	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2017-0096008 (43) 공개일자 2017년08월23일
<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>C08F 299/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/785</i> (2006.01) <i>A61K 31/787</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>C08F 226/02</i> (2006.01) <i>C08F 226/04</i> (2006.01) <i>C08F 8/08</i> (2006.01) <i>C08K 5/00</i> (2006.01) <i>C08K 5/1515</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 <i>C08F 299/00</i> (2013.01) <i>A61K 31/785</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7019820</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년12월16일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2017년07월17일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/066006</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/100456 국제공개일자 2016년06월23일</p> <p>(30) 우선권주장 62/093,751 2014년12월18일 미국(US)</p>		<p>(71) 출원인 젠자임 코퍼레이션 미국, 메사추세츠주 02142, 캠프리지, 500 쉐들 스트리트</p> <p>(72) 발명자 달, 프라딕 케이. 미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에 이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내 밀러, 로버트 제이. 미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에 이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인 양영준, 김영</p>

전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 **2형 당뇨병의 치료를 위한 가교결합된 폴리디알리민 공중합체**

(57) 요약

폴리디알릴아민 공중합체는 폴리디알릴아민의 단량체 및 폴리비닐아민 또는 폴리알릴아민 중 어느 하나의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 폴리디알릴아민 공중합체는 종종 가교결합된다. 폴리디알릴아민 공중합체는 약제학적 조성물로서 유용하고, 2형 당뇨병의 치료에 그리고 2형 당뇨병의 합병증을 완화시키기 위해 사용될 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/787 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

C08F 226/02 (2013.01)

C08F 226/04 (2013.01)

C08F 8/08 (2013.01)

C08K 5/0025 (2013.01)

C08K 5/1515 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

폴로모스카닉, 스티븐 씨.

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에
이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내

라르젠, 필리프 유스트

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

휘브슐레, 토마스

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

슈밋츠, 토르스텐

독일 65926 프랑크푸르트 암 마인 사노피-아벤티스
도이칠란트 게엠베하 내

데이비슨, 이안

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에
이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내

맥도넬, 피터

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에
이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내

아그부그바, 친예레

미국 08807 뉴저지주 브릿지워터 메일 코드: 55에
이-505에이 코퍼레이트 드라이브 55 사노피 내

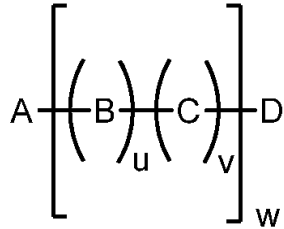
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)에 따른 중합체 사슬을 포함하는 공중합체:

[화학식 I]



(식 중,

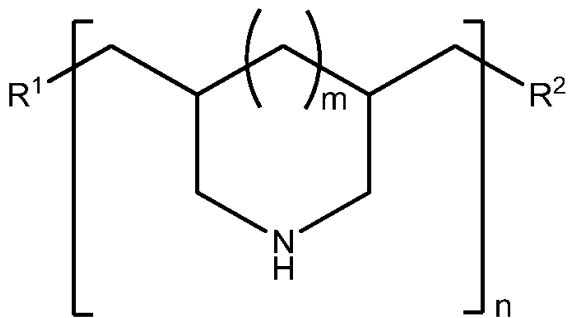
u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

w 는 1 내지 200,000의 정수이고;

A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[화학식 II]



(식 중,

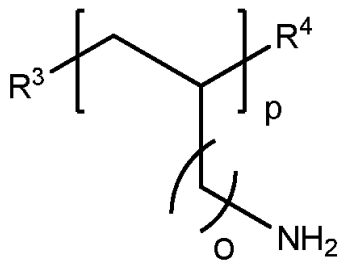
m 은 0 또는 1이고;

n 은 1 내지 200,000의 정수이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[화학식 III]



(식 중,

o 는 0 또는 1이고;

p 는 1 내지 200,000의 정수이고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

단, 화학식 (I)의 공중합체는 배타적으로 화학식 (II)의 중합체 또는 배타적으로 화학식 (III)의 중합체가 아님).

청구항 2

제1항에 있어서, m 은 각각 0인, 공중합체.

청구항 3

제1항에 있어서, m 은 각각 1인, 공중합체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, o 는 각각 0인, 공중합체.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, o 는 각각 1인, 공중합체.

청구항 6

제1항에 있어서, m 은 각각 0이고, o 는 각각 0인, 공중합체.

청구항 7

제1항에 있어서, m 은 각각 1이고, o 는 각각 0인, 공중합체.

청구항 8

제1항에 있어서, m 은 각각 0이고, o 는 각각 1인, 공중합체.

청구항 9

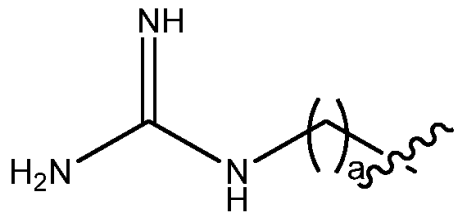
제1항에 있어서, m 은 각각 1이고, o 는 각각 1인, 공중합체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 및 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_9) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_2-C_9) 헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, (C_2-C_9) 헤테로아릴, (C_1-C_{10}) 알킬아민, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬-COOH, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬-COOH, $-(O)CH_3$, $-OH$, 아미드,

하기 화학식 (A)로 표시된 구아니디노 기,

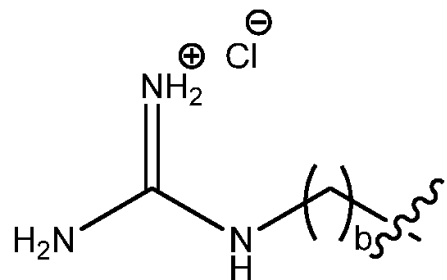
[화학식 A]



(식 중, a는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (B)로 표시된 구아니디늄 클로라이드 기,

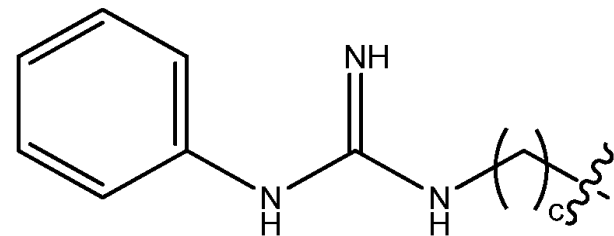
[화학식 B]



(식 중, b는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (C)로 표시된 구아니디노벤젠 기,

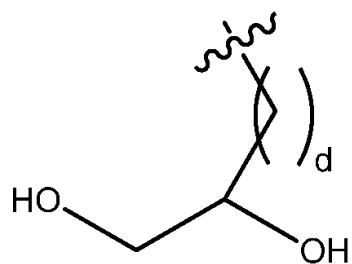
[화학식 C]



(식 중, c는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (D)로 표시된 디하이드록시 기,

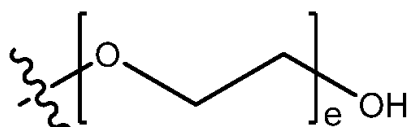
[화학식 D]



(식 중, d는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (E)로 표시된 폴리에틸렌 글리콜 기,

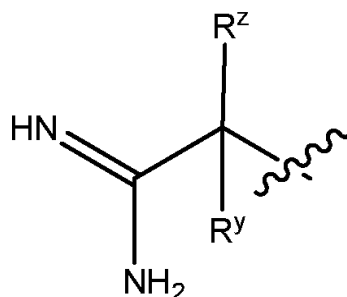
[화학식 E]



(식 중, n 는 1 내지 400의 정수임),

하기 화학식 (F)로 표시된 기,

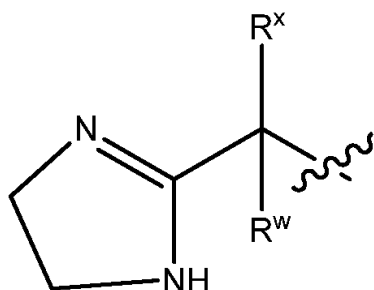
[화학식 F]



(식 중, R^Z 및 R^Y 는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₁₀)알킬, (C₂-C₉)헤테로알킬, (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₄)아릴, (C₂-C₉)헤테로아릴, (C₁-C₁₀)알킬아민, -O(O)C-(C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알킬-COOH, (C₃-C₁₀)사이클로알킬-COOH, -(O)CH₃, -OH, 아미드로 이루어진 군으로부터 선택됨), 또는

하기 화학식 (G)로 표시된 기,

[화학식 G]



(식 중, R^X 및 R^W 는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₁₀)알킬, (C₂-C₉)헤테로알킬, (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₄)아릴, (C₂-C₉)헤테로아릴, (C₁-C₁₀)알킬아민, -O(O)C-(C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알킬-COOH, (C₃-C₁₀)사이클로알킬-COOH, -(O)CH₃, 시아노, 시아노(C₁-C₁₀)알킬, -OH, 아미드로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 공중합체에서의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점인, 공중합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 99:1 내지 1:99인, 공중합체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 90:10 내지 5:95인,

공중합체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 12.5:87.5 내지 87.5:12.5인, 공중합체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 25:75 내지 75:25인, 공중합체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 가교결합체에 의해 가교결합된, 공중합체.

청구항 16

제15항에 있어서, 가교결합체는 다작용성 다가 아민 특이적 시약인, 공중합체.

청구항 17

제16항에 있어서, 다작용성 다가 아민 특이적 시약은 2개 이상의 친전자성 기를 포함하는, 공중합체.

청구항 18

제17항에 있어서, 다작용성 다가 아민 특이적 시약은 할라이드, 알데하이드, 케톤, 산 할라이드, 산 활성 에스테르, 에폭사이드, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아릴설포네이트, 알킬설포네이트 및 비닐 설포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된, 공중합체.

청구항 19

제15항에 있어서, 가교결합체는 에피클로로하이드린, 에피브로모하이드린, (요오도메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤젠설포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭사이드, 1,5-헥사디엔 디에폭사이드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세릴 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레소르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-사이클로헥산디메탄올 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디하이드록시프로필옥시)프로판, 1,2-사이클로헥산디카복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀 F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'-에폭시프로필)피플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피콜로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-하이드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4h-크로멘-2-카복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-설파이드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오렌, 트리에폭시이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산 (S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산 (R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐올메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타사이클로펜틸트리아이클로[7.3.3.15,11]헵타실록산, 4,4'-메틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌으로부터 선택된, 공중합체.

청구항 20

제19항에 있어서, 가교결합체는 에피클로로하이드린 또는 이의 잔기인, 공중합체.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:99 내지 50:50인, 공중합체.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 블록 공중합체인, 공중합체.

청구항 23

제22항에 있어서, 화학식 (I)의 반복 단위의 상대 백분율은 약 99% 내지 약 1%의 반복 단위의 블록에 있고, 화학식 (II)의 반복 단위의 상대 백분율은 약 1% 내지 약 99%의 반복 단위의 블록에 있는, 공중합체.

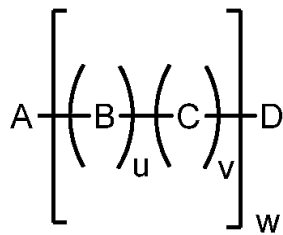
청구항 24

제23항에 있어서, 화학식 (I)의 반복 단위의 상대 백분율은 약 95% 내지 약 5%의 반복 단위의 블록에 있고, 화학식 (II)의 반복 단위의 상대 백분율은 약 5% 내지 약 95%의 반복 단위의 블록에 있는, 공중합체.

청구항 25

2개 내지 2,000,000개의 중합체 사슬을 포함하는 공중합체로서, 각각의 중합체 사슬은 하기 화학식 (I)에 따르고,

[화학식 I]



식 중,

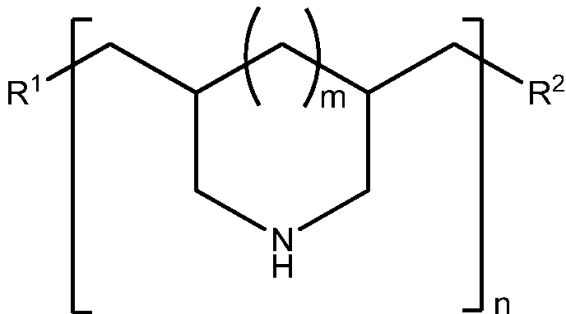
u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

w 는 1 내지 200,000의 정수이고;

A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[화학식 II]



(식 중,

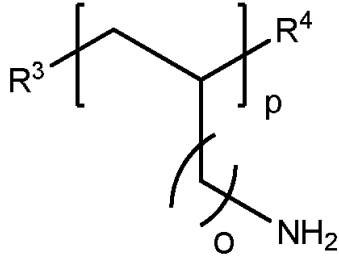
m 은 0 또는 1이고;

n은 1 내지 200,000의 정수이고;

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[화학식 III]



(식 중,

o 는 0 또는 1이고;

p 는 1 내지 200,000의 정수이고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

여기서,

(e) 각각의 중합체 사슬은 적어도 하나의 다른 중합체 사슬에 의해 가교결합되어야 하고,

(f) 각각의 중합체 사슬은 내부로 가교결합될 수 있는, 공중합체.

청구항 26

제25항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 1,000,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 500,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 250,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 100,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 50,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 25,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 10,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 5,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 1,000개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 500개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 250개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 100개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 38

제25항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 50개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 39

제25항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 25개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 40

제25항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 공중합체는 2개 내지 10개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 41

제26항에 있어서, 공중합체는 2개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 42

제26항에 있어서, 공중합체는 3개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 43

제26항에 있어서, 공중합체는 4개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 44

제26항에 있어서, 공중합체는 5개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

청구항 45

제26항에 있어서, 공중합체는 6개의 중합체 사슬을 포함하는, 공중합체.

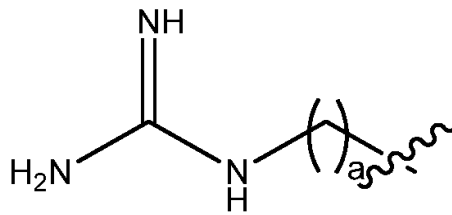
청구항 46

제25항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 및 R^2 및 R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_9) 헤테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_2-C_9) 헤테로사이클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, (C_2-C_9) 헤테로아릴, (C_1-C_{10}) 알킬

하민, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬- $COOH$, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬- $COOH$, $-(O)CH_3$, $-OH$, 아마이드,

하기 화학식 (A)로 표시된 구아니디노 기,

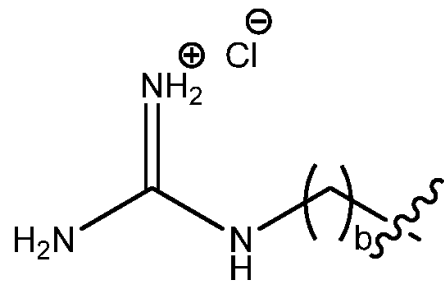
[화학식 A]



(식 중, a는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (B)로 표시된 구아니디늄 클로라이드 기,

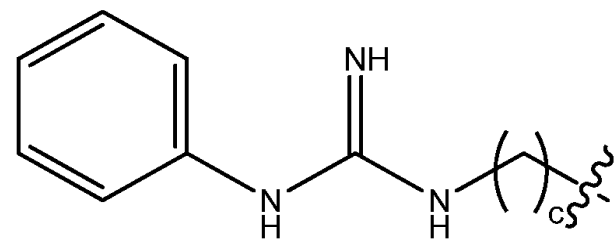
[화학식 B]



(식 중, b는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (C)로 표시된 구아니디노벤젠 기,

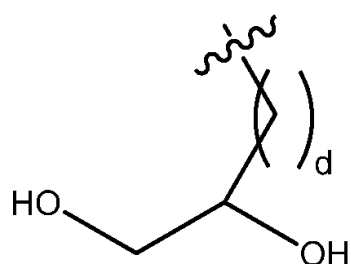
[화학식 C]



(식 중, c는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (D)로 표시된 디하이드록시 기,

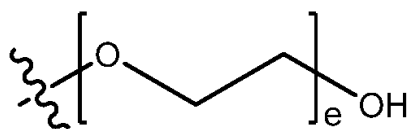
[화학식 D]



(식 중, d는 0 내지 25의 정수임),

하기 화학식 (E)로 표시된 폴리에틸렌 글리콜 기,

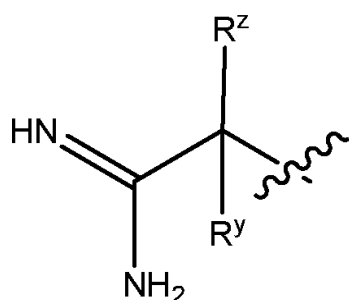
[화학식 E]



(식 중, e는 1 내지 400의 정수임),

하기 화학식 (F)로 표시된 기,

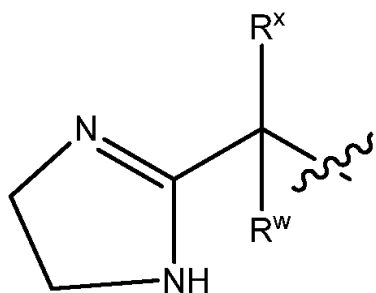
[화학식 F]



(식 중, R^Z 및 R^Y 는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₁₀)알킬, (C₂-C₉)헤테로알킬, (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₄)아릴, (C₂-C₉)헤테로아릴, (C₁-C₁₀)알킬아민, -O(O)C-(C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알킬-COOH, (C₃-C₁₀)사이클로알킬-COOH, -(O)CH₃, -OH, 아미드로 이루어진 군으로부터 선택됨), 또는

하기 화학식 (G)로 표시된 기,

[화학식 G]



(식 중, R^X 및 R^W 는 각각 독립적으로 H, (C₁-C₁₀)알킬, (C₂-C₉)헤테로알킬, (C₃-C₁₀)사이클로알킬, (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬, (C₆-C₁₄)아릴, (C₂-C₉)헤테로아릴, (C₁-C₁₀)알킬아민, -O(O)C-(C₁-C₁₀)알킬, (C₁-C₁₀)알킬-COOH, (C₃-C₁₀)사이클로알킬-COOH, -(O)CH₃, 시아노, 시아노(C₁-C₁₀)알킬, -OH, 아미드로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 공중합체에서의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점인, 공중합체.

청구항 47

제25항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 가교결합체는 다작용성 다가 아민 특이적 시약인, 공중합체.

청구항 48

제25항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 다작용성 다가 아민 특이적 시약은 2개 이상의 친전자성 기를 포함하는, 공중합체.

청구항 49

제25항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 다작용성, 다가 아민 특이적 시약은 할라이드, 알데하이드, 케톤, 산 할라이드, 산 활성 에스테르, 에폭사이드, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아릴설포네이트, 알킬설포네이트 및 비닐 설포네이트로 이루어진 군으로부터 선택된, 공중합체.

청구항 50

제25항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 가교결합제는 에피클로로하이드린, 에피브로모하이드린, (요오도 메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤젠설포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭사이드, 1,5-헥사디엔 디에폭사이드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세롤 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레소르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-사이클로헥산디메탄올 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디하이드록시프로필옥시)프로판, 1,2-사이클로헥산디카복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀 F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'-에폭시프로필)퍼플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-하이드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4h-크로멘-2-카복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-설파이드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오렌, 트리에폭시이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산 (S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산 (R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐올메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타사이클로펜틸트리사이클로[7.3.3.15,11]헵타실록산, 4,4'-메틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌으로부터 선택된, 공중합체.

청구항 51

제50항에 있어서, 가교결합제는 에피클로로하이드린 또는 이의 잔기인, 공중합체.

청구항 52

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 0인, 공중합체.

청구항 53

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 1인, 공중합체.

청구항 54

제25항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, o는 각각 0인, 공중합체.

청구항 55

제25항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, o는 각각 1인, 공중합체.

청구항 56

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 0이고, o는 각각 0인, 공중합체.

청구항 57

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 1이고, o는 각각 0인, 공중합체.

청구항 58

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 0이고, o는 각각 1인, 공중합체.

청구항 59

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, m은 각각 1이고, o는 각각 1인, 공중합체.

청구항 60

제25항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 99:1 내지 1:99인, 공중합체.

청구항 61

제25항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 90:10 내지 5:95인, 공중합체.

청구항 62

제25항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 12.5:87.5 내지 87.5:12.5인, 공중합체.

청구항 63

제25항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 25:75 내지 75:25인, 공중합체.

청구항 64

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

m은 각각 0이고;

o는 각각 0이고;

화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:1이고;

가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 2:3인, 공중합체.

청구항 65

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

m은 각각 0이고;

o는 각각 0이고;

화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 12.5:87.5이고;

가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:10인, 공중합체.

청구항 66

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

m은 각각 0이고;

o는 각각 0이고;

화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:6이고;

가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 8:17인, 공중합체.

청구항 67

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
 m 은 각각 0이고;
 o 는 각각 0이고;
 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:5이고;
 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:4인, 공중합체.

청구항 68

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
 m 은 각각 0이고;
 o 는 각각 1이고;
 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:1이고;
 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 2:3인, 공중합체.

청구항 69

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
 m 은 각각 0이고;
 o 는 각각 1이고;
 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 12.5:87.5이고;
 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:10인, 공중합체.

청구항 70

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
 m 은 각각 0이고;
 o 는 각각 1이고;
 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:6이고;
 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 8:17인, 공중합체.

청구항 71

제25항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,
 m 은 각각 0이고;
 o 는 각각 1이고;
 화학식 (I) 대 화학식 (II)의 비율은 1:5이고;
 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:4인, 공중합체.

청구항 72

제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 73

2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느

한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

제73항에 있어서, 비구아나이드, 설폰일 우레아, 디펩티딜 펩티다제 저해제, 피옥시즘 증식체 활성화 수용체 효능제, 이중 피옥시즘 증식체 활성화 수용체 효능제, 나트륨 의존적 포도당 협동운반체 저해제, 회장 담즙산 운반체 저해제, 인슐린, 인슐린 유사체, 글루카곤양 펩타이드-1 효능제, 이중 효능제, 알파 글루코시다제 저해제 및 아밀린 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 물질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, 하나 이상의 베타 세포 및 베타 세포 생성 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 76

2형 당뇨병의 합병증의 완화를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병의 합병증을 완화시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 저해제, 피브레이트, 니아신, 콜레스테롤 흡수 저해제, 췌장 리파제 저해제, 5-HT_{2C} 수용체 효능제, 포스페이트 수송 저해제, 알칼리 포스파타제 저해제, 담즙산 봉쇄제, 비타민 D 유사체 또는 칼슘 감지 수용체 활성화체(칼슘모사체)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 물질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 78

혈당의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈당을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 79

혈중 헤모글로빈 A1c의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈중 헤모글로빈 A1c를 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 80

인슐린 저항성의 개선을 필요로 하는 대상체에서 인슐린 저항성을 개선하는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

지질 프로필의 개선을 필요로 하는 대상체에서 지질 프로필을 개선하는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 82

LDL 콜레스테롤의 감소를 필요로 하는 대상체에서 LDL 콜레스테롤을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 83

총 콜레스테롤의 감소를 필요로 하는 대상체에서 총 콜레스테롤을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항

중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 84

지질의 증가의 저하를 필요로 하는 대상체에서 지질의 증가를 저하시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 85

식이성 지질의 결합을 필요로 하는 대상체에서 식이성 지질을 결합시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 86

요독증 독소의 저하를 필요로 하는 대상체에서 요독증 독소를 저하시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 87

혈청 인의 감소를 필요로 하는 대상체에서 혈청 인을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

식이성 포스페이트의 흡수의 감소를 필요로 하는 대상체에서 식이성 포스페이트의 흡수를 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

AGE 전구체의 결합을 필요로 하는 대상체에서 AGE 전구체를 결합시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 90

식이성 디카보닐의 결합을 필요로 하는 대상체에서 식이성 디카보닐을 결합시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 91

산화 스트레스의 감소를 필요로 하는 대상체에서 산화 스트레스를 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 92

담즙산의 결합을 필요로 하는 대상체에서 담즙산을 결합시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 93

체지방의 감소를 필요로 하는 대상체에서 체지방을 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 94

염증 매개변수의 감소를 필요로 하는 대상체에서 염증 매개변수를 감소시키는 방법으로서, 제1항 내지 제71항 중 어느 한 항에 따른 공중합체 또는 제72항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는,

방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2014년 12월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제62/093,751호(이의 개시내용은 그 전문이 본 명세서에 포함됨)에 대한 우선권의 이익을 주장한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 당뇨병의 치료를 위한 폴리디알리민 공중합체에 관한 것이다. 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 폴리디알리민 단량체 및 폴리알릴아민 또는 폴리비닐아민 단량체로 이루어진다. 본 발명은 추가로 약제학적 물질로서 및 약제학적 조성물에서 폴리디알리민 공중합체의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 2형 당뇨병은 혈중 당 수치의 증가로 표시되는 만성 질환이고; 이것은 신체가 불충분한 양의 인슐린을 생성하거나 인슐린에 저항성이 되는 개체에서 표출된다. 2형 당뇨병의 주요 원인은 신체 활동부족 및 과체중/비만이다. 질환 통제 예방 센터(Center for Disease Control and Prevention)의 국립 당뇨병 통계 보고서[National Diabetes Statistics Report (2014)]에 따르면, 전체 인구의 9.3%인 대략 29,100,000명의 미국인이 당뇨병을 앓는다. 세계 보건 기구(World Health Organization)는 세계적으로 대략 347,000,000명의 사람이 당뇨병을 앓고 90%의 사람이 2형 당뇨병을 겪는다고 예상한다.

[0006] 2형 당뇨병을 앓는 대상체는 이들의 2형 당뇨병 이외에 동반이환 병태를 대개 겪는다. 동반이환 병태는 심혈관 질환, 예컨대 고혈압 및 이상지질혈증, 비알콜성 지방간 질환, 신장 기능 감소, 예컨대 만성 신장 질환(chronic kidney disease; CKD)(이것으로 제한되지는 않음), 우울증 및 골관절염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

발명의 내용

[0007] 정의

[0008] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "**아미노**"는 질소 원자 및 1개 내지 2개의 수소 원자를 가지는 작용기를 의미한다. "**아미노**"는 일반적으로 1차, 2차 또는 3차 아민을 기술하도록 본 명세서에 사용될 수 있고, 당해 분야의 당업자는 이 용어가 본 개시내용에서 사용된 맥락의 관점에서 어느 것인지의 확인을 용이하게 알아낼 수 있을 것이다. 용어 "**아민**" 또는 "**아민 기**" 또는 "**암모니아 기**"는 암모니아(NH₃)로부터 유래한 질소 원자를 함유하는 작용기를 의미한다. 아민 기는 1차 아민일 수 있고, 이것은 질소가 2개의 수소 원자 및 치환 또는 비치환 알킬 또는 아릴 기 또는 지방족 또는 방향족 기를 포함하는 1개의 치환기에 결합한다는 것을 의미한다. 아민 기는 2차 아민일 수 있고, 이것은 질소가 1개의 수소 원자 및 하기 기재된 바대로 치환 또는 비치환 알킬 또는 아릴 기 또는 지방족 또는 방향족 기를 포함하는 2개의 치환기에 결합한다는 것을 의미한다. 아민 기는 3차 아민일 수 있고, 이것은 질소가 치환 또는 비치환 알킬 또는 아릴 기 또는 지방족 또는 방향족 기를 포함하는 3개의 치환기에 결합한다는 것을 의미한다. 아민 기는 또한 4차 아민일 수 있고, 이것은 지칭된 아민 기가 제4 기에 결합하여, 양으로 하전된 암모늄 기를 생성한다는 것을 의미한다.

[0009] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "**아미드 기**"는 질소에 연결된 카보닐 기를 포함하는 작용기를 의미한다. "**카보닐 기**"는, (C=O)로 표시된, 산소 원자에 이중 결합된 탄소 원자를 포함하는 작용기를 의미한다.

[0010] 용어 "**알칸**"은 단일 결합에 의해 결합된 포화 탄화수소를 의미한다. 알칸은 선형 또는 분지형일 수 있다. "**사이클로알칸**"은 단일 결합에 의해 결합된 포화 탄화수소 고리를 의미한다.

[0011] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "**(C₁-C₁₀)알킬**"은 본질적으로 1개 내지 10개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 이루어진 포화 직쇄 또는 분지쇄 또는 환식 탄화수소를 의미한다. 통상적으로, 직쇄 또는 분지쇄 기는 1개 내지 10개의 탄소, 또는 더 통상적으로 1개 내지 5개의 탄소를 가진다. 예시적인 (C₁-C₁₀)알킬 기는 메틸(-CH₃으로 표시됨), 에틸(-CH₂-CH₃으로 표시됨), n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 등을 포함한다. 다른

(C₁-C₁₀)알킬 기는 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0012] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "(C₂-C₉)**헤테로알킬**"은 본질적으로 2개 내지 10개의 원자로 이루어지고, 이 원자 중 2개 내지 9개는 탄소이고 남은 원자(들)는 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된, 포화 직쇄 또는 분지쇄 또는 환식 탄화수소를 의미한다. 예시적인 (C₂-C₉)헤테로알킬 기는 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0013] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "(C₃-C₁₀)**사이클로알킬**"은 본질적으로 3개 내지 10개의 탄소 원자 및 상응하는 수의 수소 원자로 이루어진 적어도 하나의 고리를 형성하는 비방향족 포화 탄화수소 기를 의미한다. (C₃-C₁₀)사이클로알킬 기는 일환식 또는 다환식일 수 있다. 다환식 사이클로알킬 기의 개별 고리는 공유 결합 치환 이외에 상이한 연결, 예를 들어 융합, 브릿징, 스피로 등을 가질 수 있다. 예시적인 (C₃-C₁₀)사이클로알킬 기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르나닐, 비사이클로-옥타닐, 옥타하이드로-펜탈렌, 스피로-데카닐, 사이클로부틸에 의해 치환된 사이클로프로필, 사이클로펜틸에 의해 치환된 사이클로부틸, 사이클로프로필에 의해 치환된 사이클로헥실 등을 포함한다. 다른 (C₃-C₁₀)사이클로알킬 기는 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0014] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "(C₂-C₉)**헤테로사이클로알킬**"은 적어도 하나의 고리를 형성하는 3개 내지 10개의 원자를 가지고, 이 고리 원자 중 2개 내지 9개는 탄소이고, 남은 고리 원자(들)는 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된, 비방향족 기를 의미한다. (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬 기는 일환식 또는 다환식일 수 있다. 이러한 다환식 헤테로사이클로알킬 기의 개별 고리는 공유 결합 치환 이외에 상이한 연결, 예를 들어 융합, 브릿징, 스피로 등을 가질 수 있다. 예시적인 (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬 기는 피롤리딘, 테트라하이드로푸라, 디하이드로푸라, 테트라하이드로피라, 피라, 티오피라, 아지리딘, 아제티딘, 옥시라, 메틸렌 디옥실, 크로메, 바르비투, 이속사졸리딘, 1,3-옥사졸리딘-3-일, 이소티아졸리딘, 1,3-티아졸리딘-3-일, 1,2-피라졸리딘-2-일, 1,3-피라졸리딘-1-일, 피페리딘, 티오모르포리, 1,2-테트라하이드로티아진-2-일, 1,3-테트라하이드로티아진-3-일, 테트라하이드로티아디아지, 모르포리, 1,2-테트라하이드로디아진-2-일, 1,3-테트라하이드로디아진-1-일, 테트라하이드로아제피, 피페라지, 피페리진-2-온, 피페리진-3-온, 크로마, 2-피롤리, 3-피롤리, 이미다졸리, 2-이미다졸리, 1,4-디옥사, 8-아자 비사이클로[3.2.1]옥타, 3-아자비사이클로[3.2.1]옥타, 3,8-디아자비사이클로[3.2.1]옥타, 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵타, 2,5-디아자비사이클로[2.2.2]옥타, 옥타하이드로-2H-피리도[1,2-a]피라지, 3-아자 비사이클로[4.1.0]헵타, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사, 2-아자스피로[4.4]노나, 7-옥사-1-아자-스피로[4.4]노나, 7-아자비사이클로[2.2.2]헵타, 옥타하이드로-1H-인돌, 등을 포함한다. (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬 기는 통상적으로 탄소 원자 또는 질소 원자를 통해 주 구조에 부착된다. 다른 (C₂-C₉)헤테로사이클로알킬 기는 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0015] 용어 "**지방족 기**" 또는 "**지방족**"은 탄소 및 수소로 이루어진 비방향족 기를 의미하고, 임의로 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 포함할 수 있다. 지방족 기는 직쇄, 분지쇄 또는 환식일 수 있고, 통상적으로 약 1개 내지 약 24개의 탄소 원자를 함유한다.

[0016] 용어 "**아릴 기**"는 "**아릴**", "**아릴 고리**", "**방향족**", "**방향족 기**" 및 "**방향족 고리**"와 상호교환되어 사용될 수 있다. 아릴 기는 통상적으로 6개 내지 14개의 고리 탄소 원자를 가지는 탄소환식 방향족 기를 포함한다. 아릴 기는 또한 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상의 이종원자를 가지는 5개 내지 14개의 고리 원자를 통상적으로 가지는 헤테로아릴 기를 포함한다.

[0017] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "(C₆-C₁₄)**아릴**"은 적어도 하나의 고리를 형성하는 6개 내지 14개의 탄소 원자를 가지는 방향족 작용기를 의미한다.

[0018] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "(C₂-C₉)**헤테로아릴**"은 적어도 하나의 고리를 형성하는 5개 내지 10개의 원자를 가지고, 이 고리 원자 중 2개 내지 9개는 탄소이고, 남은 고리 원자(들)는 질소, 황 및 산소로 이루어진 군으로부터 선택된, 방향족 작용기를 의미한다. (C₂-C₉)헤테로아릴 기는 일환식 또는 다환식일 수 있다. 이러한 다환식 헤테로아릴 기의 개별 고리는 공유 결합 치환 이외에 상이한 연결, 예를 들어 융합 등을 가질 수 있다. 예시적인 (C₂-C₉)헤테로아릴 기는 푸, 티에, 티아졸, 피라졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피롤

릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이미다졸릴, 1,3,5-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,5-티아디아졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 피리딜, 피리미딜, 피라지닐, 피리다지닐, 1,2,4-트리아지닐, 1,2,3-트리아지닐, 1,3,5-트리아지닐, 피라졸로[3,4-b]피리디닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 푸리닐, 6,7-디하이드로-5H-[1]피리디닐, 벤조[b]티오펜, 5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-3-일, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 티아나프테닐, 이소티아나프테닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 이소인돌릴, 인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐 및 벤조사지닐 등을 포함한다. (C_2 - C_9)헤테로아릴 기는 통상적으로 탄소 원자를 통해 주 구조에 부착되지만, 당해 분야의 당업자는 소정의 다른 원자, 예를 들어 이종 고리 원자가 주 구조에 부착될 수 있을 때를 인식할 것이다. 다른 (C_2 - C_9)헤테로아릴 기는 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0019] 본 명세서에 사용된 바대로, 용어 "**알킬 아민**"은, (C_1 - C_{10})알킬 아민 및 ($(C_1$ - $C_{10})$ 알킬)₂ 아민으로 표시된, 1개의 수소 원자 대신에 1차, 2차 또는 3차 아민 기를 함유하는, (C_1 - C_{10})알킬을 의미한다.

[0020] 용어 "**알킬 에스테르**"는, $-O(O)C-(C_1$ - $C_{10})$ 알킬로 표시된, 1개의 수소 원자 대신에 에스테르 기를 함유하는 (C_1 - C_{10})알킬을 의미한다.

[0021] 용어 "**알킬 산**"은, (C_1 - C_{10})알킬-COOH로 표시된, 1개의 수소 원자 대신에 카복실산 기를 함유하는 (C_1 - C_{10})알킬을 의미한다.

[0022] 용어 "**지방족 산**"은, (C_3 - C_{10})사이클로알킬-COOH로 표시된, 지방족 탄화수소의 산을 의미한다.

[0023] 용어 "**할로**"는 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 요오드(I) 또는 아스타틴(At) 이온을 의미한다.

[0024] 용어 "**메톡시**"는, $-(O)CH_3$ 으로 표시된, 1개의 수소 원자 대신에 산소를 함유하는 (C_1)알킬을 의미한다.

[0025] 용어 "**폴리올**"은 복수의 하이드록실(-OH) 기를 함유하는 알콜을 의미한다.

[0026] "**치환된**"은 하나 이상의 비탄소 치환기에 의한 알킬, 헤테로사이클릭 또는 아릴 기에서의 탄소의 치환을 의미한다. 비탄소 치환기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된다.

[0027] "**비치환된**"은 기가 수소 및 탄소로 오직 이루어진다는 것을 의미한다.

[0028] 용어 "**중합체**"는 반복 단위로 이루어진 분자를 의미한다. 용어 "**반복 단위**" 또는 "**단량체**"는 중합체에서 수회 반복되거나 나타나는 중합체에서의 기를 의미한다. 중합체는 반복 단위 또는 "**공단량체**"가 화학적으로 및 구조적으로 서로 다른 경우 공중합체일 수 있다.

[0029] 용어 "**중합체 사슬**"은 중합체를 포함하는 반복 단위의 네트워크이다. 중합체는 단일 중합체 사슬 또는 복수의 중합체 사슬을 포함할 수 있다.

[0030] 개시된 중합체는 통상적으로 다작용성 가교결합 기에 의해 가교결합된다. 용어 "**가교결합된**"은 하나의 중합체 사슬을 또 다른 중합체 사슬에 연결하는 결합 또는 단일 중합체 사슬을 내부로 연결하는 결합을 의미한다. 용어 "**내부로 가교결합된**"은 단일 중합체 사슬에서의 상이한 점을 연결하는 결합을 가지는 중합체 사슬을 의미한다. 용어 "**다작용성 가교결합 기**"는 중합체 내에 2개 이상의 반복 단위 또는 중합된 단량체를 연결하는 기를 의미한다. 개시된 중합체 내의 다작용성 가교결합 기는 통상적으로 중합된 아민 단량체 또는 아민 반복 단위 내의 질소 원자에 공유로 결합한다. 일 옵션에서, 개시된 중합체는 오직 1개 유형의 가교결합 기를 포함한다. 대안적으로, 개시된 중합체는 2개 이상의 상이한 가교결합 기를 포함한다.

[0031] 개시된 중합체 내의 다작용성 가교결합 기는 통상적으로 다작용성 가교결합체로부터 형성되고, 이것은 질소 원자와 반응하여 공유 결합을 형성할 수 있는 2개 이상의 친전자성 기를 포함한다. 적합한 친전자성 기의 예는 할라이드, 에폭사이드, 아크릴레이트, 아릴설포네이트 및 알킬설포네이트를 포함한다. 다작용성 가교결합체와 본 명세서에 개시된 아민 단량체의 반응은 개시된 중합체를 형성할 수 있다. 다작용성 가교결합체가 아민 단량체와 반응한 후 남은 이 가교결합체의 일부는 가교결합 기를 형성하고, 또한 "가교결합체의 잔기"라 칭해진다. 예를 들어, $-(CH_2)_6-$ 은 가교결합체 1,6-디브로모헥산으로부터 형성된 가교결합 기이고, 또한 1,6-디브로모헥산의 잔기이다.

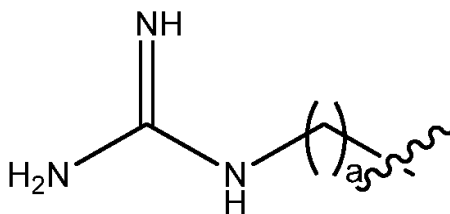
[0032] 적합한 유형의 가교결합제의 예는 디할로알칸, 할로알킬옥시란, 알킬옥시란 설포네이트, 디(할로알킬)아민, 트리(할로알킬)아민, 디에폭사이드, 트리에폭사이드, 테트라에폭사이드, 비스(할로메틸)벤젠, 트리(할로메틸)벤젠 및 테트라(할로메틸)벤젠을 포함한다.

[0033] 가교결합제의 구체적인 예는 에피클로로하이드린, 에피브로모하이드린, (요오도메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤젠설포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭사이드, 1,5-헥사디엔 디에폭사이드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세릴 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레소르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-사이클로헥산디메탄올 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디하이드록시프로필옥시)프로판, 1,2-사이클로헥산디카복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀 F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'-에폭시프로필)퍼플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피롤로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-하이드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4h-크로멘-2-카복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-설파이드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오렌, 트리에폭시이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산 (S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산 (R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐올메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타사이클로펜틸트리사이클로[7.3.3.15,11]헵타실록산, 4,4'-메틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌을 포함한다.

[0034] 용어 "약제학적으로 허용되는 음이온"은 약제학적 용도에 적합한 음이온을 의미한다. 약제학적으로 허용되는 음이온은 할라이드, 카보네이트, 비카보네이트, 설페이트, 비설페이트, 하이드록사이드, 니트레이트, 퍼설페이트, 설파이트, 아세테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 시트레이트, 디하이드로겐 시트레이트, 하이드로겐 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 타우로콜레이트, 글리코콜레이트 및 콜레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0035] "구아니디노 기"는 하기 화학식 (A)로 표시되고:

[0036] [화학식 A]

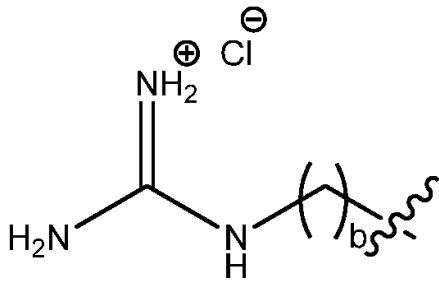


[0037]

[0038] (식 중, a는 0 내지 25의 정수임),

[0039] "구아니디늄 클로라이드 기"는 하기 화학식 (B)로 표시되고:

[0040] [화학식 B]

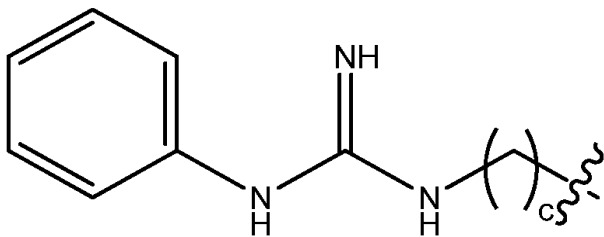


[0041]

[0042] (식 중, b 는 0 내지 25의 정수임),

[0043] "구아니디노벤젠 기"는 하기 화학식 (C)로 표시되고:

[0044] [화학식 C]

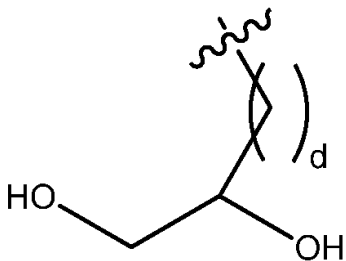


[0045]

[0046] (식 중, c 는 0 내지 25의 정수임),

[0047] "디하이드록시 기"는 하기 화학식 (D)로 표시되고:

[0048] [화학식 D]

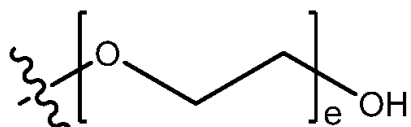


[0049]

[0050] (식 중, d 는 0 내지 25의 정수임),

[0051] "폴리에틸렌 글리콜 기"는 하기 화학식 (E)로 표시된다.

[0052] [화학식 E]



[0053]

[0054] (식 중, e는 1 내지 400의 정수임).

[0055] 개시된 아민 작용성 폴리아미드의 용어 “**유효량**”은 치료되는 특정한 병태에 대한 치료 효과 및/또는 예방 효과를 달성하기에 충분한 분량, 예컨대 점막염, 경구 점막염, 감염 및 수술 부위 감염과 연관된 증상, 및 남성 성염증과 연관된 폐 감염의 예방 또는 감소를 발생시키는 양이다. 투여되는 개시된 아민 작용성 폴리아미드의 정확한 양은 치료되는 점막염 또는 감염의 유형 및 중증도 및 개체의 특징, 예컨대 일반 건강, 연령, 성별, 체중

및 약물에 대한 관용성에 따라 달라질 것이다.

[0056]

관련 기술

[0057]

이용 가능하지 않음

[0058]

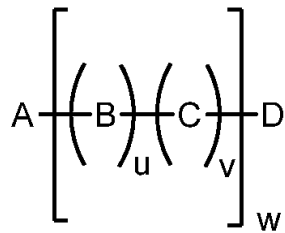
[발명의 간단한 설명]

[0059]

제1 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)에 따른 중합체 사슬을 포함하는 폴리디알리아민 공중합체에 관한 것이다:

[0060]

[화학식 I]



[0061]

[0062]

식 중,

[0063]

u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

[0064]

w는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0065]

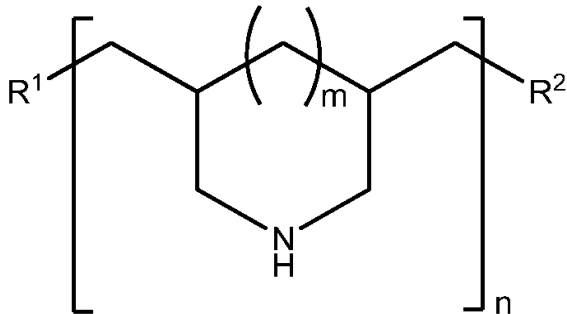
A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

[0066]

화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0067]

[화학식 II]



[0068]

[0069]

(식 중,

[0070]

m은 0 또는 1이고;

[0071]

n은 1 내지 200,000의 정수이고;

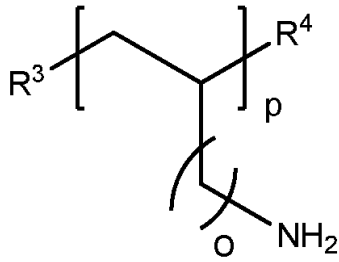
[0072]

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0073]

화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0074] [화학식 III]



[0075]

[0076] (식 중,

[0077] o는 0 또는 1이고;

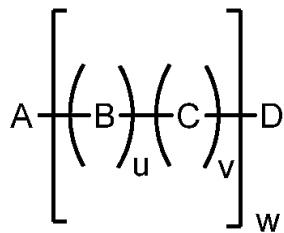
[0078] p는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0079] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0080] 단, 화학식 (I)의 공중합체는 배타적으로 화학식 (II)의 중합체 또는 배타적으로 화학식 (III)의 중합체가 아니다.

[0081] 제2 구현예에서, 본 발명은 2개 이상의 중합체 사슬을 포함하는 폴리디알릴아민 공중합체에 관한 것이고, 각각의 중합체 사슬은 하기 화학식 (I)에 따른다:

[0082] [화학식 I]



[0083]

[0084] 식 중,

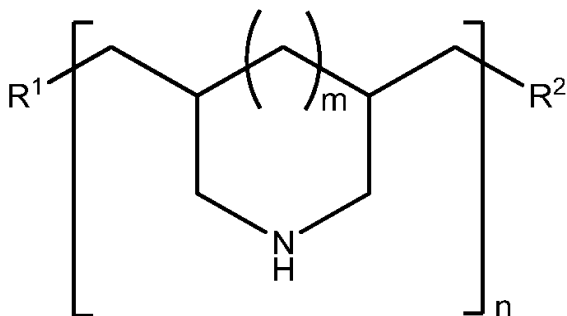
[0085] u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

[0086] w는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0087] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

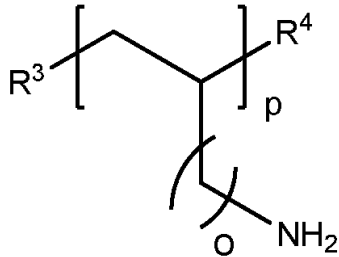
[0088] 화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0089] [화학식 II]

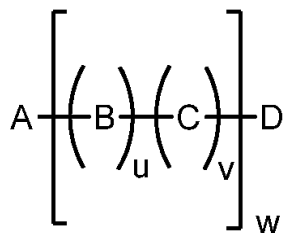


[0090]

- [0091] (식 중,
[0092] m은 0 또는 1이고;
[0093] n은 1 내지 200,000의 정수이고;
[0094] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);
[0095] 화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;
[0096] [화학식 III]

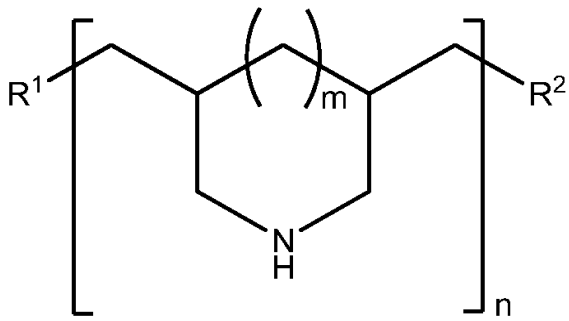


- [0097] .
[0098] (식 중,
[0099] o는 0 또는 1이고;
[0100] p는 1 내지 200,000의 정수이고;
[0101] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);
[0102] (a) 각각의 중합체 사슬은 적어도 하나의 다른 중합체 사슬에 의해 가교결합되어야 하고,
[0103] (b) 각각의 중합체 사슬은 내부로 가교결합될 수 있다.
[0104] 제3 구현예에서, 본 발명은 하기 화학식 (I)에 따른 중합체 사슬을 포함하는 폴리디알리아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:
[0105] [화학식 I]



- [0106] .
[0107] 식 중,
[0108] u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;
[0109] w는 1 내지 200,000의 정수이고;
[0110] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;
[0111] 화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0112] [화학식 II]



[0113]

[0114] (식 중,

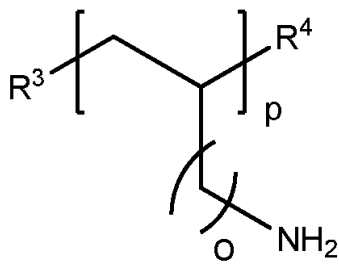
[0115] m은 0 또는 1이고;

[0116] n은 1 내지 200,000의 정수이고;

[0117] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0118] 화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0119] [화학식 III]



[0120]

[0121] (식 중,

[0122] o는 0 또는 1이고;

[0123] p는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0124] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0125] 단, 화학식 (I)의 공중합체는 배타적으로 화학식 (II)의 중합체 또는 배타적으로 화학식 (III)의 중합체가 아니다.

[0126] 제4 구현예에서, 본 발명은 2개 이상의 중합체 사슬을 포함하는 폴리디알리아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 각각의 중합체 사슬은 하기 화학식 (I)에 따른다:

- [0146] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);
- [0147] (a) 각각의 중합체 사슬은 적어도 하나의 다른 중합체 사슬에 의해 가교결합되어야 하고,
- [0148] (b) 각각의 중합체 사슬은 내부로 가교결합될 수 있다.
- [0149] 제5 구현예에서, 본 발명은 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 2형 당뇨병의 치료, 2형 당뇨병과 연관된 합병증의 완화, 혈중 헤모글로빈의 감소, 인슐린 저항성의 개선, 지질 프로파일의 개선, LDL 콜레스테롤의 감소, 총 콜레스테롤의 감소, 지질의 증가의 저하, 식이성 지질의 결합, 요독증 독소의 저하, 혈청 인의 감소, 식이성 포스페이트의 흡수의 감소, AGE 전구체의 결합, 식이성의 결합, 산화 스트레스의 감소, 담즙산의 결합 및 체지방의 감소를 위한, 이를 필요로 하는 대상체에 대한, 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0150] 도 1. 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리비닐아민(PDA-PVAm) 공중합체에 대한 일반 합성 반응식. 출발 단량체 폴리디알릴아민 및 폴리비닐아민은 다양한 조건 하에 가교결합제와 반응하여 실시예에 기재된 발생하는 PDA-PVAm 공중합체를 생성시킨다.
- 도 2. 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리알릴아민(PDA-PAA) 공중합체에 대한 일반 합성 반응식. 출발 단량체 폴리디알릴아민 및 폴리알릴아민은 다양한 조건 하에 가교결합제와 반응하여 실시예에 기재된 발생하는 PDA-PAA 공중합체를 생성시킨다.
- 도 3. 4주 치료 후 가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 혈당에 대한 생체내 효과. 치료 후 0일, 7일, 14일 및 28일에 대조군 비히클, PDA-PVAm(12.5:87.5 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(75:25 몰/몰) 공중합체, 세벨라머 및 리나글립틴에 의해 치료된 동물에 대해 10주령 수컷 마른(C57BL/6J) 및 비만, 당뇨병성 db/db 마우스(C57BL6/J)에서의 혈당에 대한 생체내 효과를 측정하였다.
- 도 4. 4주 치료 후 가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과. 치료 후 4주에 대조군 비히클, PDA-PVAm(12.5:87.5 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(75:25 몰/몰) 공중합체, 세벨라머, 리나글립틴, 세벨라머와 리나글립틴, 및 PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체와 리나글립틴에 의해 치료된 동물에 대해 10주령 수컷 마른(C57BL/6J) 및 비만, 당뇨병성 db/db 마우스(C57BL6/J)에서의 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과를 측정하였다.
- 도 5. 가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 혈당 프로파일에 대한 생체내 효과. 치료 후 40분, 140분 및 240분에 대조군 비히클, PDA-PVAm(25:75 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체, PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체와 리나글립틴, 세벨라머, 리나글립틴, 세벨라머와 리나글립틴, 및 PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체와 리나글립틴, 콜레세브이람 및 리나글립틴에 의해 치료된 랫트에서의, 질환 모델로서, 식이 유도 비만(diet induced obese; DIO) 랫트를 사용하여, 경구 포도당 부하 시험(oral glucose tolerance test; OGTT)에 의해 7주령의 수컷 스프라그 다울리 랫트에서의 혈당에 대한 생체내 효과를 평가하였다.
- 도 6. 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과. 상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 혈중 HbA_{1c}에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과를 측정하였다. 동물에게 2주 간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.
- 도 7. 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 간 중량에 대한 생체내 효과. 상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 간 중량에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과를 측정하였다. 동물에게 2주 간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.
- 도 8. 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 간 트리글리세라이드에 대한 생체내 효과. 상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 간 트리글리세라이드 함량에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과를 측정하였다. 동물에게 2주 간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.

도 9. 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체에 의한 혈당 프로필에 대한 생체내 효과. 질환 모델로서, 식이 유도 비만(DIO) 랫트를 사용하여, 경구 포도당 부하 시험(OGTT)에 의해 인슐린 저항성(포도당 항상성)의 개선에 대한 폴리디알릴아민 공중합체의 효과를 평가하였다.

도 10. 7주의 치료 후 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의해 치료된 KKAY 마우스의 혈당에 대한 생체내 효과. 당뇨병성 KKAY 마우스에서의 혈당에 대한 치료의 효과를 측정하였고, 결과는 연구의 시작 시 및 7주의 치료의 종료 시 이의 값의 차이로 요약된다.

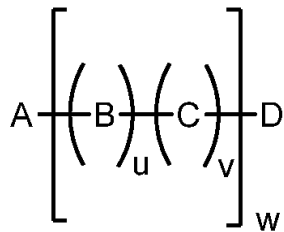
도 11. 7주의 치료 후 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의해 치료된 KKAY 마우스의 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과. 당뇨병성 KKAY 마우스에서의 HbA_{1c}에 대한 치료의 효과를 측정하였고, 결과는 연구의 시작 시 및 7주의 치료의 종료 시 이의 값의 차이로 요약된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0151] 본 발명은 폴리디알릴아민 공중합체에 관한 것이다. 폴리디알릴아민 공중합체는 폴리디알릴아민의 단량체 및 폴리알릴아민 또는 폴리비닐아민의 단량체를 포함한다. 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 가교결합된다. 추가로, 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 다양한 분자량을 가지고, 다양한 정도로 가교결합된다. 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 유사한 용도에 의도되는 다른 치료학적 중합체에 비해 소정의 이익을 제공한다.

[0152] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 하기 화학식 (I)에 따른 중합체 사슬을 포함한다:

[0153] [화학식 I]



[0154]

[0155] 식 중,

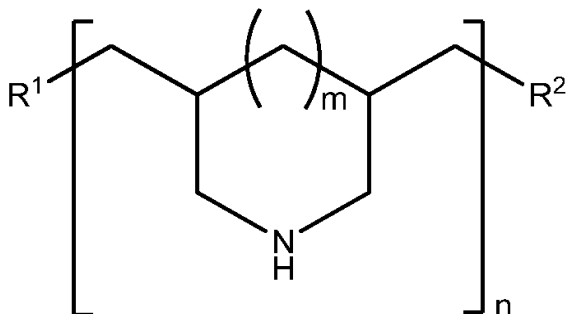
[0156] u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

[0157] w는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0158] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

[0159] 화학식 (II)는 하기 구조식에 따거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0160] [화학식 II]



[0161]

[0162] (식 중,

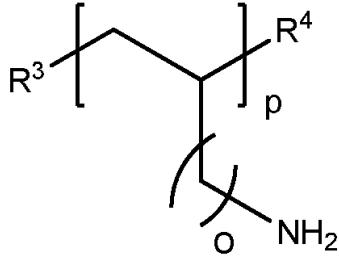
[0163] m은 0 또는 1이고;

[0164] n은 1 내지 200,000의 정수이고;

[0165] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0166] 화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0167] [화학식 III]



[0168]

[0169] (식 중,

[0170] o는 0 또는 1이고;

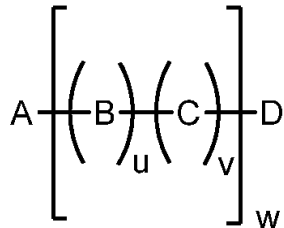
[0171] p는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0172] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0173] 단, 화학식 (I)의 공중합체는 배타적으로 화학식 (II)의 중합체 또는 배타적으로 화학식 (III)의 중합체가 아니다.

[0174] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 또한 2개 내지 2,000,000개의 중합체 사슬을 포함하는 공중합체를 포함하고, 각각의 중합체 사슬은 하기 화학식 (I)에 따른다:

[0175] [화학식 I]



[0176]

[0177] 식 중,

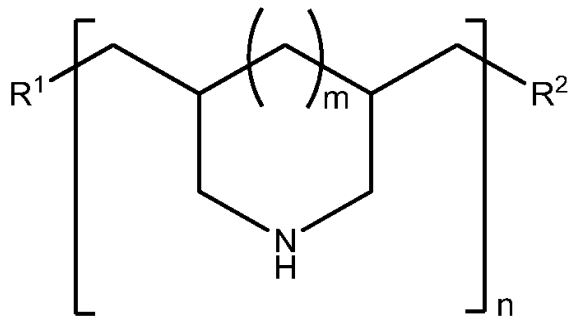
[0178] u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

[0179] w는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0180] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

[0181] 화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0182] [화학식 II]



[0183]

[0184] (식 중,

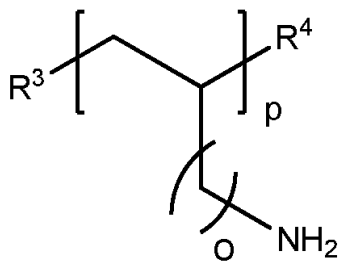
[0185] m은 0 또는 1이고;

[0186] n은 1 내지 200,000의 정수이고;

[0187] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0188] 화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0189] [화학식 III]



[0190]

[0191] (식 중,

[0192] o는 0 또는 1이고;

[0193] p는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0194] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0195] (c) 각각의 중합체 사슬은 적어도 하나의 다른 중합체 사슬에 의해 가교결합되어야 하고,

[0196] (d) 각각의 중합체 사슬은 내부로 가교결합될 수 있다.

[0197] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m은 0임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 대안적으로, 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m은 1임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다.

[0198] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, o는 0임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 다른 경우에, 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, o는 1임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다.

[0199] 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m은 0이고, o는 0임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m은 0이고, o는 1임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다.

[0200] 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m 은 1이고, o 는 0임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다. 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)(여기서, m 은 1이고, o 는 1임)의 단량체를 포함하는 공중합체이다.

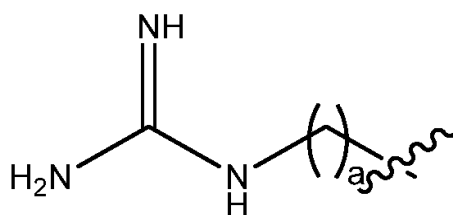
[0201] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 약제학적으로 허용되는 말단 기(R^1 및 R^2 , 및 R^3 및 R^4)에 의해 종료된다. 약제학적으로 허용되는 말단 기의 대표적인 예는 하기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다:

[0202] H,

[0203] (C_1 - C_{10})알킬, (C_2 - C_9)헤테로알킬, (C_3 - C_{10})사이클로알킬, (C_2 - C_9)헤테로사이클로알킬, (C_6 - C_{14})아릴, (C_2 - C_9)헤테로아릴, (C_1 - C_{10})알킬아민, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 알킬, (C_1 - C_{10})알킬-COOH, (C_3 - C_{10})사이클로알킬-COOH, $-(O)CH_3$, $-OH$, 아미드,

[0204] 하기 화학식 (A)로 표시된 구아니디노 기,

[0205] [화학식 A]

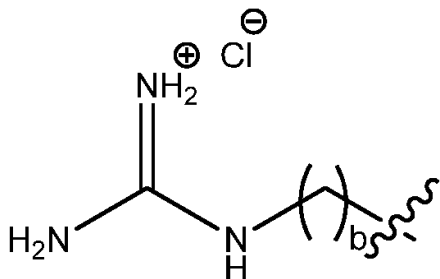


[0206]

[0207] (식 중, a 는 0 내지 25의 정수임),

[0208] 하기 화학식 (B)로 표시된 구아니디늄 클로라이드 기,

[0209] [화학식 B]

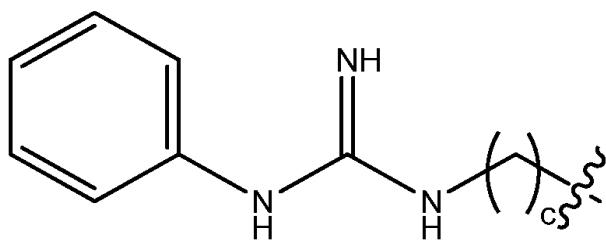


[0210]

[0211] (식 중, b 는 0 내지 25의 정수임),

[0212] 하기 화학식 (C)로 표시된 구아니디노벤젠 기,

[0213] [화학식 C]

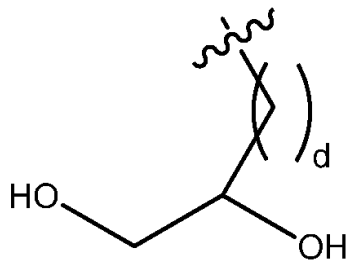


[0214]

[0215] (식 중, c 는 0 내지 25의 정수임),

[0216] 하기 화학식 (D)로 표시된 디하이드록시 기,

[0217] [화학식 D]

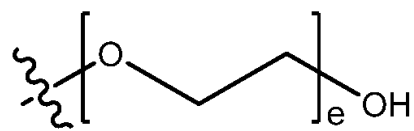


[0218]

[0219] (식 중, d는 0 내지 25의 정수임),

[0220] 하기 화학식 (E)로 표시된 폴리에틸렌 글리콜 기,

[0221] [화학식 E]

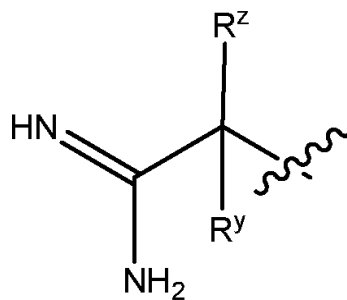


[0222]

[0223] (식 중, e는 1 내지 400의 정수임),

[0224] 하기 화학식 (F)로 표시된 기,

[0225] [화학식 F]

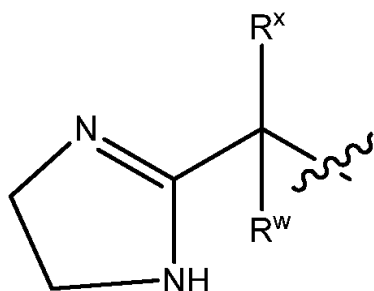


[0226]

[0227] (식 중, R^Z 및 R^Y 는 각각 독립적으로 H, (C_1 - C_{10})알킬, (C_2 - C_9)헤테로알킬, (C_3 - C_{10})사이클로알킬, (C_2 - C_9)헤테로사이클로알킬, (C_6 - C_{14})아릴, (C_2 - C_9)헤테로아릴, (C_1 - C_{10})알킬아민, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 알킬, (C_1-C_{10})알킬- $COOH$, (C_3 - C_{10})사이클로알킬- $COOH$, $-(O)CH_3$, $-OH$, 아미드로 이루어진 군으로부터 선택됨), 또는

[0228] 하기 화학식 (G)로 표시된 기,

[0229] [화학식 G]



[0230]

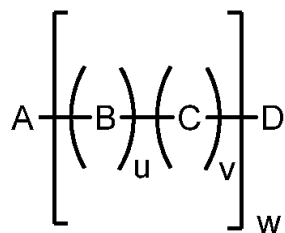
- [0231] (식 중, R^x 및 R^y 는 각각 독립적으로 H, (C_1-C_{10}) 알킬, (C_2-C_9) 헥테로알킬, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬, (C_2-C_9) 헥테로사이클로알킬, (C_6-C_{14}) 아릴, (C_2-C_9) 헥테로아릴, (C_1-C_{10}) 알킬아민, $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 알킬, (C_1-C_{10}) 알킬-COOH, (C_3-C_{10}) 사이클로알킬-COOH, $-(O)CH_3$, 시아노, 시아노 (C_1-C_{10}) 알킬, $-OH$, 아마이드로 이루어진 군으로부터 선택됨)로 이루어진 군으로부터 선택된 기, 또는
- [0232] 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점.
- [0233] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II) 및 화학식 (III)로 표시된 단량체의 다양한 비율을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리디알릴아민 공중합체 내의 화학식 (II) 단량체 대 화학식 (III) 단량체의 비율은 99:1 내지 1:99이다. 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 내의 화학식 (II) 단량체 대 화학식 (III) 단량체의 비율은 90:10 내지 5:95이다. 더 구체적으로, 폴리디알릴아민 공중합체 내의 화학식 (II) 단량체 대 화학식 (III) 단량체의 비율은 12.5:87.5 내지 87.5:12.5이다. 그리고 훨씬 또 다른 예에서, 본 폴리디알릴아민 공중합체 내의 화학식 (II) 단량체 대 화학식 (III) 단량체의 비율은 25:75 내지 75:25이다.
- [0234] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 또한 블록 공중합체일 수 있다. 블록 폴리디알릴아민 공중합체는 동일한 중합체 사슬 내에 화학식 (II)의 블록 및 화학식 (III)의 블록을 포함한다. 일 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II)의 반복 단위의 상대 백분율이 약 99% 내지 약 1%의 반복 단위의 블록에 있고, 화학식 (III)의 반복 단위의 상대 백분율이 약 1% 내지 약 99%의 반복 단위의 블록에 있는 블록 공중합체이다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 화학식 (II)의 반복 단위의 상대 백분율이 약 95% 내지 약 5%의 반복 단위의 블록에 있고, 화학식 (III)의 반복 단위의 상대 백분율이 약 5% 내지 약 95%의 반복 단위의 블록에 있는 블록 공중합체이다. 본 발명의 블록 폴리디알릴아민 공중합체는 가교결합될 수 있다.
- [0235] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 이상의 중합체 사슬을 포함한다. 가교결합된 중합체가 무한한 중합체 사슬의 네트워크를 가질 수 있고; 이 중합체 분자가 서로 가교결합되어 큰 분자를 형성하는 것으로 당해 분야에서 이해된다(*Text Book of Polymer Science*, 제2 판).
- [0236] 바람직한 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 2,000,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 1,000,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 훨씬 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 500,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 더욱 훨씬 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 250,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 그리고 훨씬 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 100,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 더욱 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 50,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 25,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알리알라민(polydiallylamine) 공중합체는 2개 내지 10,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 5,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 더욱 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 1,000개의 중합체 사슬을 포함한다. 그리고 훨씬 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 500개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 250개의 중합체 사슬을 포함한다. 그리고 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 100개의 중합체 사슬을 포함한다. 그리고 더욱 또 다른 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개 내지 50개의 중합체 사슬을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리디알리알라민 공중합체는 2개 내지 25개의 중합체 사슬을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 공중합체는 2개 내지 10개의 중합체 사슬을 포함한다. 구체적인 구현예에서, 폴리디알릴아민 공중합체는 2개의 중합체 사슬, 3개의 중합체 사슬, 4개의 중합체 사슬, 5개의 중합체 사슬 또는 6개의 중합체 사슬을 포함한다.
- [0237] 폴리디알릴아민 공중합체는 가교결합체에 의해 가교결합될 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체의 가교결합은 공중합체의 단일 사슬 내에, 중합체의 2개 사슬 사이에, 또는 바람직하게는 공중합체의 단일 사슬 내 및 중합체 사슬 사이 둘 다에 있을 수 있다.
- [0238] 가교결합될 때, 폴리디알릴아민 공중합체는 다작용성 다가 아민 특이적 시약에 의해 가교결합될 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체를 가교결합시키기 위해 사용된 바람직한 다작용성 다가 아민 특이적 시약은 2개 이상의 친전자성 기를 포함하는 것을 포함한다. 폴리디알릴아민 공중합체의 가교결합에 사용된 2개 이상의 친전자성 기를 가지는 다작용성 다가 아민 특이적 시약의 예는 할라이드, 알데하이드, 케톤, 산 할라이드, 산 황성 에스테르, 에폭사이드, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아릴설포네이트, 알킬설포네이트 및 비닐 설포를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0239] 본 폴리디알릴아민 공중합체의 가교결합에 사용된 바람직한 가교결합제는 에피클로로하이드린, 에피브로모하이드린, (요오도메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤젠설포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭사이드, 1,5-헥사디엔 디에폭사이드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세릴 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레소르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-사이클로헥산디메탄올 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디하이드록시프로필옥시)프로판, 1,2-사이클로헥산디카복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀 F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'-에폭시프로필)퍼플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사하이드로피콜로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-하이드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4h-크로멘-2-카복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-설파이드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오렌, 트리에폭시이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산 (S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산 (R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐올메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타사이클로펜틸트리사이클로[7.3.3.15,11]헵타실록산, 4,4'-메틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌으로부터 선택된다. 본 폴리디알릴아민 공중합체를 가교결합시키기 위해 사용된 구체적으로 바람직한 가교결합제는 에피클로로하이드린 또는 이의 잔기이다.

[0240] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 바람직하게는 가교결합되고, 가교결합된 반복 단위 대 비가교결합된 반복 단위의 비율은 1:99 내지 50:50이다.

[0241] 본 발명은 추가로 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 억제학적 조성물은 하기 화학식 (I)에 따른 중합체 사슬을 포함하는 공중합체 및 억제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다:

[0242] [화학식 I]



[0243]

[0244] 식 중,

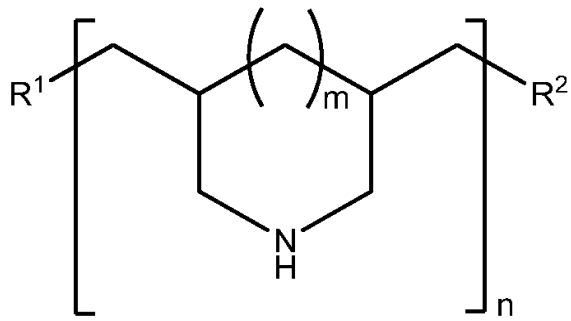
[0245] u 및 v는 각각 독립적으로 0 내지 200,000의 정수이고;

[0246] w는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0247] A, B, C 및 D는 각각 독립적으로 하기 화학식 (II) 또는 하기 화학식 (III)으로부터 선택된 반복 단위이고;

[0248] 화학식 (II)는 하기 구조식에 따르거나 이의 억제학적으로 허용되는 염이고;

[0249] [화학식 II]



[0250]

[0251] (식 중,

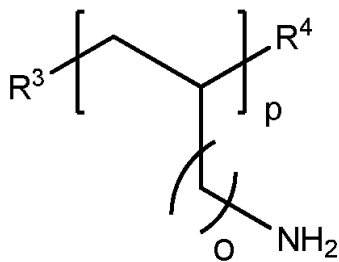
[0252] m은 0 또는 1이고;

[0253] n은 1 내지 200,000의 정수이고;

[0254] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0255] 화학식 (III)은 하기 구조식에 따르거나 이의 약제학적으로 허용되는 염이고;

[0256] [화학식 III]



[0257]

[0258] (식 중,

[0259] o는 0 또는 1이고;

[0260] p는 1 내지 200,000의 정수이고;

[0261] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임);

[0262] 단, 화학식 (I)의 공중합체는 배타적으로 화학식 (II)의 중합체 또는 배타적으로 화학식 (III)의 중합체가 아니다.

[0263] 본 발명은 또한 2개 내지 2,000,000개의 중합체 사슬을 포함하는 폴리디알릴아민 공중합체 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이고, 각각의 중합체 사슬은 하기 화학식 (I)에 따른다:

- [0283] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 약제학적으로 허용되는 말단 기 또는 공중합체의 또 다른 반복 단위에 대한 부착 점임)
- [0284] (a) 각각의 중합체 사슬은 적어도 하나의 다른 중합체 사슬에 의해 가교결합되어야 하고,
- [0285] (b) 각각의 중합체 사슬은 내부로 가교결합될 수 있다.
- [0286] 본 발명의 약제학적 조성물은 상기 다양한 구현예에 기재된 폴리디알릴아민 공중합체를 포함한다.
- [0287] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체는 단독으로 또는 가교결합된 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물로 투여될 수 있다. 적합한 약제학적 조성물은 폴리디알릴아민 공중합체 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물이 투여되는 형태, 예를 들어 산제, 정제, 캡슐, 용액제 또는 에멀션은 이것이 투여되는 경로에 따라 부분적으로 달라진다. 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물은 예를 들어 국소로, 경구로, 비강내로, 에어로졸에 의해 또는 직장투여로 투여될 수 있다. 적합한 부형제는 무기 또는 유기 재료, 예컨대 젤라틴, 알부민, 락토스, 전분, 안정화제, 용융제, 유화제, 염 및 완충제를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 국소 제제, 예컨대 연고, 크림 및 겔에 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제는, 알부민, 메틸 셀룰로스 또는 콜라겐 매트릭스에 의해 보충된, 상업적으로 구입 가능한 불활성 겔 또는 액체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0288] 본 개시내용의 구체적인 구현예가 예를 참조하여 이제 기재되어 있지만, 이러한 구현예가, 본 개시내용의 원칙의 적용을 나타낼 수 있는 많은 가능한 구체적인 구현예 중 적은 수이지만, 오직 예에 의하고 단지 예시적인 것으로 이해되어야 한다. 다양한 변화 및 변형은 본 개시내용의 이익을 고려하여 당해 분야의 당업자에게 명확할 것이고, 첨부된 청구항에 추가로 정의된 바대로 본 개시내용의 정신 및 범위 내에 있는 것으로 생각된다.
- [0289] 달리 정의되지 않은 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 개시내용이 속하는 분야의 당업자가 보통 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 다른 화합물 또는 방법이 실행 또는 시험에서 사용될 수 있지만, 소정의 바람직한 방법이 하기 제법 및 반응식의 맥락에서 이제 기재된다.
- [0290] 현재 개시된 화합물의 모든 약제학적으로 허용되는 염, 프로드럭, 호변이체, 수화물 및 용매화물은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0291] 성질상 염기성인 현재 개시된 화합물은 일반적으로 다양한 무기산 및/또는 유기산과 매우 다양한 상이한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 일반적으로 동물 및 인간에 대한 투여에 대해 약제학적으로 허용되지만, 초기에 화합물을 반응 혼합물로부터 약제학적으로 허용되지 않는 염으로서 단리하고 이후 단순히 후자를 알칼리 시약에 의한 처리에 의해 유리 염기 화합물로 전환하고, 후속하여 유리 염기를 약제학적으로 허용되는 산 부가염으로 전환하는 것이 실제로 대개 바람직하다. 염기 화합물의 산 부가염은 예를 들어 염기 화합물을 수성 용매 매질 중 또는 적합한 유기 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올 등 중 실질적으로 동일한 양의 선택된 광산 또는 유기산에 의해 처리함으로써 종래의 기법을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 용매의 조심스런 증발 시, 원하는 고체 염이 얻어진다.
- [0292] 염기 화합물의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약물학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 염, 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트 또는 비설페이트, 포스페이트 또는 산 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트 또는 산 시트레이트, 타르트레이트 또는 비타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 사카레이트, 벤조에이트, 메탄설포네이트 및 파모에이트[즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)] 염을 형성할 수 있는 것이다.
- [0293] 예를 들어, COOH 또는 테트라졸 모이티를 함유하는, 성질상 산성인 현재 개시된 화합물은 일반적으로 다양한 무기 및/또는 유기 염기와 매우 다양한 상이한 염을 형성할 수 있다. 이러한 염은 일반적으로 동물 및 인간에 대한 투여에 대해 약제학적으로 허용되지만, 초기에 화합물을 반응 혼합물로부터 약제학적으로 허용되지 않는 염으로서 단리하고 이후 단순히 후자를 산성 시약에 의한 처리에 의해 다시 유리 산 화합물로 전환하고, 후속하여 유리 산을 약제학적으로 허용되는 염기 부가염으로 전환하는 것이 실제로 대개 바람직하다. 이 염기 부가염은 예를 들어 상응하는 산성 화합물을 원하는 약물학적으로 허용되는 양이온을 함유하는 수용액에 의해 처리하고, 이후 생성된 용액을 바람직하게는 감압 하에 증발시켜 건조함으로써 종래의 기법을 이용하여 용이하게 제조될 수 있다. 대안적으로, 이것은 또한 산성 화합물의 저급 알칸올 용액 및 원하는 알칼리 금속 알콕사이드를 함

게 혼합하고, 이후 전과 동일한 방식으로 생성된 용액을 증발시켜 건조함으로써 제조될 수 있다. 어느 한 경우에서, 반응의 완료 및 원하는 고체 염의 최대 생성물 수율을 보장하기 위해 바람직하게는 화학량론적 분량의 시약을 사용한다.

- [0294] 염기 화합물의 약제학적으로 허용되는 염기 부가염을 제조하기 위해 사용될 수 있는 염기는 비독성 염기 부가염, 즉 약물학적으로 허용되는 양이온을 함유하는 염, 예컨대 알칼리 금속 양이온(예를 들어, 칼륨 및 나트륨), 알칼리 토금속 양이온(예를 들어, 칼슘 및 마그네슘), 암모늄 또는 다른 수용성 아민 부가염, 예컨대 N-메틸글루카민-(메글루민), 저급 알칸올암모늄 및 유기 아민의 다른 이러한 염기를 형성할 수 있는 것이다.
- [0295] 동위원소로 표지된 화합물은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 본 명세서에 사용된 바대로, "동위원소로 표지된 화합물"은, 하나 이상의 원자가 자연에서 보통 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체되는, 각각 본 명세서에 기재된 바와 같은, 약제학적 염 및 프로드럭을 포함하는, 현재 개시된 화합물을 의미한다. 현재 개시된 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예컨대 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F 및 ^{36}Cl 을 포함한다.
- [0296] 현재 개시된 화합물을 동위원소로 표지함으로써, 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에서 유용할 수 있다. 삼중수소(^3H) 및 탄소-14(^{14}C) 표지된 화합물은 이의 제제 용이성 및 검출가능성에 특히 바람직하다. 추가로, 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소(^2H)에 의한 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어 증가한 생체내 반감기 또는 감소한 투약량 요건으로부터 생긴 소정의 치료 이익을 제공할 수 있고, 이에 따라 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 약제학적 염 및 프로드럭을 포함하는, 현재 개시된 동위원소로 표지된 화합물은 당해 분야에 공지된 임의의 수단에 의해 제조될 수 있다.
- [0297] 현재 개시된 화합물의 입체이성질체(예를 들어, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 모든 광학 이성질체(예를 들어, R 및 S 거울상이성질체), 및 라세미체, 부분입체이성질체 및 이러한 이성질체의 다른 혼합물은 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0298] 현재 개시된 화합물, 염, 프로드럭, 수화물 및 용매화물은, 엔올 및 이민 형태, 및 케토 및 엔아민 형태를 포함하는, 몇몇 호변이체 형태 및 이의 기하 이성질체 및 혼합물로 존재할 수 있다. 호변이체는 용액 중의 호변이체 세트의 혼합물로서 존재한다. 고체 형태에서, 보통 하나의 호변이체가 우세하다. 하나의 호변이체가 기재될 수 있더라도, 모든 호변이체가 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0299] 회전장애 이성질체는 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다. 회전장애 이성질체는 회전이 제한된 이성질체로 분리될 수 있는 화합물을 의미한다.
- [0300] 본 개시내용은 또한 적어도 하나의 현재 개시된 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들어 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., (A. R. Gennaro edit. 1985)]에 기재된 것을 포함하는 당해 분야에 공지된 임의의 이러한 담체일 수 있다. 현재 개시된 화합물의 약제학적 조성물은 예를 들어 적어도 하나의 현재 개시된 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하는 것을 포함하는 당해 분야에 공지된 종래의 수단에 의해 제조될 수 있다.
- [0301] 현재 개시된 약제학적 조성물은 동물 또는 인간에서 사용될 수 있다. 따라서, 현재 개시된 화합물은 경구, 협측, 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하), 국소, 직장 또는 비강내 투여를 위해 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여에 적합한 형태로 약제학적 조성물로서 제제화될 수 있다.
- [0302] 현재 개시된 화합물은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지된 방법에 따라 지속 전달을 위해 또한 제제화될 수 있다. 이러한 제제의 예는 미국 특허 제3,119,742호, 제3,492,397호, 제3,538,214호, 제4,060,598호 및 제4,173,626호에서 발견될 수 있다.
- [0303] 경구 투여의 경우, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용되는 부형제(들), 예컨대 결합제(예를 들어, 전호화 옥수수 전분, 폴리비닐피롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스); 충전제(예를 들어, 락토스, 미결정 셀룰로스 또는 인산칼슘); 활택제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 탈크 또는 실리카); 붕괴제(예를 들어, 옥수수 전분 또는 나트륨 전분 글리콜레이트); 및/또는 습윤제(예를 들어, 황산라우릴나트륨)에 의해 종래의 수단에 의해 제조된, 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 형태를 취할 수 있다. 정제는 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해 코팅될 수 있다. 경구 투여를 위한 액체 제제는 예를 들어 용액, 시럽 또는 현탁액의 형태를 취할 수 있거나, 이것

은 사용 전에 물 또는 다른 적합한 비히클과의 구성을 위해 건조 제품으로서 제시될 수 있다. 이러한 액체 제제는 약제학적으로 허용되는 첨가제(들), 예컨대 현탁제(예를 들어, 소르비톨 시럽, 메틸 셀룰로스 또는 수소화 식물 지방); 유화제(예를 들어, 레시틴 또는 아카시아); 비수성 비히클(예를 들어, 아몬드유, 오일 에스테르 또는 에틸 알콜); 및/또는 보존제(예를 들어, 메틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트 또는 소르브산)에 의해 종래의 수단에 의해 제조될 수 있다.

- [0304] 협측 투여의 경우, 조성물은 종래의 방식으로 제제화된 정제 또는 로젠지의 형태를 취할 수 있다.
- [0305] 현재 개시된 화합물은, 종래의 카테터유치 기법 또는 점적주사를 이용하는 것을 포함하여, 주사에 의해 비경구 투여를 위해 제제화될 수 있다. 주사용 제제는 첨가된 보존제를 가지는 단위 제형, 예를 들어 앰플 또는 다중 용량 용기로 제시될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀션과 같은 형태를 취할 수 있고, 당해 분야의 당업자가 인식하는 제제화제, 예컨대 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 무균 발열원 비함유 물과의 재구성을 위해 분말 형태일 수 있다.
- [0306] 국소 투여의 경우, 현재 개시된 화합물은 연고 또는 크림으로서 제제화될 수 있다.
- [0307] 현재 개시된 화합물은, 예를 들어 종래의 좌제 기제, 예컨대 코코아 버터 또는 다른 글리세라이드를 함유하는, 직장 조성물, 예컨대 좌제 또는 정제 관장에서 또한 제제화될 수 있다.
- [0308] 비강내 투여 또는 흡입에 의한 투여의 경우, 현재 개시된 화합물은 환자가 짜거나 펌프질하는 펌프 스프레이 용기로부터의 용액 또는 현탁액의 형태로 또는 적합한 추진제, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 이산화탄소 또는 다른 적합한 가스의 사용에 의한 가압 용기 또는 분무기로부터의 에어로졸 스프레이 제시로서 편리하게 전달될 수 있다. 가압 에어로졸의 경우, 투약량 단위는 계량된 양을 전달하도록 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 가압 용기 또는 분무기는 현재 개시된 화합물의 용액 또는 현탁액을 함유할 수 있다. 현재 개시된 화합물 및 적합한 분말 기제, 예컨대 락토스 또는 전분의 분말 혼합물을 함유하는, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한 캡슐 및 카트리지(예를 들어, 젤라틴으로부터 제조됨)가 제제화될 수 있다.
- [0309] 폴리디알릴아민 공중합체는 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물은 1일 1회 내지 1일 3회 투여될 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 이 약제학적 조성물은 원하는 치료 효과를 달성하도록 적절한 투약 스케줄로 유효량으로 투여된다. 당업자는 치료되는 개체 및 병태에 따라 폴리디알릴아민 공중합체의 유효량 및 투약 빈도를 결정할 수 있을 것이다.
- [0310] 약제학적 조성물, 및 적어도 하나의 현재 개시된 화합물의 프로드럭을 투여하는 단계를 포함하는 치료 또는 예방의 방법은 또한 본 개시내용의 범위 내에 있다.
- [0311] 본 발명 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이고, 대상체는 신장 기능의 감소로 고생한다. 더 특히, 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이고, 대상체는 만성 신장 질환(CKD)(이것으로 제한되지는 않음)을 포함하는 추가적인 동반이환 병태로 고생한다. 본 발명은 추가로 CKD와 연관된 고인산혈증으로 또한 고생하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0312] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 비구아나이드, 설폰일 우레아, 디펩티딜 펩티다제 저해제, 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 효능제, 이중 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체 효능제, 나트륨 의존적 포도당 협동운반체 저해제, 회장 담즙산 운반체 저해제, 인슐린, 인슐린 유사체, 글루카곤양 펩타이드-1 효능제, 이중 효능제, 알파 글루코시다제 저해제 및 아밀린 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 물질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 하나 이상의 베타 세포 및 베타 세포 형성 치료제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

- [0313] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병의 합병증을 완화시키는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A 환원효소 저해제, 피브레이트, 니아신, 콜레스테롤 흡수 저해제, 췌장 리파제 저해제, 5-HT_{2C} 수용체 효능제, 포스페이트 수송 저해제, 알칼리 포스파타제 저해제, 담즙산 봉쇄제, 비타민 D 유사체 또는 칼슘 감지 수용체 활성체(칼슘모사체)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 물질을 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 2형 당뇨병의 합병증을 완화시키는 방법에 관한 것이다.
- [0314] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈당을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0315] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈중 헤모글로빈 A1c를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0316] 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 인슐린 저항성을 개선하는 방법에 관한 것이다.
- [0317] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 지질 프로필을 개선하는 방법에 관한 것이다.
- [0318] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 LDL 콜레스테롤을 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0319] 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 총 콜레스테롤을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0320] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 지질의 증가를 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0321] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 식이성 지질을 결합시키는 방법에 관한 것이다.
- [0322] 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 요독증 독소를 저하시키는 방법에 관한 것이다.
- [0323] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈청 인을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0324] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 식이성 포스페이트의 흡수를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0325] 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 AGE 전구체를 결합시키는 방법에 관한 것이다.
- [0326] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 식이성 디카보닐을 결합시키는 방법에 관한 것이다.
- [0327] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 산화 스트레스를 감소시키는 방법에 관한 것이다.

다.

- [0328] 본 발명은, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 담즙산을 결합시키는 방법에 관한 것이다.
- [0329] 본 발명은 또한, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 체지방을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0330] 본 발명은 추가로, 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 염증 매개변수를 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0331] 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 약물과 조합되어 투여될 수 있다. 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물과 조합되어 투여되는 추가 약물은, 2형 당뇨병의 치료에 사용되는 것 및 2형 당뇨병의 위험을 완화시키도록 사용되는 것을 포함하는, 화합물에 의도된 다른 물질을 포함한다.
- [0332] 추가 물질은 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물과 부수적으로 투여될 수 있다. 추가 물질은 폴리디알릴아민 공중합체 또는 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물과 동시에 또한 투여될 수 있다. 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물은 2형 당뇨병의 치료에 사용된 물질을 또한 추가로 포함할 수 있다.
- [0333] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물과 사용될 수 있는 2형 당뇨병의 치료를 위한 다른 약물의 예는 비구아나이드, 설포닐 우레아, 디펩티딜 펩티다제(DDP-IV) 저해제, 퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체(PPAR) 효능제, 이중 PPAR 효능제, 나트륨 의존적 포도당 협동운반체(SGLT) 저해제, 회장 담즙산 운반체(IBAT) 저해제, 인슐린, 인슐린 유사체, 글루카곤양 펩타이드-1(GLP-1) 효능제, 이중 GLP-1 및 포도당 의존적 인슐린분비 폴리펩타이드(GIP) 효능제, 알파 글루코시다제 저해제 및 아밀린 유사체를 포함한다.
- [0334] 비구아나이드의 예는 메트포르민 및 펜포민을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 설포닐 우레아의 예는 아세토헥사미드, 카르부타미드, 클로로프로파미드, 메타헥사미드, 톨부타미드, 톨라자미드, 글리벤클라미드, 불리보르누리드, 글리피지드, 글리퀴돈, 글리속세피드, 글리클로피라미드, 글리메피리드 및 글리클라지드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. DDP-IV 저해제의 예는 알로글립틴, 아나글립틴, 게미글립틴, 리나글립틴, 삭사글립틴, 시타글립틴, 테벨리글립틴 및 빌다글립틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. PPAR 효능제의 예는 피오글리타존, 리보글리타존, 로시글리타존 및 트로글리타존을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이중 PPAR 효능제의 예는 알레글리타자르, 무라글리타자르, 사로글리타자르 및 테사글리타자르를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. SGLT 저해제의 예는 카나글리폴로진, 다과글리폴로진, 엠과글리폴로진, 레모글리폴로진, 세르글리폴로진 및 토포글리폴로진을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. IBAT 저해제의 예는 엘로빅시바트 및 (3R,5R)-3-부틸-3-에틸-7,8-디메톡시-5-페닐-4,5-디하이드로-2H-벤조[f][1,4]티아제핀 1,1-디옥사이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 인슐린 유사체의 예는 인슐린 리스프로, 인슐린 아스파트, 인슐린 글루리신, 인슐린 글라르진, 인슐린 데테미르, 인슐린 데글루텍 및 흡입형 인슐린을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. GLP-1 효능제의 예는 엑세나티드, 리라글루티드, 타스포글루티드, 알비글루티드, 릭시세나티드, 두알글루티드 및 세마글루티드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 이중 GLP-1/GIP 효능제의 예는 Y(1)-dA(2)-I(12)-N(17)-V(18)-I(27)-G(28,29)-글루카곤(YAG-글루카곤)을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 알파 글루코시다제 저해제의 예는 아카보스, 미글리톨 및 보글리보스를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 아밀린 유사체의 예는 프람린티드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0335] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체 및 폴리디알릴아민 공중합체를 포함하는 약제학적 조성물과 사용될 수 있는 2형 당뇨병과 연관된 위험을 경감시키기 위한 다른 약물의 예는 β -하이드록시- β -메틸글루타릴 조효소 A(HMG-CoA) 환원효소 저해제(스타틴류), 피브레이트(퍼옥시좀 증식체 활성화 수용체-알파 [PPAR α] 효능제), 니아신 및 니아신 유도체, 콜레스테롤 흡수 저해제, 췌장 리파제 저해제, 5-HT_{2C} 수용체 효능제, 포스페이트 수송 저해제, 알칼리 포스파타제 저해제, 담즙산 봉쇄제, 비타민 D 유사체 또는 칼슘 감지 수용체 활성화제(칼슘모사제)를 포함한다.
- [0336] 스타틴의 예는 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 메바스티틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 심바스타틴을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 피브레이트의 예는 베자피브레이

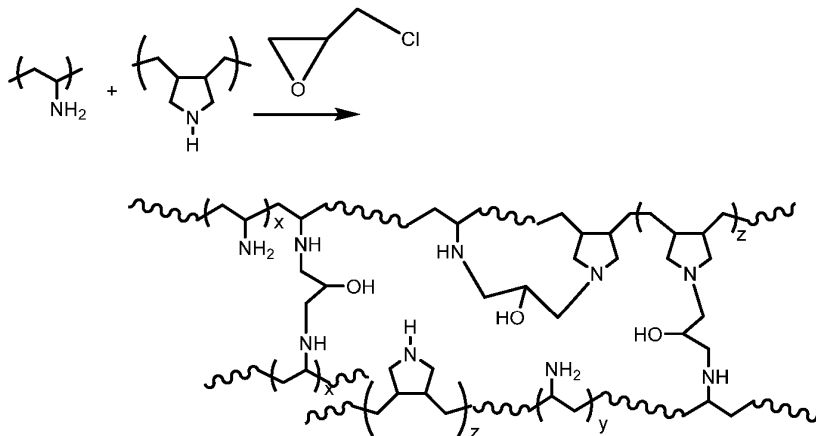
트, 시프로피브레이트, 클로피브레이트, 겐피프로질 및 페노피브레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 니아신 및 니아신 유도체의 예는 니세리트를, 니아신, 니코푸라노스, 알루미늄 니코티네이트, 니코티닐 알콜 및 아시피복스를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 콜레스테롤 흡수 저해제의 예는 에제티미브 및 (3R,4S)-1,4-비스(4-메톡시페닐)-3-(3-페닐프로필)-2-아제티딘을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 췌장 리파제 저해제의 예는 오를리스타트를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 5-HT_{2C} 수용체 효능제의 예는 로르카세린을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 포스페이트 수송 저해제의 예는 니아신을 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 알칼리 포스파타제 저해제의 예는 바나데이트를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 담즙산 봉쇄제의 예는 콜레스티라민, 콜레스티폴, 콜레스틸란, 콜렉스란 및 콜레세브이람을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 비타민 D 유사체의 예는 칼시트리올, 디하이드로타키스테롤, 독세르칼시페롤 및 파리칼시톨을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 칼슘모사체의 예는 시나칼세트를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다.

[0337] 본 발명의 폴리디알릴아민 공중합체의 반복 단위의 수 및 분자량은 화합물의 합성에 의해 조절된다. 본 발명의 바람직한 폴리디알릴아민 공중합체는 하기 실시예에 제시되어 있다. 폴리디알릴아민인 화학식 (I)의 출발 중합체, 폴리알릴아민 또는 폴리비닐아민인 화학식 (II)의 출발 중합체, 및, 이 공중합체 네트워크의 제조를 위한 중간체로서 사용되는, 가교결합체에 대한 합성 방법은 문헌에 공지되어 있다. 본 발명에 개시된 폴리디알릴아민 공중합체 네트워크는 신규한 조성물이다. 본 발명의 바람직한 폴리디알릴아민 공중합체를 제조하고 반복 단위의 수 및 분자량을 조절하는 방법은 실시예 1에 기재되어 있다.

[0338] 실시예

[0339] 실시예 1: 가교결합된 폴리디알릴아민 공중합체의 합성

[0340] 실시예 1-1: 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리비닐아민(PDA-PVAm) 공중합체의 합성



[0341]

[0342] 도 1: 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리비닐아민(PDA-PVAm) 공중합체의 일반 합성 반응식

[0343] 폴리디알릴아민 및 폴리비닐아민을 함유하는 전체 열아홉(19)개의 가교결합된 공중합체를 하기 기재된 방법에 따라 합성하였다. PDA-PVAm 공중합체를 다양한 방법, 예컨대 원소 분석(탄소 대 질소 몰 비), (아민 함량을 예측하기 위한) 전위차 적정, 팽창 지수, (열무게 분석에 의한) 카보네이트 반대이온의 존재 등에 의해 규명하였다. 실시예 1-1-1 내지 실시예 1-1-5에서의 중합체에 대한 결과가 표 1에 제시되어 있고; 실시예 1-1-6 내지 실시예 1-1-19에서의 중합체에 대한 결과가 표 2에 제시되어 있다.

[0344] 실시예 1-1-1: PDA-PVAm(12.5:87.5 몰/몰) 공중합체

[0345] 오버헤드 교반자가 장착된 250 ml의 3구 환저 플라스크에서 10.64 g의 폴리(디알릴아민-HCl)의 50%(w/w)의 수용액, 77.92 g의 폴리(비닐아민)의 15.4%(w/w)의 수용액 및 84.64 g의 탈이온수를 넣었다. 14시간 동안 중합체 용액을 교반한 후, 적절한 양의 1.0N HCl을 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 10.8로 조정하였다. 교반하면서, 1.25 ml의 에피클로로하이드린을 중합체 용액에 첨가하였다. 용액이 겔이 될 때까지 교반을 계속하였다. 이때에 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 25℃에서 정치시켰다. 생성된 중합체 겔을 작은 조각으로 부숴다. 이 부서진 겔 입자에 500 ml의 탈이온수를 첨가하고, 700S Waring Blender를 사용하여 현탁액을 15초 동안 블렌딩하였다. 생성된 현탁액을 1 l의 탈이온수와 혼합하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH를 50%(w/w)의 수

성 NaOH를 사용하여 12.80으로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켰다. 여과된 겔을 2 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 여과 후, 겔을 3 ℓ의 탈이온수로 분산시키고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH가 8.0일 때까지 현탁액을 CO₂ 가스에 의해 버블링하였다. 여과 후, 단리된 겔을 18시간 동안 강제 통풍 오븐에서 60℃에서 건조시켜 미백색의 고체로서 19.23 g의 중합체를 생성하였다.

[0346] **실시예 1-1-2: PDA-PVAm(25:75 몰/몰) 공중합체**

[0347] 오버헤드 교반자가 장착된 250 ml의 3구 환저 플라스크에서 18.0 g의 폴리(디알릴아민-HCl)의 50%(w/w)의 수용액, 56.5 g의 폴리(비닐아민)의 15.4%(w/w)의 수용액 및 102.5 g의 탈이온수를 넣었다. 14시간 동안 중합체 용액을 교반한 후, 적절한 양의 50%(w/w)의 수성 NaOH를 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 10.7로 조정하였다. 교반하면서, 1.05 ml의 에피클로로하이드린을 중합체 용액에 첨가하였다. 용액이 겔이 될 때까지 교반을 계속하였다. 이때에 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 25℃에서 정치시켰다. 생성된 중합체 겔을 작은 조각으로 부셨다. 이 부서진 겔 입자에 500 ml의 탈이온수를 첨가하고, 700S Waring Blender를 사용하여 현탁액을 15초 동안 블렌딩하였다. 생성된 현탁액을 1 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH를 50%(w/w)의 수성 NaOH를 사용하여 12.80으로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켰다. 여과된 겔을 2 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 여과 후, 겔을 3 ℓ의 탈이온수로 분산시키고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH가 8.0일 때까지 현탁액을 CO₂ 가스에 의해 버블링하였다. 여과 후, 단리된 겔을 18시간 동안 강제 통풍 오븐에서 60℃에서 건조시켜 미백색의 고체로서 14.8 g의 중합체를 생성하였다.

[0348] **실시예 1-1-3: PDA-PVAm(50:50 몰/몰) 공중합체**

[0349] 오버헤드 교반자가 장착된 250 ml의 3구 환저 플라스크에서 26.0 g의 폴리(디알릴아민-HCl)의 50%(w/w)의 수용액, 27.2 g의 폴리(비닐아민)의 15.4%(w/w)의 수용액 및 118.7 g의 탈이온수를 넣었다. 14시간 동안 중합체 용액을 교반한 후, 적절한 양의 50%(w/w)의 수성 NaOH를 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 10.5로 조정하였다. 교반하면서, 0.76 ml의 에피클로로하이드린을 중합체 용액에 첨가하였다. 용액이 겔이 될 때까지 교반을 계속하였다. 이때에 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 25℃에서 정치시켰다. 생성된 중합체 겔을 작은 조각으로 부셨다. 이 부서진 겔 입자에 500 ml의 탈이온수를 첨가하고, 700S Waring Blender를 사용하여 현탁액을 15초 동안 블렌딩하였다. 생성된 현탁액을 1 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH를 50%(w/w)의 수성 NaOH를 사용하여 12.80으로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켰다. 여과된 겔을 2 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 여과 후, 겔을 3 ℓ의 탈이온수로 분산시키고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH가 8.0일 때까지 현탁액을 CO₂ 가스에 의해 버블링하였다. 여과 후, 단리된 겔을 18시간 동안 강제 통풍 오븐에서 60℃에서 건조시켜 미백색의 고체로서 12.9 g의 중합체를 생성하였다.

[0350] **실시예 1-1-4: PDA-PVAm(75:25 몰/몰) 공중합체**

[0351] 오버헤드 교반자가 장착된 250 ml의 3구 환저 플라스크에서 32.0 g의 폴리(디알릴아민-HCl)의 50%(w/w)의 수용액, 11.17g의 폴리(비닐아민)의 15.4%(w/w)의 수용액 및 129 g의 탈이온수를 넣었다. 14시간 동안 중합체 용액을 교반한 후, 적절한 양의 50%(w/w)의 수성 NaOH를 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 10.6으로 조정하였다. 교반하면서, 0.62 ml의 에피클로로하이드린을 중합체 용액에 첨가하였다. 용액이 겔이 될 때까지 교반을 계속하였다. 이때에 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 25℃에서 정치시켰다. 생성된 중합체 겔을 작은 조각으로 부셨다. 이 부서진 겔 입자에 500 ml의 탈이온수를 첨가하고, 700S Waring Blender를 사용하여 현탁액을 15초 동안 블렌딩하였다. 생성된 현탁액을 1 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH를 50%(w/w)의 수성 NaOH를 사용하여 12.80으로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켰다. 여과된 겔을 2 ℓ의 탈이온수와 혼합하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 여과 후, 겔을 3 ℓ의 탈이온수로 분산시키고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH가 8.0일 때까지 현탁액을 CO₂ 가스에 의해 버블링하였다. 여과 후, 단리된 겔을 18시간 동안 강제 통풍 오븐에서 60℃에서 건조시켜 미백색의 고체로서 11.34 g의 중합체를 생성하였다.

[0352] **실시예 1-1-5: PDA-PVAm(87.5:12.5 몰/몰) 공중합체**

[0353] 오버헤드 교반자가 장착된 250 ml의 3구 환저 플라스크에서 34.0 g의 폴리(디알릴아민-HCl)의 50%(w/w)의 수용액, 5.1 g의 폴리(비닐아민)의 15.4%(w/w)의 수용액 및 129 g의 탈이온수를 넣었다. 14시간 동안 중합체 용액을

교반한 후, 적절한 양의 50%(w/w)의 수성 NaOH를 첨가함으로써 반응 혼합물의 pH를 10.5로 조정하였다. 교반하면서, 0.57 ml의 에피클로로하이드린을 중합체 용액에 첨가하였다. 용액이 겔이 될 때까지 교반을 계속하였다. 이때에 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 48시간 동안 25℃에서 정치시켰다. 생성된 중합체 겔을 작은 조각으로 부렸다. 이 부서진 겔 입자에 500 ml의 탈이온수를 첨가하고, 700S Waring Blender를 사용하여 현탁액을 15초 동안 블렌딩하였다. 생성된 현탁액을 1 l의 탈이온수와 혼합하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH를 50%(w/w)의 수성 NaOH를 사용하여 12.80으로 조정하고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시켰다. 여과된 겔을 2 l의 탈이온수와 혼합하고, 현탁액을 15분 동안 교반하였다. 여과 후, 겔을 3 l의 탈이온수로 분산시키고, 15분 동안 교반하였다. 현탁액의 pH가 8.0일 때까지 현탁액을 CO₂ 가스에 의해 버블링하였다. 여과 후, 단리된 겔을 18시간 동안 강제 통풍 오븐에서 60℃에서 건조시켜 미백색의 고체로서 9.2 g의 중합체를 생성하였다.

[표 1]

가교결합된 폴리디알릴아민-폴리비닐아민(PDA-PVAm) 공중합체의 규명 결과

PDA-PVAm 공중합체	PDA:PVAm (몰:몰)	전체 적정 가능 아민 (mmol/g)	팽창 지수	CO ₃ (%)
실시예 1-1-1	87.5 : 12.5	12.205	10.5	20.36
실시예 1-1-2	75:25	9.238	14.4	19.53
실시예 1-1-3	50:50	7.449	23.3	18.19
실시예 1-1-4	25:75	7.942	30.8	18.26
실시예 1-1-5	12.5:87.5	8.72	38	17.09


추가적인 가교결합된 폴리(디알릴아민)-폴리(비닐아민)(PDA:PVAm) 공중합체의 합성

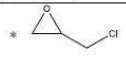
폴리디알릴아민 및 폴리알릴아민을 함유하는 전체 열네(14)개의 가교결합된 공중합체를, 폴리디알릴아민 대 폴리알릴아민의 비율, 가교결합체의 양, 중합체 용액의 농도 및 반응 온도를 포함하는, 다양한 반응 매개변수에 합성하였다. 이 공중합체의 합성에 대한 일반 절차가 하기 제공된다. 실험 매개변수 및 이의 분자 규명 결과에 대한 구체적인 세부사항은 하기 표 2에 요약되어 있다.

적절한 양의 폴리디알릴아민 하이드로클로라이드(PDA.HCl) 및 폴리비닐아민(PVAm)을 500 ml의 환저 플라스크에 넣었다. 적절한 양의 탈이온수를 첨가함으로써 중합체 용액의 원하는 농도를 조정하였다. 원하는 농도를 달성한 후, NaOH 펠렛을 첨가함으로써 용액의 pH를 원하는 수준으로 조정하고, 25℃로 냉각시켰다. 이 신속히 교반된 중합체 용액에, 적절한 양의 가교결합제(에피클로로하이드린)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30초 동안 교반하였다. 교반하면서, 온도를 원하는 수준으로 상승시켰다. 겔이 형성된 후, 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 감압 하에 25℃에서 24시간 동안 정치시켰다. 겔을 작은 조각으로 부르고, 2000 mm 체를 통해 밀어서 균일한 입자를 생성하였다. 중합체 입자를 탈이온수 중에 현탁시키고, NaOH 펠렛을 첨가함으로써 현탁액의 pH를 13으로 조정하고, 10분 동안 교반하고 여과시켰다. 현탁액의 전도율이 200 mScm⁻¹ 이하의 값에 도달할 때까지, 겔 입자를 일련의 세척 및 여과 단계로 처리하였다. 중합체 현탁액을 적절한 양의 CO₂ 가스에 의해 버블링하여 원하는 수준의 카보네이트를 달성하였다. 겔 입자를 후속하여 여과시키고, 60℃에서 감압 하에 일정한 중량으로 건조시켰다.

[0359] [표 2]

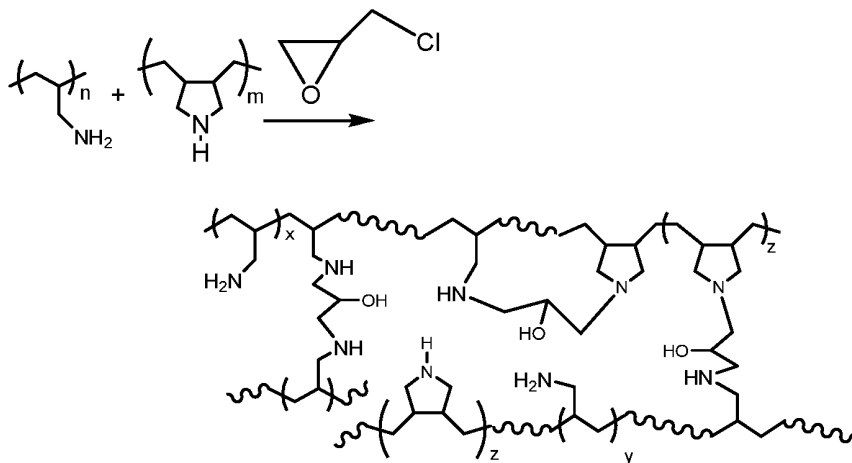
가교결합된 폴리디알릴아민-폴리비닐아민(PDA-PVAm) 공중합체의 반응 조건 및 규명 결과

PDA:PVAm 가교결합된 공중합체	PDA:PVAm (몰:몰)	PVAm(g)	PDA(g)	몰(%) 	팽창 지수
실시예 1-1-6	1:3	3.93	4.07	10	4.5
실시예 1-1-7	1:10	6.11	1.89	10	7.5
실시예 1-1-8	1:3	3.93	4.07	10	8.2
실시예 1-1-9	1:10	6.11	1.89	10	10.3
실시예 1-1-10	1:3	3.93	4.07	10	7.1
실시예 1-1-11	1:10	6.11	1.89	10	9.6
실시예 1-1-12	1:3	3.93	4.07	20	2.1
실시예 1-1-13	1:10	6.11	1.89	20	3.7
실시예 1-1-14	1:3	3.93	4.07	20	4.4
실시예 1-1-15	1:10	6.11	1.89	20	6.0
실시예 1-1-16	1:3	3.93	4.07	20	5.6
실시예 1-1-17	1:10	6.11	1.89	20	4.6
실시예 1-1-18	1:6.5	5.42	2.58	15	5.6
실시예 1-1-19	1:6.5	5.42	2.58	15	8.4

*  (에피클로로하이드린), 가교결합제; 전체 중합체에 대한 몰%

[0360]

[0361] 실시예 1-2: 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리알릴아민(PDA-PAA) 공중합체의 합성



[0362]

[0363] 도 2: 가교결합된 폴리디알릴아민-폴리알릴아민(PDA-PAA) 공중합체에 대한 일반 합성 반응식


[0364] 폴리디알릴아민 및 폴리알릴아민을 함유하는 전체 열아홉(19)개의 가교결합된 공중합체를, 폴리디알릴아민 대 폴리알릴아민의 비율, 가교결합제의 양, 중합체 용액의 농도 및 반응 온도를 포함하는, 다양한 반응 매개변수 하에 합성하였다. 이 공중합체의 합성에 대한 일반 절차가 하기 제공된다. 실험 매개변수, 예컨대 사용된 상이한 시약의 양, 온도, pH 및 분자 규명 결과에 대한 구체적인 세부사항은 하기 표 3에 요약되어 있다.


[0365] 적절한 양의 폴리디알릴아민 하이드로클로라이드(PDA.HCl) 및 폴리알릴아민 하이드로클로라이드(PAA.HCl)를 500 mL의 환저 플라스크에 넣었다. 적절한 양의 탈이온수를 첨가함으로써 중합체 용액의 원하는 농도를 조정하였다. 원하는 농도를 달성한 후, NaOH 펠렛을 첨가함으로써 용액의 pH를 원하는 수준으로 조정하고, 25℃로 냉각시켰다. 이 신속히 교반된 중합체 용액에, 적절한 양의 가교결합제(에피클로로하이드린)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30초 동안 교반하였다. 교반하면서, 온도를 원하는 수준으로 상승시켰다. 겔이 형성된 후, 교반을 중단하고, 반응 혼합물을 감압 하에 25℃에서 24시간 동안 정치시켰다. 겔을 작은 조각으로 부스고, 2000 mm 체를 통해 밀어서 균일한 입자를 생성하였다. 중합체 입자를 탈이온수 중에 현탁시키고, NaOH 펠렛을 첨가함으로써 현탁액의 pH를 13으로 조정하고, 10분 동안 교반하고 여과시켰다. 현탁액의 전도율이 200 mScm⁻¹ 이하의 값에 도달할 때까지, 겔 입자를 일련의 세척 및 여과 단계로 처리하였다. 중합체 현탁액을 적절한 양의 CO₂ 가스에 의해 버블링하

여 원하는 수준의 카보네이트를 달성하였다. 겔 입자를 후속하여 여과시키고, 60℃에서 감압 하에 일정한 중량으로 건조시켰다.

[표 3]

가교결합된 폴리디알릴아민-폴리알릴아민(PDA-PAA) 공중합체의 반응 조건 및 규명 결과

PDA-PAA 공중합체	PDA, HCl (g)	PAA, HCl (g)	반응 온도 (℃)	pH	[전체 중합체] (중량%)	 (g)	CO ₃ (%)	팽창 지수	전체 적정가능 아민 (mmol/g)
실시예 1-2-1	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	17.53	9.9	10.59
실시예 1-2-2	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	20.99	8.5	10.39
실시예 1-2-3	5.7	7.98	40	13.0	45	2.74	2.82	2.2	7.86
실시예 1-2-4	1.36	13.6	40	13.0	25	0.67	4.11	21	13.23
실시예 1-2-5	5.7	7.98	80	11.0	25	2.74	2.39	4.2	8.49
실시예 1-2-6	1.36	13.6	80	13.0	25	2.99	2.89	4.4	11.95
실시예 1-2-7	1.36	13.6	40	13.0	45	0.67	13.37	8.5	11.8
실시예 1-2-8	5.7	7.98	40	11.0	45	0.62	22.98	7.2	10.27
실시예 1-2-9	5.7	7.98	80	13.0	25	0.62	21.45	12.8	8.9
실시예 1-2-10	5.7	7.98	80	11.0	45	2.74	9.06	1.9	8.15
실시예 1-2-11	5.7	7.98	40	11.0	25	0.62	8.82	13.5	11.27
실시예 1-2-12	1.36	13.6	80	13.0	45	2.99	16.66	3	9.34
실시예 1-2-13	5.7	7.98	80	13.0	45	0.62	2.3	9.2	10.19
실시예 1-2-14	1.36	13.6	40	11.0	45	2.99	2.52	4.5	12.37
실시예 1-2-15	5.7	7.98	40	13.0	25	2.74	11.16	4.3	7.91
실시예 1-2-16	1.36	13.6	80	11.0	45	0.679	2.57	11.4	12.36
실시예 1-2-17	1.36	13.6	40	11.0	25	2.99	19.09	4.1	10.27
실시예 1-2-18	1.36	13.6	80	11.0	25	0.67	26.13	9.1	10.5
실시예 1-2-19	2.1	12.6	60	12.0	35	1.8	14.38	5.2	9.98

 (에피클로로하이드린), 가교결합제

실시예 2: 시험관내 연구

실시예 2-1: 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 시험관내 포스페이트 결합 특성

가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 포스페이트 결합 특성을 시험관내 조건 하에 결정하였다. 미리 표지된 50 ml의 원심분리 관으로 미리 칭량된 양의 중합체를 첨가하였다. (열무게 분석(TGA) 방법에 의해 측정된) 건조 감량에 대해 중합체 샘플의 중량을 보정하였다. 중합체 함유 원심분리 관에 (BES 완충제(pH 7.0) 중에 KH₂PO₄를 용해시킴으로써 제조된) 20 ml의 적절한 농도의 포스페이트 용액을 첨가하였다. 중합체 현탁액을 함유하는 오비탈 진탕기를 사용하여 원심분리 관을 37℃에서 2시간 동안 천천히 진탕시켰다. 0.45 μm Supor Acrodisc 주사기 필터가 장착된 3 ml의 주사기를 사용하여 중합체 현탁액을 여과시켰다. 여과액을 수집하고, 공지된 농도의 스톱 포스페이트 용액으로부터 생성된 표준 곡선을 이용하여 이온 크로마토그래피에 의해 여과액 중의 포스페이트 함량을 예측하였다. 중합체 결합 포스페이트를 계산하기 위해 비결합 포스페이트 값을 이용하였다.

실시예 2-2: 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 시험관내 담즙산 결합 특성

[0372] 시험관내 조건 하에 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 담즙산 결합 특성을 결정하였다. 상이한 농도의 담즙산, 글리코콜산(GC) 및 글리코케노테옥시콜산(GCDC)의 용액을 N,N 비스(하이드록시에틸)-2 아미노에탄-설폰산(BES) 완충제 중에 제조하였다. 미리 칭량된 50 ml의 원심분리 관에서 적절한 양의 중합체를 넣었다. (열무게 분석(TGA) 방법에 의해 측정된) 건조 감량에 대해 중합체 샘플의 중량을 보정하였다. 중합체 함유 원심분리 관에 적절한 양의 담즙산 용액을 첨가하였다. 추가적인 BES 완충제를 이 현탁액에 첨가하여 40 ml의 전체 용적을 만들었다. 현탁액을 1분 동안 와류시키고, 후속하여 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이 시간 종료 시, 0.45 마이크로 필터를 사용하여 현탁액을 여과시켰다. 여과액을 이의 담즙산 함량에 대해 HPLC에 의해 분석하고, 이것은 비결합 담즙산에 해당한다. 중합체 하이드로겔의 담즙산 결합 능력을 계산하기 위해 이 비결합 담즙산 값을 이용하였다.

[0373] 가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 대한 기질 결합 결과는 하기 표 4에 요약되어 있다. 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 대한 기질 결합 결과는 하기 표 5에 요약되어 있다.

[0374] [표 4]

가교결합된 PDA-PVAm 공중합체의 시험관내 포스페이트 및 담즙산 결합 특성

시험 물품	PO ₄ 결합 (mM/g)	GC 결합 (mM/g)	GCDC 결합 (mM/g)
실시예 1-1-1	4.3	1.45	2.31
실시예 1-1-2	4.22	1.47	2.32
실시예 1-1-3	3.18	1.42	2.31
실시예 1-1-4	2.66	1.38	2.28
실시예 1-1-5	2.35	1.38	2.28
실시예 1-1-6	--	1.043	1.968
실시예 1-1-7	--	1.216	2.214
실시예 1-1-8	--	1.020	1.952
실시예 1-1-9	--	1.340	2.319
실시예 1-1-10	--	0.937	1.584
실시예 1-1-11	--	1.340	2.247
실시예 1-1-12	--	0.673	1.055
실시예 1-1-13	--	0.818	1.475
실시예 1-1-14	--	0.702	1.257
실시예 1-1-15	--	0.918	1.437
실시예 1-1-16	--	1.131	1.994
실시예 1-1-17	--	1.143	1.770
실시예 1-1-18	--	1.246	2.230
실시예 1-1-19	--	1.358	2.280
폴레세브이람.HCl	--	0.77	1.64
4.5% 에피클로로하이드린 가교결합된 PDA	2.37	1.34	2.24
4.5% 에피클로로하이드린 가교결합된 PVAm	3.78	1.40	2.28

-- 시험되지 않음을 나타낸다

[0375]

[0376] [표 5]

가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 시험관내 포스페이트 및 담즙산 결합 특성

시험 물품	PO ₄ 결합 (mM/g)	GC 결합 (mM/g)	GCDC 결합 (mM/g)
실시예 1-2-1	4.54	1.03	1.94
실시예 1-2-2	3.32	1.16	1.53
실시예 1-2-3	3.64	0.61	0.68
실시예 1-2-4	6.49	1.9	2.45
실시예 1-2-5	4.05	0.81	1.32
실시예 1-2-6	4.73	0.76	1.27
실시예 1-2-7	5.21	1.19	2.1
실시예 1-2-8	4.17	1.65	2.38
실시예 1-2-9	3.85	1.29	2.27
실시예 1-2-10	2.93	0.65	0.67
실시예 1-2-11	5.17	1.86	2.42
실시예 1-2-12	3.31	0.9	1.54
실시예 1-2-13	4.99	1.2	2.17
실시예 1-2-14	5.16	0.84	1.28
실시예 1-2-15	3.30	0.75	0.97
실시예 1-2-16	7.04	1.81	2.43
실시예 1-2-17	4.10	0.94	1.73
실시예 1-2-18	4.50	1.6	2.39
실시예 1-2-19	3.81	1.09	1.77
콜레세브이람.HCl	—	0.77	1.64
4.5% 에피클로로하이드린 가교결합된 PDA	2.37	1.34	2.24

— 시험되지 않음을 나타낸다

[0377]

[0378] 실시예 3: 생체내 연구

[0379] 실시예 3-1: 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 생체내 포스페이트 결합 특성

[0380]

시설에 대한 적응 1주 후, 수컷 스프라그 다울리 랫트(n=6)를 대사 우리로 옮겨서 소변 및 대변을 분리시켰다. 동물에게는 음식 식이와 미리 결정된 양의 중합체가 주어졌다. 대조군에게는 약물이 주어지지 않았다. 치료의 3 일 또는 7일에 24시간 동안 대변 물질을 수집하였다. 대변 물질을 냉동 건조시키고, 혼합기(amalgamator)에서 균일한 분말로 분쇄하였다. 분말화 물질(1 g)을 추출 셀에 위치시키고, 80% 수성 메탄올 중의 100 mM NaOH의 용액을 추출에 사용하였다. 1500 psi의 압력 하에 100℃에서 샘플 및 용매를 유지시킴으로써 추출 과정을 수행하였다. 추출물의 일부(0.25 ml)를 증발시키고, 우아혈청에서 재구성하였다. 이후, 비색 검정을 이용하여 담즙산 농도에 대해 효소적으로 샘플을 분석하였다. 상이한 공중합체의 생체내 담즙산 결합 특성은 표 5에 제시된다.

[0381] [표 6]

가교결합된 PDA-PVAm 공중합체의 생체내 담즙산 결합 연구로부터의 결과

시험 물품	용량 (식이의 %)	3 일 치료 후 24 시간에 전체 대변 담즙산
대조군	0	21
실시예 1-1-1	0.2	44
실시예 1-1-2	0.2	42
실시예 1-1-3	0.2	34
실시예 1-1-4	0.2	41
실시예 1-1-5	0.2	45
콜레스테브이람.HCl	0.4	65
4.5% 에피클로로하이드린 가교결합된 PDA	0.4	80
4.5% 에피클로로하이드린 가교결합된 PVAm	0.4	95

[0382]

[0383] 실시예 3-2: 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 생체내 항당뇨병성 특성

[0384]

각각 12시간의 암-광 사이클을 가지는 온도 조절 룸에서 10주령의 수컷 마른(C57BL/6J) 및 비만, 당뇨병성 db/db 마우스(C57BL6/J)를 감금하였다. 동물 시설에서 도착 후 1주에, 마른 동물로부터 db/db 동물을 분리시킴으로써 동물을 8의 군으로 그룹화하였다. 동물을 높은 지방 식이와 함께 표준 실험실 음식을 함유하는 식이에 넣었다. 동물의 치료군의 식이를 식이의 상이한 중량(%)에서 건조 분말로서 중합체에 의해 보충하였다. 격일로 체중 및 음식 섭취에 대해 동물을 모니터링하였다. 실험의 시작 전 및 치료의 제2, 제3 및 제4주의 종료 시 섭취 및 반공복 혈당, HbA1c 및 혈장 인슐린을 측정하였다. 혈당에 대한 치료의 효과를 측정하고, 결과는 연구의 시작 시 및 특정한 시점에 혈당 농도(mmol/혈액(ℓ))의 차이로서 요약되어 있다.

[0385] [표 7]

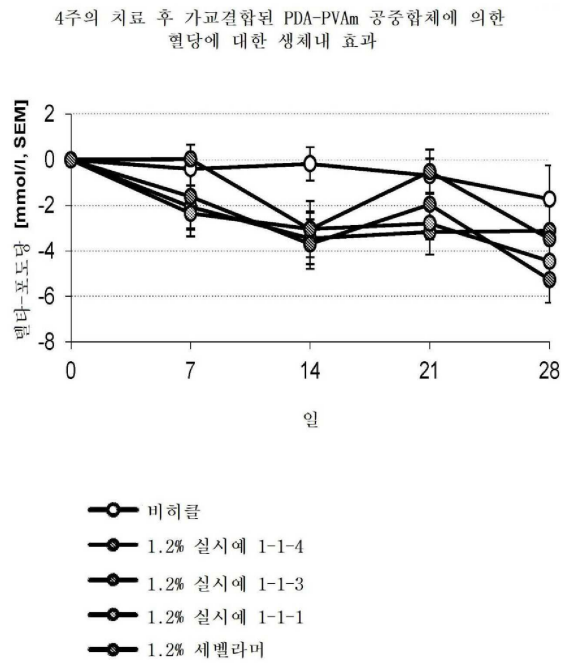
가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 혈당에 대한 생체내 효과

시험 물품	용량 (식이의 %)	시작일로 정규화된 비공복 혈당 (Δ포도당, mmol/ℓ)		
		2 주	3 주	4 주
대조군	0	-0.2	-0.5	-1.7
실시예 1-1-4	1.2	-3.2	-3.2	-3.5
실시예 1-1-3	1.2	-3.8	-2.2	-5.3
실시예 1-1-1	1.2	-3.4	-3.4	-4.5
세벨라머	1.2	-3.2	-0.5	-3.5
리나글립틴 (DDP-4 저해제)	3 mg/kg (체중)	-4.3	-0.5	-1.6

[0386]

도면

도면3



[표 8]

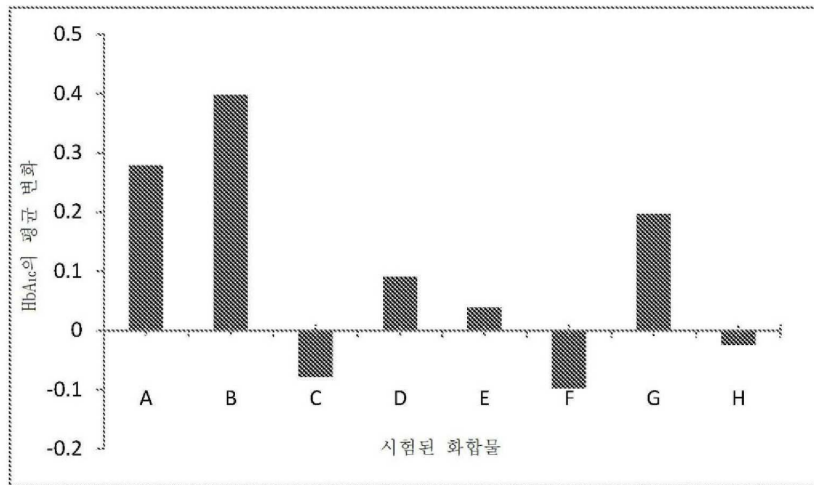
가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 혈장 인슐린에 대한 생체내 효과

시험 물품	용량 (식이의 %)	시작일로 정규화된 비공복 혈당 (Δ 포도당, mmol/l)		
		2 주	3 주	4 주
대조군	0	--	--	-1.7
실시에 1-1-4	1.2	--	--	-1.5
실시에 1-1-3	1.2	--	--	-1.9
실시에 1-1-1	1.2	--	--	-4.6
세벨라머	1.2	--	--	-3.8

-- 시험되지 않음을 나타낸다.

도면4

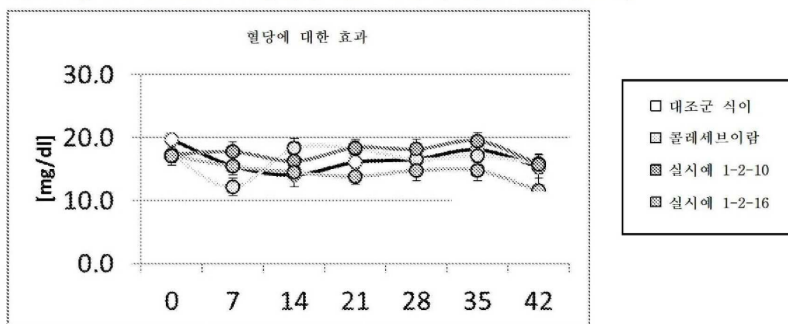
4주의 치료 후 가교결합된 PDA-PVAm 공중합체에 의한 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과



A = 비히클 대조군; B = 세벨라머; C = 리나글립틴; D = 실시예 1-1-4; E = 실시예 1-1-3; F = 실시예 1-1-1; G = 세벨라머 + 리나글립틴; H = 실시예 1-1-3 + 리나글립틴

도면5

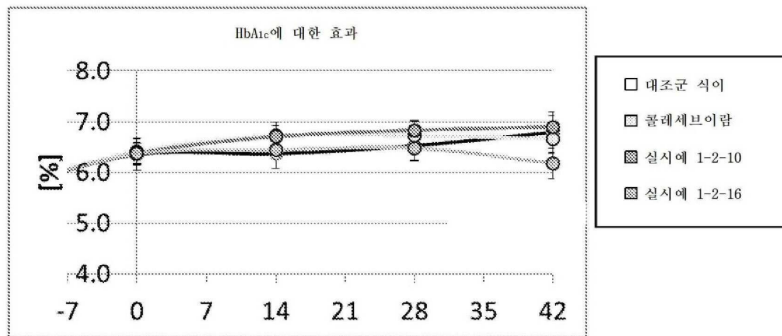
가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 혈당에 대한 생체내 효과



상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 혈당에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과가 도 5에 제시되어 있다. 동물에게 2주간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.

도면6

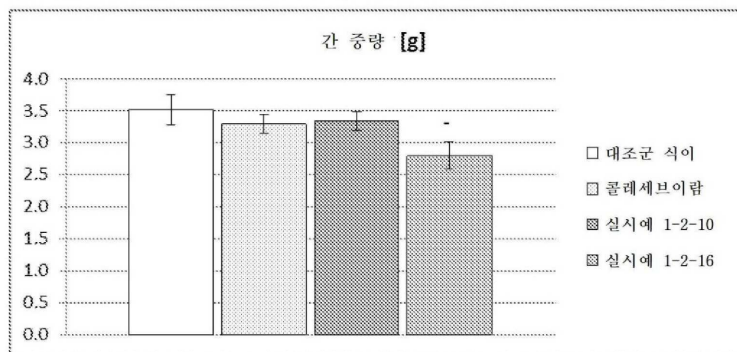
가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 HbA_{1c}에 대한 생체내 효과



상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 혈중 HbA_{1c}에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과가 도 6에 제시되어 있다. 동물에게 2주간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.

도면7

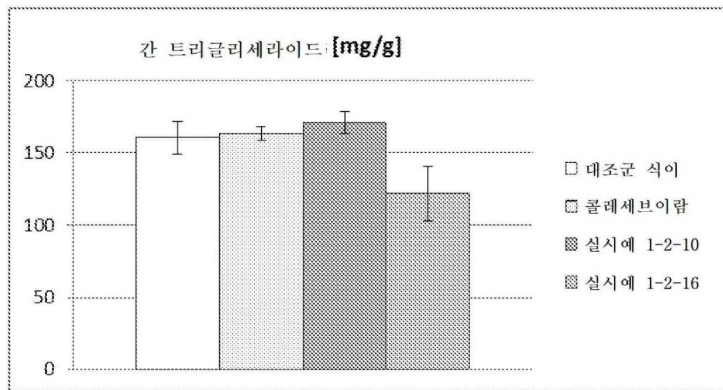
가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 간 중량에 대한 생체내 효과



상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 간 중량에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과가 도 7에 제시되어 있다. 동물에게 2주간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.

도면8a

가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의한 간 트리글리세라이드에 대한 생체내 효과



상승 용량의 시험 물품에 의한 dbd/db 마우스의 간 트리글리세라이드 함량에 대한 가교결합된 PDA-PAA 공중합체의 상이한 조성물의 생체내 효과가 도 8에 제시되어 있다. 동물에게 2주 간격(식이의 1중량%(0일), 2중량%(14일) 및 3중량%(28일))으로 증가 용량의 화합물을 주었다.

실시예 3-3: 인슐린 저항성에 대한 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 생체내 효과

질환 모델로서 식이 유도 비만(DIO) 랫트를 사용하여 경구 포도당 부하 시험(OGTT)에 의해 인슐린 저항성(포도당 항상성)의 개선에 대한 폴리디알릴아민 공중합체의 효과를 평가하였다. 7주령의 수컷 SPD 랫트(Taconic(덴마크))에게 일반 음식 및 높은 지방 함량 식이로 이루어진 식이를 주었다. 24주 동안 이 식이에 의한 공급 후, 동물을 체중 및 전체 체지방에 기초하여 무작위화하였다. 각각의 치료군은 10마리의 동물을

도면8b

함유한다. 동물을 연구 기간에 걸쳐 별개 우리에 개별적으로 배치하였다. 후속하여, 동물에게 4주 동안 음식 중의 적절한 양의 중합체와 혼합된 상기 음식을 주었다. 4주의 종료 시, OGTT를 수행하였다. OGTT의 경우, 16시간 동안 공복 처리된 후, 동물에게 경구 경로에 의해 텍스트로스(1 g/kg)를 투여하였다. 혈액 샘플을 텍스트로스 치료 전 1시간에 및 바로 전에 및 텍스트로스 치료 후 4시간까지 특정한 시간 간격으로 수집하였다. 혈액 샘플에서의 혈청 포도당 수치, 각각의 치료군에 대한 전체 시간 과정 동안의 평균 혈당 농도(AUC)는 표 9에 제시되어 있다.

[표 9]

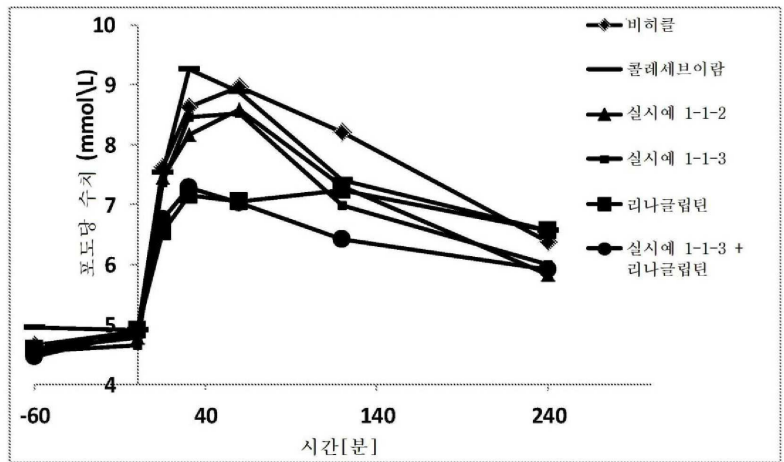
가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체에 의한 혈당에 대한 생체내 효과.

시험 물품	용량 (식이의 %)	[혈당] _{평균} (mmol/ℓ*분) [†]
대조군	0	2154
실시예 1-1-2	1.2	2005
실시예 1-1-3	1.2	1982
실시예 1-1-3 + 리나글립틴	1.2 + 3 mg/kg	1827
쿨레세브이람	1.2	2112
리나글립틴	3 mg/kg	1940

[†] -60 분 내지 +240 분의 평균 혈당 농도, 이어서 경구 포도당 투여

도면9

가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체에 의한 혈당 프로파일에 대한 생체내 효과

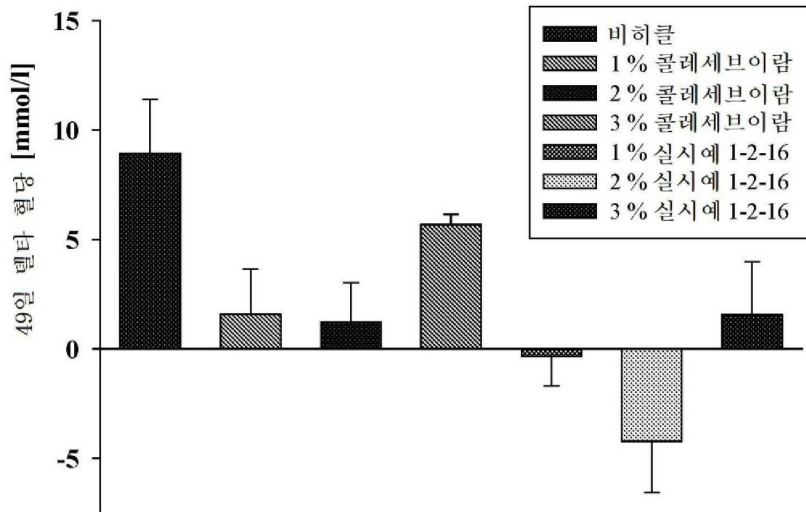


실시예 3-4: 가교결합된 PDA-PVAm 및 PDA-PAA 공중합체의 생체내 항당뇨병성 특성

각각 12시간의 암-광 사이클을 가지는 온도 조절 룸에서 6주령 비만, 당뇨병성 KK^{AY} 마우스를 감금하였다. 동물 시설에서 도착 후 1주에, 동물을 8의 군으로 그룹화하였다. 동물을 추가적인 3주 동안 높은 지방 식이에 넣었다. 혈당 및 HbA1c의 표준 수치를 달성할 때, 식이를 식이의 상이한 중량(%)에서 중합체에 의해 보충하였다. 동물을 6주 동안 중합체 혼합된 식이에 의해 치료하였다. 격일로 체중 및 음식 섭취에 대해 동물을 모니터링하였다. 실험의 시작 전 및 치료의 매주의 종료 시 섭취 및 반공복 혈당, HbA1c 및 혈장 인슐린을 측정하였다. 혈당 및 HbA1c에 대한 치료의 효과를 측정하고, 결과는 연구의 시작 시 및 치료의 7주의 종료 시 이의 값의 차이로 요약되어 있고, 하기 도 10 및 도 11에 제시되어 있다.

도면10

7주의 치료 후 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의해 치료된 KKAy 마우스의 혈당에 대한 생체내 효과



도면11

7주의 치료 후 가교결합된 PDA-PAA 공중합체에 의해 치료된 KKAy 마우스의 HbA1c에 대한 생체내 효과

