명세서

발명의 명칭: L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 액상 제제 및 이의 제조방법

기술분야

[1] 본 발명은 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 액상 제제 및 상기 액상 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[2] 아미노산(Amino acid)은 생물의 몸을 구성하는 단백질의 기본 단위로, 생체 내에서 합성되지 않는 필수아미노산과 생체 내에서 합성되는 비필수아미노산으로 분류할 수 있다.

[3] 지금까지 알려진 총 20종의 아미노산은 물에 대한 용해도 양상에 따라 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 티로신(Tyrosine), 시스테인(Cysteine) 등과 같은 친수성아미노산과 글리신(Glycine), 알라닌(Alanine), 발린(Valine), 루신(Leucine), 이소루신(Isoleucine) 등과 같은 소수성아미노산으로 분류할 수 있다.

[4] 이 중에서도 세린의 L형(이하, L-세린)은 생체 내에서 합성되는 비필수아미노산 중 하나로 분자량이 약 105.1g/mole이다. L-세린은 친수성아미노산으로 물에 대한 포화용해도가 20℃ 조건에서 약 250mg/mL을 나타내지만 고용량 용액에서는 시간이 지남에 따라 변색과 석출 현상이 발생하게 된다.

[5] L-세린이 체내에서 합성되는 비필수아미노산이기는 하지만, 선천적인 세린 생합성 대사의 유전적 결함, 저산소성 허혈성 뇌손상, 외상성 뇌손상 등과 같은 다양한 원인에 의해 L-세린의 결핍이 발생될 수 있다. 특히, 뇌(Brain) 내에서의 L-세린 생합성 장애는 활성산소(Reductive oxygen species, ROS)에 의한 손상을 방지하는 글루타치온의 생성을 감소시켜 치명적인 장애를 유발할 수 있다.

[6] 따라서, L-세린의 생합성이 저하되거나 중단되어 혈중 세린 농도가 낮은 환자들에게는 다른 아미노산들보다 L-세린을 직접 공급해 주는 것이 치료에 매우 중요하다.

[7] 그러나 L-세린만을 단독으로 공급할 수 있는 단일 제제는 물론, L-세린의 결핍량을 정상치까지 올려줄 수 있는 만큼의 고용량 또는 고농도를 함유하는 제제를 개발하는 것이 쉽지 않다.

[8] 이러한 이유로, 종래에는 L-세린을 투여받아야 하는 환자들에게 L-세린을 저농도로 함유하는 아미노산 복합 수액제를 대량으로 투여하는 방법이 제안되어 왔다.

[9] 또한 분말형 또는 고형의 원료를 직접 복용하는 방법도 제안되었으나, 이러한 경우 복약 순응도가 매우 낮아져 치료 효과를 저하시키는 문제점이 있다.

[10] 따라서 L-세린을 고농도로 함유하면서도 경구 복용이 가능한 액상 제제의 개발이 요구되는 상황이다.

[11] [선행기술문헌]

[12] 특허문헌 1: 대한민국 특허등록 제10-2091620호

[13] 특허문헌 2: 대한민국 특허등록 제10-1672347호

[14] 비특허문헌 1: "검체 조건이 아미노산 분석 결과에 미치는 영향", 대한임상병리학회지, 2001, 21(1): 34-39 (저자 : 김문희, 문해란)

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명은 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고농도로 포함하는 액상 제제를 제공한다.

[16] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린을 신속하게 투여할 수 있으며, 장기적으로 복용할 수 있고, L-세린을 고농도로 포함하고 있어 치료에 필요한 약제의 총 투여량이 저감되어 복약 편의성이 향상되며, 액제로서 경구 투여가 가능하고 환자들의 복약 순응도가 우수하여 뛰어난 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[17] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고농도로 포함하고 있음에도 장기간 동안 고체물질의 석출 및 침전이 없어 보관 안정성 및 장기 보관성 등의 안정성이 우수하며, L-세린의 용해 특성을 향상시켜 변색 및 재결정을 억제할 수 있어 안전성 역시 향상된다.

[18] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전히 용해된 상태로 장기적으로 유지할 수 있고, 염산기와 황산기와 같은 강산을 포함하지 않아 약산성 또는 중성의 pH 범위를 가질 수 있으며, 총 복용량을 현저하게 저감시킬 수 있고 안정성 및 안전성이 우수하여 중추신경계 질환 등을 포함한 질환을 가지는 환자가 장기적으로 안전하게 사용할 수 있어 복약편의성 및 복약순응성이 현저히 높다.

[19] 본 발명에 따른 액상 제제는 경구 투여 시 생체이용률이 향상되며, 안정성이 높아 장기 보존 및/또는 사용 중 제제의 품질 유지능이 향상되어 우수한 치료 효과를 장기간 동안 확실하게 담보할 수 있고, 물리적인 성상에 의한 약물경제성이 증진되며, 약물 유용성이 향상되고, 제제화가 용이하며, 제제 안정화 정도가 우수하다.

[20] 본 발명은 고농도의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상제제의 제조 방법을 제공한다.

과제 해결 수단

[21] 1) 본 발명은 유효성분으로서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 점증제를 포함하는 액상 제제에 관한 것으로, 상기 액상 제제에서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 이상이다.

[22] 2) 본 발명의 1)의 실시예들에 있어서, 액상 제제에서 L-세린, 또는 이의

약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL일 수 있다.

[23] 3) 본 발명의 1) 내지 2) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제에서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 70mg/mL 내지 약 300mg/mL일 수 있다.

[24] 4) 본 발명의 1) 내지 3) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제에 포함되는 점증제는 한천, 벤토나이트, 카보머, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카라기난, 미결정카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 구아검, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 펙틴, 폴리에틸렌옥사이드, 포비돈, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 잔탄검, 젤라틴; 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[25] 5) 본 발명의 1) 내지 4) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제에 포함되는 점증제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 카보머 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[26] 6) 본 발명의 1) 내지 5) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제에서 점증제의 농도는 약 0.5mg/mL 내지 약 100mg/mL일 수 있다.

[27] 7) 본 발명의 1) 내지 6) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제의 pH는 약 4.0 내지 약 7.0일 수 있다.

[28] 8) 본 발명의 1) 내지 7) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 완충제를 더 포함할 수 있다.

[29] 9) 본 발명의 1) 내지 8) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 완충제는 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 젖산염, 이들의 수화물(상기 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 또는 젖산염의 수화물) 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[30] 10) 본 발명의 1) 내지 9) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 완충제는 탄산암모늄, 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨, 탄산수소나트륨, 젖산 나트륨 및 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것일 수 있다.

[31] 11) 본 발명의 1) 내지 10) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 완충제는 시트르산의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물일 수 있다.

[32] 12) 본 발명의 1) 내지 11) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 용매를 더 포함할 수 있다.

[33] 13) 본 발명의 1) 내지 12) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 시럽의 형태일 수 있다.

[34] 14) 본 발명의 1) 내지 13) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 감미제를 더 포함할 수 있다.

[35] 15) 본 발명의 1) 내지 14) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 감미제는 아세설팜칼륨, 아스파탐, 덱스트레이트, 덱스트로오스, 과당, 고과당,

갈락토오스, 말토오스, 만니톨, 말티톨, 자일리톨, 스테비아, 스테비올배당체, 효소처리 스테비아, 사카린, 사카린칼슘, 사카린나트륨, 소르비톨, 소르비톨액, 수크랄로오스, 수크로오스, 정제백당 등의 백당, 시럽, 단미시럽, 꿀 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것일 수 있다.

[36] 16) 본 발명의 1) 내지 15) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 희석제, 용해보조제, 착향제, 보존제, 감미제, 산성화제, 완충제 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다.

[37] 17) 본 발명의 1) 내지 16) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 보존제는 벤조산, 벤조산나트륨, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 파라옥시벤조산프로필, 파라옥시벤조산부틸, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 소르빈산나트륨, 클로로부탄올, 크레솔, 클로로크레솔 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[38] 18) 본 발명은, 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 히드록시에틸셀룰로오스 및 카보머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 점증제; 완충제; 및 용매를 포함하는 액상 제제에 관한 것이다.

[39] 19) 상기 1) 내지 18) 중 적어도 하나의 액상 제제의 pH는 약 4.0 내지 약 7.0일 수 있다.

[40] 20) 본 발명의 1) 내지 19) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 완충제는 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 젖산염, 상기 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 또는 젖산염의 수화물 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[41] 21) 본 발명의 1) 내지 20) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 희석제, 산성화제, 보존제, 감미제 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다.

[42] 22) 본 발명은, 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 점증제; 시트르산의 염인 완충제; 및 물, 정제수, 주사용수, 링거액, 생리식염수 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나인 것인 용매를 포함하는 액상 제제에 관한 것이다.

[43] 23) 상기 1) 내지 22) 중 적어도 하나의 액상 제제의 pH는 약 4.5 내지 약 7.0일 수 있다.

[44] 24) 본 발명의 1) 내지 23) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 경구 투여용일 수 있고, 구체적으로 내용액제일 수 있다.

[45] 25) 본 발명의 1) 내지 24) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 용액일 수 있다.

[46] 26) 본 발명의 1) 내지 25) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 중추 신경계 질환의 예방 또는 치료용일 수 있다.

[47] 27) 본 발명의 1) 내지 26) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 중추 신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애,

주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[48] 28) 본 발명의 1) 내지 27) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 자폐스펙트럼장애의 예방 또는 치료용일 수 있다.

[49] 29) 본 발명은 전술한 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제의 제조 방법에 관한 것이다.

[50] 30) 본 발명은

[51] (1) 용매에 점증제를 녹여 제1용액을 제조하는 단계;

[52] (2) 상기 제1용액에 약제학적으로 허용되는 제1첨가제를 첨가하고 가온하여 약 50℃ 이상이며 pH가 약 4.0 내지 약 7.0인 제2용액을 제조하는 단계; 및

[53] (3) 제2용액을 냉각한 후, 냉각된 제2용액에 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 제2첨가제를 용해시켜 제3용액을 제조하는 단계를 포함하는, 상기 1) 내지 29) 중 적어도 하나의 전술한 본 발명의 액상 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[54] 31) 상기 1) 내지 30) 중 적어도 하나의 액상 제제에서 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 농도는 50mg/mL이상이다.

[55] 32) 본 발명의 1) 내지 31) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 제1첨가제는 산성화제, 완충제, 용해보조제, 보존제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[56] 33) 본 발명의 1) 내지 32) 중 적어도 하나의 실시예들에 있어서, 제2첨가제는 희석제, 감미제, 착향제, 착색제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[57] 34) 본 발명은 전술한 1) 내지 33)에 따른 액상 제제를 사용하여 중추 신경계 질환을 치료 하는 방법을 제공하며, 여기서 중추신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애, 주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[58] 35) 본 발명은 전술한 1) 내지 33)에 따른 액상 제제의 중추 신경계 질환을 치료하는 용도를 제공하며, 여기서 중추신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애, 주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어지는 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[59] 36) 본 발명은 전술한 1) 내지 33)에 따른 액상 제제의 중추 신경계 질환의 치료용 약제의 제조를 위한 용도를 제공하며, 여기서 중추신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애, 주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어지는

군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

발명의 효과

[60] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린을 신속하게 투여할 수 있으며, 장기적으로 복용할 수 있고, L-세린을 고농도로 포함하고 있어 치료에 필요한 약제의 총 투여량이 저감되어 복약 편의성이 향상되며, 액상 제제로서 경구 투여가 가능하고 환자들의 복약 순응도가 우수하여 뛰어난 치료 효과를 나타낸다.

[61] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고농도로 포함하고 있음에도 장기간 동안 고체 물질의 석출 및 침전이 없어 보관 안정성 및 장기 보관성 등의 안정성이 우수하며, L-세린의 용해 특성을 향상시켜 변색 및 재결정을 억제할 수 있어 안전성 역시 향상된다.

[62] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전히 용해된 상태로 장기적으로 유지할 수 있고, 염산기와 황산기와 같은 강산을 포함하지 않아 약산성 또는 중성의 pH 범위를 가질 수 있으며, 총 복용량을 현저하게 저감시킬 수 있고 안정성 및 안전성이 우수하여 중추신경계 질환 등을 포함한 질환을 가지는 환자가 장기적으로 안전하게 사용할 수 있어 복약편의성 및 복약순응성이 현저히 높다.

[63] 본 발명에 따른 액상 제제는 경구 투여 시 생체이용률이 향상되며, 안정성이 높아 장기 보존 및/또는 사용 중 제제의 품질 유지능이 향상되어 우수한 치료 효과를 장기간 동안 확실하게 담보할 수 있고, 물리적인 성상에 의한 약물경제성이 증진되며, 약물유용성이 향상되고, 제제화가 용이하며, 제제 안정화 정도가 우수하다.

[64] 본 발명에 따른 액상 제제는 대량 생산이 가능하며, 경제성이 우수하다.

도면의 간단한 설명

[65] 도 1은 본 발명의 실시예와 비교예에 따른 액상 제제 성상 안정성 시험 결과를 나타내는 도이다.

[66] 도 2는 본 발명의 실시예의 제제와 대조제제의 투여에 따른 비글견에서 혈장 중 농도 곡선을 나타내는 도이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[67] 본 출원에서 사용하는 용어 "경구 제제(Oral preparation)"는 복용이 가능한 약물을 의미하며, 경구 투여용 액제 및 경구 투여용 고형제를 모두 포함한다.

[68] 본 출원에서 사용하는 용어 "경구용 액제(Oral liquids)"는 복용이 가능한 경구 투여용 제제 중 액상 제제를 의미한다.

[69] 본 출원에서 사용하는 용어 "경구용 고형제(Oral solids)"는 복용이 가능한 경구 투여용 내용제 중 고체상 제제를 의미한다.

[70] 본 출원에서 사용하는 용어 "제1", "제2"등은 복수의 구성요소나 복수의 단계를 구별하기 위하여 사용한 것일 뿐, 우선순위를 나타내는 것이 아니다.

[71]

[72] 본 발명은 유효성분으로 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고농도로 포함하는 액상 제제 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[73]

[74] 본 발명의 일 구현예는 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 액상 제제에 관한 것이다.

[75] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염; 및 점증제를 포함한다.

[76] 본 발명의 실시예들에 있어서, 유효성분으로서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 점증제를 포함하는 경구 투여용 액상 제제에 관한 것으로, 상기 액상 제제에서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 이상일 수 있다.

[77] L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 물에 대한 용해도가 높은 물질이지만, L-세린이 약 50mg/mL 이상의 고농도로 용해된 액상 제제는 보관 과정에서 발생하는 변색 및 석출 현상 등의 제제학적 안정성 문제가 해결되지 않아서, 약 50mg/mL 이상의 L-세린을 함유하는 액상 제제는 개발되지 못했다.

[78] 본 발명에 따른 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 고농도로 포함할 수 있어, 경구 투여가 용이하며 복약 편의성이 현저히 우수하다. 구체적으로, 종래에는 L-세린을 투여받아야 하는 환자들에게 L-세린을 저농도로 함유하는 아미노산 복합 수액제를 대량으로 투여하는 방법이 제안되어 있다. 그러나 아미노산 복합 수액제는 저농도의 L-세린 뿐만아니라 다른 종류의 복수의 아미노산을 포함한다. 이와 같은 아미노산 복합 수액제는 저단백혈증, 저영양상태, 수술 전후에 아미노산을 보급하는 영양 수액제의 목적으로 사용되며, L-세린을 여러 종류의 다른 아미노산들과 함께 약 5mg/mL 수준의 낮은 농도로 함유하고 있다. 종래의 아미노산 복합 수액제를 통해 L-세린을 10g 이상 고용량으로 투여할 경우, 수액량은 2 L를 초과하게 되며 이를 환자에게 투여하기 위해서는 장시간이 소요된다. 이는 치료 비용의 증가로 이어질 뿐만 아니라 환자의 투약 용이성을 지나치게 저해하고 환자에게 요구되지 않는 다른 아미노산이 동시에 투여된다는 문제점이 있다. 또한, 장시간 수차례의 수액을 투여하게 되면서 환자에게 투여된 양을 정확하게 산출하는 것도 쉽지 않고, 또한 경구 투여가 어려워 환자의 복약 순응성이 현저히 낮다.

[79] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린을 신속하게 투여할 수 있으며, 장기적으로 복용할 수 있고, L-세린을 고농도로 포함하고 있어 치료에 필요한 약제의 총 투여량이 저감되어 복약 편의성이 향상되며, 액상 제제로서 경구 투여가 가능하여 환자들의 복약 순응도가 우수한 치료 효과를 나타낸다.

[80] 또한, 용매로 물 등을 사용하면서도 위와 같은 안정성을 장기간 동안 유지할 수 있어 안전성 역시 현저히 우수하다.

[81] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을

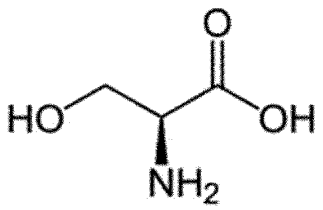
고농도로 포함하고 있음에도 장기간 동안 고체물질의 석출 및 침전이 없어 보관 안정성 및 장기 보관성 등의 안정성이 우수하며, L-세린 또는 이의 염의 용해특성을 향상시켜 변색 및 L-세린 또는 이의 염이 재결정되는 것을 억제할 수 있어 안전성 역시 향상된다.

[82] 본 발명에 따른 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 완전히 용해된 상태로 장기적으로 유지할 수 있고, 염산기와 황산기와 같은 강산을 포함하지 않아 약산성 또는 중성의 pH 범위를 가질 수 있으며, 전체 복용량을 현저하게 저감시킬 수 있고 안전성이 우수하여 중추신경계 질환 등을 포함한 질환을 가지는 환자가 장기적으로 안전하게 사용할 수 있다.

[83] 본 발명에 따른 액상 제제는 생체이용률이 향상되며, 안정성 및 안전성이 높아 장기 보존 및/또는 사용 중 제제의 품질 유지능이 향상되어 우수한 치료 효과를 장기간 동안 확실하게 담보할 수 있으며, 액상 상태가 안정적으로 장기간 유지되어 복약 순응도가 현저히 향상되며, 물리적인 성상에 의한 약물경제성이 증진되며, 약물 유용성이 향상되고, 제제화가 용이하며, 제제 안정화 정도가 우수하다.

[84] 본 발명의 실시예들에 있어서, L-세린은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 이의 출처 등은 특별히 제한되지 않는다.

[85] [화학식 1]

[86] 

[87] 본 발명의 실시예들에 있어서, L-세린의 약제학적으로 허용가능한 염은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 L-세린의 염으로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다.

[88] 본 발명의 실시예들에 있어서, 약제학적으로 허용가능한 염은 L-세린의 무기염, 무기산염, 유기산염, 설폰산염 등일 수 있다. 이러한 예시의 약제학적으로 허용가능한 염은 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다. 예를 들면, 상기 무기염은 칼슘염, 칼륨염, 나트륨염, 마그네슘염 등을 포함하는 금속염일 수 있으며, 상기 무기산염은 염산염, 질산염, 브롬산염, 요오드산염, 과염소산염, 주석산염, 황산염 등을 포함하는 것일 수 있으며, 상기 유기산염은 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 시트르산염, 말레인산염, 숙신산염, 옥살산염, 벤조산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 만데르산염, 프로피온산염, 젖산염, 글리콜산염, 글루콘산염, 갈락투론산염, 글루탐산염, 글루타르산염, 글루쿠론산염, 아스파르트산염, 아스코르브산염, 카본산염, 바닐릭산염, 하이드로아이오딕산염 등을 포함하는

것일 수 있으며, 상기 설폰산염은 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 나프탈렌설폰산염 등을 포함하는 것일 수 있다.

[89] 일 실시예에서, 상기 L-세린의 약제학적으로 허용가능한 염은 L-세린의 금속염일 수 있으며, 구체적으로 칼슘염, 칼륨염, 나트륨염, 마그네슘염 중 1종 이상일 수 있으며, 상기 L-세린의 약제학적으로 허용가능한 염은 마그네슘 염일 수 있다.

[90] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 고농도의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 구체적으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함할 수 있다.

[91] 일 실시예에서, 상기 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 농도로 포함할 수 있다.

[92] 일 실시예에서, 상기 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 70mg/mL 내지 약 300mg/mL의 농도로 포함할 수 있다.

[93] 일 실시예에서, 상기 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 100mg/mL 내지 약 200mg/mL의 농도로 포함할 수 있다.

[94] 예를 들면, 상기 액상 제제는 유효성분으로 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 약 50mg/mL, 약 60mg/mL, 약 70mg/mL, 약 80mg/mL, 약 90mg/mL, 약 100mg/mL, 약 110mg/mL, 약 120mg/mL, 약 130mg/mL, 약 140mg/mL, 약 150mg/mL, 약 160mg/mL, 약 170mg/mL, 약 180mg/mL, 약 190mg/mL, 약 200mg/mL, 약 210mg/mL, 약 220mg/mL, 약 230mg/mL, 약 240mg/mL, 약 250mg/mL, 약 260mg/mL, 약 270mg/mL, 약 280mg/mL, 약 290mg/mL, 약 300mg/mL, 약 310mg/mL, 약 320mg/mL, 약 330mg/mL, 약 340mg/mL, 약 350mg/mL, 약 360mg/mL, 약 370mg/mL, 약 380mg/mL, 약 390mg/mL, 약 400mg/mL, 약 410mg/mL, 약 420mg/mL, 약 430mg/mL, 약 440mg/mL, 약 450mg/mL, 약 460mg/mL, 약 470mg/mL, 약 480mg/mL, 약 490mg/mL, 약 500mg/mL 등의 농도로 포함할 수 있다.

[95] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 약제학적으로 허용 가능한 첨가제인 점증제를 포함할 수 있다. 이러한 경우, 본 발명의 액상 제제는 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 고농도로 포함하면서도 우수한 안정성을 나타낼 수 있다.

[96] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 점증제는 액상과 같은 흐름성에 저항할 수 있도록 하는 물질로, 한천, 벤토나이트, 카보머, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카라기난, 미결정카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 구아검, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 펙틴, 폴리에틸렌옥사이드, 포비돈, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 잔탄검, 젤라틴

등일 수 있다. 상기 예시의 점증제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[97] 본 발명의 실시예들에 있어서, 카보머는 카보머 971P, 카보머910, 카보머934, 카보머934p, 카보머940, 카보머941, 카보머1342, 카보머공중합체, 카보머호모폴리머, 카보머인터폴리머 등일 수 있으나 이에 한정되지는 않는다.

[98] 예를 들면, 상기 점증제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 카보머 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[99] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제에서 점증제의 농도는 약 0.5mg/mL 내지 약 150mg/mL일 수 있으며, 구체적으로는 약 0.5mg/mL 내지 약 100mg/mL일 수 있고, 보다 구체적으로는 약 1mg/mL 내지 약 100mg/mL일 수 있다.

[100] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 용매를 더 포함할 수 있다. 상기 용매는 상기 유효성분인 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인 분자 또는 이온 상태의 균일하게 분산된 혼합물(용액)이 되도록 녹일 수 있는 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다.

[101] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 용매는 물, 정제수, 주사용수, 링거액, 에탄올, 에테르, 술, 백포도주, 과실주, 글리세린, 낙화생유, 생리식염수 등일 수 있으며, 이러한 예시의 용매는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[102] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 용매는 수성 용매일 수 있으며, 예를 들면, 상기 용매는 물, 링거액, 정제수, 주사용수, 생리식염수 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[103] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 약산성 및 중성의 pH 범위를 가질 수 있으며, 구체적으로 액상 제제는 pH가 약 4.0 내지 약 7.0 일 수 있다. 본 발명에 따른 액상 제제는 위 pH에서 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있으며, 안정성이 우수하고, 복용 편의성 및 복약 순응성이 현저히 우수할 수 있다. 일 예로, 본 발명의 액상 제제는 pH가 약 4.5 내지 약 7.0일 수 있으며, 구체적으로는 pH가 약 4.5 내지 약 6.0일 수 있으며, 더욱 구체적으로는 pH가 약 약 5.0 내지 약 6.0일 수 있으며, 예를 들면, 상기 액상 제제는 pH가 약 4.0, 약 4.1, 약 4.2, 약 4.3, 약 4.4, 약 4.5, 약 4.6, 약 4.7, 약 4.8, 약 4.9, 약 5.0, 약 5.1, 약 5.2, 약 5.3, 약 5.4, 약 5.5, 약 5.6, 약 5.7, 약 5.8, 약 5.9, 약 6.0, 약 6.1, 약 6.2, 약 6.3, 약 6.4, 약 6.5, 약 6.6, 약 6.7, 약 6.8, 약 6.9, 약 7.0 등일 수 있다.

[104] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 완충제를 더 포함할 수 있다. 이러한 경우, 본 발명에 따른 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제는 복용하기에 적절한 pH를 가지면서도 장기간 동안 안정적으로 유지될 수 있으며, 안전성이 우수하고, 복용 편의성 및 복약 순응성이 현저히 우수할 수 있다.

[105] 상기 완충제는 수소 이온 지수를 크게 변화되는 것을 예방하기 위하여 용액에

가하는 물질로, 보통 약산과 이와 관련된 염 또는 산의 염의 혼합물일 수 있으며, 완충제로 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 일 예로, 상기 완충제는 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 젖산염 등일 수 있으며, 상기 앞서 언급된 각 염의 수화물 형태, 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 완충제에서 아세트산염, 탄산염, 시트르산염, 젖산염, 이들의 수화물은 1종으로 포함될 수 있으며, 2종 이상의 혼합물 형태로 포함될 수도 있다.

[106] 예를 들면, 상기 완충제는 탄산암모늄, 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨, 탄산칼슘, 젖산칼슘, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨, 탄산수소나트륨, 젖산 나트륨 및 이들의 수화물 등일 수 있다. 이러한 예시의 완충제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[107] 본 발명의 실시예들에 따르면, 액상 제제는 인산 또는 인산염을 포함하지 않을 수 있다. 인산 또는 인산염들은 설사 등의 유발할 수 있어 체력이 저하되거나, 질병을 가진 환자거나, 소아 또는 노인과 같은 노약자들의 이 장기간 동안 다량으로 복용 시 설사 등의 부작용을 초래할 수 있다. 따라서 본 발명의 실시예에 따른 액상 제제는 필요에 따라 인산 또는 인산 염 등을 포함하지 않을 수 있다.

[108] 본 발명의 실시예들에 있어서, 완충제의 양은 pH를 유지하기에 적절한 농도로 포함될 수 있으며, 구체적으로는 약 0.5mg/mL 내지 약 50mg/mL의 농도로 포함될 수 있으나, 완충제의 종류에 따라 그 농도는 적절하게 조정될 수 있다.

[109] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 감미제를 더 포함할 수 있으며, 본 발명에 따른 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제는 감미제를 포함하면서 액상 상태를 장기간 동안 안정적으로 유지할 수 있어 안전성이 우수하고, 복용 편의성 및 복약 순응성이 현저히 우수하여, 어린이, 고령자 등과 같이 의약품의 경구 복용이 어려운 환자들도 용이하게 복용할 수 있다.

[110] 상기 감미제는 단맛을 내는 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 감미제는 아세설팜칼륨, 아스파탐, 덱스트레이트, 덱스트로오스, 과당, 고과당, 갈락토오스, 말토오스, 만니톨, 말티톨, 자일리톨, 스테비아, 스테비올배당체, 효소처리 스테비아, 사카린, 사카린칼슘, 사카린나트륨, 소르비톨, 소르비톨액, 수크랄로오스, 수크로오스, 정제백당 등의 백당, 시럽, 단미시럽, 꿀 등일 수 있다. 이러한 예시의 감미제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[111] 본 발명의 실시예에 따른 액상 제제는 감미제를 첨가를 통해 맛을 향상시킬 수 있어 소아들의 복약 편의성을 현저히 높일 수 있다. 또한, 이와 같은 감미제의 첨가에도 우수한 안정성, 안정성 및 치료 효과를 나타낼 수 있다.

[112] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상제제는 점증제, 완충제 및/또는 감미제 외에 추가의 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 상기 추가의 첨가제는 희석제, 산성화제, 보존제 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[113] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상제제는 점증제, 완충제 및/또는 감미제 외에 추가의 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 상기 추가의 첨가제는 희석제, 용해보조제, 안정화제, 착향제, 착색제, 보존제, 발포제, 청량화제, 방부제, 교미제 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[114] 상기 희석제는 액상 제제의 용량 증진을 위한 용매 이외의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 희석제는 당, 당알코올, 글리콜 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 구체적으로는 헥실렌글리콜, 프로필렌글리콜, 소르비톨, 소르비탄, 소르비톨 용액, 만니톨, 젖당 등일 수 있다. 이러한 예시의 희석제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[115] 상기 용해보조제는 액상으로서 전체 성분의 용해도를 증가시키는 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 용해보조제는 모노스테아린산슈크로스류,
폴리옥시에틸렌소르비톨지방산에스텔류(트윈에스텔),
폴리옥시에틸렌모노알킬에텔류, 라놀리에텔류, 라놀린에스텔류 등일 수 있으며 예를 들면 폴리소르베이트일 수 있다. 이러한 예시의 용해보조제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[116] 상기 안정화제는 향의 저하를 예방하며, 산화를 지연하기 위해 첨가하는 물질 또는 휘발성 향의 증발 및 변질을 예방하는 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 본 발명의 액상 제제는 추가의 안정화제 없이도 충분한 장기간 동안 충분한 안정성을 나타낼 수 있으나, 향 또는 맛 등을 유지하게 위해 임의로 추가될 수 있다.

[117] 상기 안정화제는 암모니아수, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 프롤라민 등을 포함하는 알칼리화제 등일 수 있다. 이러한 예시의 안정제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[118] 상기 착향제는 특정한 향을 부가하기 위한 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 착향제는 아몬드유, 아네톨, 벤즈알데히드, 초산에틸, 에틸바닐린, 락티톨, 말톨, 멘톨, 메틸살리실레이트, 글루탐산모노나트륨, 페퍼민트, 페퍼민트 오일, 페퍼민트알코올, 로즈유, 강 로즈 수(strong rose water), 티몰, 바닐린 등일 수 있다. 이러한 예시의 착향제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[119] 상기 착색제는 색을 부여하기 위한 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 착색제는 카라멜, 산화철(적색, 황색, 혼합) 등일 수 있다. 또한, 예를 들면, 식약청고시 제2000-66호의 의약품, 의약외품 및 화장품용 타르색소를 사용할 수 있다. 이러한 예시의 착색제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[120] 상기 보존제는 부패, 변색, 부식 등으로부터 전체 성분을 보호하기 위해, 또는 미생물에 의하거나 화학적으로 부패가 진행되는 것을 지연하거나 예방하기 위해 사용하는 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 보존제는 벤조산, 벤조산나트륨, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 파라옥시벤조산프로필, 파라옥시벤조산부틸, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 소르빈산나트륨, 클로로부탄올, 크레솔, 클로로크레솔 등일 수 있다. 이러한 예시의 보존제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[121] 상기 발포제는 제제 내에서 공기의 양을 증가시키는 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 발포제는 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산마그네슘, 탄산수소암모늄, 탄산암모늄, 탄산칼륨, 탄산칼슘 등일 수 있다. 이러한 예시의 발포제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[122] 상기 청량화제는 상쾌감을 주기 위한 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 청량화제는 d-캄퍼, dl-캄퍼, l-멘솔, dl-멘솔, 박하 오일, 유칼립투스 오일 등일 수 있다. 이러한 예시의 청량화제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[123] 상기 교미제는 본래의 향을 변경하지 않으면서 본래의 맛, 향을 극대화 또는 조율하기 위한 목적의 물질로, 액상 제제에 사용 가능한 것이라면 특별히 제한되지 않는다. 예를 들면, 상기 교미제는 백당, 구연산, 글루타민산나트륨, 박하유 등일 수 있다. 이러한 예시의 교미제는 1종을 단독으로 사용하거나 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

[124] 본 발명의 실시예들 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제 및 용매를 포함하는 것일 수 있다.

[125] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제 및 감미제를 포함하는 것일 수 있다.

[126] 본 발명의 실시예들 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제, 감미제 및 용매를 포함하는 것일 수 있다.

[127] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제, 감미제 및 용매에 더하여, 희석제, 착향제, 보존제, 감미제 및 산성화제 중에서 적어도 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[128] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 이상의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제, 감미제 및 용매에 더하여, 희석제, 착향제, 보존제, 감미제, 산성화제 및 용해 보조제로

이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[129] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 유효성분으로 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 점증제, 완충제, 감미제 및 용매에 더하여 및 희석제, 착향제, 보존제, 감미제, 산성화제 및 용해 보조제 가용화제 및 안정화제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[130] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 히드록시에틸셀룰로오스 및 카보머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 점증제; 완충제; 및 용매를 포함할 수 있다. 상기 액상제제의 pH는 약 4.0 내지 약 7.0일 수 있다. 여기서 완충제 및 용매의 종류는 앞서 살핀 바와 같다. 또한, 상기 액상제제는 필요에 따라 희석제, 산성화제, 보존제, 감미제 및 이들의 혼합물 중 하나 이상을 더 포함할 수 있다.

[131] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 점증제; 시트르산의 염인 완충제; 및 물, 정제수, 주사용수, 링거액, 생리식염수 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나인 것인 용매를 포함할 수 있다. 상기 액상 제제의 pH가 약 4.0 내지 약 7.0일 수 있다.

[132] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 약 50mg/mL 내지 약 300mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 인 점증제; 시트르산의 염인 완충제; 및 물, 정제수, 주사용수, 링거액, 생리식염수 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나인 것인 용매를 포함할 수 있으며, 상기 액상 제제의 pH가 약 4.0 내지 약 7.0일 수 있다.

[133] 일 실시예에서 상기 액상 제제는 점증제, 완충제, 감미제, 희석제, 착향제, 보존제, 감미제, 산성화제, 용해 보조제 등의 첨가제를 각각 독립적으로 약 0.001mg/mL 이상, 약 0.01mg/mL 내지 약 150mg/mL의 농도로 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 액상 제제는 첨가제를 각각 독립적으로 약 0.001mg/mL, 약 0.01mg/mL, 약 0.1mg/mL, 약 0.5mg/mL, 약 1mg/mL, 약 5mg/mL, 약 10mg/mL, 약 20mg/mL, 약 30mg/mL, 약 40mg/mL, 약 50mg/mL, 약 60mg/mL, 약 70mg/mL, 약 80mg/mL, 약 90mg/mL, 약 100mg/mL 등의 농도로 포함할 수 있다.

[134] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 경구용 또는 비경구용일 수 있다. 상기 액상 제제는 구체적으로는 경구용, 경구 투여용일 수 있으며, 보다 구체적으로는 경구용 용액, 예를 들면 내용액제일 수 있다.

[135] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상제제는 시럽제, 엘릭서제, 주정제, 방향수제, 레모네이드제일 수 있으며, 구체적으로 시럽제 또는 레모네이드제일 수 있으며, 보다 구체적으로는 시럽제일 수 있다.

[136] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 액상 제제는 용액 상태일 수 있으며, 구체적으로는 투명한 용액일 수 있다.

[137] 본 발명에 따른 액상제제는 안정성이 우수하며, 가속시험 조건(온도: 40 ± 2℃, 상대습도: 75 ± 5%)에서 3개월간 안정성 시험 결과 성상 안정성 및 함량 안정성이 현저히 우수하였다(실험예 1 및 도 1; 및 실험예 2).

[138] 본 발명에 따른 액상 제제는 경구 투여 시 높은 혈중 농도를 나타내어 우수한 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 비글견에 투여 시 동일한 농도의 분말형 L-세린을 물에 첨가한 대조 제제와 비교하여 우수한 PK 프로파일을 나타내었다(실험예 3 및 도 2).

[139] 본 발명의 전술한 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제는 중추신경계 질환의 예방 또는 치료용일 수 있다.

[140] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 중추신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애, 주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로는 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 및/또는 파킨슨 질환일 수 있으며, 보다 구체적으로는 자폐스펙트럼장애일 수 있다.

[141] 본 발명의 실시예들에 있어서, 액상 제제는 자폐 스펙트럼의 예방 또는 치료용일 수 있다.

[142]

[143] 본 발명의 다른 구현예는 전술한 액상 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

[144] 본 발명은 고농도의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제의 제조 방법에 관한 것으로, 액상 제제에서 상기 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 이상이다.

[145] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 액상 제제 제조 방법은 용매에 유효성분, 첨가제 또는 이들의 조합을 용해시키는 것을 포함할 수 있다.

[146] 본 발명에 따른 액상 제제의 제조방법은,

[147] (1) 용매에 점증제를 녹여 제1용액을 제조하는 단계;

[148] (2) 상기 제1용액에 약제학적으로 허용되는 제1첨가제를 첨가하고 가온하여 온도가 50℃ 이상이며 pH가 약 4.0 내지 약 7.0인 제2 용액을 제조하는 단계; 및

[149] (3) 제2 용액을 냉각한 후, 냉각된 제2 용액에 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 제2 첨가제를 용해시켜 제3 용액을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

[150] 상기 액상 제제의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 이상이다.

[151] 본 발명의 제조방법은 간단한 방법으로 안정성이 우수한 고농도의 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 액상 제제를 대량으로 생산할 수

있어 경제적이며, 상업성이 우수하다.

[152] 상기 제조 방법에서, 필요에 따라 상기 유효성분, 첨가제 등이 각각 1종 이상인 경우 이들은 함께 액상 제제에 포함되는 성분의 특성에 따라 투입 순서를 조절할 수 있다.

[153] 본 발명의 실시예들에 있어서, 약제학적으로 허용되는 제1첨가제는 산성화제, 완충제, 보존제, 용해보조제 중 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물일 수 있다.

[154] 본 발명의 실시예들에 있어서, 약제학적으로 허용되는 제2첨가제는 희석제, 감미제, 착향제, 착색제 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[155] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제조방법은 필요에 따라 제1 및 제2 첨가제 외에 추가의 약제학적으로 허용 가능한 제3첨가제가 더 첨가될 수 있다. 구체적으로, 상기 액상 제제를 제조하는 방법은 상기 제3용액에 약제학적으로 허용 가능한 제3첨가제를 추가하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[156] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 약제학적으로 허용 가능한 제3첨가제는 상기 제1 및/또는 제2 첨가제와 같거나 상이할 수 있으며, 구체적으로 상기 제3첨가제는 제1 및/또는 제2 첨가제와 상이할 수 있다. 예를 들면, 상기 제3첨가제는 점증제, 완충제, 감미제, 희석제, 산성화제, 보존제, 용해보조제, 안정화제, 착향제, 착색제, 발포제, 청량화제, 방부제, 교미제 또는 이들의 혼합물일 수 있다.

[157] 본 발명의 실시예들에 있어서, (1) 단계의 가온 온도는 약 50℃ 내지 약 80℃일 수 있다.

[158] 본 발명의 실시예들에 있어서, (2) 단계의 냉각 온도는 약 50℃ 미만, 약 4℃ 내지 약 50℃ 미만일 수 있다.

[159]

[160] 상기 제조 방법에서, 유효성분, 첨가제 등이 용매에 용해되는 온도는 각 성분의 특성에 따라 조절될 수 있다.

[161]

[162] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 액상 제제에 포함되는 유효 성분 및 이의 농도, 첨가제의 종류 및 이의 농도, 액상 제제의 pH를 포함한 다양한 물성은 서로 모순되지 않는 한 앞선 본 발명에 따른 액상 제제에서 기재한 바와 실질적으로 동일할 수 있다.

[163] 본원 명세서에 기재된 액상 제제 및 이의 제조 방법에 대한 설명은, 서로 모순되지 않는 한 어느 하나에 기재된 설명이 다른 하나에도 동일하게 적용될 수 있다.

[164] **실시예**

[165] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 본 발명에 따른 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

[166] 실시예에 사용된 성분들은 L-세린(Tianjin Tianyao사, 중국),

D-소르비톨용액(백광산업, 대한민국), 카보머 971P(Lubrizol, 미국), 히드록시에틸셀룰로오스(Ashland, 미국), 포비돈 K-30(BASF사, 독일), 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(Patel chem사, 인도), 트윈20(삼전순약공업, 대한민국), 애플민트향 SJ-G(22005221)(삼정향료, 대한민국), 파라옥시벤조산메틸(SAN Fu chemical사, 대만), 파라옥시벤조산프로필(SAN Fu chemical사, 대만), 정제 백당(넥스팜코리아, 대한민국), 시트르산수화물(삼전순약공업, 대한민국), 시트르산칼륨수화물(삼전순약공업, 대한민국), 시트르산나트륨수화물(삼전순약공업, 대한민국), 수크랄로오스(화원약품, 대한민국), 아스파탐(대신무약, 대한민국), 효소처리스테비아(Wako pure chemical, 일본), 아세설팜칼륨(화원약품, 대한민국) 제품을 구입하여 사용하였다.

[167]

[168] **실시예 1. 액상 제제의 제조 1 (실시예 1-1 내지 1-6)**

[169] 하기 표 1에 기재된 성분 및 함량에 따라 100mg/mL 농도의 L-세린을 함유하는 액제를 제조하였다. 표 1에 기재된 함량은 액제 1mL당 함유된 양(mg)을 나타낸다.

[170] 먼저 정제수에 점증제를 팽윤시킨 후 용해시켰다. 50℃ 이상으로 가온하면서 보존제, 산성화제, 완충제, 용해보조제를 완전히 용해하여 pH를 4.0 내지 7.0로 맞추었다. 이후 상기 용액을 50℃ 미만으로 냉각한 후 L-세린, 희석제, 감미제 등을 투입하여 용해시켰다. 모두 용해한 후, 착색제 또는 착향제를 투입한 후 정제수로 부피를 맞추어 L-세린을 함유한 경구투여용 시럽제를 제조하였다.

[171]

[172] [표1]

함유량 (1mL내의 양(mg))		실시예1-1	실시예1-2	실시예 1-3	실시예 1-4	실시예 1-5	실시예 1-6
배합목적	성분명						
활성성분	L-세린	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
희석제	D-소르비톨용액	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
점증제	카보머 971P	4.0	-	-	-	-	-
	히드록시에틸셀룰로오스 (250HHX)	-	2.0	-	-	-	-
	포비돈 K-30	-	-	10.0	10.0	-	-
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	-	2.0	2.0	2.0
용해보조제	폴리옥시에틸렌소르비톨지방산에스텔류 (Tween 20)	-	-	-	-	1.0	-
착향제	애플민트향 SJ-G(22005221)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
보존제	파라옥시벤조산메틸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	파라옥시벤조산프로필	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
감미제	정제 백당	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0
산성화제	시트르산수화물	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
완충제	시트르산칼륨수화물	1.5	-	-	1.5	1.5	1.5
	시트르산나트륨수화물	-	1.5	1.5	-	-	-
용매	정제수	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
최종 pH		5.4	5.5	5.6	5.6	5.4	5.6

[173] **실시예 2. 액상 제제의 제조 2 (실시예 2-1 내지 2-6)**

[174] 다양한 농도의 L-세린을 함유한 액제(실시예 2-1 내지 2-6)를 하기 표 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 실시예 1에 기재된 제조방법과 실질적으로 동일한 방법으로 제조하였다.

[175] 표 2에 기재된 함량은 액상 제제 1mL당 함유된 양(mg)을 나타낸다.

[176] [표2]

함유량 (1mL내의 양(mg))		실시예2-1	실시예2-2	실시예 2-3	실시예 2-4	실시예 2-5	실시예 2-6
배합목적	성분명						
활성성분	L-세린	50.0	75.0	150.0	200.0	250.0	300.0
희석제	D-소르비톨용액	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
점증제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
착향제	애플민트향 SJ-G(22005221)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
보존제	파라옥시벤조산메틸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	파라옥시벤조산프로필	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
감미제	정제 백당	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0
산성화제	시트르산수화물	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
완충제	시트르산칼륨수화물	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
용매	정제수	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
최종 pH		5.2	5.3	5.7	5.8	5.8	5.9

[177] **실시예 3. 액상 제제의 제조 3 (실시예 3-1 내지 3-6)**

[178] 하기 표 3에 기재된 성분 및 함량에 따라, 100mg/mL 농도의 L-세린을 함유한 액제(실시예 3-1 내지 3-6)를 실시예 1에 기재된 제조방법과 실질적으로 동일한 방법으로 제조하였다. 표 3에 기재된 함량은 액상 제제 1mL당 함유된 양(mg)을 나타낸다.

[179] [표3]

함유량 (1mL내의 양(mg))		실시예 3-1	실시예 3-2	실시예 3-3	실시예 3-4	실시예 3-5	실시예 3-6
배합목적	성분명						
활성성분	L-세린	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
희석제	D-소르비톨용액	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0	30.0
점증제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	0.5	5.0	-	-	2.0	2.0
	포비돈 K-30	-	-	50.0	100.0	-	-
착향제	애플민트향 SJ-G(22005221)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
보존제	파라옥시벤조산메틸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	파라옥시벤조산프로필	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
감미제	정제 백당	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0	80.0
산성화제	시트르산수화물	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
완충제	시트르산칼륨수화물	1.5	1.5	1.5	1.5	0.5	10.0
용매	정제수	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
최종 pH		5.4	5.5	5.4	5.6	5.7	5.1

[180] **실시예 4. 액상 제제의 제조 4 (실시예 4-1 내지 4-6)**

[181] 하기 표 4에 기재된 성분 및 함량에 따라, L-세린을 함유한 액제(실시예 4-1 내지 4-6)를 실시예 1에 기재된 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 제조하였다. 표 4에 기재된 함량은 액상 제제 1mL당 함유된 양(mg)을 나타낸다.

[182] [표4]

함유량 (1mL내의 양(mg))		실시예 4-1	실시예 4-2	실시예 4-3	실시예 4-4	실시예 4-5	실시예 4-6
배합목적	성분명						
활성성분	L-세린	100.0	100.0	100.0	200	200	200
희석제	D-소르비톨용액	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
점증제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
착향제	애플민트향 SJ-G(22005221)	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
보존제	파라옥시벤조산메틸	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
	파라옥시벤조산프로필	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
감미제	정제 백당	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
	수크랄로오스	0.5	-	0.2	0.2	0.2	0.2
	아스파탐	0.2	0.2	-	-	0.2	0.2
	효소처리스테비아	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	아세설팜칼륨	-	-	-	0.2	-	0.2
산성화제	시트르산수화물	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
완충제	시트르산칼륨수화물	1.5	1.5	1.5	1.5	0.5	1.5
용매	정제수	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
최종 pH		5.4	5.5	5.5	5.5	5.6	5.5

[183] **비교예 1 내지 3**

[184] 하기 표 5에 기재된 성분 및 함량에 따라 실시예 1에 기재된 방법과 실질적으로 동일한 방법으로 L-세린함유 액제(비교예 1 내지 비교예 3)를 제조하였다. 표 5에 기재된 함량은 액상 제제 1mL당 함유된 양(mg)을 나타낸다.

[185] [표5]

배합목적	성분명	함유량 (1mL내의 양(mg))		
		비교예 1	비교예 2	비교예 3
활성성분	L-세린	100.0	100.0	100.0
희석제	D-소르비톨용액	-	30.0	30.0
점증제	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	-	-	2.0
착향제	애플민트향 SJ-G(22005221)	-	2.0	2.0
보존제	파라옥시벤조산메틸	-	0.05	0.05
	파라옥시벤조산프로필	-	0.05	0.05
감미제	정제 백당	-	80.0	80.0
산성화제	시트르산수화물	-	0.3	-
	인산	-	-	10.0
완충제	시트르산칼륨수화물	-	1.5	1.5
용매	정제수	q.s	q.s	q.s
최종 pH		5.8	5.5	2.2

[186] **실험예 1. 성상 안정성 시험**

[187] 실시예 및 비교예를 통해 제조한 액상 제제들을 가속시험 조건(온도: 40 ± 2℃, 상대습도: 75 ± 5%)에서 3개월간 안정성 시험을 진행하였다.

[188] 전술한 실시예 1에 대한 상기 안정성 시험 결과를 아래의 표 6 에 나타내었다.

[189] 또한, 본 발명에 따른 실시예 1-6, 실시예 2-1, 실시예 2-6, 실시예 3-4와 비교예 1 내지 3의 상기 안정성 시험 결과를 아래의 표 7 및 도 1에 나타내었다.

[190]

[191] [표6]

항목	기준	실시예 1-1	실시예 1-2	실시예 1-3	실시예 1-4
성상	무색투명한 용액	적합	적합	적합	적합
석출여부	석출 없음	없음	없음	없음	없음

[192] [표7]

항목	기준	실시예 1-6	실시예 2-1	실시예 2-6	실시예 3-4	비교예 1	비교예 2	비교예 3
성상	무색투명한 용액	적합	적합	적합	적합	부적합	부적합(노란색)	부적합(갈색)
석출여부	석출 없음	없음	없음	없음	없음	석출	석출	석출

[193] 표 6, 표 7 및 도 1에서 확인할 수 있듯이, 본 발명의 실시예에 따라 제조한 액상 제제는 투명한 상태를 유지하고 있어 가속시험 조건에서 성상이 모두 안정한 것을 알 수 있었다.

[194] 반면, 주성분만이 용해된 비교예 1의 제제는 고체 입자가 석출되고, 점증제가 포함되지 않은 비교예 2의 제제는 노란색으로 변색되고 고체입자가 석출되고, pH가 2.2인 비교예 3의 제제는 불투명하게 되거나 갈색 및 진한 갈색으로 변색되고 고체 입자가 석출되어 안정성이 불량함을 알 수 있었다.

[195]

[196] **실험예 2. 함량 안정성 시험**

[197] 실시예 및 비교예를 통해 제조한 제제들을 장기보존시험 조건(온도: 25 ± 2℃, 상대습도: 60 ± 5%)에서 3개월간 보관한 후, 하기 분석법으로 함량(%)을 평가하였으며, 그 결과는 표 8에 나타내었다.

[198] [L-세린 함량시험법]

[199] 실시예 및 비교예에서 제조한 액상 제제를 L-세린으로서 100mg 해당량을 100mL-용량플라스크에 취하고 정제수를 넣어 100mL를 맞추어 검액으로 하였다. 별도로, L-세린 표준품(sigma, USA) 100mg을 100mL-용량플라스크에 취한 후, 정제수를 넣어 100mL를 맞추어 표준액으로 하였다. 표준액 및 검액 10uL를 다음 조건으로 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 L-세린의 양을 계산하였다.

[200] <HPLC 조작 조건>

[201] ·칼럼: SIELC Primesep 100 (4.6 X 150mm, 5um)

[202] ·검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 200nm)

[203] ·유속: 1.0mL/분

[204] ·칼럼온도: 30℃ 부근의 일정 온도

[205] ·이동상: 정제수 1L에 인산을 넣어 pH 2.2로 조정한다.

[206] ·유지시간: 60분

[207] [표8]

시험제제	기준	함량시험 결과 (%)		
		0개월	3개월 후	증감(%)
실시예 1-6	90.0 ~ 130.0 %	107.2	106.5	- 0.7
실시예 2-1		104.2	103.9	- 0.3
실시예 2-6		103.6	103.1	- 0.5
실시예 3-4		105.3	104.3	- 1.0
비교예 1		103.2	42.5	- 60.7
비교예 2		106.5	84.6	- 21.9
비교예 3		104.5	23.1	- 81.4

[208] 표 8에서 표시된 결과와 같이, 50mg/mL 부터 300mg/mL의 L-세린을 함유한 실시예(실시예 1-6, 2-1, 2-6 및 3-4)의 액상 제제들은 3개월이 경과 후에도 기준 함량 범위를 유지하여 우수한 함량 안정성을 나타내었다.

[209] 반면, 비교예 1, 2, 3에 따른 액상 제제는 3개월 경과 후 함량이 기준 이하로 현저히 낮아져 성상 안정성뿐만 아니라 함량 안정성 역시 불량하였다. 특히, 활성 성분만을 포함하고 첨가제를 포함하지 않는 비교예 1과 pH가 강산성인 비교예 3은 함량 저하가 매우 심한 것을 확인할 수 있었다.

[210]

[211] **실험예 3. 동물 PK 시험**

[212] 실시예 1-6에서 제조한 액상 제제 (syrup)와, L-세린 분말(Powder)을 투여 직전에 정제수에 용해하여 제조한 대조 제제를 준비하였다. 이때, 대조 제제에서 L-세린의 농도는 실시예 1-6의 액상 제제와 동일하다.

[213] 실시예 1-6의 액상 제제(실험군에 투여)와 상기 대조 제제(대조군에 투여)를 각각 비글견 총 12마리에 2군(각 군당 6마리) 2기로 교차투여 형태로 경구투여 한 후, 경북대학교 약학대학에서 혈중 L-세린 농도 프로파일을 측정하여 체내 동태를 평가하였다.

[214]

[215] L-세린은 체내에 존재하는 내인성 약물이므로, 투약 전 일정 시간 동안 채혈을 진행하고, 투약 후 채혈을 진행하였다. 약 10kg 전후의 비글견에서 투약 일정 시간 전에 식이를 중단하고, 0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24 시간에 채혈한 다음, 각각의 실험제제를 40mL/4 g/head의 용량으로 경구투여 한 다음 동일한 시점에서 채혈을 진행하였다.

[216] 비글견에 대한 PK 시험 결과는 다음 표 9, 도 2와 같았다.

[217] 시료 중 L-serine의 분석은 검체 조건이 아미노산 분석 결과에 미치는 영향, 대한임상병리학회지, 2001, 21(1): 34-39(김문희, 문해란)에서 보고한 분석법을

일부 변경하여 혈장 시료를 단백질 침전법으로 전처리한 후, LC-MS/MS를 이용하여 분석을 수행하였다.

[218] [표9]

PK 항목	실시예 1-6(syrup)	대조제제 (Powder)
AUC_{last} (h*ug/mL)	1245.1 ± 311.0(CV: 25.0%)	1183.4 ± 348.1 (CV: 29.4%)
C_{max} (ug/mL)	479.9 ± 157.3(CV: 32.8%)	417.4 ± 152.1 (CV: 36.4%)
T_{max} (hr)	0.50 (0.25 ~ 0.75)	0.38 (0.25 ~ 1.00)
$T_{1/2}$ (hr)	18.4 ± 11.0	14.7 ± 5.8

[219] 표 9와 도 2에서 확인할 수 있듯이, 본 발명에 따른 실시예 1-6은 L-세린 분말을 투여 직전 용해시켜 복용한 대조 제제보다 높은 혈중농도(C_{max}) 및 혈중농도곡선하면적(AUC)을 나타내어 상대적으로 높은 생체이용률을 확인할 수 있었다. 경구투여에 따른 편차를 나타내는 CV(변동계수)가 대조제제 보다 작은 것으로 나타나 시험제제는 개체간의 편차를 줄여서 일정한 효과를 나타낼 것으로 확인되었다.

청구범위

[청구항 1] 유효성분으로서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 및 점증제를 포함하는 액상 제제로,
제제에서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 이상인, 액상 제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서, L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL인, 액상 제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 제제에서 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 70mg/mL 내지 약 300mg/mL인, 액상 제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 점증제는 한천, 벤토나이트, 카보머,
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카라기난,
미결정카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 구아검,
히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스,
펙틴, 폴리에틸렌옥사이드, 포비돈, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분,
잔탄검, 젤라틴 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 액상 제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서, 점증제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈,
히드록시에틸셀룰로오스, 카보머 및 이들의 혼합물로 이루어진
군으로부터 선택되는 하나인 것인, 액상 제제.

[청구항 6] 제4항에 있어서, 액상 제제에서 점증제의 농도는 약 0.5mg/mL 내지 약 100mg/mL인 것인, 액상 제제.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 액상 제제의 pH는 약 4.0 내지 약 7.0인 것인, 액상 제제.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 액상 제제는 완충제를 더 포함하는 것인, 액상 제제.

[청구항 9] 제8항에 있어서, 완충제는 붕산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염,
젖산염 및 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 액상 제제.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
완충제는 탄산암모늄, 아세트산 나트륨, 아세트산 칼륨, 탄산칼슘,
젖산칼슘, 시트르산칼륨, 시트르산나트륨, 탄산수소나트륨, 젖산 나트륨
및 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인,
액상 제제.

[청구항 11] 제8항에 있어서,
완충제는 시트르산의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 수화물인 것인, 액상 제제.

[청구항 12] 제1항에 있어서, 액상 제제는 용매를 더 포함하는 것인, 액상 제제.

[청구항 13] 제1항에 있어서, 액상 제제는 시럽인 것인, 액상 제제.

[청구항 14] 제3항에 있어서, 액상 제제는 감미제를 더 포함하는 것인, 액상 제제.

[청구항 15] 제14항에 있어서, 감미제는 아세설팜칼륨, 아스파탐, 덱스트레이트, 덱스트로오스, 과당, 고과당, 갈락토오스, 말토오스, 만니톨, 말티톨, 자일리톨, 스테비아, 스테비올배당체, 효소처리 스테비아, 사카린, 사카린칼슘, 사카린나트륨, 소르비톨, 소르비톨액, 수크랄로오스, 수크로오스, 백당, 시럽, 단미시럽, 꿀 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 액상 제제.

[청구항 16] 제1항에 있어서, 액상 제제는 희석제, 용해보조제, 착향제, 보존제, 감미제, 산성화제, 완충제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 첨가제를 더 포함하는 것인, 액상 제제.

[청구항 17] 제16항에 있어서, 보존제는 벤조산, 벤조산나트륨, 파라옥시벤조산메틸, 파라옥시벤조산에틸, 파라옥시벤조산프로필, 파라옥시벤조산부틸, 소르빈산, 소르빈산칼륨, 소르빈산나트륨, 클로로부탄올, 크레솔, 클로로크레솔 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나인 것인, 액상 제제.

[청구항 18] 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 히드록시에틸셀룰로오스 및 카보머로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 점증제;
완충제; 및
용매를 포함하는, 액상 제제.

[청구항 19] 제18항에 있어서,
액상 제제는 pH가 약 4.0 내지 약 7.0인 것인, 액상 제제.

[청구항 20] 제19항에 있어서,
제제는 희석제, 산성화제, 보존제, 감미제 및 이들의 혼합물로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 하나를 더 포함하는 것인, 액상 제제.

[청구항 21] 약 50mg/mL 내지 약 500mg/mL의 L-세린, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염;
카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택되는 점증제;
시트르산의 염인 완충제; 및
물, 정제수, 주사용수, 링거액, 생리식염수 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 하나인 용매를 포함하는,
액상 제제.

[청구항 22] 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 제제는 경구 투여용인 액상 제제.

[청구항 23] 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 제제는 용액인 것인 액상 제제.

[청구항 24] 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 액상 제제는 중추신경계 질환의 예방 또는 치료용인 것인 액상 제제.

[청구항 25] 제24항에 있어서, 중추신경계 질환은 자폐스펙트럼장애, 알츠하이머, 파킨슨, 지적장애, 학습장애, 언어장애, 주의력결핍과잉행동장애, 정서장애, 운동장애, 저산소성 허혈성뇌손상, 외상성 뇌손상, 신경염증질환, 뇌혈관 질환, 집중력장애 및 기억장애로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상인 것인, 액상 제제.

[청구항 26] 제24항에 있어서, 액상 제제는 자폐 스펙트럼 장애의 예방 또는 치료용인 것인 액상 제제.

[청구항 27] (1) 용매에 점증제를 녹여 제1용액을 제조하는 단계;
(2) 상기 제1용액에 약제학적으로 허용되는 제1첨가제를 첨가하고 가온하여 약 50℃ 이상이며 pH가 약 4.0 내지 약 7.0인 제2용액을 제조하는 단계; 및
(3) 제2용액을 냉각한 후, 냉각된 제2용액에 L-세린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 제2첨가제를 용해시켜 제3용액을 제조하는 단계를 포함하는 제1항에 따른 액상 제제를 제조하는 방법.

[청구항 28] 제27항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 제1첨가제는 산성화제, 완충제, 용해보조제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.

[청구항 29] 제27항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 제2첨가제는 희석제, 감미제, 착향제 및 착색제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인, 방법.