	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0037931 (43) 공개일자 2012년04월20일
<hr/>		
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C07H 3/02 (2006.01) A61K 31/7004 (2006.01) A61M 3/02 (2006.01)	(71) 출원인 애플리스 파마 캐나다 아이엔씨. 캐나다, 제이3에이치 6씨4, 퀘벡, 몬트-새인트 힐 레어, 라우리어 볼르바드 597	
(21) 출원번호 10-2012-7000067	(72) 발명자 캐스웰, 마이클 미국, 버지니아 24503, 린치버그, 유닛 63, 3101 링크 로드 델라니, 에드워드 미국, 뉴저지 08542, 프린스턴, 24 파인 스트리트 라만, 모하마드 미국, 버지니아 24503, 린치버그, 105 레이벤스톤 코트	
(22) 출원일자(국제) 2010년06월03일 심사청구일자 없음	(74) 대리인 허용록	
(85) 번역문제출일자 2012년01월02일		
(86) 국제출원번호 PCT/US2010/037298		
(87) 국제공개번호 WO 2010/141751 국제공개일자 2010년12월09일		
(30) 우선권주장 61/183,596 2009년06월03일 미국(US) 61/233,722 2009년08월13일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 61 항

(54) 발명의 명칭 L-슈거 장 세척제 및 이의 사용

(57) 요 약

본 발명은 L-글루코스 모노하이드레이트 및 이의 조성물에 관한 것이며, 또한 L-글루코스 모노하이드레이트 및 이의 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이고, L-글루코스 모노하이드레이트와 같은 L-슈거를 사용하는 장 세척 방법, 장 세척에 유용한 조성물 및 키트에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

약 9.24, 약 18.46, 약 19.78, 약 20.24 및 약 $28.36 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

약 9.24, 약 18.46, 약 19.78, 약 20.24 및 약 $28.36 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 값에서 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

약 9.24, 약 12.78, 약 14.60, 약 16.48, 약 18.46, 약 19.32, 약 19.78, 약 20.24, 약 20.56, 약 21.70, 약 22.84, 약 23.50, 약 25.52, 약 26.56, 약 27.62, 약 27.84, 약 28.36, 약 29.40, 약 30.80, 약 30.98, 약 31.22, 약 32.38, 약 33.44, 약 33.82, 약 35.24, 약 35.72, 약 36.96 및 약 $40.18 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 값에서 하나 이상의 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

약 9.24, 약 12.78, 약 14.60, 약 16.48, 약 18.46, 약 19.32, 약 19.78, 약 20.24, 약 20.56, 약 21.70, 약 22.84, 약 23.50, 약 25.52, 약 26.56, 약 27.62, 약 27.84, 약 28.36, 약 29.40, 약 30.80, 약 30.98, 약 31.22, 약 32.38, 약 33.44, 약 33.82, 약 35.24, 약 35.72, 약 36.96 및 약 $40.18 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 값에서 특징 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

도 1에 나타난 것과 실질적으로 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

L-글루코스 무수물을 기준으로 산출된, 약 -52.5° 내지 약 -53.3° 의 광학 회전도를 갖는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

D-글루코스 및 D-글루코스 모노하이드레이트가 없는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

약 99% 이상 순수한 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

약 99.999% 이상 순수한 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 11

L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법에 있어서,

(a) 물에 L-글루코스를 첨가하고 감압하에서 가열하는 단계; 및

(b) 수득된 용액을 냉각시켜 L-글루코스 모노하이드레이트를 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 12

L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법에 있어서,

(a) 대기압 미만의 약 700mgHg 이상의 감압하에 약 55℃ 내지 약 65℃의 온도에서 물 중에 L-글루코스 공급원을 1ℓ 당 약 0.9몰 내지 약 1.5몰의 양을 분산시키고, 존재하는 물의 양이 용액 중 약 28중량% 내지 약 30중량%가 되도록 존재하는 물의 양을 감소시키고, 약 80℃ 내지 약 82℃의 온도로 상기 분산액을 가열하여 용액을 형성하는 단계; 및

(b) 결정화를 유도하기 위해 약 50℃ 내지 약 55℃의 온도로 상기 용액을 냉각하고, 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 상기 수득된 슬러리를 추가 냉각시키고, 단계 (a)에서 분산된 L-글루코스의 1g 당 약 4.5ml 내지 약 5ml의 에탄올의 양을 첨가하여 L-글루코스 모노하이드레이트를 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

(c) 단계 (b)에서 형성된 L-글루코스 모노하이드레이트를 분리하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

단계 (a)에서 제공되는 L-글루코스의 양은 물 1ℓ 당 L-글루코스가 약 1.33몰인 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 15

제 12 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트는 결정화를 유도하기 위해 단계 (b)에서 첨가되는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 16

제 12 항에 있어서,

단계 (b)에 첨가되는 에탄올의 양은 단계 (a)에서 사용되는 L-글루코스 1g 당 약 4.85ml인 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 17

제 13 항에 있어서,

상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 원심분리기로 분리되는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 방법.

청구항 18

제 11 항 또는 제 12 항에 따른 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 L-글루코스 모노하이드레이트.

청구항 19

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 50중량% 이상으로 그리고 하나 이상의 부가 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20

a) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 50중량% 이상으로; 그리고 b) L-글루코스 무수물을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 70중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 75중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 80중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 85중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 90중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 95중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 99중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28

제 20 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트를 약 99.999중량% 이상 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29

장 세척 방법에 있어서,

약 48g을 초과하는 L-슈거의 양을 포함하는 조성물을 1회 투여량 이상으로 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 48g 내지 약 200g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 31

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 50g 내지 약 150g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 32

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 60g 내지 약 140g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 33

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 70g 내지 약 130g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 34

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 80g 내지 약 120g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 35

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거의 양은 약 90g 내지 약 110g인 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 36

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거는 L-글루코스를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 37

제 29 항에 있어서,

상기 L-슈거는 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 38

제 29 항에 있어서,

상기 투여 단계는 상기 L-슈거를 포함하는 조성물의 제 1 투여량 및 상기 L-슈거를 포함하는 조성물의 제 2 투여량을 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 39

제 38 항에 있어서,

상기 제 1 투여량은 약 36g 이상의 L-슈거를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 30g 이상의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 40

제 38 항에 있어서

상기 제 1 투여량은 약 36g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 30g 내지 약 60g의 L-슈거를 포함하며, 그리고 상기 제 2 투여량은 40g 내지 60g의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 41

제 38 항에 있어서

상기 제 1 투여량은 약 40g 내지 약 50g의 L-슈거를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 30g 내지 약 40g의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 42

제 38 항에 있어서

상기 제 1 투여량은 약 45g 내지 약 55g의 L-슈거를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 45g 내지 약 55g의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 43

제 38 항에 있어서

상기 제 1 투여량은 약 48g 이상의 L-슈거를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 48g 이상의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 44

제 38 항에 있어서

상기 제 1 투여량은 약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하고, 상기 제 2 투여량은 약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 45

제 44 항에 있어서,

상기 제 1 투여량은 피험자가 결장경 검사를 받기 전날 저녁에 투여되며, 상기 제 2 투여량은 결장경 검사 전날 아침에 투여되는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 46

제 44 항에 있어서,

L-글루코스 모노하이드레이트의 각각의 투여량은 약 8온스의 물에 용해되어 있는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 47

제 29 항에 있어서,

피험자에게 투여하는 단계는 피험자가 결장경 검사를 받기 이전에 행해지는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 48

피험자의 장 세척 방법에 있어서,

(a) 저녁에 약 36g 내지 약 72g의 L-글루코스(염기성 L-글루코스의 중량을 기준으로 함)를 함유하는 수용액을

피험자에게 투여하는 단계; 및

(b) 다음날 아침 약 36g 내지 약 72g의 L-글루코스를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 49

제 48 항에 있어서,

결장경 검사를 받는 피험자에게, 단계 (a)는 결장경 검사 전날 저녁에 실행하고, 단계 (b)는 결장경 검사 전날 아침에 실행하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 50

피험자의 장 세척 방법에 있어서,

(a) (염기성 L-글루코스의 중량을 기준으로) L-글루코스 양을 약 36g 내지 약 72g의 범위로 하여, 물 중에 L-글루코스 모노하이드레이트를 용해시켜 제 1 수용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 제 1 수용액을 저녁에 피험자에게 투여하는 단계;

(c) (염기성 L-글루코스의 중량을 기준으로) L-글루코스 양을 약 36g 내지 약 72g의 범위로 하여, 물 중에 L-글루코스 모노하이드레이트를 용해시켜 제 2 수용액을 형성하는 단계; 및

(d) 상기 제 2 수용액을 다음날 아침에 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 51

결장경 검사를 받는 피험자의 장 세척 방법에 있어서,

(a) 결장경 검사 전날 저녁에(염기성 L-글루코스의 중량을 기준으로) 약 48g의 L-글루코스를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계; 및

(b) 결장경 검사 전날 아침에 약 48g의 L-글루코스를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 52

결장경 검사를 받는 피험자의 장 세척 방법에 있어서,

(a) 약 8액량 온스의 물에 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 용해시켜 제 1 수용액을 형성하는 단계;

(b) 상기 제 1 수용액을 결장경 검사 전날 저녁에 피험자에게 투여하는 단계;

(c) 약 8액량 온스의 물에 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 용해시켜 제 2 수용액을 형성하는 단계; 및

(d) 상기 제 2 수용액을 결장경 검사 전날 아침에 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 방법.

청구항 53

포장 내에 장 세척에 효과적인 L-슈거의 양 및 패키지를 포함하는 장 세척 키트에 있어서,

L-슈거의 양은 제 1 기-측정된 투여량 및 제 2 기-측정된 투여량을 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 54

제 53 항에 있어서,

상기 L-슈거의 총량은 약 48g을 초과하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 55

제 53 항에 있어서,

상기 L-슈거의 총량은 약 48g 초과, 약 200g 이하인 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 56

제 53 항에 있어서,

상기 제 1 투여량은 약 36g 이상의 L-슈거를 포함하며, 상기 제 2 투여량은 약 30g 이상의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 57

제 53 항에 있어서,

상기 제 1 투여량은 약 36g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함하며, 상기 제 2 투여량은 30g 내지 80g의 L-슈거를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 58

제 53 항에 있어서,

상기 L-슈거는 L-글루코스를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 59

제 53 항에 있어서,

상기 L-슈거는 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 60

제 59 항에 있어서,

L-글루코스 무수물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

청구항 61

제 48 항에 있어서,

결장경 검사 제제에 대한 설명서를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 장 세척 키트.

명세서

기술분야

[0001] 본 출원은 2009년 6월 3일 출원된 미국 가출원 번호 61/183,596 및 2009년 8월 13일 출원된 미국 가출원 번호 61/233,722에 대하여 우선권 주장하며, 본원에 상기 가출원들의 전체 내용을 인용한다.

배경기술

[0002] 2006년 미국에서 55,170명으로 예상된 사람들이 대장암으로 사망했으며, 148,650건의 새로운 케이스가 진단되었다. 국립 암 연구소에 따르면, 대장암은 미국에서 두 번째로 가장 많은 사망 원인이 되는 암이다. 각 경우에 가장 중요한 것은 초기의 정확한 진단이며, 이러한 경우에 결장경 검사법이 시험의 표준 수단이다. 결장경 검사 스크리닝은 76% 내지 90%까지 대장암의 예상되는 이병을 및 사망률을 감소시키는 것으로 나타났다(미국 암 학회, [환자의 대장 및 직장암 치료 가이드라인], 버전 1, 2000년 3월(00-80M-제9409-HCP호)). 미국 질병 제어 및 예방 센터에서는 질병이 진행 단계에서 진단되면 생존율이 단지 8.5%라고 평가한다.

[0003] 장 세척(결장경 검사 제제)은 성공적인 결장경 검사를 위해 필요한 전제 조건이다. 평평한 병변(lesion)(비윤기성 대장 종양)을 확인하기 위한 요구사항은 현재 적합한 결장 제제를 위해 가장 필요한 것이다. 평평하거나 또는 오목한 병변들은 이들의 외관이 정상 조직과 유사하므로 이들은 전통적인 결장경 검사로 높은 폴립 보다 관찰하기가 매우 어렵다. 최근 연구에서 이러한 평평한 병변은 폴립 보다 더욱 암종일 수 있다고 보고하였다(Soetikno 등, "Prevalence of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Asymptomatic and

Symptomatic Adults," *J. Am. Med. Assoc.* 299(9): 1027- 1035, 2008).

- [0004] 결장경 검사 제제는 통상적으로 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 용액 또는 경구 소듐 포스페이트(NaP) 용액 또는 정제로 획득된다. 제제 둘 모두는 한계가 있다. 약물 소화와 함께 불쾌한 맛 및 필수적인 다량의 유액 부피로 인한 피험자의 불이행으로 PEG 용액과 불량한 결장경 검사 제제의 섭취가 적당하지 않게 된다. 상기 PEG 용액의 부작용, 예를 들면 더부룩함 및 구역이 또한 일반적이다. 일부 피험자들은 PEG 용액 보다 NaP 용액 또는 NaP 정제를 견딜 수 있지만; 그러나 상기 NaP 용액은 산성의 염분 맛이며, 일반적인 위장 부작용에 더하여 NaP 제제를 사용하는 것은 다양한 유액 및 전해액 방해와 관련이 있다(Sharma 등, "Controlled study of pretreatment with magnesium citrate on the quality of colonoscopy preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage solution," *Gastrointes Endosc* 46(6):541-3, 1997; Caswell 등, "The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers," *Can J Clin Pharmacol* 14(3):e260-74, 2007; Caswell 등, "Bowel preparation with oral sodium phosphate and renal disease," *Endoscopy*. 38(8):852, 2006; Caswell 등, "Phosphate salt bowel preparation regimens alter perioperative acid-base and electrolyte balance," *Can J Anaesth* 53(9):961, 2006).
- [0005] 분자 D-글루코스의 거울-이미지인 L-글루코스는 당분해로 알려져 있는 생화학적 공정에서 세포에 의해 대사될 수 없다. L-글루코스는 이의 이성질체와 같이 유사한 감각 수용 특성들, 즉 단맛 및 식품 제제에 사용되는 경우 D-글루코스의 벌크 특성들을 가지므로 D-글루코스에 있어서 잠재적인 대체물로서 오랫동안 알려져 왔다.
- [0006] 유사하게, L-글루코스는 성공적인 결장경 검사를 위해 필요한 전제조건인 장 세척(결장경 검사 제제)에 있어서 연구되었다. 장 세척을 위한 경구 제제로서 L-글루코스의 사용은 현재 제조되는 형태인 L-글루코스 무수물의 용해 특성들에 의해서 저해된다. 상기와 같이, 물을 L-글루코스 무수물에 첨가하는 경우에 클럼핑(clumping) 및 느린 용해가 나타난다. 이러한 사실은 소비자가 가정에서 사용하기 위한 건식 장 세척 조성물을 제공하는데 장애가 된다. L-글루코스의 클럼핑 및 불량한 용해에 직면하는 경우 소비자들은 의료 절차 이전에 결장을 완전하게 세척하기 위해 필수적인 L-글루코스의 적당한 투여량을 받을 수 없을 것이며, 이것은 조성물을 함유하는 L-글루코스를 재구성하기 위해 사용되는 컨테이너 뒤에 남아있는 용해되지 않은 잔류물 때문이다.
- [0007] 현재 이용가능한 장 세척제와 관련된 한계점 및 결장경 검사를 위한 적당한 결장 제제의 중요성의 관점에서 장 세척에 대한 대안이 필요하다. 예를 들면, 용이하고 물에 보다 신속하게 용해되는 L-글루코스의 신규의 형태가 필요하다. 본원에 기재된 화합물, 조성물, 방법 및 키트는 이러한 필요성을 해결한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 본 발명자들은 L-글루코스, 특히 L-글루코스 모노하이드레이트의 신속하게 용해되는 신규 형태를 발견하였다. L-글루코스 모노하이드레이트는 집안 및 의료기관에서 사용하기 위한 "용해될 준비가 된(ready to dissolve)" 장 세척 또는 완하제 조성물로서 특히 매우 적당하다. 신속한 용해로 고품질 L-글루코스로부터 L-글루코스의 경구 용액이 용이하게 제조되며, 용액 중에 클럼핑이 적고, L-글루코스 무수물보다 더 정확한 약물 주입이 가능하며, 즉 개선된 장 세척 및 완하제 효능을 나타낸다.

과제의 해결 수단

- [0009] 한 양태에서, 본 발명은 L-글루코스 모노하이드레이트 및 이의 조성물(예를 들면, L-글루코스 모노하이드레이트를 함유하는 약물학적 조성물)에 관한 것이다. 또한 본 발명은 L-글루코스 모노하이드레이트의 제조 및/또는 분리 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 L-글루코스를 포함하는 신속하고 완전하게 용해되는 용액을 목적하는 소비자 또는 의료 종사자가 사용하기 위한 조성물 및 키트에 관한 것이다.
- [0010] 본 발명자들은 충분히 고 투여량, 특히 분리 투여량으로서 투여되는 경우(예를 들면, 각각의 투여량은 염기성 L-글루코스의 중량 기본으로 36g 이상임), L-슈거, 예를 들면 L-글루코스가 강화된 장 세척을 제공하며, 놀랍게도 결장경 검사 제제를 위해 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. PEG 및 NaP 장 세척 제제와 달리 L-글루코스 와 같은 L-슈거는 좋은 단맛, 낮은 섭취 부피 및 보통의 배변-관련 역효과(AEs)가 없거나 또는 약한 정도이며, 이로 인해서 특히 결장경 검사 이전의 장 세척을 위한 현재 이용가능한 준비 제제에 유익한 대안물이다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 본 발명은 장 세척 제제로서 L-글루코스 모노하이드레이트와 같은 L-슈거를 사용하는 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 장 세척에 사용하기 위한 L-글루코스 모노하이드레이트와 같은 L-글루코스를 함

유하는 조성물 및 키트에 관한 것이다.

[0012] 한 실시예는 (a) 저녁(예를 들면, 결장경 검사 전날 저녁)에 (염기 L-글루코스 중량을 기준으로) 약 36g 내지 72g의 L-글루코스를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계 및 (b) 다음날 아침(예를 들면, 결장경 검사 전날 아침)에 약 36g 내지 약 72g의 L-글루코스를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계에 의해서 피험자(예를 들면, 결장경 검사를 받는 피험자)의 장 세척 방법이다. 상기 수용액은 물에 L-글루코스 모노하이드레이트 분말을 용해시킴으로써 제조될 수 있다.

[0013] 한 바람직한 실시예는 (a) 저녁(예를 들면, 결장경 검사 전날 저녁)에 (염기 L-글루코스의 중량을 기준으로) 약 48g의 L-글루코스(또는 염기 L-글루코스의 동량을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트 52.8g)을 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계 및 (b) 다음날 아침(예를 들면, 결장경 검사 전날 아침)에 약 48g의 L-글루코스(또는 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트)를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계에 의해서 피험자(예를 들면, 결장경 검사를 받는 피험자)의 장 세척 방법이다. 상기 수용액은 물(예를 들면, 8액량온스 물)에 (염기 L-글루코스 약 48g에 등량인) 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 용해시켜 제조될 수 있다.

[0014] 추가적인 이점은 하기의 상세한 설명 부분에서 설명할 것이며, 일부는 본 명세서에서 명백해 질 것이며, 하기에 기재한 양태의 실행에 의해서 알 수 있을 것이다. 하기에 기재된 이점들은 특히 첨부된 청구의 범위의 요소 및 결합에 의해서 알 수 있을 것이다. 상기의 일반적인 설명 및 하기의 상세한 설명 둘 다는 단지 예시적인 것이며 이에 제한되지는 않는다.

도면의 간단한 설명

[0015] 본 명세서의 부분으로서 혼입 및 구성되는 첨부된 도면은 하기에 기재된 몇몇 양태들을 설명한다.

도 1은 L-글루코스 모노하이드레이트의 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본원에 기재된 재료, 화합물, 조성물, 물품, 장비 및 방법은 여기에 포함된 실시예 및 기재된 물질의 특이적 양태의 하기 상세한 설명을 참조하여 보다 쉽게 이해될 수 있을 것이다.

[0017] 본 발명의 화합물, 장비 및/또는 방법을 기재하고 밝히기 이전에 다르게 규정하지 않는 한, 특이적 합성 방법 또는 물론 다양할 수도 있지만 다르게 규정하지 않는 한, 특별한 시약에 제한되지 않는 것으로 이해한다. 또한, 여기서 사용하는 용어들은 단지 특정 양태를 기재하기 위한 목적용이며, 이제 제한되는 것은 아니다. 본원에 기재된 것과 동일하거나 또는 유사한 임의의 방법 및 재료를 본 발명의 실험 또는 테스트에 사용할 수 있지만, 재료 및 방법의 예를 여기에 기재하였다.

[0018] 또한 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 공보를 참고하였다. 이러한 공보의 전문이 기재하는 물질을 좀 더 완전하게 기재하기 위해서 본 명세서에 참고로서 포함되어 있다. 본원에 기재된 참고는 또한 각각 및 특별히 여기의 참고문헌의 내용에서 밝힌 물질을 위한 참고문헌으로서 포함되어 있다.

[0019] 본 명세서 및 이후의 청구항에서 참고는 하기의 의미를 갖는 것으로 규정되는 다수의 용어로 이루어질 것이다:

[0020] 본 명세서의 청구범위 및 상세한 설명 전반에서 단어 "포함하다(comprise)" 및 상기 단어의 다른 형태, 예를 들면 "포함하는(comprising)" 및 "포함하다(comprises)"는 이에 제한하거나 배제하지 않지만, 예를 들면 다른 첨가물, 성분들, 정수들 또는 단계들을 포함하는 것을 의미한다.

[0021] 본 명세서 및 첨부된 청구 범위에서 사용하는 것으로서, 단수 형태, "a", "an" 및 "the"는 명백하게 기재하지 않는 한 복수의 의미를 포함한다. 따라서 예를 들면 "하나의 성분(a component)"은 두 개 이상의 성분들의 혼합물을 포함한다.

[0022] 범위는 "약(약)" 한 특정 값 및/또는 "약" 또 다른 특정 값과 같이 표현될 수 있다. 이러한 범위로 표현되는 경우, 또 다른 양태는 한 특정 값에서 및/또는 다른 특정 값까지를 포함한다. 유사하게, 값이 선행의 "약"을 사용하여 대략적으로 표현되는 경우, 특정 값은 또 다른 양태를 형성하는 것으로 이해될 것이다. 범위들 각각의 중점은 다른 중점과 관련해서 둘 다 중요하며, 다른 중점과 의존적으로 중요하다. 또한 본원에 기재된 다수의 값이 있으며, 각 값은 값 자체 이외에 특정 값인 "약"으로서 본원에 기재된 것으로 이해한다. 예를 들면, "10" 값이 기재되어 있으면, "약 10"으로 기재된 것이다. 또한, 두 개의 특정 유닛 사이의 각 유닛도 기재된 것으로 이해한다. 예를 들면, 10 및 15가 기재되어 있다면, 다음에 11, 12, 13 및 14도 기재된 것이다.

- [0023] 본원에 기재된 용어 "선택적(optional)" 또는 "선택적으로(optinally)"는 나중에 기재되는 사건 또는 환경이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있다는 것을 의미하며, 상기 기재는 상기 사건 또는 환경이 발생하는 예 및 발생되지 않은 예를 포함한다.
- [0024] 본원에 기재된 "피험자(subject)"는 개개인을 의미한다. 한 양태에서, 피험자는 포유류, 예를 들면 영장류이며, 또 다른 양태에서 상기 피험자는 인간이다. 또한 용어 "피험자"는 가축(예를 들면, 고양이, 개 등) 및 축산 동물(예를 들면, 소, 말, 돼지, 양, 염소 등)을 포함한다.
- [0025] "용해율(rate of dissolution)" 및 "용해율(dissolution rate)" 또는 이의 다른 형태는 특정 온도에서 주어진 물의 양에서 주어진 양의 고체를 완전하게 용해시키는 속도 또는 신속함을 의미한다.
- [0026] 기재되는 물질, 화합물, 조성물, 물품 및 방법의 특이적 양태를 상세하게 설명할 것이며, 이의 예는 하기의 실시예에 설명되어 있다.
- [0027] L-슈거
- [0028] 본원에서는 L-슈거의 사용을 기재한다. L-슈거는 피셔 투영 구조에서 최저 키랄 탄소 원자에서 히드록실기가 왼쪽에 있는 모노사카라이드로서 규정한다.
- [0029] L-슈거의 예로는 여기에 한정되는 것은 아니지만 L-알도스, L-케토스, L-알도펜토스, L-알도헥소스, L-케토펜토스 및 L-케토헥소스를 포함한다. L-알도펜토스는 L-리보스, L-크실로스 및 L-릭소제를 포함한다. L-알도헥소스는 L-알로스, L-알트로스, L-글루코스, L-굴로스, L-아이도스, L-갈락토스 및 L-탈로스를 포함한다. L-케토펜토스는 L-리불로스 및 L-자일루로스를 포함한다. L-케토헥소스는 L-프락토스, L-사이코스, L-솔보스 및 L-타가토스를 포함한다. L-슈거의 추가예로는 L-알도헥소스 및 L-케토헥소스를 포함한다. L-알도헥소스의 또 다른 예로는 L-글루코스 및 L-굴로스를 포함한다. L-케토헥소스의 예로는 L-프락토스 및 L-솔보스를 포함한다. 이러한 L-헥소스 모노사카라이드가 체내에서 대사되지 않거나 또는 이들이 체내 및 결장 박테리아에 의해 적은 정도로 대사된다는 사실 때문에 이들은 결장에서 가스를 생성하지 않을 것이다. 바람직한 L-슈거는 L-글루코스이다.
- [0030] L-글루코스 모노하이드레이트
- [0031] 한 특정 실시예에서, 상기 L-슈거는 L-글루코스 모노하이드레이트이다.
- [0032] 이론에 의해서 제한되지는 않지만, L-글루코스 제제의 용해율은 가정내 또는 의학 용도를 위해 "용해될 준비가 된(ready to dissolve)" 장 세척 또는 완하제 조성물을 제제화하는 경우 중요한 파라미터이다. L-글루코스 모노하이드레이트가 L-글루코스의 다른 보고된 형태에 비해 더 큰 용해율을 가지므로 장 세척 제제 또는 완하제로서 사용하기 위한 조성물은 소비자 또는 의학 전문가가 보다 용이하게 제조할 수 있다.
- [0033] 본원에 기재된 L-글루코스 모노하이드레이트는 하기와 같은 조성식을 가진다: $C_6H_{14}O_7$ 또는 $C_6H_{12}O_6 \cdot H_2O$. 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 대략 36.36% 탄소, 7.12% 수소 및 56.61% 산소를 포함하며; 탄소 36.36, 수소 7.12, 산소 56.51로서 보고되었다. 상기 L-글루코스 모노하이드레이트의 정확한 질량은 198.073953g/몰이다. 상기 L-글루코스 모노하이드레이트의 평균 분자량은 약 198.17115g/몰이다.
- [0034] 한 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 9.24, 약 18.46, 약 19.78, 약 20.24 및 약 28.36 \pm 0.2° 의 2 θ 값에서 하나 이상의 특징 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이 특징이다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 두 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 세 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 네 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다.
- [0035] 추가의 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 9.24, 약 18.46, 약 19.78, 약 20.24 및 약 28.36 \pm 0.2° 의 2 θ 값에서 특징 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이 특징이다.
- [0036] 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 9.24, 약 12.78, 약 14.60, 약 16.48, 약 18.46, 약 19.32, 약 19.78, 약 20.24, 약 20.56, 약 21.70, 약 22.84, 약 23.50, 약 25.52, 약 26.56, 약 27.62, 약 27.84, 약 28.36, 약 29.40, 약 30.80, 약 30.98, 약 31.22, 약 32.38, 약 33.44, 약 33.82, 약 35.24, 약 5.72, 약 36.96 및 약 40.18 \pm 0.2° 의 2 θ 값에서 하나 이상의 특징 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이 특징이다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 두 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 세 개 이상의 상기에서 언급한 값

에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 네 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 다섯 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다. 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 여섯 개 이상의 상기에서 언급한 값에서 피크를 나타낸다.

[0037] 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 9.24, 약 12.78, 약 14.60, 약 16.48, 약 18.46, 약 19.32, 약 19.78, 약 20.24, 약 20.56, 약 21.70, 약 22.84, 약 23.50, 약 25.52, 약 26.56, 약 27.62, 약 27.84, 약 28.36, 약 29.40, 약 30.80, 약 30.98, 약 31.22, 32.38, 약 33.44, 약 33.82, 약 35.24, 약 35.72, 약 36.96 및 약 $40.18 \pm 0.2^\circ$ 의 2θ 값에서 특징 피크를 갖는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴이 특징이다.

[0038] 또 다른 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 실질적으로 도 1에서 나타낸 것과 같은 X-선 분말 회절 패턴이 특징일 수 있다.

[0039] 용어 "실질적으로(substantially)"와 관련해서, 당업에 통상의 지식을 가진 사람들은 상기 피크의 상대 강도는 샘플 제조 기술, 샘플 마운팅 절차 및 사용하는 특정 장비에 따라 다양할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한 장치 변이 및 다른 인자들도 상기 2θ 값에 영향을 줄 수 있다. 따라서, 상기 XRPD 피크 배치는 플러스 또는 마이너스 약 0.2° 의 2θ 값로 다양할 수 있다.

[0040] L-글루코스 모노하이드레이트는 D-글루코스 및/또는 D-글루코스 모노하이드레이트가 실질적으로 없을 수 있으며 (예를 들면, 글루코스의 총 중량을 기준으로 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하, 0.5% 이하 또는 0.2% 이하를 함유함), 또는 D-글루코스 및/또는 D-글루코스 모노하이드레이트가 없을 수 있다. 또한, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 다른 L-슈거 또는 D-슈거와 같은 다른 불순물들이 실질적으로 없을 수 있거나 또는 없을 수 있다. 한 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 존재하는 총량의 슈거를 기준으로 적어도 약 99%, 예를 들면 약 99.9% 이상, 약 99.99% 이상 또는 약 99.999% 이상 순수하다.

[0041] 한 실시예에서, 상기 L-글루코스 모노하이드레이트의 비선광도는 L-글루코스 무수물과 관련해서 약 -52.5 내지 약 -53.3° 이다. 상기 비선광도는 하기 절차를 따라 계산할 수 있다. L-글루코스 모노하이드레이트(10g)는 탈이온화 삼중 증류수(80ml)로 희석한다. 농축 암모니아(41g)를 탈이온화 삼중 증류수 100ml 부피에 첨가한다. L-글루코스 모노하이드레이트 용액에 0.2ml의 희석된 암모니아 수를 첨가한다. L-글루코스 모노하이드레이트 및 희석 암모니아 용액을 30분 동안 방치한 후 추가로 100ml 부피의 탈이온화 삼중 증류수로 희석한다.

[0042] 한 실시예에서, 본원에 기재된 상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 18g/분 이상의 25°C 에서 물 100ml의 용해율을 가진다. 추가의 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 23g/분 이상이다. 또 다른 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 26g/분 이상이다. 또 다른 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 30g/분 이상이다. 또 다른 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 45.5g/분 이상이다. 또 다른 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 60g/분 이상이다. 또 다른 실시예에서, 25°C 에서 물 100ml 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 91g/분 이상이다. 그러나 기재된 L-글루코스 모노하이드레이트는 약 18g/분 이상 내지 약 91g/분 이상의 임의의 용해율을 가질 수 있다. 비율의 비-제한적인 예로는 약 18g/분 이상, 약 19g/분 이상, 약 20g/분 이상, 약 21g/분 이상, 약 22g/분 이상, 약 23g/분 이상, 약 24g/분 이상, 약 25g/분 이상, 약 26g/분 이상, 약 27g/분 이상, 약 28g/분 이상, 약 29g/분 이상, 약 30g/분 이상, 약 31g/분 이상, 약 32g/분 이상, 약 33g/분 이상, 약 34g/분 이상, 약 35g/분 이상, 약 36g/분 이상, 약 37g/분 이상, 약 38g/분 이상, 약 39g/분 이상, 약 40g/분 이상, 약 41g/분 이상, 약 42g/분 이상, 약 43g/분 이상, 약 44g/분 이상, 약 45g/분 이상, 약 46g/분 이상, 약 47g/분 이상, 약 48g/분 이상, 약 49g/분 이상, 약 50g/분 이상, 약 51g/분 이상, 약 52g/분 이상, 약 53g/분 이상, 약 54g/분 이상, 약 55g/분 이상, 약 56g/분 이상, 약 57g/분 이상, 약 58g/분 이상, 약 59g/분 이상, 약 60g/분 이상, 약 61g/분 이상, 약 62g/분 이상, 약 63g/분 이상, 약 64g/분 이상, 약 65g/분 이상, 약 66g/분 이상, 약 67g/분 이상, 약 68g/분 이상, 약 69g/분 이상, 약 70g/분 이상, 약 71g/분 이상, 약 72g/분 이상, 약 73g/분 이상, 약 74g/분 이상, 약 75g/분 이상, 약 76g/분 이상, 약 77g/분 이상, 약 78g/분 이상, 약 79g/분 이상, 약 80g/분 이상, 약 81g/분 이상, 약 82g/분 이상, 약 83g/분 이상, 약 84g/분 이상, 약 85g/분 이상, 약 86g/분 이상, 약 87g/분 이상, 약 88g/분 이상, 약 89g/분 이상, 약 90g/분 이상, 및 약 91g/분 이상을 포함한다. 또한, 상기 범위 중의 임의의 분수 값도 포함되며, 예를 들면 약 25.7g/분 이상, 약 44.56g/분 및 약 73.22g/분 이상이다.

- [0043] L-슈거의 합성
- [0044] 다량의 L-슈거는 시판되는 것을 이용하거나 또는 당업에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들면, L-슈거 제조 방법을 위해 본원에 참고로서 모두 포함되어 있는 미국 특허 번호 제 1,830,618호; 제3,677,818호; 제 4,471,114호; 제4,581,447호; 제4,718,405호; 제4,815,445호; 제4,837,315호; 제4,900,667호; 제4,939,304호; 제4,959,467호; 제4,970,302호; 및 제5,000,794호를 참조할 수 있다.
- [0045] 하기 절차는 L-글루코스 공급원으로부터 L-글루코스 모노하이드레이트를 제조하기 위해 사용할 수 있다. 상기 공급원은 시판되는 L-글루코스 무수물일 수 있거나 또는 상기 L-글루코스는 공지되어 있는 상업적 공정 또는 실험실 규모 제조로부터 수득될 수 있다. 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참고문헌으로서 포함되어 있는 Isbell, H.S., 등, "Synthesis of D-Glucose-1-C¹⁴ and D-Mannose-1-C¹⁴" *Journal of Research of the National Bureau of Standards* 48:3쪽, 163-171 (1952)의 절차를 변형하여 수득할 수 있다.
- [0046] 한 실시예에서, 상기 공정은 (a) L-글루코스를 물에 첨가하고, 감압하에 수득된 혼합물을 가열하여 용액을 제조하는 단계 및 (b) 결정화를 유도하기 위해 수득된 용액을 냉각하고, 선택적으로 유기 용매, 예를 들면 에탄올을 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0047] 또 다른 실시예에서, 상기 공정은 하기를 포함한다: a) 약 700mmHg 이상 대기 압력 미만의 감압하에 약 55℃ 내지 약 65℃ 이하의 온도에서 물에 L-글루코스 공급원 1ℓ 당 약 0.9몰 내지 1.5몰의 양을 분산시키고, 존재하는 물의 양이 용액의 중량으로 약 28% 내지 약 30%가 되도록 존재하는 물의 양을 감소시키며, 및 약 80℃ 내지 약 82℃의 온도로 상기 분산액을 가열하여 용액을 형성하는 단계; 및 결정화를 유도하기 위해 약 50℃ 내지 약 55℃의 온도로 상기 용액을 냉각하고, 수득된 슬러리를 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 추가 냉각하며, 단계 (a)에서 분산된 L-글루코스 1g 당 약 4.5ml 내지 약 5ml의 에탄올의 양을 첨가하여 L-글루코스 모노하이드레이트를 형성하는 단계.
- [0048] 추가의 실시예에서, 단계 (b)에서 형성된 상기 L-글루코스 모노하이드레이트를 선택적으로 추가의 단계 (c)에서 분리한다.
- [0049] 한 실시예에서, 단계 (a)에서 L-글루코스를 감압하에 약 55℃ 내지 약 65℃ 이하의 온도에서 물에 용해시키고, 분산시키거나 또는 현탁한다. 감압은 약 700mmHg 이상 내지 대기압 미만이지만, 포물레이터가 이용가능한 특이적 조건에 따라 상향 또는 하향 조정될 수 있다. 최종 L-글루코스 농도는 약 3.5M 내지 약 4M이다. 한 실시예에서, 농도는 약 3.77M 내지 약 3.89M이다. 또 다른 실시예에서, 농도는 약 3.75M 내지 약 3.9M이다.
- [0050] L-글루코스 용액은 가열하면서 감압하에 교반 또는 격렬하게 휘저어질 수 있다. 고체가 용해되면 포물레이터는 약 65℃ 미만으로 온도를 증가시켜 용액 중에 존재하는 물의 양을 조절할 수 있다. L-글루코스의 원래 농도를 알고 있는 포물레이터는 감압하에 제거된 물의 양을 수집하거나 또는 그렇지 않다면 결정함으로써 가열된 용액의 농도를 결정할 수 있다. 용액 중에 존재하는 물의 양을 용액의 중량으로 약 28중량% 내지 약 30중량%의 양으로 감소시킨다. 다음에 수득되는 슬러리를 약 80℃ 내지 약 82℃의 온도로 가열하고 L-글루코스 모두가 용해될 때까지 유지한다.
- [0051] 상기 단계에 사용되는 L-글루코스의 공급원은 크거나 작은 결정 크기를 가질 수 있으므로 약 80℃ 내지 약 82℃의 온도로 가열될 수 있는 슬러리는 더 많은 시간 또는 더 적은 시간 동안 상기 온도 범위에서 교반 또는 격렬하게 휘저어져야 한다. 포물레이터는 용액을 더 오랜 기간 동안 교반하도록 하여 용액의 중량으로 약 28중량% 내지 약 30중량% 범위 내로 물의 양이 존재할 수 있다.
- [0052] 단계 (b)의 한 실시예에서, 단계 (a)로부터 수득되는 용액을 교반 또는 격렬하게 휘저으면서 지속적으로 교반하면서 약 50℃ 내지 약 55℃의 온도로 점진적으로 냉각된다. 상기 용액이 상기 온도에 도달한 후에 결정화가 시작될 때까지 유지한다. 결정화가 시작되면 용액은 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 낮춘다. 한 실시예에서, 포물레이터는 L-글루코스 모노하이드레이트의 결정을 첨가하여 결정화를 유도할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 포물레이터는 용액이 스스로 응집(nucleate)되도록 할 수 있다.
- [0053] 추가의 실시예에서, 에탄올을 첨가하여 용액의 결정화를 강화시킬 수 있다. 첨가된 에탄올의 양은, 예를 들면 단계 (a)에서 사용되는 L-글루코스 1g 당 에탄올 약 4.5ml 내지 약 5ml이다. 공정으로부터의 습식 혼합물과 같이 L-글루코스를 도입하는 공정에 있어서, 에탄올의 양은 단계 (a)로 도입되는 L-글루코스의 실제 질량에 따라 산출된다. 예를 들면, 단계 (a)에서 개시 물질로서 L-글루코스 무수물이 사용되는 경우에, 기재된 공정의 한 실시예는 단계 (a)에서 초기에 용해된 L-글루코스 무수물 1g 당 에탄올을 약 4.8ml 이용한다. 상기 에탄올은

거의 균질화 결정이 형성되도록 하는 비율로 첨가된다. 그러나, 포물레이터는 조건, 장비 또는 목적하는 결정 크기에 양립되도록 하는 비율로 에탄올의 첨가 비율을 조정할 수 있다.

[0054] 결정화를 발생시킨 후에 형성되는 고형물을 추가 단계 (c)에서 분리할 수 있다. 포물레이터는, 예를 들면 진공 여과, 원심분리 등의 결정을 수득할 수 있는 임의의 수단을 사용할 수 있다. 분리된 결정은 추가의 응집에 사용하는 에탄올의 양의 1/10, 예를 들면 단계 (a)에서 사용하는 L-글루코스 1g 당 에탄올을 약 0.45ml 내지 약 0.5ml로 세척될 수 있다.

[0055] 다음에 수득된 결정은, 예를 들면 약 15℃ 내지 약 20℃의 온도에서, 예를 들면 약 650mmHg 이상의 진공하에 건조시킬 수 있으나, 포물레이터는 상기 진공 및 온도를 대략 균등한 조건을 제공하도록 조정할 수 있다.

[0056] L-슈거를 함유하는 조성물

[0057] 추가적인 양태에서 본 발명은 L-슈거(예를 들면, L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 조성물)를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 약학적 조성물인 것이 바람직하다.

[0058] 한 양태에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: a) L-글루코스 모노하이드레이트 약 10중량% 이상; 및 하나 이상의 부가 성분. 상기 양태에 따른 조성물은 임의의 값, 예를 들면 약 10중량% 이상, 약 20중량%, 약 30중량%, 약 40중량%에서 약 99.999중량% 이상까지의 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함할 수 있다.

[0059] 한 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 50중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 70중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 75중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 80중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 85중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 90중량% 이상 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 95중량% 이상 포함한다. 한 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 99중량% 이상, 예를 들면 약 99.9중량% 이상, 약 99.99중량% 이상 또는 약 99.999중량% 이상을 포함한다.

[0060] 추가적인 비-제한적 실시예에서, 상기 조성물은 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.9%, 약 99.99% 또는 약 99.999%의 L-글루코스 모노하이드레이트의 중량을 포함하며, 상기 설명된 임의의 값은 범위의 상한 또는 하한을 형성할 수 있다. 또한, 상기 범위에서 임의의 분수 값도 포함하며, 예를 들면 약 0.1%, 약 4.5%, 약 25.7%, 약 44.56% 및 약 99.98%이다.

[0061] 본원에 기재된 조성물은 L-글루코스 무수물에 대한 증가된 용해율을 가진다. 포함되는 조성물은 약 18g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 갖는다. 추가의 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 23g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다. 또 다른 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 26g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다. 또 다른 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 30g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다. 또 다른 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 45.5g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다. 또 다른 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 60g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다. 또 다른 실시예에서, 성분을 함유하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 용해율은 약 91g/분 이상의 25℃에서 물 100ml 중의 용해율을 가진다.

[0062] 추가의 실시예에서, 본원에 기재된 조성물은 약 18g/분 이상 내지 약 91g/분 이상의 임의의 용해율을 가질 수 있다. 비율의 비-제한적 예는 약 18g/분 이상, 약 19g/분 이상, 약 20g/분 이상, 약 21g/분 이상, 약 22g/분 이상, 약 23g/분 이상, 약 24g/분 이상, 약 25g/분 이상, 약 26g/분 이상, 약 27g/분 이상, 약 28g/분 이상, 약 29g/분 이상, 약 30g/분 이상, 약 31g/분 이상, 약 32g/분 이상, 약 33g/분 이상, 약 34g/분 이상, 약 35g/

분 이상, 약 36g/분 이상, 약 37g/분 이상, 약 38g/분 이상, 약 39g/분 이상, 약 40g/분 이상, 약 41g/분 이상, 약 42g/분 이상, 약 43g/분 이상, 약 44g/분 이상, 약 45g/분 이상, 약 46g/분 이상, 약 47g/분 이상, 약 48g/분 이상, 약 49g/분 이상, 약 50g/분 이상, 약 51g/분 이상, 약 52g/분 이상, 약 53g/분 이상, 약 54g/분 이상, 약 55g/분 이상, 약 56g/분 이상, 약 57g/분 이상, 약 58g/분 이상, 약 59g/분 이상, 약 60g/분 이상, 약 61g/분 이상, 약 62g/분 이상, 약 63g/분 이상, 약 64g/분 이상, 약 65g/분 이상, 약 66g/분 이상, 약 67g/분 이상, 약 68g/분 이상, 약 69g/분 이상, 약 70g/분 이상, 약 71g/분 이상, 약 72g/분 이상, 약 73g/분 이상, 약 74g/분 이상, 약 75g/분 이상, 약 76g/분 이상, 약 77g/분 이상, 약 78g/분 이상, 약 79g/분 이상, 약 80g/분 이상, 약 81g/분 이상, 약 82g/분 이상, 약 83g/분 이상, 약 84g/분 이상, 약 85g/분 이상, 약 86g/분 이상, 약 87g/분 이상, 약 88g/분 이상, 약 89g/분 이상, 약 90g/분 이상, 및 약 91g/분을 포함하며, 상기 값 중 임의의 것은 범위의 상한 또는 하한을 형성할 수 있다. 또한 상기 범위 중 임의의 분수 값도 포함하며, 예를 들면 약 25.7g/분 이상, 약 44.56g/분 이상 및 약 73.22g/분 이상이 있다.

[0063] 기재된 조성물은 하나 이상의 부가 성분을 포함할 수 있다. "부가 성분(adjunct ingredient)"은 L-글루코스 모노하이드레이트가 아닌 화학적 화합물 또는 화학적 종을 의미한다. 한 실시예에서, 상기 부가 성분은 L-글루코스 무수물이다. 또 다른 실시예에서, 상기 부가 성분은 안정제 또는 조성물의 유동성을 확실하게 하는 물질이다. 추가의 실시예에서, 상기 부가 성분은 또한 공지된 불순물일 수 있다.

[0064] 추가의 실시예에서, L-글루코스 모노하이드레이트는 본원에 기재된 공정에 따라 제조되며, 본원에 기재된 공정의 단계 (a)에 사용되는 L-글루코스의 공급원에 따라 달라지며, 사카라이드 불순물, 예를 들면 D-아라비노스 또는 L-아라비노스 또는 이의 형태 중 임의의 것, D-글루코스 또는 이의 형태 중 임의의 것, D-갈락토스 또는 L-갈락토스 또는 이의 형태 중 임의의 것, D-갈락투론산 또는 L-갈락투론산 또는 이의 형태 중 임의의 것, 또는 임의의 다른 D-펜토스 또는 L-펜토스, D-헥소스 또는 L-헥소스 등이 부가 성분으로서 존재할 수 있다.

[0065] 또 다른 실시예에서, 상기 부가 성분은 에탄올 또는 임의의 기타 적당한 공정 용매일 수 있다. 부가 성분일 수 있는 비-제한적 용매의 예는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소-프로판올, 부탄올, 디옥산, 펜탄, 이소-펜탄, 헥산, 헵탄, 옥탄, 이소옥탄, 벤젠, 니트로-벤젠, 톨루엔 및 크실렌 디클로로메탄, 클로로폼, 카본 테트라클로라이드, 1,1-디클로로에탄, 1,2-디클로로에탄, 1,1,1-트리클로로에탄, 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 3-펜타논, 니트로메탄, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴, 디옥산, N-메틸-2-피롤리돈, 디메틸 설펝사이드, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세타미드 및 헥사메틸포스포리크트리아미드를 포함한다.

[0066] 또 다른 실시예에서, 상기 부가 성분은 색료일 수 있으며, 이의 비-제한적 예는 FD&C 레드 3, FD&C 레드 40, FD&C 옐로우 5, FD&C 옐로우 6, FD&C 블루 1, FD&C 블루 2, FD&C 그린 3, 티타늄 디옥사이드, 비트 루트 레드(Beet Root Red), 리코펜, 카로테날(Carotenal), 카로테노익(Carotenoic), 파프리카 추출물(Paprika Extract), 안나토(Annatto), 카로테넨(Carotenes), 카라멜(Caramel), 브릴리언트 블루(Brilliant Blue) FCF, 인디고틴(Indigotine), 알뤼라 레드(Allura Red) AC, 에리트로신(Erythrosine), 폰세아우(Ponceau), 카르모이신(Carmoisine), 선셋 옐로우(Sunset Yellow) FCF, 타르트트라진(Tartrazine) 및 투르메릭(Turmeric)을 포함한다.

[0067] 또 다른 양태에서, 조성물은 (a) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 10중량% 이상; 및 b) L-글루코스 무수물을 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 양태에 따른 조성물은 임의의 값, 예를 들면 약 10% 이상, 약 20% 이상, 약 30% 이상, 약 40% 이상, 약 99.999% 이상까지의 L-글루코스 모노하이드레이트 및 상응하는 밸런스 L-글루코스 무수물을 중량으로 포함한다.

[0068] 한 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 50 중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 70중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 75중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 80중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 85중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 90중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 95중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다. 상기 양태의 한 실시예에서, 상기 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 약 99중량% 이상 또는 약 99.999중량% 이상 및 밸런스 L-글루코스 무수물을 포함할 수 있다.

[0069] 본원에 기재된 조성물 중의 L-글루코스 모노하이드레이트의 양의 비-제한적 예는 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%,

약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 약 15%, 약 16%, 약 17%, 약 18%, 약 19%, 약 20%, 약 21%, 약 22%, 약 23%, 약 24%, 약 25%, 약 26%, 약 27%, 약 28%, 약 29%, 약 30%, 약 31%, 약 32%, 약 33%, 약 34%, 약 35%, 약 36%, 약 37%, 약 38%, 약 39%, 약 40%, 약 41%, 약 42%, 약 43%, 약 44%, 약 45%, 약 46%, 약 47%, 약 48%, 약 49%, 약 50%, 약 51%, 약 52%, 약 53%, 약 54%, 약 55%, 약 56%, 약 57%, 약 58%, 약 59%, 약 60%, 약 61%, 약 62%, 약 63%, 약 64%, 약 65%, 약 66%, 약 67%, 약 68%, 약 69%, 약 70%, 약 71%, 약 72%, 약 73%, 약 74%, 약 75%, 약 76%, 약 77%, 약 78%, 약 79%, 약 80%, 약 81%, 약 82%, 약 83%, 약 84%, 약 85%, 약 86%, 약 87%, 약 88%, 약 89%, 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 약 99.9%, 약 99.99% 및 약 99.999%를 포함하며, 상기 값 중 임의의 것은 범위의 상한 또는 하한을 형성할 수 있다. 또한, 임의의 분수 값도 포함하며, 예를 들면 약 0.1%, 약 4.5%, 약 25.7%, 약 44.56% 및 약 99.98%이 있다.

[0070] 특정 실시예에서, 본원에 기재된 조성물은 L-글루코스 모노하이드레이트를 제조하고 이에 따라 L-글루코스 무수물의 임의의 양을 포함할 수 있는 조성물을 형성하기 위한 절차를 다양화시키는 포물레이터로부터 수득될 수 있다. 추가의 실시예에서, 포물레이터는 L-글루코스 모노하이드레이트를 제공하는 조성물을 제조할 수 있지만, 상기 조성물은 조성물이 L-글루코스 모노하이드레이트 및 L-글루코스 무수물의 혼합물로 되돌아온 방식의 저장 또는 수송된다.

[0071] 한 실시예에서, 상기 조성물에 존재하는 L-글루코스 무수물의 양은 효능(즉, 조성물의 용해율)에 우선은 아니며 이것은 하나 이상의 인자 때문이다. 예를 들면, 조성물의 수용액의 최종 농도로 L-글루코스 무수물의 용해율이 제한 인자가 아니도록 한다. 상기의 예는 L-글루코스 모노하이드레이트 및 L-글루코스 무수물을 더 높은 용해율을 갖는 물질로 제제화하는 정황이다. 일부 예에서 상기 혼합물은 더 큰 용액의 더 큰 열, 즉 $\Delta H \geq 19$ kJ/몰을 갖는 또 다른 성분으로 제제화하여 혼합물을 워밍(warming)할 수 있다.

[0072] 또 다른 양태에서, 장 세척에 사용하는 조성물로 하기를 포함한다: a) 하기를 포함하는 활성 성분을 중량으로 약 0.01% 내지 약 99.99%; i) L-글루코스 모노하이드레이트를 중량으로 약 0.001% 내지 약 99.999%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 중량으로 약 0.001% 내지 약 99.999%; 및 b) 밸런스 부가 성분.

[0073] 본 양태에 관련된 것으로 "활성 성분(active component)"은 상기 부가 성분이 장 세척 또는 완하제 활성을 갖는 것으로 공지되지 않았거나 또는 이해되지 않는 것을 의미한다. 상기와 같이 부가 성분은 안정제, 색료, 향료 등일 수 있다.

[0074] 물 중의 신속한 용해율을 갖는 것에 더해 개시된 조성물은 물 중에 높은 용해도, 예를 들면 25°C에서 약 0.85g/ml 내지 약 1.5g/ml의 물 중 용해도를 갖는다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 25°C에서 약 0.9g/ml 내지 약 1.2g/ml의 물 중 용해도를 갖는다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 25°C에서 약 0.92g/ml 내지 약 0.98g/ml의 물 중 용해도를 갖는다. 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 25°C에서 약 0.91g/ml 내지 약 0.93g/ml의 물 중 용해도를 갖는다.

[0075] 기재된 조성물의 추가 실시예는 하기를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다: a) 하기를 포함하는 비-흡수성 사카라이드 성분을 약 0.01중량% 내지 약 99.99중량%; i) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 0.001중량% 내지 약 99.999중량%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 약 0.001중량% 내지 약 50중량%; 및 b) 하나 이상의 약물학적 활성 성분.

[0076] "비-흡수성 사카라이드 성분(non-absorbable saccharide component)"은 체내에 의해 신속하게 흡수되지 않는 화합물, 예를 들면 단맛이 있는 L-글루코스 또는 화합물을 의미하지만 이들의 높은 단맛 지수 때문에 조성물에 대량 또는 덩어리로 첨가할 수 없으므로 장 세척 실시예를 방해한다. 상기와 같이, L-글루코스가 목적하는 단맛의 관능 특성을 갖는 다른 성분을 포함할 수 있지만 비-칼로리 감미료로서 인식되거나 또는 체내에 의해 흡수되지 않거나 또는 최소로 흡수된다. 비-칼로리 감미료의 비-제한적 예로는 아세설팜 및 이의 염, 아스파르탐, 네오탐, 사카린, 스테비아 및 타가토스를 포함한다. 또한 다른 비-흡수성 슈거는 자일리톨 등을 포함한다.

[0077] 상기 조성물은 추가로 하나 이상의 약물학적 활성 성분을 포함할 수 있다. "약물학적 활성 성분(pharmaceutically active ingredient)"은 조성물의 장 세척 또는 완하제 특성에 영향을 미치지 않고, 소비자에게 의료 이점을 제공하는 물질을 의미한다. 예를 들면, 상기 약물학적 활성 성분은 흥분을 완화시키는 물질일 수 있다. 또한, 상기 활성 성분은 절식 때문에 임의의 위 또는 식도 반응에 대응할 수 있다.

[0078] 한 실시예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: i) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 10중량% 내지 약 90중량%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 약 10중량% 내지 약 50중량%.

- [0079] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: L-글루코스 모노하이드레이트를 중량으로 약 20% 내지 약 80%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 중량으로 약 20% 내지 약 50%.
- [0080] 추가의 실시예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: L-글루코스 모노하이드레이트를 약 30중량% 내지 약 70중량%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 약 30중량% 내지 약 50중량%.
- [0081] 추가의 실시예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: i) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 40중량% 내지 약 60중량%; 및 ii) L-글루코스 무수물을 약 40중량% 내지 약 50중량%.
- [0082] 또 다른 실시예에서, 상기 조성물은 하기를 포함한다: i) L-글루코스 모노하이드레이트를 약 50중량%; 및 ii) L-글루코스 모노하이드레이트의 무수물을 약 50중량%.
- [0083] 한 실시예에서, 상기 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 10중량% 내지 약 90중량% 포함한다. 또 다른 실시예에서, 상기 양태의 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 10중량% 내지 약 90중량% 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 양태의 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 20중량% 내지 약 90중량% 포함할 수 있다. 추가의 실시예에서, 상기 양태의 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 30중량% 내지 약 90중량% 포함할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 상기 양태의 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 10중량% 내지 약 80중량% 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 상기 양태의 조성물은 약물학적 활성 성분(들)을 약 10중량% 내지 약 70중량% 포함할 수 있다.
- [0084] 다양한 실시예에서, L-글루코스 모노하이드레이트는 약물학적 조성물에 사용되며, 예를 들면 장 세척에 이용되는 조성물이다. 예를 들면, 장 세척 방법은 약 48g을 초과하는 하나 이상의 L-슈거의 양을 포함하는 조성물을 1회 이상의 투여로 피험자에 경구 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 상기 L-슈거 중 하나는 L-글루코스 모노하이드레이트가거나 또는 L-슈거는 단독으로 L-글루코스 모노하이드레이트로 구성된다.
- [0085] 장 세척용 조성물은 조성물 중의 L-슈거, 예를 들면 식품을 포함할 수 있다. 예를 들면, 겔 형태의 장 세척 조성물은 물, L-슈거 및 겔화제를 결합한 것을 포함할 수 있다. 겔화제는, 예를 들면 젤라틴, 예를 들면 Great Lakes Gelatin(P.O. Box 917, Grayslake, IL)로부터의 Gelatin, Type A, 25 Bloom, 50 mesh; 한천(agar), 예를 들면 시그마 브랜드 한천(Sigma brand Agar) A-7002 Lot 71K0093; 및 향료, 예를 들면 JELL-O™ 브랜드 디저트 믹스(brand desert mix)를 포함하는 시판되는 제품; 등을 포함한다. 한 양태에서, 약 85g JELL-O™은 약 130 ml 물에서 가열하고, 약 65ml 물 및 향료로 희석된 L-슈거 45ml를 함유하는 거의 끓는 혼합물과 결합된다. 겔로의 완하제의 혼입은, 예를 들면 이의 전문이 참고로서 여기에 포함된 미국 공개 번호 제2004/0071779 A1호에 기재되어 있다.
- [0086] 여기에서 기재하는 것과 같이 장 세척용 키트 및/또는 장 세척용 조성물은 L-슈거를 포함한다. 상기 조성물 및/또는 키트는 또한 하나 이상의 다른 성분, 예를 들면 향료, 색료 및/또는 분산제를 포함할 수도 있다. 상기 L-슈거는, 예를 들면 현탁액, 콜로이드, 분산액, 슬러리 또는 겔의 형태일 수 있다. 장 세척용 조성물은 분말 고형, 과립 고형, 또는 하나 이상의 정제를 포함하는 고형 형태로 L-슈거를 포함할 수 있다. 고형으로 존재하는 경우 L-슈거는 무수물일 수 있거나 또는 하이드레이트(예를 들면, 모노하이드레이트), 예를 들면 L-글루코스 모노하이드레이트로서 존재할 수 있으며; 여기서 나타내는 L-슈거 및 L-글루코스의 모든 양은 사용되는 L-슈거의 특이적 형태로 존재할 수 있는 임의의 다른 화합물 및 하이드레이션의 물을 배제한다. L-슈거는 하나 이상의 컨테이너, 예를 들면 병, 통, 봉지, 봉투, 포켓, 튜브 및 앰플이 있을 수 있다.
- [0087] 특정 양태에서, L-슈거는 물(또는 다른 식용가능한 액체)에 용해된다. 용해율은 용질의 표면적에 직접적으로 비례한다. 따라서 이들의 표면적이 크기 때문에 L-슈거의 무수물 형태의 매우 미세한 분말을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 따라서, 피험자가 물을 L-슈거 무수물에 첨가하고 몇 분 동안 교반하는 경우 물질이 용해될 것이다. 그러나 피험자가 충분히 교반하지 않으면 고형물은 클럼핑될 수 있으며, 용해율은 매우 느려질 수 있다.
- [0088] 이론으로 뒷받침되지는 않지만 이러한 현상의 이유는 용해가 일어나는 결정과 가깝게 발생하는 물 중의 L-글루코스의 국소 포화로 알려져 있다. 상기로 인해 무수물 물질 상에 L-글루코스 모노하이드레이트 결정이 신속하게 성장하고 침착되며, 용해율이 달라지는 전체 표면적의 크게 감소한다.
- [0089] L-글루코스 모노하이드레이트(또는 유사하게 다른 L-슈거의 모노하이드레이트)의 이점은 전체 표면적에 영향을 미치는 결정 형태의 전이가 더 이상 일어나지 않는 것이다. L-글루코스 모노하이드레이트의 표면적인 큰 것으로 시작한다면 물을 첨가하고, 매우 약하게 교반하여 신속하게 용해시킨다(예를 들면, 1분 가량 이내). 상기

와 같이, 본원의 특정 실시예에서 키트로 제공되는 L-슈거는 모노하이드레이트 형태이다.

[0090] L-슈거 함유 키트

[0091] 추가의 양태에서 본 발명은 L-슈거(예를 들면, L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 조성물)을 포함하는 키트에 관한 것이다. 한 실시예에서, 상기 키트는 포장 내에 장 세척에 효과적인 L-슈거(예를 들면, L-글루코스 모노하이드레이트)의 양 및 포장을 포함한다.

[0092] 추가의 실시예에서, 상기 키트는 바람직하게는 별개의 컨테이너에 두 개 이상의 별개의 L-슈거의 소정의 투여량, 예를 들면 제 1 투여량 및 제 2 투여량을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 키트는 제 1 또는 제 2 투여량을 경구로 투여가능하도록 형성하기 위해서 두 개의 L-슈거 컨테이너를 포함할 수 있으며, 각 컨테이너는 물과 결합하기 적당한 L-슈거의 양을 포함한다. 추가의 예에서, L-슈거는 두 개의 포켓에 포함된 분말로서 존재할 수 있으며, 상기 포켓은 장 세척 제제의 제 1 및 제 2 투여량에 상응한다. 또 다른 예에서, 상기 키트는 목적하는 부피로 L-슈거를 용해하기 위해 물을 첨가할 수 있는 L-슈거의 소정의 양을 함유하는 컨테이너를 포함할 수 있다. 키트는 하나, 두 개 또는 그 이상의 상기 컨테이너를 함유할 수 있다. 기재한 키트는 또한 결장경 검사 제제 준비를 위한 설명서를 포함할 수도 있다.

[0093] 특정 실시예에서, 키트 중의 L-슈거의 총량은 48g 초과이다.

[0094] 추가의 실시예에서, 키트 중의 L-슈거의 총량은 약 48g 초과, 약 200g 이하이다.

[0095] 또 다른 실시예에서, 키트 중의 제 1 투여량은 36g 이상의 L-슈거를 포함하며, 제 2 투여량은 30g 이상의 L-슈거를 포함한다. 예를 들면, 키트 중의 제 1 투여량은 약 36g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함하며, 제 2 투여량은 약 30g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함한다.

[0096] 한 실시예에서, L-슈거는 L-글루코스이다. 또 다른 실시예에서, L-슈거는 L-글루코스 모노하이드레이트이다.

[0097] 하나 이상의 항문 티슈가 선택적으로 키트 중에 존재할 수 있다. 항문 티슈는 임의의 적당한 기질, 예를 들면 옷감, 종이 또는 이의 결합물로 제조될 수 있으며, 하나 이상의 활성 성분을 포함할 수 있는 수성 혼합물로 습윤될 수 있다. 활성 성분의 예는 국소 마취제, 예를 들면 프라목신 하이드로클로라이드 및 예방 보호제, 예를 들면 글리세린을 포함한다. 수성 혼합물은 또한 하나 이상의 비활성 성분, 예를 들면 세틸피리디늄클로라이드, 시트르산, 디소듐 EDTA, 유칼립투스, 멘톨, 옥토시놀-9, 소듐 벤조에이트 및 소듐 시트레이트를 포함할 수도 있다. 항문 티슈는 패드 등의 형태, 예를 들면 FLEET™ 고통-완화 전-습식화 항문 패드(Pain-Relief Pre-Moistened anorectal pads)일 수 있다. 한 양태에서, 4개씩 개별로 포장한 티슈가 바람직하다. 항문 티슈는 직경이 약 4 cm에서 약 7 cm인 직사각형 모양일 수 있다. 항문 티슈는 하나 이상의 컨테이너, 예를 들면 병, 통, 봉지, 봉투, 포켓, 튜브 등의 키트에 존재할 수 있다. 예를 들면, 상기 키트는 하나 이상의 항문 티슈를 각각 함유하는 두 개의 포켓을 포함할 수 있다. 한 실시예에서, 상기 키트는 적어도 두 개의 항문 티슈 포켓을 포함하며, 각 포켓을 두 개의 항문 티슈를 포함한다.

[0098] 치료 방법

[0099] 전임상 연구에서, 연구된 임의의 포유류 중에서의 L-글루코스의 대사는 없다. 쥐, 생쥐, 개, 토끼 및 원숭이에서 L-글루코스 제거의 주요 경로는 요배설이다. 음식 제한은 L-글루코스 대사에 미치는 영향이 현저하지 않다. Sprague-Dawley 쥐에서의 식이 연구로 90일 동안 L-글루코스를 지속적으로 투여하면 독성의 명시적 증거가 없다는 것을 보여주었다. 쥐에서 최대 내약 투여량은 L-글루코스의 10% 식이 수준으로 확인되었다.

[0100] 임상 연구로 L-글루코스는 인간 장에서 적당하게 흡수된다는 것을 확인했다. 인간에서 숨의 수소 결과는 생체 외 연구로 수득된 결과와 비슷하며, 이것은 결장 박테리한천 L-글루코스를 대사하지 못한다는 것을 보여준다. 인간에서 L-글루코스 제거의 주요 경로는 분변 및 요 배설이다. L-글루코스 투여 후의 주목할 만한 글루코스 또는 인슐린 반응은 없다. 마일드한 상부 위장관 증상, 예를 들면 구토, 메스꺼움, 트림/치울림 및 ब्ल로우팅이 소수의 피험자에서 발생한다. 하부 위장관 증상, 예를 들면 크램핑 및 가스/방귀가 소수의 피험자에서 발생하지만 증상은 마일드하고 이들의 일상적인 활동은 방해되지 않는다. 피험자들은 L-글루코스의 맛이 일반적으로 불쾌하지 않다고 보고했다.

[0101] 이러한 L-슈거의 일반적인 이점 특성에도 불구하고 다양한 시험에서 장 세척 제제로서 이들이 만족스럽다는 것은 확인되지 않았다. 예를 들면, L-글루코스의 24-g 투여량의 오픈-라벨 사실적 제어 및 단독-투여 연구를 실행하여 결장경 검사 이전에 장 세척 제제로서 L-글루코스의 안전성 및 유효성을 결정하였다(Raymer 등, "An open-label trial of L-glucose as a colon-cleansing agent before colonoscopy," Gastrointest Endosc

58(1):30-5, 2003). 결장경 검사의 결과를 기초로 과반수의 피험자(80%)는 "탁월함" 또는 "양호함"의 결장경 검사 체제 준비 등급을 갖는다. 그러나, 보고된 상기 80% 성공율은 포스페이트 염을 기초로 장 세척 체제보다 덜 효과적이라는 종래의 PEG 조성물로 관찰된 것보다는 적었다(Hsu 등, "Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation," Gastrointestinal Endoscopy 48(3):276-282, 1998). 또한 보고된 80% 성공율은 20% 실패율과 균등하며, 허용되지 않지만 특히 각 실패한 결장경 검사는 진단하지 못한 것을 의미할 수 있지만 결장경 검사를 다시 준비하는 경우 의사와 환자 에게 큰 비용적 부담과 불편함을 주는 것은 아니다.

[0102] 여기서 기재한 방법은 현저하게 개선된 장 세척을 제공하는 투여량의 L-글루코스를 포함하는 조성물을 사용한다.

[0103] 한 실시예에서, 약 48g 초과와 L-슈거의 양을 포함하는 조성물을 1회 이상의 투여량(예를 들면, 24시간 동안)으로 피험자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는 장 세척을 위한 방법을 제공한다. 예를 들면, L-슈거는 약 48g 내지 약 200g의 L-슈거의 양으로, 약 50g 내지 약 150g의 L-슈거, 약 60g 내지 약 140g의 L-슈거, 약 70g 내지 약 130g의 L-슈거, 약 80g 내지 약 120g의 L-슈거 또는 약 90g 내지 약 110g의 L-슈거 초과와 양으로 투여할 수 있다.

[0104] 다른 예에서, L-슈거는 약 49g, 약 50, 약 51g, 약 52g, 약 53g, 약 54g, 약 55g, 약 56g, 약 57g, 약 58g, 약 59g, 약 60g, 약 61g, 약 62g, 약 63g, 약 64g, 약 65g, 약 66g, 약 67g, 약 68g, 약 69g, 약 70g, 약 71g, 약 72g, 약 73g, 약 74g, 약 75g, 약 76g, 약 77g, 약 78g, 약 79g, 약 80g, 약 81g, 약 82g, 약 83g, 약 84g, 약 85g, 약 86g, 약 87g, 약 88g, 약 89g, 약 90g, 약 91g, 약 92g, 약 93g, 약 94g, 약 95g, 약 96g, 약 97g, 약 98g, 약 99g, 약 100g, 약 101g, 약 102g, 약 103g, 약 104g, 약 105g, 약 106g, 약 107g, 약 108g, 약 109g, 약 110g, 약 111g, 약 112g, 약 113g, 약 114g, 약 115g, 약 116g, 약 117g, 약 118g, 약 119g, 약 120g, 약 121g, 약 122g, 약 123g, 약 124g, 약 125g, 약 126g, 약 127g, 약 128g, 약 129g, 약 130g, 약 131g, 약 132g, 약 133g, 약 134g, 약 135g, 약 136g, 약 137g, 약 138g, 약 139g, 약 140g, 약 141g, 약 142g, 약 143g, 약 144g, 약 145g, 약 146g, 약 147g, 약 148g, 약 149g, 약 150g, 약 151g, 약 152g, 약 153g, 약 154g, 약 155g, 약 156g, 약 157g, 약 158g, 약 159g, 약 160g, 약 161g, 약 162g, 약 163g, 약 164g, 약 165g, 약 166g, 약 167g, 약 168g, 약 169g, 약 170g, 약 171g, 약 172g, 약 173g, 약 174g, 약 175g, 약 176g, 약 177g, 약 178g, 약 179g, 약 180g, 약 181g, 약 182g, 약 183g, 약 184g, 약 185g, 약 186g, 약 187g, 약 188g, 약 189g, 약 190g, 약 191g, 약 192g, 약 193g, 약 194g, 약 195g, 약 196g, 약 197g, 약 198g, 약 199g 또는 약 200g의 L-슈거의 양으로 투여할 수 있으며, 상기 임의의 값은 투여 범위의 상한 또는 하한을 형성할 수 있다.

[0105] L-슈거를 포함하는 조성물의 제 1 투여 후 L-슈거를 포함하는 조성물의 제 2 투여량을 투여하는 단계를 포함하는 장 세척 방법을 또한 제공한다. 예를 들면 적어도 약 36g의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 30g 이상의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량, 약 36g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 30g 내지 약 80g의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량, 약 40g 내지 약 60g의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 40g 내지 약 60g의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량, 약 45g 내지 약 55g의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 45g 내지 약 55g의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량, 약 40g 내지 약 50g의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 30g 내지 약 40g의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량 또는 약 48g 이상의 L-슈거를 포함하는 제 1 투여량 및 약 48g 이상의 L-슈거를 포함하는 제 2 투여량을 투여할 수 있다.

[0106] 특정 실시예에서, 제 2 투여량은 제 1 투여 이후 적어도 약 2시간, 약 4시간, 약 6시간, 약 8시간, 약 10시간 또는 약 12시간에 투여한다.

[0107] 본원에 기재된 방법의 특정 실시예에서, L-슈거는 L-글루코스이다. 본원에 기재된 방법의 다른 실시예에서 L-슈거는 L-글루코스 모노하이드레이트이다.

[0108] 한 실시예에서, 본원에 기재된 방법은 약 48g의 L-글루코스(약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트와 동등함)를 포함하는 제 1 투여량 및 약 48g의 L-글루코스(또는 약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트)를 포함하는 제 2 투여량을 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게 상기 제 1 및 제 2 투여량은 L-글루코스의 수용액이다.

[0109] 한 실시예에서, 본 발명은 결장경 검사 전날 아침에 약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 함유하는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계 및 결장경 검사 이전 저녁에 약 52.8g의 L-글루코스 모노하이드레이트를 함유하

는 수용액을 피험자에게 투여하는 단계를 포함하는 결장경 검사를 시행하는 피험자의 장 세척 방법에 관한 것이다.

[0110] 추가의 실시예에서, 각 L-글루코스 모노하이드레이트의 투여량은 피험자에게 투여하기 이전에 물 8온스에 용해시킨다.

[0111] 한 실시예에서, L-글루코스 모노하이드레이트의 제 1 투여량은 결장경 검사 이전 저녁에 약 오후 6시에 투여한다. 또 다른 실시예에서, L-글루코스 모노하이드레이트의 제 2 투여량은 결장경 검사 당일 약 오전 6시에 투여한다. 추가의 실시예에서, L-글루코스 모노하이드레이트의 제 1 투여량은 결장경 검사 전날 저녁 약 오후 6시에 투여하고, L-글루코스 모노하이드레이트의 제 2 투여량은 결장경 검사 당일 약 오전 6시에 투여한다.

[0112] 추가적인 실시예에서, L-슈거를 포함하는 조성물의 투여는 물(또는 다른 식용가능한 것)에 L-슈거를 포함하는 조성물을 용해시키고, 경구로 투여하여 실행할 수 있다. 대안적으로, 물 중의 정제(들), 캡슐(들), 1회분의 봉지, 분말, 과립, 현탁액, 에멀전 또는 용액, 또는 비-수성 매질이 피험자에게 투여되어 소화될 수 있다. 증점제, 향료, 희석제, 에멀전화제, 분산 보조제 또는 결합제도 사용할 수 있다. 기재된 조성물은 또한 관장제로서 투여될 수도 있다.

[0113] 하기의 실시예는 본 발명을 주로 설명하는 것이며, 본 발명의 범주를 제한하지는 않아야 하고, 본 발명에 포함된 많은 변형 및 균등물도 본 발명에서 밝힌 당업에 통상의 지식을 가진 사람에게 명백할 것이다.

[0114] 실시예

[0115] L-글루코스 모노하이드레이트의 제조

[0116] L-글루코스(144kg, 800몰)을 밀봉된 용기의 물(600ℓ)에 용해시키고, 대략 700mmHg의 압력으로 감압한다. 용액을 약 65℃ 미만으로 가열하고, 물 함량을 약 28중량% 내지 약 30중량%로 감소시킨다. 다음에 상기 용액을 약 80℃ 내지 약 82℃ 온도로 가열하고, 관찰된 고형물이 용해될 때까지 유지한다. 다음에 상기 용액을 점차적으로 냉각시키고, 결정화가 발생할 때까지 약 50℃ 내지 약 55℃의 온도에서 유지한다. 결정화가 시작되면 용액은 지속적으로 교반하면서 추가로 약 25℃ 내지 약 30℃의 온도로 냉각시킨다. 결정화는 약 12시간 동안 지속시킨다. 이소프로판올로 변성시킨 에탄올(700ℓ)을 대략 30분에 걸쳐 첨가한다.

[0117] 약 90분 후에, 수득된 결정 슬러리를 원심분리하여 고형물을 수집한다. 변성된 에탄올(70ℓ)로 세척하고, 트레이 건조기로 옮긴다. 결정은 약 15℃ 내지 약 20℃의 온도에서 약 650mmHg 이상의 진공하에 건조시켜 L-글루코스 모노하이드레이트 110kg(69.4% 수율)을 제공한다. 최종 생성물의 칼피셔 물 분석으로 대략 9% 물이 존재하므로 L-글루코스 모노하이드레이트를 확인하였다. 남아있는 L-글루코스는 추가의 L-글루코스 모노하이드레이트를 수득하기 위해서 재순환시킬 수 있다.

[0118] L-글루코스 모노하이드레이트 조성물의 실시예

[0119] 하기는 L-글루코스 모노하이드레이트를 함유하는 비-제한적 대표적인 조성물이다. 하기는 장 세척 및/또는 완하제 조성물을 제조하기 위해 100ml에 용해시킨 고형 조성물이다. 하기 양은 g(그램)이다.

조성물의 실시예 1-5

[0120]

성분	1	2	3	4	5
L-글루코스 모노하이드레이트	48	48	48	48	48
L-글루코스 부수물	--	0.05	0.075	0.1	0.125

조성물의 실시예 6-10

[0121]

성분	6	7	8	9	10
L-글루코스 모노하이드레이트	50	50	50	50	50
L-글루코스 부수물	--	0.05	0.075	0.1	0.125

조성물의 실시예 11-15

[0122]

성분	11	12	13	14	15
L-글루코스 모노하이드레이트	60	60	60	60	60
L-글루코스 부수물	--	0.075	0.1	0.125	0.15

조성물의 실시예 16-20

성분	16	17	18	19	20
L-글루코스 모노하이드레이트	70	70	70	70	70
L-글루코스 무수물	--	0.075	0.1	0.125	0.15

[0123]

조성물의 실시예 21-25

성분	21	22	23	24	25
L-글루코스 모노하이드레이트	80	80	80	80	80
L-글루코스 무수물	--	0.1	0.125	0.15	0.175

[0124]

조성물의 실시예 26-30

성분	26	27	28	29	30
L-글루코스 모노하이드레이트	90	90	90	90	90
L-글루코스 무수물	--	0.1	0.125	0.15	0.175

[0125]

[0126]

상기 L-글루코스 모노하이드레이트는 온도가 증가함에 따라 증가하는 용해도를 가질 수 있다. 상기와 같이, L-글루코스 모노하이드레이트를 포함하는 조성물은 용해율을 증가시키기 위해 사용자가 가열할 수 있다.

[0127]

하기는 조성물을 포함하는 L-글루코스 모노하이드레이트의 증가된 용해율을 측정하는 방법을 기재한다.

[0128]

별개의 600ml 비이커에 L-글루코스 모노하이드레이트(53g) 및 L-글루코스 무수물(48g)을 채운다. 각 샘플은 대략 균등한 양의 L-글루코스를 중량 기준으로 포함한다. 조심스럽게 교반 및 혼합을 피하여 두 배의 증류수(240 ml)를 각 비이커에 첨가한다. 하나의 예에서, 상기 용액은 교반 이전에 5분 동안 방치한다. 교반은 사용하기 이전에 샘플을 소비자가 교반하도록 예상되는 방식을 모방하는 방식으로 실행한다. 하기 표에는 모방하여 실행하는 이러한 실험들을 요약한 것이다.

샘플	시간 ⁴	관찰
L-글루코스 모노하이드레이트 ¹	지연시키지 않음	2.5분 교반 후 샘플이 완전하게 용해됨 1분에 고품질의 클러스터들이 생김. 최종 생성물은 맑고, 무색이며, 균질함.
L-글루코스 모노하이드레이트 ¹	5분 지연	2.5분 교반 후 샘플이 완전하게 용해됨 1분에 고품질의 클러스터들이 생김. 최종 생성물은 맑고, 무색이며, 균질함
L-글루코스 모노하이드레이트 ²	지연시키지 않음	2분 교반 후 완전하게 용해됨. 최종 생성물은 맑고, 무색이며, 균질함
L-글루코스 모노하이드레이트 ²	5분 지연	1분 교반 후 완전하게 용해됨. 최종 생성물은 맑고, 무색이며, 균질함
L-글루코스 무수물 ³	지연시키지 않음	5분 교반 후 대부분의 샘플이 용해됨 잠재적인 불용성 입자가 존재하는 투명한 용액이 수득됨.
L-글루코스 무수물 ³	5분 지연	시간 지연 중 경질 덩어리로 물질이 균질됨. 대부분의 샘플은 8분 교반 후 용해됨. 잠재적인 불용성 입자가 존재하는 투명한 용액이 수득됨.

[0129]

[0130]

1. Danisco Inc.에서 수득된 샘플 Lot # Mil-S5-110408A.

[0131]

2. Arch Pharmalabs Lmtd.에서 수득된 샘플 Lot # VLLGC-017090001.

[0132]

3. Danisco Inc.에서 수득된 샘플 Lot # Del-S5-190208A.

[0133]

4. 즉, 스푼을 사용하거나 또는 스틱으로 교반하는 것과 같이 소비자가 실행하여 지연하지 않은 샘플을 동일한 방식으로 즉각 교반한다. 시간을 지연시킨 샘플은 지연 시간 마지막까지 교반하지 않는다.

[0134]

L-글루코스 모노하이드레이트의 증가된 용해율 때문에, 조성물 성분을 신속하게 용해시킬 필요가 있는 제제에

사용될 수 있다. 예를 들면, L-글루코스 모노하이드레이트는 장 세척을 위해 경구 투여하는 조성물로 제제화될 수 있다. 상기 조성물은 소비자 또는 의료 종사자가 사용할 수 있다. 장 세척용 조성물은 분말형 고형물, 과립형 고형물 또는 하나 이상의 정제를 포함하는 고형 형태의 L-글루코스 모노하이드레이트를 포함할 수 있다. 고형물로서 존재하는 경우 L-글루코스 모노하이드레이트는 하나 이상의 컨테이너, 예를 들면 병, 통, 봉지, 봉투, 포켓, 튜브 및 앰플에 있을 수 있다.

[0135] 장 제제 규모

[0136] 미국 위내시경 협회(ASGE) 및 대장경의 품질에서 미국 소화기 태스크포스 연구 학회에서는 모든 결장경 검소 보고서에서 장 세척 품질에 접근하기 위한 추천을 포함하는 절차 서류를 위한 가이드라인을 발표했다(Rex 등, "Quality indicators for colonoscopy," *Am J Gastroenterol* 101:873-85, 2006). 불행히도 결장경 검사의 장 준비의 타당성에 접근하기 위한 산업적-광범위한 표준은 없다. 이전에 발표된 규모는 이들의 도안(포괄적 대 부분적), 스코어링 시스템(개별적 대 수치적) 및 응용(세척 및 세정 이전 대 이후)에서 현저하게 상이하다. 각 스코어링 방법의 이점과 단점을 하기 표 1에 나타낸다.

표 1

[0137]

장 제제 스코어링 시스템의 이론적 이점과 단점		
	이점	단점
도안		
포괄적	<ul style="list-style-type: none"> • 사용이 용이함 • 이해가 쉬움 	<ul style="list-style-type: none"> • 세정에서 부분적 차이를 설명하기 어려움
부분적	<ul style="list-style-type: none"> • 모든 제제에서 발생하는 세정 품질에서 부분적 차이가 확인됨 • 손실된 대장암에서 오른쪽 장 세척 즉 사항 인자의 개별적 연구가 가능함 	<ul style="list-style-type: none"> • 보다 복잡함 • 분절이 도안되지 않으면 비디오 테입으로 입증해야 함
스코어링 시스템		
개별적	<ul style="list-style-type: none"> • 이해가 쉬움 • 문헌에서 일반적으로 생각되는 성공적인 제제 "탁월함+양호함"의 표준 언어 	<ul style="list-style-type: none"> • "탁월함", "양호함", "올바름" 및 "불량함"과 같이 규정이 다양하여 교차 시험의 비교가 금지됨.
수치적	<ul style="list-style-type: none"> • 통계적 분석이 용이함 	<ul style="list-style-type: none"> • 묘사안됨 • 타당성 또는 비타당성을 결정하기 위해 임의의적 수치 한계점이 필요함. • 수치적 점수에서 작지만 통계적으로 유의한 차이는 임상적으로 유의하지 않음.
응용		
세척/석션 이전	<ul style="list-style-type: none"> • 장 제제의 진정한 배변 효과를 반영함. 	<ul style="list-style-type: none"> • 잔류 유액 또는 배설물을 세정하는 경우를 설명하는데 실패.
세척/석션 이후	<ul style="list-style-type: none"> • 장 점막 즉 중요한 종점을 보기 위한 장대시경 시행자의 능력이 반영됨. 	<ul style="list-style-type: none"> • 결장 세정을 위해 소요되는 시간, 즉 현저하 효능 인자를 설명할 수 없음.

[0138] 역사상, 장 제제 제조자들은 헤드-투-헤드 임상 시험에서 장 세척의 타당성을 평가하기 위해 그 들 자체의 독특한 스케일에 의지한다. 이러한 스케일은 이들의 도안을 광범위하게 다르게 하여 교차 시험 비교를 불가능하게 한다. 또한 장 세척을 설명하는 범주의 신뢰할 만하고 유효한 정의(즉, "탁월함", "양호함", "올바름" 및 "불량함")의 부족으로 장 제제 타당성의 서류를 실행하기에 불충분하게 만든다.

[0139] 출원인들은 장 세척 품질을 평가하기 위한 범주적, 4-포인트 규모 및 수치적 분류적 스코어링 시스템을 결합한 것을 신뢰했다(Balaban 등, "Low volume bowel preparation for colonoscopy: randomized, endoscopist-blinded trial of liquid sodium phosphate versus tablet sodium phosphate," *Am J Gastroenterol* 98:827-32, 2003). Global Preparation Assessment(GPA)에 공지된 기본적인 4-포인트 스케일은 Vanner 등("A

randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy," *Am J Gastroenterol* 85:422-7, 1990)이 1990년에 발표한 장 세정 제제로서 PHOSPHO-SOD A™의 제 1 무작위 제어 시험에 사용한 원래 스케일과 기본적으로 동일하다. Residual Stool Score(RSS)에서 공지된 수치적 스코어링 시스템은 세척 및 세정 후에 나타나는 장 벽의 퍼센트(장 제제 성공을 위한 최종 종점의 측정) 뿐만 아니라 석션 전의 잔류 스톱의 양과 일관성 둘 다를 평가하는 지속적으로 가변적이며 평균 분절 스코어링 장비이다. 상기 두 개의 스케일은 하기에 나타냈다.

[0140] 글로벌 제제 평가(Global Preparation Assessment)

[0141] 탁월함 = 깨끗한 결장 또는 작은 부피의 투명한 액체

[0142] 양호함 = 보통 내지 큰 부피의 투명 내지 반투명한 액체

[0143] 올바름 = 석션되거나 또는 세척되는 몇몇 반고형 스톱

[0144] 불량함 = 석션하거나 또는 세척할 수 없는 반고형 또는 고형의 스톱

[0145] 잔류 스톱 스코어(Residual Stool Score)

[0146] 유효성 가변성은 가시화되는 장 및 퍼센트 장 벽 중의 스톱의 양 및 일관성을 평가하는 것을 포함한다. 분절 평가는 하기의 스케일에 따라 직장, 하행 결장, 횡행 결장, 상행 결장 및 맹장 수준에서 실행한다.

스톱 양:	스톱 일관성:	가시화된 퍼센트 벽:
0 = 없음	0 = 없음	0 = >95%
1 = 최소	1 = 투명한 노랑색 액체	1 = 85% 내지 94%
2 = 작음	2 = 더디 액체	2 = 75% 내지 84%
3 = 보통	3 = 미립자 액체	3 = 50% 내지 74%
4 = 큼	4 = 고형 액체	4 = <50%

[0147]

[0148] 스톱의 양 및 스톱 일관성은 세척 및 석션 이전에 스코어링하는 반면에, 가시화된 퍼센트 장 벽은 세척 및 석션 이후에 스코어링한다. 세 개의 평가 총합은 각 분절에 있어서의 스코어로 구성된다. 최종 RSS는 나타나는 모든 분절에 있어서의 스코어의 평균으로 계산하여 결정한다. 결장경 검사를 결장의 다섯개 섹션을 통해 진행하지 않는다면 결장경 검사의 분절을 멈추고, 멈추는 이유를 기재하고, 분절은 상기 지점까지 보이도록 하는 것과 같이 비율을 정한다.

[0149] GPA 스케일은 가시적인 도움으로서 각 세척 그레이드의 대표적인 결장경 이미지를 포함한다. 상기 4-포인트 GPA는 분절 RSS와 통계적인 상관 관계가 높은 것으로 나타나 있다($r = -0.76$, $p < 0.001$) (Balaban 등, *Am J Gastroenterol* 98:827-32, 2003).

[0150] 하기의 실시예에서 기재하는 장 제제 평가는 완전한 실험을 위해 스톱을 세척하는 내시경의 진행하는 사람의 능력뿐만 아니라 잔류 스톱의 양 및 일관성을 설명하기 위한 두 개의 스케일을 이용한다. 스코어링 방법의 특정 요소는 석션 및 세척 이전에 완료되며, 장 제제 능력을 반영하여 시험 중 추가의 세척 및 석션 시간을 최소화하기 위해 유리한 건조 및 세척 제제를 제공한다. 다른 요소들은 석션 및 세척 이후에 완료하며, 능력을 반영하여 결장을 완벽하게 검사한다.

[0151] 다른 공개된 장 제제 스케일은 결장의 가시화 또는 잔류 스톱의 설명에 독점적으로 집중하지만 이러한 요소 각각의 독립적인 평가를 허락하지 않는다. 또한 몇몇 스케일에서 분절 성분의 부재는 내시경을 진행하는 사람의 생각, 즉 왼쪽 및 오른쪽 결장에서 세척의 상대적 효능의 평가 중요성을 불가능하게 한다.

[0152] 지난 7년 동안 수많은 연구자들로부터의 GPA 및 RSS 스케일 언어의 증대하는 변형으로 다른 스케일의 이용성을 방해하는 애매성이 없는 설명을 할 수 있게 되었다. 예를 들면, Raymer 등이 이용한 스케일은 탁월한 범주에서 "소량의 부착 배설물 유액(small bits of adherent fecal fluid)"의 기재를 포함하며; "조금(bits)"은 기대할 수 있는 고형 성분 또는 "유액(fluid)"으로 기재된 액체 성분을 나타내는 지의 여부가 명확하지 않다. 중요하게 고형 배설물은 하기의 실시예에서 사용하는 스케일이 보다 엄격하다는 것을 나타내는, 하기 실시예에서 사용하는 탁월함 또는 양호함 스코어로 허용되지 않는다.

- [0153] 출원인의 글로벌 제제 평가 및 잔류 스톱 스코어를 포함하는 장 세척 평가를 위한 방법은 결장경 검사를 위한 장 세척의 독특하고 상호 보완적인 인자를 다룬다. 둘 다의 스케일을 이용하면 방법은 완전한 결장경 검사를 획득할 수 있는 경우를 포함하는 배설물 정리의 완벽한 분석을 가능하게 한다. 다른 공개된 스코어링 시스템과 비교하면 출원인의 방법은 장 제제 타당성의 설명에서 보다 완벽하고 이의 언어가 보다 명확하다.
- [0154] 비교 실시예 1
- [0155] 결장경 검사 이전에 장 세척 제제로서 L-글루코스의 유효성 및 안전성을 평가하기 위한 다중심 이중맹검 투여 용량 설정 연구를 실행했다. 본 연구에서 사용한 투여량은 12g, 16g, 20g 및 24g이다. 결장 중의 소량의 배설물 물질이 "탁월함" 스코어로 허용되는 Hsu 등의 "Meta-analysis and cost comparison of polyethylene glycol lavage versus sodium phosphate for colonoscopy preparation," *Gastrointestinal Endoscopy* 48(3):276-282, 1998에서 사용하는 스케일을 기본으로 제제를 평가하였다. 따라서, 24g의 투여량 실험이 Raymer 등의 실험에서 가능 높은 투여량과 유사했다. 결과는 상기 범위 내의 단일 투여량에서의 L-글루코스가 장 세척제로서 허용가능하지 않다는 것을 나타낸다.
- [0156] 비교 실시예 2
- [0157] 결장경 검사 이전에 장 제제로서 L-글루코스의 임상적 유효성을 결정하기 위해 도안된 무작위 이중맹검 연구를 실행했다. 세 개의 투여 요법을 평가했다: 저녁에만 24g, 저녁에만 30g 및 저녁에 24g 이후 아침에 12g(총 36g). 여기서, 기재된 출원인의 GPA 스케일을 사용하여 제제를 평가했다. 본 연구에서, 상기 두 개의 저녁에만 하는 투여량(24g 및 30g)은 유효성이 부족한 것으로 중단되었다. 본 연구로 다는 투여량으로 주어지는 L-글루코스가 장 세척에 매우 큰 임상적 유효성을 갖는 것을 보여주었다. 실제로 투여량을 나누면 단일 투여 스케줄 보다 통계적으로 우세했다: GPA는 단일 투여 스케줄과 비교해서 나눈 투여량 사이의 효험에서 현저한 차이를 보여주었다($p < 0.001$). 투여를 나누어서 하는 스케줄에 있어서 임상적 효험("탁월함" 및 "양호함" 평가를 결합한 것으로서 규정함)은 단일 투여 스케줄에서의 7/31(23%)에 비교해서 19/27(70%)였다($p < 0.001$). 통상적으로 보고된 역효과는 일반적으로 없거나 또는 약했으며, 실험실 시험 결과에서는 임상적으로 현저한 변화가 없었다. 거의 모든 피험자에서 L-글루코스 세정 용액이 사용하게 용이하며 편리하다고 보고되었다. 맛은 매우 좋음에서 어느 정도 좋음으로 양호하게 나왔다. 장 제제에 대한 전반적인 내성은 매우 좋거나 또는 좋게 나왔으며, 대부분의 피험자가 이러한 요법을 반복할 의향이 있는 것으로 보고하였다.
- [0158] 출원인의 GPA 스케일의 설명에서 언급한 것과 같이, 제제를 "탁월함" 또는 "양호함"으로 간주하는 지의 여부를 결정하는 기준은 각각 "깨끗한 결장 또는 작은 부피의 투명한 액체(clean colon or small volume of clear liquid)" 또는 "보통 내지 큰 부피의 투명 내지 반투명한 액체(moderate to large volume of clear to semi-clear liquid)"로서 규정하였다. 이러한 기준은 Raymer 등이 사용한 평가 시스템 보다 더 엄중하며, 상기 Raymer의 "탁월함" 및 "양호함" 평가는 각각 "소량의 부착 배설물 유액 이상은 없음(no more than small bits of adherent fecal fluid)" 및 "시험을 방해하지 않는 소량의 배설물 또는 유액(small amounts of feces or fluid not interfering with the examination)"으로서 규정한다. 따라서, Raymer의 "탁월함" 평가는 심지어 출원인의 GPA 스케일에서의 "양호함" 평가 만큼 적합하지 않다.
- [0159] 실시예 3
- [0160] 상기 오픈-라벨 2-사이트 연구는 L-글루코스의 3개로 나눈 투여량(24g/24g, 36g/36g 및 48g/48g)을 사용하여 투여량-증가 도안을 이용한다. 상기 투여량을 스케줄된 결장경 검사 당일 아침 및 그 전날 저녁에 투여하였다. 상기 연구는 I 상 설비에서 실행하여 식이 및 수화 요법의 부착성 및 L-글루코스의 투여를 제어하였다.
- [0161] 24명의 피험자의 세 개의 투여량 코호트(cohort)를 균등하게 각 코호트에 대하여 남자와 여자로 나누었다. 본 연구 입장 기준에 맞고 본 연구에 참여할 이들의 동의를 구한 선택적 결장경 검사를 실행할 예정인 피험자를 등록시켰다. 포함 기준에 맞고 배제 기준에 맞지 않는 연구 피험자를 가장 낮은 투여량의 코호트에 우선 등록시켰다. 본 연구 약물 투여의 일부로서 엄격한 식이 및 수화 요법을 각 피험자에 진행했다.
- [0162] 관리 약사는 제공되는 본 연구 약물 제조 매뉴얼을 기초로 L-글루코스 제제를 준비하였다. 투여량 코호트에 관계없이 각 피험자는 10분 내 소비되어야 하는 물 8온스 중의 투여량을 수용했다. 투여량 코호트는 가장 낮은 투여량(24g/24g)으로 시작해서 투여량-증가 방식으로 진행하여, 투여량 증가 결정 트리(dose escalation decision tree)에 따라서 증가시켰다.
- [0163] 결장경 검사를 진행하는 의사는 출원인의 GPA 스케일을 이용하여 식선 및 세척 이전에 장 제제의 품질을 평가하

였다. 결장경 검사를 보유하고 있는 스톨 때문은 아니고 해부학적 또는 의료적 이유로 결장 내지 맹장을 통해 진행하지 않는다면, 결장경 검사가 끝나는 위치를 주시하고, 제제를 상기 포인트까지 보이도록 평가하였다. 결장경 검사를 부적합한 장 제제를 이유로 결장에서 맹장까지 진행하지 않는 경우에 보유하고 있는 스톨의 존재 때문에 GPA는 "불량함"으로 평가된다.

[0164] 상기에서 기재한 잔류 스톨 스코어(RSS)는 장(직장, 하행 결장, 횡행 결장, 상행 결장 및 맹장)의 5개 분획 각각에서 장 세척을 평가하기 위해 사용할 수도 있다. 지시한 것과 같이, 평가는 존재하는 스톨의 양, 스톨의 일관성 및 각 분획에서 가시화되는 장 벽의 평가된 퍼센트를 포함한다.

[0165] 부적합 장 제제를 이유로, 결장경 검사 중에 직접 평가되지 않는 장의 부분은 이전에 나열한 세 가지 모든 측정값 중에서 "불량함"으로 평가한다.

[0166] 총 24의 피험자를 세 개의 각각의 투여량 코호트 각각에 등록시켰다. 72명의 피험자 모두를 안전 군 및 처리의향 분석(ITT, intent-to-treat)에 포함시킨다.

[0167] 완전한 결장경 검사를 한 피험자는 각 투여 코호트 중 23명의 피험자(95.8%)이다(내시경을 실시한 사람은 맹장 수준까지 도달할 수 있음). GPA의 평균(SD)은 24g/24g 투여 코호트에 있어서 3.29(0.81)이며, 36g/36g 투여 코호트에 있어서는 3.42(0.83)이고 및 48g/48g 투여 코호트에 있어서는 3.88(0.45)이다. GPA 스코어는 24g/24g 투여 코호트 중 12명(50.0%)의 피험자, 36g/36g 투여 코호트 중 14명(58.3%)의 피험자 및 48g/48g 투여 코호트 중 22명(91.7%)의 피험자를 포함하는 3개 투여 코호트 각각에서 피험자 중 적어도 반이 "탁월함"으로 평가받았다. 단지 36g/36g 투여 코호트 중 1(4.2%)가 "불량함"으로 평가된 GPA 스코어를 받았다. 표 2는 GPA 결과를 요약한 것이다.

표 2

[0168] 투여 코호트에 의한 글로벌 제제 평가 요약(처리 의향 분석 군)

	24g/24g 코호트 (n=24)	36g/36g 코호트 (n=24)	48g/48g 코호트 (n=24)	총 (N=72)
글로벌 제제 평가 N	24	24	24	72
평균(SD)	3.29(0.81)	3.42(0.83)	3.88(0.45)	3.53(0.75)
보통	3.50	4.00	4.00	4.00
최소, 최대	2.00, 4.00	1.00, 4.00	2.00, 4.00	1.00, 4.00
탁월함	12(50.0)	10(58.3)	22(91.7)	48(66.7)
양호함	7(29.2)	7(29.2)	1(4.2)	15(20.8)
올바름	5(20.8)	2(8.3)	1(4.2)	8(11.1)
불량함	0(0.0)	1(4.2)	01(0.0)	1(1.4)

SD=표준편차, 최소=최소값, 최대=최대값

주의: 퍼센트는 각 투여 코호트에서 대상의 수를 기초로 함.

[0169] 완전한 결장경 검사를 한 사이트 01의 30명(96.8%)의 피험자 및 사이트 02의 39명(95.1%) 피험자가 있다. 평균(SD) GPA는 사이트 01에서 3.68(0.75) 및 사이트 02에서 3.41(0.74)이었다. GPA 스코어는 사이트 01(25명의 피험자, 80.7%) 및 사이트 02(23명의 피험자, 56.1%)에서 피험자의 반 이상이 "탁월함"으로 평가되었다. 사이트 01에서 단지 1명의 피험자(3.2%)만이 "불량함"으로 평가된 GPA 스코어를 가졌다.

[0170] 효험 분석의 결과를 하기에 설명하였다. GPA 스코어는 24g/24g 투여 코호트에서 12명(50.0%)의 피험자, 36g/36g 투여 코호트에서 14명(58.3%)의 피험자 및 48g/48g 투여 코호트에서 22명(91.7%)의 피험자를 포함하는 3개 투여 코호트 모두의 피험자의 적어도 반에서 "탁월함"으로 평가되었다. 완전한 결장경 검사를 한 각 투여 코호트에서는 23명(95.8%)의 피험자가 있었다. 가장 큰 효험을 획득한 투여량은 첫 번째로 묶은 변 장 움직임으로 가장 짧은 시간에 의해 지지되고, 두 개의 사이트에서 확인되는 "탁월함" 시험의 가장 높은 퍼센트를 기준으로 48g/48g 투여량이다. 또한, 48g/48g 투여량은 "탁월함" 시험의 높은 퍼센트를 기준으로 가장 거친 장 세정을 제공한다; 가장 낮은 투여량에서 GPA 평가가 차이가 있으며, 덜 거친 장 세정을 제공한다. 결과로서, 투여량을 36g/36g 이상으로 나눈 경우는 낮은 투여량으로 나눈 경우, 특히 낮은 단독 투여로 나눈 경우 보다 현저히 더 나은 장 세척을 제공한다는 것을 확인했다. 또한, 제제 결과(즉, GPA 및 RSS 스케일)를 평가하기 위해

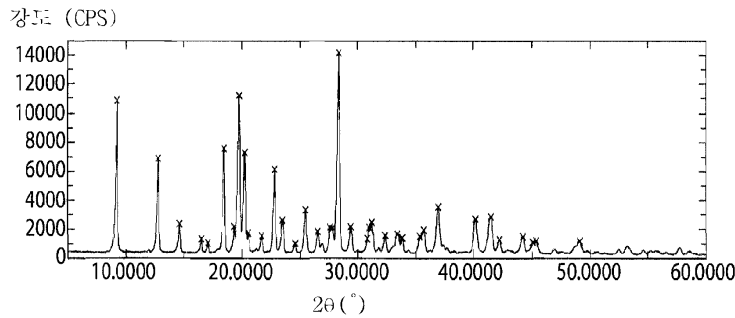
본 연구에서 사용하는 더 엄격한 기준을 고려하는 경우 수득되는 결과는 보다 더 극적인 효과가 있다.

[0171]

다양한 변형 및 변이는 본 발명의 범위 또는 사상에서 벗어나지 않고 본 발명에서 이루어질 수 있다는 것이 당해 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 본 발명의 다른 실시예는 본원에 기재된 본 발명의 명세서 및 실험을 고려하여 당해 분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 본 명세서 및 실시예는 하기의 청구 범위에서 지시하는 본 발명의 진정한 범위 및 사상의 예로서만 제시된 것으로 여겨진다.

도면

도면1



도면2

피크번호	2θ	굴곡폭	d-값	강도	번호	피크번호	2θ	굴곡폭	d-값	강도	번호
1	9.240	0.165	9.5631	10853	77	16	26.560	0.235	3.3533	1833	13
2	12.780	0.165	6.9210	6874	49	17	27.620	0.188	3.2269	2124	15
3	14.600	0.165	6.0621	2364	17	18	27.840	0.118	3.2019	2091	15
4	16.480	0.165	5.3746	1343	10	19	28.360	0.212	3.1444	14190	100
5	17.040	0.141	5.1992	1076	8	20	29.400	0.212	3.0355	2167	16
6	18.460	0.212	4.8023	7551	54	21	30.800	0.118	2.9006	1363	10
7	19.320	0.118	4.5904	2179	16	22	30.980	0.118	2.8842	2112	15
8	19.780	0.188	4.4847	11221	80	23	31.220	0.188	2.8626	2467	18
9	20.240	0.212	4.3838	7278	52	24	32.380	0.165	2.7626	1575	12
10	20.560	0.165	4.3163	1723	13	25	33.440	0.353	2.6774	1665	12
11	21.700	0.188	4.0920	1547	11	26	33.820	0.165	2.6482	1414	10
12	22.840	0.188	3.8903	6119	44	27	35.340	0.235	2.5277	1513	11
13	23.500	0.235	3.7825	2621	19	28	35.720	0.329	2.5116	1944	14
14	24.580	0.165	3.6187	1045	8	29	36.960	0.282	2.4301	3538	25
15	25.580	0.212	3.4875	3339	24	30	40.180	0.329	2.2425	2695	19
31	41.500	0.376	2.1741	2855	21						
32	42.220	0.329	2.1387	1283	10						
33	44.220	0.329	2.0465	1491	11						
34	45.060	0.165	2.0103	1140	9						
35	45.360	0.141	1.9977	1187	9						
36	49.120	0.376	1.8532	1182	9						