

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(21) 출원번호	10-1999-7011968	(65) 공개번호	10-2001-0013943
(22) 출원일자	1999년12월17일	(43) 공개일자	2001년02월26일
번역문 제출일자	1999년12월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/012422	(87) 국제공개번호	WO 1998/57652
국제출원일자	1998년06월15일	국제공개일자	1998년12월23일

AP ARIPO 특히 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 갑비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장	08/878,422	1997년06월18일	미국(US)
	08/927,247	1997년09월11일	미국(US)
	08/979,096	1997년11월26일	미국(US)

(73) 특허권자 젠자임 코포레이션
미국, 메사추세츠주 02142, 캠브리지, 500 케돌 스트리트

(72) 발명자 흄스-팔리, 스티븐, 랜달
미국02174매사추세츠알링تون노르포크로드20

맨드빌, 더블유., 해리3세
미국01940매사추세츠립필드필립스폴드로드7

미국01776매사추세츠서드베리월리스로드82

골드버그, 데니스, 아이.
미국01776매사추세츠서드베리번트로드109

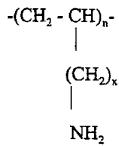
(74) 대리인 남상선

심사관 : 김희수

(54) 콜레스테롤과 임혈증을 치료하기 위한 폴리알릴아민 중합체

요약

본 발명은 하기 화학식의 반복 단위를 갖는, 치료학적 유효량의 비흡수성 아민 중합체를 환자에게 투여함을 포함하여 환자에게서 담즙염을 제거하는 방법에 관한 것이다:



상기 식에서,

n은 양의 정수이고,

x는 0 또는 1 내지 약 4의 정수이다.

대표도

도 1

명세서

기술분야

장으로부터의 담즙산의 재흡수는 혈류 중에 리포단백질 콜레스테롤을 유지시킨다. 반대로, 혈액 콜레스테롤 수준은 담즙산의 재흡수량을 감소시키므로써 감소될 수 있다.

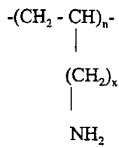
재흡수되는 담즙산의 양을 감소시켜 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 방법은 담즙산을 격리시키고, 자체 흡수될 수 없는 화합물을 경구 투여하는 것이다. 이 결과, 격리된 담즙산은 분비된다.

담즙산의 격리에 제안되었던 화합물에는 여러 이온 교환 중합체가 포함된다. 이러한 중합체 중 하나가 콜레스티르아민, 디비닐벤젠/스티렌과 트리메틸암모늄 메틸스티렌의 공중합체이다. 이러한 중합체는 오랫동안 맛이 없고, 모래같고 변비에 걸리게 하는 것으로 인식되어 왔다. 보다 최근에는, 아민 중합체 주제상에서 치환되는 4차 암모늄 라디칼 및 소수성 치환기에 의해 특징되는 여러 중합체가 제안되었다[참조; 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 Ahlers, et al.의 미국 특허 제5,428,112호 및 제5,430,110호, 및 McTaggart, et al.의 미국 특허 제5,462,730호].

따라서, 우수한 담즙산 격리물질을 발견하는 것이 여전히 요망되고 있다.

발명의 요약

본 발명은 개선된 담즙염 격리 특성을 가져 투여량을 감소시키고, 이로써 환자의 내성 및 순응도를 개선시키므로써 조성물의 맛을 개선시키고, 제조를 비교적 용이하게 하는, 예상하지 못했던 새로운 부류의 이온 교환 수지의 발견에 관한 것이다. 본 발명에 사용되는 중합체는 본원에 정의되는 바와 같은 비흡수성이고, 임의로 가교된 폴리아민을 포함한다. 본 발명에서 제기되는 중합체 특성은 인산과 잉혈증을 앓고 있는 환자의 인산염 결합용으로 상기 중합체를 임상 시험하는 동안에 발견되었다. 본 발명의 폴리아민은 하기 화학식의 하나 이상의 단량체 단위 및 이의 염에 의해 특징된다:



상기 식에서,

n 은 양의 정수이고,

x 는 0 또는 1 내지 약 4의 정수이다.

상기 중합체는 하나 이상의 알킬화 아민 단량체의 실질적인 부재 및/또는 하나 이상의 트리알킬암모늄 알킬기의 실질적인 부재에 의해 특징될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 중합체는 다작용성 가교제에 의해 가교된다.

본 발명은 환자, 특히 혈청 LDL 수준이 약 130mg/dL 이상인 환자에게서 담즙염을 제거하는(이로써, 환자의 콜레스테롤 수준을 감소시킴) 효과적인 치료법을 제공한다. 본 발명은 또한 콜레스테롤과 잉혈증의 치료 또는 담즙산 격리를 위한 약제를 제조하기 위한, 본원에 기재되는 상기 중합체의 용도를 제공한다.

기타 특징 및 이점은 하기 바람직한 구체예 청구범위의 기재로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 LDL 콜레스테롤 기준선과 비교하여 LDL 콜레스테롤에 대한 가교된 폴리알릴아민의 효과를 도시한 것이다.

발명의 상세한 설명

상기 기재된 바와 같이, 본 발명에 사용되는 중합체는 상기 화학식에 의해 특징되는 임의로 가교된 폴리아민을 포함한다. 바람직한 중합체로는 폴리알릴아민 또는 폴리비닐아민이다. 중요하게는, 상기 중합체는 아민 중합체의 알킬화에서 얻어지는 것과 같이, 단량체의 아미노기 상의 치환되거나 미치환된 알킬 치환기의 실질적인 부재로 특징된다. 즉, 상기 중합체는 알킬화 아민 단량체가 실질적으로 존재하지 않는다는 것을 특징으로 할 수 있다.

중합체는 하나 이상의 아민 함유 단량체 또는 아민 비함유 단량체의 단일 중합체 또는 공중합체일 수 있다. 공중합체가 상기 화학식의 단량체로 제조되는 경우, 공단량체는 바람직하게는 불활성이거나 비독성이고/이거나 담즙산 격리 특성을 갖는다. 적합한 비아민 함유 단량체의 예에는 비닐알코올, 아크릴산, 아크릴아미드, 및 비닐포름아미드가 있다. 아민 함유 단량체의 예에는 바람직하게는 상기 화학식(1)의 단량체를 포함한다. 바람직하게는, 단량체는 지방족이다. 매우 바람직하게는, 중합체는 호모폴리알릴아민 또는 호모폴리비닐아민과 같은 단일중합체이다.

바람직하게는, 상기 중합체는 가교에 의해 수불용성이 부여된다. 가교제는 단량체의 아미노기와 반응하는 작용기에 의해 특징될 수 있다. 다르게는, 가교기는 아민 단량체와 유리 라디칼 중합반응이 수행되는 두개 이상의 비닐기에 의해 특징될 수 있다.

적합한 가교제의 예에는 아크릴로일 클로라이드, 에피클로로히드린, 부탄디올디글리시딜 에테르, 에탄디올디글리시딜 에테르, 및 디메틸 숙시네이트가 포함된다.

바람직한 가교제로는 높은 이용율과 저렴한 가격때문에 에피클로로히드린이 사용된다. 에피클로로히드린은 또한 저분자량과 친수성 때문에 폴리아민 겔의 수팽윤성을 유지하여 유리하다.

일정량의 가교제는 중합체를 불용성하게 하고 실질적으로 흡수 및 분해에 저항하게 하여, 위장관에 대한 중합체의 활성을 제한한다. 따라서, 이러한 조성물은 활성이 비전신적이어서, 환자에게서 부작용이 감소되도록 할 것이다. 일반적으로, 가교제는 단량체와 가교제의 총중량을 기준으로 하여 약 0.5 내지 25중량%(바람직하게는 약 2.5 내지 20중량%, 매우 바람직하게는 1 내지 10%)로 존재한다.

일반적으로, 아민 중합체와 반응하는 가교제의 양은 약 0.5 내지 20%의 아민을 반응시키면 충분하다. 바람직한 구체예에서, 아민기의 약 0.5 내지 20%가 가교제와 반응한다.

바람직한 본 발명의 중합체는 일반적으로 당해 공지되어 있다. 홀-팔리(Holmes-Farley) 등(미국 특허 제 5,496,545호)에는 인산과잉혈증의 치료에서의 지방족 아민 중합체의 사용이 개시되어 있다. 이들 중합체의 또한 철 과부하 치료에서의 용도 또한 제안되었다[참조: Mandeville, et al, 미국 특허 제 5,487,888호]. 이들 특허 문헌 둘다 본원의 참고 문헌으로 인용된다.

비가교 및 가교 폴리알릴아민 및 폴리비닐아민은 일반적으로 공지되어 있으며/있거나 구입할 수 있다. 폴리알릴아민 및 폴리비닐아민, 및 이의 가교된 유도체의 제조 방법은 상기 미국 특허에 개시되어 있으며, 이들 문헌은 본원에서 참고 문헌으로 인용된다. 하라다(Harada) 등(본원에서 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 제 4,605,701호 및 제 4,528,347호) 또한 폴리알릴아민 및 가교된 폴리알릴아민의 제조 방법을 개시하고 있다.

상기 기재된 바와 같이, 중합체는 염의 형태로 투여될 수 있다. "염"은 반복 단위에서 질소 기가 양성자화되어 음전하 하전된 대이온과 결합되는 양전하 하전된 질소 원자를 생성시키는 것을 의미한다.

음이온 대이온은 하기에서 보다 구체적으로 기술되는 바와 같이 환자의 부작용을 최소화시키도록 선택될 수 있다. 적합한 대이온의 예로는 Cl^- , Br^- , $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , CO_3^- , 아세테이트, 락테이트, 숙시네이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아스코르베이트, 시트레이트, 말레이트, 폴레이트, 아미노산 유도체, 누클레오티드, 지질 또는 인지질이 포함된다. 대이온은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 반응 생성물은 두개의 상이한 유형의 대이온을 함유할 수 있으며, 둘 다 담즙염으로 교체되어 제거된다.

본 발명에 따른 중합체는 환자에게 약 1mg/kg/일 내지 약 1g/kg/일, 바람직하게는 약 5mg/kg/일 내지 약 200mg/kg/일(예를 들어, 약 10mg/kg/일 내지 약 200mg/kg/일)의 용량으로 경구적으로 투여될 수 있으며, 특정 용량은 개개의 환자에 따라 좌우될 것이다(예를 들어, 환자의 체중 및 요구되는 담즙염 제거량). 중합체는 수화된 형태 또는 탈수화된 형태로 투여될 수 있으며, 환자의 수용성을 증진시키고자 하는 경우에 감미되거나 음식이나 음료에 첨가될 수 있다. 기타 담즙산 격리물질, 콜레스테롤과잉혈증, 아테롬성동맥경화증 또는 기타 관련 징후를 치료하기 위한 약제와 같은 추가 성분, 또는 인공 착색제와 같은 비활성 성분이 첨가될 수 있음을 물론이다.

투여에 적합한 형태의 예로는 정제, 캡슐 및 분말(예를 들어, 식품에 살포 또는 물 또는 쥬스에 혼합)을 포함한다. 정제, 캡슐 또는 분말은 식도에서의 분해로부터 조성물을 보호하지만 위에서 조성물로서 분해되도록 하고, 음식물과 혼합되어 환자의 소장으로 보내질 수 있는 물질로 피복될 수 있다. 중합체는 또한, 단독으로 투여되거나, 중합체가 미셀(micelle)을 형성할 수 있는, 예를 들어, 탄산마그네슘, 락토오스 또는 인지질과 같은 약제학적으로 허용되는 담체 물질과 함께 투여될 수 있다.

본 발명은 환자, 바람직하게는 콜레스테롤과잉혈증을 앓고 있는 사람, 특히 혈청 LDL 수준이 약 130mg/dL을 초과하는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다.

본 발명은 실시예에 의해 보다 구체적으로 기술될 것이다.

실시예

A. 중합체 제조

1. 폴리(비닐아민)의 제조

제 1 단계는 에틸리텐비스아세트아미드의 제조에 관한 것이다.

아세트아미드(118g), 아세트알데히드(44.06g), 구리 아세테이트(0.2g), 및 물(300ml)을 응축기, 온도계 및 기계식 교반기가 구비된 1L의 삼목 플라스크에 넣었다. 농축 HCl(34ml)을 첨가하고, 혼합물을 24시간 동안 교반하면서 45 내지 50°C로 가열하였다. 이후, 물을 진공하에서 제거하여 두꺼운 슬러지가 되도록 하고, 이를 5°C로 냉각시켜 결정을 형성시켰다. 아세톤(200ml)을 첨가하고, 수분 동안 교반한 후, 고형물을 여과하여 폐기하였다. 아세톤을 0°C로 냉각하고, 고형물을 여과하였다. 이 고형물을 500ml의 아세톤으로 헹구고, 18시간 공기 건조시켜 31.5g의 에틸리덴비스아세트아미드를 수득하였다.

다음 단계는 에틸리덴비스아세트아미드로부터 비닐아세트아미드를 제조하는 것에 관한 것이다. 에틸리덴비스아세트아미드(31.05g), 탄산칼슘(2g) 및 셀라이트 541(2g)을 온도계, 기계식 교반기 및 비그룩스 칼럼(Vigroux column) 상의 종류 가열기가 구비된 500ml의 삼목 플라스크에 넣었다. 뜸(pot)을 180 내지 225°C로 가열시키므로써 상기 혼합물을 24mmHg에서 진공 증류시켰다. 생성물 이외에 다량의 아세트아미드를 함유하는 (NMR에 의해 측정) 단일 분획(10.8g)을 수집하였다. 이 고체 생성물을 이소프로판올(30ml) 중에 용해시켜 중합에 사용되는 미정제 비닐아세트아미드를 형성시켰다.

미정제 비닐아세트아미드 용액(15ml), 디비닐벤젠(1g, 공업 등급, 55% 순도, 혼합 이성질체), AIBN(0.3g)을 혼합하고, 90분 동안 질소 분위기 하에서 가열 환류시켜 고체 침전물을 형성시켰다. 용액을 냉각시키고, 이소프로판올(50ml)을 첨가하고, 고형물을 원심분리시켜 수집하였다. 고형물을 이소판올로 2회, 물로 1회 헹구고, 진공 오븐에서 건조시켜, 0.8g의 폴리(비닐아세트아미드)를 수득하고, 이를 폴리(비닐아민)을 제조하는 데 사용하였다.

폴리(비닐아세트아미드)(0.79g)을 물(25ml) 및 농축 HCl(25ml)이 들어 있는 100ml의 일목 플라스크에 넣었다. 이 혼합물을 5일 동안 환류시킨 후, 고형물을 여과하고, 물로 1회, 이소프로판올로 2회 헹구고, 진공 오븐에서 건조시켜 0.77g의 생성물을 수득하였다. 적외선 분광법으로 측정한 결과, 상당량의 아미드(1656cm^{-1})가 잔류하였으며, 아민(1606cm^{-1})은 소량 형성된 것으로 나타났다. 이 반응의 생성물(약 0.84g)을 NaOH(46g) 및 물(46g) 중에 혼탁시키고, 가열 비등시켰다(약 140°C). 기포 형성으로 인해, 온도가 감소하였고, 약 100°C에서 2시간 동안 유지시켰다. 물(100ml)을 첨가하고, 고형물을 여과하여 수집하였다. 물로 1회 헹군 후, 고형물을 물(500ml) 중에 혼탁시키고, 아세트산으로 pH를 5로 조절하였다. 고형물을 다시 여과하고, 물로 헹구고, 이소프로판올로 헹구고, 진공 오븐에서 건조시켜 0.51g의 생성물을 수득하였다. 적외선 분광법으로 측정한 결과, 상당량이 아민이 형성된 것으로 나타났다.

2. 폴리(알릴아민)히드로클로라이드의 제조

(1) 질소 기체 유입구가 돌출되어 있는 응축기, (2) 온도계, 및 (3) 기계식 교반기가 구비된 2L의 물-쟈켓(water-jacketed) 반응 용기에 농축 염산(360ml)을 첨가하였다. 산을 반응 용기의 자켓내 물(물 온도=0°C)을 순환시키므로써 5°C로 냉각시켰다. 알릴아민(328.5mL, 250g)을 교반하면서 적가하고, 이 동안 반응 온도를 5 내지 10°C로 유지하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 분리시켜, 3L의 일목 플라스크에 넣고, 206g의 액체를 60°C에서 회전식 진공 증발에 의해 제거하였다. 이후, 물(20ml)을 첨가하고, 이 액체를 반응 용기로 복귀시켰다. 이후, 11ml의 물에 혼탁된 아조비스(아미디노프로판)디히드로클로라이드(0.5g)를 첨가하였다. 형성된 반응 혼합물을 질소 분위기 하에서 24시간 동안 교반하면서 50°C로 가열하였다. 이후, 11ml의 물에 혼탁된 아조비스(아미디노프로판)디히드로클로라이드(5ml)를 추가로 첨가한 후, 추가 44시간 동안 계속해서 가열하고 교반하였다.

상기 기간 말기에, 증류수(100ml)를 반응 혼합물에 첨가하고, 액체 혼합물을 교반하여 냉각시켰다. 이후, 혼합물을 분리시켜, 2L의 분리 칼대기에 넣은 후, 메탄올(4L) 교반 용액에 적가하여 고형물을 형성시켰다. 이 고형물을 여과에 의해 분리시키고, 메탄올(4L) 중에 재현탁시키고, 1시간 동안 교반하고, 여과에 의해 수거하였다. 이후, 메탄올 행굼을 1회 이상 반복하고, 고형물을 진공 오븐에서 건조시켜 215.1g의 폴리(알릴아민)히드로클로라이드를 과립의 백색 고형물로서 수득하였다.

3. 에피클로로히드린과 가교된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드의 제조

5갤론 들이 용기에 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드(1kg) 및 물(4L)을 첨가하였다. 이 혼합물을 교반하여 히드로클로라이드를 용해시키고, 고체 NaOH(284g)을 첨가하여 pH를 조절하였다. 형성된 용액을 실온으로 냉각시킨 후, 에피클로로히드린 가교제(50ml)를 교반하면서 한번에 전부 첨가하였다. 겔화될 때까지(약 35분) 형성된 혼합물을 서서히 교반하였다. 가교 반응이 실온에서 추가의 18시간 동안 진행되도록 한 후, 중합체 겔을 분리시켜, 총 10L의 물과 함께 나누어 혼합기에 넣었다. 각각의 부분을 약 3분 동안 서서히 혼합시켜 굽은 입자를 형성시키고, 이

를 1시간 동안 교반하고, 여과에 의해 수집하였다. 고형물을 물(10L, 15L, 20L)에 혼탁시키므로써 3회 행구고, 각각의 혼탁액을 1시간 동안 교반하고, 고형물을 여과에 의해 각각 수집하였다. 이후, 형성된 고형물을 이소프로판올(17L)에 혼탁시키므로써 1회 행구고, 1시간 동안 혼합물을 교반한 후, 여과에 의해 고형물을 수거한 다음, 고형물을 진공 오븐에서 18시간 동안 50°C에서 건조시켜 약 677g의 가교된 중합체를 과립의 쥐성 백색 고형물로서 수득하였다.

4. 부탄디올디글리시딜 에테르로 가교된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드의 제조

5갤론 들이 용기에 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드(500g) 및 물(2L)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 히드로클로라이드를 용해시키고, 고체 NaOH(134.6g)을 첨가하여 pH를 10으로 조절하였다. 형성된 용액을 용기내 온도를 실온으로 냉각시킨 후, 교반하면서 1,4-부탄디올디글리시딜 에테르 가교제(65mL)를 한번에 전부 첨가하였다. 형성된 혼합물이 겔화될 때까지(약 6분) 이를 서서히 교반하였다. 가교 반응이 실온에서 추가의 18시간 동안 진행되도록 한 후, 중합체 젤을 제거하고, 진공 오븐에서 24시간 동안 75°C에서 건조시켰다. 건조된 고형물을 분쇄시키고, 30 메시로 체로 거르고, 6갤론의 물에 혼탁시키고, 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 고형물을 여과하고, 2회 이상 반복하여 행구었다. 형성된 고형물을 48시간 동안 공기 건조시킨 후, 진공 오븐에서 24시간 동안 50°C에서 건조시켜 가교된 중합체 415g을 백색 고형물로서 수득하였다.

5. 에탄디올디글리시딜 에테르로 가교된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드의 제조

100ml 들이 비이커에 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드(10g) 및 물(40ml)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 히드로클로라이드를 용해시키고, 고체 NaOH를 첨가하여 pH를 10으로 조절하였다. 형성된 용액을 비이커내에서 실온으로 냉각시킨 후, 교반하면서 1,2-에탄디올디글리시딜 에테르 가교제(2.0ml)를 한번에 전부 첨가하였다. 형성된 혼합물이 겔화될 때까지(약 4분) 서서히 교반하였다. 가교 반응이 실온에서 추가의 18시간 동안 진행되도록 한 후, 중합체 젤을 분리시켜, 500ml의 메탄올 중에 혼합시켰다. 이후, 고형물을 여과하고, 물(500ml)에 혼탁시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 고형물을 여과하고, 행굼 과정을 반복하였다. 형성된 고형물을 이소프로판올(400ml)로 2회 행구고, 진공 오븐에서 24시간 동안 50°C에서 건조시켜 가교된 중합체 8.7g을 백색 고형물로서 수득하였다.

6. 디메틸숙시네이트로 가교된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드의 제조

500ml의 등근 바닥 플라스크에 실시예 2에서 기술된 바와 같이 제조된 폴리(알릴아민)히드로클로라이드(10g), 메탄올(100ml) 및 트리에틸아민(10ml)을 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 디메틸숙시네이트 가교제(1ml)를 첨가하였다. 이 용액을 가열 환류시키고, 30분 후에 교반을 중단하였다. 18시간 후에, 용액을 실온으로 냉각시키고, 고형물을 여과하여, 400ml의 이소프로판올 중에서 블렌딩하였다. 이후, 고형물을 여과하고, 물(1L)에 혼탁시켰다. 1시간 동안 교반한 후, 고형물을 여과하고, 행굼 과정을 2회 이상 반복하였다. 이 고형물을 이소프로판올(800ml)로 1회 행구고, 진공 오븐에서 24시간 동안 50°C에서 건조시켜 가교된 중합체 5.9g을 백색 고형물로서 수득하였다.

폴리(알릴아민 히드로클로라이드) 수용액(550 lb의 50.7% 수용액)을 물(751 lb)로 희석하고, 수산화나트륨 수용액(171 lb의 50% 수용액)으로 중화시켰다. 용액을 약 25°C로 냉각시키고, 아세토니트릴(1340 lb) 및 에피클로로히드린(26.2 lb)을 첨가하였다. 용액을 21시간 동안 격렬하게 교반하였다. 이 시간 동안, 반응기 내용물이 두개의 액상에서 액체중 슬러리 입자로 변하였다. 고형 젤 생성물을 여과하여 분리하였다. 젤을 물(136,708 lb)로 세척 과정으로 씻어냈다. 젤을 여과에 의해 분리시키고, 이소프로판올로 행구었다. 젤을 이소프로판올(1269 lb)로 슬러리화시키고, 여과에 의해 분리시켰다. 이소프로판올/물 습식 젤을 진공 건조기에서 60°C에서 건조시켰다. 건조된 생성물을 50 메시 스크린을 통과시키고 분쇄시켜 약학적 용도에 적합한 생성물(166 lb, 73%)을 얻었다.

7. 사람내 혈청 콜레스테롤 수준에 대한 영향

칼슘 및/또는 알루미늄 기재 인산염 결합제의 안정한 용량과 관련하여, 혈액투석 환자를 1주일 선별 기간에 참여시켰다. 상기 인산염 결합제를 중단시켰다.

세척 기간 동안에 인산과잉혈증이 발병한 상기 환자(혈청 P04>6.0mg/dL)가 약제 치료에 적합하다. 레나겔(RenaGel: 등록상표명) 결합제(에피클로로히드린 가교된 폴리알릴아민, GelTex Pharmaceuticals, Inc., Waltham, MA) 개시 용량은 인산과잉혈증의 정도에 기초한다. 개시 용량은 식사시 일일 3회 두알, 세알, 또는 네알의 465mg 캡슐이다. 3회 연속되는 2주 기간이 각각 끝날 무렵, 레나겔(RenaGel: 등록상표명) 결합제의 용량을 필요에 따라 식사당 한알의 캡슐 만큼 증가시

켜 합쳐서 2.5 내지 5.5mg/dL의 혈청 인의 농도를 달성시켰다. 혈청 인의 농도가 2.5mg/dL보다 낮게 떨어진 경우, 레나겔(RenaGel: 등록상표명) 결합제 용량을 일당 한알 내지 세알의 캡슐만큼 감소시켜 혈청 인의 농도를 약 2.5mg/dL로 상승시켰다.

혈청 칼슘이 연구 동안에 정상(중앙 실험실의 정상 범위에 의해 정의됨) 미만으로 감소된 경우에, 혈청 칼슘 수준을 저녁용 칼슘 보충제로 1000mg의 카보네이트 염으로서 원소 칼슘을 잠자리에서 빈속에 섭취하므로써 정상 범위로 복귀시키거나 투석물 칼슘 농도를 증가시켰다. 원소 칼슘 300mg을 함유하는 TUMS EX(등록상표명) 750mg 정제를 제공하였다. 환자가 다른 제형을 선호하는 경우에는 다른 상표의 탄산칼슘 또는 아세테이트산칼슘을 사용하였다.

치료 기간의 종결시에, 남아 있는 레나겔(RenaGel: 등록상표명) 캡슐을 회수하고, 환자에게서 2주 동안 인산염 결합제를 차단시켰다. 이 두번째 세척 기간 후에, 환자에게 저녁용 칼슘 보충제를 중단하고, 원래의 인산염 결합제로 복귀시켰다.

이 기간내내, 매주 월요일(MWF 환자) 및 화요일(TTS 환자)에, 환자는 투석 직전에 실험 연구를 위한 혈액을 제공하였다. 같은 주의 수요일(MWF 환자) 및 목요일(TTS 환자)에, 연구자는 환자가 유해사례를 경험하였는지, 또는 유해 사례를 나타내는 것일 수 있는 약물 치료에서의 변화가 있었는지를 조사하고, 실험 결과를 검토하였다.

인의 규정식 섭취를 제 1 세척, 치료 및 제 2 세척 기간 중의 선택된 날에 24시간 리콜 방법으로 유니버시티 오브 메사추세츠 메디컬 센터(University of Massachusetts Medical Center)의 영양학자에 의해 평가받았다.

인산염 결합제의 적합한 용량에 대해 약 216명의 혈액 투석 환자를 상기 연구에 참여시켰다. 환자들은 잘 조절되는 혈청 인을 가졌으며, 임상학적으로 중요한 불안정한 의료 상태를 가지지 않았다. 제 1 세척 기간 동안(약 180명의 환자)에는 인산과잉혈증(혈청 P04 < 6.0mg/dL)이 있는 환자들만 치료받았다.

중합체를 500mg의 중합체를 함유하는 캡슐로서 제공하였다. 각 환자는 세가지 용량의 중합체중 하나로 시작하였다: (i) 두알의 캡슐(0.93g), 식사시 일일 3회, (ii) 세알의 캡슐(1.4g) 식사시 일일 3회, 및 (iii) 네알의 캡슐(1.86g) 식사시 일일 3회.

예 제 번 수	비 지 트	전 체				\bar{x}	t 이 수 준 ***	상 식						
		N	평 균	표 준 편 차	P-값			N	평 균	표 준 편 차	N	P- 값 **		
총 콜 리 스 테 몰 (mg/dL)	-1	28	214.6	41.2	13	217.0	42.4	3	267.3	57.4	12	198.8	23.8	0.0978
	2	29	221.7	35.6	13	216.5	35.0	4	261.8	46.1	12	214.0	25.1	0.0790
	6	28	182.2	46.2	12	186.8	44.1	4	234.8	63.1	12	160.1	25.6	0.0222
	10	25	184.7	48.5	12	195.5	47.7	4	223.5	52.9	9	153.1	29.0	0.0181
10W 최 종	25	184.7	48.5	12	195.5	47.7	4	223.5	52.9	9	153.1	29.0	0.0181	
변 화 (10W 종2)	25	37.2	29.0	<0.0001	12	-22.3	27.3	4	-38.3	25.3	9	-56.7	22.3	0.0098
자 각	12	25	208.1	42.1	12	202.6	38.4	4	267.3	45.6	9	189.2	18.0	0.0291
변 화 (12-10)	24	23.1	34.2	0.0006	12	7.1	40.7	4	43.8	12.9	8	36.8	16.2	0.0306
LDL 콜 리 스 테 몰 (mg/dL)	-1	27	145.0	34.1	12	147.2	32.2	3	191.1	40.2	12	131.2	24.9	0.0494
	2	29	154.6	27.4	13	147.4	16.3	4	184.6	46.2	12	152.3	25.3	0.1441
	6	28	110.5	33.4	12	113.3	32.4	4	150.5	43.9	12	94.5	17.3	0.0085
	10	25	109.0	37.7	12	105.5	34.6	4	141.0	45.6	9	94.2	32.7	0.1750
10W 최 종	25	109.0	37.7		12	109.5	34.6	4	141.0	45.6	9	94.2	32.7	0.1750
변 화 (10W 종2)	25	45.7	29.3	<0.0001	12	-38.0	29.0	4	43.6	28.0	9	-56.8	29.9	0.2972
12	25	141.0	33.6		12	132.3	20.9	4	194.2	37.9	9	129.0	23.8	0.0221
변 화 (12-10)	24	33.0	24.8	<0.0001	12	22.8	23.6	4	53.2	17.9	8	38.2	23.9	0.0593

제제번호	비지트	전체				아				부여 수준***				상			
		N	평균 표준 편차	P-값 *	N	평균 표준 편차	N	평균 표준 편차	P-값 *	N	평균 표준 편차	P-값 **	N	평균 표준 편차	P-값 ***		
HDL콜레스테롤 (mg/dL)	-1	27	37.6	9.4	12	39.6	10.1	3	32.7	4.7	12	36.8	9.6	0.5108			
	2	29	36.4	9.2	13	37.8	9.8	4	31.3	5.0	12	36.5	9.6	0.4077			
	6	28	36.5	10.5	12	40.3	13.1	4	37.0	7.4	12	37.3	8.6	0.6922			
	10	25	36.5	11.1	12	41.3	12.0	4	34.5	6.1	9	30.9	9.3	0.053			
	10(최종)	25	36.5	11.1	12	41.3	12.0	4	34.5	6.1	9	30.9	9.3	0.053			
변화 (10최종-2)	25	0.8	9.0	0.2823	12	2.8	10.3	4	3.3	3.0	9	-3.0	8.2	0.1000			
	12	25	38.6	11.3	12	42.0	10.1	4	35.5	5.3	9	35.6	14.2	0.1986			
변화 (12-10)	24	0.9	8.5	0.8018	12	0.7	7.7	4	1.0	2.7	8	1.3	11.8	0.3914			
트리글리세리드 (mg/dL)	-1	28	165.8	80.5	13	164.7	93.9	3	217.7	113.0	12	153.9	55.3	0.5796			
	2	29	153.9	92.3	13	156.3	103.7	4	229.5	106.0	12	126.2	64.0	0.2165			
	6	28	165.5	89.5	12	165.7	80.8	4	236.5	123.4	12	141.7	80.7	0.2408			
	10	25	196.2	165.3	12	223.4	222.6	4	240.0	65.1	9	140.3	81.8	0.0994			
	10(최종)	25	196.2	165.3	12	223.4	222.6	4	240.0	65.1	9	140.3	81.8	0.0994			
변화 (10최종-2)	25	36.2	150.6	0.3161	12	64.3	214.4	4	10.5	55.2	9	15.8	41.0	0.8199			
	12	25	142.5	91.2	12	141.7	107.2	4	188.0	76.3	9	123.4	74.3	0.2964			
변화 (12-10)	24	-54.0	151.3	0.0135	12	-81.8	209.6	4	-52.0	34.7	8	-13.4	49.7	0.2320			

* 월ucus 표시 등급 시험 ** 크루스칼-월리스 추출 시험 *** 연구 동안 최종 실제 두여량을 사용하여 정의된 특수 수준

8. 건강한 젊은 남녀 및 노인 남녀 지원자에 대한 영향

8명의 젊은(연령 19-40) 건강한 남녀 지원자 및 8명의 건강한 노인(65세 이상) 남녀 지원자에게 32일 동안 식사시 일일 3회 2.325g의 레나겔(RenaGel: 등록상표명) 결합제(에피클로로히드린 가교된 폴리알릴아민)를 투여하였다. 모든 약제 투여는 총 32일 연구 동안 임상 조사 센터에서 제공된 식사와 함께 투여되었다. 0일째에, 10ml의 혈액 샘플을 아침 식사전에 채취하고, 혈장 콜레스테롤 수준을 분석하였다. 32일째, 두번째 10ml의 혈액 샘플을 아침 식사 전에 채취하였다. 대상자를 32일째 아침 식사 후에 연구에서 제외시켰다. 혈장 트리글리세라이드 및 HDL을 측정하고, LDL 콜레스테롤을 프리데발트(Friedewald) 공식으로 계산하였다.

도 1은 LDL 콜레스테롤 기준에 대한 LDL 콜레스테롤에 중합체의 효과를 나타낸 것이다. 이러한 정상 지원자들에게서 기준선 콜레스테롤이 보다 높으면 높을수록, LDL 콜레스테롤에서의 감소는 커진다. LDL 콜레스테롤은 전체 16명의 환자군에 대해 평균 42mg/dL 만큼 감소하였다. 이 연구에서 5명의 환자는 기준선 LDL 콜레스테롤이 100mg/dL 미만이었다. 기준선 LDL 콜레스테롤이 120mg/dL보다 큰 11명의 환자에게서 LDL 콜레스테롤의 감소는 52.5mg/dL이었다.

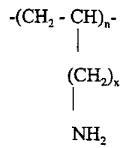
9. 가

본 발명은 특히 바람직한 구체예를 참조로 도시되고 기술된 것이므로, 당업자들은 첨부되는 청구의 범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 및 범위에서 출발하지 않고 형태 및 세부사항에서 여러가지 변경이 이루어질 수 있는 것으로 이해해야 할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

혈청 LDL 수준이 130mg/dL 이상인 환자에게서 콜레스테롤과 임상증상을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 하기 화학식의 반복 단위를 갖는, 치료학적 유효량의 하나 이상의 가교된 중합체를 포함하고, 중합체에 알킬화된 아민 단량체가 존재하지 않음을 특징으로 하는 약제 조성물:



상기 식에서,

n 은 양의 정수이고,

x 는 0 또는 1 내지 4의 정수이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 중합체가 다작용성 가교제에 의해 가교되며, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 0.5 내지 25중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 2.5 내지 20중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 4.

제 2 항에 있어서, 가교제가 에피클로로히드린을 포함함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 중합체가 단일 중합체임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, x 가 1임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 7.

제 5 항에 있어서, x 가 0임을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 8.

혈청 LDL 수준이 130mg/dL 이상인 환자에게서 콜레스테롤과 임상증상을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 치료학적 유효량의 가교된 호모폴리알릴아민을 포함하는 약제 조성물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서, 가교된 호모폴리알릴아민이 다작용성 가교제에 의해 가교되고, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 1 내지 25중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 10.

제 9 항에 있어서, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 2.5 내지 20중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서, 가교제가 에피클로로히드린을 포함함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 12.

혈청 LDL 수준이 130mg/dL 이상인 환자에게서 콜레스테롤과 임상증상을 치료하기 위한 약제 조성물로서, 치료학적 유효량의 가교된 호모폴리비닐아민을 포함하는 약제 조성물.

청구항 13.

제 12 항에 있어서, 가교된 호모폴리비닐아민이 다작용성 가교제에 의해 가교되고, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 1 내지 25중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 가교제가 단량체와 가교제를 합친 중량을 기준으로 하여 2.5 내지 20중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 15.

제 14 항에 있어서, 가교제가 에피클로로히드린을 포함함을 특징으로 하는 약제 조성물.

도면

도면1

레나겔 치료받은 정상 지원자들의 기준선 LDL
콜레스테롤에 대한 LDL 콜레스테롤에서의 변화

