



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년04월20일
(11) 등록번호 10-1130017
(24) 등록일자 2012년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/718 (2006.01) *A61P 7/08* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2005-7011217
(22) 출원일자(국제) 2003년12월18일
심사청구일자 2008년11월20일
(85) 번역문제출일자 2005년06월17일
(65) 공개번호 10-2005-0089833
(43) 공개일자 2005년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2003/040336
(87) 국제공개번호 WO 2004/058277
국제공개일자 2004년07월15일
(30) 우선권주장
10/327,264 2002년12월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1019960700733 A*
US05536469 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
박스터 헬스케어 에스.에이.
스위스 8152 글라트파크 (오프피콘) 투르가우
에르슈트라쎄 130
백스터 인터내셔널 인코포레이티드
미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크
웨이
(72) 발명자
마르티스, 리오
미국 60047 일리노이주 롱 그로브 올드우드 5524
추, 캐롤라인
미국 60069 일리노이주 링컨셔 프로빈스타운 코트
7
지스케, 폴
미국 60025 일리노이주 글렌뷰 키난 레인 3501
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 4 항

심사관 : 박정웅

(54) 발명의 명칭 **이코텍스트린을 함유하는 생체친화성 투석액**

(57) 요약

투석 요법과 같은 치료 중에 사용할 수 있는 글루코스 중합체-기체 용액 및 그의 제조 방법이 제공된다. 글루코스 중합체-기체 용액은 바람직하게 글루코스 중합체-기체 용액을 환자에게 주입하기 전에 혼합하도록 구성되어 있고 배열되어 있는, 약 1.5 내지 약 5.0 범위의 pH에서 이코텍스트린을 함유하는 제1 용액 및 pH 약 7.0 내지 약 12.0 범위의 완충액을 포함한다. 본 발명의 글루코스 중합체-기체 용액은 생리적 pH에서 글루코스 분해 산물을 최소화하여 제조할 수 있다.

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

100.0 g/L 내지 220.0 g/L 범위의 이코텍스트린 및 락테이트를 포함하며 1.5 내지 5.0 범위의 pH를 갖는 제1 용액; 및

락테이트 및 중탄산염을 포함하며 7.0 내지 12 범위의 pH를 갖는 완충액을 포함하며,

제1 용액 및 완충액이 환자에게 주입되기 전에 혼합되어, 중탄산염을 5 mmol/L 이하로 포함하는 결과의 용액을 생성하는 것인 복막 투석액.

청구항 6

100.0 g/L 내지 220.0 g/L 범위의 이코텍스트린, 락테이트 및 무기산을 포함하며 1.5 내지 5.0 범위의 pH를 갖는 제1 용액부; 및

락테이트를 포함하며 7.0 내지 12 범위의 pH를 갖는 완충액을 포함하는 제2 용액부를 포함하는 복막 투석액.

청구항 7

100.0 g/L 내지 220.0 g/L 범위의 이코텍스트린 및 락테이트를 포함하며 1.5 내지 5.0 범위의 pH를 갖는 제1 용액; 및

락테이트를 포함하며 7.0 내지 12 범위의 pH를 갖는 완충액을 포함하며,

제1 용액 및 완충액이 환자에게 주입되기 전에 혼합되어, 아미노산을 포함하지 않는 결과의 복막 투석액을 생성하는 것인 복막 투석액.

청구항 8

100.0 g/L 내지 220.0 g/L 범위의 이코텍스트린, 락테이트, 및 유기산을 포함하지 않는 pH 조절제를 포함하며 1.5 내지 5.0 범위의 pH를 갖는 제1 용액; 및

락테이트를 포함하며 7.0 내지 12 범위의 pH를 갖는 완충액을 포함하며,

제1 용액 및 완충액이 환자에게 주입되기 전에 혼합되어, 아미노산을 포함하지 않는 결과의 복막 투석액을 생성하는 것인 복막 투석액.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 치료법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 투석 요법을 위해 사용되는 유체 또는 용액에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 질환, 손상 또는 기타 원인 때문에, 신장계가 기능 부전을 일으킬 수 있다. 임의의 원인으로 인한 신장 기능 부전에서, 여러가지 생리적 혼란이 초래된다. 수분, 미네랄 (예, Na, K, Cl, Ca, P, Mg, SO₄)의 균형 및 일상적인 대사성 고정 이온의 적재물의 분비가 신장 기능 부전에서는 더이상 가능하지 않다. 신장 기능 부전일 때는, 질소 대사의 독성 최종 생성물 (예, 요소, 크레아티닌, 요산 등)이 혈액 및 조직에 축적될 수 있다.

[0003] 농도 구배에 따라 반투과막을 가로지르는 확산 (확산성 용질 이동)에 의해 용액 중의 구성 요소를 분리하기 위해 투석법이 고안되었다. 투석법의 예로는 혈액투석, 복막 투석 및 혈액여과가 포함된다.

[0004] 혈액투석 치료법은 환자로부터 노폐물, 독소, 및 과량의 수분을 제거하기 위해 환자의 혈액을 이용한다. 환자와 혈액투석기를 연결하고 환자의 혈액을 혈액 투석기를 통해 펌핑한다. 카테터를 환자의 정맥 및 동맥에 삽입하여 혈류를 혈액투석기로 그리고 혈액투석기로부터 연결한다. 노폐물, 독소, 및 과량의 수분이 환자의 혈액으로부터 제거되고 혈액은 환자에게 다시 주입된다. 혈액투석 치료법은 수시간 지속될 수 있고 일반적으로 일주일에 약 3회 또는 4회 치료 센터에서 수행된다.

[0005] 종종 고전적인 혈액투석과 관련하여 단점을 극복하기 위해, 혈액여과 및 복막 투석과 같은 다른 기술이 개발되었다. 혈액여과는 대류를 기본으로 하는 혈액 정화 기술이다. 혈관 통로는 정정맥성 또는 동정맥성일 수 있다. 혈액이 혈액여과기를 통해 흐를 때, 혈액 구획과 초여과액 구획 사이의 막간 정수압 구배에 의해 혈장이 고 투과성 막을 가로질러 여과된다. 혈장이 막을 횡단할 때, 작은 분자 및 큰 분자들이 막을 가로질러 대류하고 그에 따라 혈액이 정화된다. 과량의 혈장이 여과에 의해 제거된다. 따라서, 체액을 균형있게 유지하기 위해서는, 정맥내로 주입된 균형맞춘 전해질 용액 (대체액 또는 치환액)에 의해 유체가 연속적으로 치환되어야 한다. 이 치환액은 혈액여과기에 이르는 동맥혈 라인으로 (예비회석) 또는 혈액여과기를 이탈하는 정맥혈 라인으로 주입될 수 있다.

[0006] 복막 투석은 환자 자신의 복막을 반투막으로 이용한다. 복막은 다수의 혈관 및 모세관 때문에 천연 반투막으로 작용할 수 있는, 체강의 막성 내막이다.

[0007] 복막 투석에서는, 멸균 투석액을 카테터를 이용하여 복막강으로 도입한다. 충분한 시간 후에, 투석물 (dialysate)과 혈액 간의 용질의 교환이 달성된다. 혈액으로부터 수분이 유출되도록 혈액부터 투석물까지 적합한 삼투압 구배를 제공함으로써 유체가 제거된다. 그에 따라 혈액으로 돌아갈 적절한 산-염기, 전해질 및 유체의 균형이 맞춰진다. 투석액은 카테터를 통해 체강으로부터 간단하게 유출된다. 상이한 유형의 복막 투석의 예로는 지속성 외래 복막 투석, 자동조작 복막 투석 및 지속성 유동 복막 투석이 포함된다.

[0008] 표준 복막 투석액은 수분 및 대사성 노폐물을 복막을 가로질러 이동시키기 위해 1.5 중량% 내지 4.25 중량%의 농도로 텍스트로스를 함유한다. 텍스트로스가 비교적 안전하고 저렴한 장점이 있지만, 여러가지 단점도 있다. 크기가 작기 때문에, 텍스트로스는 복막을 통해 신속하게 이동하고, 그 결과 주입한 후 약 2 내지 4시간에 삼투압 구배가 손실되고 초여과가 손실된다. 복막 투석액의 초여과 특성은 텍스트로스를 이코텍스트린과 같은 고분자량의 물질로 대체함으로써 개선될 수 있다는 것이 제안되었다. 이코텍스트린을 함유하는 투석액은 시판되고 있고 말기 신장병을 앓고 있는 환자를 치료할 때 유용한 것으로 밝혀졌다.

[0009] 텍스트로스와 유사한 글루코스 중합체는, 생리적 pH에서 제형한다면, 최종 가열 멸균 (복막 투석액을 위한 파마코에피알(pharmacoepial) 필요조건) 중에 안정하지 않다. 그 결과, 이코텍스트린을 함유하는 용액을 전형적으로는 5.0 내지 5.5의 pH와 같은 산성 pH에서 제형한다. 그러나, 낮은 pH는 일부 환자에게 주입할 때 통증을 일

으킬 수 있고 증피세포, 대식세포 및 섬유아세포를 비롯한 복막 세포에 대해 세포독성이다. 아울러, 5.0 내지 5.5의 pH에서도, 이코텍스트린은 분해되어, 그 결과 최종 당화 중 산물 (AGE)의 형성을 유도할 수 있는 매우 다양한 분해 산물을 초래할 수 있다. AGE는 복막을 손상시키고 신장병 환자의 생명을 유지하기 위한 복막 투석을 불가능하게 하는 것으로 생각된다.

[0010] 따라서, 용이하게 제조할 수 있고, 저장 조건하에서 안정하고 멸균 상태를 유지할 수 있으며, 투석 요법과 같은 치료법 중에 용이하고 효과적으로 사용할 수 있는 개선된 치료액을 제공할 필요가 있다.

[0011] <발명의 요약>

[0012] 본 발명은 투석 요법과 같은 치료법 중에 사용할 수 있는 개선된 글루코스 중합체-기재 용액 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, 이 용액은 이코텍스트린-기재 용액이다. 본 발명의 글루코스 중합체-기재 용액은 생리적 pH에서 글루코스 분해 산물을 최소화하여 제조할 수 있다. 이것은 특히 복막 투석 중에 적용될 때, 개선된 생체친화성을 제공한다.

[0013] 한 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 주입하기 전에 제1 부와 제2 부를 혼합하도록 제1 부와 제2 부가 구성되어 있고 배열되어 있는, 약 1.5 내지 약 5.0 범위의 pH에서 글루코스 중합체, 예를 들면 이코텍스트린을 함유하는 제1 용액과 pH 약 7.0 내지 약 12.0 범위의 완충액을 적어도 포함하는 용액을 제공한다. 예를 들어, 혼합하여 복막 투석 중에 환자에게 주입하기 전에는 제1 부를 복수-챔버 용기의 제1 챔버에 저장할 수 있고 완충액을 복수-챔버 용기의 제2 챔버에 저장할 수 있다. 추가의 예로, 용액을 농축액으로서 개별적으로 제공할 수 있고 박스터 홈초이스? (BAXTER HOMECHOICE?)와 같은 혼합 기구를 사용하여 주입하기 직전에 용액을 혼합할 수 있다.

[0014] 제1 용액은 유기산 (예, 락트산, 아세트산, 피루베이트산 및 크렙스(KREBS) 트리-카르복실산 회로의 모든 중간체), 무기산 (예, 염산) 등과 이들의 배합물과 같은 산으로 산성화된다. 게다가, 제1 용액은 이코텍스트린 약 100.0 내지 220.0 (g/L), 및 염화칼슘, 염화마그네슘, 염화칼슘 이수화물, 염화마그네슘 육수화물 등과 이들의 배합물과 같은 기타 성분을 포함한다. 완충액은 염화나트륨, 나트륨 락테이트, 중탄산나트륨, pK^1 이 7 내지 13 인 하나 이상의 아미노산 (예, 히스티딘, 글리신, 알라닌 등) 등과 이들의 배합물과 같은 하나 이상의 성분을 포함한다.

[0015] 혼합하였을 때, 제1 부와 제2 부는 예를 들어, 이코텍스트린 약 4.0 내지 약 10.0 (g/dL), 칼슘 약 0.5 내지 약 4.0 (mEq/L), 마그네슘 약 0.25 내지 약 2.0 (mEq/L), 나트륨 약 120.0 내지 약 135.0 (mEq/L), 염화물 약 90.0 내지 약 110.0 (mEq/L), 락테이트 약 30.0 내지 약 45.0 (mEq/L) 등을 포함하는 혼합 용액을 형성할 수 있다. 혼합 용액은 예를 들어, 약 5.0 mM 이하의 중탄산염, 약 5.0 mM 이하의 히스티딘 등과 이들의 배합물을 더 포함할 수 있다.

[0016] 한 실시양태에서, 본 발명의 복막 투석액은 pH가 약 6.5 내지 약 7.4의 범위이다. 글루코스 중합체 용액 대 완충액의 부피비는 약 3:1 내지 약 1:3을 포함할 수 있다.

[0017] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 복막 투석액의 제조 방법을 제공한다. 이 방법은 제1 용액이 글루코스 중합체, 예를 들면 이코텍스트린을 약 1.5 내지 약 5.0 범위의 pH에서 포함하고 완충액의 pH가 약 7.0 내지 약 12.0의 범위인, 제1 용액과 완충액을 제조하고, 환자에게 주입하기 전에 제1 용액과 완충액을 혼합하는 단계를 포함한다.

[0018] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 투석 요법을 시행하는 방법을 제공한다. 이 방법은 제1 용액이 글루코스 중합체, 예를 들면 이코텍스트린을 약 1.5 내지 약 5.0 범위의 pH에서 포함하고 완충액의 pH가 약 7.0 내지 약 12.0의 범위인 제1 용액과 완충액을 제조하고, 적어도 제1 용액과 완충액을 혼합하여 혼합 용액을 형성하고, 혼합 용액을 환자에게 주입하는 단계를 포함한다.

[0019] 또다른 실시양태에서, 본 발명의 복막 투석액은 글루코스 중합체, 예를 들어 이코텍스트린, 칼슘 및 마그네슘을 함유하는 제1 용액을 포함하고 pH가 약 2.5 내지 약 5.0인 제1 부, 및 염화나트륨 및 나트륨 락테이트를 포함하고 pH가 약 7 내지 약 12인 제2 부를 갖는다. 환자에게 주입하기 전에 제1 부와 제2 부를 혼합하여 pH가 약 6.5 내지 약 7.4의 범위인 혼합 용액을 형성하도록 제1 부와 제2 부가 구성되어 있고 배열되어 있다.

[0020] 본 발명의 장점은 개선된 복막 투석액을 제공하는 것이다.

[0021] 본 발명의 또다른 장점은 생리적 pH에서 제조할 수 있는 복막 투석액을 제공하는 것이다.

- [0022] 추가로, 본 발명의 장점은 글루코스 분해 산물을 최소화하여 복막 투석액을 제공하는 것이다.
- [0023] 게다가, 본 발명의 장점은 개선된 글루코스 중합체-기재 용액을 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 또다른 장점은 복막 투석과 같은 투석 요법 중에 효과적으로 사용할 수 있는 글루코스 중합체-기재 용액을 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또다른 장점은 생리적 pH에서 적어도 이코텍스트린을 함유하는 개선된 용액의 개선된 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 또다른 장점은 사용하기가 용이하고 안정한 글루코스 중합체-기재 용액을 이용하는, 투석 요법과 같은 치료법을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 또다른 특징 및 장점은 하기의 발명의 상세한 설명 및 도면에 기술되어 있고 이들을 참조로 하면 자명해질 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0029] 본 발명은 개선된 복막 투석액 뿐만 아니라, 그의 제조 및 사용 방법을 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은 투석 요법의 일부로 사용할 수 있고 사용하기가 용이하고 안정한 용액으로 제공되는 글루코스 중합체-기재 용액에 관한 것이다. 앞서 설명한 것처럼, 본 발명의 글루코스 중합체-기재 용액은 생리적 pH에서 글루코스 분해 산물을 최소화하여 제조할 수 있다. 이것은 특히 복막 투석과 같은 투석 요법 중에 적용하였을 때 개선된 생체 친화성을 제공한다.
- [0030] 투석 요법에 있어서, 본 발명은 신장 기능 부전을 치료하기 위한 다양하고 상이한 투석 요법에서 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 투석 요법이라는 용어 또는 그와 유사한 용어는 환자로부터 노폐물, 독소 및 과량의 수분을 제거하기 위해 환자의 혈액을 이용하는 임의의 치료 형태 및 모든 치료 형태를 포함하고자 한다. 혈액투석, 혈액여과 및 혈액투석여과와 같은 이러한 치료법에는, 간헐적 치료법 및 지속적 신대체 요법 (CRRT)을 위해 사용되는 지속적 치료법이 모두 포함된다. 지속적 치료법에는 예를 들어, 느린 지속적 초여과 (SCUF), 지속적 정정맥 혈액여과 (CVVH), 지속적 정정맥 혈액투석 (CVVHD), 지속적 정정맥 혈액투석여과 (CVVHDF), 지속적 동정맥 혈액여과 (CAVH), 지속적 동정맥 혈액투석 (CAVHD), 지속적 동정맥 혈액투석여과 (CAVHDF), 지속적 초여과 주기적 간헐적 혈액투석 등이 포함된다. 이코텍스트린-기재 용액은 또한 예를 들면, 지속적 외래 복막 투석, 자동조작 복막 투석, 지속적 유동 복막 투석 등을 비롯한 복막 투석 중에도 사용할 수 있다. 게다가, 한 실시양태에서 본 발명이 만성 신장 기능 부전증 또는 질환을 앓고 있는 환자를 위해 투석 요법을 시행하는 방법에서 이용될 수 있지만, 본 발명은 급하게 투석이 필요할 때, 예를 들면 응급실에서 사용될 수도 있다는 것을 이해하여야 한다. 마지막으로, 당업자들이 이해하는 바와 같이, 간헐적 치료 형태 (즉, 혈액여과, 혈액투석, 복막 투석 및 혈액투석여과)가 센터, 자가 치유/한정된 치유 뿐만 아니라 집에서 사용될 수 있다.
- [0031] 한 실시양태에서, 글루코스 중합체-기재 용액을 임의의 적합한 투석 요법 중에 투석물로서 사용할 수 있다. 이와 달리, 본 발명의 용액을 투석 요법 중에, 특히 지속적 신대체 요법 중에 대체액, 주입액 등으로서 환자에게 투여 또는 주입할 수 있다. 이와 관련하여, 대체액, 주입액 등은 지속적 신대체 요법 중에 전형적으로 제거되는 과량의 혈장을 위한 치환물로서 환자에게 반드시 지속적으로 공급되어야 한다. 이와 관련하여, 환자의 신체에서 수분 균형을 적절하게 효과적으로 유지할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 글루코스 중합체-기재 용액은 상이한 여러가지 성분을 임의의 적합한 양으로 포함할 수 있다. 상기 용액은 사용하기 전에 혼합하는 두 부분을 적어도 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 글루코스 중합체는 이코텍스트린이다. 예를 들면, 제1 부는 이코텍스트린을 함유하는 제1 용액을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 이코텍스트린은 약 100.0 g/L 내지 약 220.0 g/L 범위의 양이다. 추가로, 제1 부는 pH가 2.5, 3.0 등과 같이, 약 1.5 내지 약 5.0의 범위이다. 이와 관련하여, 이코텍스트린-기재 용액의 분해는 가열 멸균 중에 최소화될 수 있다. 글루코스 중합체-기재 용액을 여과 멸균, 가열 멸균, 증기 멸균, 방사선 멸균 및(또는) 유사한 멸균 기술과 같은 임의의 적합한 방법으로 멸균할 수 있다는 것을 이해하여야 한다.
- [0033] 제1 부는 글루코스 중합체 외에도 적합하고 상이한 여러가지 유형 및 양의 성분을 포함할 수 있다. 예를 들면, 제1 부는 유기산 (예, 락트산, 아세트산, 피루베이트산 및 크랩스 트리-카르복실산 회로의 모든 중간체), 무기산 (예, 염산) 등과 이들의 배합물과 같은 산을 포함한다. 한 실시양태에서, 제1 용액은 이코텍스트린 약 100.0 내지 약 220.0 (g/L), 염화칼슘 이수화물 약 5.0 내지 약 10.0 (mEq/L), 염화마그네슘 이수화물 약 0.5

내지 약 2.0 (mEq/L) 등과 이들의 배합물을 포함한다.

- [0034] 제2 부는 상이하고 적합한 여러가지 물질을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 글루코스 중합체-기재 용액의 제2 부는 pH 약 7.0 내지 약 12.0 범위의 완충액을 포함한다. 완충액은 예를 들면, 중탄산나트륨, 염화나트륨, 나트륨 락테이트, pK^1 이 7 내지 13인 하나 이상의 아미노산 (예, 히스티딘, 글리신, 알라닌 등) 등과 이들의 배합물을 포함할 수 있다.
- [0035] 본 발명의 글루코스 중합체-기재 용액이 임의의 적합한 유형, 수 및 양의 부가 성분을 포함할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 예를 들면, 본 발명의 용액은 글루코스, 글리세롤, 아미노산, 펩티드 등과 이들의 배합물과 같은 하나 이상의 임의의 적합한 유형의 저분자량 삼투제를 임의의 적합한 양으로 포함할 수 있다. 제1 부의 저분자량 삼투제는 예를 들면, 글루코스 및(또는) 글리세롤 등을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제1 부의 저분자량 삼투제의 농도는 약 1% 내지 약 6%의 범위이다. 제2 부의 저분자량 삼투제는 예를 들면, 아미노산 및(또는) 펩티드 등을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제2 부의 저분자량 삼투제 농도는 약 1% 내지 약 6%의 범위이다. 제1 부와 제2 부를 혼합하고 배합하여 본 발명의 이코텍스트린-기재 용액을 형성할 때, 한 실시양태에서, 이코텍스트린-기재 용액의 저분자량 삼투제 농도는 약 0.5% 내지 약 4%의 범위이다.
- [0036] pH는 전술한 pH 범위에서 임의의 적합한 pH를 포함하도록 조절할 수 있다. 예를 들면, pH는 중탄산나트륨, 히스티딘 등과 이들의 배합물과 같은 pH 안정제를 사용하여 약 7.0 내지 약 9.0, 바람직하게는 약 7.0 내지 약 8.0으로 조절할 수 있다. 한 실시양태에서, 완충액 챔버에서의 pH는 약 9.0 내지 약 12.0의 범위일 수 있다. 이 pH 범위는 락테이트가 중탄산염으로 치환되어 중탄산염이 탄산염으로 존재할 때 효과적으로 사용될 수 있다. 그에 따라 용액 중에 CO₂를 함유하는 기체 장벽 오버파우치(overpouch)에 대한 필요성이 제거될 것이다.
- [0037] 한 실시양태에서, 환자에게 주입하기 전에 적어도 제1 부와 제2 부를 혼합하도록 제1 부와 제2 부는 구성되어 있고 배열되어 있다. 예를 들면, 제1 부를 복수-챔버 용기의 제1 챔버에 저장하고 제2 부를 복수-챔버 용기의 제2 챔버에 저장한다.
- [0038] 본 발명의 글루코스 중합체-기재 용액을 효과적으로 제조하고 투여할 수 있도록 용액의 성분들이 임의의 적합한 방식으로 수용되거나 함유되어 있을 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 각 부 또는 성분을 개별적으로 제형하고 저장하며, 그 후에 사용하기 직전에 혼합하는 2부의 이코텍스트린-함유 용액을 포함한다. 적합한 유체 소통 메커니즘에 의해 연결된 개별 용기 (즉, 플라스크 또는 백(bag))와 같은, 여러가지 용기를 2부의 글루코스 중합체-함유 용액을 수용하기 위해 사용할 수 있다. 한 실시양태에서, 전술한 바와 같이 복수-챔버 용기 또는 백을 용액의 개별 성분을 수용하기 위해 사용할 수 있다. 또다른 예로, 용액을 농축액으로서 개별적으로 제공할 수 있고, 박스터 홈초이스? 과 같은 혼합 기구를 사용하여 주입하기 직전에 용액을 혼합할 수 있다.
- [0039] 도 1은 본 발명의 중탄산염-기재 용액을 저장하고, 제형하며 투여하기 위한 적합한 용기를 도해하고 있다. 복수-챔버 백 (10)은 제1 챔버 (12) 및 제2 챔버 (14)를 갖추고 있다. 용기의 내부는 가열 시일(seal) (16)에 의해 두개의 챔버로 분리된다. 용기가 임의의 적합한 시일에 의해 개별 챔버로 분리될 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 한 실시양태에서, 용기는 필 시일(peel seal)에 의해, 두개의 챔버와 같이 개별 챔버로 분리될 수 있다. 복수-챔버 용기 (10)은 또한 제1 챔버 (12)를 제2 챔버 (14)와 실링으로 연결하기 위한 약한 커넥터 (18)를 갖추고 있다. 복수-챔버 백 (10)에서 용액을 혼합하기 위해서, 약한 커넥터 (18)를 부러뜨린다.
- [0040] 제1 용기 또는 챔버 (12)는 예를 들어, 길이가 서로 다른 두개의 포트관(port tube)을 포함한다. 도 1에 도시되어 있는 바와 같이, 짧은 포트관 (20)은, 필요하다면, 본 발명의 용액을 제형하는 중에 제1 챔버 (12)에 다른 구성 성분을 첨가하기 위해 이용할 수 있다. 긴 포트관 (22)는 예를 들어, 환자의 투여 라인 (도시되지 않음)을 통해 제1 챔버 (12)를 환자와 적당하게 연결하기 위해 이용할 수 있다. 제2 용기 또는 챔버 (14)는, 예를 들어 단단한 막대 (도시되지 않음)에 의해 폐쇄된, 이 챔버로부터 뺀어나온 단일 포트관 (24)를 갖추고 있다. 이와 관련하여, 이 챔버에 임의의 부가의 구성 성분을 첨가하고(하거나) 이 챔버를 환자의 투여 라인에 연결하는 것이 불가능하여 챔버 (14)는 환자에게 구성 성분을 전달하도록 개조될 수 없다.
- [0041] 한 실시양태에서, 복수-챔버 백 (10)에서 생성물은 각 챔버의 성분들이 적절하게 혼합되어 본 발명의 이코텍스트린-기재 용액을 형성하도록 제2 챔버 (14)로부터 시작하여 제1 챔버 (12)로 이동한다. 이와 관련하여, 제1 챔버 (12)는 부피가 제2 챔버 (14)보다 더 커서 각 챔버의 성분들이 제2 챔버로부터 제1 챔버로 이동할 때 적절하게 혼합될 수 있다. 따라서, 복수-챔버 백 (10)은 두가지 이상의 용액을 수용할 수 있고 후에 혼합되어 사용하기 직전의 투석액이 될 것이다. 복수-챔버 용기의 예는 미국 특허 제5,431,496호에 개시되어 있으며, 그 개

시 내용은 본원에 참조로 인용된다. 복수-챔버 백은 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드 등과 같은 기체 투과성 재료로 제작할 수 있다.

- [0042] 한 실시양태에서, 용기는 임의의 적합한 방법으로 기체 장벽을 갖추어 제작할 수 있다. 예를 들면, 기체 장벽은 용기의 재료일 수 있다. 이와 달리, 기체 장벽은 오버 파우치, 제2의 라이너 등일 수 있다. 기체 장벽은 임의의 적합한 재료로 구성될 수 있다. 한 실시양태에서, 기체 장벽은 에틸비닐 아세테이트, 폴리비닐 디클로라이드, 에틸비닐 아세테이트와 폴리비닐 디클로라이드의 공중합체, 중합체 물질을 비롯한 기타 적합한 물질 및 이들의 배합물로 구성된다.
- [0043] 본 발명의 이코텍스트린-기재 용액을 효과적으로 제형하고 치료 중에 환자에게 투여할 수 있도록 본 발명의 용기를 상이하고 적합한 여러가지 재료로 제작할 수 있고 여러가지 적합한 방법으로 배치할 수 있다는 것을 이해하여야 한다. 예를 들면, 제2 챔버는 부피가 제1 챔버보다 커서 본 발명의 이코텍스트린-기재 용액을 용이하게 그리고 효과적으로 제조하고 제2 챔버로부터 환자에게 투여할 수 있다.
- [0044] 글루코스 중합체-기재 용액을 사용하기 전에 2부 이상을 혼합함으로써 제조할 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 글루코스 중합체-기재 혼합 용액은 이코텍스트린 약 4.0 내지 약 10.0 (g/dL), 칼슘 약 0.5 내지 약 4.0 (mEq/L), 마그네슘 약 0.25 내지 약 2.0 (mEq/L), 나트륨 약 120.0 내지 약 135.0 (mEq/L), 염화물 약 90.0 내지 약 110.0 (mEq/L), 락테이트 약 30.0 내지 약 45.0 (mEq/L) 등과 이들의 배합물을 적어도 포함한다. 예를 들면, 혼합 용액은 약 5.0 mM 이하의 중탄산염, 약 5.0 mM 이하의 히스티딘, 및 이들의 배합물을 포함할 수 있다.
- [0045] 한 실시양태에서, 혼합 용액은 pH가 약 6.5 내지 약 7.4의 범위이다. 한 실시양태에서, 제2 부의 pH 안정제가 약 25.0 mEq/L 내지 약 45.0 mEq/L 범위의 양으로 혼합 용액에 포함될 수 있다. 한 실시양태에서, 이코텍스트린-기재 용액은 약 3:1 내지 약 1:3 범위의 이코텍스트린-함유 용액 대 완충액의 부피비를 포함한다.
- [0046] 예시의 방법으로 본 발명의 제한하지 않는 실시예가 이제부터 상술될 것이다.

실시예

[0047] 조성 실시예 1

[0048] 글루코스 중합체 챔버에서의 조성

[0049]	이코텍스트린 (g/L)	100.0 - 220.0
[0050]	염화칼슘 이수화물 (mEq/L)	5.0 - 10.0
[0051]	염화마그네슘 육수화물 (mEq/L)	0.5 - 2.0
[0052]	2.5 내지 5.0으로 pH를 조절하기 위한 HCl	

[0053] 완충액 챔버에서의 조성

[0054]	염화나트륨 (mEq/L)	50.0 - 150.0
[0055]	나트륨 락테이트 (mEq/L)	50.0 - 120.0
[0056]	8.0 내지 9.0으로 pH를 조절하기 위한 중탄산나트륨 및(또는) 히스티딘	

[0057] 조성 실시예 2

[0058] 글루코스 중합체 챔버 (큰 챔버)에서의 조성

[0059]	이코텍스트린 (g/L)	121
[0060]	염화나트륨 (g/L)	4.22
[0061]	염화칼슘 이수화물 (g/L)	0.40
[0062]	염화마그네슘 육수화물 (g/L)	0.08
[0063]	나트륨 락테이트 (g/L)	3.50
[0064]	pH	약 5.0 내지 약 5.4

[0065]	<u>완충액 챔버 (작은 챔버)에서의 조성</u>			
[0066]	염화나트륨 (g/L)		7.42	
[0067]	나트륨 락테이트 (g/L)		6.15	
[0068]	중탄산나트륨 (g/L)		0.58	
[0069]	pH		약 8.2 내지 약 8.7	
[0070]	<u>혼합 용액의 이코텍스트린 및 이온 조성</u>			
[0071]	이코텍스트린 (g/dL)		4.0 - 10.0	
[0072]	칼슘 (mEq/L)		0.5 - 4.0	
[0073]	마그네슘 (mEq/L)		0.25 - 2.0	
[0074]	나트륨 (mEq/L)		120.0 - 135.0	
[0075]	염화물 (mEq/L)	90.0 - 110.0		
[0076]	락테이트 (mEq/L)		30.0 - 45.0	
[0077]	중탄산염 또는 히스티딘 (mM)		NMT 5.0	
[0078]	본원에서 사용되는 "NMT"라는 용어는 "이하"를 의미한다.			
[0079]	<u>이코텍스트린 특성</u>			
[0080]	중량 평균 분자량		10,000 - 20,000	
[0081]	수 평균 분자량		4,000 - 8,000	
[0082]	다분산성		1.0 - 4.0	
[0083]	100,000 초과외 파편		NMT 1.0%	
[0084]	단당류, 이당류, 삼당류		NMT 5.0%	
[0085]	선형 중합체 (알파 1,4)		NLT 90.0%	
[0086]	분지형 중합체 (알파 1,6)		NMT 10.0%	
[0087]	알루미늄 (10%의 용액)		10 ppb 미만	
[0088]	수용성		NLT 22.0%	
[0089]	중금속		5 ppm 미만	
[0090]	본원에서 사용되는 "NLT"라는 용어는 "이상"을 의미한다.			
[0091]	<u>이코텍스트린의 중합도 (DP)</u>			
[0092]	20 초과외 DP		75% 초과	
[0093]	40 초과외 DP		50% 초과	
[0094]	80 초과외 DP		25% 초과	
[0095]	<u>실험 1</u>			
[0096]	본 실험은 이코텍스트린 (7.5%의 용액)의 안정성에 대한 pH의 영향을 측정하기 위해 수행하였다. 이코텍스트린의 안정성을 멸균 전후에 상이한 pH 값에서 이코텍스트린 용액의 흡광도를 측정함으로써 평가하였다.			
[0097]	멸균전 (pH)	멸균후 (pH)	AU 284 nm	AU 228 nm
[0098]	5.5*	5.4	0.022	0.044
[0099]	4.0	3.9	0.011	0.012

- [0100] 3.5 3.5 0.013 0.010
- [0101] 3.0 3.0 0.011 0.010
- [0102] 2.5 2.5 0.016 0.014
- [0103] * 이것은 시판용 이코텍스트린 용액이었다. 실험 1에 따라 시험하는 나머지 용액은 본 발명의 실시양태에 따라 제조하였다.
- [0104] 실험 1의 데이터는 이코텍스트린의 분해가 평균전 pH를 2.5 내지 4.0으로 조절함으로써 50%를 초과하여 감소할 수 있다는 것을 나타낸다. 너무 산성인 pH는 이코텍스트린을 가수분해하여 이코텍스트린의 분자량을 변화시킨다는 것을 주목하기 바란다. 이코텍스트린 챔버에서의 최적의 pH는 가수분해 및 분해가 최소화되는 pH이다.
- [0105] 실험 2
- [0106] 본 실험은 본 발명의 실시양태에 따라 제조한 혼합 용액의 pH를 결정하기 위해 수행하였다.
- [0107] 제1 부 용액을 용액 1리터 중에 하기 성분을 혼합함으로써 제조하였다.
- [0108] 이코텍스트린 207 gm
- [0109] 염화칼슘 이수화물 0.710 gm
- [0110] 염화마그네슘 육수화물 0.140 gm
- [0111] pH를 3.0으로 조절하기 위해 첨가된 HCl
- [0112] 용액 부피 758 mL
- [0113] 제2 부 용액을 용액 1리터 중에 하기 성분을 혼합함으로써 제조하였다,
- [0114] 염화나트륨 8.44 gm
- [0115] 나트륨 락테이트 7.03 gm
- [0116] pH를 8.3으로 조절하기 위해 첨가된 중탄산나트륨
- [0117] 용액 부피 1332 mL
- [0118] 제1 부 용액과 제2 부 용액을 배합하여 하기 조성의 혼합 용액을 형성하였다.
- [0119] 이코텍스트린 7.5 gm/dL
- [0120] 칼슘 3.5 mEq/L
- [0121] 마그네슘 0.5 mEq/L
- [0122] 나트륨 132 mEq/L
- [0123] 염화물 96 mEq/L
- [0124] 락테이트 40 mEq/L
- [0125] pH 7.0
- [0126] 실험 2의 결과는 본 발명의 실시양태에 따라 전술한 바와 같이 제조한 2부의 용액이 복막 투석에서 사용하기에 이상적인 조성을 갖는다는 것을 나타낸다. 본 발명의 실시양태에 따라 전술한 바와 같이 두 부분의 용액과 pH 조절제를 사용할 때 개선된 안정성과 pH를 갖고 그에 따라 개선된 생체친화성을 갖는 글루코스 중합체-기재 용액을 제조할 수 있다,
- [0127] 본원에 기술되어 있는 바람직한 실시양태의 다양한 변화 및 변경이 당업자에게 자명할 것이라는 것을 이해하여야 한다. 이러한 변화 및 변경은 본 발명의 취지 및 범주로부터 이탈함이 없이 그리고 의도한 장점을 유지하면서 행해질 수 있다. 따라서 이러한 변화 및 변경을 첨부된 특허청구범위에 포함하고자 한다.

도면의 간단한 설명

- [0028] 도 1은 본 발명의 한 실시양태에 따라 용기에 저장한 글루코스 중합체-기재 용액을 도해한다.

도면

도면1

