의 핵자기공명 분석 데이터

<85> 도 7: 방부제, 향미료 및 감미료 없이 실시예 III에 따라 제조된 액상 제형 내 UDCA의 고성능 액체크로마토그래피(HPLC) 분석 데이터

<86> 도 8: 표준 UDCA의 HPLC 분석 데이터

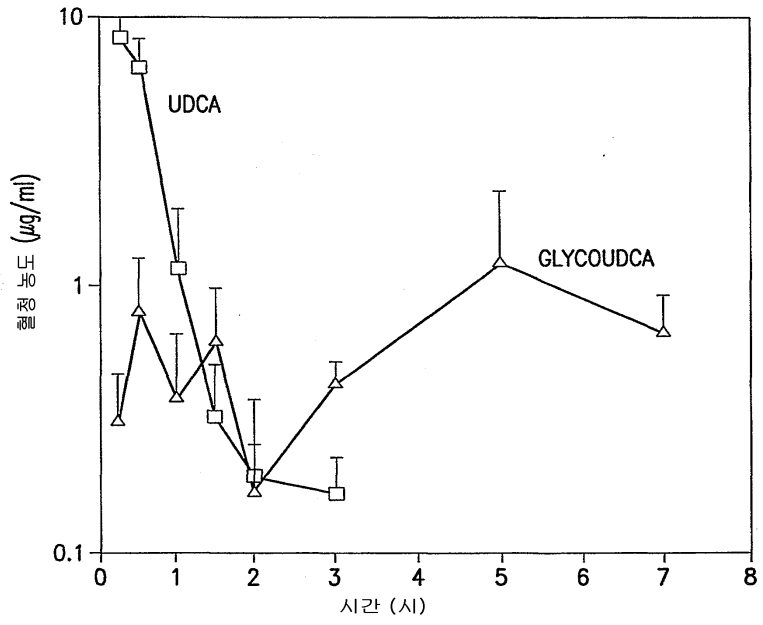
<87> 도 9: *H.pylori* 배양법

<88> 도 10: *H.pylori* 배양법

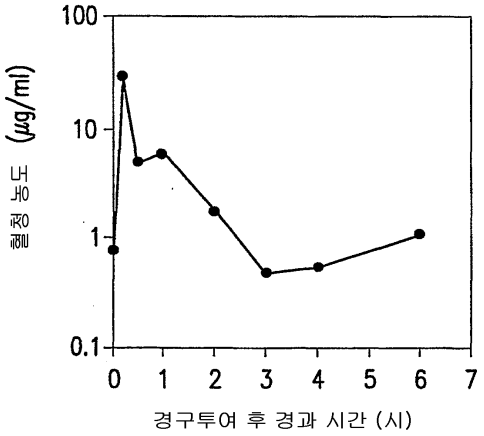
<89> 도 11: *H.pylori* 배양법

도면

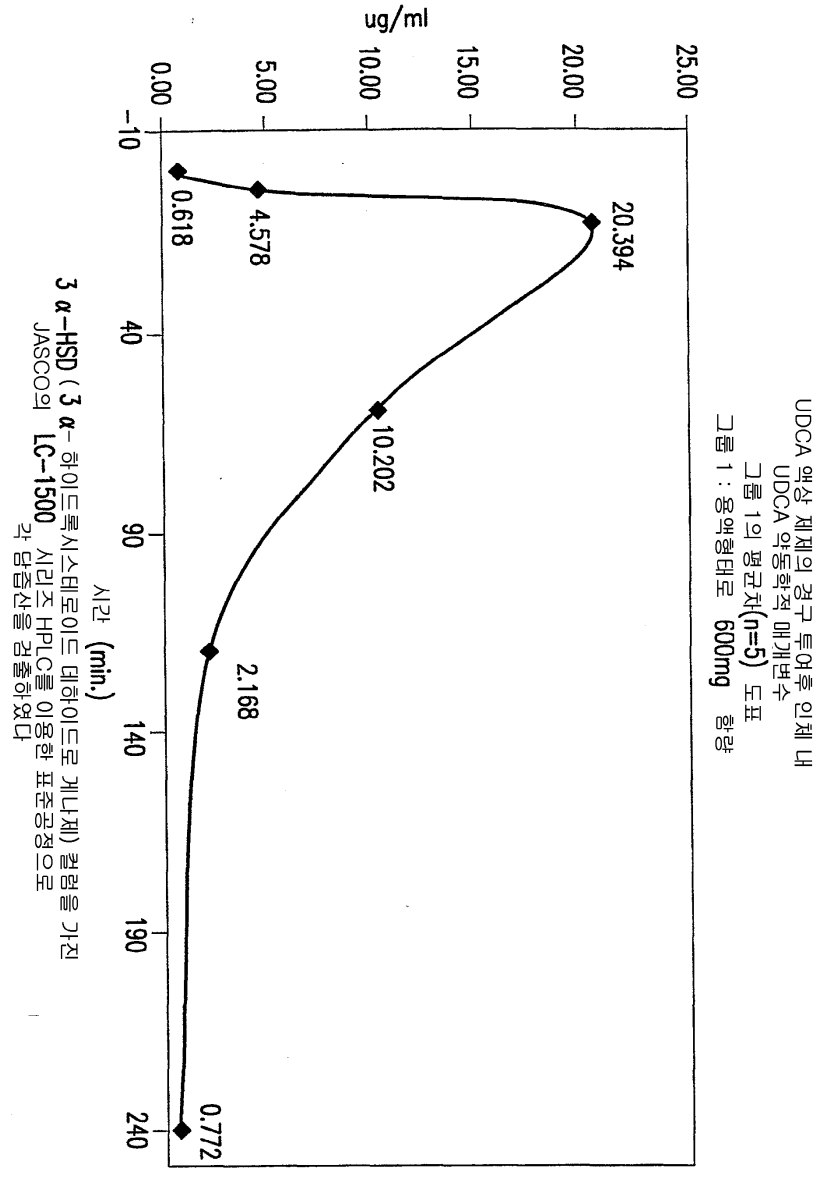
도면1



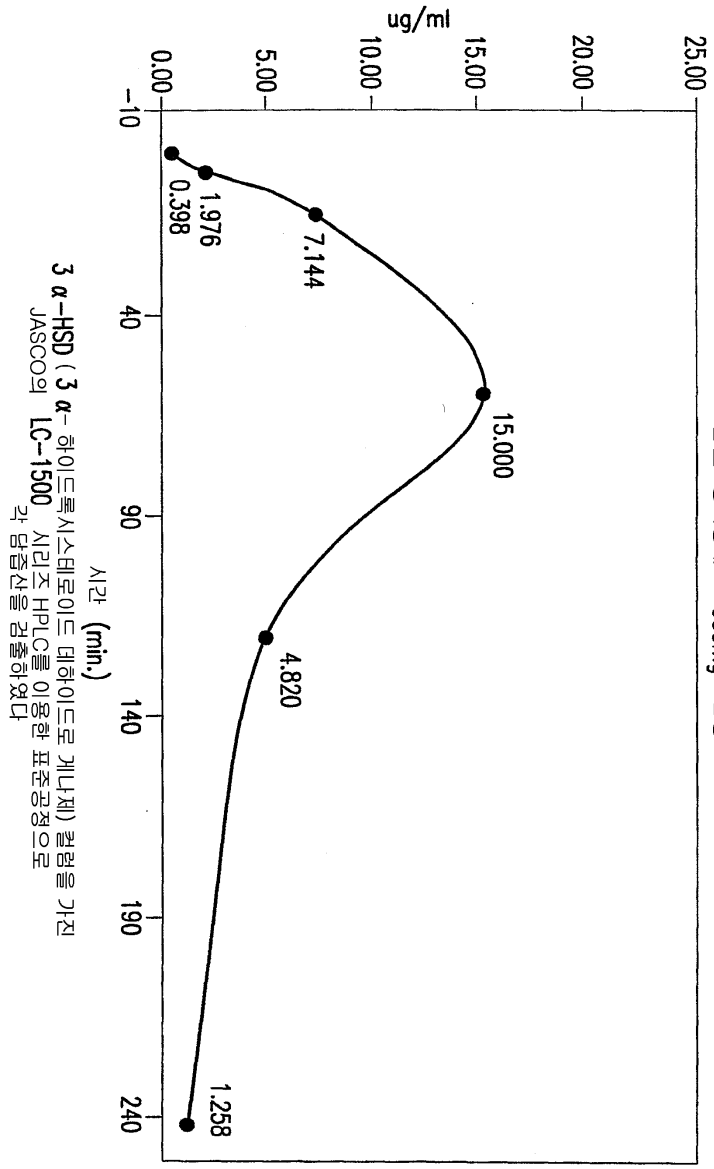
도면2


100
10
1
0.1
0
1
2
3
4
5
6
7
혈중 농도 (㎍/㎖)
경구투여 후 경과 시간 (시)

도면3


UDCA 액상 제제의 경구 투여후 인체 내
UDCA 약동학적 매개변수
그룹 1의 평균치(n=5) 도표
그룹 1 : 용액형태로 600mg 함량
ug/ml
0.00
5.00
10.00
15.00
20.00
25.00
-10
40
90
140
190
240
시간 (min.)
0.618
4.578
20.394
10.202
2.168
0.772
3 α-HSD (3 α- 하이드록시스테로이드 데하이드로 게나제) 컬럼을 가진
JASCO의 LC-1500 시리즈 HPLC를 이용한 표준공정으로
각 담즙산을 검출하였다

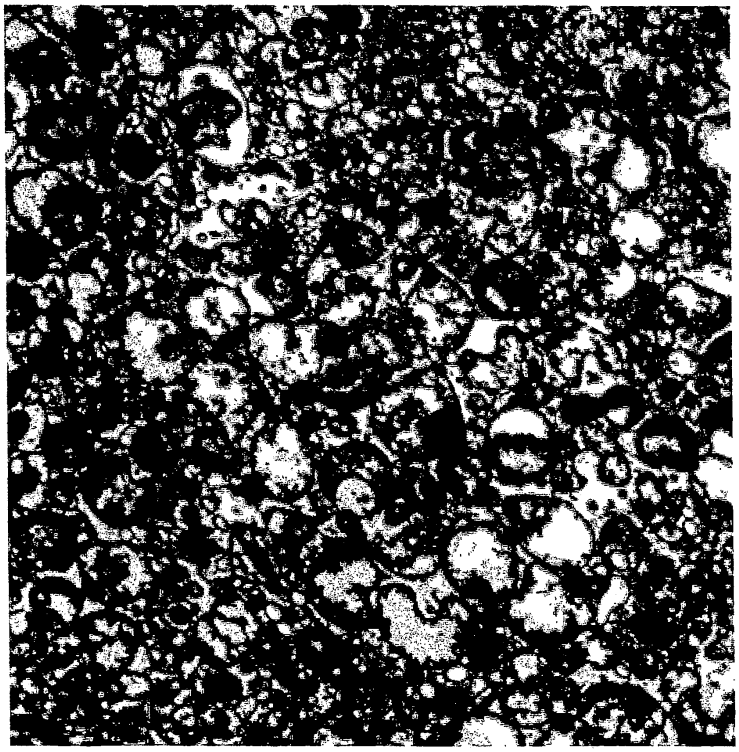
도면4



UDCA 액상 제제의 경구 투여후 인체 내
UDCA 약동학적 매개변수
그룹II의 평균치(n=5) 도표
그룹II : 용액형태로 600mg 함량

3 α-HSD (3 α- 하이드록시스테로이드 데하이드로 게나제) 컬럼을 가진
JASCO의 LC-1500 시리즈 HPLC를 이용한 표준공정으로
각 담즙산을 검출하였다

도면5a

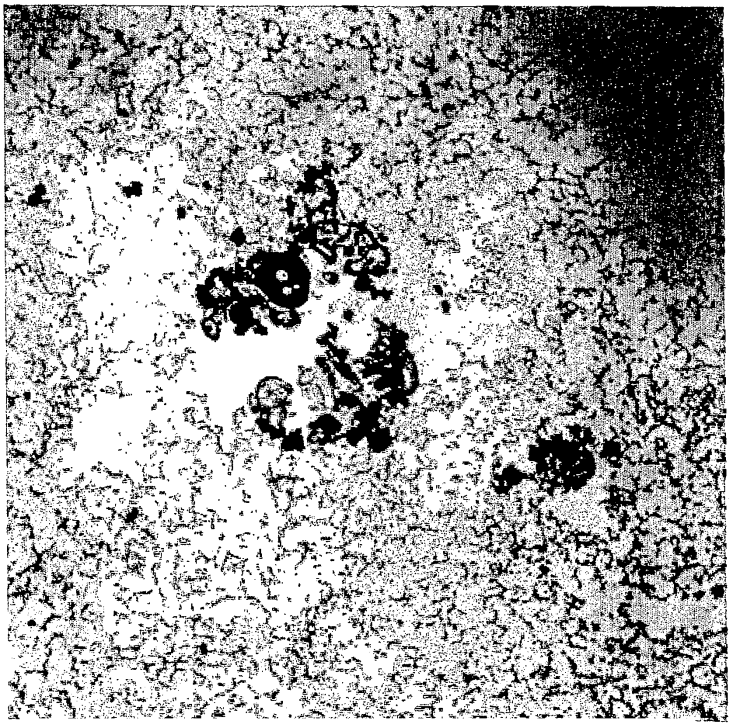


콜럼비아 배지에서 배양된 H.pylori의
투과 전자 현미경 사진

도면5b

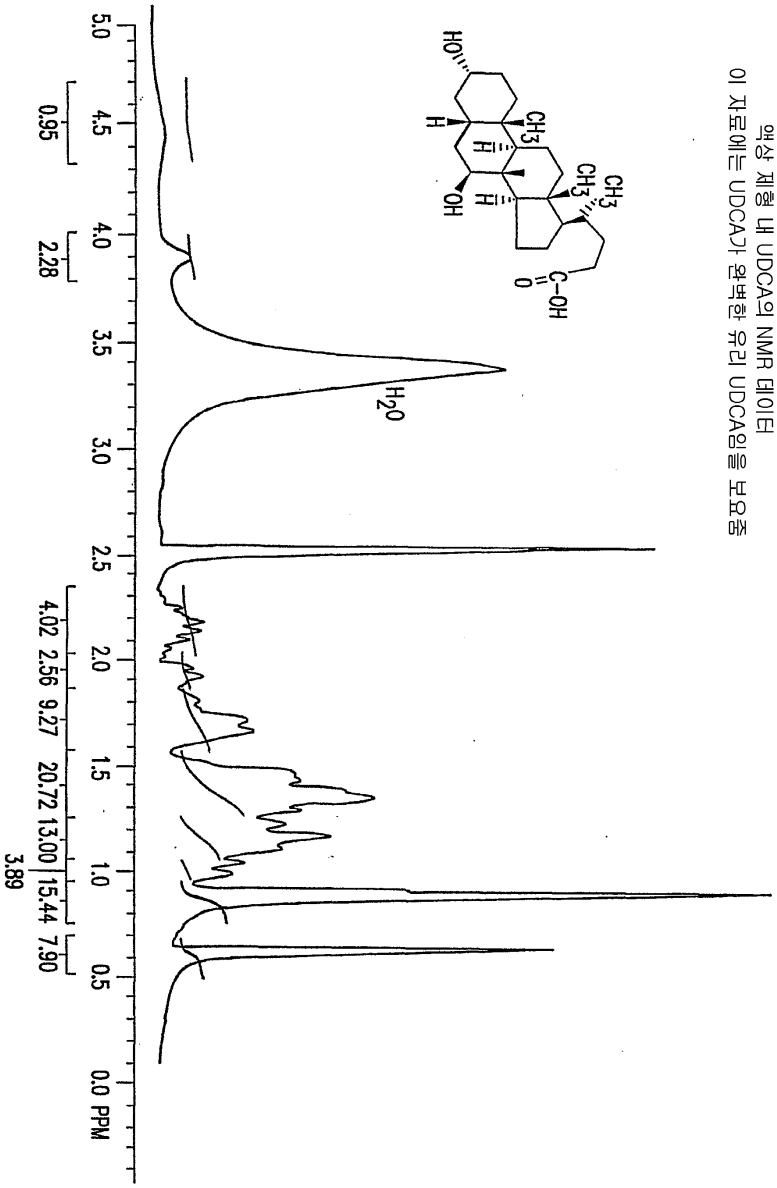
UDCA와 구연산 비스무스로 처리하여 48시간
경과후 촬영한 H.pylori의 투과 전자 현미경 사진

도면5c

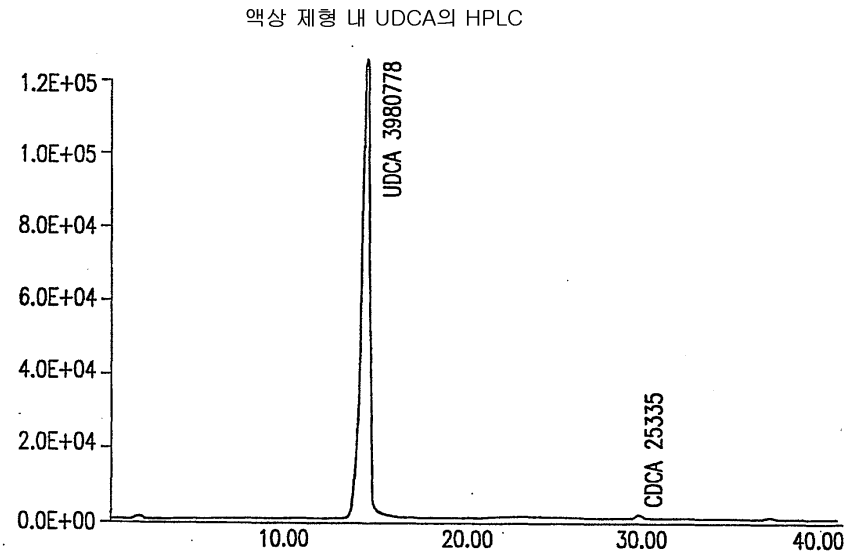


UDCA와 구연산 비스무스로 처리하여 72시간
경과후 촬영한 H.pylori의 투과 전자 현미경 사진

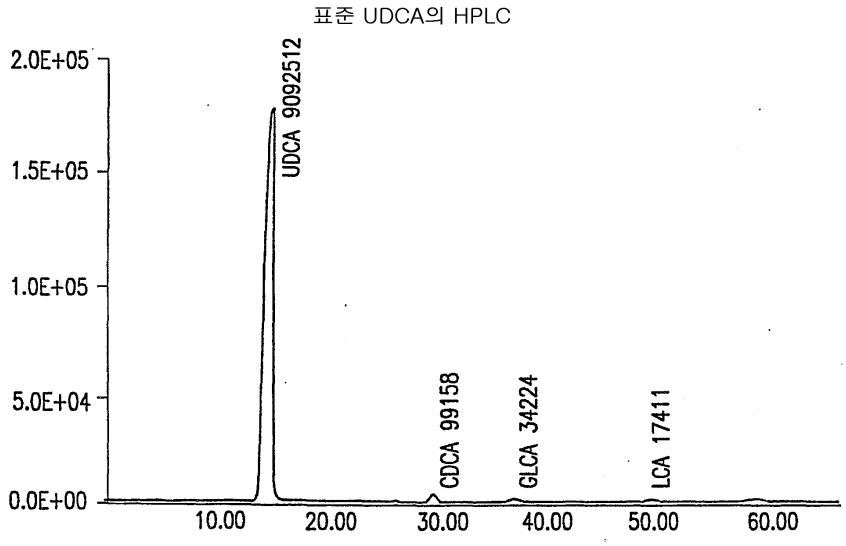
도면6


액상 제형 내 UDCA의 NMR 데이터
이 자료에는 UDCA가 완벽한 유리 UDCA임을 보요줌
HO
CH3
CH3
H
H
H
OH
C-OH
O
H2O
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0 PPM
0.95
2.28
4.02
2.56
9.27
20.72
13.00
15.44
7.90
3.89

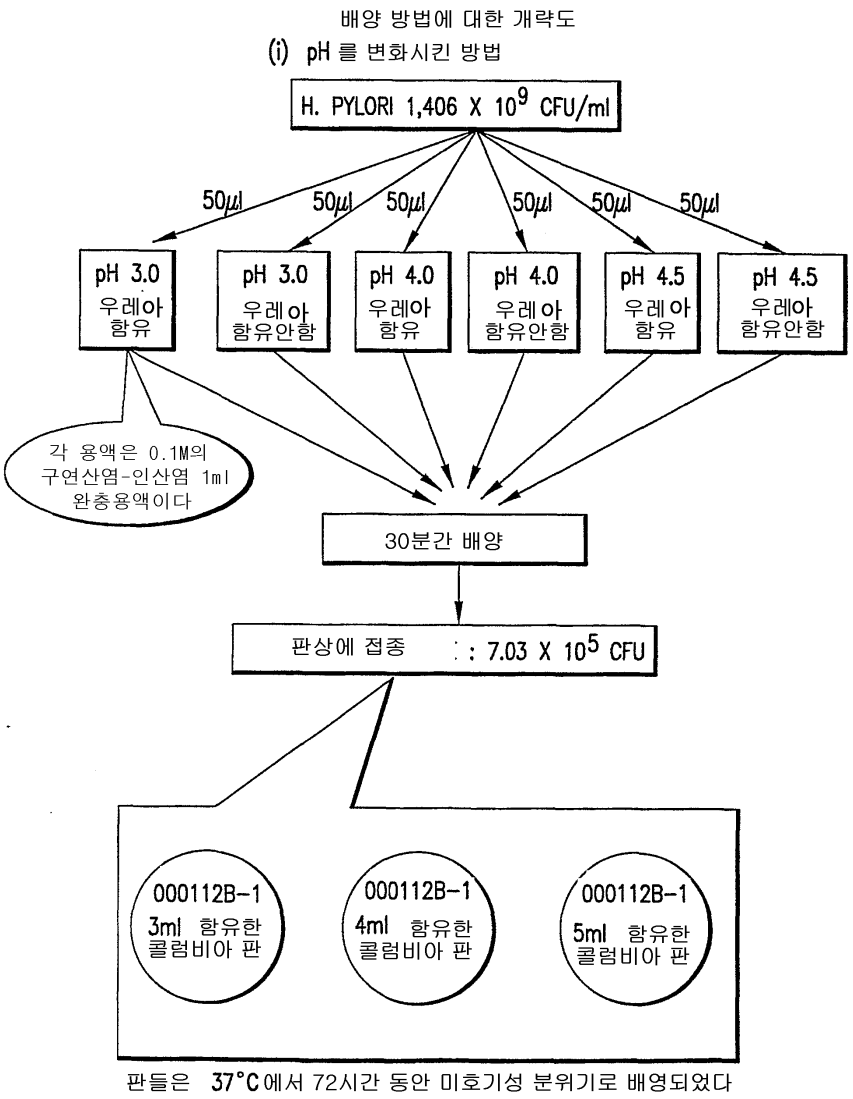
도면7


액상 제형 내 UDCA의 HPLC
1.2E+05
1.0E+05
8.0E+04
6.0E+04
4.0E+04
2.0E+04
0.0E+00
UDCA 3980778
CDCA 25335
10.00
20.00
30.00
40.00

도면8


표준 UDCA의 HPLC
2.0E+05
1.5E+05
1.0E+05
5.0E+04
0.0E+00
UDCA 9092512
CDCA 99158
GLCA 34224
LCA 17411
10.00
20.00
30.00
40.00
50.00
60.00

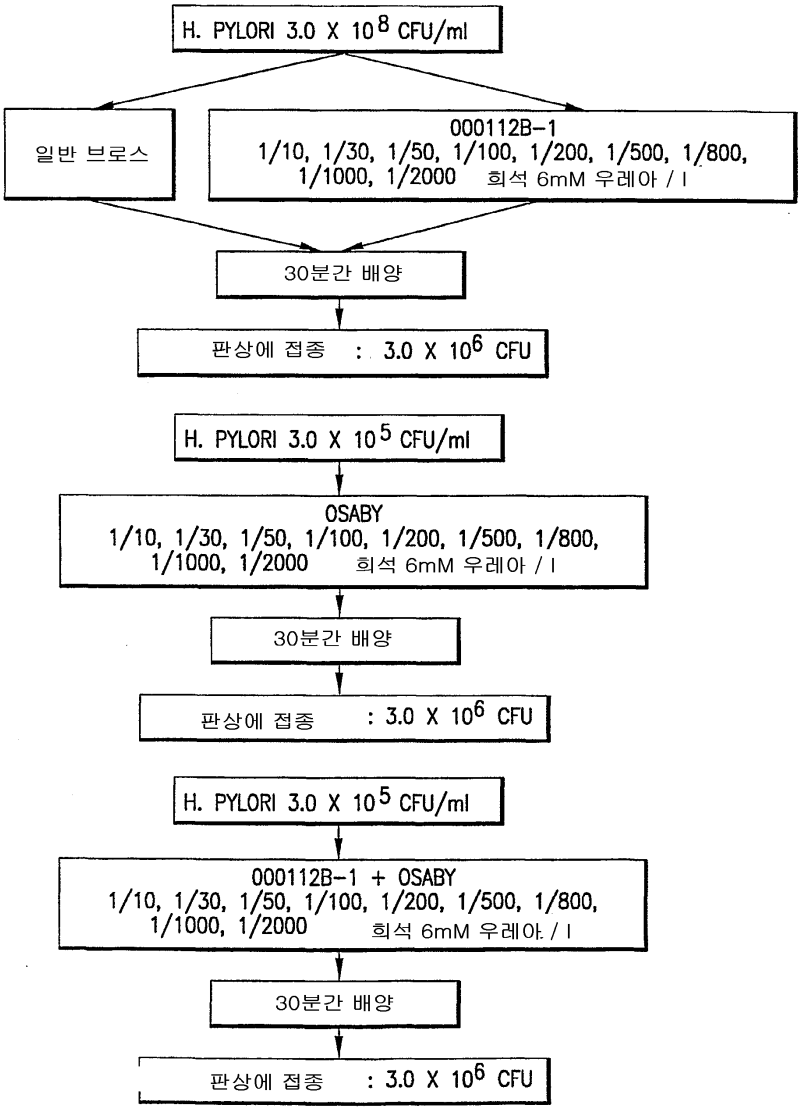
도면9



판들은 37°C에서 72시간 동안 미호기성 분위기로 배영되었다

도면10

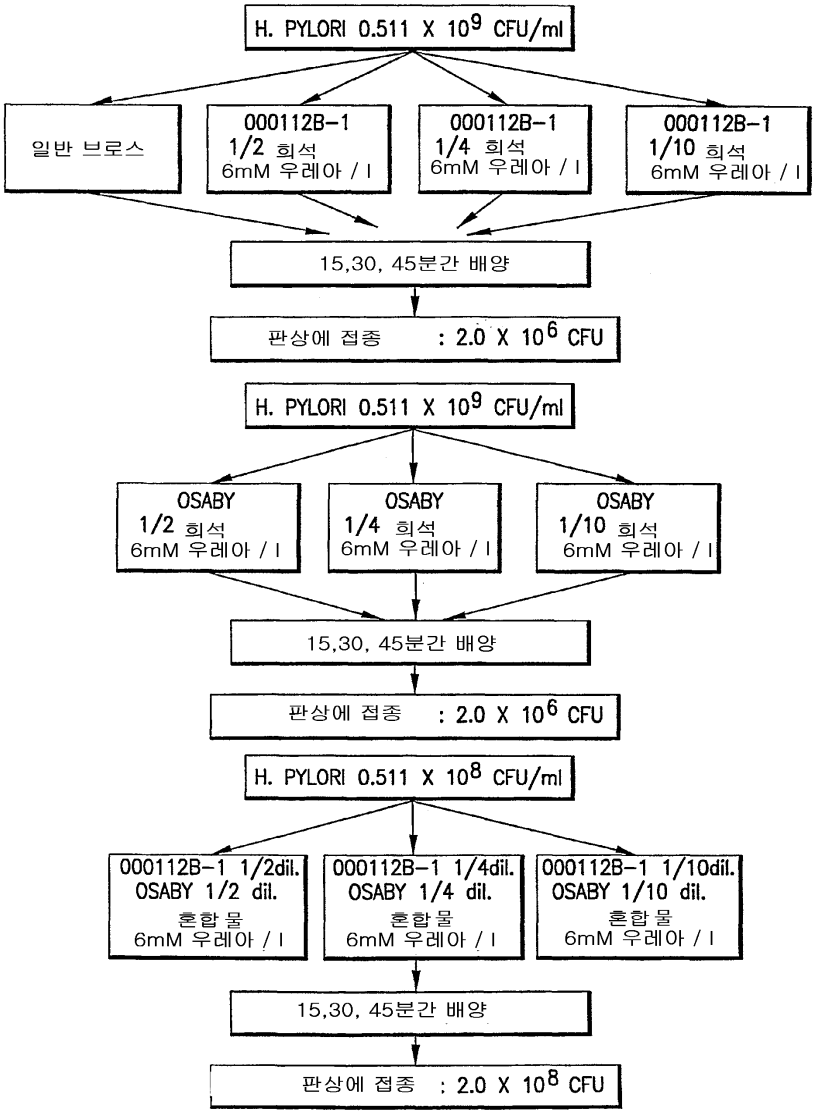
(ii) 농도를 변화시킨 방법



판들은 37°C 에서 72시간동안 미호기성 분위기로 배양되었다

도면11

(iii) 농도 + 배양시간을 변화시킨 방법



판들은 37°C에서 72시간동안 미호기성 분위기로 배양되었다