(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월08일
(11) 등록번호 10-1199608
(24) 등록일자 2012년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/32 (2006.01) *A61K 31/74* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7022590
(22) 출원일자(국제) 2005년03월30일
심사청구일자 2010년03월29일
(85) 번역문제출일자 2006년10월27일
(65) 공개번호 10-2006-0135045
(43) 공개일자 2006년12월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/011010
(87) 국제공개번호 WO 2005/094384
국제공개일자 2005년10월13일
(30) 우선권주장
10/813,872 2004년03월30일 미국(US)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
US05718920 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리립사, 인크.
미국 캘리포니아주 95054 산타 클라라 패트릭 헨리 드라이브 5301
(72) 발명자
알펀, 로버트
미국 텍사스주 75229 달라스 산 가브리엘 드라이브 4609
바이스, 제리, 엠
미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 알바라도 애비뉴 270
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
강승옥, 김성기

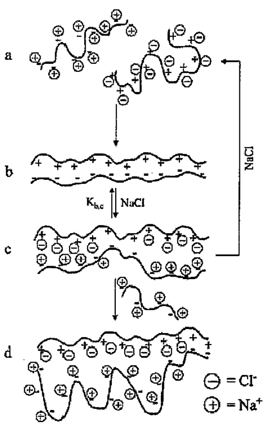
전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 **이온 불균형 치료를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 이온 불균형 치료에 대한 방법과 조성물을 다룬다. 특히, 본 발명에서는 나트륨 결합 중합체와 중합체의 약학 조성물을 다룬다. 치료 및/또는 예방 효과를 위한 중합체 및 약학 조성물의 사용 방법이 본 출원에서 명시되어 있다. 이러한 방법의 예에는 고혈압, 만성 심부전, 말기 신장 질환, 간경변증, 만성 신부전, 체액량 과부하증, 또는 나트륨량 과부하증의 치료법이 포함된다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

창, 한 팅

미국 캘리포니아주 94550 리버모어 가네트 드라이브 220

샤르모, 도미니끄

미국 캘리포니아주 95008 캠벨 브레이스브리지 코트 1238

코프, 마이클, 제임스

미국 캘리포니아주 94702 버클리 러셀 스트리트 1111

포드트란, 존

미국 텍사스주 달라스 하노버 스트리트 2508

클라에르네르, 게리트

미국 캘리포니아주 95124 산 호세 페른 드라이브 5456

(30) 우선권주장

10/814,527 2004년03월30일 미국(US)

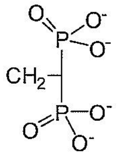
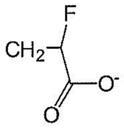
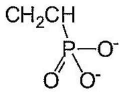
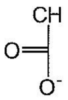
10/814,749 2004년03월30일 미국(US)

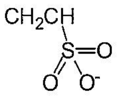
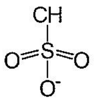
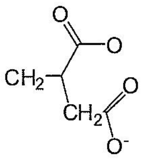
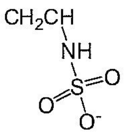
10/965,274 2004년10월13일 미국(US)

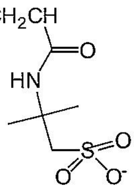
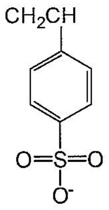
특허청구의 범위

청구항 1

양이온 교환 코어 및 반투과성 쉘을 포함하는 코어-쉘 조성물로서, 상기 양이온 교환 코어는 나트륨 결합 중합체를 포함하고, 상기 중합체는

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 또는 

로부터 선택된 양이온 교환 부분 (moiety)를 포함하고,

상기 양이온 교환 코어는 상부 위장관 내에서 나트륨과 결합하는 능력이 있고, 반투과성 쉘은 하부 위장관 내에서 중성 pH에서 결합된 나트륨에 대하여, 상부 위장관에서의 산성 pH에서 결합된 나트륨에 대한 반투과성 쉘에 의해 나타나는 투과성에 비해, 투과성이 감소하는 것을 특징으로 하는 것으로, 동물 실험 대상에서 고혈압, 만성 심부전, 말기 신장 질환, 간경변증, 만성 신부전, 체액량 과부하증(fluid overload) 또는 나트륨량 과부하증(sodium overload)의 질병의 치료에 유용한 약제의 제조를 위한, 코어-쉘 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 반투과성 쉘은 경쟁 용질의 진입을 방해하고, 상기 경쟁 용질은 K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, NH_4^+, H^+ 또는 양성자화된 아민 중 하나 이상인 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 투과성의 감소는 pH의 변화에 의해 이루어지는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 반투과성 쉘은 1 내지 5의 pH에서 나트륨 이온에 대하여 투과성인 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 반투과성 쉘은 소수성 단량체 및 pH 변화에 따라 이온화되기 쉬운 단량체를 함유하는 중합체를 포함하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 소수성 단량체는 N-알킬 (메트) 아크릴아미드 또는 방향족 단량체인 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, pH 변화에 따라 이온화되기 쉬운 단량체는 낮은 pH에서는 이온화되고 pK_a 이상의 pH 값에서는 중성을 유지하는 염기성 단량체인 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 염기성 단량체는 비닐 피리딘 또는 디알킬아미노에틸 (메트) 아크릴아미드인 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 양이온 교환 코어는 폴리비닐술포네이트 중합체, 폴리비닐술파메이트 중합체, 폴리비닐술파메이트/비닐술페이트 공중합체, 폴리비닐포스포라미드산 중합체, N-(비스-포스폰산-에틸)폴리비닐아민 중합체, 폴리-α-플루오로아크릴산 중합체, 비닐포스포네이트/아크릴산 공중합체, 비닐포스포네이트/α-플루오로아크릴산 공중합체, 폴리비닐술페이트 중합체, 가교 결합된 폴리비닐술파메이트 중합체 또는 폴리-α-아크릴산 중합체 중 하나 이상을 포함하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 쉘은 N-알킬 (메트) 아크릴아미드, 비닐 피리딘, 또는 디알킬아미노에틸 (메트) 아크릴아미드, 폴리-11-트리메틸암모니오운데실 메타크릴레이트 중합체, 또는 술폰화제 또는 포스폰화제로 처리된 폴리알릴아민, 폴리비닐아민 또는 폴리에틸렌이민, 또는 마이클 첨가 반응을 통해 비닐술폰산, 비닐포스폰산 또는 비닐디포스폰산과 반응된 아민 작용성 중합체 중에서 선택된 하나 이상의 중합체를 포함하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 상기 코어는 폴리비닐술포네이트 중합체, 폴리비닐술파메이트 중합체, 폴리비닐술파메이트/비닐술페이트 공중합체, 폴리비닐포스포라미드산 중합체, N-(비스-포스폰산-에틸)폴리비닐아민 중합체, 폴리-α-플루오로아크릴산 중합체, 비닐포스포네이트/아크릴산 공중합체, 비닐포스포네이트/α-플루오로아크릴산 공중합체, 폴리비닐술페이트 중합체, 가교 결합된 폴리비닐술파메이트 중합체 또는 폴리-α-아크릴산 중합체 중 하나 이상을 포함하고, 상기 쉘은 폴리-11-트리메틸암모니오운데실 메타크릴레이트 중합체, 스티렌-비닐피리딘 중합체, 11-디메틸-아미노데실메타크릴레이트/라우릴메타크릴레이트 공중합체 또는 폴리알릴아민/폴리스티렌 술포네이트 중합체 중 하나 이상을 포함하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 치료는 상기 동물 실험 대상의 체액 관리, 혈압 조절 또는 투석간 체중 증가에 유리한 효과를 제공하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 질병은 상기 동물 실험 대상의 체내에서 비정상적인 양의 나트륨 또는 수분의 존재를 추가 특징으로 하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 질병은 상기 동물 실험 대상이 이뇨제 치료에 내성이 있는 것을 추가 특징으로 하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 약제는 부피/염에 민감한 확장기 심부전의 치료용으로 제조되는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 조성물은 이뇨제, ACE 억제제, α-차단제, β-차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 이들의 조합물과 공동 투여하는 것인 코어-쉘 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 조성물은 완화제와 공동 투여하는 것인 코어-쉘 조성물.

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

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2004년 10월 13일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/965,274의 일부계속출원으로 이는 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,527, 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,749, 그리고 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/813,872의 일부계속출원이며, 기존 출원은 여기에 참고 문헌으로 전문이 포함되어 있다.

배 경 기 술

[0003] 현재 대략 5천8백만 명의 미국 성인이 고혈압을 지니고 있으며, 이로 인한 직접 및 간접적 비용이 연 2천5백억 달러 이상으로 추정된다. 고혈압은 뇌졸중의 주도 요인으로 간주되며 후기에 진단되는 경우 높은 이환률 및 사망률과 관련이 있다. 고혈압은 높은 혈압, 즉 수축기압이 지속적으로 140 이상이거나 확장기 혈압이 지속적으로 90 이상인 것이 특징인 장애이다. 체내 액체의 양, 체내 염분 함량, 콩팥, 신경계 또는 혈관의 상태 그리고 체내 다양한 호르몬 농도를 포함하는 많은 요소들이 혈압에 영향을 끼친다. 35%의 백인 및 65%의 흑인 고혈압 환

자들이 염/수분 잔류의 특징을 가진다. 고혈압과 당뇨병은 말기 신장 질환 (ESRD)의 가장 흔한 원인이다. 비약물학적인 고혈압 치료 방법에는 염분 제한, 체중 조절 및 스트레스 관리 등이 포함된다. 나트륨 섭취 조절은 고혈압 사례의 1/3을 예방하며 다른 1/3의 사례에 유용한 보조 치료법이다.

[0004] 국립 심장, 폐 및 혈액 연구소(NHLBI)는 전반적인 건강한 식생활의 일부로, 미국인이 1일당 2.4 그램 (100 mmol) 미만의 나트륨을 소비해야 한다고 권장한다. 이는 염화나트륨 약 6 그램과 같다. 그러나, 평균 미국인 식사는 하루에 8-12 그램의 염분을 포함하는 것으로 추정된다. 사실상, 말기 신장 질환 환자 및 고혈압 발병의 위험이 있는 사람들에 대한 염분 섭취 권장량은 더 낮다.

[0005] 일반적인 고혈압 치료에는 칼슘 통로 차단제, 이뇨제, β-차단제, α-차단제, 불안 치료 약물, ACE 억제제 그리고 혈관확장제가 포함된다. 최근 연구에서는 바람직한 초기 독립적 치료제 또는 고혈압으로 고생하는 환자들을 위한 병용 치료의 일부로 이뇨제 사용을 권장한다.

[0006] 이뇨제는 네프론 내의 나트륨과 물의 재흡수를 간섭함으로써 뇨류 속도를 증가시키는 약이다. 일반적으로 이뇨제는 체외로의 나트륨 배설 속도를 증가시킨다. 나트륨은 세포 바깥의 수량(세포외 수분이라 칭함)의 주된 결정인자이다. 나트륨이 소변으로 배출되도록 하는 이뇨제는 세포외 수분의 양을 감소시킨다. 나트륨 배설 증가는 염분 항상성을 회복시키고 강직성을 낮게 하여 궁극적으로 혈압을 낮춘다. 신체는 세포내 및 세포외 나트륨 농도를 아주 좁은 범위 내에서 조절하므로, 염분 배출은 대개 비례하는 수분 손실을 동반한다. 이뇨제는 작용의 모드와 위치에 따라 4 종류로 분류된다:

[0007] 가) 아세타졸아미드와 같은 탄산탈수효소 억제제, 근위세관에서의 $NaHCO_3$와 NaCl의 흡수를 억제함;

[0008] 나) 푸로세미드와 같은 고리형 이뇨제, $Na^+/K^+/2Cl^-$ 전달체를 억제함으로써 콩팥세관고리에 작용함;

[0009] 다) 원위세관에서 Na^+/Cl^- 공동전달체를 억제하는 티아지드형 이뇨제;

[0010] 라) 집합관에서 작용하는 칼륨 보전성 이뇨제, K^+을 보전하면서 나트륨 흡수를 감소시킴(즉, 칼륨 손실을 촉진시키는 다른 세 종류와는 반대임).

[0011] 이뇨제에는 원하지 않는 부작용이 있기 때문에 항상 효과적인 치료법인 것은 아니다. 나트륨 전달 조절로 인해 초래되는 음이온 불균형은 산증이나 알칼리증과 같은 합병증을 일으키는 경향이 있다. 이뇨제 치료의 한계 중 한 가지는 "이뇨제 내성"이다. 이뇨제 내성의 정의는 160 밀리그램의 경구 푸로세미드를 하루에 2번 투여할 때 72시간 내에 최저 90 mmol의 나트륨이 배설되지 않는 것이다. 이 결과는 하기 중의 한 가지 또는 복합적인 기전에 의해 초래된다: (i) 고리형 이뇨제의 약동학적 프로파일의 변화, (ii) 원위 네프론에서 나트륨 흡수의 보상, 그리고 (iii) 감소된 네프론 반응. 푸로세미드와 같은 고리형 이뇨제는 나트륨의 분획 배설이 최고일 때 최고 혈액 농도를 나타낸다. 이러한 최고 효과는 최고 농도 이하에는 거의 반응하지 않는 환자들에게 심각한 영향을 끼친다. 이러한 환자들은 원하는 나트륨 배설 농도를 얻기 위해서 약을 계속적으로 주입하는 것이 필요하다. 약의 프로파일, 즉 생체 이용률을 향상시키려는 여러 시도에도 불구하고, 이러한 치료법의 결과는 기대에 못 미치고 있다.

[0012] 이뇨제 내성은 울혈성 심부전 (CHF) 환자 중 3명 중 1명에게 일어나는 것으로 사려된다. 이뇨제가 처방된 환자는 반드시 저나트륨 식이를 지켜야 하는데, 이뇨제 치료법 실패의 또 다른 이유가 환자가 그러한 저염 식이를 따르지 못하는 데 있다.

[0013] 부종은 나트륨의 과도한 이상 정체로 인해 체내 세포간 공간에 비정상적으로 많은 양의 액체가 축적된 것을 일컫는다. 부종은 신부전, 콩팥염증후군, 콩팥증후군, 심부전, 또는 간부전과 관련이 있을 수 있다. 체내 나트륨 균형을 조절하는 기전이 붕괴된 경우, 나트륨 축적은 (삼투압 불균형을 바로잡기 위해) 액체의 보상 축적 및 식별가능한 부종으로 이어진다. 콩팥이 제 기능을 하는 환자의 경우, 부종은 나트륨 섭취를 제한하고 이뇨제를 사용함으로써 치료될 수 있는데, 이는 신체가 소변에 물을 더 많이 배설하도록 한다 (Brater, D. C. (1992) "Clinical pharmacology of loop diuretics in health and disease." Eur Heart J 13 Suppl G: 10-4 and Brater, D. C. (1993) "Resistance to diuretics: mechanisms and clinical implications". Adv Nephrol Necker Hosp 22: 349-69). 이뇨제는 콩팥 기능이 감소된 환자 및 이뇨제에 반응을 보이지 않는 일정 환자 집단에게는 효과가 없다 (Brater, D. C. (1981) "Resistance to diuretics: emphasis on a pharmacological perspective". Drugs 22(6): 477-94 및 Brater, D. C. (1985) "Resistance to loop diuretics:Why it happens and what to do about it". Drugs 30(5): 427-43).

[0014] 여러 연구에서 장내 나트륨를 제거하는 것이 가능함이 증명되었다. 그러나, 이러한 목적에 필요한 수지의 양(일반적으로 하루에 60-100그램)은 현대 치료법에 있어서는 받아들이기 힘들 정도로 많은 것으로 간주된다. 용량이 많다는 것은 이런 수지의 생체외 결합 용량이 낮고 생체내 결합 용량은 더 낮다는 것을 반영한다. 고나트륨 식사에서 조차, 술폰산 수지는 1 mEq Na^+/gm 이상을, 카르복실산 수지는 2 mEq Na^+/gm 이상을, 그리고 포스폰산 수지는 0.8 mEq Na^+/g 이상을 제거하지 않는다 (Fourman, P. (1953) "Capacity of a cationic exchange resin (zeo-karb 225) in vivo". Br Med J 1(4809): 544-6; Heming, A. E. and T. L. Flanagan (1953) "Considerations in the selection of cation-exchange resins for therapeutic use". Ann N Y Acad Sci 57(3): 239-51; and McChesney, E. W., F. C. Nachod, et al. (1953) "Some aspects of cation exchange resins as therapeutic agents for sodium removal". Ann N Y Acad Sci 57(3): 252-9). 환자들에게 임상적으로 사용되는 경우 전형적으로 수지는 생체외 나트륨 결합 용량의 약 25% 또는 그 이하 정도만 유지하였다. 이러한 수지는 모래씹는 느낌이나 백악질의 느낌 때문에 그리고 변비를 유발하는 경향 때문에 환자들이 잘 적응하지 못했다 (Heming, A. E. and T. L. Flanagan (1953) "Considerations in the selection of cation-exchange resins for therapeutic use". Ann N Y Acad Sci 57(3): 239-51).

[0015] 따라서, 위장관으로부터 염분 및/또는 수분을 효과적으로 제거하는 중합체 조성물을 개발하는 것이 유익할 것이다.

[0016] 고혈압 환자 이외에도, 말기 신장 질환, 신부전, 만성 설사, 실금, 울혈성 심부전, 간경변증, 특발부종 및 다른 상태로 고생하는 환자들도 장내 Na^+ 및/또는 수분의 결합으로부터 혜택을 받을 수 있다.

[0017] 종합적으로, 체내 염분 및/수분 농도를 낮추는 현재 치료법은 최적이지 못하다. 그러므로, 환자에게 부작용이 적고 선택적이고 고용량인 염분 및/또는 수분 제거 치료제의 개발이 필요하다.

발명의 상세한 설명

[0018] 도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 다가 전해질 복합체 형성을 도식적으로 나타낸 것이다.

[0020] 도 2는 여러 pH에서 나트륨에 대한 막 투과성을 나타낸 것이다.

[0021] 발명의 개요

[0022] 본 발명은 동물의 위장관으로부터 나트륨을 제거하는 방법을 다룬다. 일부 실시예에서, 이 방법에는 일반적으로 효과적인 양의 나트륨 결합 중합체의 투여가 포함된다. 나트륨 결합 중합체는 인간에서 중합체 1그램 당 4 mmol 이상의 생체내 나트륨 결합 용량을 가지는 것이 바람직하다. 다른 실시예에서, 이 방법에는 위장관으로부터의 나트륨 제거를 위한 코어-쉘 조성물 투여를 다룬다. 본 출원에서 기술된 방법과 조성물은 인간 체내로부터 나트륨 및/또는 수분 제거가 요구되는 장애의 치료에 유용하다. 본 출원에서 기술된 방법 및 조성물로 치료될 수 있는 질병에는 고혈압, 만성 심부전, 말기 신장 질환, 간경변증, 만성 신부전, 체액량 과부하증, 또는 나트륨량 과부하증이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

[0023] 발명의 상세한 설명

[0024] **나트륨 결합 중합체 조성물**

[0025] 본 발명은 동물 대상의 치료를 위한 방법, 약학 조성물 및 키트를 다룬다. 본 출원에서 사용된 "동물 대상" 및 "동물"에는 다른 포유동물과 인간이 포함된다. 특히, 본 발명에서는 나트륨 이온 제거를 위한 중합체 조성물을 다룬다. 바람직하게, 이 조성물은 동물 실험 대상의 위장관으로부터 나트륨 이온을 제거하는 데 사용된다.

[0026] 이 발명의 한 측면은 나트륨 결합 중합체 조성물로 나트륨 이온을 제거하는 방법이다. 한 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 고용량 및/또는 나트륨과의 결합에 선택성을 가지며, 결합된 나트륨을 위장관에서 현저하게 방출하지 않는다. 나트륨 결합 중합체 조성물은 결합된 나트륨을 결장에서 방출하지 않는 것이 바람직하다. 나트륨 결합 중합체 조성물은 유해 이온을 도입하지 않는 것이 더욱 바람직하다. 중합체 조성물이 나트륨 이온에 대하여 선택적인 결합을 보이는 것이 바람직하다. 한 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물에 의한 선택적인 나트륨 결합으로 인해, 조성물은 체내로부터 칼륨을 제거하지 않는다.

[0027] 본 발명의 중합체 조성물이 나트륨에 대하여 고용량 및/또는 선택성을 나타내는 것이 바람직하다. 여기에서 사

용된 용어 "고용량"은 중합체 1그램 당 4 mmol 이상의 생체내 결합을 포함한다. 전형적으로, 이 생체내 결합 용량은 인간에서 결정된다. 인간에서 생체내 나트륨 결합 용량을 측정하는 기술은 현 기술상 잘 알려져 있다. 예를 들어, 환자에게 나트륨 결합 중합체를 투여한 후, 대변에 있는 나트륨의 양을 생체내 나트륨 결합 용량을 계산하는 데 사용할 수 있다. 전형적으로, 생체내 나트륨 결합 용량은 염분 배출을 조절하는 호르몬 즉 알도스테론이 결핍되지 않은 인간에서 측정한다.

[0028] 일부 실시예에서, 생체내 나트륨 결합 용량은 인간에게서 중합체 1그램 당 4 mmol 이거나 그 이상이다. 바람직하게 인간에게서의 생체내 나트륨 결합 용량은 그램 당 약 5 mmol 또는 그 이상이며, 더 바람직하게는 그램 당 약 6 mmol 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 그램 당 약 7 mmol 또는 그 이상, 그리고 가장 바람직하게는 그램 당 약 8 mmol 또는 그 이상이다. 바람직한 실시예에서, 인간에게서의 생체내 나트륨 결합 용량은 그램 당 약 8 mmol 내지 약 15 mmol이다.

[0029] 나트륨 결합 중합체의 용량은 또한 시험관내에서도 측정할 수 있다. 시험관내 나트륨 결합 용량은 위장관의 생리적 조건과 유사한 조건에서 측정하는 것이 바람직하다. 일부 실시예에서, 시험관내 나트륨 결합 용량은 pH가 약 7.5 또는 그 이하인 용액에서 측정한다. 다양한 실시예에서, 약 7.5 또는 그 이하의 pH에서 시험관내 나트륨 결합 용량은 중합체 1그램 당 6 mmol이거나 그 이상이다. 약 7.5 또는 그 이하의pH에서 시험관내 나트륨 결합 용량의 바람직한 범위는 중합체 1그램 당 약 6 mmol에서 약 15 mmol이다. 바람직하게 약 7.5 또는 그 이하의 pH에서 시험관내 나트륨 결합 용량은 그램 당 약 6 mmol 또는 그 이상이며, 더 바람직하게는 그램 당 약 8 mmol 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 그램 당 약 10 mmol 또는 그 이상, 그리고 가장 바람직하게는 그램 당 약 15 mmol 또는 그 이상이다.

[0030] 중합체 조성물의 용량이 높을수록 조성물의 투여량이 낮아지는 것이 가능하다. 전형적으로 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해 사용하는 중합체 조성물의 용량은 하루에 약 0.5 그램에서 약 25 그램이다. 가장 바람직한 양은 하루에 약 15 그램 또는 그 이하이다. 바람직한 용량의 범위는 하루에 약 5 그램에서 약 20 그램, 더 바람직하게는 하루에 약 5 그램에서 약 15 그램, 더욱 바람직하게는 하루에 약 10 그램에서 약 20 그램, 그리고 가장 바람직하게는 하루에 약 10 그램에서 약 15 그램이다.

[0031] 여기에서 사용된 용어 "유해 이온"은 본 출원에서 기술된 조성물의 사용 기간 동안 조성물에 의해 체내로 방출되는 것이 바람직하지 않은 이온을 일컫는다. 전형적으로, 조성물에 대한 유해 이온은 치료 대상의 상태, 화학적 성질 및/또는 조성물의 결합 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 치료 대상이 고혈압이고 조성물이 나트륨 이온을 제거하기 위해 사용된 경우, 환자들에게 빈번하게 알칼리증이 있으므로 유해 이온은 클로라이드나 OH^-일 것이다. 치료 대상이 신부전증인 경우, 유해 이온의 예는 K^+과 Ca^{2+}이다.

[0032] 본 출원에서 기술된 조성물이 결합된 나트륨의 상당한 양을 보유하는 것 또한 바람직하다. 바람직하게는, 상부 위장관에서 중합체에 결합된 나트륨이 하부 위장관에서 방출되지 않는다. 본 출원에서 사용된 용어 "상당한 양"은 결합된 나트륨의 전체량이 보유되는 것을 의미하지는 않는다. 치료 및/또는 예방 효과를 얻을 수 있도록, 적어도 결합된 나트륨의 일부가 보유되는 것이 바람직하다. 결합된 나트륨의 바람직한 보유량 범위는 약 5%에서 약 100%이다. 바람직하게는 중합체 조성물이 결합된 나트륨의 약 25%를 보유하고, 더 바람직하게는 약 50%, 더욱 바람직하게는 약 75%, 그리고 가장 바람직하게는 결합된 나트륨의 100%를 보유하는 것이다. 보유 기간은 바람직하게는 조성물이 치료적으로 그리고/또는 예방적으로 사용되는 기간이다. 조성물이 나트륨에 결합하고 위장관으로부터 나트륨을 제거하는 데 사용되는 실시예에서, 보유 기간은 조성물이 위장관에 머무르는 시간이다.

[0033] 한 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 상부 위장관에서 양성자를 나트륨 이온과 교환하고, 결합된 나트륨을 결장에서 중합체 조성물 내부에 간직하는데, 결장에서는 나트륨 농도가 대개 다른 양이온과 비교하여 훨씬 낮다. 다른 양이온으로는 전형적으로K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, NH^{4+}, H^+ 및 효소성 아미노산 탈아미노화 반응으로부터 파생된 양성자화된 아민이 있고, 본 출원에서 "경쟁 양이온"으로 불린다.

[0034] 또 다른 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 결장에서와 같이 나트륨:경쟁 양이온의 비가 1:4로 낮은 환경에서조차 나트륨 이온에 대한 결합 속도가 빠른 특징이 있다.

[0035] 또 다른 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 상부관에서 나트륨에 대해 빠르지만 비특정적인 결합이라는 특징이 있고, 위장관의 생리적 조건 변화에 의해 유발되는 수지의 이온 투과성의 감소와 연결된다. 투과성 변화는 위장으로부터 십이지장으로의 pH 변화 또는 회장으로부터 결장으로의 pH 변화에 의해 초래될 수도 있다. 또 다른 실시예에서, 투과성 변화는 (담즙산과 같은) 분비물의 존재 또는 (지방산과 같은) 대사물 또는 국한성 효

소 활동에 의해 초래될 수 있다.

[0036] 한 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 바람직하게는 H^+ 또는 NH_4^+, 그리고 가능하게는 K^+가 부하된 산 형태의 수지로 구성된다. 전형적으로, H^+, NH_4^+는 상부관에서 주로 Na^+에 의해 치환되고, 수지가 상부 위장관에서 하부 위장관으로 내려감에 따라 이온에 대한 수지의 침투성은 낮아진다. 전형적으로, 이러한 침투성의 변화는 다양한 위장의 구역에서의 생리적 변화에 의해 조절된다.

[0037] 또 다른 실시예에서, 나트륨 결합 중합체 조성물은 술포네이트 또는 포스폰산 중합체로 구성된다.

[0038] **나트륨 결합 코어-쉘 조성물**

[0039] 이 발명의 한 측면에서, 나트륨의 제거에 코어-쉘 조성물이 사용된다. 전형적으로 코어-쉘 조성물에서, 코어는 나트륨에 대한 결합 용량이 높은 중합체로 구성된다. 본 출원에서 기술된 다양한 나트륨 결합 중합체 조성물이 코어-쉘 조성물의 코어 성분으로 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 쉘은 경쟁 용질이 쉘을 지나 코어 성분으로 들어가는 것을 조절한다. 한 실시예에서, 코어-쉘 조성물이 위장관을 지나감에 따라 결합된 나트륨에 대한 막의 투과성이 감소된다. 전형적으로 이러한 투과성의 변화는 쉘의 증가된 소수성 및/또는 탈팽윤에 의해 야기된다. 코어-쉘 조성물의 쉘이 위장관에서 머무르는 동안 그리고 위장관을 통과하는 동안 본질적으로 분해되지 않는 것이 바람직하다.

[0040] 본 출원에서 사용된 용어 "경쟁 용질"은 코어 성분에 결합하기 위해 나트륨과 경쟁하지만 코어 성분에 접촉하고/하거나 결합하지는 않는 용질을 의미한다. 전형적으로, 코어-쉘 조성물에 대한 경쟁 용질은 코어의 결합 특성 및/또는 쉘 성분의 투과성 특징에 따라 달라진다. 경쟁 용질이 코어-쉘 입자에 접촉 및/또는 결합하는 것은 코어 성분의 우선적 결합 특성 및/또는 외부 환경으로부터 경쟁 용질에 대한 쉘 성분의 감소된 투과성에 의해 방지될 수 있다. 전형적으로, 경쟁 용질은 외부 환경으로부터 쉘을 통과하는 투과성이 나트륨 이온의 투과성에 비교하여 낮다. 경쟁 용질의 예에는 K^+, Mg^{++}, Ca^{++}, NH_4^+, H^+ 및 양성자화된 아민이 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.

[0041] 바람직한 한 실시예에서, 코어-쉘 조성물은 위장관 전체에서 나트륨에 결합하지만 결장에서 나트륨 방출을 막는다. 이러한 코어-쉘의 성질은 쉘이 위장관의 상부에 있는 나트륨은 투과시키면서 근위결장과 같은 하부 위장관에 있는 나트륨에는 투과성이 낮은 것에 의해 조절된다. 위장관을 통과하는 쉘의 이러한 투과성 조절을 본 출원에서 "투과성 트랩" 이라 한다.

[0042] 일부 실시예에서, 쉘은 단가 및 이가 양이온 모두를 투과시킨다. 쉘이 단가 및 이가 양이온 모두를 투과시키는 일부 실시예에서, 코어의 결합 특성으로 인하여 코어는 단가 양이온, 바람직하게는 나트륨에만 결합한다. 또 다른 실시예에서, 쉘은 나트륨 이온에 대한 투과성 선호를 나타낸다.

[0043] 본 출원에서 기술된 코어-쉘 조성물과 나트륨 결합 중합체 조성물이 약 70 mM 내지 약 140 mM과 같이 상대적으로 높은 나트륨 농도를 가진 위장관의 일부분에서 나트륨에 결합하는 것이 특히 바람직하다. 그리고 나서 결합된 나트륨이 조성물에 결합된 채로 약 10 mM 내지 약 40 mM과 같이 상대적으로 낮은 나트륨 농도를 가진 위장관의 일부분에서 방출되지 않는 것이 바람직하다.

[0044] 한 실시예에서, 쉘 물질은 코어 성분을 외부 위장 환경으로부터 보호한다. 일부 실시예에서 쉘 물질은 코어 중합체의 산기(酸基)를 보호하고 위장 환경에 산기가 노출되는 것을 막는다. 한 실시예에서, 코어 성분은 장용피으로 구성된 쉘 성분으로 보호된다. 장용피의 적절한 예가 현 기술 상 기술되어 있다. 예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A.R. Gennaro (Editor), 20th Edition, 2000을 참고한다.

[0045] 또 다른 실시예에서 쉘 물질이 위장관 내의 생리적 변화에 반응하도록 고안되어 쉘의 투과성이 변화한다. 친수성 이온이 코어에 결합된 이후에는 친수성 이온이 더 이상 쉘 막을 통과하지 않도록 쉘의 투과성이 감소된다. 바람직하게, 이러한 감소된 투과성은 중합체 조성물이 사용되는 기간 동안, 즉 중합체 조성물이 위장관 내에 머무르는 동안에 일어난다. 친수성 이온에 대한 투과성 상실은 세포막을 투과하는 자유 부피를 감소하거나 또는 제거함으로써 성취될 수 있다. 후자의 경우는 대개 쉘의 수화 속도에 의해 조절되므로, 쉘 붕괴를 유도함으로써 침투 속도를 거의 차단시키는 것이 가능하다. 그러한 상(相) 변화를 유도하는 많은 방법이 현 기술상 알려져 있다. 바람직한 방법에는 막 물질을 점차 소수성이 되도록 하여 수화 속도가 거의 0이 되도록 하는 것이

포함된다. 이는 유발 메커니즘의 유형에 따라 여러 가지 방법을 통하여 이루어질 수 있다.

[0046] 예를 들어, 상 변화는 pH 변화에 의해 유발될 수 있다. 위장관의 pH 프로파일은 시간에 대한 함수로 변화할 수도 있으나, 아래 표 1에 나타난 바와 같이 일부 불변 수치를 보인다(Fallinborg et al. *Aliment. Pharm. Therap.* (1989),3, 605-613):

[0047] 표 1

[0048]

위장관 구역	pH 범위
위	1-2
십이지장-원위소장	6-7
맹장-오름결장	7-5.5
가로-내림결장	5.5-6
대변	6.5

[0049] 이 중 어느 pH 영역에서든지 연쇄 붕괴를 나타내는 쉘 중합체는 투과성 변화를 유도하는 데 사용될 수 있다. 코어-쉘 입자의 한 실시예는 위장에서 나트륨 이온에 선택적으로 결합하고 이온을 입자 코어 내에 보유하는데, 입자들은 소장 및 대장으로 내려가면서 낮은 pH에서는 나트륨 이온에 대해 높은 투과성을 보이고 중성 pH에서는 매우 낮은 투과성을 보인다. 이는 소수성 기와 pH 변화에 따라 이온화되기 쉬운 기를 가지는 쉘 중합체에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 소수성 단량체 (예: 긴 사슬 알코올 (메트) 아크릴레이트, N-알킬 (메트) 아크릴아미드, 방향족 단량체), 그리고 낮은 pH에서는 이온화하지만 pKa 이상에서는 중성을 유지하는 염기성 단량체 (예: 비닐 피리딘, 디알킬아미노에틸 (메트) 아크릴아미드)로부터 만들어진 중합체이다. pH와 팽윤율 사이의 관계, 그로 인한 투과성은 소수성 단량체와 이온화 단량체 사이의 균형에 의해 조절된다. 그러한 시스템의 예는 문헌에 보고되어 있다 (Batich et al, *Macromolecules,* 26, 4675-4680). 한 실시예에서, 코어-쉘 조성물의 쉘이 pH가 약 1에서 약 5와 같은 낮은 pH에서 나트륨에 대해 높은 투과성을 보이는 특징이 있다. 이러한 성질을 가진 코어-쉘 조성물은 위장에서 나트륨에 결합할 수 있으며, 조성물이 하부 위장관으로 내려가면서 전형적으로 약 중성 pH에서 투과성이 차단된다.

[0050] 한 실시예에서, 코어-쉘 조성물의 쉘은 중성 pH 및 그 이상에서 나트륨에 대한 높은 투과성을 보이는 특징이 있다. 이런 성질을 가진 코어-쉘 조성물은 상부 위장관에서 대부분 나트륨이 풍부한 분비액으로부터 나트륨을 흡수하여 결합하고 (예를 들어 약 140 mM의 나트륨과 약 20 mM의 칼륨), 조성물이 pH 범위가 약 5에서 약 6이 되는 맹장에 도입할 때, 쉘이 붕괴되어 경쟁 양이온에 대한 투과성이 감소된다. pH가 약간 산성화 됨에 따라 쉘 물질은 수화 상태에서 붕괴-불투과 상태로 바뀐다. 이러한 특정 보기에서, 쉘 중합체는 전형적으로 균형잡힌 양의 소수성 및 산성 단량체를 포함한다. 이 실시예의 쉘에서 사용될 수 있는 시스템은 문헌에 기술되어 있다. 예를 들어, Kraft et al. *Langmuir*, 2003, 19, 910-915; Ito et al, *Macromolecules*, (1992), 25, 7313-7316을 참고한다.

[0051] 또 다른 실시예에서, 코어-쉘 조성물의 쉘은 상부 위장관을 통과하는 동안 수동적 흡수에 의한 투과성 변화를 나타낸다. 식사 성분, 대사물, 분비물 등을 포함하여 위장관에 존재하는 많은 성분들은 준(準)비가역적으로 쉘 위 및 안에 흡착될 수 있으며 쉘의 투과성 패턴을 크게 변화시킨다. 이러한 가용성 물질의 대다수는 음으로 하전되어 있으며 다양한 정도의 소수성을 보인다. 이런 화학종의 일부는 지방산, 인산 지방질, 담즙산 염과 같이 전형적인 양쪽 친매성 특징을 가지며 계면 활성제로 작용한다. 계면 활성제는 소수성 상호작용, 이온성 상호작용 및 이 두 가지의 조합을 통해 표면에 비특정적으로 흡착할 수 있다. 이 실시예에서, 이러한 현상은 나트륨 이온과 결합하는 과정에서 중합체 조성물의 투과성을 변화시키는 데 사용된다. 한 실시예에서는 쉘의 투과성을 변화시키는 데 지방산이 사용될 수 있고, 또 다른 실시예에서는 담즙산이 사용될 수 있다. 지방산과 답즙산 둘 다 응집체(미셀 또는 막소포)를 형성하며 또한 양으로 하전된 중합체와 섞일 경우 불용성 착물을 형성할 수 있다 (예로 Kaneko et al, *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792을 참고할 것). 지방산과 답즙산 모두 합성 음이온 계면 활성제와 유사성을 나타내며, 음이온 계면 활성제와 양이온으로 하전된 중합체 간의 불용성 착물 형성이 다수의 연구에서 보고되어 있다 (예를 들어 Chen, L. et al, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794). 이 실시예에서, 쉘이 답즙산, 지방산, 빌리루빈 및 관련 화합물과 같이 위장관에서 전형적으로 발견되는 음이온성으로 하전된 소수기와 밀접한 착물을 형성하도록 쉘 물질은 소수성기와 양이온성기 둘 다를 포함하는 공중합체로부터 선택된다. 적합한 조성물에는 또한 미국 특허5,607,669; 6,294,163 및 5,374,422, 및 Figuly et al, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184에서 보고된 바와 같이 답즙산 격리제로 기술된 중합체 물질도 포함된다. 착물 형성은 쉘막 붕괴를 유도하고 이는 막을 통과하는 투과도를 낮추거나 완전

히 차단시킬 수 있다. 이러한 성질을 가진 코어-쉘 조성물은 위장과 십이지장과 같은 상부 위장관에서 나트륨을 흡수하고 결합할 수 있고, 위장관의 더 아래 부분에서는 담즙산과 지방산 분자가 쉘에 결합함에 따라 쉘 다공성이 담즙산 및/또는 지방산 분자에 의해 저해되므로 나트륨을 포함하여 이온에 대한 쉘의 투과성은 감소된다. 더 나아가, 담즙 및 지방산과 쉘 간의 상호작용은 이들이 코어와 상호작용 하는 것을 저지하고 따라서 코어 성분의 나트륨 결합 용량은 유지될 수 있다.

[0052] 또 다른 실시예에서, 코어-쉘 조성물의 투과성은 위장관에서의 효소 활동에 의해 조절될 수 있다. 흔한 결장 미생물군에 의해 생성되어 분비된 효소가 많이 있다. 예를 들어 *박테로이드(Bacteroides), 프레보텔라(Prevotella), 포르피로모나스(Porphyromonas)* 및 푸소박테리움(*Fusobacterium*)은 콜라게나제 (collagenase), 뉴라미니다제 (neuraminidase), 디옥시리보뉴클레아제 (deoxyribonuclease [DNase]), 헤파리나제 (heparinase) 및 프로테이나제 (proteinase)를 포함하여 다양한 분비 효소를 생성한다. 이 실시예에서 쉘은 친수성 부분이 매달린 소수성 뼈대로 구성되는데 친수성 부분은 창자 내에서 효소 반응을 통해 잘려나간다. 효소 반응이 진행함에 따라, 중합체 막은 점점 더 소수성이 되고, 고팽윤 상태, 고투과성 속도 물질에서 최소 투과성을 가진 완전히 붕괴된 저수화막으로 변한다. 친수성 부분은 위장관 내에 흔히 분비되는 효소의 기질로부터 선택될 수 있다. 그러한 부분에는 아미노산, 펩티드, 탄수화물, 에스테르, 포스페이트 에스테르, 옥시포스페이트 모노에스테르, O- 및 S-포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 티오포스페이트, 아조 기 및 기타 같은 종류가 포함된다. 쉘 중합체를 화학적으로 변화시킬 수 있는 장 효소의 예에는 리파제 (lipase), 포스포리파제 (phospholipase), 카르복실에스테라제 (carboxylesterase), 글리코시다제 (glycosidase), 아조리덕타제 (azoreductase), 포스파타제 (phosphatase), 아미다제 (amidase) 및 프로테아제 (protease)가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 근위결장에 들어갈 때까지 쉘은 나트륨 이온을 통과시킬 수 있으며, 그리고 나서 근위결장에 존재하는 효소가 화학적으로 쉘과 반응하여 나트륨 이온에 대한 투과성을 감소시킬 수 있다.

[0053] 일부 실시예에서, 쉘 두께는 약 0.002 미크론에서 약 50 미크론 사이일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.005 미크론에서 약 20 미크론 사이이다. 바람직하게 쉘 두께는 약 1 미크론 이상, 더 바람직하게는 약 10 미크론 이상, 더욱 바람직하게는 약 20 미크론 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 40 미크론 이상이다. 바람직하게 쉘 두께는 약 50 미크론 이하, 더 바람직하게는 약 40 미크론 이하, 더욱 바람직하게는 약 20 미크론 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 10 미크론 이하이다.

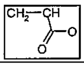
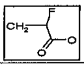
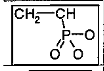
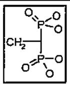
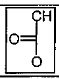
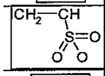
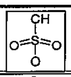
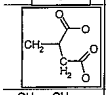
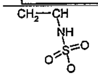
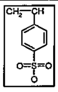
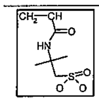
[0054] 코어-쉘 입자 크기는 전형적으로 약 200 nm에서 약 2 mm의 범위이고, 바람직한 크기는 약 500 mm이다. 바람직하게 코어-쉘 입자의 크기는 약 1 mm 이상, 더 바람직하게는 약 100 mm 이상, 더욱 바람직하게는 약 200 mm 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 400 mm 이상이다. 바람직하게 코어-쉘 입자의 크기는 약 500 mm 이하, 더 바람직하게는 약 400 mm 이하, 더욱 바람직하게는 약 200 mm 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 100 mm 이하이다.

[0055] **나트륨 결합 중합체**

[0056] 한 실시예에서, 중합체 조성물과 코어-쉘 조성물에 사용되는 나트륨 결합 중합체는 술폰산 음이온 ($-SO_3^-$), 황산 음이온 ($-OSO_3^-$), 카르복실산 음이온 ($-CO_2^-$), 포스폰산 음이온($-PO_3^-$), 인산 음이온($-(OPO_3^-$), 또는 술파메이트 음이온($-NHSO_3^-$) 형태의 기능성 고분자이다. 비닐 술포네이트, 비닐포스페이트, 또는 비닐술파메이트과 같은 단량체로부터 유도된 자유 라디칼 중합체 또한 사용될 수 있다. 사용되는 중합체가 넓은 범위의 pH에서 나트륨과 결합할 수 있는 것이 바람직하다.

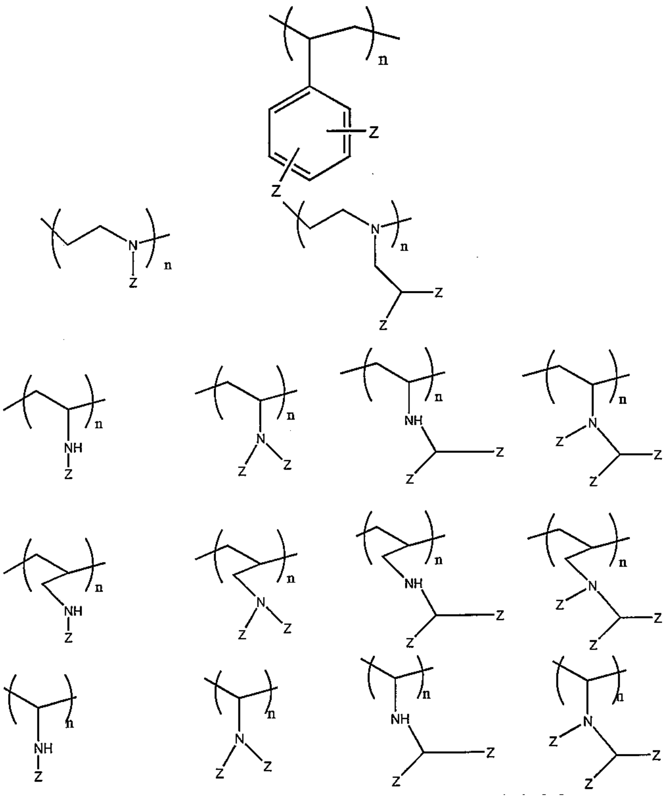
[0057] 나트륨 결합 중합체로 적합한 단량체의 예가 표 2에 포함되어 있다.

[0058] 표 2: 양이온 교환 부분의 예 - 구조와 이론 결합 용량

	전하 당 몰 질량	이론 용량	pH 3 에서 적정 가능한 H 분율	pH 6 에서 적정 가능한 H 분율	pH 3 에서 기대 용량	pH 6 에서 기대 용량
	74	13.5	0.05	0.5	0.68	6.76
	92	10.9	0.2	0.95	2.17	10.33
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35
	125	8	1	1	8	8
	183	5.5	1	1	5.46	5.46
	211	4.7	1	1	4.74	4.74

[0059]

[0060] 다른 적합한 양이온 교환 부분으로는 다음이 포함된다:



[0061]

[0062] 여기에서 n은 1과 같거나 그 이상이고 Z는 SO_3H나 PO_3H를 나타낸다. 바람직하게 n은 약 50 이상, 더 바람직하게는 약 100 이상, 더욱 바람직하게는 약 200 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 500 이상이다.

[0063] 적합한 포스포네이트 단량체에는 비닐 포스포네이트, 비닐-1,1-비스포스포네이트 및 포스포노카르복실레이트 에스테르의 에틸렌 유도체, 올리고(메틸렌포스포네이트) 및 히드록시에탄-1,1-디포스폰산이 포함된다. 이러한 단량체의 합성 방법은 현 기술 상 잘 알려져 있다. 술파메이트 (즉 Z = SO_3H 일 때) 또는 포스포라미드산 (즉 Z = PO_3H 일 때) 중합체는 아민 중합체 또는 단위 전구체를 각각 삼산화 황/아민 첨가 생성물과 같은 술폰화제나 또는 P_2O_5와 같은 포스폰화제와 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 전형적으로, 포스폰기의 산성 양성자는 약 6 내지 약 7의 pH에서 나트륨과 같은 양이온과 교환 가능하다.

[0064] 본 출원의 용도에 적합한 단량체의 또 다른 예는 α-플루오로아크릴레이트이다. 이 단량체는 전형적으로 클로로아세테이트 에스테르로부터 조제된다. 다음을 참고할 것: KF Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036. 다른 방법에는 포스포네이트, 카르복실, 포스페이트, 술피네이트, 술페이트 및 술포네이트 작용기를 갖는 화합물로부터의 단계 성장 중합화 반응이 포함된다. 상표 Briquest 하에 Rhodia에 의해 판매되는 것과 같은 고밀도 폴리포스포네이트가 특히 유용하다.

[0065] 본 발명의 중합체에는 또한 사카라이드 중합체와 같은 천연 중합체와 뼈대 또는 매달린 잔기에 이온 교환 자리를 만들기 위해 선택적으로 기능화시킨 반합성 중합체로부터 합성된 이온 교환 수지가 포함된다. 관심 있는 다당류의 예에는 셀룰로오스 물질, 헤미셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 히드록시알킬셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 술포에틸셀룰로오스, 녹말, 크실란, 아밀로펙틴, 콘드로이틴, 히아룰로네이트, 헤파린, 구아, 크산탄, 만난, 갈락토만난, 키틴 및 키토산과 같은 식물 또는 동물로부터 얻어진 물질이 포함된다. 가장 바람직한 중합체는 카르복시메틸셀룰로오스, 키토산 및 술포에틸셀룰로오스와 같이 위장관의 생리적 조건 하에서 분해하지 않고 흡수되지 않은 채로 남아 있는 중합체이다.

[0066] **양이온 및 음이온 결합 중합체**

[0067] 본 발명의 한 실시예에서 산 수지(예를 들어 양성자 형태의 술포네이트)와 강염기 수지 (예를 들어, OH^- 형태의 사차 암모늄) 또는 약염기 수지 (예를 들어, 자유 아민) 모두를 이용한다. 이러한 조성물은 H^+를 Na^+와, OH^-를 Cl^-와 교환할 때 물을 방출한다. 또 다른 실시예에서, 중합체는 산의 내부 염과 상대 이온이 없는 염기 기능을 포함한다. 이 실시예에서, 음이온 결합 수지와의 결합은 체내로부터 클로라이드(상부 위장관에서 가장 두드러진 음이온)의 방출을 증가시켜서 콩팥이 손상된 환자들의 산증을 최소화시키는 이점이 있다.

[0068] 한 실시예에서, 나트륨에 결합할 수 있는 중합체 조성물은 등장액 성분에서 자기 무게의 약 2배 내지 약 100배로 팽윤할 수 있다. 한 실시예에서 중합체는 식염수에서 자기 무게의 약 10배 내지 약 50배까지 흡수하는 산에 안정한 액체 흡수 중합체이고, 예를 들어 인간 결장에서의 부피 감소에 따라 일어나는 압력과 같은 압력 하에서 흡수된 액체를 보유할 수 있다. 중합체 구조에 근거하여, 액체 흡수량은pH에 의존할 수 있고 식염수 흡수량은 위장에서는 방지될 수 있으며 위장관에서는 일어날 수 있다. 액체가 흡수되는 자리는 중합체 구조에 따라 변경될 수 있는데 이에는 가교 결합, 상대 이온, 분자량, 전하 밀도, 가교 결합 밀도 또는 코팅이 포함된다.

[0069] 한 실시예에서, 본 발명은 산성 형태에서는 양이온 교환 수지를, 그리고 염기성 형태에서는 음이온 교환 수지를 이용한다. 즉, 중합체에 있는 양으로 하전된 음이온 교환 자리가 OH^- 에 의해 상쇄된다. 또는, 중합체가 위장의 수용액과 접촉할 때 양성자화하는 자유 염기일 수 있다. 수지는 독립적으로 가용성 또는 가교 결합된 물질일 수 있다; 바람직하게는 두 가지 수지 모두 가교 결합된다. 음이온 (OH^-) 교환 대 양이온 (H^+) 교환 몰 비는 바람직하게는 약 0.5 내지 약 1.5, 가장 바람직하게는 약 0.9에서 약 1.1이다.

[0070] 이온 교환 수지는 자유 라디칼 중합화 반응, 기능 단량체의 공중합화 반응, 중합체 후기능화 반응 또는 이들의 조합으로부터 얻어질 수 있다. 양이온 교환기의 예는 표 2에 열거되어 있다. 음이온 교환기의 예로는 다음이 있다: 아민 ($-NR_3$), 사차 암모늄 ($-NR_4^+$), 아미딘 ($-C(=NH)-NH_2$), 구아니딘 ($-NH-C(=NH)-NH_2$), 포스포늄 ($-PR_3^+$).

[0071] 이온 교환 수지를 가진 중합체를 조제하는 방법은 당업자에게는 잘 알려져 있다. 예를 위해서는 Ion Exchange, Charles Dickert, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, © 1995 by John Wiley & Sons, Inc.를 참조한다. 이온 교환 수지는 벌크, 용액, 에멀견, 현탁, 분산, 침전, 또는 물 또는 유기 용매 사용을 포함하는

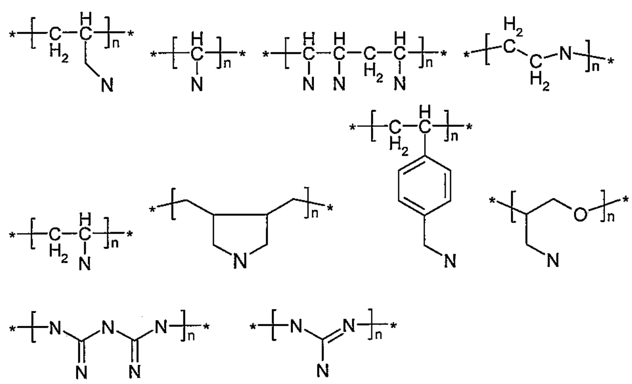
다양한 공정에 의해 조제될 수 있다. 필요한 경우, 공정 보조물이 사용되는데, 이에는 자유 라디칼 개시제, 산화환원 개시 시스템, 가교 결합제, 가지치기제, 연쇄 전달제, 현탁화제, 습윤제, 안정화제, 기공생성제(porogen), 희석제, 빛과 열 안정제 및 가소제가 포함된다. 중합체는 예를 들어 분말, 비드, 판, 섬유, 캡슐 또는 막의 형태로 형성될 수 있다.

[0072] 본 출원에서 기술된 중합체의 이온 교환 용량이 가장 많은 양의 염(예를 들어 NaCl로 나타남)을 보유하도록 극대치가 되는 것이 바람직하다. 용량이 높을수록 주어진 양의 염을 방출시키는 데 필요한 중합체의 복용량이 낮아진다. 용량은 중합체 1 그램당 교환 가능한 이온의 mEq로 나타낼 수 있다. 중합체 용량의 함수로서 중합체 1 그램에 의해 흡수된 염화 나트륨의 무게를 다음과 같이 계산할 수 있다.

[0073] $W_{Nacl} = 58.44.10^{-3}/(C_{an}^{-1}+C_{cat}^{-1})$,

[0074] 여기에서 C_{an}은 음이온 교환 수지의 용량이고 C_{cat}는 양이온 교환 수지의 용량이다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, W_{Nacl}의 범위는 약 0.05 내지 약 1, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 0.7, 가장 바람직하게는 약 0.3 내지 약 0.5이다. C_{an}과 C_{cat}는 바람직하게 약 2에서 약 30 mEq/g 사이, 바람직하게는 약 5 내지 약 25 mEq/g, 가장 바람직하게는 약 10 에서 약 20 mEq/g 사이에 있다.

[0075] 적합한 음이온 교환 중합체의 예는 다음과 같다:



[0076]

[0077] 이러한 구조에서, N은 질소 원자가를 지키기 위해 치환체에 연결된 질소 원자를 나타낸다. 치환체의 예는 다음과 같으나 이에 국한되지는 않는다: $-NR_2$, $-N^+R_3$, -NR-CH=NR , $-NR-C(=NR)NR_2$, 여기에서 R은 선택적으로 치환된 H, 알킬, 아릴, 아실이다.

[0078] 음이온 교환 수지는 또한 사카라이드 중합체와 같은 천연 중합체와 뼈대 또는 매달린 잔기에 아민 작용기를 도입시키기 위해 선택적으로 기능화시킨 반합성 중합체로부터 합성될 수 있다. 이런 음이온 교환 수지는 알칼리성 조건 하에 친핵성 치환 반응에 의해 조제될 수 있다. 시아노에틸화 셀룰로오스나 카바모일 셀룰로오스를 조제하기 위해서는 셀룰로오스를 각각 아크릴로니트릴 또는 아크릴아미드로 처리하는 마이클 첨가 반응을 이용할 수 있다. 일차 아미노알킬 셀룰로오스 유도체의 조제에는 일반적으로 활성화 셀룰로오스를 아미노알킬 할로겐화물, 아미노알킬 황산 또는 에틸렌이민과 반응시키는 것이 포함된다. 아미노알킬 셀룰로오스 유도체를 조제하는 또 다른 방법에는 시아노에틸화 셀룰로오스의 니트릴기를 아미모프로파일 셀룰로오스로 직접 환원시키는 것이 포함된다. 또한 카르바모일에틸셀룰로오스를 브롬/NaOH와 30-120 분간 반응시키는 호프만 자리 옮김 반응을 통해 아미노프로파일 셀룰로오스를 조제한다. 활성화 셀룰로오스를 에피클로로히드린과 반응시킨 후 곧이어 다양한 디아민과 반응시켜서 O-[2-히드록시-3-(ω-아미노알킬아미노) 프로파일 셀룰로오스를 얻는다. 치환도가 낮은 (DS < 0.02) 수용성 2-아미노에틸-카바모일 셀룰로오스는 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨을 수용성 카르보디이미드 존재 하에 과량의 에틸렌디아민과 반응시킴으로써 조제할 수도 있다.

[0079] 한 실시예에서, 염기성 및 산성 수지가 이온 투과성 막에 의해 위장액으로부터 분리된 칸막이에 둘러싸여 있다. 아주 근접해 있는 수지를 둘러싸기 위해 막을 사용하면 염 흡수에 따르는 pH 변화가 감소된다. 예를 들어 두 가지의 수지가 투석막, 종이막, 미세 다공성 기질, 중합체 겔, 속빈 섬유, 막소포, 캡슐, 정제 또는 필름에 둘러

싸일 수 있다.

[0080] 한 실시예에서, 염 제거 중합체는 반대 전하의 중합체, 위장관으로부터 이온을 제거하고 유해 이온을 들여오지 않을 수 있는 중합체로부터 조제된 다가 전해질 착물의 내부 염을 포함한다. 본 출원에서는 이 물질을 다가 전해질 착물(PEC)이라 일컫는다. 착물 형성이 도 1에 도식적으로 표현되어 있다. 한 가지의 다중 양이온과 한 가지의 다중 음이온을 불용성 착물이 침전될 때까지 화학량적 비율로 섞는다.

[0081] 반대 전하의 중합체 사이의 협동 정전기적 인력과 소분자 상대 이온의 방출로 인한 엔트로피 증가의 결과로 PEC가 형성된다. 연이은 세척 또는 투석으로 무염 물질이 얻어진다: 중합체의 거의 모든 전하가 내부적으로 상쇄된다. 이 물질이 한정된 염 농도의 수용액과 접촉할 때, 그리고 염 농도가 충분히 높은 경우에는, 다중 양이온과 다중 음이온 사이의 쿨롱 상호작용이 첨가된 전해질에 의해 생성된 전기장에 의해 차단되어 착물이 가용성으로 변한다. 이러한 경우에 양쪽 중합체의 각 전하는 주변 용액으로부터 얻어지는 상대 이온에 의해 상쇄된다. 알짜 결과는 이온 교환 과정을 통해 중합체가 수용액으로부터 염을 흡수하는 것이다. PEC가 완전히 가용성화되는 경우, 중합체가 보유하는 염의 양은 중합체 착물 내에 원래 존재하는 내부 염의 몰 함유량과 같다.

[0082] 한 실시예에서, 착물은 먼저 착물 침전을 형성하기 위해 필요한 몰 비의 두 가지 중합체를 가함으로써 형성되고, 이어서 방출된 염으로부터 세척된다. 무염 중합체 착물을 경구로 복용하는 경우 위장 함유물과 접촉함에 있어, 생리적 이온 세기가 PEC 내에서의 쿨롱 상호작용을 무효로 하기에 충분하므로, 하전 중합체 가닥 각각은 1 당량의 염(주로 NaCl)을 수집하는 동안 수용성으로 변한다. 다가 전해질 이온의 수용성은 위장관 내에서 유지되고, 대변으로 배출될 때까지 관련된 상대 이온이 재흡수되는 것을 막는다.

[0083] PEC의 조제와 물리 화학은 현 기술 상 잘 알려져 있다. 예를 들어, A.S Michael et al. J. Phys. Chem. 65, 1765 (1961); J. Phys. Chem. 69, 1447 (1965); J. Phys. Chem. 69, 1456 (1965); J. Phys. Chem. 65, 1765 (1961); Bixler et al., Encycl. Polym. Sci. Tech. 10, 765 (1969); Kabanov et al., Chem. Reviews, 4, 207-283 (1982); Tsuchida et al., J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 10, 3397(1972)을 참고한다. PEC는 현 기술상 약물, 효소, 세포, 미생물, 랑게르한스섬의 미세 캡슐화, 감지기로서의 다분자층 다가 전해질 이온, 착물 형성에 의한 단백질 고정, 그리고 유전자 치료에서의 매개체로서 DNA와의 다중 양이온 착물에 널리 사용된다. 이러한 선행 기술 응용에서, PEC는 생리적 염 농도에서 고체 겔 구조를 유지한다. 그러나, 본 발명의 PEC는 생리적 염 농도에서 염에 의해 유도되는 재수용화를 거쳐 중합체가 위장관 내의 생리 수액으로부터 염을 제거할 수 있도록 한다.

[0084] PEC와 PEC를 구성하는 중합체가 보편적인 위장관 조건 하에서 염을 제거하는 성질을 가지기 위해서는 한 가지 이상의 조건을 충족시키는 것이 바람직하다: 중합체와 중합체의 착물이 비흡수성, 비자극성, 무독성 및 비염증성이다. 또한, 배변 및 삼투성 설사와 같은 원하지 않는 유의할 만한 장 현상이 일어나지 않도록, 착물로부터 일단 분리된 중합체가 높은 삼투압을 일으키지 않는 것이 바람직하다. PEC의 가용화는 전형적인 장관(腸管)의 전해질 농도에서 유발될 수 있다. PEC의 가용화는 NaCl의 형태로 약 50-200 mM, 대개 약 100 mM에서 일어날 수 있다.

[0085] 염 제거 성질을 가진 본 발명의 PEC는 일부 실시예에서 세 범주로 나누어진다: (i) 두 중합체 모두 가용성이며 서로 다르다; (ii) 한 중합체는 가교 결합된 겔이고 다른 중합체는 가용성이며, 가교 결합된 물질은 바람직하게는 양이온 성분이다; 또는 (iii) 두 중합체 모두가 겔 물질 내에 함께 가교 결합되어 있다. 두 중합체가 겔 물질 내에 함께 가교 결합되어 있는 PEC의 경우, 붕괴 상태에서 팽윤 상태로의 전이가 염 존재 하에 일어나는데, 이때 붕괴된 겔(내부 염)은 NaCl을 포함하여 주변의 염을 흡수하기 시작한다.

[0086] 전형적으로, 각 PEC는 착물이 분해되는, 즉 가용화하거나 팽윤하는 농도 이상의 염 농도를 가진다. 이것이 위장 환경 내에서 요구되는 염 제거 성질을 조절하는 PEC의 특징 중의 하나이다. 가용화 염 농도(또는 가교 결합된 겔을 다루는 경우는 겔 팽윤 염 농도)는 두 중합체의 전하 밀도, 내부 염을 생성(음이온과 양이온 성분 간의 전하 밀도가 일치한다)하기 위한 기하학적 제약, 분자량, 중합체 뼈대의 전반적 소수성 및 양이온과 음이온 자리의 몰비와 같은 다수의 요인에 의해 좌우된다.

[0087] 본 발명의 중합체는 중간 정도의 전하 밀도, 양이온과 음이온 간의 전하 밀도 불일치, 그리고 원하는 생리적 범위의 염 농도에서 염 가용화 성질을 나타내는 비화학량적 비를 가진 친수성 중합체일 수 있다. 전하 밀도(mEq/g로 나타내어지는 음이온 또는 양이온 용량)의 바람직한 범위는 그램 당 약 5 mEq 내지 약 25 mEq, 가장 바람직하게는 5 mEq 내지 10 mEq이다. 바람직한 전하 밀도 불일치(음이온 용량 대 양이온 용량의 비율: 1에서부터 벗어나는 비율이 밀도 불일치로 계산됨)는 약 0.2 내지 약 0.8 및 약 1.2 내지 약 1.8, 가장 바람직하게는 약 0.5

내지 약 0.8 및 약 1.2 내지 약 1.5이다. 양이온/음이온의 바람직한 화학량적 비율은 약 1.00 +/- 0.01 내지 약 1.00 +/- 0.5, 가장 바람직하게는 약 1.00 +/- 0.05 내지1.00 +/- 0.3이다.

[0088] 본 발명의 중합체는 동종중합체이거나 공중합체일 수 있으며, 여기에서 이온 단량체 몰 비율은 약 0.10 내지 약 1의 범위일 수 있다. 블록, 스타, 접목과 같은 다른 중합체 구조 및 그레디언트 공중합체 또한 유리할 수 있다. 블록 공중합체는 미셀의 형태로 조립되는 것으로 알려져 있으며, 이러한 미셀은 코어 또는 쉘 영역에서 가교 결합될 수 있다. 이러한 구역화된 구조는 RAFT나 ATRP와 같은 살아 있는 자유 라디칼 중합화 방법을 통하여 생성될 수 있다. 가용성 중합체가 사용되는 경우, 분자량은 바람직하게는 약 5000 g/mole에서 약 5,000,000 g/mole 사이, 바람직하게는 약 50,000 g/mole 내지 1,000,000 g/mole이다. 스타와 미셀 형 중합체가 사용되는 경우, 분자량은 대개 50,000에서 100,000,000 g/mole사이로 구성된다. 마지막으로, 중합체가 가교 결합되는 경우 분자량은 정의상 무한하다. 이 발명의 여러 실시예에 따라 사용된 가교 결합된 중합체는 약 10 나노미터 내지 수백 미크론의 범위의 지름을 가진 비드를 포함한 여러 형태를 취할 수 있다.

[0089] **코어-쉘 조성물의 합성**

[0090] 적합한 코어-쉘 조성물의 합성에 사용될 수 있는 공정의 예에는 역상 현탁법과 직접 현탁법이 있다.

[0091] 역상 현탁법에서는, 계면 활성제로 블록 공중합체를 사용하는 역상 자유 라디칼 중합화 반응에 의해 친수성 코어가 생성된다. 적합한 단량체에는 비닐술포네이트, 말레산, 비닐-포스포네이트, 비닐-비스-포스포네이트, 아크릴산, α-플루오로 아크릴산, 스티렌 술포네이트 그리고 아크릴아미도메틸-프로판술폰산 (AMPS) 또는 이 화합물들의 염이 포함된다. 쉘은 쉘 물질(예: 양이온성 및 소수성)을 구성하는 한 블록과 가용성이고 코어 중합체에 공동 반응성을 가진 다른 한 블록을 가진 블록 공중합체에 의해 생성될 수 있다.

[0092] 코어-쉘 조성물의 합성에 대한 추가적인 기술은 함께 특허 출원한 발명의 명칭이 "이온 결합 조성물" (attorney docket 번호: 29329-715.201, 2004년 3월 30일 출원)인 특허 번호: 10/814,749에 기술되어 있다.

[0093] 유용한 공정 방법의 한 가지로 술폰산 단량체를 그 에스테르 형태로 전환시켜 훨씬 수용성이 낮게 하여 직접 미니에멀전 중합화 반응이 가능하도록 하는 것이 있다. 쉘은 코어를 캡슐에 넣기 위한 이차 단계 단량체 첨가에 의해 생성될 수 있다. 최종 물질은 산성 조건 하에 가수분해된다.

[0094] 한 실시예에서, 바람직하게는 비가역적인 방식으로 쉘 물질이 담즙산 및/또는 지방산과 상호작용을 하도록 고안된다. 쉘에서 사용될 수 있는 적합한 담즙산 결합제에는 콜레스티라민, 웰콜 (Welchol), 그리고 미국 특허 5633344, Macromolecules, 1997, 30, 6174-84 및 J.Pharma Sci. 86, 1, 1997에 발표된 적합한 조성물이 포함된다. 쉘에 사용될 수 있는 적합한 단량체의 한 예로는 11-트리메틸암모니오운데실메타크릴레이트가 있다.

[0095] 또 다른 유용한 공정법은, 폴리알릴아민, 폴리비닐아민 또는 폴리에틸렌이민과 같은 아민 작용성 중합체를 먼저 형성하고, 그 다음에 SO_3/트리메틸아민과 같은 술폰화제 또는 P_2O_5와 같은 포스폰화제로 처리하는 것으로 구성된다. 예를 들어 폴리스티렌, 폴리부타디엔, 폴리이소프렌, 폴리프로파일렌, EPDM 고무 및 기타 같은 종류와 같은 다른 중합체 선구 물질 또한 사용될 수 있다.

[0096] 또 다른 공정에서는, 아민 작용성 중합체로부터 고술폰화 또는 고포스폰화 중합체를 얻은 후, 이 중합체를 비닐술폰산, 비닐포스폰산 또는 비닐디포스폰산과 마이클 첨가 반응으로 후반응시킨다.

[0097] **이온 불균형과 체액량 과부하증의 치료**

[0098] 본 발명에는 위에 기술된 중합체를 이용하는 치료법이 포함된다. 본 출원에 기술된 나트륨 결합 중합체 조성물과 나트륨 결합 코어-쉘 조성물이 염 및/또는 수분의 생리적 농도 감소가 요구되는 병을 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 출원에서 기술된 조성물과 방법이 특히 유용한 환자 집단에는 울혈성 심부전, 고혈압, 당뇨병, 만성 신부전, 말기 신장 질환 및 간경변증이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 또한, 적절한 환자 집단에는 체액량 과부하증 및/또는 염 과부하를 앓는 환자도 포함된다. 또 다른 적절한 환자 집단에는 이뇨제 치료제에 내성이 있는 환자, 그리고 고혈압, 만성 심부전, 말기 신장 질환, 간경변증, 만성 신부전, 체액량 과부하증, 또는 이 증상들의 조합을 앓는 환자가 포함된다. 본 출원에서 기술된 조성물은 또한 월경전 및 복합형 부종을 포함하는 말초 부종, 그리고 전자간증을 포함하여 고혈압을 수반하거나 수반하지 않는 임신 부종의 치료에도 유용하다.

[0099] 한 실시예에서, 본 출원에서 기술된 조성물로 치료를 받은 환자들이 소량의 염 제거로부터 지속적으로 오랜 기간에 걸쳐 혜택을 받는다. 또 다른 실시예에서, 고혈압, 만성 심부전, 말기 신장 질환, 간경변증 및/또는 만성 신부전을 앓는 환자들은 세포외 수분 제거로부터 혜택을 입고 따라서 체액 관리, 혈압 조절, 투석간 체중 증가

및 체액량 과부하증에 관련된 흔한 증상에도 효과가 있다. 또 다른 실시예에서, 말기 신장 질환 및 만성 신부전을 앓는 환자들에게 있어 나트륨과 클로라이드 둘 다의 제거는 산증을 다루는 데 도움을 준다. 본 출원에서 기술된 조성물을 사용하면 환자의 심장 사건 후의 부종 형성을 예방할 수 있다. 또한, 조성물은 부피/염에 민감한 확장기 심부전을 앓는 환자의 치료에도 적합하다.

[0100] 말기 신장 질환 환자의 경우에, 본 발명의 조성물은 나트륨 제거를 유발하고 따라서 체액량 과부하증 감소를 유발한다. 나트륨 제거는 고혈압을 치료하기 위해 혈액량을 억제하는 것을 돕는다. 본 발명의 조성물을 사용하는 치료법은 복용량 감소가 가능하게 하고 그리고/또는 칼슘 통로 차단제와 같은 현재의 고혈압 치료제를 대체하고, 심장, 투석 기간 및 삶의 전반적 질에 상당한 영향을 끼칠 수 있는 투석 치료 사이의 수분으로 인한 체중 증가를 최소화시킬 수 있다.

[0101] 본 발명의 중합체는 또한 당뇨병 및 고혈압 콩팥병증을 가진 환자의 치료에도 유용하다. 전형적으로 이런 환자들은 콩팥 기능 저하로 인해 이뇨제 치료에 대한 내성이 생긴다. 이런 환자 집단에서 본 발명의 중합체는 나트륨의 제거를 유발하고 따라서 고혈압을 감소시키고 콩팥 기능을 보존할 수 있게 한다. 중합체는 따로 사용되거나 또는 혈관확장제와 함께 사용될 수도 있다.

[0102] 본 조성물은 또한 고혈압 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 발명의 조성물을 사용하는 치료제로부터 혜택을 받을 수 있는 다른 환자에는 만성 심부전, 설사, 실금 및 간경변증 환자가 포함된다.

[0103] 본 출원에서 사용된 "치료"라는 용어와 이의 문법적 동의어에는 치료 효과 및/또는 예방 효과 성취가 포함된다. 치료 효과라 함은 치료 대상인 선행 장애의 박멸 또는 개선을 의미한다. 예를 들어, 고혈압 환자에 있어 치료 효과에는 선행 고혈압의 박멸 또는 개선이 포함된다. 또한, 치료 효과는 환자가 여전히 선행 장애를 앓고 있다 하더라도 환자에 있어 증진이 관찰되는 것과 같이 선행 장애와 관련된 1개 이상의 생리적 증상의 박멸 또는 개선으로 성취된다. 예를 들어, 본 발명의 중합체를 고혈압 환자에게 투여하면 환자의 혈압이 감소할 때뿐 아니라 또한 환자에게서 두통과 같이 고혈압에 동반하는 다른 장애와 관련한 증진이 관찰될 때에도 치료 효과를 제공한다. 예방 효과를 위해서, 고혈압 진단이 내려지지 않았다 하더라도 고혈압 발병의 위험이 있는 환자 또는 고혈압의 1개 이상의 생리적 증상을 보고하는 환자에게 중합체를 투여할 수 있다.

[0104] 본 발명에는 또한 본 출원에서 기술된 조성물로 구성된 키트를 포함된다. 이러한 키트에는 적어도 1개의 본 발명의 조성물과 본 출원에서 기술된 다양한 방법에 따른 키트의 사용법을 지도하는 사용설명서가 포함되어 있다.

[0105] **병용 요법**

[0106] 모든 적합한 환자 집단에게 본 발명의 중합체 조성물을 다른 치료제와 함께 투여할 수 있다. 예를 들어, 다른 표준 고혈압 및 울혈성 심부전 치료제와 함께 조성물을 투여할 수 있다. 고혈압 환자에게 중합체를 표준 고혈압 치료제와 함께 투여할 수 있는데, 표준 고혈압 치료제에는 칼슘 통로 차단제, 이뇨제, β-차단제, α-차단제, 불안 치료 약물, ACE 억제제, 혈관확장제 및 안지오텐신 II 수용체 차단제가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 본 출원에서 "공동 투여"라 함은 같은 투여 형태 치료제의 동시 투여, 다른 투여 형태 치료제의 동시 투여, 그리고 치료제의 분리 투여를 의미한다. 예를 들어, 본 출원의 중합체를 이뇨제와 같이 동시에 투여할 수 있는데, 이때 중합체와 이뇨제를 한 정제에 함께 제제한다. 또는, 중합체를 이뇨제와 동시에 투여할 수 있는데, 이때 중합체와 이뇨제가 각각의 두 정제로 존재한다. 또 다른 방안으로는, 중합체를 먼저 투여하고 이뇨제를 뒤이어 투여할 수 있고 또는 그 역도 가능하다. 한 실시예에서, 본 출원에서 기술된 조성물을 완화제와 공동 투여한다.

[0107] **투여의 제제 및 경로**

[0108] 본 출원에서 기술된 중합체 조성물과 코어-쉘 조성물 또는 약학적으로 허용되는 이 화합물들의 염을 아주 다양한 경로 또는 방식으로 환자에게 투여할 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구 또는 창자이다.

[0109] "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 본 발명에서 사용된 중합체의 생물학적 효과와 성질을 보유하고, 생물학적으로 또는 다른 면에서 바람직한 염을 의미한다. 그러한 염에는 염산, 브롬화 수소산, 인산, 질산, 황산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 만델산, 말산, 시트르산, 타르타르산 또는 말레산과 같은 무기산 또는 유기산으로 된 염이 포함된다. 그 이외에도, 본 발명에서 사용되는 중합체가 카르복실기 또는 다른 산기(酸基)를 포함하고 있는 경우에는, 이 중합체가 무기 염기 또는 유기 염기와 함께 약학적으로 허용되는 첨가염으로 전환될 수도 있다. 적절한 염기의 예에는 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 암모니아, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, 에탄올아민, 디에탄올아민 그리고 트리에탄올아민이 포함된다.

[0110] 필요한 경우, 중합체 및 코어-쉘 조성물을 다른 치료제와 병용하여 투여할 수도 있다. 이 발명의 화합물과 공동

투여할 수 있는 치료제의 선택은 부분적으로는 치료 대상의 상태에 좌우된다.

[0111] 중합체(또는 약학적으로 허용되는 중합체의 염)는 그 자체로 또는 약학적 조성물의 형태로 투여할 수 있는데 여기에서 약학적 조성물의 활성 화합물(들)은 1개 이상의 약학적으로 허용되는 운반체, 부형제 또는 희석제와 함께 섞인 혼합물 내에 있다. 본 발명에 따른 용도를 위한 약학 조성물은, 약학적으로 사용될 수 있는 활성 화합물 조제를 촉진시키는 부형제와 보조제를 포함하는 1개 이상의 생리학적으로 허용되는 운반체를 사용하는 관례적인 방법으로 제제될 수 있다. 적절한 제제법은 선택한 투여 방법에 의해 좌우된다.

[0112] 경구 투여를 위해서는, 현 기술상 잘 알려진 약학적으로 허용되는 운반체를 가진 활성 화합물(들)을 결합하여 쉽게 화합물을 조제할 수 있다. 그러한 운반체를 사용하여 치료 대상의 환자가 경구 섭취할 수 있도록 정제, 환약, 당의정, 캡슐, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁액, 박판 및 기타 같은 종류로 이 발명의 화합물을 조제할 수 있다. 한 실시예에서, 경구 제제에는 장용피가 없다. 경구 용도를 위한 약학적 조제는, 얻어지는 혼합물을 선택적으로 분쇄하고, 혼합물을 과립으로 만들고, 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해 필요한 경우 적절한 보조제를 가함으로써 고형 부형제로서 얻을 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당(糖)과 같은 충전재, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 수액, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로파일메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 조제, 그리고/또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP)이다. 필요한 경우, 가교 결합된 폴리비닐 피롤리돈, 우무, 또는 알기닌산 또는 알기닌산 나트륨과 같은 알기닌 산의 염 등의 분해제가 첨가될 수도 있다.

[0113] 당의정 코어는 적절한 코팅과 함께 제공될 수 있다. 이 목적을 위해 농축된 당 용액이 사용될 수도 있는데, 이 용액은 선택적으로 아라비아 고무액, 활석 가루, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 그리고/또는 이산화 티타늄, 래커 용액, 그리고 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 감식을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다른 조합을 표시하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 색소를 가할 수도 있다.

[0114] 경구 투여의 경우, 화합물을 서방형 제제로 제제할 수도 있다. 서방형 제제를 위한 다수의 기술이 현 기술상 알려져 있다.

[0115] 경구로 사용될 수 있는 약학적 조제에는 젤라틴으로 만드는 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 글리세롤이나 소르비톨과 같은 가소제와 젤라틴으로 만드는 연질의 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸쉬-핏 캡슐에는 락토오스와 같은 충전재, 녹말과 같은 결합제, 그리고/또는 활석 가루 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 그리고 선택적으로 안정제로 이루어진 혼합물 내에 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 녹이거나 현탁화 시킬 수 있다. 그 이외에, 안정제를 첨가할 수도 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 투여에 적절한 용량이어야 한다.

[0116] **유효량**

[0117] 본 발명의 용도에 적합한 약학 조성물에는 나트륨 결합 중합체가 효과적인 양, 즉 치료 및/또는 예방 효과를 성취하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물이 포함된다. 특정 용도에 효과적인 실제 양은 치료 대상의 상태와 투여 경로에 의해 좌우될 것이다. 효과적인 양의 결정은 특히 본 출원에 포함된 명세의 견지에서 볼 때 충분히 당업자의 능력 내에 있다.

[0118] 인간에게 사용될 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에게 효과적으로 밝혀진 위장 농도를 성취하도록 제제될 수 있다.

[0119] 현 기술상 알려진 기술을 이용하여 당업자는 중합체의 유효량을 결정할 수 있다. 한 실시예에서, 나트륨 결합 중합체의 유효량은 고혈압 환자의 확장기압 및/또는 수축기압을 감소시켜 바람직하게는 정상 범위로 혈압을 내리게 하는 양이다. 일부 실시예에서, 약 20% 내지 약 40% 감소한다. 유효량은 또한 나트륨의 대변 배설을 증가시키는 양일수도 있다. 나트륨 배설 증가량은 1일당 약 10 내지 약 150 mmol이 바람직하며, 1일당 약 20 mmol 내지 약 100 mmol의 증가량이 더 바람직하고, 1일당 약 40 mmol 내지 약 80 mmol의 증가량이 가장 바람직하다.

실 시 예

[0120] <u>실시예 1</u>

[0121] **생체내 나트륨 결합 용량의 측정**

[0122] 수지 물질을 1 M HCl로 처리하고 반복해서 물로 세척한다. 그리고 나서 무게를 잰 분취량을 0.1 M NaOH로 처리하고 원하는 pH(보통 6)에 도달하는 데 필요한 몰량으로 용량을 기록한다. 또는, 수지를 원하는 pH로 완충된 1

M NaCl 용액에 담갔다가, 물로 세척하고, 마지막으로 0.5 M KCl로 처리한다. 그리고 나서 방출되는 나트륨을 이온 교환 크로마토그래피로 적정하고 이에 따라 나트륨 결합 용량을 계산한다. 다음의 실시예에서 기술되는 중합체 비드는 전형적으로 Na 결합 용량이 약 6 내지 10 mmol/g의 범위이다.

[0123] 실시예 2

[0124] **나트륨 결합 중합체 조성물의 합성**

[0125] A. 폴리비닐술포네이트 중합체 비드의 합성

[0126] 먼저 비닐 술포네이트 단량체를 물에서 자유 라디칼 개시제인 과황산 나트륨과 110℃에서 내압 반응기에서 중합화시킨다. 폴리비닐술포네이트 소중합체를 아세톤에서 침전으로 분리한다. 그리고 나서 소중합체를 티오닐클로라이드로 처리하여 비닐술포네이트-비닐술포닐클로라이드 공중합체를 형성한다. 비닐술포네이트-비닐술포닐클로라이드 소중합체 용액을 톨루엔에서 분산시켜 비드를 얻은 후, 원하는 비드를 형성하기 위해 디아미노-프로판을 가한다. 최종 비드를 물, 1 M HCl, 물로 연속해서 철저하게 세척한다.

[0127] B. 역상 현탁 중합화 반응에 의한 폴리비닐술파메이트 중합체의 합성

[0128] 90/10 무게 비율의 비닐포름아미드/메틸렌-비스-아크릴아미드 100 부를 개시제인 과황산 나트륨 1 부와 함께 100 부의 물에 가용화시킨다. 그리고 나서 혼합물을 고전단 균질화기를 이용하여 200 부의 톨루엔과 계면 활성제인 1 부의 소르비톨 세스퀴올리에이트에서 분산시킨다. 에멀젼을 80℃에서 8 시간 동안 기계적 교반시킨다. 그리고 나서 비드를 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 50℃에서 6 시간 동안 1 M HCl에서 가수분해하여 폴리비닐아민 가교 결합된 비드를 형성한다. 그리고 나서 비드를 트리메틸아민/SO_3로 처리하여 원하는 폴리비닐술파메이트 입자를 얻는다.

[0129] C. 폴리비닐술파메이트/비닐술페이트 공중합체 비드의 합성

[0130] 30 mol-%의 비닐포름아마이드를 비닐아세테이트로 대체하여 상기 과정(실시예 2B)을 반복한다.

[0131] D. 폴리비닐포스포라미드산 중합체(polyvinylphosphoramidic polymer) 비드의 합성

[0132] 폴리비닐아민기를 P_2O_5로 처리하는 것 이외의 상기 과정(실시예 2B)을 반복한다.

[0133] E. N-(비스-포스폰산-에틸) 폴리비닐아민(N-(bis-phosphonic-ethyl)polyvinylamine) 비드의 합성

[0134] 폴리비닐아민기를 디에틸-비닐포스포네이트로 더이어 처리하고 얻어지는 중합체를 포스폰 형태로 가수분해하는 것 이외의 상기 과정(실시예 2B)을 반복한다.

[0135] F. 폴리-α-플루오로아크릴산 비드의 합성

[0136] 우선 Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036에 기술된 과정을 따라 클로로아세테이트 에스테르와 KF로부터 α-플루오로아크릴산을 조제한다. 무게 비율로 90/9/1인 α-플루오로아크릴 메틸 에스테르/디비닐벤젠/과산화 벤조일 혼합물을 물에서 현탁화제인 히드로에틸셀룰로오스와 함께 고전단 하에 분산시키는 직접 현탁법으로 비드를 조제한다. 현탁물을 80℃에서 10 시간 동안 교반하고 가열한다. 잔류 단량체를 증기 탈기법으로 제거한다. 그리고 나서 비드를 여과하고 중합체를 가수분해하기 위해 HCl로 처리하여 원하는 폴리-α-플루오로아크릴산 입자를 형성한다.

[0137] G. (폴리-α-플루오로아크릴산)코어/(폴리-11-트리메틸암모니오운데실메타크릴레이트) 쉘 입자

[0138] 미니 에멀젼 중합화 반응으로 가교 결합된 α-플루오로아크릴 메틸 에스테르 중합체 입자를 조제한다. 무게 비율로 88/9/1/2인 α-플루오로아크릴릭 메틸 에스테르/에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트/AIBN/헥사데카놀의 혼합물을 Ultra-Turrax 고전단 균질화기를 사용하여 0.5 중량% SDS 수용액에서 분산시킨다. 15 시간 동안 온도를 85℃로 맞추고, 그리고 나서 5 시간 동안 75℃ 로 맞추는데, 여기에 있어 25 부의 11-디메틸아미노데실메타크릴레이트와 5 부의 디비닐벤젠으로 구성된 이차 단계 단량체 혼합물을 5 부의 5 중량% 과황산 나트륨 수용액과 함께 녹인다. 그리고 나서 현탁물을 주위 온도로 식히고 디메틸 술페이트으로 처리하여 디아미노기를 트리메틸암모늄 술페이트기로 변환시킨다. 그리고 나서 현탁물을 더이어 HCl로 처리하여 코어 메틸 에스테르를 원하는 산 부분으로 변환시킨다. Malvern 레이저 회절 입도 분석기로 0.5 미크론에서 평균 입자 지름을 측정한다.

[0139] H. 비닐포스포네이트/아크릴산 공중합체 비드의 합성

[0140] 먼저 비닐포스포네이트와 아크릴산을 NaOH로 50 mol-% 중성화시켜서 50 중량% 수용액을 형성하고, 이 혼합물에

단량체에 대하여 10 중량% 인 메틸렌-비스-아크릴아미드를 첨가한다. 그리고 나서 이 단량체 혼합물 100 부를 200 부의 헥산과 계면 활성제인 1 부의 소르비탄 세스퀴놀리에이트에서 에멀전화시킨다. 10 부의 5 중량% 과황산 나트륨 수용액을 뒤이어 현탁액에 가한다. 10 부의 과황산 나트륨 용액을 가하면서 반응을 80℃에서 10시간 동안 지속시킨다. 그리고 나서 딘-스탁 (Dean-Stark) 장치로 물을 제거하고, 비드를 여과하여 메탄올과 물의 순서로 반복해서 세척한다.

[0141] I. 비닐포스포네이트/α-플루오로아크릴산 공중합체 비드의 합성

[0142] 아크릴산을 α-플루오로아크릴산으로 대체하여 위의 실시예 2H에서 기술된 과정을 반복한다.

[0143] J. 폴리비닐 술페이트 비드의 합성

[0144] 직접 현탁 중합화 반응으로 가교 결합된 폴리비닐아세테이트 비드를 조제하고, 여과한 후, 메탄올/NaOH에서 염기성 가수분해로 폴리비닐 알코올 비드로 가수분해한다. 철저하게 세척한 후에, 비드를 더이어 삼산화황/트리메틸아민으로 처리하여 원하는 폴리비닐술페이트 입자를 얻는다.

[0145] K. 블록 공중합체 접근법을 사용한 (폴리-비닐포스포네이트/아크릴산)-코어/(스티렌-비닐피리딘)-쉘의 합성

[0146] 50:50 무게 비율로 폴리에틸 아크릴레이트 블록과 스티렌/4-비닐피리딘 공중합체의 두 번째 블록을 포함하는 디블록 공중합체를 조제한다. 블록 비율은 1:1.5로 선택하고 전체 분자량은 50,000 g/mol이다. 그 다음에 1 부의 블록 공중합체를 100 부의 탈이온수에서 가용화시키고 여기에 ter부틸-아크릴레이트, 에틸-비닐포스포네이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 과산화 벤조일을 78:18:3:1 무게 비율로 포함하는 20 부의 혼합물을 가하여 에멀젼법을 실행한다. 온도를 70℃로 올리고 반응을 10 시간 동안 진행시킨다. 잔류 단량체를 딘-스탁 장치로 제거하고 나서 입자를 하룻밤 동안 1 M HCl에서 끓이고, NaOH로 중화시키고, 물로 세척하고, 마지막으로 묽은 HCl으로 다시 산성화시켜서 원하는 코어-쉘 입자를 얻는다.

[0147] L. 가교 결합된 폴리비닐술파메이트 코어와 11-디메틸아미노데실 메타크릴레이트/라우릴메타크릴레이트 공중합체 쉘의 조제

[0148] 50:50 무게 비율의 11-디메틸아미노데실 메타크릴레이트/라우릴메타크릴레이트 단량체 혼합물을 20 중량%의 DMF에서 개시제로 AIBN을 이용하는 자유 라디칼 중합체화 반응으로 쉘 중합체를 따로 조제한다. Wurster 유동층 코터 Portable Unit을 이용하여 실시예 2B로부터 얻은 비드를 상기 중합체 쉘 용액으로 스프레이 코팅을 한다. 코어 입자에 평균 5 미크론 두께로 코팅이 되도록 유동층 (fluidized bed) 장치를 작동한다.

[0149] M. 라텍스 석출법을 이용한 코어-쉘 입자

[0150] 직접 에먼젼화법 또는 에멀젼 중합화 반응을 이용하여 에멀젼의 쉘 중합체를 조제한다. 그리고 나서 주어진 시간 동안 비드를 라텍스와 접촉시키고, 기울여 따른 다음 분무 건조한다. 온도를 다르게 하거나, 전해질 이온을 첨가하거나, pH를 변화시키거나, 또는 이들의 조합으로 코어 비드 위에의 라텍스의 초기 응고를 유도함으로써 높은 쉘 석출률을 얻는다.

[0151] N. 폴리 α-아크릴산 코어 입자와 폴리알릴아민/폴리스티렌 술포네이트 다층 쉘로부터의 조제된 코어-쉘 입자

[0152] 실시예 2I의 음전하는 가진 코어 비드를 우선 주위 온도에서 20 분간 묽은 폴리(알릴아민 염산) 수용액에서 현탁시키고, 원심분리에 의해 용액으로부터 비드를 분리하고 이어서 물로 세척한다. 그리고 나서 비드를 묽은 폴리스티렌 술폰산 나트륨 용액에서 20 분간 현탁시키고 원심분리로 분리하여 물로 세척한다. 20 nm 두께의 쉘이 얻어질 때까지 이 과정을 반복한다.

[0153] O. 폴리아크릴산 코어/락토오스 함유 쉘 비드

[0154] Kobayashi, et al, Macromolecules 1997, 30, 2016-2020에 의해 기술된 절차에 따라 락토오스의 스티렌 유도체(글리코단량체)를 조제한다. 글리코단량체, 글리시딜 메타크릴레이트 및 부틸 아크릴레이트을 DMF에서 개시제로 AIBN을 이용하여 공중합화시킴으로써 글리코중합체를 조제한다. 60℃의 온도에서 8 시간 동안 글리코중합체 용액 내의 비드를 DMF에서 현탁화시킴으로써 글리코중합체가 폴리(아크릴산) 비드에 부착된다.

[0155] 실시예 3

[0156] **상부 위장관을 대표하는 생리적 조건에서의 나트륨 결합 용량 측정**

[0157] 실시예 2A-20의 입자를 양성자화 형태로 조절하고, 담즙산, 지방산 및 장내 효소를 포함하는 재구성된 공장(빈창자) 부분의 위장액 견본에 가한다. Na과 K 양이온을 각각 80 mM와 15 mM에 맞춘다. 37℃에서 30분간 배양한 후 비드를 여과하여 분리하고 탈이온수로 세척한다. 그리고 나서 Na와 K 양이온을 치환하기 위하여 0.5 M LiCl 용액을 가한다. 계산된 양이온 결합 용량은 나트륨에 대해서는 3 mmol/g 내지 10 mmol/g 그리고 칼륨에 대해서는 0.2 mmol/g 내지 2 mmol/g의 범위에 있다.

[0158] **하부 위장관을 대표하는 생리적 조건에서의 나트륨 결합 용량 측정**

[0159] 실시예 2A-20의 입자를 모방 상부 위장관액에서 배양하고 위에 명시된 대로 분리하고 세척하고 나서 전형적인 결장 환경을 모방한 유동액에 가하는데, 여기서 칼륨 및 나트륨 이온의 농도는 70 mM과 0 mM에 맞춘다. 30 분간의 배양 후에, 입자를 원심분리하여 상층액을 비드로부터 방출된 Na에 대해 분석하여 결과적인 Na 결합 용량을 계산한다. 명목 용량이 5 mmol/g인 시판되는 폴리스티렌 술폰산 수지의 산성 형태로 비교 예를 실시한다. 본 발명의 모든 입자가 상부 및 하부 위장관 모방액에서 Na에 대해 우월한 결합을 보인다.

[0160] <u>실시예 4</u>

[0161] **Na-결합 수지의 비흡수성을 증명하기 위한 동물 모델**

[0162] 연구는 대사 챔버(metabolic chamber)에서 기른 쥐에게 ^{3}H 또는 ^{14}C 표지화된 수지 한 덩어리를 투여하는 것으로 수행한다. 연구는 Sprague-Dawley 쥐 6 마리로 된 2 군으로 고안된다; 제1군의 동물에는 방사성원소로 표지된 수지의 1회 경구 복용량 (250 mg/kg 체중)을 투여하고, 제2군의 동물에게는 약 6 g/kg/day의 표지화되지 않은 수지로 28 일간 전처리를 한 다음 제 29일에 표지화된 수지를 1 회 투여한다 (250 mg/kg 체중). 제1군은 수지를 투여받지 않은 동물에서의 흡수도와 제거도를 측정하는 데 사용하고, 제2군은 만성적으로 처리된 동물에서의 흡수도와 제거도(수지를 매일 복용하는 환자에게서 나타날 수 있음)를 측정하는 데 사용한다. 표지화된 수지를 투여하고 0, 6, 12, 18, 24, 48 및 72 시간 후에 소변과 대변 전부를 수집하여 방사성 동위원소에 대해 분석한다. 혈액 분취액을 제거하고 혈장을 원심분리로 채취한다; 위장관 함유물을 수집하고 위장, 맹장, 소장, 대장, 직장, 간, 비장, 골격근 및 림프절로부터의 조직 견본을 수집한다. 소변, 조직 및 위장관 함유물 무게를 측정하고 조직을 잘게 썬다. 소변과 혈장 내의 방사능을 액체섬광계수로 측정한다. 대변 조직과 전혈(全血) 쇄균액을 분취하고 액체섬광계수로 측정한 수상(水相)에 잡힌 방사능으로 연소시킨다. 비흡수 수지의 성질은 다음과 같다: (i) 유의한 방사능 소변 배설이 없음 (2 군 모두에 대해서 용량의 0.05% 미만), (ii) 72시간 수집 기간 내에 회수된 대변에 배설된 평균 총 방사능이 2군 모두에 대해 총 용량의 97%에서 100% 사이임; (iii) 72시간 수집 시점에서 혈액, 혈장, 간, 콩팥, 비장, 골격근 및 림프절 (즉, 위장관 조직이 아닌 조직)에 총 표지 수지 용량의 0.07% 미만의 수지가 있다; 그리고 (iv) 72시간 수집 시점에서 위장, 소장, 대장, 맹장, 직장에 총 표지 수지 용량의 0.1% 미만의 수지가 있다.

[0163] <u>실시예 5</u>

[0164] **Na-결합 수지의 비흡수성을 증명하기 위한 인간 자원자 실험**

[0165] 0.2 mCi/g의 수지가 되도록 14C로 표지화된 수지를 조제한다. 전형적인 연구 설계에서, 20명의 자원자에게 표지화되지 않은 수지 600 mg짜리 캡슐 3개를 하루에 3번씩 28일간 투여한다(일일 총 용량 = 5400 mg). 지정 센터의 임상 연구소 대사 유닛에 16명의 피험자가 수용되어 연구의 방사능표지 부분을 계속한다. 수용 첫날 아침에, 피험자 당 14C의 총 480 uCi인 14C로 표지화된 수지의 1회 경구 용량인 2.4 g을 투여한다(4 X 600 mg 캡슐). 그 다음 3일간 표지화되지 않은 수지를 전과 같이 투여한다. 0, 4, 8, 12, 24, 48, 72 및 96 시간에 혈액 표본을 채취한다. 기준선에서 0-24시간, 24-48시간, 48-72시간, 72-96시간 간격에 걸쳐 중간뇨와 대변을 수집한다. 균질화된 대변과 전혈 표본을 건조시키고 산화시켜 섬광측정 한다. 혈액, 소변 및 대변의 방사능을 각 시간 간격에 대한 투여량의 백분율과 전체 백분율로 나타낸다. 비흡수 수지의 성질은 다음과 같다: (i) 연구 기간 동안 모든 시점에서 모든 피험자의 전혈에 검출될 만한 양의 14C-수지가 없음; (ii) 각 피험자에 대해, 표지화된 수지 투여 이후 96 시간 동안에 걸쳐 수집한 소변 표본에서 표지화된 수지의 양이 0.009% 미만임; (iii) 각 피험자에 대해, 14C-수지 투여 이후 10일 기간 동안에 걸쳐 수집한 대변에서 용량의 99% 이상이 회수됨.

[0166] <u>실시예 6</u>

[0167] **수지의 Na-결합 용량을 증명하기 위한 동물 모델**

[0168] 동물 모델을 사용하여 개나 쥐에게 준 조절 식이에 첨가된 수지로 나트륨 양이온의 결합을 증명한다. 이러한 실험은 일반적으로 수지의 효과를 증명하기 위해 정상 동물에게 수행하고 나서 병에 걸린 동물 모델에게 수행하는데, 혈관외 부종으로 이어지는 전해질의 지속된 불균형이 시험 동물의 손상된 콩팥, 간 또는 심장 기능에 의해 생기는 경우이다.

[0169] 시험 중합체의 상대 결합 효율을 측정하기 위한 정상 쥐를 가지고 하는 전형적인 실험에서는 3군 (n = 6/군)의 Sprague-Dawley 암컷 쥐를 1개의 대사 우리에 넣고 저나트륨 비스킷과 증류수를 포함하는 사료를 준다. 나트륨은 경구 급식 튜브를 통하여 200 mM 용액 (2.4 mEq) 의 용량을 매일 3회 투여한다. 시험 처음 3일 동안, 기준선 데이터를 소변에 있는 나트륨의 mEq/일의 형태와 대변에 있는 나트륨의mEq/일의 형태로 수집한다; 보통의 나트륨 측정값은 소변에서 2.25-2.5 mEq/일이고 대변에서 0.05-0.3 mEq/일이다. 그 다음 사흘 동안, 시험 동물의 3군에게 3회 투여에 걸쳐 경구로 공급한 식염수 이외에, 고정된 용량의 시험 수지(500, 1000, 2000 mg/kg/일)를 투여한다. 시험의 마지막 3일간, 경구 공급에서 수지를 제거하고 첫 기간에서와 같이 식염수를 투여하여, 두 번째와 추적 대조 기간을 제공한다. 활성 수지는 두 번째 복용 기간 동안 소변의 나트륨이 2.25 mEq/일 (전형적인 범위는 0.25 - 1.5 mEq/일이다) 이하로 감소하고 대변의 나트륨 함량이 증가(전형적인 값의 범위는 수지의 2 mEq/g - 5 mEq/g이다)하는 수지이다. 소변과 대변의 나트륨 함량은 추출과 이온 교환 크로마토그래피 또는 불꽃 광도법으로 측정한다.

[0170] 말기 신장 질환 환자의 고혈압과 액체 잔류를 모방하는 데 사용된 손상된 콩팥 기능을 가진 쥐를 가지고 하는 전형적인 실험에서는 화학적인 콩팥 손상 유도 (우라닐 아세테이트, 겐타마이신(gentamicin), 세팔로라딘(cephaloradine) 등) 또는 콩팥의 절제 수술(5/6 콩팥 절제)을 이용하여 만성 신부전을 유도한다. 동물에 대한 화학적 또는 수술적 조작과 감소된 상태에서 콩팥 기능이 안정화된 후에, 동물을 3군의 시험군으로 나눈다(n = 10/군). 정상 동물 시험에서와 같이, 시험 동물을 3일간 저나트륨 비스킷을 주고 무제한의 75 mM NaCl 용액을 투여한 후; 소변과 대변에 대해 기준선 나트륨 값을 측정한다. 그리고 나서 각 군의 동물에게 3일 동안 경구 공급으로 고정된 양(3회, 총 하루 용량은 500, 1000, 및 2000 mg/kg/일)의 수지를 투여하고, 수지 복용 후에 3일간의 "세척" 기간을 준다. 소변과 대변 내의 나트륨을 기준선, 시험 기간 및 세척 기간에 걸쳐 측정한다; 소변 내의 나트륨 함량은 일반적으로 기준선 및 세척 기간에서 증가하나 (4-5 mEq/일) 치료 시기에서는 감소한다 (1-2 mEq/일). 비슷하게, 기준선과 세척 군에서의 대변 내 나트륨은 0.03-0.5 mEq/일이고 치료 동물에서는 수지의 3.8-5 mEq/일로 증가한다.

[0171] <u>실시예 7</u>

[0172] **수지의 Na-결합 용량을 증명하기 위한 인간 자원자 실험**

[0173] IND가 될 수 있는 수지의 안정성 약리학 및 독물학 분석을 완성하면 시험 수지의 생체내 결합 용량을 평가하기 위해 정상 피험자에게 인간 자원자 실험을 할 수 있다. 전형적인 실험 설계에는 임상 대사 유닛에 수용된 24명의 정상 피험자가 등록한다; 피험자는 정상적인 체중, 혈액학 및 화학 시험 결과를 가지고 있으며 위장, 콩팥 또는 간 질환의 병력이 없다. 선별 후에, 지원자를 각 8명의 피험자로 3군을 무작위로 구성한다; 각 군의 피험자 6명에게 수지의 특정 용량 (25 mg/kg; 70 mg/kg; 140 mg/kg)을 투여하고 2명에게는 위약을 투여한다. 자원자들은 대사 유닛에 18일간 수용되며, 하루에 5 그램의 나트륨 원자로 된 나트륨이 조절된 식사를 한다 (3 끼니와 간식 1번). 실험 설계는 다음과 같다; 제1일에는 치료군에 따라 피험자에게 수지 또는 위약의 1회 경구 복용량을 투여한다. 다음 7일간 (d2-d8) 피험자에게 약을 투여하지 않고; 제5일 아침부터 제9일 아침까지 24시간 소변 및 대변을 수집하여 표본의 나트륨과 칼륨 함량을 측정한다. 제9일부터 제16일에는 모든 피험자에게 군에 따라 같은 양을 투여하는데 용량은 3번의 매일 복용량으로 나눈다; 제 13일부터 제17일까지 총 소변과 대변을 수집한다. 피험자는 제 18일에 퇴원한다. 대변의 나트륨 함량이 치료군에서 4-5 mEq/g 수지까지 증가한다.

[0174] <u>실시예 8</u>

[0175] **pH 유발 막**

[0176] 디부틸 아크릴아미드와 디메틸 아미노에틸 메타크릴레이트의 공중합체로 된 막을 합성하였고 그 투과성 수준을 여러 pH에서 평가하였다. 투과성 연구를 위하여 사용된 주개 용액은 여러 pH에서의 50 mM Na^+ 완충액이었다. 결과는 도 2에 나타나 있다. pH가 증가함에 따라 (pH 범위 5~8) 막 투과성은 감소하고 높은 pH에서는 더 불투과성으로 되었다. 막의 조성물 또한 투과성에 영향을 끼쳤다. DBA가 50% 미만인 표본(D2, D3)의 경우, 막은 높은 pH (>7.5)에서 불투과성이었다.

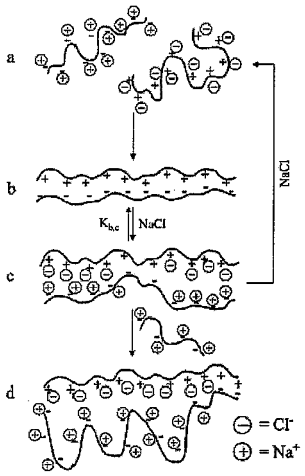
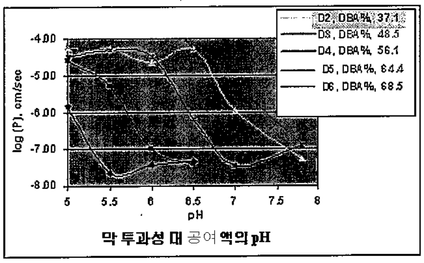
[0177] 본 명세서에 언급된 모든 발표문과 특허 출원은 각각의 발표문 또는 특허 출원이 특정적 개별적으로 참조 병합

으로 나타낸 것과 같은 정도로 여기에 참조로 병합된다.

[0178] 첨부된 청구 사항의 진의나 범위를 벗어남 없이 많은 교체와 변경이 그에 대해 이루어질 수 있음이 당 기술 분야의 통상적 지식을 가진 자에게는 명백할 것이다.

도면

도면1



도면2