



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0046310
(43) 공개일자 2015년04월29일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) A61K 9/50 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7007861
(22) 출원일자(국제) 2013년08월29일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년03월27일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2013/000973
(87) 국제공개번호 WO 2014/032108
국제공개일자 2014년03월06일
(30) 우선권주장
61/694,672 2012년08월29일 미국(US)
61/723,027 2012년11월06일 미국(US)
- (71) 출원인
셀릭스 파마슈티컬스 인코포레이티드
미국, 노스캐롤라이나 27615, 랠리, 콜로네이드
센터 드라이브 8510
(72) 발명자
보로디 토마스 줄리어스
오스트레일리아 2046 뉴 사우스 웨일즈 파이프 독
그레이트 노쓰 로드 229 레벨 1
(74) 대리인
이원희

전체 청구항 수 : 총 54 항

(54) 발명의 명칭 **완화제 조성물 및 변비 및 관련 위장관 질병 및 증상 치료를 위한 방법**

(57) 요약

대안적 실시형태에서, 본 발명은 변비(constipation) 및 위장관 증상(gastrointestinal symptoms)과 관련된 다른 장애를 치료, 개선 또는 예방하는데 사용되는, 조성물, 예를 들면, 제제(formulations) 또는 제조(preparations)를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 주기성 구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(Chronic's Fatigue Syndrome(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증(large intestinal bacterial overgrowth(LIBO)), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia) 및 각통질(bloatin g)을 포함하는, 창자 이동 증가 또는 속도로부터 혜택을 받는 증상을 치료, 개선 또는 예방하는데 사용되는, 조성물, 예를 들면, 제제 또는 제조를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 변비, 기능성 변비(functional constipation), 과민성대장증후군-변비(Irritable Bowel Syndrome(IRS)-constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출을 갖는 울혈(stasis with overflow) 및/또는 당뇨 위-불완전 마비(diabetic gastro-paresis)를 치료, 개선 또는 예방하는데 사용되는, 조성물, 예를 들면, 제제 또는 제조를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 개인, 예를 들면, 인간 또는 동물에게 상기 조성물 및 제제를 운반하기 위하여 제작의 약학 및 상품(products/articles))을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/195 (2013.01)

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/538 (2013.01)

A61K 9/5073 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

지연된 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 e피막형성(encapsulation)으로 제조된 적어도 하나의 작용제를 포함하는, 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된, 조성물(composition), 약학적 조성물(pharmaceutical composition) 또는 제제(formulation), 여기서 상기 조성물은 하기를 포함한다:

(a) (i) 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원)(2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-2H-bezo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것을 포함하는 적어도 하나의 작용제(active agent),

여기서 선택적으로 상기 비소작틴(bisoxatin)은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™, 또는 TASIS™ 이고, 및

(ii) 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 e피막형성(encapsulation);

(b) 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제로서 제조된, (a)의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제,

여기서 선택적으로 상기 제제는, 예를 들면, 유효성분이 아크릴 기반 레진(acrylic based resin) 또는 동등한 것, 예를 들면, 수많은 매트릭스(MMX) 제제를 포함하고 pH 7 이상에서 용해하는, EUDRAGIT S™과 같은 메타크릴 산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B), NF으로 코팅된 것과 같은, 말단 돌창자(ileum)에서 pH 7에서 용해하도록 디자인된 위-저항 코팅(gastro-resistant coating)을 포함하거나; 또는

(c) 완하제(laxative)로 제조된, (a) 또는 (b)의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 2

하기를 포함하는, 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

(a) 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원, 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것,

상기 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™ 또는 TASIS™ 이고, 및

(b)

(i) 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial), 여기서 선택적으로 상기 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial)는 내강(lumen)으로부터 흡수되지 않고;

여기서 선택적으로 상기 항균제 또는 항생물질은 하기의 하나 이상이거나 또는 포함한다: 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic), 여기서 선택적으로 상기 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic)은 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin)(예, TARGOCID™), 테라반신(telavancin)(예, VIBATIV™), 벨로마이신(bleomycin)(예, BLENOXANE™), 라모플라닌(ramoplanin) 또는 데카플라닌(decaplanin); 또는, 페니실린(penicillin)(예, 페니실린 G(penicillin G), 프로카이네 페니실린(procaine penicillin), 벤자틴 페니실린(benzathine penicillin) 또는 페니실린 V(penicillin V)), 매크로라이드(macrolide)(예, 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin)(예, DYNABAC™), 록시트로마이신(roxithromycin)(예, XTHROCIN™, ROXL-150™, ROXO™, SURLID™), 테리트로이신(telithromycin)(예, KETEK™) 또는 ZITHROMAX™, AZITHROCIN™과 같은 아지트로마이신(azithromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem)(예, 이미페넴(imipenem), MONAN™ MERONEM™과 같은 메로페넴(meropenem)), 모노박탐(monobactam), 린코사미드(lincosamide) 또는 클리다마이신(clindamycin)(예, DALACIN™), 퀴놀론(quinolone)(예, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)) 및/또는 설휴아미드(sulphonamide), 프라디신(fradicin)(예, NEOBIOTIC™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합과 같은 다양한 균의 항생물질(antibiotic)을 포함하는 피다족마이신(fidaxomicin), 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin), 카나마이신(kanamycin), 리팍시민(rifaximin) (예, 연장

된 장의 배출 (EIR) 리팍시민(rifaximin)) 또는 다른 리파마이신(rifamycin) (예를 들면, 리파마이신 유도체 리팜피신(rifampicin)(또는 리팜핀(rifampin)), 리파부틴(rifabutin), 리파펜틴(rifapentine) 및 리팔라질(rifalazil)), 또는 안사마이신(ansamycin), 항생물질(geldanamycin), 안사미토키리(ansamitociri), 또는 니타족사니드(nitazoxanide)와 같은 항-원충제(예, DAXON™, DEXIDEX™, KIDONAX™, MITAFAR™ PACOVANTON™ PARAMIX™), 푸라졸리돈(furazolidone)(예, FUROXONE™, DEPENDAL-M™), 나이트로이미디졸(nitroimidazole) 또는 메트로니다졸(metronidazole)(예, 5-나이트로이미디졸(nitroimidazole), FLAGYL™), 니푸록사지드(nifuroxazide)(예, AMBATROL™, ANTINAL™, BACIFURANE™, DIAFURYL™) 또는 비스무쓰(bismuth) (예, 비스무쓰브살리레이트(bismuth subsalicylate)), 또는

여기서 선택적으로 상기 항균제 또는 항생물질은 하나 이상의 아미노글리코시드(aminoglycoside) 항생물질(예, 겐타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin) 및/또는 카나마이신(kanamycin)), 암페니콜(amphenicol), 안사마이신(ansamycin), 베타-락탐(β -lactam), 카르자페넴(carbapenem), 세팔로스포린(cephalosporin), 세파마이신(cephamycin), 모노박탐(monobactam), 옥사세팜(oxacephem), 린코사미드(lincosamide) 항생물질(예, 클리다마이신(clindamycin), 린코마이신(lincomycin)), 매크로라이드(macrolide) 항생물질(예, 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin), 에리트로마이신(erythromycin)), 글리코펩타이드 항생물질(예, 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin), 테라반신(telavancin), 벨로마이신(bleomycin), 라모플라닌(ramoplanin) 및/또는 데카플라닌(decaplanin)), 폴리펩타이드 항생물질(예, 액티노마이신 D와 같은 액티노마이신(actinomycin); 바시트라신(bacitracin); 바시트라신(bacitracin)), 테트라사이클린(tetracycline), 또는 2,4-디아미노피리미딘계 항생물질, 클라파신(또한 클레어포르민(clairformin), 클라비포름(claviform), 엑스펜신(expansine), 클라바틴(clavatin), 엑스펜신(expansin), 기간틴(gigantin), 루코핀(leucopin), 파툴린(Patuline) 또는 파툴린(Patuline)으로 알려진), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합이거나 포함하고;

(ii) 콜히친(colchicine) 또는 이의 동등한 것;

(iii) 항-염증제, 여기서 선택적으로 상기 염증제는 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™), 메살라진(mesalazine)(메살라민 또는 5-아미노살리실산(5-ASA), 예를 들면, ASACOL™ 또는 LIALDA™으로 알려진), 설파살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™ 또는 SULAZINE™), 및/또는 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함하거나 또는 이고,

여기서 임의의 대안적 실시형태는 일(day) 당 약 90 내지 1000 mgm에서 선택적으로 투여될 수 있고;

(iv) 섬유 상품(fiber product), 여기서 선택적으로 상기 섬유는 금불초(psyllium) 또는 이스파그홀라(ispaghula) 또는 이의 동등한 것을 선택적으로 포함하고;

(v) 프로키네틱제(prokinetic agent), 여기서 상기 프로키네틱제는 시사프라이드(cisapride)(예, PREPULSID™, PROPULSID™), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프라이드(prucalopride)(예, RESOLOR™, RESOTRAN™), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone)(예, MOTILIUM™, MOTILLIUM™, MOTINORM COSTI™, NOMIT™) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

(vi) 설페이트(sulphate), 여기서 상기 설페이트는 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 소듐 피코설페이트(sodium picosulphate) 또는 동등, 포타슘설페이트(potassium sulphate) 또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate) 또는 이의 동등 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

(vii) 포스페이트, 여기서 상기 포스페이트는 소듐포스페이트 또는 이의 동등한 것을 선택적으로 포함하고;

(viii) 완화제(laxative), 여기서 상기 완화제는 비스아코딜(bisacodyl)(예, DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHEN™, 또는 CORRECTOL™), 또는 도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia) 또는 프랑굴라(frangula), 파라핀 오일 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

(ix) 적어도 하나의 삼투성 완화제(LAXATIVE), 여기서 상기 삼투성 완화제(LAXATIVE)는 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)을 선택적으로 포함하고, 선택적으로 상기 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))은 PEG 3350, 또는 MIRALAX™이고;

(x) 적어도 하나의 비삼투성 설사약(purgative), 여기서 상기 비삼투성 설사약(purgative)은 하나 이상의 콜히친(colchicine), 미네랄 오일, 알로에, 비스아코딜(bisacodyl), 소듐 피코설페이트(sodium picosulfate), 카산

트라놀(casanthranol), 카스카라(cascara), 피마자유, 단트론(danthron), 데히도콜산(dehydrocholic acid), 페놀프탈레인(phenolphthalein), 센노시드(sennoside), 도쿠세이트(docusate), 베타니콜(bethanachol), 미소프로스톨(misoprostol), 시사프라이드(cisapride), 노르시사프라이드(norcisapride), 파라핀, 라인(rhein), 및/또는 테가세로드(tegaserod)을 포함하고; 및/또는 추가적으로 적어도 하나의 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 브란(bran), 금불초(psyllium), 스테르쿨리아(sterculia), 및/또는 테스트아 이스파그홀라(testa ispaghula)을 선택적으로 포함하는 벌크-형성 설사약(purgative)을 포함하고;

(xi) 적어도 하나의: 항-마약제 및/또는 중화 자극제(neural stimulant), 여기서 상기 항-마약제는 날록손 하이드로클로라이드(naloxone hydrochloride)(예, NARCAN™, NALONE™, NARCANTI™)(예, 예를 들면, 유닛 복용량 당 약 20 내지 50 mgm에서 투여), 날트렉손(naltrexone)(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™), 메틸날트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 또는 동등한 것)을 포함하고, 및 선택적으로 상기 중화 자극제는 네오스티그마민(neostigmine), 피소스티그마민(pyridostigmine), 피리도스티그마민(pyridostigmine) 또는 피리도스티그마민 브로마이드(pyridostigmine Bromide)을 포함하고;

(xii) 적어도 하나의 아편 억제제 또는 아편 길항제, 여기서 선택적으로 상기 아편 억제제 또는 아편 길항제는 메틸날트렉손 브로마이드, 날트렉손(naltrexone)(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™), 또는 날메펜 글루쿠로니드이고;

(xiii) 적어도 하나의 산 억제제(acid suppressant), 제산제(antacid) 및/또는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor), 여기서 선택적으로 상기 산 억제제는 H₂ 수용체 길항제이고, 여기서 선택적으로 상기 H₂ 수용체 길항제는 시메티딘(cimetidine)(예, TAGAMET™), 라니티딘(ranitidine)(예, ZANTAC™), 또는 동등한 것이고, 여기서 선택적으로 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸(omeprazole)(예, LOSEC™, ANTRA™, GASTROLOC™, MOPRAL™, OMEPRAL™, PRILOSEC™), 에사메프라졸(esameprazole)(예, NEXIUM™), 판토프라졸(pantoprazole)(예, SOMAC™, TECTA™, PANTOLOC™, PROTIUM™, PROTONIX™) 및 동등한 것이고; 또는

(xiv) 하나 이상의 프로바이오틱스(probiotics), 여기서 선택적으로 상기 프로바이오틱스는 배양되거나 대변-추출된 미생물(microorganism) 또는 박테리아, 또는 박테리아 구성요소, 및 선택적으로 박테리아 또는 박테리아 구성요소는 박테로이데스 (*Bacteroidetes*), 후벽균(*Firmicutes*), 락토바실리(*Lactobacilli*), 비피도박테리아(*Bifidobacteria*), *E coli*, 스트렙페칼리스(*Strep fecalis*) 및 동등한 것을 포함하거나 유래되고;

(xv) 바이오필름 파괴 화합물, 상기 선택적으로 바이오필름 화합물은 효소, 데옥시리보뉴클레아제(deoxyribonuclease(DNase)), N-아세틸시스테인, 알기네이트 리아제(alginate lyase), 글리코시드 하이드롤라제 디스퍼신 B(glycoside hydrolase dispersin B); 쿼오럼-민감 억제제(Quorum-sensing inhibitors), 예를 들면, 리보핵산 HI 억제 펩타이드(ribonucleic acid HI inhibiting peptide), 살바도라 페르시카 추출물(*Salvadora persica* extracts), 컴피텐스-자극 펩타이드(Competence-stimulating peptide), 파툴린(Patulin) 및 페니실산(penicillic acid); 펩타이드-카테리시딘-유도된 펩타이드(eptides-cathelicidin-derived peptides), 작은 용해 펩타이드(small lytic peptide), PTP-7, 니트릭 옥사리드, 네오-에멀전(neo-emulsions); 오존, 용해박테리오파지(lytic bacteriophages), 락토페린(lactoferrin), 자일리톨 하이드로젤, 합성 철환제(synthetic iron chelators), 크랜베리(cranberry) 구성요소, 커큐민(curcumin), 은나노입자(silver nanoparticle), 아세틸-1 l-케토-p-보스웰린산(Acetyl-1 l-keto-p-boswellic acid(AKBA)), 원두커피(barley coffee)구성요소, 황생균(probiotics), 시네펡긴(sinefungin), S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine), S-아데노실-호모시스테인(S-adenosyl-homocysteine), 델리사 푸라노네(Delisea furanones), N-설폰일 호모세린 락톤스(N-sulfonyl homoserine lactones) 또는 이의 임의의 조합; 또는

(xvi) (i) 내지 (xv) 임의의 2가지, (i) 내지 (xv)의 임의의 세 가지, 또는 (i) 내지 (xv)의 임의의 네 가지, 또는 이의 임의의 조합,

여기서 선택적으로 상기 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제로서 제조되고, 및 선택적으로 상기 제제는 말단 돌창자에서 pH 7에서 용해하도록 디자인된 위-저항 코팅(coating)을 포함하고, 예를 들면, 상기 유효성분은 폴리(메트)아크릴레이트(poly(meth)acrylate)와 같은 아크릴 기반 레진 또는 이와 동등한 것으로 코팅되고, pH 7 이상에서 용해하는, EUDRAGIT S™(Evonik Industries AG, Essen, Germany)과 같은, 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B), NF는 많은 매트릭스(MMX) 제제를 포함하고,

여기서 선택적으로 상기 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 완화제로서 조제된다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 비타민, 미네랄 및/또는 식이 보충제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

여기서 상기 비타민은 티아민(thiamine), 리보플라빈(riboflavin), 니코틴산(nicotinic acid), 판토텐산(pantothenic acid), 피리독신(pyridoxine), 비오틴(biotin), 엽산(folic acid), 비타민 B₁₂, 리포산(lipoic acid), 아스코르빈산(ascorbic acid), 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 ,콜린(choline), 카르니틴(carnitine), 및/또는 알파, 베타 및/또는 감마 카로틴(carotene)을 선택적으로 포함한다.

청구항 4

제1항 또는 제 2항에 있어서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것은 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

상기 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1 ,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의,

약 0.10 내지 약 1000 밀리그램(mg) 사이, 또는 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55 내지 60 밀리그램 (mg) 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 이상 밀리그램 (mg), 또는

약 5 밀리그램 (mg) 내지 약 15 밀리그램 (mg), 또는 조성물은 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, U , 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 54, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 1 10, 1 15, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 500 이상 mgs.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것은 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1 ,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의,

약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 to 50 밀리그램(mg) 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 또는 더욱 밀리그램(mg) 사이, 또는

약 5 밀리그램(mg) 내지 약 15 밀리그램(mg) 사이, 또는 조성물은 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 54, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 1 10, 1 15, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 500 이상의 mgs.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것은 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg 내지 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상 사이의 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것; 또는

약 75, 80, 85, 90 또는 100mg 내지 약 150 내지 200 mg 사이의 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것, 또는

약 100, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 4.5 g 이상 사이의 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것은 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 하기를 포함한다: 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의 10, 20, 30, 40, 50, 75, 80, 85, 90, 100 또는 150 mg 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 이상 mg 사이, 또는 약 50, 75, 80, 85, 90, 100 또는 150 mg 내지 약 150 내지 200 mg 사이, 또는

약 100 내지 250 mg 사이, 또는 약 100, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 4.5 g 이상 사이.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 비소작틴(bisoxatin)은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™ 또는 TASIS™ 인 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 적어도 하나의 분산제, 완충제, 감미료제, 쓴맛억제제(debittering), 착향료, pH 안정제, 산성화제, 방부제, 감미억제제 및/또는 착색제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)은 하기를 포함하거나 또는 하기로써 제조되는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제: 장내 코팅된 정제(tablet), 많은-미립자 또는 많은 층으로 된 정제(tablet) 또는 캡슐; 젤라틴, 부드러운 젤라틴 또는 이의 동등한 것; 비닐 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate) 또는 이의 동등한 것; ACRYL-EZE™ SURETERIC™ NUTRATERIC™®, PHTHALAVI®. (Colorcon, Inc. Harleysville, PA); 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose)(HPMC), 높은 점도 등급 HPMC, 또는 최고 높은-점도 등급 HPMC; 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone(PVP)) 또는 PVP-K90; 셀룰로오스, 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스(microcrystalline cellulose(MCC)), 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스(methylcellulose(HPMC)), 또는 에틸 셀룰로오스; 에틸 아크릴레이트 공중합체, 폴리(메트)아크릴레이트(poly(meth)acrylate), 예를 들면 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B, 메틸 메타크릴산(methyl methacrylate) 및/또는 4차 암모늄 기를 가지는 메

타크릴산 에스테르; EUDRAGIT® RL PO™; EUDRAGIT® RL 100™(Evonik Industries AG, Essen, Germany).

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)은 하기를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(hydroxypropy methylcellulose acetate succinate), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(cellulose acetate trimellitate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 헥사하이드로프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트(propionate) 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 말리에이트(maleate), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트(propionate), 메틸메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate)의 공중합체(copolymer), 메틸 아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산의 공중합체, 메틸비닐 에테르(methylvinyl ether)와 말레익 무수물(maleic anhydride)의 공중합체, 에틸메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-클로로트리메틸암모늄 에틸 아크릴레이트 공중합체(ethyl methacrylate-methylmethacrylate-chlorotrimethylammonium ethyl acrylate copolymer), 천연레진(natural resins), 제인(zein), 셀락(shellac), 코팔 콜로포리움(copal collophorium) 또는 아크릴 공중합체(acrylic copolymer), 또는 임의의 조합 또는이의 혼합물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅, 마이크로캡슐화 또는 피막형성은 지연-배출 코팅(coating)을 포함하거나 추가적으로 포함하고, 선택적으로 지연-배출 코팅은 글리세릴모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 스테아르산(stearic acid), 팔미르산(palmitic acid), 글리세릴모노팔미테이트(glyceryl monopalmitate), 세틸 알코올(cetyl alcohol), 셀락, 제인(zein), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 아크릴 레진(acrylic resin), 셀룰로오스 아세테이트 또는 실리콘 일라스토머(silicone elastomer) 또는 임의의 조합 또는 이의 혼합물과 혼합된 왁스(wax)를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 13

제1항 내지 제2항 중 어느 항에 있어서, 수용성 염(water-soluble salt), 및 대안적으로 상기 염은 칼슘 염, 칼슘 카보네이트, 칼슘 아세테이트, 시트레이트 염, 칼슘 시트레이트, 마그네슘 염, 마그네슘설페이트(magnesium sulphate), 마그네슘 시트레이트, 단일염기(monobasic) 소듐포스페이트, 이염기(dibasic) 소듐포스페이트, 및/또는 삼염기(tribasic) 소듐포스페이트, 마그네슘 포스페이트, 소듐 염, 소듐설페이트(sodium sulphate), 소듐 클로라이드, 소듐 글루코네이트, 소듐 시트레이트, 소듐 아스파르테이트, 포타슘 염, 포타슘 글루코네이트, 포타슘 타르테이트, 포타슘 클로라이드, 아세테이트 염, 아디파테 염, 알기네이트 염, 아스파르테이트 염, 벤조에이트 염, 벤젠설포네이트 염, 비설페이트 염, 부티레이트 염, 캄포레이트 염, 캄포르 설포네이트 염, 디글루코네이트 염, 글리세로포스페이트 염, 헤미설페이트 염, 헵타노에이트 염, 헥사노에이트 염, 푸마레이트(fumarate) 염, 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염(hydrobromide salt), 하이드로아이오다이드 염(hydroiodide salt), 2- 하이드록시에탄설포네이트(hydroxyethansulfonate) (isothionate) 염, 락테이트 염, 말리에이트 염(maleate salt), 메탄 설포네이트(methane sulfonate)염, 니코티네이트(nicotinate) 염, 2-나프탈렌 설포네이트(naphthalene sulfonate) 염, 옥살레이트(oxalate) 염, 팔미토에이트(palmitoate) 염, 펙티네이트(pectinate) 염, 펄설페이트(persulfate) 염, 3-페닐프로피오네이트(3-페닐프로피오네이트(propionate)) 염, 피크레이트(picrate) 염, 피발레이트(pivalate) 염, 프로피오네이트(propionate) 염, 숙시네이트 염(succinatesalt), 타르테이트 염, 티오시아네이트(thiocyanate) 염, 포스페이트 염, 글루타메이트(glutamate) 염, 바이카보네이트염, p-톨루엔설포네이트 염, 언디카노에이트 염, 또는 임의의 동등 한 염, 또는 "Handbook of Pharmaceytical Salts: Properties, Selection 및 Use", Weinheim, N.Y.: VHCA; Wiley-VCH, 2002에서 설명된 임의의 염, 또는 이의 임의의 혼합물로 구성된 염을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약

학적 조성물 또는 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 항에 있어서, 상기 조성물은 인간 또는 동물 사용을 위한 조제(preparation), 약학적(pharmaceutical) 또는 제제(formulation)로서 제작되고(manufactured), 표지되거나(labeled) 제조되고(formulated), 여기서 상기 동물 사용은 선택적으로 가축 사용(veterinary use)을 위한 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 항에 있어서, 상기 조성물은 분말, 동결건조된 또는 냉동-건조된 상품, 액체, 현탁액, 스프레이, 젤, 하이드로겔, 젤탭(gel tab), 반고체(semisolid), 정제(tablet), 라진지(lozenge), 향주머니(sachet) 또는 캡슐로서 제작되고(manufactured), 표지되거나(labeled) 제조되는(formulated) 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 항에 있어서, 상기 조성물은 식품, 음료수, 요거트, 캔디, 롤리팝(lolly) 또는 페스트(paste)로서 제작되고, 표지되거나 제조되는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 17

제 1항 내지 제16항 중 어느 항에 있어서, 소포제, 계면활성제, 윤활유, 산 중화제, 마커, 세포 마커 및/또는 조영제를 추가적으로 포함하고, 선택적으로 상기 계면활성제는 시메티콘(simethicone) 또는 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane)과 실리카 젤의 임의의 혼합물, 또는 동등한 것을 포함하고, 선택적으로 상기 윤활유는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), a 히알루론산, 글리세롤 및/또는 실리콘을 포함하고, 및/또는 상기 윤활유는 캡슐화 물질을 포함하고, 여기서 캡슐화 물질은 조성물 조제를 위한 캡슐 또는 커버링으로서 작용하고; 또는, 상기 소포제는 실리콘 및/또는 글리세롤을 포함하고, 대안적으로 산 중화제는 트로메타민(tromethamine), 메글루민(meglumine), 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 또는 이의 임의의 조합을 대안적으로 포함하는 수용성 산 중화제를 포함하거나, 또는 산 중화제는 마그네슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 디하이드록시 알루미늄 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 및 이의 임의의 조합을 대안적으로 포함하는 수용성 산 중화제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 18

제 1항 내지 제17항 중 어느 항에 있어서, 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial)을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 상기 항생물질 또는 항균제는 내강(lumen)으로부터 흡수되지 않는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 항균제(antimicrobial) 또는 항생물질(antibiotic)은 하나 이상의 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic), 여기서 선택적으로 글리코펩타이드 항생물질은 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin) (예, TARGOCID™), 텔라반신(telavancin™), 벨로마이신(bleomycin)(예, BLENOXANE™), 라모플라닌(ramoplanin) 또는 데카플라닌(decaplanin); 또는 피다족마이신(fidaxomicin), 젠타마이신(gentamicin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin), 카나마이신(kanamycin), 리팍시민(rifaximin)(예, 연장된 장의 배출(EIR) 리팍시민(rifaximin)) 또는 다른 리파마이신(rifamycin)(예를

들면, 리파마이신(rifamycin) 유도체 리팜피신(rifampicin) (또는 리팜핀(rifampin)), 리파부틴(rifabutin), 리파펜틴(rifapentine) 및 리팔라질(rifalazil)을 포함하는), 또는 안사마이신(ansamycin), 항생물질(geldanamycin), 안사미토신(ansamitocin), 또는 젠다마이신(geldanamycin), 안사미토신(ansamitosin), 또는 니타족사나이드(nitazoxanide)와 같은 항-원생동물제(예, DAXON™, DEXIDEX™, KIDONAX™, MITAFAR™, PACOVANTON™, PARAMIX™), 푸라졸리돈(furazolidone)(예, FUROXONE™, DEPENDAL-M™), 나이트로이미디졸(nitroimidazole) 또는 메트로니다졸(metronidazole)(예, 5-나이트로이미디졸(5-nitroimidazole), FLAGYL™), 니푸록사지드(nifuroxazide)(예, AMBATROL™, ANTINAL™, BACIFURANE™, DIAFURYL™) 또는 비스무쓰(bismuth)(예, 비스무쓰서브살리클레이트(bismuth subsalicylate)), 또한 페니실린(penicillin) (예, 페니실린(penicillin) G, 프로카이네(procaine) 페니실린(penicillin), 벤자틴 페니실린(benzathine penicillin) 또는 페니실린(penicillin) V), 매크로라이드(macrolide)(예, 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin) (예, DYNABAC™, 록시트로마이신(roxithromycin) (예, XTHROCIN™ ROXL-150™ ROXO™ SURLID™, 테리트로이신(telithromycin) (예, KETEK™) 또는 ZITHROMAX™, AZITHROCIN™와 같은 아지트로마이신(azithromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem) (예, 이미페넴(imipenem), MONAN™ MERONEM™와 같은 메로페넴(meropenem), 모노박탐(monobactam), 린코사미드(lincosamide) 또는 클리다마이신(clindamycin)(예, DALACI™, 퀴놀론(quinolone)(예, 플루오로퀴놀론(quinolone)), 설펜아미드(sulphonamide), 및/또는 프라디신(fradicin)(예, NEOBIOTIC™), 그트랩토티신, 스트랩토마이신, 그리세인(grisein), 네오마이신, 칸디시딘(candididin) 및/또는 칸디딘(candidin), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합과 같은 다양한 군의 항생물질을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 20

제 18항에 있어서, 상기 항균제(antimicrobial) 또는 항생물질(antibiotic)은 하나 이상의 아미노글리코사이드(aminoglycoside) 항생물질(antibiotic) (예, 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin) 및/또는 카나마이신(kanamycin)), 암페니콜(amphenicol), 안사마이신(ansamycin), 베타-락탐(β -lactam), 카르바페넴(carbapenem), 세팔로스포린(cephalosporin), 세파마이신(cephamycin), 모노박탐(monobactam), oxacephem, 린코사미드(lincosamide) 항생물질(antibiotic) (예, 클리다마이신(clindamycin), lincomycin), 크롤라이드(macrolide) 항생물질(antibiotic) (예, 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin), 에리트로마이신(erythromycin)), 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic) (예, 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin), 테라반신(telavancin), 벨로마이신(bleomycin), 라모플라닌(ramoplanin) 및/또는 데카플라닌(decaplanin)), 폴리펩타이드 항생물질(예, 액티노마이신 D와 같은 액티노마이신(actinomycin); bacitracin; bacitracin), 테트라사이클린(tetracycline), 또는 2,4-디아미노피리미딘계 항생물질(antibiotic), 클라파신(클레어포르민(clairformin), 클라비포름(claviform), 익스펜신(expansine), 클라바틴(clavatin), 익스펜신(expansin), 기간틴(gigantin), 루코핀(leucopin), 파툴린(Patulín) 또는 파툴린(Patulín)), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합이거나 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 항에 있어서, 콜히친(colchicine) 또는 이의 동등한 것을 추가적으로 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 항에 있어서, 항-염증제(anti-inflammatory agent)를 추가적으로 포함하고, 여기서 대안적으로 상기 염증제는 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™), 메살라진(메살라민(예, ASACOL™ 또는 LIALDA™) 또는 5-아미노살리실산(5-ASA)로 알려진), 설파살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™, 또는 SULAZINE™), 및/또는 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함하거나 이고, 여기서, 대안적으로 임의의 상기 대안적 실시형태는 하루(days) 당 약 90

내지 1000 mgm에서 투여될 수 있는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 항에 있어서, 섬유 상품(fiber product)을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 섬유는 금불초(PSYLLIUM) 또는 이스파그홀라(ISPAGHULA) 또는 이의 동등한 것을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 항에 있어서, 프로키네틱제(prokinetic agent)를 추가적으로 포함하고, 여기서 프로키네틱제는 시사프라이드(cisapride)(예, PREPULSID™, PROPULSID™), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리트(prucalopride)(예, RESOLOR™, RESOTRAN™), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone)(예, MOTILIUM™, MOTILLIUM™ OTIORM COSTI™, NOMIT™) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 항에 있어서, 설페이트(sulphate)를 추가적으로 포함하고, 여기서 설페이트는 소듐 설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 소듐 피코설페이트(sodium picosulphate) 또는 동등한 것, 포타슘설페이트(potassium sulphate) 또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 항에 있어서, 포스페이트를 추가적으로 포함하고, 여기서 포스페이트는 소듐포스페이트 또는 이의 동등한 것을 선택적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 항에 있어서, 완화제(laxative)를 추가적으로 포함하고, 여기서 완화제는 비스아코딜(bisacodyl)(예, DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHEN™, CORRECTOL™), 도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia) 또는 프랑굴라(frangula), 파라핀 오일 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 항에 있어서, 적어도 하나의 비삼투성 설사약(purgative)을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 비삼투성 설사약(purgative)은 하나 이상의 콜히친(colchicine), 미네랄 오일, 알로에, 비스아코딜(bisacodyl), 소듐 피코설페이트(sodium picosulfate), 카산트라놀(casanthranol), 카스카라(cascara), 피마자유, 단트론(danthron), 데히도로콜산(dehydrocholic acid), 페놀프탈레인(phenolphthalein), 센노시드(sennoside), 도쿠세이트(docusate), 베타니콜(bethanachol), 미소프로스톨(misoprostol), 시사프라이드(cisapride), 노르시사프라이드(norcisapride), 파라핀, 라인(rhein), 및/또는 테가세로드(tegaserod)을 포함하고; 및/또는 선택적으로 메틸셀룰로오스, 소듐(carboxymethyl cellulose), 브란(bran), 금불초(PSYLLIUM), 스테르쿨리아(sterculia), 및/또는 테스타 이스파그홀라(testa ispaghula)을 포함하는 적어도 하나의 벌크-형성 설사약(purgative)을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 항에 있어서, 적어도 하나의 항-마약제(anti-narcotic agent) 및/또는 중성 자극제(neural stimulant)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 항-마약제는 날록손 하이드로클로라이드(naloxone hydrochloride)(예, NARCANTTM, NALONETM, NARCANTITM)(예, 예를 들면, 유닛 복용량 당 약 20 내지 50 mgm에서 투여), 날트렉손(naltrexone)(예, REVIATM, DEPADETM, VIVITROLTM), 메틸날트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 또는 동등, 및 선택적으로 중성 자극제(neural stimulant)는 네오스티그마인(neostigmine), 피소스티그마인(피리도스티그마인(pyridostigmine)), 피리도스티그마인(pyridostigmine) 또는 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide)을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 항에 있어서, 적어도 하나의 산 억제제(acid suppressant), 제산제(antacid) 및/또는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 산 억제제는 H₂ 수용체 길항제이고, 여기서 선택적으로 H₂ 수용체 길항제는 시메티딘(cimetidine)(예, TAGAMETTM), 라니티딘(ranitidine)(예, ZANTACTM), 또는 동등한 것이고, 여기서 선택적으로 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸(omeprazole)(예, LOSECTM, ANTRATM, GASTROLOCTM, MOPRALTM, OMEPRALTM, PRILOSECTM), 에사메프라졸(esomeprazole)(예, NEXIUMTM), 판토프라졸(pantoprazole)(예, SOMACTM, TECTATM, PANTOLOCTM, PROTIUMTM, PROTONIXTM) 및 동등한 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 항에 있어서, 하나 이상의 프로바이오틱스(probiotics)를 추적적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 프로바이오틱은 배양되거나 대변(stool)-추출된 미생물 또는 박테리아, 또는 박테리아 구성요소를 포함하고, 선택적으로 박테리아 또는 박테리아 구성요소는 의간균류(*Bacteroidetes*), 피르미쿠티(*Firmicutes*), 락토바실리(*Lactobacilli*), 비피도(*Bifidobacteria*), *E. coli*, 스트렙페칼리스(*Streptococcus fecalis*) 및 동등한 것을 포함하거나 유래되는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 삼투성 완화제(osmotic laxative)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 삼투성 완화제(LAXATIVE)는 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)을 포함하고, 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))은 PEG 3350, 또는 MIRALAXTM인 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 아편 억제제 또는 아편 길항제를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 아편 억제제 또는 아편 길항제는 메틸날트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), skfxmfprwhs(naltrexone)(예, REVIATM, DEPADETM, VIVITROLTM), 또는 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide)인 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 바이오필름 파괴 화합물(BioFilm Disrupting Compound)을 추가적으로

로 포함하고, 여기서 선택적으로 바이오필름 파괴 화합물은 효소, 데옥시리보뉴클레아제(deoxyribonuclease(DNase)), N-아세틸시스테인, 알기네이트 리아제(alginate lyase), 글리코시드 하이드롤라제 디스페르신 B(glycoside hydrolase dispersin B); 큐오럼-민감 억제제(Quorum-sensing inhibitors), 예를 들면, 리보핵산 III 억제 펩타이드(ribonucleic acid III inhibiting peptide), 살바도라 페르시카 추출물(Salvadora persica extracts), 컴피텐스-자극 펩타이드(Competence-stimulating peptide), 파툴린(Patulin) 및 페니실산(penicillic acid); 펩타이드- 카텔리시딘-유도 펩타이드(cathelicidin-derived peptides), 작은 용해 펩타이드(small lytic peptide), PTP-7, 니트릭 옥사리드, 네오-에멀전(neo-emulsions); 오존, 용해박테리오파지(lytic bacteriophages), 락토페린(lactoferrin), 자일리톨 하이드로젤, 합성 철환제(synthetic iron chelators), 크랜베리(cranberry) 구성요소, 커큐민(curcumin), 은나노입자(silver nanoparticle), 아세틸-11-케토-β-보스웰산(Acetyl- 11-keto-β-boswellic acid(AKBA)), 원두커피(barley coffee)구성요소, 황생균(probiotics), 시네펡긴(sinefungin), S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine), S-아데노실-호모시스테인(S-adenosyl-homocysteine), 델리시푸라노네(Delisea furanones), N-설폰일 호모세린 락톤스(N-sulfonyl homoserine lactones) 또는 이의 임의의 조합인 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 분산제, 완충제, 감미료제, 쓴맛억제제(debittering agent), 착향료, pH 안정제, 산성화제, 방부제, 감미억제제 및/또는 착색제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 36

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 비타민, 미네랄 및/또는 식이 보충제를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 비타민은 티아민(thiamine), 리보플라빈(riboflavin), 니코틴산(nicotinic acid), 판토텐산(pantothenic acid), 피리독신(pyridoxine), 비오틴(biotin), 엽산(folic acid), 비타민 B₁₂, 리포산(lipoic acid), 아스코르빈산(ascorbic acid), 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 콜린(choline), 카르니틴(carnitine), 및/또는 알파, 베타 및/또는 감마 카로틴(carotene)을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제.

청구항 37

하기를 포함하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질(antibiotic) 또는 적어도 2개의 항생물질(antibiotic), 여기서 선택적으로 상기 항생물질의 하나 또는 양쪽 또는 모두는 비흡수하는 항생물질, 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 젠타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin) (예, XIFAXAN™) 및/또는 반코마이신(vancomycin);

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질(예, 비흡수하는 항생물질(antibiotic), 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 젠타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin), 예를 들면, XIFAXAN™) 및 콜히친(colchicine);

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질 (예, 비흡수하는 항생물질, 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 젠타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin)) 및 산 억제제(acid inhibitor), 여기서 선택적으로 비소작틴, 항생물질 및 산 억제제 조합은 비소작틴(bisoxatin), 리팍시민(rifaximin) 및 오메프라졸(omeprazole)을 포함하고;

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 프로바이오틱 및 발살라지드;

비소작틴(bisoxatin) 및 리팍시민(rifaximin) 및 발살라지드이고;

여기서 선택적으로 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

청구항 38

하기를 포함하는 소아과 암시(pediatric indication)를 위한 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항-염증제;

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 울살라진 (예, DIPENTUM™); 또는

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 발살라지드 (예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 4 및 5-아미노-살리실레이트, 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™) 또는 설과살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™, 또는 SULAZINE™),

여기서 선택적으로 상기 조성물은 씹을 수 있는(chewable lolly(롤리팝)), 캔디, 아이스(ice), 아이스크림 또는 요거트로서 제조되고,

및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출로서 제조된다.

청구항 39

하기를 포함하는 마약(narcotic) 사용 암시를 위한 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 마약 억제제 또는 마약 길항제;

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 메틸날트렉손 브로마이드;

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 날트렉손(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™); 또는

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide).

청구항 40

하기를 포함하는 파킨슨 병 암시를 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 완화제(LAXATIVE); 및, 항생물질(antibiotic);

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 콜히친(colchicine); 및, 항생물질; 또는,

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 콜히친; 및, 반코마이신(vancomycin),

및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

청구항 41

하기를 포함하는 급성 변비(acute constipation)를 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 삼투성 완화제;

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 및, 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(PEG)는 PEG 3350, 또는 MIRALAX™,

여기서 선택적으로 상기 조성물은 향주머니(sachet)로서 제조되고,

및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

청구항 42

하기를 포함하는, 통증, 또는 비특정 복통(Non-Specific abdominal pain) 증후군을 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 삼투성 완화제; 및 향생물질; 또는,

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 삼투성 완화제; 및, 향생물질; 또는,

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol); 및, 리팍시민(rifaximine), 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))는 PEG 3350, 또는 MIRALAX™이고;

여기서 선택적으로 조성물은 향주머니(sachet)로서 제조되고,

및 선택적으로 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

청구항 43

하기를 포함하는, 변비(constipation)를 가지는 염증 창자 질병(Inflammatory Bowel Disease)을 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제:

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항-염증제; 또는

비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 및, 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 4 및 5-아미노-살리실레이트(4 및 5-amino-salicylate), 올살라진(olsalazine)(예, DIPENTUM™), 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™ 또는 설파살라진(sulfasalazine)(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™ 또는 SULAZINE™),

및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

청구항 44

제1항 내지 제43항의 어느 항에서 조성물, 약학적 조성물, 또는 제제의 하나 또는 조합을 포함하는, 제작(manufacture)의 물건(articles) 또는 상품, 블리스터 패키지(blister package), 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packets), 조개껍데기(clamshell), 쟁반(tray) 또는 수축된 포장(shrink wraps), 또는 키트.

청구항 45

제1항 내지 제43항의 어느 항의 조성물, 또는 제44항의 제작의 물건(articles) 또는 상품을 포함하는, 약학적 조성물, 조제(preparation), 제제(formation), 식품, 캔디, 요거트, 아이스, 아이스크림, 로젠지(lozenges), 먹이, 보충제, 식품 보충제, 첨가제 또는 식품 첨가제(food additives).

여기서 선택적으로 상기 약학적 조성물, 조제 또는 제제는액체, 현탁액, 젤, 겔탭(geltab), 반고체(semisolid), 정제(tablet), 향주머니(sachet), 라진지(lozenge) 또는 캡슐로서, 또는 장용제 제제(enteral formulation)로서 제작되고, 포장되거나 제조된다.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 약학적 조성물 또는 제제는 장내 코팅(coating), 또는 캡슐화 또는 많은 층으로 된 물질로 제작되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물, 조제 또는 제제.

청구항 47

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 조제 또는 제제, 제44항의 제작의 물건(articles) 또는 상품, 물질 포장, 뚜껑이 달린 물질 또는 물질 카드(card) 또는 패킷(packets), 조개껍데기, 쟁반 또는 수축된 포장(shrink wraps), 또는 키트, 또는 제45항 내지 제46항 중 어느 한 항의 상기 약학적 조성물, 조제 또는 제제.

여기서 약학적 조성물, 조제 또는 제제는 하기의 개선 또는 치료를 위하여 제작되고, 표지되거나 제조된다:

변비(constipation), 기능성 변비(functional constipation), 과민성 대장 증후군(IRS)-변비, 게실증-연관된 변비(sdiverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출을 갖는 울혈(stasis with overflow) 및 당뇨 위-불완전 마비(diabetic gastro-paresis), 또는

주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(chronic Fatigue Syndrome(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증(large intestinal bacterial overgrowth(LIBO)), 만성 구역질(nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 이동으로부터 속도로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 증상.

청구항 48

하기의 개선, 치료 및/또는 예방을 위한 방법:

변비(constipation), 만성변비(chronic constipation), 급성 변비(acute constipation), 기능성 변비(functional constipation), 과민성 대장 증후군 (IRS)-변비, 게실증-연관된 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전 마비, 또는

주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(Chronic's Fatigue Syndrome(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증(large intestinal bacterial overgrowth(LIBO)), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 이동으로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 증상,

하기를 포함하는, 이의 필요로 하는 개인에게: 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 제44항의 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지(blister package), 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packet), 조개껍데기(clamshell), 쟁반 또는 수축된 포장(shrink wrap), 또는 키트, 또는 제45항 내지 제47항의 약학적 조성물, 조제 또는 제제를 투여,

여기서 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것은 하루 (day) 당 약 1 내지 360 mgm 사이의 복용량에서 투여되거나, 또는 하루 당 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 360 밀리그램(mg)의 복용량에서 투여되고,

여기서 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20 내지 120 mgm 사이 또는 유닛 복용량 당 약 20 내지 125 mgm 사이에 있거나, 또는 상기 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 115, 120 또는 125 mgm 사이에 있고,

및 선택적으로 상기 캡슐, 정제(tablets), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기 동안에 장기간 하루 당 1과 6 사이로부터의 복용량(예, 유닛 복

용량)섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 변비(constipation) 또는 각통질(bloating)은 하기의 적어도 하나에서 기인하는 것을 특징으로 하는 방법:

여행; 일상생활의 변화; 운동부족; 부상, 병, 노화로 인한 부동성(immobility); 탈수; 과민성 대장 증후군; 임신; 당뇨병; 갑상선 기능저하증(hypothyroidism); 고칼슘혈증(hypercalcemia); 대장 또는 직장(rectum)의 암; 자궁탈출증(uterine prolapse); 질 원개의 탈출(vaginal vault prolapse); 직장탈출(rectal prolapse); 수술로부터 흉터형성; 대장 또는 직장의 부상; 파킨슨 병(Parkinson's disease); 수많은 경화(sclerosis); 뇌졸중(stroke); 치핵(hemorrhoids) 또는 항문틈새(anal fissures); 창자 움직임의 지체; 불안(anxiety); 우울증(depression); 섭식장애(eating disorders); 및/또는 강박장애(obsessive-compulsive disorder), 복강질환(coeliac disease), 근육퇴행위축(muscular dystrophy), 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy), 비특정 복통(abdominal pain), 또는 신경계 증상(neurological condition) 또는 변비의 임의의 원인.

청구항 50

적어도 2개의 제제의 조합을 포함하는 패키지 또는 키트.

여기서 하나의(첫 번째) 제제는 첫 번째 용기(container)(예, 병 또는 물질 팩(pack) 또는 동등한 것)에 함유되고 두 번째 제제는 두 번째 용기에 (예, 병 또는 물질 팩(pack) 또는 동등한 것)에 함유되고, 및 상기 제제는 치료 또는 섭생(regimen)의 부분으로서 순서로 취하도록 디자인되고, 여기서 환자는 두 번째 용기 내용물 전에, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 제44항의 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지, 뚜껑이 달린 물질 또는 물질 카드(card) 또는 패킷(packet), 조개껍데기, 쟁반 또는 수축 포장(shrink wrap), 또는 키트, 제45항 내지 제47항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 조제 또는 제제를 포함하는 첫번째 용기(예, 병 또는 블리스터 팩 또는 동등한 것)의 내용물을 복용하도록 투여되거나 또는 지시를 받는다.

청구항 51

하기를 포함하는 요거트, 캔디, 롤리팝, 라진지(lozenge), 아이스, 아이스크림, 유유 또는 밀크셰이크, "차거운(frosty)", "스노우콘(snow-cone)", 또는 다른 얼음-기반 믹스(ice-based mix):

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 제44항의 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지, 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷, 조개껍데기, 쟁반 또는 축소된 포장(shrink wrap), 또는 키트, 또는 제45항 내지 제47항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 조제 또는 제제.

청구항 52

하기의 치료를 위한 약물의 제작(조제)에 있어서, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 제44항의 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지, 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷, 조개껍데기, 쟁반 또는 축소된 포장(shrink wrap), 또는 키트, 또는 제45항 내지 제47항 중 어느 한 항의 약학적 조성물, 조제 또는 제제의 용도.

변비(constipation), 기능성 변비, 만성변비, 급성변비, 과민성 대장 증후군 (IBS)-변비, 게실증 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨병 위-불완전 마비, 또는

주기성구토(vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균 과다증식증(SIBO) 및 대장의 박테리아 과성장(LIBO), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는 창자 이동으로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의

증상,

및 선택적으로 의약(medicament), 예를 들면, 캡슐, 정제(tablets), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기간 동안에 장기간 하루 당 1과 6 사이로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)으로 투여를 위하여 제작된다.

청구항 53

하기를 개선, 감소, 치료, 차단 또는 예방하기 위한 약물의 치료 조합:

변비(constipation), 기능성 변비, 과민성 대장 증후군(IRS)-변비, 게실증 변비, 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전마비, 또는

주기성구토(vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(SIBO) 및 대장세균과다증식증(LIBO), 만성구역질, 기능성 소화불량, 및 각통질(bloating)을 포함하는 환자 이동을 속도로부터 혜택받을 수 있는 임의의 증상,

포함하는:

(a) 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제; 또는

(b) 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제, 및

(i) 페니실린(penicillin), 매크롤라이드(macrolide), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem), 모노박탐(monobactam), 글리코펩타이드, 린코사미드(lincosamide), 퀴놀론(quinolone), 프라디신(fradicin)(예, NEOBIOTIC™), 스트렙토스리신(streptothricin), 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 젠타마이신(gentamycin), 그리세인(grisein), 네오마이신(neomycin), 캔디시딘(candididin), 캔디딘(candidin), 및/또는 설펜아미드(sulphonamide)와 같은 항생물질;

(ii) 콜히친(colchicine), 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진, 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™), 아줄피딘(azulfidine) 및/또는 발살라지드(balsalazide);

(iii) 섬유 상품 및/또는 금불초(psyllium);

(iv) 프로키네틱 제(prokinetic agent), 시사프라이드(cisapride), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리드(prucalopride), 메토크로롤로프라마이드(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone);

(v) 설페이트(sulphate), 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 포타슘설페이트(potassium sulphate) 및/또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate);

(vi) 포스페이트 및/또는 소듐포스페이트;

(vii) 완화제(LAXATIVE), 비스아코딜(bisacodyl), 도쿠세이트 소듐, 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia), 프랑굴라(frangula) 및/또는 파라핀 오일;

(viii) 항-마약제, 날록손(naloxone), 날록손 하이드로클로라이드, 나트렉손(naltrexone), 메틸나트렉손, 메틸나트렉손 브로마이드, 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 날메펜(nalmefene), 사이클라조신(cyclazocine), 사이클로판(cyclorphan), 옥실로프란날로핀(oxilorphan nalorphine) 및/또는 레발로르판(levallorphan) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 임의의 혼합물;

(ix) 중성 자극제(neural stimulant), 네오스티그마인(neostigmine), 피소스티그마인(physostigmine), 피리도스티그마인(pyridostigmine) 및/또는 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide); 및/또는

(x) 산 억제제(acid suppressant), 산 역류제(산 역류(acid reflux) agent), H₂ 수용체 길항제, 시메티딘(cimetidine), 라니티딘(ranitidine), 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor), 오메프라졸(omeprazole), 에사메프라졸(esameprazole), 판토프라졸(pantoprazole) 및/또는 제산제(antacid);

청구항 54

하기의 개선, 치료 및/또는 예방을 위한 방법:

변비(constipation), 기능성 변비, 과민성대장증후군(IRS)-변비, 게실증 변비, 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전마비, 또는

주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성 피로 증후군(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalga fugax), 소장세균과다증식증식(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증식 (large intestinal bacterial overgrowth(LIBO)), 만성 구역질(nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 이동(bowel transit) 속도로부터 혜택을 줄 수 있는 임의의 증상,

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서 약물의 치료 조합을 투여하는 것을 포함하는, 이의 필요에 있어서 개체에게

여기서 선택적으로 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것은 하루(day) 당 약 1 내지 360 mgm 사이의 복용량으로 투여되거나, 또는 하루 당 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 360 밀리그램 (mg)의 복용량으로 투여되고,

여기서 선택적으로 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의 유닛 복용량(unit dosage)은 유닛 복용량 당 약 20 내지 120 mgm 사이에 있거나, 또는 유닛 복용량 당 약 20 내지 125 mgm 사이에 있거나, 또는 상기 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 115, 120 또는 125 mgm이고,

및 선택적으로 캡슐, 정제(tablet), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기간 동안 장기간 하루(day) 당 1과 6 사이로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 의약, 약학 및 생화학에 관한 것이다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 위장관증상과 관련된 변비(constipation) 및 다른 장애를 치료, 개선(ameliorating) 또는 예방(preventing)하는데 사용된, 조성물, 예를 들면, 제제 또는 조제를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 예를 들면: 주기성 구토(vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(만성의 피로 증후군) (CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalga fugax), 소장세균과다증식증(작은 장의 박테리아 과성장(SIBO)) 및 소장세균과다증식증(대장의 박테리아 과성장 (LIBO)), 만성 구역질(만성의 메스꺼움), 기능성 소화불량(functional dyspepsia) 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 수송을 증가시키거나 속도를 내는 혜택이 있는, 증상을 치료, 개선(ameliorating) 또는 예방(preventing)하는데 사용되는, 조성물, 예를 들면, 제제 또는 조제를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 변비(constipation), 기능성변비(functional constipation), 과민성 대장 증후군(IRS)-변비(constipation), a 결주머니증-연관 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출 및/또는 당뇨병 위장-간신마비(diabetic gastro-paresis)를 갖는 울혈(stasis)을 갖는 치료, 개선 또는 예방하는데 사용하는, 조성물, 예를 들면, 제제 또는 조제를 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명은 개인, 예를 들면, 인간 또는 동물에게 조성물 및 제제를 운반하기 위한 약학적 및 제조 상품(물건s)을 제공한다.

배경 기술

[0002] 인간 위장관(GI) 미생물 무리, "GI 미생물군유전체"는 복잡하고 약 3.3 밀리온(million) 비다중성(nonredundant) 미생물의 유전자로 구성되어 있다. 이들의 대부분은 박테리아 종이고, 전체 집단은 1,000 및 1,150 사이의 널리 퍼져있는 박테리아 종 사이에 서식한다. 위장미생물(gastrointestinal microbiome)은 전체 집단의 단지 적은 퍼센트가 배양될 수 있고 박테리아의 대사경로 및 활동에 관하여 연구될 수 있는, "가상장기(virtual organ)"으로 현재 고려된다. 유전체 연구는 쉽지만 다양한 박테리아의 기능성으로서 해답을 우리에게 주지 않는다.

[0003] "가상기관(virtual organ)"으로서, 상기 박테리아 집단은, 신체의 임의의 다른 기관과 같이, 다양한 "기관장애(또는gan disorders)"로부터 고통받는 것에 민감하다. 가장 일반적인 것은 감염이고, 장의 미생물군유전체는 예를 들면, with 기생충(parasites), 박테리아 또는 바이러스로 감염될 수 있다. 임상적으로, 상기 감염은 급성 또는 만성일 수 있고, 상기 급성 감염의 일부 실시에는 살모넬라 또는 시겔라(Shigella)이고, 만성적 것은 클로스트리듐 디피실리균(Clostridium difficile), 람블편모충(Giardia lamblia), 인간배반포(Blastocysts hominis) 등이다. 아마도 창자(gut) 미생물군유전체의 가장 일반적 감염은 '과민성 대장 증후군' 또는 IBS로서 알려져 온 것으로 설명되고 구성한다. 장세균(gut flora)의 징후를 나타내는 감염이 항상 결국 설사(diarrhea)에 처하는 것은 아닌 것으로 알려져 있으나, 증상이 없는 많은 형태로 존재할 수 있거나 설사(diarrhea), 경련, 복통(abdominal pain), 가스를 일으킬 수 있고; 특히, 장세균의 감염은 또한 변비(constipation)를 일으킬 수 있다.

[0004] 수백년에 걸친 변비는 우리의 식습관에 일부 관련된 양성 증상(benign condition)으로서 보여져 왔다. 최근 수십년간 섬유(fiber)의 역할은 중심 단계 및 의약을 차지했고 대중의 사고방식 변비는 '부적당한 식습관 섬유, 지나친 운동부족 및 수분 섭취 부족'에 의한 원인이 된다고 여긴다. 장의 미생물군유전체의 최상의-감염을 기여(contributory)로서 다른 것이 거의 없다.

[0005] 변비(constipation)는 특히 개발국가(developed countries)에서 매우 일반 증상이다. 인과관계(causality)와 최초보다 많은 두 번째는 예를 들면 갑상선 기능저하증(hypothyroidism), 고칼슘혈(hypercalcaemia) 및 다양한 약물(medication)s, 예를 들면, 마약유도체(마약유도체)를 일으키는 것에도 불구하고, 임의의 장기간 부작용을 가지지 않는 효과적 완화제(LAXATIVE)를 위한 임상 필요성이 있다. 과거에 변비를 위한 치료는 섬유 섭취 증가, 쉐나(Senna), 콜록실(Coloxyl),외국차잎(exotic teas)과 같은 많은 및 다양한 완화제, 및 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)과 같은 삼투성 완화제 및 이외의 것을 포함하였다. 다양한 다른 완화제는 비스아코딜(bisacodyl) 및 피마자유, 리낙톨리드(linactolide), 프루칼로프리드(prucalopride) 및 콜히친(colchicine)을 포함하여 사용되어 왔다. 또한 메틸날트렉손(Methylnaltrexon)은 아편으로 유도된 변비를 저항하는데 사용되어 왔다. 시사프라이드(cisapride), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide), mosapride 및 도페리돈(domperidone)을 포함하는 프로키네틱제(Prokinetic agents)는 일부 환자에서 운동성(motility)을 증가하는데 또한 사용되어 왔다. 에리트로마이신(erythromycin) 및 반코마이신(vancomycin)과 같은 항생물질(antibiotic)이 사용되어 왔다. 그러나, 다수의 다양한 항-변비제를 주는 것에도 불구하고 특히 더욱 극심한 변비 경우에 있어서, 더 나은 치료를 위한 필요성이 항상 있다는 지적이 있다. 미생물군 유전체를 다루는 변비를 위한 더욱 사용자 친화적(user-friendly) 및 더욱 효과적 치료를 시장으로 가져오는 것이 본 발명의 목적이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0006] **요약**

[0007] 본 발명은 만성적 또는 급성 변비(constipation), 및 위장관증상과 관련된 다른 장애를 포함하는, 변비를 치료, 개선(ameliorating) 또는 예방(preventing)하는 조성물 및 방법을 제공한다.

[0008] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 지연된 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)으로 배합된 적어도 하나의 작용제를 포함하는 지연된 또는 점진적 장내 배출을 위하여 제조된

조성물 또는 제제를 제공하고, 상기 조성물은 하기를 포함한다:

- [0009] (a) (i) 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원)(2,2-bis(4-hydroxyphenyl)-2H-bezo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것을 포함하는 적어도 하나의 작용제,
- [0010] 상기 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™, 또는 TESIS™ 이고, 및
- [0011] (ii) 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation);
- [0012] (b) 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제로서 제조된, 조성물, 약학적 조성물 또는 제제,
- [0013] 상기 선택적으로 상기 제제는, 예를 들면, 유효성분이 아크릴 기반 레진(acrylic based resin) 또는 동등한 것, 예를 들면, 수많은 매트릭스(MMX) 제제를 포함하고 pH 7 이상에서 용해하는, EUDRAGIT S™과 같은 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B), NF으로 코팅된 것과 같은, 말단 돌창자(ileum)에서 pH 7에서 용해하도록 디자인된 위-저항 코팅(gastro-resistant coating)을 포함하거나; 또는
- [0014] (c) 완하제(LAXATIVE)로 제조된, 조성물, 약학적 조성물 또는 (a) 또는 (b)의 제제.

[0015] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 하기를 포함하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:

- [0016] (a) 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원, 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등,)
- [0017] 상기 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)은
- [0018] LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™ 또는 TESIS™ 이고, 및
- [0019] (b),(i) 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial), 상기 선택적으로 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial)는 내강(lumen)으로부터 흡수되지 않는다;

[0020] 상기 선택적으로 상기 항균제 또는 항생물질은 하기의 하나 이상이고 또는 포함한다: 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic), 상기 선택적으로 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic)는 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin) (예, TARGOCID™), 테라반신(telavancin) (예, VIBATIV™), 벨로마이신(bleomycin) (예, BLENOXANE™), 라모플라닌(ramoplanin) 또는 데카플라닌(decaplanin); 또는, 페니실린(penicillin)(예, 페니실린 G(penicillin G), 프로카이네 페니실린(procaine penicillin), 벤자틴 페니실린(benzathine penicillin) 또는 페니실린 V(penicillin V)), 매크로라이드(macrolide)(예, 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin)(예, DYNABAC™), 록시트로마이신(roxithromycin)(예, XTHROCIN™, ROXL-150™, ROXO™, SURLID™), 테리트로이신(telithromycin)(예, KETEK™) 또는 ZITHROMAX™, AZITHROCIN™과 같은 아지트로마이신(azithromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem)(예, 이미페넴(imipenem), MONAN™ MERONEM™과 같은 메로페넴(meropenem)), 모노박탐(monobactam), 린코사미드(lincosamide) 또는 클리다마이신(clindamycin)(예, DALACIN™), 퀴놀론(quinolone)(예, 플루오로퀴놀론(fluoroquinolone)) 및/또는 설폰아미드(sulphonamide), 프라디신(fradicin)(예, NEOBIOTIC™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합과 같은 다양한 균의 항생물질(antibiotic)을 포함하는 피다족마이신(fidaxomycin), 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin), 카나마이신(kanamycin), 리팍시민(rifaximin) (예, 연장된 장의 배출 (EIR) 리팍시민(rifaximin)) 또는 다른 리팍마이신(rifamycin) (예를 들면, 리팍마이신 유도체 리팍피신(rifampicin)(또는 리팍핀(rifampin)), 리파부틴(rifabutin), 리파펜틴(rifapentine) 및 리팔라질(rifalazil)), 또는 안사마이신(ansamycin), 항생물질(geldanamycin), 안사미토키리(ansamitociri), 또는 니타족사니드(nitazoxanide)와 같은 항-원충제(예, DAXON™, DEXIDEX™, KIDONAX™, MITAFAR™ PACOVANTON™ PARAMIX™), 푸라졸리돈(furazolidone)(예, FUROXONE™, DEPENDAL-M™), 나이트로이미다졸(nitroimidazole) 또는 메트로니다졸(metronidazole)(예, 5-나이트로이미다졸(nitroimidazole), FLAGYL™), 니푸록사지드(nifuroxazide)(예, AMBATROL™, ANTINAL™, BACIFURANE™, DIAFURYL™) 또는 비스무쓰(bismuth) (예, 비스무쓰서브살리레이트(bismuth subsalicylate)), 또는

[0021] 상기 선택적으로 상기 항균제(antimicrobial) 또는 항생물질(antibiotic)은 하나 이상의 아미노글리코사이드

(aminoglycoside) 항생물질(예, 겐타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin) 및/또는 카나마이신(kanamycin)), 암페니콜(amphenicol), 안사마이신(ansamycin), 베타-락탐(β -lactam), 카르바페넴(carbapenem), 세팔로스포린(cephalosporin), 세파마이신(cephamycin), 모노박탐(monobactam), 옥사세팸(oxacephem), 린코사미드(lincosamide) 항생물질(예, 클리다마이신(clindamycin), 린코마이신(lincomycin)), 매크로라이드(macrolide) 항생물질(예, 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin), 에리트로마이신(erythromycin)), 글리코펩타이드 항생물질(예, 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin), 텔라반신(telavancin), 벨로마이신(bleomycin), 라모플라닌(ramoplanin) 및/또는 데카플라닌(decaplanin)), 폴리펩타이드 항생물질(예, 액티노마이신 D와 같은 액티노마이신(actinomycin); 바시트라신(bacitracin); 바시트라신(bacitracin)), 테트라사이클린(tetracycline), 또는 2,4-디아미노페리미딘계 항생물질, 클라파신(또한 클레어포르민(clairformin), 클라비포르름(claviform), 엑스펜신(expansine), 클라바틴(clavatin), 엑스펜신(expansin), 기간틴(gigantin), 루코핀(leucopin), 파툴린(Patuline) 또는 파툴린(Patulin)으로 알려진), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합이거나 또는 포함한다;

[0022] (ii) 콜히친(colchicine) 또는 이의 동등한 것;

[0023] (iii) 항-염증제, 상기 염증제는 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™), 메살라진(mesalazine)(메살라민 또는 5-아미노살리실산(5-ASA), 예를 들면, ASACOL™ 또는 LIALDA™으로 알려진), 설과살라진(예, AZULFIDINE™,

[0024] SALAZOPYRIN™ 또는 SULAZINE™), 및/또는 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하거나 또는 이고,

[0025] 상기 임의의 대안적 실시형태는 일(day) 당 약 90 내지 1000 mgm에서 선택적으로 투여될 수 있다;

[0026] (iv) 섬유 상품, 상기 섬유는 금불초(psyllium) 또는 이스파그홀라(ispaghula) 또는 이의 동등한 것을 선택적으로 포함하고;

[0027] (v) 프로키네틱제(prokinetic agent), 상기 프로키네틱제는 시사프라이드(cisapride)(예, PREPULSID™, PROPULSID™), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리드(prucalopride)(예, RESOLOR™, RESOTRAN™), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone)(예, MOTILIUM™, MOTILLIUM™, MOTINORM COSTI™, NOMIT™) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

[0028] (vi) 설페이트(sulphate), 상기 설페이트는 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 소듐 피코설페이트(sodium picosulphate) 또는 동등, 포타슘설페이트(potassium sulphate) 또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate) 또는 이의 동등 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

[0029] (vii) 포스페이트, 상기 포스페이트는 소듐포스페이트 또는 이의 동등한 것을 선택적으로 포함하고;

[0030] (viii) 완화제(LAXATIVE), 상기 완화제는 비스아코딜(bisacodyl)(예, DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHEN™, 또는 CORRECTOL™), 또는 도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia) 또는 프랑굴라(frangula), 파라핀 오일 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 선택적으로 포함하고;

[0031] (ix) 적어도 하나의 삼투성 완화제(LAXATIVE), 상기 삼투성 완화제(LAXATIVE)는 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)을 선택적으로 포함하고, 선택적으로 상기 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))은 PEG 3350, 또는 MIRALAX™이고;

[0032] (x) 적어도 하나의 비삼투성 설사약(purgative), 상기 비삼투성 설사약(purgative)은 하나 이상의 콜히친(colchicine), 미네랄 오일, 알로에, 비스아코딜(bisacodyl), 소듐 피코설페이트(sodium picosulfate), 카산트라놀(casanthranol), 카스카라(cascara), 피마자유, 단트론(danthron), 데히도로콜산(dehydrocholic acid), 페놀프탈레인(phenolphthalein), 센노시드(sennoside), 도쿠세이트(docusate), 베타니콜(bethanachol), 미소프로스토(미소프로스토), 시사프라이드(cisapride), 노르시사프라이드(norcisapride), 파라핀, 라인(rhein), 및/또는 테가세로드(tegaserod)을 포함하고; 및/또는 추가적으로 적어도 하나의 메틸셀룰로오스, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 브란(bran), 금불초(psyllium), 스테르쿨리아(sterculia), 및/또는 테스트아 이스파그홀라(testa ispaghula)을 선택적으로 포함하는 벌크-형성 설사약(purgative)을 포함하고;

[0033] (xi) 적어도 하나의: 항-마약제 및/또는 중화 자극제(neural stimulant), 상기 항-마약제는 날록손 하이드로클

로라이드(naloxone hydrochloride)(예, NARCANTTM, NALONETM, NARCANTITM)(예, 예를 들면, 유닛 복용량 당 약 20 내지 50 mgm에서 투여), 날트렉손(naltrexone)(예, REVIATM, DEPADETM, VIVITROLTM), 메틸날트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 또는 동등한 것)을 포함하고, 및 선택적으로 중화 자극제는 네오스티그마인(neostigmine), 피소스티그마인(pyridostigmine), 피리도스티그마인(pyridostigmine) 또는 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide)을 포함하고;

[0034] (xii) 적어도 하나의 아편 억제제 또는 아편 길항제, 선택적으로 상기 아편 억제제 또는 아편 길항제는 메틸날트렉손 브로마이드, 날트렉손(naltrexone)(예, REVIATM, DEPADETM, VIVITROLTM), 또는 날메펜 글루쿠로니드이고;

[0035] (xiii) 적어도 하나의 산 억제제(acid suppressant), 제산제(antacid) 및/또는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor), 상기 선택적으로 산 억제제는 H₂ 수용체 길항제이고, 상기 선택적으로 H₂ 수용체 길항제는 시메티딘(cimetidine)(예, TAGAMETTM), 라니티딘(ranitidine)(예, ZANTACTM), 또는 동등한 것이고, 상기 선택적으로 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸(omeprazole)(예, LOSECTM, ANTRATM, GASTROLOCTM, MOPRALTM, OMEPRALTM, PRILOSECTM), 에사메프라졸(esameprazole)(예, NEXIUMTM), 판토프라졸(pantoprazole)(예, SOMACTM, TECTATM, PANTOLOCTM, PROTIUMTM, PROTONIXTM) 및 동등한 것이고; 또는

[0036] (xiv) 하나 이상의 프로바이오틱스(probiotics), 상기 선택적으로 프로바이오틱은 배양되거나 대변-추출된 미생물(microorganism) 또는 박테리아, 또는 박테리아 구성요소, 및 선택적으로 박테리아 또는 박테리아 구성요소는 박테로이데스 (*Bacteroidetes*), 후벽균(*Firmicutes*), 락토바실리(*Lactobacilli*), 비피도박테리아(*Bifidobacteria*), *E coli*, 스트렙페칼리스(*Strep fecalis*) 및 동등한 것을 포함하거나 유래되고;

[0037] (xv) 바이오필름 파괴 화합물, 상기 선택적으로 바이오필름 화합물은 효소, 데옥시리보뉴클레아제(deoxyribonuclease(DNase)), N-아세틸시스테인, 알기네이트 리아제(alginate lyase), 글리코시드 하이드롤라제 디스퍼신 B(glycoside hydrolase dispersin B); 큐오럼-민감 억제제(Quorum-sensing inhibitors), 예를 들면, 리보핵산 HI 억제 펩타이드(ribonucleic acid HI inhibiting peptide), 살바도라 페르시카 추출물(*Salvadora persica* extracts), 컴피텐스-자극 펩타이드(Competence-stimulating peptide), 파툴린(Patulin) 및 페니실산(penicillic acid); 펩타이드-카테리시딘-유도된 펩타이드(eptides-cathelicidin-derived peptides), 작은 용해 펩타이드(small lytic peptide), PTP-7, 니트릭 옥사리드, 네오-에멀전(neo-emulsions); 오존, 용해박테리오파지(lytic bacteriophages), 락토페린(lactoferrin), 자일리톨 하이드로젤, 합성 철환제(synthetic iron chelators), 크랜베리(cranberry) 구성요소, 커큐민(curcumin), 은나노입자(silver nanoparticle), 아세틸-1 l-케토-p-보스웰린산(Acetyl-1 l-keto-p-boswellic acid(AKBA)), 원두커피(barley coffee)구성요소, 활성균(probiotics), 시네펡긴(sinefungin), S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine), S-아데노실-호모시스테인(S-adenosyl-homocysteine), 델리시 푸라노네(Delisea furanones), N-설폰일 호모세린 락톤스(N-sulfonyl homoserine lactones) 또는 이의 임의의 조합; 또는

[0038] (xvi) (i) 내지 (xv) 임의의 2가지, (i) 내지 (xv)의 임의의 세 가지, 또는 (i) 내지 (xv)의 임의의 네 가지, 또는 이의 임의의 조합,

[0039] 상기 선택적으로 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 지연된 또는 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제로서 제조되고, 및 선택적으로 상기 제제는 말단 돌창자에서 pH 7에서 용해하도록 디자인된 위-저항 코팅(coating)을 포함하고, 예를 들면, 상기 유효성분은 폴리(메트)아크릴레이트(poly(meth)acrylate)와 같은 아크릴 기반 레진 또는 이와 동등한 것으로 코팅되고, pH 7 이상에서 용해하는, EUDRAGIT STM(Evonik Industries AG, Essen, Germany)과 같은, 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B), NF는 많은 매트릭스(MMX) 제제를 포함하고,

[0040] 상기 선택적으로 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 완화제로서 조제된다.

[0041] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 비타민, 미네랄 및/또는 식이 보충제를 추가로 포함 수 있고, 상기 선택적으로 비타민은 티아민(thiamine), 리보플라빈(riboflavin), 니코틴산(nicotinic acid), 판토텐산(pantothenic acid), 피리독신(pyridoxine), 비오틴(biotin), 엽산(folic acid), 비타민 B₁₂, 리포산(lipoic acid), 아스코르빈산(ascorbic acid), 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민, 콜린(choline), 카르니틴(carnitine), 및/또는 알파, 베타 및/또는 감마 카로틴(carotene)을 포함한다.

- [0042] 대안적 실시형태에서 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것은 하기를 포함한다:
- [0043] 약 0.10 내지 약 1000 밀리그램(mg) 사이, 또는 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55 내지 60 밀리그램 (mg) 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 이상 밀리그램 (mg), 또는
- [0044] 약 5 밀리그램 (mg) 내지 약 15 밀리그램 (mg), 또는 조성물은 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, U , 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 , 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 54, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 1 10, 1 15, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 500 이상 mgs:
- [0045] 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등.
- [0046] 대안적 실시형태에서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등은 하기를 포함한다: 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등의,
- [0047] 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 to 50 밀리그램 (mg) 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 또는 1000 또는 더욱 밀리그램 (mg) 사이, 또는
- [0048] 약 5 밀리그램 (mg) 내지 약 15 밀리그램 (mg) 사이, 또는 조성물은 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 54, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 1 10, 1 15, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 350, 400, 450 또는 500 이상의 mgs를 포함한다.
- [0049]
- [0050] 대안적 실시형태에서, 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등은 하기를 포함한다: 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 mg 내지 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이상 사이의 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등; 또는
- [0051] 약 75, 80, 85, 90 또는 100mg 내지 약 150 내지 200mg 사이의비소작틴(bisoxatin)(또는2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원),또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등, 또는
- [0052] 약 100, 110, 120, 130, 140 또는 150mg내지약 1, 2, 3, 4 또는4.5 g 이상 사이의 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등.
- [0053] 대안적 실시형태에서, 상기 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등은 하기를 포함한다: 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등의 약 10, 20, 30, 40, 50, 75, 80, 85, 90, 100 또는 150 mg 내지 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 또는 500 이상 mg 사이, 또는 약 50, 75, 80, 85, 90, 100 또는 150 mg 내지 약 150 내지 200 mg 사이, 또는
- [0054] 약 100 내지 250 mg 사이, 또는 약 100, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg 내지 약 1 , 2, 3, 4 또는 4.5 g 이상 사이.

- [0055] 대안적 실시형태에서, 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALSIS™ 또는 TISIS™를 포함하거나 이다.
- [0056] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 분산제, 완충제, 감미료제, 쓴맛억제(debittering)제, 착향료, pH 안정제, 산성화제, 방부제, 감미억제제 및/또는 착색제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [0057]
- [0058] 대안적 실시형태에서, 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)은 하기를 포함하거나 또는 하기로서 배합된다: 장내 코팅된 정제(tablet), 많은-미립자 또는 많은 층으로된 정제(tablet) 또는 캡슐; 젤라틴, 부드러운 젤라틴 또는 이의 동등한 것; 비닐 또는 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate) 또는 이의 동등한 것; ACRYL-EZE™ SURETERIC™ NUTRATERIC™®, PHTHALAVI®. (Colorcon, Inc. Harleysville, PA); 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose)(HPMC), 높은 점도 등급 HPMC, 또는 최고 높은-점도 등급 HPMC; 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone(PVP)) 또는 PVP-K90; 셀룰로오스, 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스(microcrystalline cellulose(MCC)), 메틸셀룰로오스, 하이드록시 메틸셀룰로오스, 하이드록시 프로필 메틸셀룰로오스(methylcellulose(HPMC)), 또는 에틸 셀룰로오스; 에틸 아크릴레이트 공중합체, 폴리(메트)아크릴레이트(poly(meth)acrylate), 예를 들면 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B, 메틸 메타크릴산(methyl methacrylate) 및/또는 4차 암모늄 기를 가지는 메타크릴산 에스테르; EUDRAGIT® RL PO™; EUDRAGIT® RL 100™(Evonik Industries AG, Essen, Germany).
- [0059] 대안적 실시형태에서, 상기 지연된 또는 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)은 하기를 포함한다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트(polyvinyl acetate phthalate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(cellulose acetate trimellitate), 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 헥사하이드로프탈레이트, 셀룰로오스 프로피오네이트(propionate) 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 말리에이트(maleate), 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트(propionate), 메틸메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate)의 공중합체(copolymer), 메틸 아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트 및 메타크릴산의 공중합체, 메틸비닐 에테르(methylvinyl ether)와 말레익 무수물(maleic anhydride)의 공중합체, 에틸메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트-클로로트리메틸암모늄 에틸 아크릴레이트 공중합체(ethyl methacrylate-methylmethacrylate-chlorotrimethylammonium ethyl acrylate copolymer), 천연레진(natural resins), 제인(zein), 셸락(shellac), 코팔 콜로포리움(copal collophorium) 또는 아크릴 공중합체(acrylic copolymer), 또는 임의의 조합 또는이의 혼합물.
- [0060] 대안적 실시형태에서, 상기 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating), 마이크로캡슐화 또는 피막형성(encapsulation)은 지연-배출 코팅(coating)을 포함하거나 추가적으로 포함하고, 선택적으로 지연-배출 코팅은 글리세틸모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 스테아르산(stearic acid), 팔미르산(palmitic acid), 글리세틸 모노팔미테이트(glyceryl monopalmitate), 세틸 알코올(cetyl alcohol), 셸락, 제인(zein), 에틸셀룰로오스(ethylcellulose), 아크릴 레진(acrylic resin), 셀룰로오스 아세테이트 또는 실리콘 일라스트로머(silicone elastomer) 또는 임의의 조합 또는 이의 혼합물과 혼합된 왁스(wax)를 포함한다.
- [0061] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 추가적으로 수용성 염(water-soluble salt)을 포함하고, 대안적으로 염은 칼슘 염, 칼슘 카보네이트, 칼슘 아세테이트, 시트레이트 염, 칼슘 시트레이트, 마그네슘 염, 마그네슘설페이트(magnesium sulphate), 마그네슘 시트레이트, 단일염기(monobasic) 소듐포

스페이트, 이염기(dibasic) 소듐포스페이트, 및/또는 삼염기 (tribasic) 소듐포스페이트, 마그네슘 포스페이트, 소듐 염, 소듐설페이트(sodium sulphate), 소듐 클로라이드, 소듐 글루코네이트, 소듐 시트레이트, 소듐 아스파르테이트, 포타슘 염, 포타슘 글루코네이트, 포타슘 타르테이트, 포타슘 클로라이드, 아세테이트 염, 아디파테 염, 알기네이트 염, 아스파르테이트 염, 벤조에이트 염, 벤젠설포네이트 염, 비설페이트 염, 부티레이트 염, 캄포레이트 염, 캄포르 설포네이트 염, 디글루코네이트 염, 글리세로포스페이트 염, 헤미설페이트 염, 헵타노에이트 염, 헥사노에이트 염, 푸마레이트(fumarate) 염, 하이드로클로라이드 염, 하이드로브로마이드 염(hydrobromide salt), 하이드로아이오다이드 염(hydroiodide salt), 2- 하이드록시에탄설포네이트(hydroxyethansulfonate) (isothionate) 염, 락테이트 염, 말리에이트 염(maleate salt), 메탄 설포네이트(methane sulfonate)염, 니코티네이트(nicotinate) 염, 2-나프탈렌 설포네이트(naphthalene sulfonate) 염, 옥살레이트(oxalate) 염, 팔미토에이트(palmitoate) 염, 펙티네이트(pectinate) 염, 펄설페이트(persulfate) 염, 3-페닐프로피오네이트(3-페닐프로피오네이트(propionate)) 염, 피크레이트(picrate) 염, 피발레이트(pivalate) 염, 프로피오네이트(propionate) 염, 숙시네이트 염(succinatesalt), 타르테이트 염, 티오시아네이트(thiocyanate) 염, 포스페이트 염, 글루타메이트(glutamate) 염, 바이카보네이트염, p-톨루엔설포네이트 염, 언디카노에이트 염, 또는 임의의 동등 한 염, 또는 "Handbook of Pharmaceytical Salts:, Properties, Selection 및 Use", Weinheim, N.Y.: VHCA; Wiley-VCH, 2002에서 설명된 임의의 염, 또는 이의 임의의 혼합물로 구성된 염을 포함한다.

[0062] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 인간 또는 동물 사용을 위한 조제, 약학적 또는 제제로서 제작되고(manufactured), 표지되거나(labeled) 제조되고(formulated), 여기서 선택적으로 동물 사용은 가축 사용(veterinary use)을 위한 것이다.

[0063] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 분말, 동결건조된 또는 냉동-건조된 상품, 액체, 현탁액, 스프레이, 젤, 하이드로겔, 젤탭(geltab), 반고체(semisolid), 정제(tablet), 라진지(lozenge), 향주머니(sachet) 또는 캡슐로 제작되고, 표지되거나 제조된다; 또는 식품, 음료수, 요거트, 캔디, 롤리팝(lolly) 또는 페스트(paste)로서 제작되고, 표지되거나 제조된다.

[0064] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 소포제, 계면활성제, 윤활유, 산 중화제, 마커, 세포 마커 및/또는 조영제를 추가적으로 포함하고, 선택적으로 계면활성제는 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane) 및 실리카 젤, 또는 동등한 것의 시메티콘(simethicone) 또는 임의의 혼합물을 포함하고, 선택적으로 상기 윤활유는 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate), 히알루론산, 글리세롤 및/또는 실리콘을 포함하고, 및/또는 윤활유는 캡슐화 물질을 포함하고, 여기서 상기 캡슐화 물질은 조성물의 조제를 위한 캡슐 또는 커캡커버링으로서 작용하고; 또는 여기서 소포제는 실리콘 및/또는 글리세롤을 포함하고, 및 선택적으로 산 중화제는 트로메타민(tromethamine), 메글루민(meglumine), 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 또는 이의 임의의 조합을 선택적으로 포함하는 수용성 산 중화제를 포함하고, 또는 산 중화제는 마그네슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드, 디하이드록시 알루미늄 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 및 이의 임의의 조합을 선택적으로 포함하는 비수용성산 중화제를 포함한다.

[0065] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 항생물질 또는 항균제는 리파마이신(rifamycin) 또는 리팍시민(rifaximin)으로서 무시해도 될 정도의 시스템 흡수에 기인한 창자에 국소적으로 활성을 제공하는 비흡수 항생물질(nonabsorbable antibiotic)과 같이 내강(lumen)으로부터 흡수되지 않는다. 항균제 또는 항생물질은 하나 이상의: 글리코펩타이드 항생물질, 여기서 선택적으로 글리코펩타이드 항생물질은 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin)(예, TAROOCID™, 테라반신(telavancin)(예, VIBATIV™), 벨로마이신(bleomycin)(예, BLENOXANE™), 라모플라닌(ramoplanin) 또는 데카플라닌(decaplanin); 페니실린(penicillin)(예, 페니실린(penicillin) G, 프로카이네(procaine) 페니실린(penicillin), benzathine 페니실린(penicillin) 또는페니실린(penicillin) V), 매크롤라이드(macrolide) (예, 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin) (예, DYNABAC™, 록시트로마이신(roxithromycin) (예,

XTHROCIN™ ROXL-150™ ROXO™ SURLID™, 테리트로이신(telithromycin) (예, KETEK™) 또는 ZITHROMAX™, AZITHROCIN™와 같은 아지트로마이신(azithromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem) (예, 이미페넴(imipenem), MONAN™ MERONEM™와 같은 메로페넴(meropenem), 모노박탐(monobactam), 린코사미드(lincosamide) 또는 클리다마이신(clindamycin)(예, DALACI™, 퀴놀론(quinolone)(예, 플루오로퀴놀론(quinolone)), 설펜아미드(sulphonamide), 밋/또는 프라디신(fradicin) (예, NEOBIOTIC™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합. 상기 항균제(antimicrobial) 또는 항생물질(antibiotic)은 하나 이상의 아미노글리코시드(aminoglycoside) 항생물질(antibiotic) (예, 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin) 및/또는 카나마이신(kanamycin)), 암페니콜(amphenicol), 안사마이신(ansamycin), 베타-락탐(β -lactam), 카르바페넴(carbapenem), 세팔로스포린(cephalosporin), 세파마이신(cephamycin), 모노박탐(monobactam), 옥사세팜(oxacephem), 린코사미드(lincosamide) 항생물질(antibiotic) (예, 클리다마이신(clindamycin), lincomycin), 크롤라이드(macrolide) 항생물질(antibiotic) (예, 아지트로마이신(azithromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin), 에리트로마이신(erythromycin)), 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic) (예, 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin), 텔라반신(telavancin), 벨로마이신(bleomycin), 라모플라닌(ramoplanin) 및/또는 데카플라닌(decaplanin)), 폴리펩타이드 항생물질(예, 액티노마이신 D와 같은 액티노마이신(actinomycin); 박시트라신(bacitracin); 박시트라신(bacitracin), 테트라사이클린(tetracycline), 또는 2,4-디아미노피리미딘계 항생물질(antibiotic), 클라팜신 (클레어포르민(clairformin), 클라비포름(claviform), 엑스펜신(expansin), 클라바틴(clavatin), 엑스펜신(expansin), 기간틴(gigantin), 루코핀(leucopin), 파툴린(Patulin) 또는 파툴린(Patulin)), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합과 같은 다양한 균의 항생물질(antibiotic)을 또한 포함하여, 또는 피다족마이신(fidaxomycin), 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin), 카나마이신(kanamycin), 리팍시민(rifaximin)(예, 연장된 장의 배출(EIR) 리팍시민(rifaximin)), 예를 들면, XIFAXAN™ 또는 리팍마이신(rifamycin)(예를 들면, 리팍마이신 유도체 리팍핀(또는 리팍핀(rifampin)), 리팍부틴(rifabutin), 리팍펜틴(rifapentine) 및 리알라질(riialazil)을 포함하는), 또는 안사마이신(ansamycin), 젠다마이신(geldanamycin), 안사미토신(ansamitosin), 또는 니타족사나이드(nitazoxanide)와 같은 항-원생동물제(예, DAXON™, DEXIDEX™, KIDONAX™, MITAFAR™, PACOVANTON™, PARAMIX™), 푸라졸리돈(furazolidone)(예, FUROXONE™, DEPENDAL-M™), 나이트로이미다졸(nitroimidazole) 또는 메트로니다졸(metronidazole)(예, 5-나이트로이미다졸(5-nitroimidazole), FLAGYL™), 니푸록사지드(nifuroxazide)(예, AMBATROL™, ANTINAL™, BACIFURANE™, DIAFURYL™) 또는 비스무쓰(bismuth)(예, 비스무쓰서브살리클레이트(bismuth subsalicylate))일 수 있거나 또는 포함한다.

[0066] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 콜히친(colchicine) 또는 이의 동등한 것을 추가적으로 포함한다.

[0067] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 항-염증제를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 염증제는 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™), 메살라진(메살라민(예, ASACOL™ 또는 LIALDA™) 또는 5-아미노살리실산(5-ASA)로 알려진), 설파살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™, 또는 SULAZINE™), 및/또는 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함하거나 이고,

[0068] 여기서, 대안적으로 임의의 상기 대안적 실시형태는 일(days) 당 약 90 내지 1000 mgm에서 투여될 수 있다.

[0069] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 섬유 상품을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 섬유는 금불초(psyllium) 또는 an 이스파그홀라(ispaghula) 또는 이의 동등한 것을 포함한다.

[0070] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 프로키네틱제(prokinetic agent)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 프로키네틱제는 시사프라이드(cisapride)(예, PREPULSID™, PROPULSID™), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리드(prucalopride)(예, RESOLOR™, RESOTRAN™), 메토크롤로프라마이드

(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone)(예, MOTILIUM™, MOTILLIUM™ OTIORM COSTI™, NOMIT™) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함한다.

[0071] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 설페이트(sulphate)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 설페이트는 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 소듐 피코설페이트(sodium picosulphate) 또는 동등한 것, 포타슘설페이트(potassium sulphate) 또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate) 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함한다.

[0072] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 포스페이트를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 포스페이트는 소듐포스페이트 또는 이의 동등한 것을 포함한다.

[0073] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 완화제(laxative)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 완화제는 비스아코딜(bisacodyl)(예, DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHEN™, CORRECTOL™), 도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia) 또는 프랑굴라(frangula), 파라핀 오일 또는 이의 동등한 것 또는 이의 조합을 포함한다.

[0074] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 비삼투성 설사약(purgative)을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 비삼투성 설사약(purgative)은 하나 이상의 콜히친(colchicine), 미네랄 오일, 알로에, 비스아코딜(bisacodyl), 소듐 피코설페이트(sodium picosulfate), 카산트라놀(casanthranol), 카스카라(cascara), 피마자유, 단트론(danthron), 데히도로콜산(dehydrocholic acid), 페놀프탈레인(phenolphthalein), 센노시드(sennoside), 도쿠세이트(docusate), 베타니콜(bethanachol), 미소프로스톨(misoprostol), 시사프라이드(cisapride), 노르시사프라이드(norcisapride), 파라핀, 라인(rhein), 및/또는 테가세로드(tegaserod)을 포함하고; 및/또는 선택적으로 메틸셀룰로오스, 소듐(carboxymethyl cellulose), 브란(bran), 금불초(psyllium), 스테르쿨리아(sterculia), 및/또는 테스트아 이스파그홀라(testa ispaghula)을 포함하는 적어도 하나의 벌크-형성 설사약(purgative)을 추가적으로 포함한다.

[0075] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 항-마약제(anti-narcotic agent) 및/또는 중성 자극제(neural stimulant)를 추가적으로 포함한다: 여기서 선택적으로 항-마약제는 날록손 하이드로클로라이드(naloxone hydrochloride)(예, NARCAN™, NALONE™, NARCANTI™)(예, 예를 들면, 유닛 복용량 당 약 20 내지 50 mgm에서 투여), 날트렉손(naltrexone)(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™), 메틸날트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 또는 동등, 및 선택적으로 중성 자극제(neural stimulant)는 네오스티그마인(neostigmine), 피소스티그마인(피리도스티그마인(pyridostigmine)), 피리도스티그마인(pyridostigmine) 또는 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide)을 포함한다.

[0076] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 산 억제제(acid suppressant), 제산제(antacid) 및/또는 양성자 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 산 억제제는 H₂ 수용체 길항제이고, 여기서 선택적으로 H₂ 수용체 길항제는 시메티딘(cimetidine)(예, TAGAMET™), 라니티딘(ranitidine)(예, ZANTAC™), 또는 동등한 것이고, 여기서 선택적으로 양성자 펌프 억제제는 오메프라졸(omeprazole)(예, LOSEC™, ANTRA™, GASTROLOC™, MOPRAL™, OMEPRAL™, PRILOSEC™), 에사메프라졸(esameprazole)(예, NEXIUM™), 판토프라졸(pantoprazole)(예, SOMAC™, TECTA™, PANTOLOC™, PROTIUM™, PROTONIX™) 및 동등한 것이다.

[0077] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 하나 이상의 프로바이오틱스(probiotics)

를 추적적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 프로바이오틱은 배양되거나 대변(stool)-추출된 미생물 또는 박테리아, 또는 박테리아 구성요소를 포함하고, 선택적으로 박테리아 또는 박테리아 구성요소는 의간균류(*Bacteroidetes*), 피프미커트(*Fifmicutes*), 락토바실리(*Lactobacilli*), 비피도(*Bifidobacteria*), E coli, 스트렙페칼리스(*Strep fecalis*) 및 동등한 것을 포함하거나 유래된다:

[0078] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 삼투성 완화제(LAXATIVE)를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 삼투성 완화제(osmotic laxative)는 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol)을 포함하고, 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))은 PEG 3350, 또는 MIRALAX™이다.

[0079] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 아편 억제제 또는 아편 길항제를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 아편억제제 또는 아편 길항제는 메틸나트렉손 브로마이드(methylnaltrexone bromide), skfxmfprwhs(naltrexone)(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™), 또는 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide)이다.

[0080] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 바이오필름 파괴 화합물(BioFilm Disrupting Compound)을 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 바이오필름 파괴 화합물은 효소, 데옥시리보뉴클레아제(deoxyribonuclease(DNase)), N-아세틸시스테인, 알기네이트 리아제(alginate lyase), 글리코시드 하이드롤라제 디스페르신 B(glycoside hydrolase dispersin B); 쿼럼-민감 억제제(Quorum-sensing inhibitors), 예를 들면, 리보핵산 III 억제 펩타이드(ribonucleic acid III inhibiting peptide), 살바도라 페르시카 추출물(*Salvadora persica* extracts), 컴피텐스-자극 펩타이드(Competence-stimulating peptide), 파툴린(Patulin) 및 페니실산(penicillic acid); 펩타이드- 카텔리시딘-유도 펩타이드(cathelicidin-derived peptides), 작은 용해 펩타이드(small lytic peptide), PTP-7, 니트릭 옥사리드, 네오-에멀전(neo-emulsions); 오존, 용해박테리오파지(lytic bacteriophages), 락토페린(lactoferrin), 자일리톨 하이드로젤, 합성 철환제(synthetic iron chelators), 크랜베리(cranberry) 구성요소, 커큐민(curcumin), 은나노입자(silver nanop물건 s), 아세틸-11-케토-β-보스웰산(Acetyl- 1 l-keto-β-boswellic acid(AKBA)), 원두커피(barley coffee)구성요소, 황생균(probiotics), 시네펡긴(sinefungin), S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine), S-아데노실-호모시스테인(S-adenosyl-homocysteine), 델리시푸라노네(Delisea furanones), N-설포닐 호모세린 락톤스(N-sulfonyl homoserine lactones) 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0081] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 분산제, 완충제, 감미료제, 쓴맛억제(debittering)제, 착향료, pH 안정제, 산성화제, 방부제, 감미억제제 및/또는 착색제를 추가적으로 포함한다.

[0082] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 비타민, 미네랄 및/또는 식이 보충제를 추가적으로 포함하고, 여기서 선택적으로 비타민은 티아민(thiamine), 리보플라빈(riboflavin), 니코틴산(nicotinic acid), 판토텐산(pantothenic acid), 피리독신(pyridoxine), 비오틴(biotin), 엽산(folic acid), 비타민 B₁₂, 리포산(lipoic acid), 아스코르빈산(ascorbic acid), 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E, 비타민 K, 콜린(choline), 카르니틴(carnitine), 및/또는 알파, 베타 및/또는 감마 카로틴(carotene)을 추가적으로 포함한다.

[0083] 본 발명은 하기를 포함하는 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다: 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질(antibiotic) 또는 적어도 2개의 항생물질(antibiotic), 여기서 선택적으로 상기 항생물질의 하나 또는 양쪽 또는 모두는 비흡수하는 항생물질, 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 겐타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin) (예, XIFAXAN™) 및/또는 반코마이신

(vancomycin);

- [0084] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질(예, 비흡수하는 항생물질(antibiotic), 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 겐타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin), 예를 들면, XIFAXAN™) 및 콜히친(colchicine);
- [0085] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항생물질 (예, 비흡수하는 항생물질, 예를 들면, 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 겐타마이신(gentamycin), 리팍시민(rifaximin)) 및 산 억제제(acid inhibitor), 여기서 선택적으로 비소작틴, 항생물질 및 산 억제제 조합은 비소작틴(bisoxatin), 리팍시민(rifaximin) 및 오메프라졸(omeprazole)을 포함하고;
- [0086] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 프로바이오틱 및 발살라지드;
- [0087] 비소작틴(bisoxatin) 및 리팍시민(rifaximin) 및 발살라지드이고;
- [0088] 여기서 선택적으로 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.
- [0089] 본 발명은 하기를 포함하는 소아과 암시(pediatric indication)를 위한 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:
- [0090] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항-염증 제;
- [0091] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등, 및 an 올살라진 (예, DIPENTUM™); 또는
- [0092] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 발살라지드 (예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 4 및 5-아미노-살리실레이트, 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™) 또는 설파살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™, 또는 SULAZINE™),
- [0093] 여기서 선택적으로 상기 조성물은 씹을 수 있는(chewable lolly(롤리팝)), 캔디, 아이스(ice), 아이스크림 또는 요거트로서 제조되고,
- [0094] 및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출로서 제조된다.
- [0095] 본 발명은 하기를 포함하는 마약(narcotic) 사용(마약으로 사용 또는 후에 사용) 암시를 위한 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:
- [0096] 비소작틴(bisoxatin), 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 마약 억제제 또는 마약 길항제;
- [0097] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 메틸나트렉손 브로마이드;
- [0098] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 나트렉손(예, REVIA™, DEPADE™, VIVITROL™); 또는
- [0099] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide).
- [0100] 본 발명은 하기를 포함하는 파킨슨 병(파킨슨 병(Parkinson's disease)) 암시를 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:
- [0101] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 완화제(LAXATIVE); 및, 항생물질(antibiotic);
- [0102] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 콜히친(colchicine); 및, 항생물질; 또는,
- [0103] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 콜히친; 및, 반코마이신(vancomycin),
- [0104] 및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.
- [0105] 본 발명은 하기를 포함하는 급성 변비(constipation)를 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:

- [0106] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 삼투성 완화제; 및, 항생제; 또는,
- [0107] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol); 및 리팍시민, 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(PEG)는 PEG 3350, 또는 MIRALAX™,
- [0108] 여기서 선택적으로 상기 조성물은 향주머니(sachet)로서 제조되고,
- [0109] 및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연된 또는 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.
- [0110] 본 발명은 하기를 포함하는, 비특정 복통(Non-Specific abdominal pain) 증후군, 또는 통증을 위하여 제조된 조성물, 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:
- [0111] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 삼투성 완화제; 및 항생물질; 또는,
- [0112] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 삼투성 완화제; 및, 항생물질; 또는,
- [0113] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol); 및, 리팍시민(rifaximine), 여기서 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))는 PEG 3350, 또는 MIRALAX™이고;
- [0114] 여기서 선택적으로 조성물은 향주머니(sachet)로서 제조되고,
- [0115] 및 선택적으로 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.
- [0116] 본 발명은 하기를 포함하는, 변비(constipation)를 가지는 염증 창자 질병을 위하여 제조된 약학적 조성물 또는 제제를 제공한다:
- [0117] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것, 및 항-염증제; 또는
- [0118] 비소작틴, 비소작틴 아세테이트 또는 동등한 것; 및, 발살라지드(예, COLAZAL™ 또는 COLAZIDE™), 4 및 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™), 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™ 또는 설파살라진(예, AZULFIDINE™, SALAZOPYRIN™ 또는 SULAZINE™),
- [0119] 및 선택적으로 상기 약학적 조성물 또는 제제는 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.
- [0120] 본 발명은 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제의 하나 또는 조합을 포함하는 제작의 물건(article) 또는 상품, 블리스터(blister) 패키지, 뚜껑이 달린 블리스터(blisters) 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packets), 조개껍데기(clamshells), 켈반 또는 축소된 포장(shrink wraps), 또는 키트를 제공한다.
- [0121]
- [0122] 본 발명은 본 발명의 조성물, 또는 본 발명의 물건 또는 상품 또는 키트를 포함하는 약학적 조성물, 조제, 제제, 식품, 캔디, 요거트, 아이스, 아이스크림, 로젠지(lozenges), 먹이, 보충제, 식품 보충제, 첨가제 또는 식품 첨가제(food additives)를 제공하고, 여기서 선택적으로 상기 약학적 조성물, 조제 또는 제제는 액체, 현탁액, 젤, 젤탭(geltab), 반고체(semisolid), 정제(tablet), 향주머니(sachet), 라진지(lozenge) 또는 캡슐로서, 또는 장용제 제제(enteral formulation)로서 제작되고, 표지되거나 제조된다. 상기 약학적 조성물 또는 제제는 장내 코팅(coating), 또는 캡슐화 또는 많은 층으로 된 물질로 제작될 수 있다.
- [0123]
- [0124] 대안적 실시형태에서, 상기 약학적 조성물, 조제 또는 제제, 제작의 물건(articles) 또는 상품, 블리스터 포장, 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packets), 조개껍데기, 켈반 또는 수축된 포장(shrink wraps), 또는 본 발명의 키트, 또는 본 발명의 약학적 조성물, 조제 또는 제제는 제작되고, 표지되거나 제조된다:
- [0125] 변비(constipation), 기능성 변비(functional constipation), 과민성 대장 증후군(IBS)-변비, 게실증-연관된

변비(sdiverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출을 갖는 울혈(stasis with overflow) 및 당뇨 위-불완전 마비(diabetic gastroparesis), 또는 주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosiis), 만성피로(cchronic Fatigue Syndrrone(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(작은 장의 박테리아 과성장)(SIBO) 및 큰 장의 박테리아 과성장(LIBO), 만성구역질(nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는 창자 이동으로부터 속도로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 증상.

[0126] 본 발명은 하기의 개선, 치료 및/또는 예방을 위한 방법을 제공한다:

[0127] 변비(constipation), 만성변비(chronic constipation), 급성 변비(acute constipation), 기능성 변비(functional constipation), 과민성 대장 증후군 (IBS)-변비, 게실증-연관된 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비(slow-transit constipation), 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전 마비, 또는

[0128] 주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosiis), 만성피로(Chronic's Fatigue Syndrome(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증(LIBO), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 이동으로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 증상,

[0129] 하기를 포함하는, 이의 필요로 하는 개인에게: 본 발명의 조성물의 투여, 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지(blister package), 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packet), 조개껍데기(clamshell), 정반 또는 수축된 포장(shrink wrap), 또는 본 발명의 키트, 또는 본 발명의 약학적 조성물, 조제 또는 제제,

[0130] 여기서 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것은 하루 (day) 당 약 1 내지 360 mgm 사이의 복용량에서 투여되거나, 또는 하루 당 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 360 밀리그램(mg)의 복용량에서 투여되고,

[0131] 여기서 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)- 2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는동등한 것의 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20 내지 120 mgm 사이 또는 유닛 복용량 당 약 20 내지 125 mgm 사이에 있거나, 또는 상기 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 1 10, 115, 120 또는 125 mgm 사이에 있고,

[0132] 및 선택적으로 상기 캡슐, 정제(tablets), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기 동안에 장기간 하루 당 1과 6 사이로부터의 복용량(예, 유닛 복용량)섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.

[0133] 대안적 실시형태에서, 상기 변비(constipation) 또는 각통질(bloating)은 하기의 적어도 하나에서 기인한다:

[0134] 여행; 일상생활의 변화; 운동부족; 부상, 병, 노화로 인한 부동성(immobility); 탈수; 과민성 대장 증후군; 임신; 당뇨; 갑상선 기능저하증(hypothyroidism); 고칼슘혈증(hypercalcemia); 대장 또는 직장(rectum)의 암; 자궁탈출증(uterine prolapse); 질 원개의 탈출(vaginal vault prolapse); 직장탈출(rectal prolapse); 수술로부터 흉터형성; 대장 또는 직장의 부상; 파킨슨 병(Parkinson's disease); 수많은 경화(sclerosis); 뇌졸중(stroke); 치핵(hemorrhoids) 또는 항문틈새(anal fissures); 창자 움직임의 지체s; 불안(anxiety); 우울증(depression); 섭식장애(eating disorders); 및/또는강박장애(obsessive-compulsive disorder), 복강질환(coeliac disease), 근육퇴행위축(muscular dystrophy), 근육긴장퇴행위축(myotonic dystrophy), 비특정 복통(abdominal pain), 또는 신경계 증상(neurological condition) 또는 변비의 임의의 원인.

- [0135] 본 발명은 적어도 2개의 제제의 조합을 포함하는 포장 또는 키트를 제공하고, 여기서 하나의(첫 번째) 제제는 첫 번째 용기(container)(예, 병 또는 물질 팩(pack) 또는 동등한 것)에 함유되고 두 번째 제제는 두 번째 용기에 (예, 병 또는 물질 팩(pack) 또는 동등한 것)에 함유되고, 및 상기 제제는 치료 또는 섭생(regimen)의 부분으로서 순서로 취하도록 디자인되고, 여기서 환자는 두 번째 용기 내용물 전에, 본 발명의 조성물, 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지, 뚜껑이 달린 물질 또는 물질 카드(card) 또는 패킷(packet), 조개껍데기, 쟁반 또는 수축 포장(shrink wrap), 또는 본 발명의 키트, 또는 약학적 조성물, 본 발명의 조제 또는 제제를 투여되거나 또는 지시를 받는다.
- [0136] 본 발명은 본 발명의 조성물, 제작의 물건 또는 상품, 블리스터 패키지, 뚜껑이 달린 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷, 조개껍데기, 쟁반 또는 축소된 포장(shrink wrap), 또는 본 발명의 키트, 또는 약학적 조성물, 본 발명의 조제 또는 제제를 포함하는 요거트, 캔디, 롤리팝, 라진지(lozenge), 아이스, 아이스크림, 유유 또는 밀크셰이크, "차거운(frosty)", "스노우콘(snow-cone)", 또는 다른 얼음-기반 믹스(ice-based mix)를 제공한다.
- [0137] 본 발명은 변비(constipation), 기능성 변비, 만성변비, 급성변비, 과민성 대장 증후군 (IBS)-변비, 게실증 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전 마비, 또는
- [0138] 주기성구토(vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균 과다증식증(SIBO) 및 대장의 박테리아 과성장(LIBO), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는 환자 이동으로부터 혜택을 받을 수 있는 임의의 증상,
- [0139] 및 선택적으로 의약(medicament), 예를 들면, 캡슐, 정제(tablets), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기간 동안에 장기간 하루 당 1과 6 사이로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)으로 투여를 위하여 제작된다.
- [0140] 본 발명은
- [0141] 변비(constipation), 만성변비, 급성변비, 기능성 변비, 과민성 대장 증후군(IRS)-변비, 게실증 변비, 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전마비, 또는
- [0142] 주기성구토(vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균 과다증식증(SIBO) 및 대장세균과다증식증(LIBO), 만성구역질, 기능성 소화불량, 및 각통질(bloating)을포함하는 환자 이동을 속도로부터 혜택받을 수 있는 임의의 증상을 개선(ameliorating), 감소(diminishing), 치료, 차단(blocking) 또는 예방(preventing)하기 위하여,
- [0143] (a) 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제; 또는
- [0144] (b) 본 발명의 조성물, 약학적 조성물 또는 제제,
- [0145] 및
- [0146] (i) 페니실린(penicillin), 매크롤라이드(macrolide), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem), 모노박탐(monobactam), 글리코펩타이드, 린코사미드(lincosamide), 퀴놀론(quinolone), 프라디신(fradicin)(예, NEOBIOTIC™), 스트렙토스리신(streptothricin), 스트렙토마이신(streptomycin), 네오마이신(neomycin), 겐타마이신(gentamycin), 그리세인(grisein), 네오마이신(neomycin), 캔디시딘(candididin), 캔디딘(candidin), 및/또는 설펜아미드(sulphonamide)와 같은 항생물질;
- [0147] (ii) 콜히친(colchicine), 4 또는 5-아미노-살리실레이트, 올살라진, 메살라진(mesalazine)(예, LIALDA™), 아

줄피딘(azulfidine) 및/또는 발살라지드(balsalazide);

[0148] (iii) 섬유 식품 및/또는 금불초(psyllium);

[0149] (iv) 프로키네틱 제(prokinetic agent), 시사프라이드(cisapride), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리드(prucalopride), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide) 및/또는 돔페리돈(domperidone);

[0150] (v) 설페이트(sulphate), 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 포타슘설페이트(potassium sulphate) 및/또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate);

[0151] (vi) 포스페이트 및/또는 소듐포스페이트;

[0152] (vii) 완화제(LAXATIVE), 비사코딜(bisacodyl), 도쿠세이트 소듐, 폴록사머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol), 설탕, 스테르쿨리아(sterculia), 프랑굴라(frangula) 및/또는 과라판 오일;

[0153] (viii) 항-마약제, 날록손(naloxone), 날록손 하이드로클로라이드, 날트렉손(naltrexone), 메틸날트렉손, 메틸날트렉손 브로마이드, 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 날메펜(nalmefene), 사이클라조신(cyclazocine), 사이클로판(cyclorphan), 옥실로프란날로핀(oxilorphan nalorphine) 및/또는 레발로르판(levallorphan) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 임의의 혼합물;

[0154] (ix) 중성 자극제(neural stimulant), 네오스티그마인(neostigmine), 피소스티그마인(physostigmine), 피리도스티그마인(pyridostigmine) 및/또는 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide); 및/또는

[0155] (x) 산 억제제(acid suppressant), 산 역류제(산 역류(acid reflux) agent), H₂ 수용체 길항제, 시메티딘(cimetidine), 라니티딘(ranitidine), 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitor), 오메프라졸(omeprazole), 에사메프라졸(esameprazole), 판토프라졸(pantoprazole) 및/또는 제산제(antacid);

[0156] 를 포함하는 약물의 치료적 조합을 제공한다.

[0157] 본 발명은 하기의 개선, 치료 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공한다:

[0158] 변비(constipation), 기능성 변비, 과민성대장증후군(IRS)-변비, 게실증 변비, 가폐색(pseudo obstruction), 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전마비, 또는

[0159] 주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성 피로 증후군(CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증식(small intestinal bacterial overgrowth(SIBO)) 및 대장세균과다증식증식 (large intestinal bacterial overgrowth(LIBO)), 만성 구역질(nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는, 창자 이동(bowel transit) 속도로부터 혜택을 줄 수 있는 임의의 증상,

[0160] 본 발명의 약물의 치료 조합을 투여하는 것을 포함하는, 이의 필요에 있어서 개체에게

[0161] 여기서 선택적으로 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것은 하루(day) 당 약 1 내지 360 mgm 사이의 복용량으로 투여되거나, 또는 하루 당 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 360 밀리그램 (mg)의 복용량으로 투여되고,

[0162] 여기서 선택적으로 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의 유닛 복용량(unit dosage)은 유닛 복용량 당 약 20 내지 120 mgm 사이에 있거나, 또는 유닛 복용량 당 약 20 내지 125 mgm 사이에 있거나, 또는 상기 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 115, 120 또는 125 mgm이고,

[0163] 및 선택적으로 캡슐, 정제(tablet), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 또는 다른 유닛 복용량 제제는 치료기간, 예를 들면, 변비기간 동안 장기간 하루(day) 당 1과 6 사이로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.

[0164] 본 발명의 하나 이상의 실시형태의 세부사항은 하기의 설명에 있다. 본 발명의 다른 특성, 목적, 및 장점은 서술(description) 및 청구항으로부터 명백할 것이다.

[0165] 본 명세서에서 인용된 모든 문헌, 특허, 특허 출원은 모든 목적을 위하여 참고(reference)에 의해 표현되게 혼합되어 있다.

[0166] DETAILED DESCRIPTION

[0167] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 지연된 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating) 또는 피막형성(encapsulation)으로 제조된 적어도 하나의 작용제를 포함하는 지연되거나 점진적인 장내 배출을 위하여 제조된 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 LAXONALIN™, MARATANT™, TALISIT™ 또는 TASIS™ 또는 동등한 것, 및 지연되거나 점진적 장내 배출 조성물 또는 제제, 코팅(coating) 또는 피막형성(encapsulation)을 포함하는 적어도 하나의 작용제를 포함한다.

[0168] 대안적 실시형태에서 상기 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것은 하루 당 약 1 내지 360 mgm 사이의 복용량으로 투여되거나, 또는 하루 당 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90, 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350 또는 360 밀리그램 (mg)의 복용량으로 투여된다. 대안적 실시형태에서 비소작틴(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것의 유닛 복용량은 유닛 복용량 당 약 20 내지 120 mgm 사이, 또는 유닛 복용량 당 약 20 내지 125 mgm 사이에 있거나, 또는 유닛 복용량은 약 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 115, 120 또는 125 mgm 이다.

[0169] 본 발명의 실시예 캡슐은(또는 다른 유닛 복용량 제제, 예를 들면, 정제(tablet), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 등)은 치료기간, 예를 들면, 변비기간 동안 장기간 하루 당 1과 6 사이로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량)섭생(regimen)으로 투여될 수 있다.

[0170] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 변비, 기능성 변비, IBS-변비, 게실증 변비(diverticulosis-associated constipation), 가폐색, 서행성 변비, 과다유출을 갖는 울혈 및 당뇨 위-불완전마비의 제목 아래에 오는 상기 다양한 위장관(GI) 장애를 치료, 개선(ameliorating) 및/또는 예방(preventing)하기 위한 조성물 및 상기 질병 및 증상을 치료, 개선 및/또는 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[0171] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 주기성구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(Chronic Fatigue Syndrome(CFS)), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(SIBO) 및 대장세균과다증식증(LIBO), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia), 및 각통질(bloating)을 포함하는 창자 이동(bowel transit) 속도로부터 혜택 있는 증상을 나타내는 환자 또는 개인을 치료 또는 개선하기 위하여 또한 사용될 수 있다.

[0172] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 임상 결과를 얻거나 증강시키기 위하여 혼합물(combination)로서 하나, 2개 이상의 분자 또는 물질로 공동-투여되는, 특정 운반 또는 상기 분자, 비소작틴(bisoxatin) 및 동등한 것을 혼합하여 사용하는 비소작틴의 사용을 포함한다.

- [0173] 신규한 약물(medication)은 성인 및 아동 모두의 제제를 위한 만성 일용(매일 use)을 위하여 임상적으로 위치할 수 있다. 인간 변비의 심각도는 사람마다, 날마다(day to day), 및 심지어 다양한 장애의 하위 그룹 내에서조차 다양할 수 있는 것으로 주어진 자가-맞춤 용량 프로토콜로서 또한 사용될 수 있다. 변비의 심각도는 가능한 식습관, 운동, 생리주기, 관련 약물(medication), 탈수 및 여행에 기인한, 매일 기초(day to day basis) 상에서 변동을 거듭할 수 있다. 추가적으로, 상기 자가-맞춤-용량은 환자가 치료에 대한 반응의 즉각 측정일 수 있다. 치료가 환자에 줄 수 있는 대변 빈번도, 질(quality) 및 양(quantity)으로부터 배우는 것에 의해 용량을 증가 또는 감소할 수 있다. 따라서, 환자는 상기 환자의 미생물균유전체에 영향을 줄 수 있는 상기 언급된 다른 요인에 의해 종종 유도된 약물 맞춤에 의해 변비의 심각도를 자가-관리(self-manage)하는 것을 배울 수 있다.
- [0174] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 또는 방법은 작용제 비소작틴(bisoxatin) 단독, 예를 들면, 장내-코팅된 약물(medication) (예, 젤캡, 정제(tablet), 캡슐 또는 미세입자(microparticle))로서 제조되거나(또는 존재되는) (본 발명의 임의의 실시예 조성물로서), 또는 마이크로캡슐화된 상품으로서, 예를 들면, 장내 코팅(coating)에 있거나 또는 없는 향주머니(sachet)로서 포함한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명의 상기 또는 임의의 실시예 조성물은 좌약(suppository), 액체시럽 또는 관장(enema)으로서 사용될 수 있다.
- [0175] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 또는 방법은 하나 이상의 항-감염제(infective agent)을 갖는 비소작틴(bisoxatin)의 사용을 혼합하는 이중 치료이다. 예를 들면, 대안적 실시형태에서, 상기 비소작틴(bisoxatin) 화합물은 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic)(예, 반코마이신(vancomycin), 테이코플라닌(teicoplanin)(예, TARGOCID™), 텔라반신(telavancin)(예, VIBATIV™), 벨로마이신(bleomycin)(예, BLENOXANE™), 라모플라닌(ramoplanin) 또는 데카플라닌(decaplanin)과 같은), 피다족마이신(fidaxomicin)(예, DIFICID™ DIFICLIR™), 젠타마이신(gentamycin), 네오마이신(neomycin), 스트렙토마이신(streptomycin), 파라노마이신(paromomycin), 카나마이신(kanamycin), 리팍시민(rifaximin)(예, 연장된 장의 배출(EIR) 리팍시민(rifaximin)) 및 다른 리파마이신(rifamycin)(리파마이신(rifamycin) 유도체 리팜피신(rifampicin)(또는 리팜핀), 리파부틴(rifabutin), 리파펜틴(rifapentine) 및 리팔라질(rifalazil)을 포함하여), 또는안사마이신(ansamycin), 젤단마이신(geldanamycin), 안사미토신(ansamitocin), 니타족사니드(nitazoxanide) (예, DAXON™, DEXIDEX™, KIDONAX™, MITAFAR™, PACOVANTON™, PARAMIX™), 푸라졸리돈(furazolidone)(예, FUROXONE™, DEPENDAL-M™), 나이트로이미디졸(nitroimidazole) 또는 메트로니다졸(metronidazole)(예, 5-나이트로이미디졸(nitroimidazole), FLAGYL™), 니푸록사지드(nifuroxazide)(예, MBATROL™, ANTINAL™, BACIFURANE™, DIAFURYL™) 또는 비스무쓰(bismuth)(예, 비스무쓰서브살리클레이트(bismuth subsalicylate))와 같은 또는 항-원충제, 또한, 페니실린(penicillin)(예, 페니실린 G(penicillin G), 프로카이네 페니실린(procaine penicillin), 벤자틴 페니실린(benzathine penicillin) 또는 페니실린 V(penicillin V), 매크롤라이드(macrolide)(예, 에리트로마이신(erythromycin), 클라리트로마이신(clarithromycin), 다이리트로마이신(dirithromycin)(예, DYNABAC™, 록시트로마이신(roxithromycin)(예, XTHROCIN™, ROXL-150™, ROXO™, SURLID™, 테리트로이신(telithromycin)(예, KETEK™) 또는 ZITHROMAX™, AZITHROCIN™와 같은 아지트로마이신(azithromycin), 테트라사이클린(tetracycline), 세팔로스포린(cephalosporin), 카르바페넴(carbapenem)(예, 이미페넴(imipenem), MONAN™, MERONE™과 같은 메로페넴(meropenem)), 모노박탐(monobactam), 린코사미드(lincosamide) 또는 클리다마이신(clindamycin)(예, DALACIN™), 퀴놀론(quinolone)(예, 플루오로퀴놀론(quinolone)) 및/또는 설폰아미드(sulphonamide))와 같은 다양한 군의 항생물질(antibiotic)을 포함하여, 혼합될 수 있다.
- [0176] 의도하는 사용에 의존한 대안적 실시형태에서 및 일부 증상에서, 대체 효과적 조합은 하기이다: 예를 들면, 운동성 장애 및/또는 미생물균유전체의 연관된 박테리아 과성장을 부르는 비소작틴(bisoxatin) + 리팍시민(rifaximin); 매우 약하게 흡수되고 및 장기간 안전하게 줄 수 있는 비소작틴(bisoxatin) + 반코마이신(vancomycin).
- [0177] 대안적 실시형태에서, 상기 글리코펩타이드 항생물질(antibiotic), 예를 들면, 반코마이신(vancomycin)은, 하루 당 약 20 내지 500 mgm 사이에, 또는 하루 당 약 20 내지 300 mgm 사이에 투여되거나, 또는 선택적으로 하루 당

약 125 mgm 내지 3 gram으로 투여된다. 대안적 실시형태에서, 상기 반코마이신(vancomycin)은 유닛 복용량 당 약 500 mgm 사이에 투여되고, 선택적으로 하루 당 약 500 내지 2000 mgm 사이에 투여된다. 대안적 실시형태에서, 항생물질의 투여량은 하루 및 유닛 투여량 당 일상적 임상적으로 관련된 투여량으로 투여된다.

[0178]

[0179]

대안적 실시형태에서 운반 방법은 정제(tablets), 캡슐, 과립제, 장내-코팅된 또는 비코팅된, 등급된 배출 또는 대량-배출을 포함한다. 이들은 좌약(suppositories), 관장(enemas), 향주머니(sachets), 씹을 수 있는 '롤리(lolly)' 조제, 씹는 검 조제, 혀밑정제(sublingual tablets) 또는 멤브린, 액체 조제일 수 있거나 또는 특히 어린이를 위한 요거트, 초콜렛 또는 유사 식품으로 운반될 수 있다. 대안적 실시형태에서 운반 부위(delivery sites)는 경구점막(oral mucosa)으로부터 통하여 대장점막(colonic mucosa)까지 범위일 수 있고 몇가지 부위는, 예를 들면, 작은 및 큰 창자, 동시에 사용될 수 있다.

[0180]

2개 이상 작용제를 가지는 대안적 실시형태에서, 상기 제제는 공동-활성을 보유할 것이고, 상기 조합은 만약 누군가 이들을 모노-치료(mono-therapy)로서 사용하였던 것보다 더욱 효과적 임상 결과를 행할 것이다. 대안적 실시형태에서 공동-치료는 치료된 증상 및 환자의 증상에 따라 장점일 수 있다. 예를 들면, 2개 이상 작용제의 효과는 부작용을 최소화하기 위하여 약물(medication)이나 낮은 농도로 존재될 수 있다. 또한, 몇 가지 구성요소는 상이한 기전으로부터 변비(constipation) 및 자체의 복잡성 상에서 행할 수 있다. 상기는 서행(slow transit)뿐만 아니라 통증(pain), 고창증(bloat), 구역질(nausea) 및 절박(urge) 손실을 포함한다. 이러한 접근은 가능한 많은 기전 및 증상을 덮기 위하여 단일 약물에 의해 보유되지 않은 몇가지 약물 효과를 등록한다. 예를 들면, 일실시형태에서, 항생물질(antibiotic)과 혼합된 비소작틴(bisoxatin)은 운동성 장애뿐만 아니라 박테리아 과성장을 종종 부르고 메탄 생성 및 고창증을 결과를 가져온다(예를 들면, Pimentel et al. (2006) Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 290G: 1089-5를 참조하시오). 임의의 항생물질(antibiotic)은 대안적 실시형태에서 사용될 수 있으나, 일부 증상 및 환자를 위하여 바람직한 선택은 내강(lumen)으로부터 흡수되지 않는 제제(예, 약물(medication))을 포함한다.

[0181]

대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들면, 변비(constipation), 주기성 구토(cyclic vomiting), 역류성 식도염(reflux oesophagitis), 자폐증 장질환(autism enteropathy), 고창(flatulence), 구취(halitosis), 만성피로(만성의 Fatigue 증후군) (CFS), 각통질(bloating), 직장신경통(proctalgia fugax), 소장세균과다증식증(SIBO) 및 대장세균과다증식증(LIBO), 만성구역질(chronic nausea), 기능성 소화불량(functional dyspepsia) 및/또는 각통질(bloating)의 치료, 개선 또는 예방을 위하여, 자체의 치료적 효과, 예를 들면, 자체의 운동성 효과를 보완하는 다른 작용제와 혼합된 비소작틴의 사용을 포함한다. 대안적 실시형태에서 상기 다른 작용제(비소작틴(bisoxatin)과 조합으로 사용되는)는, 예를 들면, 콜히친(colchicine), 4 및 5-아미노-살리실레이트, 올살라진(예, DIPENTUM™)와 같은 항-염증제, 메살라진(mesalazine)(메살라민 또는 5-아미노살리실산(5-ASA), 예를 들면, ASACOL™ 또는 LIALDA™으로 또한 알려진), 설파살라진(예, AZULFIDINE™ SALAZOPYRIN™ 또는 SULAZINE™), 및 발살라지드를 포함한다. 상기 모든 대안적 실시형태는 하루 당 약 90 내지 1000 mg으로 투여될 수 있다.

[0182]

대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들면: 다양한 섬유 상품(예, 금불초(PSYLLIUM) 또는 이사파그홀라(ispaghula))를 포함하는; 프로키네틱 제(위프로키네틱 제, 위키네틱 또는 프로키네틱), 예를 들면, 시사프라이드(cisapride)(예, PREPULSID™, PROPULSID™), 모사프라이드(mosapride), 프루칼로프리드(prucalopride)(예, RESOLOR™, RESOTRAN™), 메토크롤로프라마이드(metoclopramide), 및 돔페리돈(domperidone)(예, MOTILIUM™, MOTILLIUM™, MOTINORM COSTI™, NOMIT™)를 포함하는; 설페이트(sulphate)(예, 소듐설페이트(sodium sulphate), 피코설페이트(picosulphate), 포타슘설페이트(potassium sulphate) 또는 마그네슘설페이트(magnesium sulphate)); 포스페이트(예, 소듐포스페이트)를 포함하는 하나 이상의 작용제(비소작틴(bisoxatin)과 조합으로 사용되는)로 혼합된 비소작틴(bisoxatin)의 사용을 포함한다.

[0183]

대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 완화제(laxative), 예를 들면, 비스아코딜(bisacodyl)(예, DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHEN™, 또는 CORRECTOL™), 도쿠세이트 소듐(docusate sodium), 폴록사

머(poloxamer), 센노시드(sennoside), 락툴로오스(lactulose), 소르비톨(sorbitol) 및/또는 설탕, 스테르쿨리아(sterculia)/프랑굴라(frangula), 파라핀 오일, 등으로 혼합된 비소작틴의 사용을 포함한다.

- [0184] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 항-마약제(예, 날록손 하이드로클로라이드(naloxone hydrochloride)(예, NARCANTTM, NALONETM, NARCANTITM), 예를 들면, 유닛 복용량 당 약 20 내지 50 mgm으로 투여될 수 있는), 날트렉손(naltrexone)(예, REVIATM, DEPADETM, VIVITROLTM), 메틸날트렉손 브로마이드(methylrialtrexone bromide), 날메펜 글루쿠로니드(nalmefene glucuronide), 등으로 혼합된 비소작틴의 사용을 포함한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 중성 자극제(neural stimulant), 예를 들면, 네오스티그마인(neostigmine)(예, PROSTIGMINTM, VAGOSTIGMINTM), 피소스티그마인(pyridostigmine), 피리도스티그마인(pyridostigmine), 및 피리도스티그마인 브로마이드(pyridostigmine Bromide)로 혼합된 비소작틴의 사용을 포함한다.
- [0185] 상기 비소작틴(bisoxatin)은 산 역류(acid reflux)가 변비에 일반적인 것처럼 산 억제제(acid suppressants)로 또한 혼합될 수 있고, 대안적 실시형태에서 상기 제제는 H₂ 수용체 길항제, 예를 들면, 시메티딘(cimetidine)(예, TAGAMETTM), 라니티딘(ranitidine)(예, ZANTACTM) 및 다른 것들, 및/또는 양성자 펌프 억제제(Proton Pump Inhibitors), 예를 들면, 오메프라졸(omeprazole)(예, LOSECTM, ANTRATM, GASTROLOCTM, MOPRALTM, OMEPRALTM, PRILOSECTM) 및 에사메프라졸(esameprazole)(예, NEXIUMTM), 판토프라졸(pantoprazole)(예, SOMACTM, TECTATM, PANTOLOCTM, PROTIUMTM, PROTONIXTM) 및 다른 것들, 및 다양한 제산제(antacids)를 포함한다.
- [0186] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들면, 배양되거나 또는 대변(stool)-추출된 하나 이상의 프로바이오틱스(probiotics)로 혼합된 비소작틴의 사용을 포함한다. 다양한 박테리아 구성요소는 박테로이데스(*Bacteroidetes*), 후벽균(*Firmicutes*), 락토바실리(*Lactobacilli*), 비피도박테리아(*Bifidobacteria*), *E. coli*, 스트렙페칼리스(*Strep fecalis*) 및 이외의 것을 포함하여, 사용될 수 있다. 상기는 메타노젠(methanogens), 클로스트리디아(*Clostridia*) 및 다른 기여 원인 박테리아 편리공생(commensals) 및 병원체(pathogens)를 억제에서 기능할 수 있다.
- [0187] 본 발명의 조성물 및 방법의 대안적 실시형태에서, 모든 구성요소는 0.001 mg로부터 500 grams까지의 범위의 양으로 투여될 수 있다.
- [0188] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 낮은 약물복용량으로 운반하지만 매우 큰 활성 전파에 사용될 수 있다. 상기 실시형태에서, 상기 비소작틴(bisoxatin)은 군에 열거된 기존의 임의의 구성요소로 혼합될 수 있다: 예를 들면, 비소작틴(bisoxatin) + 2 항생물질(antibiotics), (예, 리팍시민(rifaximin)+반코마이신(vancomycin)); 비소작틴(bisoxatin) + 항생물질(antibiotic) + 콜히친(colchicine); 비소작틴(bisoxatin) + 항생물질(antibiotic) + 산 억제제(예, 비소작틴(bisoxatin) + 리팍시민(rifaximin) + 오메프라졸(omeprazole)); 또는, 비소작틴(bisoxatin) + 프로바이오틱스 + 발살라지드; 비소작틴(bisoxatin) + 리팍시민(rifaximin) + 발살라지드. 대안적 실시형태에서, 상기 콜히친(colchicine)은 하루(day) 당 약 0.5 내지 6 mgm 사이의 유닛 복용량에서 투여된다.
- [0189] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 특정 증상, 환자 집단, 원하는 임상결과, 등을 적합하도록 만드는 조합으로서 제조된다. 예를 들면:
- [0190] - 소아 조치(Pediatric indication): 씹을 수 있는 롤리 또는 요거트로서 활용으로서 비소작틴(bisoxatin) + 울살라진.
- [0191] - 마약 사용 조치: 비소작틴(bisoxatin) + 메틸날트렉손 브로마이드.
- [0192] -파킨슨 병(Parkinson's Disease) 조치: 이소작틴(isoxatin) + 콜히친(colchicine) + 반코마이신(vancomycin).

- [0193] - 급성 변비(constipation), 예를 들면, 응급실에서 - 비소작틴(bisoxatin) + 소르비톨(sorbitol)의 향주머니(sachet)로서.
- [0194] - 비특정 복통(abdominal pain) 증후군 - 비소작틴(bisoxatin) + 소르비톨(sorbitol) + 리팍시민(rifaximine).
- [0195] - 변비가 있는 염증 창자 질병 - 비소작틴(bisoxatin) + 발살라지드.
- [0196] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 낮은 투여량(low dosages)의 비소작틴(bisoxatin)을 사용한 조성물 및 방법을 제공한다. 대안적 실시형태에서, 상기 "low" 투여량의 비소작틴(bisoxatin)은 투여량 당 약 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, 0.60, 0.70, 0.80, 0.90, 1.0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 45, 50, 55 내지 60 밀리그램 (mg)보다 적다. 만니톨(mannitol), 소르비톨(sorbitol) 및/또는 락툴로오스(lactulose), 또는 동등한 것과 같은 설당은 완하제(LAXATIVE) 작용을 증강할 수 있다.
- [0197] 대안적 실시형태에서, 실리콘은 탄소, 수소, 산소 또는 다른 화학적 요소와 함께 실리콘(silicon)을 포함하는 중합체를 포함하여 본 발명의 제제 또는 조제로 사용된다. 일측면에서, 글리세롤과 혼합하는 젤라틴 캡슐이 사용된다; 이들은 윤활유 및 소포제(defoamer)로서 추가적으로 보조할 수 있다.
- [0198] 본 발명의 실시예 캡슐(또는 다른 유닛 복용량 제제, 예를 들면, 정제(tablets), 향주머니(sachets), 젤탭(geltabs), 로젠지(lozenges) 등)은 개인의(예, 환자) 필요를 위하여 요구되는 것처럼, 예를 들면, 변비, 또는, 또는 조정된 수 또는 유닛 투여량, 또는 총 투여량을 위하여 장기간 하루 당 1과 6 사이(예, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 유닛 복용량 제제로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)에서 투여될 수 있다.
- [0199] 예를 들면, 변비에 걸거나 고창증 환자에서 캡슐(또는 다른 유닛 복용량 제제) 숫자는 증가될 수 있다- 및 일 실시형태에서, 환자에 의해 실제 조제 동안에 행하여지고, '등급된-투여량' 개념을 혼합한다. 연약하고 빈번한 움직임을 가지는 환자에서는 이들은 숫자를 감소시킬 수 있다. 캡슐을 복용하는 환자에 의해 소화되는 유동체의 유형은 환자의 자유재량으로 할 수 있다(예, 차, 무설탕 코크(Diet Coke), 물, 설탕-없는 주스 또는 음료수).
- [0200] 일 실시형태에서, 본 발명은 개인의(예, 환자) 필요를 위하여 요구되는 것과 같이, 예를 들면, 변비, 또는, 또는 조정된 수 또는 유닛 투여량, 또는 총 투여량을 위하여 장기간 하루 당 1과 6 사이(예, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 유닛 복용량 제제로부터의 복용량 (예, 유닛 복용량) 섭생(regimen)에서 투여를 위하여 캡슐화된 (또는 비교할 만한 유닛 복용량 제제, 예를 들면, 젤탭(geltab)에서 제작)되는 건조 조성물을 제공한다.
- [0201] **비소작틴(bisoxatin)**
- [0202] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 비소작틴(bisoxatin)(또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2#-벤조[b][1,4]옥사진-3(4#)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것을 포함하는 조성물을 제공한다. 대안적 실시형태에서, 본 발명의 제제 또는 조성물은 약 10 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 5 이상 그램(g) 사이의 비스아코딜(bisacodyl), 또는 약 75, 80, 85, 90 또는 100 mg 내지 약 150 내지 200 mg (예, 정상환자를 위하여)사이의 비스아코딜(bisacodyl), 또는 변비에 걸린 환자를 위하여 약 100, 1 10, 120, 130, 140 또는 150 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 4.5 g 이상 사이의 비스아코딜(bisacodyl)을 포함한다.
- [0203] 대안적 실시형태에서, 상기 비소작틴(bisoxatin)은 LAXONALIN™, MARATAN™, TALISIS™, TASIS™이다.
- [0204]

[0205] 추가 선택 성분(Additional Optional Ingredients)

[0206] 비스아코딜(bisacodyl)

[0207] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 비스아코딜(bisacodyl), 또는 피리딘-2-일메탄디일)디벤젠-4,1-디일디아세테이트(pyridin-2-ylmethanediyl)dibenzene-4,1-diyl diacetate), 또는 4,4'-(피리딘-2-일메틸렌)비스(4,1-페닐렌)디아세테이트 (4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(4,1-phenylene) diacetate), 또는 생물학적 등가성 디페닐메탄(diphenylmethane)을 추가적으로 포함하는 조성물을 제공한다. 대안적 실시형태에서, 비스아코딜(bisacodyl) 또는 생물학적 등가성 디페닐메탄은 약 25 mg, 24 mg, 23 mg, 22 mg, 21 mg, 20 mg, 19 mg, 18 mg, 17 mg, 16 mg, 15 mg, 14 mg, 13 mg, 12 mg, 11 mg, 10 mg, 9 mg, 8 mg, 7 mg, 6 mg, 5 mg, 4 mg, 3 mg, 2 mg 또는 1 mg 이하에서 또는 적게 제조되거나, 또는 투여량 당 약 1과 25 mg 사이에 있다.

[0208] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 제제 또는 조성물은 약 10 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 5 이상 그램(g)사이의 비스아코딜(bisacodyl), 또는 약 75, 80, 85, 90 또는 100 mg 내지 약 150 내지 200 mg 사이의(예, 정상환자를 위하여) 비스아코딜(bisacodyl), 또는 변비에 걸린 환자를 위하여 약 100, 110, 120, 130, 140 또는 150 mg 내지 약 1, 2, 3, 4 또는 4.5 g 이상 사이의 비스아코딜(bisacodyl)를 포함한다.

[0209] 일실시형태에서, 비스아코딜(bisacodyl) 또는 생물학적 등가성 디페닐메탄은 하루에 넓게 퍼진 약 10 mg의 최종 복용량에서 본 발명의 조제에서 사용된다; 상기는 부작용이 일어나는 임의의 피크 복용량 수준을 줄일 수 있고 현재 추천되는 것보다 더욱 낮은 농도의 비스아코딜(bisacodyl)로 장(gut)을 노출시킨다. 따라서, 경련 또는 부작용의 잠재성은 상기 제제로 최소화된다.

[0210] 대안적 실시형태에서, 상기 비스아코딜(bisacodyl)은 DULCOLAX™, DUROLAX™, FLEET™, ALOPHENT™, 또는 CORRECTOL™ 이다.

[0211] 바이오필름 파괴 화합물(Biofilm Disrupting Compounds)

[0212] 대안적 실시형태에서, 바이오필름 파괴 화합물(Biofilm disrupting compounds)은 본 발명의 조성물 또는 제제로 첨가되거나 또는 본 발명의 방법을 연습하는데 사용된다. 대안적 실시형태에서, 바이오필름 파괴 화합물은 깨끗하고 및/또는 더욱 쉽게 육안으로 보거나 또는 염색된 점막을 얻기 위하여 대장 점막으로부터 접착된 다당류/DNA(adherent polysaccharide/DNA) - 포함하는 층, 소위 "바이오필름(biofilm)"을 분리하기 위해 사용된다. 대안적 실시형태에서, 비소작틴(bisoxatin)자체가 사용되고, 이는 어느 정도 작용(action)을 가지고, - 깨끗한 맹장(caecum)을 얻는다.

[0213] 대안적 실시형태에서, 다른 바이오필름 파괴 구성요소 또는 제제는, 예를 들면, 데옥시리보뉴클레아제(deoxyribonuclease)(DNase), N-아세틸시스테인, 알기네이트 리아제(alginate lyase), 글리코시드 하이드롤라제 디스페르신 B(glycoside hydrolase dispersin B)와 같은 효소; 퀴오럼-민감 억제제(Quorum-sensing inhibitors), 예를 들면, 리보핵산 III 억제 펩타이드(ribonucleic acid III inhibiting peptide), 살바도라 페르시카 추출물(*Salvadora persica* extracts), 컴페텐스-자극 펩타이드(Competence-stimulating peptide), 파툴린(Patulin) 및 페니실산(penicillic acid); 펩타이드 - 카테리시딘(cathelicidin)-유래 펩타이드, 작은 용애 펩타이드(small lytic peptide), PTP-7(작은 용애 펩타이드(small lytic peptide), 예를 들면, Kharidia (2011) J. Microbiol. 49(4):663-8, Epub 2011 Sep 2를 참조하시오), 니트릭 옥사리드, 네오-에멀전; 오존, 용해박테리오파지(lytic bacteriophages), 락토페린(lactoferrin), 자일리톨 하이드로젤, 합성 철환제(synthetic iron chelators), 크랜베리(cranberry) 구성요소, 커큐민(curcumin), 은나노입자(silver nanoparticles), 아세틸-11-케토-β-보스웰산(Acetyl-11-keto-β-boswellic acid(AKBA)), 원두커피(barley coffee)구성요소, 황생균

(probiotics), 시네펡긴(sinefungin), S-아데노실메티오닌(S-adenosylmethionine), S-아데노실-호모시스테인(S-adenosyl-homocysteine), 델리시 퓨라논(Delisea furanones), N-설폰닐 호모세린 락톤(N-sulfonyl homoserine lactones) 및/또는 매크로라이드(macrolide) 항생물질 또는이의 임의의 조합을으로 또한 사용될 수 있다.

[0214] 대안적 실시형태에서, 바이오필름 파괴 구성요소 또는 제제는 본 발명의 제제 또는 조성물로 투여된다, 예를 들면, 완하제(LAXATIVE)로서, 본 발명의 방법을 포함하는 치료 말기에서 전체로 또는 농축되어 투여된다,

[0215] 유닛 투여 형태 및 제제 및 운반 매체

[0216] 대안적 실시형태에서, 조성물은 액체, 현탁액, 스프레이, 젤, 겔탭(gel tab), 반고체(semisolid), 정제(tablet), 또는 향주머니(sachet), 캡슐, 라진지(lozenge), 씹을 수 있거나 빨 수 있는(suckable) 유닛 투여형태(dosage form), 또는 임의의 약학적으로 허용가능한 제제 또는 조제로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조된다. 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 식품, 먹이, 음료수, 영양제 또는 식품 또는 먹이 보충제(예, 액체, 반고체(semisolid) 또는 고체), 등으로 혼합될 수 있다.

[0217] 예를 들면, 본 발명의 조성물은 미국 특허 출원 공개 번호 제 20100297031호에서 설명된 바와 같이 경구적으로 분해하는 정제(tablet)로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국 특허(USPN) 제6,979,674호; 제6,245,740호에서 설명된 바와 같이 폴리올/두꺼운 오일(polyol/thickened oil) 현탁액이 될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제 20100289164호; 및 USPN 제7,799,341호에서 설명된 바와 같이, 캡슐화, 예를 들면, 유리 매트릭스에서 캡슐화될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제 20100285164호에서 설명된 바와 같이, 실리콘 디옥사이드, 붕괴제 및 폴리올(polyol), 설탕 또는 폴리올/설탕 혼합으로 친밀한 결합으로 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)과 같은 셀룰로오스 물질(cellulosic material)을 포함하는, 부형제 입자로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20100278930호에서 설명된 바와 같이, 경구 붕괴 정제(tablet)로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제 20100247665호에서 설명된 바와 같이, 구형입자(spherical particle), 예를 들면, 크리스탈라인 셀룰로오스 및/또는 분말화된 셀룰로오스로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20100233278호에서 설명된 바와 같이, 예를 들면, 경구-붕괴 고체 조제로서 유용한 빠른 붕괴 고체 조제로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20100226866호에서 설명된 바와 같이, 검 트라가칸쓰(gum tragacanth) 및 폴리인산(polyphosphoric acid) 또는 이의 염을 포함하는 경구 적용을 위한 고체 조제로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제 20100222311호에서 설명된 바와 같이, 수용성 폴리하이드록시 화합물(polyhydroxy compound), 하이드록시 카르복실산(hydroxy carboxylic acid) 및/또는 폴리하이드록시 카르복실산(polyhydroxy carboxylic acid)을 사용하여 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20100184785호에서 설명된 바와 같이, 라진지(lozenge), 또는 씹을 수 있고 빨 수 있는 (suckable) 정제(tablet) 또는 다른 유닛 투여형태(dosage form)로서 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다.

[0218] 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20100178349호에서 설명된 바와 같이, 덩어리(agglomerate)의 형태로 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제20060275223호에서 설명된 바와 같이, 젤 또는 페스트(paste)의 형태로 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다. 본 발명의 조성물은 USPN 제7,846,475호, 또는 USPN 제7,763,276호에서 설명된 바와 같이, 부드러운 캡슐의 형태로 제작되고, 표지되거나 또는 제조될 수 있다.

[0219] 본 발명의 조성물에서 사용된 폴리올(polyols)은 미국특허출원공개번호 제20100255307호에서 설명된 바와 같이,

예를 들면, 20부터 60 μm 의 입자 크기 분포(d_{50}) 및 5 s/100 g의 이하 또는 동등, 또는 5 s/100 g 이하의 부유도(flowability)를 가지는, 예를 들면, 미세화된 폴리올(micronized polyols)일 수 있다

[0220] 점진적이거나 지연되는 배출 제제

[0221] 대안적 실시형태에서, 본 발명은 지연된 배출 조성물 또는제제, 코팅(coating) 또는 피막형성(encapsulation)으로 제조된 적어도 하나의 작용제를 포함하는 지연된 또는 점진적 장내 배출을 위해 제조된 조성물을 제공한다. 적어도 하나의 작용제는 비소작틴(bisoxatin), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것이 될 수 있다.

[0222] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 습식제법법 생성 과정에서 소듐 카보네이트와 같이 CA 및 PEG가 사용된, Defang et al. (2005) Drug Develop. & Indust. Pharm. 31.677-685에서 설명된 바와 같이, 셀룰로오스 아세테이트 (CA) 및 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEG))를 사용하여 지연된 또는 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0223] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 Huang et al. (2004) European J. of Pharm. & Biopharm. 58: 607-614에서 설명된 바와 같이, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethylcellulose(HPMC)), a 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스(microcrystalline cellulose(CC)) 및 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate)를 사용하여 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0224] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 Kuksal et al. (2006) AAPS Pharm. 7(1), article 1 , E 1 to E9에서 설명된 바와 같이, 예를 들면, 폴리(메트)아크릴레이트(poly(meth)acrylate), 예를 들면 , 메타크릴산 공중합체 B(methacrylic acid copolymer B), 메틸 메타크릴레이트(methyl methacrylate) 및/또는 메타크릴산 에스테르(methacrylic acid ester), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone)(PVP) 또는 PVP-K90, 및 EUDRAGIT[®] RL PO[™]를 사용하여 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0225] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 흡수가 위장관 큰 부분에 걸쳐 일어나는 경구 사용을 위해 적합한 층으로된 약학적 조성물을 설명하는, 미국특허출원공개번호 제20100239667호에서 설명된 바와 같이 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다. 대안적 실시형태에서, 상기 조성물은 2개 외층 사이에 샌드위치된 고체 내부 층을 포함한다. 상기 고체 내부 층은 작용제 및 하나 이상의 붕괴제 및/또는 폭발(exploding)제, 하나 이상의 포화(effervescent)제 또는 혼합물을 포함할 수 있다. 각각의 외층은 상당한 수용성 및/또는 결정성 중합체 또는 상당한 수용성 및/또는 결정성 중합체의 혼합물, 예를 들면, 폴리글리콜(polyglycol)을 포함할 수 있다.

[0226] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 팽창하지 않는 확산 매트릭스에서 작용제를 포함하는 안정적 약학적 제제를 설명하는, 미국특허출원공개번호 제20120183612호에서 설명된 바와 같이 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다. 상기 작용제는 지속되고, 변함없는 매트릭스로부터 배출될 수 있고, 만약 몇개의 작용제가 비의존적 방식으로 존재하면, 매트릭스는 에틸셀룰로오스(ethylcellulose)및 적어도 하나의 지방알코올(fatty alcohol)에 의해 상당한 배출 특성에 관하여 결정된다.

[0227] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 첫번째 층과 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide) 또는 카르복시메틸셀룰로오스를 포함하는 두 번째 삼투성 미는 층에서 작용제(예, 아편 진통제), 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone) 및 윤활유를 포함하는 이중층 정제(bilayer tablet)를 설명하는, 미국 특허 제6,284,274호에서 설명된 바와 같이 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0228] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 비아편유사진통제(nonopioid analgesic) 및 아편유사진통제(opioid analgesic)가 지속되는 배출 층 및 즉시 배출 층에서 혼합되어 있고, 마이크로크리스탈라인 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), EUDRAGIT RSP0™ CAB-O-SIL™ 소듐라우릴설페이트(소듐 lauryl sulfate), 포비돈(povidone) 및 마그네슘 스테아레이트(magnesium stearate)을 포함하는 지속되는 배출 제제, 지속되는 배출 투여형태를 설명하는 미국특허출원공개번호 제20030092724호에서 설명된 바와 같이 지연거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0229] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 예를 들면, GI 관에서, 사용의 환경 대한 작용제의 세가지 조합 배출을 위한 많은-층으로된 정제를 설명하는, 미국특허출원공개번호 제20080299197호에서 설명된 바와 같이 지연거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다. 대안적 실시형태에서, 상기 많은-층으로된 정제는 적어도 하나의 작용제의 세가지 조합 배출을 제공하는 경구 투여형태(dosage form)에 관하고 반대편으로 잔뜩쌓인(stacked) 배열로 2개의 외부 약물-포함하는 층이 사용되고 포함할 수 있다. 일 실시형태에서 상기 투여형태(dosage form)는 삼투성 장치, 또는 위 저항성 코팅된 핵심, 또는 매트릭스 정제(tablet), 또는 경질 캡슐이다.

[0230] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 미국특허 제6,514,531 호(코팅된 3층구조 즉시/연장(trilayer immediate/prolonged) 배출 정제(tablet)개시), 미국 특허 제6,087,386호(3층 구조 정제(tablet)를 개시), 미국 특허 제5,213,807호(작용제를 포함하는 핵심으로 된 경구 3층 구조 정제(tablet) 및 첫번째 작용제의 통과에 상당히 영향받지 않는/불투수성 물질을 포함하는 즉시 코팅(coating)을 개시), 및 미국특허 제6,926,907호(약물 배출을 조절하는 부형제를 사용하여 제조된 조정된-배출 두번째 작용제를 포함하는 핵심으로부터 필름 코트에서 함유된 첫번째 작용제를 분리하는 3층 구조 정제(tablet)를 개시, 상기 필름 코트는 투여형태(dosage form)가 pH가 4이상인 환경에 도달할 때까지 작용제의 배출을 지연되도록 설정된 장내 코팅(coating)일 수 있다)에서 설명된 바와 같이, 예를 들면, 첫번째층은 작용제의 즉시 배출을 제공하고, 두번째 층은 다른(또는 동일한) 작용제의 조정된-배출을 제공하는 수많은 층 정제(tablet) 형태로서 제조된다.

[0231] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 아크릴 중합체(acrylic polymer), 셀룰로오스, 왁스, 지방산, 조개껍데기(Shellac), 제인(zein), 수소화된 식물성 오일, 수소화된 피마자 오일, 폴리비닐피롤리딘(polyvinylpyrrolidone), 비닐아세테이트 공중합체(vinyl acetate copolymer), 비닐알코올 공중합체(vinyl alcohol copolymer), 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide), 아크릴산(acrylic acid) 및 메타크릴산 공중합체(methacrylic acid copolymer), 메틸 메타크릴레이트 공중합체(methyl methacrylate copolymer), 에톡시에틸 메타크릴레이트 중합체(ethoxyethyl methacrylate polymer), 시아노에틸 메타크릴레이트 중합체(cyanoethyl methacrylate polymer), 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체(aminoalkyl methacrylate copolymer), 폴리(아크릴산)(poly(acrylic acid)), 폴리(메타크릴산), 메타아크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리메틸 메타크릴레이트(poly(methyl methacrylate)), 폴리메타크릴산 무수물(poly(methacrylic acid anhydride)), 메틸 메타크릴레이트 중합체(methyl methacrylate polymer), 폴리메타크릴레이트(polymethacrylate), 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체(aminoalkyl methacrylate copolymer), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체(glycidyl methacrylate copolymer), 메틸 셀룰로오스(methyl cellulose), 에틸 셀룰로오스(ethylcellulose), 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(hydroxypropylmethyl cellulose), 하이드록시메틸셀룰로오스(hydroxymethyl cellulose), 하이드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropyl cellulose), 교차결합된 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 교차결합된 하이드록시프로필셀룰로오스, 천연왁스(natural wax), 합성왁스, 지방 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 글리세리드(fatty acid glyceride), 수소화된 지방, 수소탄소 왁스(hydrocarbon wax), 스테아르산(stearic acid), 스테아릴 알코올(stearyl alcohol), 밀랍(beeswax), 슬리코왁스(glycowax), 피마자왁스(castor wax), 카르나우바 왁스(carnauba wax), 폴리락트산(polylactic acid), 폴리글리콜산(polyglycolic acid), 락트 및 그리콜산의 중합체(co-polymer of lactic and glycolic acid), 카르복시메틸 전분(carboxymethyl starch), 포타슘메타크릴레이트/디비닐벤젠 공중합체(potassium methacrylate/divinylbenzene copolymer), 교차결합된 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐알코올(polyvinylalcohols), 폴리비닐알코올 공중합체, 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycols), 비교차결합된 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐아세테이트 공중합체 또는 임의의 조합과 같은 배출-억

제 매트릭스를 설명하는, 미국특허출원공개번호 제20120064133호에서 설명된 바와 같이 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다.

[0232] 대안적 실시형태에서, 구형펠릿(spherical pellets)는 많은 것이 약학계에서 알려진, 압출/구형화 기술(extrusion/ spheronization technique)을 사용하여 제조된다.

[0233]

[0234] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 경구 투여를 위한 연장된 배출 약학적 조성물과 미세환경 pH 조절자를 가지는, 친수성 중합체(drophilic polymer), 친유성 물질(hydrophobic materials) 및 친유성 중합체(hydrophobic polymer) 또는 이의 혼합물을 사용하는, 미국특허출원공개번호 제20110218216호에서 설명된 바와 같이 지연되거나 점진적 장내 배출을 위하여 제조된다. 상기 친유성 중합체는 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트(cellulose propionate), 셀룰로오스 부티레이트, 메타크릴산-아크릴산 공중합체 또는 이의 혼합물일 수 있다. 상기 친수성 중합체는 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone), 하이드록시프로필셀룰로오스(hydroxypropylcellulose), 메틸셀룰로오스 (methylcellulose), 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스(hydroxypropylmethyl cellulose), 폴리에틸렌 옥사이드(polyethylene oxide), 아크릴산 공중합체(acrylic acid copolymers) 또는 이의 혼합물일 수 있다. 상기 친유성 물질은 수소화된 식물유, 수소화된 피마자유, 카르나우바 왁스, 칸델리아 왁스(candellia wax), 밀랍(beeswax), 파라핀 왁스, 스테아르산, 글리세릴 비헤네이트(glyceryl behenate), 세틸 알코올(cetyl alcohol), 세토스테아릴 알코올(cetostearyl alcohol) 또는 이의 혼합물일 수 있다. 상기 미세환경 pH 조절자는 무기산, 아미노산, 유기산 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0235] 대안적으로, 미세환경 pH 조절자는 라우르산(lauric acid), 미리스틴산 (myristic acid), 아세트산(acetic acid), 벤조산(benzoic acid), 팔미트산(palmitic acid), 스테아르산(stearic acid), 옥살산(oxalic acid), 말론산(malonic acid), 숙신산 (succinic acid), 아디프산(adipic acid), 세바스산(sebacic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말레산(maleic acid); 글리콜산(glycolic acid), 젖산(lactic acid), 말산(malic acid), 타르타르산(tartaric acid), 시트르산(Citric acid), 소듐 하이드로젠 시트레이트, 글루콘산(gluconic acid), 살리실산(salicylic acid), 토실산(tosylic acid), 메실산(mesylic acid) 또는 말산(malic acid) 또는 이의 혼합물일 수 있다.

[0236]

[0237] *먹이, 음료수, 캔디, 영양제 또는 식품 또는 먹이 보충제*

[0238] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 미국특허출원공개번호 제 20100178413호에서 설명된 바와 같이 식품, 먹이, 캔디(예, 롤리팝 또는 라진지(lozenge)) 음료수, 영양제 또는 식품 또는 먹이 보충제(예, 액체, 반고체(semisolid) 또는 고체), 등으로 혼합될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 조성물은 USP 7,815,956에서 설명된 바와 같이 음료수로(로서 제작된) 혼합될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 요거트, 아이스크림, 유유 또는 밀크셰이크, "차거운(frosty)", "스노우콘(snow-cone)", 또는 다른 얼음-기반 믹스(ice-based mix), 등으로 혼합될 수 있다.

[0239] *삼투성 완화제(LAXATIVE), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol(PEGs))*

[0240] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조성물 및 방법은 비소작틴(bisoxatin) (또는 2,2-비스(4-하이드록시페닐)-2H-벤조[b][1,4]옥사진-3(4H)-원), 또는 비소작틴 아세테이트, 또는 동등한 것, 및 삼투성 완화제의 사용을 포함한다. 대안적 실시형태에서, 상기 삼투성 완화제는 소르비톨(sorbitol), 만니톨(mannitol), 락툴로오스(lactulose) 및/또는 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 또는 동등한 비흡수적, 비대사작용되는 삼투성제; 상기 선택적으로 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol) (PEG)은 PEG 3350, 또는 MIRALAX™. 대안적 실시형태에서, 상기 조합은 세 번째 또는 항생물질(antibiotic) 또는 항균제(antimicrobial)와 같은 추가 제제, 또는 비타민 C와 같은 비타민을 추가적으로 포함할 수 있다.

- [0241] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 상기 조합은 변비(constipation), 예를 들면, 빈번한 변비(occasional constipation), 만성적 변비(chronic constipation), 또는 극심한 변비(severe constipation), 또는 약물사용에 대한 이차 변비(constipation) (예, 마약) 또는본 명세서에서 설명된 것과 같은 증상을 치료, 개선, 역전 또는 예방하는데 사용된다.
- [0242] 일 실시형태에서, 상기 조합의 PEG 투여량은 약 17 그램이고, 이것은 약 하나의 수북한 테이블스푼의 PEG 3350, 또는 MIRALAX™분말이다. PEG 3350, 또는MIRALAX™의 4 내지 8 온스(ounces)의 액체에 용해될 수 있고 하루당 한번 삼킬 수 있다. 일 실시형태에서, 본 발명의 조합은 약 17 그램의 PEG 3350, 또는 MIRALAX을 포함하는 단일-용량 패킷(packet), 또는 향주머니(sachet)로 제조된다. 환자는 4 내지 8 온스(ounces)의 액체에 전체 패킷(packet)을 용해한, 단일-용량 패킷(packet)을 사용하는 것을 지시받을 수 있다.
- [0243] 대안적 실시형태에서, 환자는 PEG(13 g/sachet) 또는 락툴로오스(lactulose)(10 g/sachet)을 포함하는 2개 향주머니(sachets)를 초기에 취하도록 지시받을 수 있고, 반응에 따라서, 투여량을 하나 또는 세 개의 향주머니(sachets)/day로 변경할 수 있는 선택이 주어질 수 있다.
- [0244] 대안적 실시형태에서, 상기 조합에서 평균 초기 투여량의 PEG는 약 0.88 g/kg/day, 또는 약 0.26-2.14 g/kg/day로부터의 범위; 및 상기 조합에서 PEG의 평균 효과적 유지 투여량은 약 0.78 g/kg/day, 또는 약 0.26-1.30 g/kg/day로부터 범위일 수 있다.
- [0245] 대안적 실시형태에서, 상기 실시형태 조합은 예를 들면, 항상 매일 한번(usually once 매일), 또는 환자의 증상 또는 치료된 증상에 따라 필요되는 것으로서 입으로 투여된다. 대안적 실시형태에서, 개인 패킷(packets), 예를 들면, 분말로 된 향 주머니(sachets)가 사용될 것이다. 대안적 실시형태에서, 용기 또는 병이 사용되고, 뚜껑(cap)이 적절한 또는 예정된 투여량을 측정하기 위하여 포함될 수 있다.
- [0246] 대안적 실시형태에서, 상기 실시형태 조합은 물, 주스, 소다, 커피, 또는 차와 같은 전체 유리잔(예, 약 8 온스(ounces) 또는 240 밀리미터(milliliters))의 액체로 혼합될 수 있다. 대안적 실시형태에서, 상기 실시형태 조합은 약2 내지 4 일 내지약2주 동안 또는 창자 움직임때까지 취해진다. 당신의 투여량을 증가시키지 말고 예정된 것보다 더욱 빈번히 취하지 말아라.
- [0247] 포장(Packaging)
- [0248] 본 발명은 본 명세서에서 설명된 바와 같이 (예, 비소작틴(bisoxatin) 및 항-염증제, 비소작틴(bisoxatin) 및 삼투성 완화제, 비소작틴(bisoxatin), 완화제 및 항생물질(antibiotic), 비소작틴(bisoxatin) 및 올살라진), 성분의 조합을 포함하는, 조제, 제제 및/또는 키트를 포함하는 조성물을 제공한다. 일 측면에서, 각각의 구성원의 성분 조합은 별도의 패키지, 키트 또는 용기; 모든 또는 성분 조합의 하위세트는 별도의 패키지 또는 용기에서 제작된다. 대안적 측면에서, 패키지, 키트 또는 용기는 블리스터 패키지, 조개껍데기, 쟁반, 축소된 포장(shrink wrap), 등을 포함한다.
- [0249] 일 측면에서, 상기 패키지, 키트 또는 용기는 "블리스터 패키지(blister package)" (또한 블리스터 팩, 또는 버블 팩(bubble pack)으로 불리는)을 포함한다. 일 측면에서, 상기 블리스터 패키지는 2 개의 별도의 요소로 구성된다: 상품에 대한 투명한 플라스틱 구멍 모양과 자체의 물질 보드 지원(backing). 그런다음상기 2 개의 요소는 매달리거나 진열되는 상품을 허가하는 가열 봉인 과정으로 함께 결합된다. "블리스터 패키지"의 실시예 유형은 하기를 포함한다: 열굴 봉인 물질 포장, 갱 런 블리스터 패키지(gang run blister package), 목 블리스터 패키지(mock blister package), 상호 블리스터 패키지(interactive blister package), 슬라이더 블리스터 패키지(slide blister package).

[0250] 블리스터 포장(packs), 조개껍데기 또는 쟁반은 상품을 위해 사용되는 포장으로 형성된다; 따라서, 본 발명은 본 발명의 조성물(예, 본 발명의 약물의 많은-성분 조합) 유효성분의 조합)을 포함하는 블리스터 포장, 조개껍데기 또는 쟁반을 제공한다. 블리스터 포장(packs), 조개껍데기 또는 쟁반은 다시 밀폐시킬 수 없도록 디자인될 수 있고, 소비자들은 만약 패키지가 이미 열려있다면 말할 수 있다. 이들은 상품 부당 변경이 고려되는, 예를 들면, 본 발명의 약학과 같은 판매상품을 위하여 패키지에 사용된다. 일측면에서, 본 발명의 블리스터 팩은 호일라미네이트(foil laminate)에 의해 커버되는, 본 발명의 조합을 포함하는, 정제(tablet), 알약(pills), 등을 포함하기 위하여 구역 ("블리스터")을 일으키는, 주형(moulded)PVC 베이스를 포함한다. 정제, 알약(pills), 등은 호일을 벗겨내거나 호일을 깨트리기 위하여 정제를 힘을 주는 블리스터를 밀어내어 포장(pack)으로부터 제거된다. 일측면에서, 블리스터 팩의 특별한 형태는 스트립 팩(strip pack)이다. 일측면에서, 영국에서, 블리스터 팩은 영국표준 8404(British Standard 8404)를 고수한다.

[0251] 일 실시형태에서, 본 발명은 또한 본 발명의 성분조합을 포함하는 조성물이 카드(card)와 맑은 PVC사이에 포함되어 있는 포장의 방법을 제공한다. 상기 PVC는 투명할 수 있고 아이템 (알약(pill), 정제(tablet), 젤탭(gel tab), 등)은 볼 수 있고 쉽게 조사된다; 및 일측면에서, 주형(mould) 주위에 진공-형성할 수 있어서 이는 아이템을 편안하게 할 수 있고 구입에 따른 열려진 방을 가진다. 일측면에서, 상기 카드는 맑은 맑은 색이고 아이템(알약, 정제(tablet), 젤탭(gel tab), 등) 내부에 따라 디자인되고, 상기 PVC는 접착이 놓여있는 미리-형성된 탭(tabs)을 사용하여 카드(card)에 부착된다. 상기 접착제(adhesive)는 충분히 강해서 포장은 말뚝(peg) 상에서 매달릴 수 있으나 너무 약해서 상기 방식은 결합을 찢어서 열 수 있고 아이템에 접근할 수 있다. 때때로 많은 이이템 또는 동봉된 알약(pills), 정제, 젤탭(gel tabs), 등으로, 상기 카드는 접근을 위하여 구멍난 창문(perforated window)을 가진다. 일측면에서, 예를 들면, 본 발명의 알약(pills), 정제, 젤탭(gel tabs), 등과 같은 아이템을 위하여, 더욱 안전한 물질 포장(packs)이 사용되고, 이들은 내부에 정보가 있는 카드(informative card)를 가진, 가장자리에 함께 그물망된 2 개의 진공-형성된 PVC 시트를 포함할 수 있다. 이들은 손으로 열기 어렵고, 가위 한쌍 또는 날카로운 나이프가 열기 위해 요구될 수 있다.

[0252] 일측면에서, 블리스터 패키지는 적어도 2 개의 또는 세 개 이상의 구성요소(예, 본 발명의 다수-성분 조합)을 포함한다: 본 발명의 다수-성분 조합을 정착된 열형성된 "블리스터(blister)", 및 앞면에 부착 코팅(coating)을 가지는 인쇄된 카드인 "블리스터 카드(blister card)". 조립 과정 동안에, 일반적으로 대부분 PVC로 만든, 블리스터 구성요소는, 블리스터 기계를 사용하여 블리스터 카드에 부착된다. 상기 기계는 특정 영역에서 카드 상에서 풀을 활성화시키고 결국 인쇄된 블리스터 카드에 PVG 블리스터를 보장하는 블리스터의 테두리(flange)에 열을 가한다. 열형성된 PVG 블리스터 및 인쇄된 블리스터 카드는 원하는 만큼 작거나 클 수 있으나, 초과하는 크기의 블리스터 카드에 대하여 제한과 비용고려가 있다. 통상의 블리스터 팩은 또한 정규의 가열 봉인 연장을 사용하여(예, AERGO 8 DUO™ SGA Consumer packaging을 사용하여, Inc., DeKalb IL)봉인될 수 있다. 가열 봉인 연장을 사용하여, 상기 대안적 측면은 열 형성된 포장의 통상 유형을 봉인할 수 있다.

[0253] *블리스터 패키지(Blister packaging)*

[0254] 대안적 실시형태에서, 본 발명의 조합은 뚜껑 있는 블리스터 패키지, 뚜껑있는 블리스터 또는 블리스터 카드(card) 또는 패킷(packets) 또는 패킷들(packettes), 또는 수축된 포장을 포함하여, "블리스터 패키지" 또는 많은 수의 패킷들(packettes)로서, 단독 또는 조합하여, 본 발명의 치료적 약물조합의 포장을 포함할 수 있다.

[0255] 대안적 실시형태에서, 합판으로 된(laminated) 알루미늄 호일(foil) 블리스터 패키지(packs)는 예를 들면, 환자의 입에서 즉시 용해하도록 디자인된 약물 조제를 위하여, 사용된다. 상기 실시예 과정은 블리스터 팩의 알루미늄(예, 알루미늄 호일) 합판으로 된(laminated) 쟁반 부분으로 나누어주는(예, 측정된 복용량에 의하여) 수용액으로서 제조된 본 발명의 약물조합을 가지는 것을 포함한다. 상기 쟁반(tray)는 물질 포켓(pockets)의 모양을 가지는 정제를 형성하기 위하여 냉동-건조된다. 쟁반 및 뚜껑 모두의 알루미늄호일라미네이트는 임의의 높은 흡습(hygroscopic) 및/또는 민감한 개인 복용량을 보호한다. 일측면에서, 상기 팩(pack)은 어린이 보호장치 겹칠

(child-proof peel) 개방 안전 라미네이트(open security laminate)를 혼합한다. 일측면에서, 상기 시스템은 이들이 액체 상태에서 고체상태로 변할 때 정제에 의해 차지되는 알루미늄(alufoil) 포켓으로 디자인 엠보싱에 의해 식별마크를 정제(tablets)에게 준다. 일측면에서, 개인 '통하여-밀기(push-through)' 블리스터 패키지(packs)/ 패킷들(packettes)은 딱딱한 기질의 알루미늄 (예, 알루미늄(alufoil)) 뚜껑있는 물질이 사용된다. 일측면에서, 밀봉-봉인된 높은 장벽 알루미늄 (예, 알루미늄(alufoil))라미네이트가 사용된다. 일측면에서, 키트 또는 블리스터 팩(packs)을 포함하는, 임의의 본 발명의 다수 제작 제품은 높은 장벽 포장을 위하여 호일(foil) 라미네이션 및 스트립 팩(strip packs), 스틱 포장(stick packs), 향주머니(sachets) 및 파우치(pouches), 벗길 수 있는(peelable) 및 벗길 수 없는(non-peelable) 라미네이션 혼합 호일, 종이, 및 필름의 사용한다.

[0256] 대안적 실시형태에서, 키트 또는 블리스터 포장(packs) 포함하여, 임의의 본 발명의 수 많은-성분 조합 또는 제적 제품은 환자에게 약물을 어떻게 언제 섭취하는지를 상기시키는데 도움을 주도록 기억 도움을 포함한다. 상기하는 자체를 취하기까지 각각의 알약을 보호하여 약물의 효능을 안전하게 보호한다; 언제든지 또는 어디든지 투여량을 쉽게 만드는, 휴대할 수 있는 상품 또는 키트를 준다.

[0257] 본 발명은 하기의 실시예에 참조로서 추가적으로 설명될 것이다; 그러나, 본 발명이 상기 실시예에 제한되지 않는다는 것이 이해된다.

[0258] 실시예

[0259] 실시예 1 : 변비(constipation)를 위한 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 미세 캡슐화된(micro-encapsulated) 과립제 조제

[0260] 본 실시예는 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제가 환자에서 효과적인것을 설명한다.

[0261] 2 주까지 배변을 안한, 평생 변비(lifelong constipation)을 가지는 42세 여성은 대변 테스트 및 다른 조사로 내시경으로 평가되었다. 수년에 걸쳐 다양한 완화제가 실패되었고 이 여성은 점진적 배출로서 비소작틴을 기존에 사용하지 않았다.

[0262] 미세 캡슐화된 과립제를 가지는 비소작틴 조제는 별도로 캡슐화되고 투여된다. 상기 캡슐은 단지 작은 창자 또는 대장의 상부 말단에서 개방되기 위해서 제조된다. 캡슐 당 제제는 60 mg의 비소작틴(bisoxatin)을 함유하고 이 여성은 초기에 하루 당 60 mg으로 시작하였으나 하루에 두 번씩 60 mg을 요구되었다. 5일 후에 이 여성은 느린 움직임을 가지는 것을 시작하였고 하루 당 단지 60 mg으로 투여량을 감소하는 것에 따라 하루 당 3 또는 4 차례 배변하였다. 그러나 여성이 여행하는 동안에는 실제 정서적으로 배변하기 위하여 하루 당 3회 60 mg 캡슐을 사용하였다. 3개월 동안 사용 후에 여성은 하루에 1 내지 3회 적절히 배변하기 위하여 약물(medication)을 변경할 수 있었다.

[0263] 실시예 2: 파킨슨병(Parkinson's Disease)을 위한 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제

[0264] 본 실시예는 본 발명의 실시예 비소작틴(bisoxatin) 조제, 예를 들면, 느린 배출 비소작틴(bisoxatin) 캡슐은 파킨슨병 환자를 포함하는 환자에게 효과적인 것을 설명한다.

[0265]

[0266] 파킨슨 병 및 오래 지속되는 변비를 가지는 환자를 운동성 장애의 치료를 위하여 언급하였다. 그는 작은 창자 (small bowel) 말단에서 일반적으로 배출되는 느린 배출 비소작틴(bisoxatin) 캡슐을 취했다. 상기 캡슐은 장내 코팅되었고 120 mg의 비소작틴을 함유하였다. 상기 환자는 비소작틴의 사용 이전에 자발적으로 배변하지 않

는다. 그는 단지 관장(enema) 치료를 했었고 전혀 배변하지 않았다. 120 mg 느린 배출 캡슐은 그에게 하루에 하나 및 2 개의 캡슐을 사용하는 것을 결정하는 시기에 따라 몇 주 동안 두 번씩 매일 배변(defecation)을 주었고 좋은 꾸준한 배변을 준 하루 당 한 개와 2 개의 캡슐 사이를 변경하였다.

[0267] 실시예 3: 변비를 위한 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제

[0268] 본 실시예는 비소작틴(bisoxatin) 및 리팍시민(rifaximin)을 포함하는, 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제가 극심한 변비를 가지는 환자에 효과적인 것을 설명한다.

[0269] "기억할 수 있는 한 오랜기간 동안 변비"를 가지는 62세 나이 든 여성 환자를 치료를 위하여 예를 든다. 그녀는 1주일 까지 배변하지 않았고 각통질(bloating)이 수반하여 고통을 받았다. 괄괄 흐르는 것 및 풍(Gurgling and wind)가 다른 증상이었다. 그녀는 매일 2회씩 캡슐화된 비소작틴(bisoxatin) 30 mg 및 리팍시민(rifaximin) 500 mg의 조합을 복용하는 것을 시작하였다. 상기 조합은 2 일내에 매우 유효적으로 배변을 시작하였고 하루당 하나의 캡슐로 약물을 감소(slow down)시켰고 우수한 배변 질로서 3달 동안 지속하였다. 그녀의 고통증은 점진적으로 내려갔고(came down), 그녀는 괄괄 흐르고 초과적인 풍(wind)에 대하여 불평하지 않았다. 그녀는 이것이 평생동안 사용해왔던 다른 완화제와 비교하여 그녀의 창자가 너무나 좋은 상태인 첫 번째 시간이라고 특별히 말하였다.

[0270] 실시예 4: 변비를 위한 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제

[0271] 본 실시예는 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제, 예를 들면, 비소작틴(bisoxatin) 및 반코마이신(vancomycin)이 극심한 변비를 가지는 환자에게 효과적인 것을 설명한다.

[0272]

[0273] 45 세 경찰관을 예전에 처방된 많은 완화제에 반응하지 않은 극심한 변비의 예로 소개한다. 그의 주요 머무름은 6 내지 7 향주머니(sachets)의 MOVICOL™, PEG-기반 완화제였다. 그것에도 불구하고 그는 불완전한 비우기를 검출하였다. 그는 매일 두 번씩 비소작틴(bisoxatin) 25mg 및 반코마이신(vancomycin) 250mg의 조합을 미리 처방하였다. 약물섭취하는 것에 있어서 창자 기능이 더욱 빈번해지기까지 3일이 걸리고 초기에 그는 하루당 4 내지 5 회 배변하였다. 1주 내에 배변(defecation) 패턴은 2회 배변으로 감소하였고 특히 그가 당했던 각통질(bloating) 및 풍(wind)이 상당히 가라 앉았다는 것을 알았다. 그는 치료를 계속할 수 있었고 2 개월째에 하루 당 1 회로부터 3회 범위에 있는 매우 적절한 배변패턴을 가졌다.

[0274] 실시예 5 : 궤양성대장염(Ulcerative Colitis)을 위한 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제

[0275] 본 실시예는 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제, 예를 들면, 비소작틴(bisoxatin) 및 발살라시드(balsalazide)가 궤양성대장염 환자에 효과적인 것을 설명한다.

[0276] 변비와 조합으로 궤양성대장염의 6년 이력을 가진 28 세 환자를 치료를 위하여 예시한다. 그녀는 대장염(colitis)를 위하여 아즈피딘(azulfidine) 및 나중에 메살라진(mesalazine)을 기존에 복용하였다. 비록 대장염이 다양한 다른 항-대장염 약물로 꽤 현저히 개선되었지만, 대장염이 개선됨에 따라 환자 변비가 생겼다. 본 명세서에 열거되지 않은 그녀의 다른 약물(medication)에 첨가하여 그녀는 비소작틴(bisoxatin) 30 mg과 혼합된 발살라시드(balsalazide)(COLAZIDE™) 750 mg의 조합 상에서 시작하였다. 상기 캡슐을 매일 두번씩 취하였다. 항-염증제 및 항-변비제의 조합은 항-염증제를 운반하는 동안에 적절한 배변을 하게 하였다. 그녀는 그녀의 첨가되는 변비 증상없이 다른 약물과 같이 계속할 수 있었다. 힘주기에 기이한 가능성을 가지는 기존에 지속되었

던 간헐적 출혈은 현재 안정되었다.

[0277] 실시예 6: 만성 변비의 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제

[0278] 본 실시예는 본 발명의 비소작틴(bisoxatin) 조제, 예를 들면, 비소작틴(bisoxatin) 및 돔페리돈(domperidone)이 만성 변비를 가지는 환자에게 효과적임을 설명한다.

[0279]

[0280] 복통(abdominal pain), 구역질(nausea) 및 각통질(bloating)과 함께 만성 변비를 가지는 68 세 여성 환자를 예시한다. 그녀는 과거에 시도된 수많은 약물을 가졌으나 구역질(nausea)은 압도적인 증상이었다. 완화제와 배변의 다양한 조합을 택할 수 있음에도 불구하고 구역질은 조절하기 어려웠다. 그녀는 매일 두번씩 섭취하기 위하여 10 mg 돔페리돈(domperidone)과 같이 30 mg 의 비소작틴(bisoxatin)을 혼합하는 캡슐을 시작하였다. 환자의 배변은 꽤 현저히 개선되었으나 추가로 하루당 2 개의 캡슐과 하루당 3회 배변을 취하는 동안에 그녀의 구역질은 환자의 평가에 의해 "80%"까지 감소하였다. 그녀는 나중에 매일 두 번씩 단일 캡슐로 비소작틴(bisoxatin) 30 mg 및 리팍시민(rifaximin) 500 mg의 조합을 섭취하였고 구역질이 추가로 감소함에도 불구하고 계속할 수 있었다. 그녀는 6개월 이상 치료를 계속하였다.

[0281] 추가 실시예는 하기를 포함한다:

[0282]

[0283] 실시예 7: 증가되는 배변을 가지는 1mg 아침용 및 1.5 저녁용을 취하면서 콜히친(colchicine) 단독에 응답하지 않는 만성 변비를 가지는 42세 환자는 아직까지 여기저기에서 없다. 그녀는 매일 두 번씩 120mg의 첨가되는 비소작틴을 섭취하였다. 2일 후에 환자는 매일 기초 상에서 배변하였다. 그녀는 너무 잘 진행되었으나 비소작틴을 120mg으로 감축하였다. 1주일 동안 아침용으로 비소작틴 120 및 매번 두번째 날 밤에 120을 섭취할 수 있었다. 그녀는 지금까지 3 또는 4 주 동안 치료를 계속하였다.

[0284]

실시예 8: 메타무실(metamucil) 및 베네파이버(benefiber)에 장기간 응답하지 않는 약한 변비를 가지는 21세 미용사를 추가 치료를 위하여 나타낸다. 대장내시경(colonoscopy) 및 배양으로 조사한 후 그녀는 매일 두 번씩 60mg의 비소작틴을 미리 처방하였고 2 주째에 리뷰하였다. 비소작틴의 60mg는 적절한 충분한 반응을 주지 않았고 아침용으로 120 및 밤에는 60으로 올렸다. 120mg에서 첫번째 시작하였으나 그녀는 물기있는 대변을 하였고 2 또는 3일 후에 아침용으로 120 및 밤에는 60으로 첨가된 섬유소 상품(fibre product)과 같이 만족하는 창자 비우기 결과를 가져왔다. 그녀는 약물(medication)이 변동하는 변비에 대처하기 위하여 조절하기 전에 치료상으로 4주 동안 계속하였다. 그녀는 아침용으로 120을 복용하였고 밤에는 캡슐을 복용하지 않거나 또는 배변 반응에 따라 투여량 당 조절하는 아침용 120 및 밤에는 60을 복용하였다.

[0285]

실시예 9: 매 두 번째 또는 세 번째 날에 대변을 가지지 않는 약한 변비를 가지는 환자를 비소작틴 단독으로 치료하였다. 비소작틴 60 bd로 주어졌고 24시간 내에 불완전하나 그럼에도 불구하고 전보다 더 나은 배변에서 개선을 느꼈다. 그의 배변 용량을 개선하디 위하여 비소작틴(bisoxatin) 60 bd를 장내 코팅된 캡슐로 날록손 하이드로클로라이드(naloxone hydrochloride) 30mg bd로 혼합되었다. 새로운 약물을 시작 약 3일 쯤로부터 약물 시도가 멈추는 4 주에서 지속되는 더욱 완전한 비우기를 알았다.

[0286]

실시예 10: 비소작틴(bisoxatin) 및 '바이오 필름 파괴제('Biofilm disrupting agent')'-올살라진. 본 환자에서 비소작틴(bisoxatin)은 평범한 변비를 치료하기 위하여 시작되었다. 그녀는 약 15년 동안 장애를 가졌고 매 2 또는 3일 배변하기 위하여 중국 및 인디안 차(Chinese 및 Indian teas)를 사용하여 정상적으로 섭취하여 왔다. 그녀는 초기에 작용하지 않는 비소작틴(bisoxatin) 60 bd를 복용하였고 차를 계속 복용하였다. 비소작틴을 120 bd로 올렸고 5 일째에 더 나은 배변을 시작하였으나 아직 불완전하였다. 그녀는 바이오필름 파괴제

를 복용하였다. 울살라진 500mg bd를 일주일 말일까지 1gm bd로 증가시켰고 그녀는 큰 가득찬 대변으로 더욱 만족하게 배변하였다(Bristol Chart 3).

[0287]

본 발명의 수많은 실시형태가 설명되었다. 그럼에도 불구하고, 다양한 변형이 본 발명의 정신 및 범주로부터 출발없이 만들어 질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서 다른 실시형태는 하기의 청구항의 범주 내에 있다.