



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0088243  
(43) 공개일자 2015년07월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 31/78** (2006.01) **A61K 31/7004** (2006.01)  
**A61K 33/06** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**A61K 31/78** (2013.01)  
**A61K 31/7004** (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7011692
- (22) 출원일자(국제) 2013년10월08일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2015년05월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/063921
- (87) 국제공개번호 WO 2014/058905  
국제공개일자 2014년04월17일
- (30) 우선권주장  
61/711,184 2012년10월08일 미국(US)
- (71) 출원인  
리립사, 인크.  
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 카르디널  
웨이 100
- (72) 발명자  
클래어너 게릿  
미국 95032 캘리포니아주 로스 가토스 리젠틱 드  
라이브 121  
버만 랜스
- 미국 94107 캘리포니아주 샌 프란시스코 아파트먼  
트 360 인디애나 스트리트 801
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

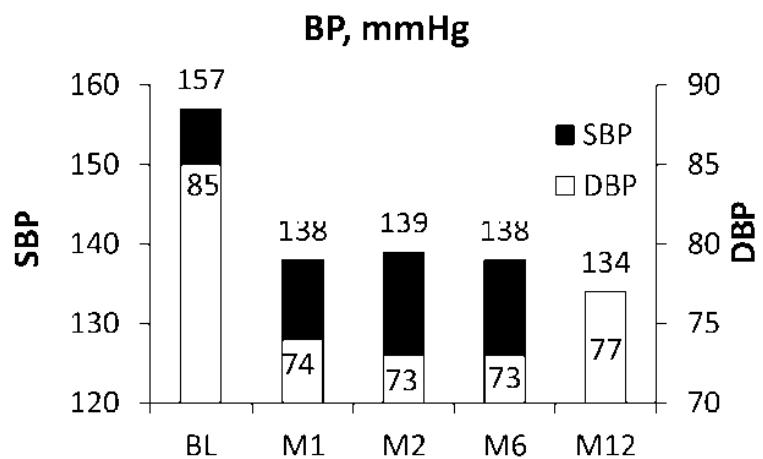
전체 청구항 수 : 총 137 항

(54) 발명의 명칭 고혈압 및 고칼륨혈증을 치료하기 위한 칼륨-결합제

**(57) 요 약**

본 발명은 일반적으로 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압(HTN)을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 만성 신장병(CKD) 또는 II형 당뇨병(T2DM)을 임의로 추가로 앓는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고칼륨 혈증의 치료를 필요로 하는 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 CKD, T2DM, 또는 HTN을 앓고 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신장병의 치료를 필요로 하는 환자에서 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법들은 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 환자의 혈압을 낮추고/낮추거나 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 것을 포함할 수 있다.

**대 표 도** - 도9



(52) CPC특허분류  
**A61K 33/06** (2013.01)

---

## 명세서

청구범위

## 청구항 1

고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은, 유효량의 칼륨 결합제를 고칼륨혈증 또는 단백뇨를 앓는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 여기서 상기 칼륨 결합제가 폴리머인 경우, 상기 폴리머가 지방족 가교된 양이온 교환 폴리머를 포함하고, 가교제가 상기 폴리머의 5 몰% 내지 15 몰%로 포함되는, 치료 방법.

## 청구항 2

고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은, 유효량의 칼륨 결합제를 고칼륨혈증 또는 단백뇨를 앓는 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 칼륨 결합제가 폴리머인 경우, 상기 폴리머가 폴리스티렌 양이온 교환 폴리머 이외의 가교된 양이온 교환 폴리머를 포함하고 5 몰% 내지 12 몰%의 가교체를 포함하는, 치료 방법.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 화자가 고칼륨혈증을 앓는, 방법.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 항 항에 있어서, 상기 화자가 단백뇨를 앓는, 방법,

## 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 항 항에 있어서, 상기 화자가 만성 심장병을 앓는, 방법,

## 청구항 6

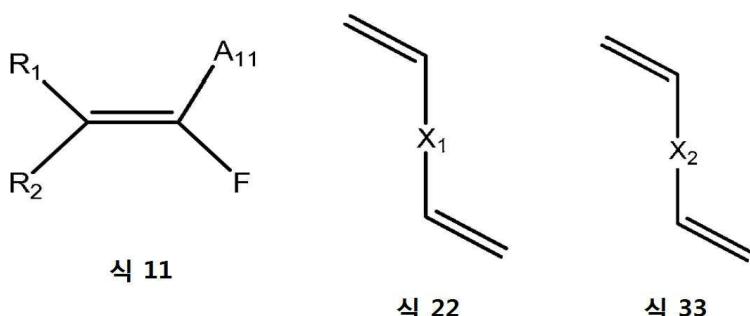
제1항 내지 제5항 중 어느 항 항에 있어서, 상기 화자가 투석을 하고 있는, 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 치를 받고 있는 밤에

첨구학 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 이의 염 또는 산 형태이고, (i) 하기 식 11 및 22, (ii) 하기 식 11 및 33, 또는 (iii) 하기 식 11, 22 및 33의 모노머들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물이며, 여기서 식 11, 식 22 및 식 33은 하기 구조로 표시되는, 방법:



상기 식에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이고;

$A_{11}$ 은 임의로 보호된 카복실기, 포스폰기, 또는 인기(phosphoric)이고;

$X_1$ 은 아릴렌이고; 그리고

$X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다.

청구항 9

제8항에 있어서,  $A_{11}$ 이 보호된 카복실기, 포스톤기 또는 인기인, 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 종합 혼합물이 종합 개시제를 추가로 포함하는, 방법.

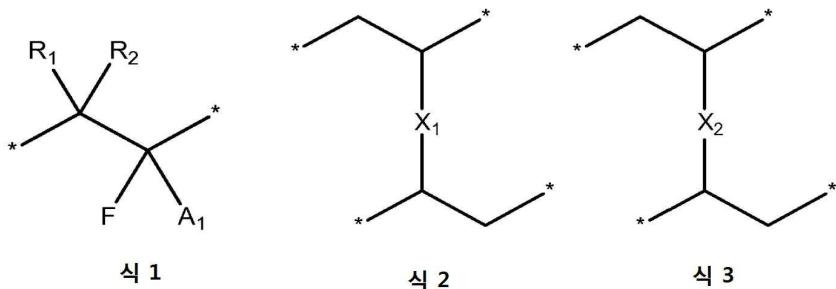
청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 식 1, 2 및 3에 상응하는 구조 단위를 포함하고,

여기서 (i) 식 1에 상응하는 상기 구조 단위는 상기 중합 반응에 사용된 모노머의 양으로부터 계산된, 폴리머 내 식 1, 2 및 3의 구조 단위의 총 중량을 기준으로 적어도 약 85 중량%를 구성하고, 식 3에 상응하는 상기 구조 단위에 대한 식 2에 상응하는 상기 구조 단위의 중량 비가 약 4:1 내지 약 1:4이거나,

(ii) 상기 폴리머 내 식 1의 상기 구조 단위의 몰 분율이 상기 종합 반응에 사용된 모노머의 양으로부터 계산된, 식 1, 2 및 3의 상기 구조 단위의 총 몰 수를 기준으로 적어도 약 0.87이고, 식 3의 상기 구조 단위에 대한 식 2의 상기 구조 단위의 몰 비가 약 0.2:1 내지 약 7:1이며,

식 1, 식 2 및 식 3이 하기 구조에 상응하는, 방법:



상기 식에서,

$R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴이고;

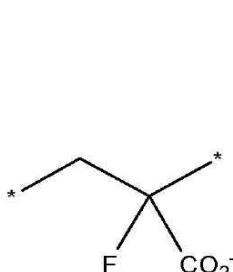
A<sub>1</sub>은 염 또는 삽 형태의 카복실기, 포스폰기, 또는 임기이고;

$X_1$ 은 아릴렌이고;

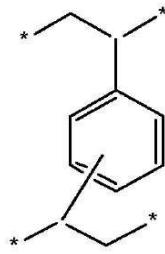
$X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다.

청구항 12

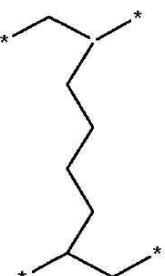
제11항에 있어서, 식 1, 식 2 및 식 3이 하기 구조에 상응하는, 방법.



식 1A



식 2A



식 3A

청구항 13

제8항 또는 제11항에 있어서, 식 3 또는 33의  $X_2$ 가 (a)  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$  또는  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ (여기서 d 및 e는 독립적으로 1 내지 5의 정수이다)로부터 선택된 에테르 잔기이거나, (b) 식  $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ (여기서 p는 1 내지 8의 정수이다)의 아미드 잔기이거나, (c) 식 3 또는 33이 상기 에테르 잔기 또는 상기 아미드 잔기를 갖는 구조 단위의 혼합물이, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,  $X_2$ 가 에테르 잔기이고,  $d$ 가 1 내지 2의 정수이며,  $e$ 가 1 내지 3의 정수인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제가 제올라이트인, 방법.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는 실질적으로 구형 입자 형태이고; 상기 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 가지며; 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 약 4000 Pa 미만의 침전 항복 응력, 및 폴리머 g 당 10 g 미만의 물의 팽창 비를 갖는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 약 250  $\mu\text{m}$  미만의 평균 직경을 갖는 실질적으로 구형 입자 형태이고; 상기 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 가지며; 상기 가교된 양이온 교환 폴리머가 폴리머 g 당 10 g 미만의 물의 팽창 비를 가지며; 폴리머 입자의 수화되고 침전된 덩어리가 약 1,000,000  $\text{Pa} \cdot \text{s}$  미만의 점도를 가지며, 상기 점도는  $0.01 \text{ sec}^{-1}$ 의 전단율에서 측정되는, 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 평균 직경이 약 25  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ 인, 방법.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 평균 직경이 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 125  $\mu\text{m}$ 인, 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자의 약 0.5 부피% 미만이 약  $10 \mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는, 방법.

### 청구항 21

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자의 약 4 부피% 미만이 약  $20 \mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는, 방법.

### 청구항 22

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자의 약 0.5 부피% 미만이 약  $20 \mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는, 방법.

### 청구항 23

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자의 약 4 부피% 미만이 약  $30 \mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는, 방법.

### 청구항 24

제16항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리머가 약 1 내지 약 5의 팽창 비를 갖는, 방법.

### 청구항 25

제16항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리머가 약 1 내지 약 3의 팽창 비를 갖는, 방법.

### 청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전 항복 응력이  $4000 \text{ Pa}$  미만인, 방법.

### 청구항 27

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전 항복 응력이  $3000 \text{ Pa}$  미만인, 방법.

### 청구항 28

제16항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 침전 항복 응력이  $2500 \text{ Pa}$  미만인, 방법.

### 청구항 29

제16항, 및 제18항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리머의 수화 및 침전에 의해서 형성된 상기 폴리머 입자의 덩어리가 약  $1,000,000 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  미만의 점도를 가지며, 상기 점도는  $0.01 \text{ sec}^{-1}$ 의 전단율에서 측정되는, 방법.

### 청구항 30

제29항에 있어서, 상기 침전된 입자 덩어리가  $800,000 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  미만의 점도를 갖는, 방법.

### 청구항 31

제29항에 있어서, 상기 침전된 입자 덩어리가  $500,000 \text{ Pa} \cdot \text{s}$  미만의 점도를 갖는, 방법.

### 청구항 32

제16항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 건조된 형태의 상기 폴리머 입자가 약 14 미만의 압축지수를 가지며, 여기서 상기 압축 지수는  $100*(\text{TD}-\text{BD})/\text{TD}$ 로 정의되고, BD 및 TD는 각각 별크 밀도 및 탭(tap) 밀도인, 방법.

### 청구항 33

제32항에 있어서, 상기 압축 지수가 약 10 미만인, 방법.

### 청구항 34

제16항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 입자가 약  $2 \mu\text{m}$  미만의, 표면 특성(feature)의 최고점에서

최저점까지의 평균 거리를 갖는, 방법.

### 청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제가 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 포함하는, 방법.

### 청구항 36

유효량의, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자에서 고혈압을 치료하는 방법.

### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머가 만성적으로 투여되는, 방법.

### 청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하고 4주 후에 5, 6, 7, 8 mmHg 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하고 4주 후에 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 mmHg 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 이완기 혈압이, 칼륨 결합제, 또는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 환자의 이완기 혈압과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6 mmHg만큼 감소되는, 치료 방법.

### 청구항 41

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 mmHg 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여 적어도 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 적어도 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% 또는 그 초과%만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 130 mmHg 내지 200 mmHg의 수축

기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 135 mmHg 내지 200 mmHg의 수축기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 46

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 140 mmHg 내지 200 mmHg의 수축기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 47

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 143 mmHg 내지 200 mmHg의 수축기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 48

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 145 mmHg 내지 180 mmHg의 수축기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 49

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전에 148 mmHg 내지 180 mmHg의 수축기 혈압을 나타냈던, 방법.

#### 청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제, 또는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머를 사용한 치료 기간의 적어도 90%에 걸쳐서 130 mmHg 미만으로 유지되는, 방법.

#### 청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제, 또는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머를 사용한 치료 기간의 적어도 90%에 걸쳐서 80 mmHg 미만으로 유지되는, 방법.

#### 청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 알도스테론 길항제로 치료되지 않는, 방법.

#### 청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 고혈압을 초래하는 다른 질환을 앓지 않는, 방법.

#### 청구항 54

제53항에 있어서, 상기 환자가 2형 당뇨병을 앓지 않는, 방법.

#### 청구항 55

제53항에 있어서, 상기 환자가 II 급 또는 III 급 심부전(HF)을 앓지 않는, 방법.

### 청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 심부전 치료로 치료하고 있지 않는, 방법.

### 청구항 57

제56항에 있어서, 상기 심부전 치료가 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제ARB), 베타 차단제(BB), 또는 이들의 조합 치료인, 방법.

### 청구항 58

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 이뇨제, 칼슘 채널 차단제, 알파 차단제, 신경계 억제제, 혈관확장제, 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제ARB), 베타 차단제(BB), 또는 이들의 조합을 포함하는 항고혈압제로 치료하고 있지 않는, 방법.

### 청구항 59

제1항, 제2항 및 제4항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 정상칼륨혈증인, 방법.

### 청구항 60

고혈압 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고혈압을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법.

### 청구항 61

고혈압 치료를 필요로 하는 심부전 환자에서 고혈압을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법.

### 청구항 62

고혈압 치료를 필요로 하는 2형 당뇨병 환자에서 고혈압을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 치료 방법.

### 청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제가 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머인, 방법.

### 청구항 64

제60항 및 제63항에 있어서, 상기 환자가 심부전 및 2형 당뇨병을 추가로 앓는, 방법.

### 청구항 65

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 만성 신장병을 추가로 앓는, 방법.

### 청구항 66

제62항 또는 제63항에 있어서, 상기 환자가 심부전을 추가로 앓는, 방법.

### 청구항 67

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여 5, 6, 7, 8 mmHg만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 68

제60항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 mmHg 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

#### 청구항 69

제60항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6 mmHg만큼 감소되는, 방법.

#### 청구항 70

제60항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 mmHg 또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

#### 청구항 71

제60항 내지 제66항, 및 제 68항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여 적어도 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 그 초과%만큼 감소되는, 방법.

#### 청구항 72

제60항 내지 제68항, 제70항, 및 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 적어도 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% 또는 그 초과%만큼 감소되는, 방법.

#### 청구항 73

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증의 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 상기 환자의 혈청 크레아틴 수준에서의 감소를 관찰하는 단계로서, 상기 감소가 상기 환자의 신장 기능의 증가 또는 안정화를 나타내는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 74

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증의 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

임의로 RAAS 제로는 치료되지만 상기 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간에서의 증가를 관찰하는 단계로서, 상기 증가가 상기 환자의 신장 기능의 증가 또는 안정화를 나타내는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 75

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증의 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

임의로 RAAS 제로는 치료되지만 상기 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율에서의 증가를 관찰하는 단계로서, 상기 증가가 상기 환자의 신장 기능의 증가 또는 안정화를 나타내는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 76

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증의 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 단계; 및

상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 추정된 사구체 여과율(eGFR)과 비교하여 eGFR의 증가 또는 안정화를 관찰하는 단계로서, 상기 증가 또는 안정화가 환자의 신장 기능의 증가 또는 안정화를 나타내는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 77

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 만성 신장병의 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 상기 환자의 혈청 크레아틴 수준을 감소시켜서 상기 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 78

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 만성 신장병의 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 상기 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간을 증가시켜서 상기 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 79

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 만성 신장병의 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 상기 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율을 증가시켜서 상기 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 80

유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 만성 신장병의 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은,

유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 추정된 사구체 여과율(eGFR)과 비교하여 eGFR을 증가 또는 안정화시켜서 상기 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 단계를 포함하는, 치료 방법.

#### 청구항 81

제73항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제가 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머인, 방법.

#### 청구항 82

제77항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 고칼륨혈증의 치료를 필요로 하는 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

#### 청구항 83

제1항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료 기간이 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52주 또는 그 초과의 주인, 방법.

**청구항 84**

제1항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 약  $15 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  내지 약  $44 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ 의 기준선 추정된 사구체 여과 속도(eGFR)을 갖는, 방법.

**청구항 85**

제1항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제로 치료한 후 상기 환자의 eGFR이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 eGFR과 현저히 상이하지 않은, 방법.

**청구항 86**

제1항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 eGFR이, 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 eGFR과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 그 초과의 치료 후에 증가하는, 방법.

**청구항 87**

제86항에 있어서, 상기 칼륨 결합제로 치료한 후 상기 환자의 eGFR이, 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 eGFR과 비교하여 적어도  $4, 5, 6 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$  또는 그 초과만큼 증가하는, 방법.

**청구항 88**

제1항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 혈청 칼륨 수준이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 혈청 칼륨 수준과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과 후에 감소되는, 방법.

**청구항 89**

제1항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 소변 알부민:크레아틴 비(ACR)가 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 소변 ACR과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 그 초과의 치료 후에 현저히 상이하지 않은, 방법.

**청구항 90**

제60항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 및 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 및 이완기 혈압과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과의 치료 후에 감소되는, 방법.

**청구항 91**

제90항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여  $5, 6, 7, 8 \text{ mmHg}$  또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

**청구항 92**

제90항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여  $9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 \text{ mmHg}$  또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

**청구항 93**

제90항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6 mmHg만큼 감소되는, 방법.

**청구항 94**

제90항 또는 제92항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여  $7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 \text{ mmHg}$  또는 그 초과만큼 감소되는, 방법.

**청구항 95**

제90항, 및 제92항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 수축기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 수축기 혈압과 비교하여 적어도 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12% 또는 그 초과%만큼 감소되

는, 방법.

### 청구항 96

제90항 내지 제92항, 제94항, 및 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 이완기 혈압이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 이완기 혈압과 비교하여 적어도 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15% 또는 그 초과%만큼 감소되는, 방법.

### 청구항 97

제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 혈청 알도스테론 수준이 상기 칼륨 결합제로 치료하기 전 상기 환자의 혈청 알도스테론 수준과 비교하여 4주 또는 그 초과의 치료 후에 감소되는, 방법.

### 청구항 98

제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량의 칼륨 결합제가 60 g의 최대 일일 허용 용량까지 포함되는, 방법.

### 청구항 99

제98항에 있어서, 상기 유효량의 칼륨 결합제가 10 g 내지 60 g의 일일 용량으로 포함되는, 방법.

### 청구항 100

제98항에 있어서, 상기 유효량의 칼륨 결합제가 18 g 내지 40 g의 일일 용량으로 포함되는, 방법.

### 청구항 101

제1항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자의 혈청 칼륨 수준이 정상 범위에서 유지되도록 상기 용량이 조정되는, 방법.

### 청구항 102

제35항 내지 제59항, 제63항 내지 제72항, 및 제81항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 염 형태인, 방법.

### 청구항 103

제102항에 있어서, 상기 염 형태가 나트륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

### 청구항 104

제103항에 있어서, 상기 염 형태가 상기 칼슘 염 형태를 포함하는, 방법.

### 청구항 105

제102항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 선형 폴리올로 안정화되는, 방법.

### 청구항 106

제105항에 있어서, 상기 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머가 소르비톨로 안정화되는, 방법.

### 청구항 107

제1항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서, 칼륨 결합제, 또는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 환자에서 장기간 내약성(tolerability)을 나타내는, 치료 방법.

### 청구항 108

제1항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오

로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 상기 환자에서 장기간 안전성을 나타내는, 방법.

#### 청구항 109

제1항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 상기 환자에서 장기간 효능을 나타내는, 방법.

#### 청구항 110

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 8주 초과 동안 매일 상기 환자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 111

제1항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 칼륨 결합제, 또는 상기 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머가 1년 초과 동안 매일 상기 환자에게 투여되는, 방법.

#### 청구항 112

제1항 내지 제51항, 제53항 내지 제55항, 및 제59항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 유효량의 RAAS 제로 치료되거나 추가로 치료되고, 상기 RAAS 제가 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 알도스테론 길항제(AA), 알도스테론 합성효소 억제제, 또는 이들의 조합인, 방법.

#### 청구항 113

제112항에 있어서, 상기 RAAS 제가 ACE 억제제, ARB, 또는 이들의 조합인, 방법.

#### 청구항 114

제112항 또는 제113항에 있어서, 상기 유효량의 RAAS 제가 최대 일일 허용 용량까지로 포함되는, 방법.

#### 청구항 115

제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 RAAS 제가 포시노프릴, 라미프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 트란도라프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 에프로사탄, 올메사탄, 로사탄, 텔미사탄, 발사탄, 칸데사탄, 이르베사탄, 아질사탄 메독소밀, 스피로노락톤, 에플레레논, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

#### 청구항 116

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 포시노프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 40 mg/일인, 방법.

#### 청구항 117

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 라미프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 20 mg/일인, 방법.

#### 청구항 118

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 캡토프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 300 mg/일인, 방법.

#### 청구항 119

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 리시노프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 40 mg/일인, 방법.

#### 청구항 120

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 트란도라프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 4 mg/일인, 방법.

#### 청구항 121

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 모엑시프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 30 mg/일인, 방법.

**청구항 122**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 퀴나프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 80 mg/일인, 방법.

**청구항 123**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 에날라프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 40 mg/일인, 방법.

**청구항 124**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 베나제프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 40 mg/일인, 방법.

**청구항 125**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 페린도프릴을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 8 mg/일인, 방법.

**청구항 126**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 에프로사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 800 mg/일인, 방법.

**청구항 127**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 올메사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 40 mg/일인, 방법.

**청구항 128**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 로사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 100 mg/일인, 방법.

**청구항 129**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 텔미사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 80 mg/일인, 방법.

**청구항 130**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 발사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 320 mg/일인, 방법.

**청구항 131**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 칸데사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 32 mg/일인, 방법.

**청구항 132**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 이르베사탄을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 300 mg/일인, 방법.

**청구항 133**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 아질사탄 메독소밀을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 80 mg/일인, 방법.

**청구항 134**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 스피로노락톤을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 200 mg/일인, 방법.

**청구항 135**

제115항에 있어서, 상기 RAAS 제가 에플레레논을 포함하고, 상기 최대 일일 허용 용량이 50 mg/일인, 방법.

**청구항 136**

제1항 내지 제55항, 및 제59항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자가 유효량의 베타-아드레날린 차단제로 추가로 치료받고 있는, 방법.

**청구항 137**

제136항에 있어서, 상기 베타-아드레날린 차단제가 베타솔롤, 비소프롤롤, 아테놀롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 메토프롤롤, 에스몰롤, 아세부톨롤, 프로프라놀롤, 나돌롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 소탈롤, 티몰롤, 카르테올롤, 펜부톨롤, 편돌롤, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 일반적으로 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압(HTN)을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 만성 신장병(CKD) 또는 II형 당뇨병(T2DM)을 임의로 추가로 앓는, 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 신장병을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법으로서, 상기 환자가 CKD, T2DM, 또는 HTN을 앓으며 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법들은, 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하여, 환자의 혈압을 낮추고/낮추거나 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 것을 포함할 수 있다.

#### 배경 기술

[0002] 정상적인 신장 기능은 칼륨 항상성 유지에 대해서 중요하다. 칼륨 항상성을 유지하는 신장의 능력은, 알도스테론의 정상적인 생산, 원위(distal) 신장단위로의 나트륨 전달 및 곁질 집합관에서의 적절한 나트륨-칼륨 교환을 포함하는 여러 인자에 따른다(Palmer, B.F., N. Engl. J. Med. 2004, 351:585-92). 이러한 인자들 중에서, 알도스테론 생성 및 작용은 혈압, 혈액량 및 심혈관 기능을 조절하는 조절 구성요소의 기초가 되는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS)에 의해 밀접하게 조절된다. 따라서 알도스테론 생성 및 기능을 제한하도록 설계된 RAAS 억제는 고혈압, 당뇨, 만성 신장병 및 심부전에 대한 중요한 치료 전략이다. 여러 연구는 안지오텐신 수용체 차단제ARB, 예컨대 로사탄 또는 이르베사탄의 신장 보호 효과를 입증(Brenner, B.M. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 345:861-869; de Zeeuw, D. et al. Kidney Int. 2004, 65:2309-2320; Miao, Y. et al., Diabetologia 2010; Lewis, E.J. et al., N. Engl. J. Med. 2001, 345:851-860; Atkins, R.C. et al., Am. J. Kidney Dis. 2005, 45:281-287)한 반면, 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI) 또는 ARB 치료에 추가된 알도스테론 길항제(스피로노락톤 또는 에플레레논)를 사용한 RAAS의 이중 차단을 이용하는 연구는 심부전 또는 후-심근경색 환자에서 심혈관 종점률을 실질적으로 감소시키는 것으로 밝혀졌다(Pitt, B. et al., N. Engl. J. Med. 1999, 341:709-717; Pitt, B., Molecular & Cellular Endocrinol. 2004, 217:53-58; Zannad, F. et al., European J. Heart Failure 2010).

[0003] RAAS 억제제의 입증된 임상 이점에도 불구하고, 상기 약물의 기본 작용 방식은 신장 세관(tubule)에서 나트륨이 칼륨으로 교환되는 것을 방해한다. 결과적으로, 칼륨 보유는  $> 5.0 \text{ mEq/L}$ 의 혈청 칼륨 값으로 정의된 고칼륨혈증을 촉진시킬 수 있다. 이것은 특히, 만성 신장병 및 일반적인 공존이환(co-morbidity), 예컨대 고혈압, 당뇨병 및 심부전으로부터 비롯되는 감소된 신장 기능을 갖는 환자에서 문제가 된다. 이 상황에서, RAAS 억제 및 감소된 신장 기능의 조합은 초기(nascent) 포지티브 칼륨 균형을 악화시키고 고칼륨혈증 사건을 유발시킬 수 있다. RAAS 억제제 용량에서의 감소 또는 중단은, 환자에서 RAAS 억제제의 이점을 박탈하는 비정상적으로 높아진 혈청 칼륨 수준을 보이는 RAAS 억제제를 섭취한 환자에서 일반적으로 일어난다. 따라서, 환자에서 혈압을 조절하고 고칼륨혈증을 치료할 필요가 있다.

#### 발명의 내용

#### 과제의 해결 수단

[0004] 본 발명의 한 측면은, 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 상기 방법은, 필요로 하는 환자의 혈청 칼륨을 정상적인 범위로 조절하는 유효량의 약물을 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은, 치료 2일 이내, 및 특히 만성 투여로, 및 추가로 적어도 1개월, 더욱 구체적으로 적어도 3개월, 바람직하게는 적어도 6개월 및 더욱 바람직하게는 적어도 9개월의 기간에 걸쳐 만성 투여로, 필요로 하는 환자의 혈청 칼륨을 정상 범위로 조절하는 유효량의 약물을 투여하는 것을 포함한다. 더욱 구체적으로, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제, 예컨대 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0005]

본 발명의 또 다른 측면은, 유효량의 칼륨 결합제를 고칼륨혈증 또는 단백뇨를 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 칼륨 결합제가 폴리머인 경우에, 상기 폴리머는 지방족 가교된 양이온 교환 폴리머, 및 상기 폴리머의 5몰% 내지 15몰%로 포함되는 가교제를 포함한다.

[0006]

또 다른 측면은, 유효량의 칼륨 결합제를 고칼륨혈증 또는 단백뇨를 앓는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압 치료를 필요로 하는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 칼륨 결합제가 폴리머인 경우에, 상기 폴리머는 폴리스티렌 양이온 교환 폴리머 이외의 가교된 양이온 교환 폴리머를 포함하고, 5몰% 내지 12몰%의 가교제를 포함한다.

[0007]

또 다른 측면은, 고혈압 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 상기 환자는 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료되고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여 환자의 혈청 칼륨을 정상 범위로 조절하는 것을 포함한다.

[0008]

추가 측면은, 고혈압 치료를 필요로 하는 심부전 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 상기 환자는 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료되고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여 환자의 혈청 칼륨을 정상 범위로 조절하는 것을 포함한다.

[0009]

더욱 또 다른 측면은, 고혈압 치료가 필요한 2형 당뇨병 환자에서 고혈압을 치료하는 방법이다. 상기 환자는 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료되고, 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여 환자의 혈청 칼륨을 정상 범위로 조절하는 것을 포함한다.

[0010]

더욱 추가의 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)로 치료하기 전 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 환자의 혈청 크레아틴 수준을 감소시켜서, 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시키는 것을 포함한다.

[0011]

본 발명의 또 다른 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 주사하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간을 증가시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0012]

추가 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 방법은, 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율을 증가시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0013]

더욱 다른 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 추정된 사구체 여과율(eGFR)과 비교하여 eGFR을 증가시키거나 안정화시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0014]

또 다른 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 환자의 혈청 크레아틴 수준을 감소시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0015]

추가 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않은 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간을 증가시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0016]

더욱 또 다른 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않은 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율을 증가시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0017]

또 다른 측면은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합제(예를 들어, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)를 상기 환자에게 투여하여, 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 추정된 사구체 여과율(eGFR)과 비교하여 eGFR을 증가시키거나 안정화시켜서 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 포함한다.

[0018]

다른 과제 및 특성은 이하에서 부분적으로 자명해질 것이고 부분적으로 나타날 것이다.

### 도면의 간단한 설명

[0019]

도 1은, 실시예 2에서 설명된 프로토콜을 사용하여 6개월 동안 치료되고  $\geq 30$ 의 임의 알부민 크레아틴 비(ACR) 및  $>300$ 의 ACR, 및 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 갖는 환자에 대한, 치료 시간에 대한 mEq/L의 임상 시험 혈청 칼륨 농도의 그래프이다.

도 2는, 실시예 2에서 설명된 프로토콜을 사용하여 6개월 동안 치료되고  $\geq 30$ 의 임의 알부민 크레아틴 비(ACR) 및  $>300$ 의 ACR, 및 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 갖는 환자에 대한, 치료 시간에 대한 mmHg의 수축기 혈압(SBP)의 그래프이다.

도 3은, 실시예 2에서 설명된 프로토콜을 사용하여 6개월 동안 치료되고  $\geq 30$ 의 임의 알부민 크레아틴 비(ACR) 및  $>300$ 의 ACR, 및 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 갖는 환자에 대한, 치료 시간에 대한 mmHg의 이완기 혈압(DBP)의 그래프이다.

도 4는, 실시예 2에서 설명된 프로토콜을 사용하여 6개월 동안 치료되고  $\geq 30$ 의 임의 알부민 크레아틴 비(ACR) 및  $>300$ 의 ACR, 및 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 갖는 환자에 대한, 치료 시간에 대한 mg/g의 소변 ACR의 그래프이다.

도 5는, 실시예 2에서 설명된 프로토콜을 사용하여 6개월 동안 치료되고  $\geq 30$ 의 임의 알부민 크레아틴 비(ACR) 및  $>300$ 의 ACR, 및 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 갖는 환자에 대한, 치료 시간에 대한 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR의 그래프이다.

도 6은, 실시예 2에서 설명된 12개월 동안 치료된, 준비 기간(run-in period)없이 시험된 RAAS 억제제의 안정한 용량에 대한 고칼륨혈증을 이미 앓고 있는 환자의 코호트에 대한, 치료 기간에 대한 eGFR의 그래프이다. 도 6 내지 9에 대해, 기준선(BL), 1개월(M1), 2개월(M2), 6개월(M6) 및 12개월(M12)에서 데이터가 주어져 있다.

도 7은, 실시예 2에서 설명된 12개월 동안 치료된, 준비 기간 없이 시험된 RAAS 억제제의 안정한 용량에 대한 고칼륨혈증을 이미 앓고 있는 환자의 코호트에 대한, 치료 시간에 대한 혈청 칼륨의 그래프이다.

도 8은, 실시예 2에서 설명된 12개월 동안 치료된, 준비 기간없이 시험된 RAAS 억제제의 안정한 용량에 대한 고칼륨혈증을 이미 앓고 있는 환자의 코호트에 대한, 치료 시간에 대한 소변 ACR의 그래프이다.

도 9는 실시예 2에서 설명된 12개월 동안 치료된, 준비 기간없이 시험된 RAAS 억제제의 안정한 용량에 대한 고칼륨혈증을 이미 앓고 있는 환자의 코호트에 대한, 치료 시간에 대한 수축기 및 이완기 혈압의 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020]

만성으로 또는 급성으로 나타날 수 있는 고칼륨혈증은, 생명을 위협하는 심장 부정맥 및 급작스런 사망을 포함하는 심각한 의학적 합병증을 초래할 수 있다. 고칼륨혈증은 5.0 초과의, 리터 당 밀리당량(mEq/L)의 혈청 칼륨

수준 또는 혈액 내 칼륨으로 전형적으로 정의된다. 적절한 내지 중증의 고칼륨혈증으로 정의되는 5.5 mEq/L 이상의 혈청 칼륨 수준을 나타내는 환자는, 독립적인 연구에서 24시간 내 사망율에서 10배 증가를 나타내는 것으로 확인되었다. 고칼륨혈증은, 칼륨을 배출시키는 환자 신장의 능력이 손상된 만성 신장병 또는 CKD를 앓는 환자에서 가장 빈번하게 나타난다. 혈청 칼륨 수준에 대한 정상 범위는 약 3.8 mEq/L 내지 5.0 mEq/L이다.

[0021] 칼륨 결합제는 위장관으로부터 칼륨을 제거하고 혈청 칼륨 수준을 감소시키며 고칼륨혈증을 치료할 수 있다. 구체적으로, 칼륨 결합 폴리머는 위장관으로부터 칼륨을 제거하고 혈청 칼륨 수준을 감소시킬 수 있다(미국 특허 번호 7,566,799). 다양한 연구는, 혈청 칼륨 수준에서의 증가가 알도스테론 수준을 증가시키고 혈청 칼륨 수준에서의 감소가 알도스테론 수준을 감소시킴을 보여준다(T. Himathongkam, et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975, 41(1):153-159). 이러한 연구는 혈청 칼륨 수준에서의 작은 증가 또는 감소가 알도스테론 수준에서 더욱 큰 변화를 초래할 수 있음을 보여주었다. 추가로, 다른 연구는 칼륨 흡수에서의 증가가 혈압을 감소시킬 수 있음을 보여준다(He, F.J., et al., Hypertension 2005, 45:571-574). 환자에서 혈청 칼륨 수준을 낮추면 또한 혈압이 낮아짐이 현재 발견되었고 이는 임상적으로 관찰되었다. 혈청 칼륨을 낮추는 것이 칼륨 결합 폴리머의 의도된 주요한 이점이었다는 것을 고려하면, 이 발견은 예상되지 못하였다. 신장 손상, 고칼륨혈증 및 고혈압을 앓는 환자가 증가된 이환 및 사망의 큰 위험에 있다는 점을 고려하면, 칼륨 결합 폴리머를 사용하여 칼륨 및 혈압을 낮추는 것은 이러한 환자에서 유익하다. 혈압 저하는 또한 고혈압을 앓는 그러한 공존이 환없는 환자에서 유익하다.

[0022] 칼륨 결합제는 칼륨을 결합시키는 제제일 수 있다. 한 부류의 칼륨 결합제는 칼륨 결합 폴리머이다. 가교된 양이온 교환 폴리머를 포함하는 다양한 칼륨 결합 폴리머가 본원에서 설명된 방법에 사용될 수 있다. 칼륨 결합제는 또한 제올라이트, 예컨대 지르코늄 실리케이트 또는 지르코늄 게르마네이트 분자 체일 수 있다.

[0023] 본원에서 설명된 방법에 유용한 가교된 양이온 교환 폴리머는 실질적으로 구형 입자 형태이다. 본원에서 사용된 용어 "실질적으로"는, 약 1.0 내지 약 2.0의 평균 종횡(aspect) 비를 갖는 대체로 둥근 입자를 의미한다. 종횡 비는 입자의 최소 직선 치수에 대한 입자의 최대 직선 치수의 비이다. 종횡 비는 당업자에 의해 용이하게 측정될 수 있다. 이 정의는, 이 정의에 의해 1.0의 종횡 비를 갖는 구형 입자를 포함한다.

[0024] 입자는 약 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8 또는 2.0의 평균 종횡 비를 가질 수 있다. 입자는 확대하여 관찰하였을 때 둑글거나 타원형일 수 있는데, 이 때 시야 범위는 입자 직경의 적어도 두 배이다.

[0025] 가교된 양이온 교환 폴리머 입자는 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는다. 구체적인 범위는, 가교된 양이온 교환 입자가 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ , 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ , 또는 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 125  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는 경우이다. 다른 범위는 약 35  $\mu\text{m}$  내지 약 150  $\mu\text{m}$ , 약 35  $\mu\text{m}$  내지 약 125  $\mu\text{m}$ , 또는 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 125  $\mu\text{m}$ 를 포함한다. 평균 직경, 분포 등을 포함하는 입자 크기는 당업자에게 공지된 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 미국 약전(USP) <429>는 입자 크기를 측정하는 방법을 개시하고 있다.

[0026] 다양한 가교된 양이온 교환 폴리머 입자는 또한 약 4 부피% 미만의, 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 구체적으로, 약 2 부피% 미만의, 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 더욱 구체적으로 약 1 부피% 미만의, 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 및 훨씬 더욱 구체적으로, 약 0.5 부피% 미만의, 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자를 갖는다. 다른 경우에, 구체적인 범위는 약 4 부피% 미만의, 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 2 부피% 미만의, 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 1 부피% 미만의, 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 0.5 부피% 미만의, 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 2 부피% 미만의, 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 1 부피% 미만의, 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 약 1 부피% 미만의, 약 40  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자; 또는 약 0.5 부피% 미만의, 약 40  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자이다.

[0027] 가교된 양이온 교환 폴리머는, 입자의 약 5 부피% 이하가 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경(즉,  $D(0.05) < 30 \mu\text{m}$ )을 가지며, 입자의 약 5 부피% 이하가 약 250  $\mu\text{m}$  초과의 직경(즉,  $D(0.05) > 250 \mu\text{m}$ )을 가지며, 입자의 적어도 약 50 부피%가 약 70 내지 약 150  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 갖는 입자 크기 분포를 가질 수 있다.

[0028] 가교된 양이온 교환 폴리머의 입자 분포는 거리(span)로 설명될 수 있다. 입자 분포의 거리는  $(D(0.9)-D(0.1))/D(0.5)$ 로 정의되는데, 여기서  $D(0.9)$ 는 입자의 90%가 이 값 미만의 직경을 갖는 값이고,  $D(0.1)$ 은 입자의 10%가 이 값 미만의 직경을 갖는 값이고,  $D(0.5)$ 는 입자의 50%가 이 값을 초과하는 직경을 가지며 입자의 50%가 레이저 회절로 측정된 이 값 미만의 직경을 갖는 값이다. 입자 분포 거리는 전형적으로 약 0.5 내지 약 1, 약 0.5 내지 약 0.95, 약 0.5 내지 약 0.90, 또는 약 0.5 내지 약 0.85이다. 입자 크기 분포는 덴마크 GEA

니로로부터 입수 가능한 니로 방법 번호 A 8 d(2005년 9월 개정됨)를 사용하여 측정될 수 있다.

[0029] 가교된 양이온 교환 폴리머가 보유할 수 있는 또 다른 바람직한 특성은, 약 10,000 Pa·s 내지 약 1,000,000 Pa·s, 약 10,000 Pa·s 내지 약 800,000 Pa·s, 약 10,000 Pa·s 내지 약 600,000 Pa·s, 약 10,000 Pa·s 내지 약 500,000 Pa·s, 약 10,000 Pa·s 내지 약 250,000 Pa·s, 또는 약 10,000 Pa·s 내지 약 150,000 Pa·s, 약 30,000 Pa·s 내지 약 1,000,000 Pa·s, 약 30,000 Pa·s 내지 약 500,000 Pa·s, 또는 약 30,000 Pa·s 내지 약 150,000 Pa·s의, 수화되고 침전되는 경우의 점도이고, 상기 점도는  $0.01 \text{ sec}^{-1}$ 의 전단율에서 측정된다. 이 점도는 폴리머를 약간 과량의 모의된 장액(USP <26>에 따른)과 완전히 혼합시키고, 이 혼합물을 37°C에서 3일 동안 침전시키고, 침전된 습식 폴리머로부터 유리 액체를 경사분리시켜서 제조된 습식(wet) 폴리머를 사용하여 측정된다. 이 습식 폴리머의 정상 상태 전단 점도는, 볼린(Bohlin) VOR 레오미터(영국 말번에 소재한 말번 인스트루먼츠 엘티디.(Malvern Instruments Ltd.)로부터 입수 가능함) 또는 평행판 기하구조(15 mm 직경의 상부 판, 30 mm 직경의 하부 판, 및 1 mm의 판 사이의 갭)를 갖는 등가장치 및 37°C에서 유지된 온도를 사용하여 측정될 수 있다.

[0030] 가교된 양이온 교환 폴리머는 약 150 Pa 내지 약 4000 Pa, 약 150 Pa 내지 약 3000 Pa, 약 150 Pa 내지 약 2500 Pa, 약 150 Pa 내지 약 1500 Pa, 약 150 Pa 내지 약 1000 Pa, 약 150 Pa 내지 약 750 Pa, 또는 약 150 Pa 내지 약 500 Pa, 약 200 Pa 내지 약 4000 Pa, 약 200 Pa 내지 약 2500 Pa, 약 200 Pa 내지 약 1000 Pa, 또는 약 200 Pa 내지 약 750 Pa의 수화 및 침전 항복 응력을 추가로 가질 수 있다. 동적 응력 스윕(sweep) 측정(즉, 항복 응력)은 당업자에게 공지된 방식으로 레올로지카(Rheologica) 스트레스테크(STRESSTECH) 레오미터(스웨덴 룬드에 소재한 레올로지카 인스트루먼츠 에이비(Rheologica Instruments AB)로부터 입수 가능함) 또는 등가 장치를 사용하여 실시될 수 있다. 이 레오미터는 또한 평행판 기하구조(15 mm 직경의 상부판, 30 mm 직경의 하부판, 및 1 mm의 판 사이의 갭)를 가지며, 온도는 37°C에서 유지된다. 두 개의 통합 기간을 갖는 1 Hz의 일정 주파수가 사용될 수 있는 반면, 전단 응력은 1에서  $10^4 \text{ Pa}$ 까지 증가한다.

[0031] 본원에서 설명된 방법에 유용한 가교된 양이온 교환 폴리머는 또한 건조 분말 형태인 경우에 바람직한 압축성 및 벌크 밀도를 갖는다. 건조된 형태인 가교된 양이온 교환 폴리머 입자의 일부는 약 0.8 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.5 g/cm<sup>3</sup>, 약 0.82 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.5 g/cm<sup>3</sup>, 약 0.84 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.5 g/cm<sup>3</sup>, 약 0.86 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.5 g/cm<sup>3</sup>, 약 0.8 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2 g/cm<sup>3</sup>, 또는 약 0.86 g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2 g/cm<sup>3</sup>의 벌크 밀도를 갖는다. 벌크 밀도는 환자로 투여하는데 필요한 가교된 양이온 교환 폴리머의 부피에 영향을 미친다. 예를 들어, 더욱 높은 벌크 밀도는, 더욱 적은 부피가 동일한 그램 수의 가교된 양이온 교환 폴리머를 제공할 것임을 의미한다. 이러한 적은 부피는, 환자가 이들이 더욱 적은 부피 때문에 더욱 적은 양을 섭취함을 인식하게 함으로써 환자 순응성을 개선시킬 수 있다.

[0032] 건조된 형태의 가교된 양이온 교환 폴리머의 입자로 구성된 분말은 약 3 내지 약 15, 약 3 내지 약 14, 약 3 내지 약 13, 약 3 내지 약 12, 약 3 내지 약 11, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 13, 또는 약 5 내지 약 11의 압축 지수를 갖는다. 이 압축 지수는 100 \* (TD-BD)/TD로 정의되는데, 여기서 BD 및 TD는 각각 벌크 밀도 및 탭(tap) 밀도이다. 벌크 밀도 및 탭 밀도의 측정 과정은 실시예 3에서 이하에 설명되어 있다. 또한, 분말 형태의 양이온 교환 폴리머는 고칼륨혈증을 치료하는데 통상적으로 사용된 폴리머보다 더욱 용이하게 그 최소 부피로 침전된다. 이에 의해서 벌크 밀도의 약 3% 내지 약 14%, 약 3% 내지 약 13%, 약 3% 내지 약 12%, 약 3% 내지 약 11%, 약 3% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 14%, 약 5% 내지 약 12%, 또는 약 5% 내지 약 10%까지, 벌크 밀도와 탭 밀도(설정된 횟수로 탭핑시킨 후에 측정된 분말 밀도)가 차이나게 된다.

[0033] 일반적으로 입자 형태의 칼륨 결합 폴리머는 위장관으로부터 흡수되지 않는다. 용어 "비흡수된" 및 그 문법적 등가물은, 투여된 폴리머의 전량이 흡수되지 않음을 의미하도록 의도되지 않는다. 특정량의 폴리머가 흡수될 수 있을 것으로 예상된다. 구체적으로, 폴리머의 약 90% 또는 그 초과가 흡수되지 않으며, 더욱 구체적으로 약 95% 또는 그 초과가 흡수되지 않으며, 훨씬 더욱 구체적으로 약 97% 또는 그 초과가 흡수되지 않으며, 가장 구체적으로는 폴리머의 약 98% 또는 그 초과가 흡수되지 않는다.

[0034] 위장관으로 대표되는 생리학적 등장성 완충제 내에서 칼륨 결합 폴리머의 팽창 비는 전형적으로 약 1 내지 약 7, 구체적으로 약 1 내지 약 5, 더욱 구체적으로는 약 1 내지 약 3, 및 더욱 구체적으로는 약 1 내지 약 2.5이다.

[0035] 가교된 양이온 교환 폴리머는 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2.5 미만, 또는 약 2 미만의 팽창 비를 가질 수 있다. 본원에서 사용된 "팽창 비"는, 수성 환경 중에서 평형화되었을 때 다른 비용매화된 가교된 폴리머 1

그램에 의해 흡수된 용매 그램 수를 지정한다. 소정 폴리머에 대해 팽창의 1회 초과 측정이 실시된 경우에, 측정치의 평균이 팽창 비인 것으로 간주된다. 폴리머 팽창은 또한 용매 흡수 시 다른 비용매화된 폴리머의 중량% 증가에 의해서 계산될 수 있다. 예를 들어, 1의 팽창 비는 100%의 폴리머 팽창에 상응한다.

[0036] 유리한 표면 형태를 갖는 가교된 양이온 교환 폴리머는 실질적으로 매끄러운 표면을 갖는 실질적으로 구형 입자 형태의 폴리머이다. 실질적으로 매끄러운 표면은, 여러 상이한 표면 특성(feature) 위로 및 여러 상이한 입자 위로 랜덤하게 측정된 표면 특성의 최고점에서 최저점까지의 평균 거리가 약 2  $\mu\text{m}$  미만, 약 1  $\mu\text{m}$  미만, 또는 약 0.5  $\mu\text{m}$  미만인 표면이다. 전형적으로, 표면 특성의 최고점과 최저점 사이의 평균 거리는 약 1  $\mu\text{m}$  미만이다.

[0037] 표면 형태는, 거칠기를 측정하기 위한 것들을 포함하는 여러 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 거칠기는 표면 텍스쳐의 척도이다. 이것은 이상적인 표면 형태로부터 실제 표면의 수직 편차에 의해서 정량된다. 이러한 편차가 크면 표면이 거칠고; 편차가 작으면 표면이 매끄럽다. 거칠기는 측정된 표면의 고 주파수, 단 파장 성분인 것으로 전형적으로 간주된다. 예를 들어, 거칠기는 접촉식 또는 비접촉식 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 접촉식 방법은 표면을 가로질러 측정용 철필(stylus)을 드래깅시키는 것을 포함한다; 이 장치는 프로필로미터(profilometer) 및 원자간력 현미경(AFM)을 포함한다. 비접촉식 방법은 간섭법(interferometry), 공초점(confocal) 현미경검사, 전기 정전용량 및 전자 현미경검사를 포함한다. 이러한 방법은 문헌(Chapter 4: Surface Roughness and Microtopography by L. Mattson in Surface Characterization, ed. by D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O. Hunderi, Wiley-VCH, 1997)에 더욱 상세하게 설명되어 있다.

[0038] 3차원 측정에 대해, 프로브는 표면 상의 2차원 영역 위로 스캔하도록 명령받는다. 데이터 점 사이의 공간은 둘 모두의 방향에서 동일하지 않을 수 있다. 이와 관련하여, 표면의 측면 뷰가 얻어질 수 있고 표면의 고저(relief)가 측정될 수 있다.

[0039] 표면 거칠기는 다수 방식으로 조절될 수 있다. 예를 들어, 더욱 매끄러운 표면을 갖는 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트) 입자를 제조하기 위한 3개의 방법이 실시될 수 있다. 제1 방법은, 모노머 및 폴리머 생성물에 대해 허용되는 용매인 용매를 포함시키는 것이었다. 제2 방법은, 염 제거(salting out) 공정에 의해서 수성 상 중에서 유기 상의 용매화를 감소시키는 것이었다. 제3 방법은 출발 폴루오로아크릴레이트 모노머의 소수성을 증가시키는 것이었다.

[0040] 고칼륨혈증의 만성 치료를 위한 투여 계획은, 특히 g 양으로 흡수되는 가교된 양이온 교환 폴리머에 대한 환자에 의한 순응성을 증가시킬 수 있다. 본 발명은 또한 가교된 지방족 카복실산 폴리머, 및 바람직하게는 선형 폴리올로 안정화된 그러한 폴리머의 염인 칼륨 결합제로, 칼륨 제거를 필요로 하는 포유동물로부터 칼륨을 만성적으로 제거하는, 및 특히 고칼륨혈증을 만성적으로 치료하는 방법으로서, 상기 폴리머가 실질적으로 구형 입자 형태인, 치료 방법에 관한 것이다.

[0041] 따라서, 본 발명은, 유효량의 칼륨 결합제를 고혈압 또는 고칼륨혈증 또는 신장병 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하여, 상기 환자에서 상기 질병들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 고혈압 및 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 질병들을 치료하는 방법에 관한 것이다. 특히 또한, 본 발명은 신장병 및 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 질병들을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0042] 여기서 설명된 방법에서, 칼륨 결합제는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머일 수 있다.

[0043] 고혈압 또는 신장병을 치료하는 방법은 칼륨 결합제의 만성 투여를 포함할 수 있다. 상기 칼륨 결합제는 환자에서 장기간 내약성(tolerability), 장기간 안전성, 및/또는 장기간 효능을 나타낸다. 상기 장기간 내약성, 장기간 안전성 및 장기간 효능은 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 또는 그 초과 주의 치료 기간에 걸쳐서 관찰된다. 치료 기간은 또한 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 그 초과일 수 있다. 특히, 칼륨 결합제는 8주 초과 동안 매일 또는 1년 초과 동안 매일 환자에게 투여될 수 있다.

[0044] 특히, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머는 환자에서 장기간 내약성, 장기간 안전성 및 장기간 효능을 나타낸다. 상기 장기간 내약성, 장기간 안전성 및 장기간 효능은 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52 또는 그 초과 주의 치료 기간에 걸쳐서 관찰된다. 치료 기간은 또한 2년, 3년, 4년, 5년, 또는 그 초과일 수 있다. 특히, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머는 8주 초과 동안 매일 또는 1년 초과 동안 매일 환자에게 투여될 수 있다.

[0045] 고혈압 및 고칼륨혈증의 치료 방법은 또한 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자 수축기 혈압과 비교하여 환자 수축기 혈압을 5, 6, 7, 8 mmHg만큼 감소, 및/또는 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 이완기 혈압과 비교하여 환자

이완기 혈압을 2, 3, 4, 5, 6 mmHg만큼 감소시킬 수 있다.

[0046] 고혈압 및 고칼륨혈증의 치료 방법은 또한 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자 수축기 혈압과 비교하여 환자 수축기 혈압을 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 mmHg 또는 그 초과만큼 감소, 및/또는 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 이완기 혈압과 비교하여 환자 이완기 혈압을 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 mmHg 또는 그 초과만큼 감소시킬 수 있다.

[0047] 고혈압 및 고칼륨혈증의 치료 방법은 또한 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자 수축기 혈압과 비교하여 환자 수축기 혈압을 적어도 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 또는 그 초과 %만큼 감소시킬 수 있고/있거나, 환자 이완기 혈압은 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 이완기 혈압과 비교하여 적어도 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 그 초과 %만큼 감소된다.

[0048] 칼륨 결합제는, 이 칼륨 결합제로 치료하기 전에 130 mmHg 초과 또는 130 내지 200 mmHg, 135 내지 200 mmHg, 140 내지 200 mmHg, 145 내지 200 mmHg, 또는 150 내지 180 mmHg 범위의 수축기 혈압을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

[0049] 칼륨 결합제는, 이 칼륨 결합제로 치료하기 전에 143 mmHg 초과, 또는 143 내지 200 mmHg 또는 143 내지 180 mmHg 범위의 수축기 혈압을 갖는 환자에게 투여될 수 있다.

[0050] 환자의 수축기 혈압은, 칼륨 결합제로 치료하는 기간의 적어도 90%에 걸쳐 130, 135 또는 140 mmHg 미만에서 유지될 수 있다. 환자의 이완기 혈압은 칼륨 결합제로 치료하는 기간의 적어도 90%에 걸쳐 80, 85 또는 90 mmHg 미만에서 유지될 수 있다.

[0051] 고혈압의 치료 방법은, 유효량의 칼륨 결합제를 고혈압 치료를 필요로 하는 심부전 환자, 2형 당뇨병 환자, 및/또는 만성 신장 환자에게 투여하는 것을 포함할 수 있고, 상기 환자는 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료된다.

[0052] 고혈압의 치료 방법은 만성 신장병, 심부전, 2형 당뇨병 또는 이들의 조합된 질병을 앓는 환자에게 투여될 수 있다.

[0053] 칼륨 결합제는 알도스테론 길항제로 치료되지 않는 환자에게 투여될 수 있다. 특히, 상기 환자는 스피로노락톤으로 치료되지 않는다.

[0054] 고혈압의 치료 방법은, 고혈압을 일으키는 또 다른 질환, 예컨대 2형 당뇨병, 만성 신장병, 만성 심부전 또는 이들의 조합된 질환을 앓지 않는 환자에게 칼륨 결합제를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 특히, 상기 환자는 2형 당뇨병을 앓지 않거나, 상기 환자는 만성 신장병(CKD)을 앓지 않는다.

[0055] 고혈압의 치료 방법은 II 급 또는 III 급 심부전(HF)을 앓지 않는 환자에게 칼륨 결합제를 투여하는 것을 포함할 수 있다.

[0056] 고혈압의 치료 방법은 또한 심부전 치료로 치료되지 않는 환자에게 칼륨 결합제를 투여하는 것을 포함할 수 있다; 상기 심부전 치료는 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제ARB), 베타 차단제(BB), 또는 이들의 조합 치료일 수 있다.

[0057] 본 발명의 치료 방법이 실시되는 환자는, 이뇨제, 칼슘 채널 차단제, 알파 차단제, 신경계 억제제, 혈관확장제, 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제ARB), 베타 차단제(BB), 또는 이들의 조합 제제를 포함하는 항고혈압제로 치료할 필요가 없다.

[0058] 본 발명의 고혈압 치료 방법은 정상칼륨혈증 환자에게 실시될 수 있다. 정상칼륨혈증 환자는 3.5 내지 5.0 mEq/L의 혈청 칼륨 수준을 갖는다.

[0059] 본 발명은, 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합 폴리머를 상기 환자에게 투여하여, 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 일반적으로 포함한다.

[0060] 본 발명은 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 만성 신장병을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 유효량의 칼륨 결합 폴리머를 상기 환자에게 투여하여, 환자의 신장 기능을 증가시키거나 안정화시키는 것을 일반적으로 포함한다.

[0061] 신장병의 치료 방법에서는, 예컨대 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 환자의 혈청 크레아틴 수준을 감소시키고; 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간을 증가시키고; 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율을 증가시키고; 및/또는 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 추정된 사구체 여과율(eGFR)과 비교하여 eGFR을 증가시키거나 안정화시킴에 의해서 환자의 신장 기능을 증가 또는 안정화시킬 수 있는 여러 방법이 있다.

[0062] 고혈압, 고칼륨혈증, 만성 신장병, 말기 신장병 등을 포함하는 이러한 치료 방법 모두에 대해, 칼륨 결합제는 칼륨 결합 폴리머일 수 있다.

[0063] 본원에서 설명된 치료 방법에 대해, 칼륨 결합 폴리머는 가교된 양이온 교환 폴리머일 수 있다.

[0064] 본원에서 설명된 치료 방법에 대해, 칼륨 결합 폴리머는 지방족 가교된 양이온 교환 폴리머일 수 있다.

[0065] 본원에서 설명된 치료 방법에 대해, 칼륨 결합 폴리머는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머일 수 있다.

[0066] 본원에서 설명된 치료 방법에 대해, 칼륨 결합제는 지르코늄 실리케이트 또는 지르코늄 게르마네이트 분자 체일 수 있다.

[0067] 본원에서 설명된 치료 방법에 대해, 칼륨 결합제는  $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ 일 수 있다.

[0068] 실시예 2에서 상술되어 있듯이, 만성 신장병(CKD) 단계 3/4을 갖는 2형 당뇨병(T2DM) 환자에서 실시된 단계 II 임상 연구는 유익하다. 모든 환자는 RAAS 억제제로 치료되고, 환자의 약 40%는 또한 심부전(HF)을 앓는다. 또한, 종점 측정치는 다양한 시점에서 기준선에서부터 달라진다. 시험은 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 최적 출발 용량(들)을 측정하기 위한 8주, 개방 표지, 랜덤화된, 용량 범위의 연구이다. 또한, 상기 연구는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 만성 사용을 지지할 1년의 안전성 데이터를 수집하기 위해서 44주의 장기간 안전성 연장 성분을 함유한다. 4.3 내지 5.0 mEq/L의 정상 혈청  $\text{K}^+$  수준을 갖는 환자들을, 이 환자들에게 필요한 최대 표지화된 용량의 로사탄 및/또는 추가 스피로노락톤이 투여되는 준비 기간에 등록시켰다. 기준선에서 5.0 mEq/L을 초과하는 혈청  $\text{K}^+$  수준을 갖는 환자는 준비 기간 없이 상기 연구에 등록시켰다(이러한 환자 일부로부터의 데이터가 도 6 내지 9에 도시되어 있다). 고칼륨혈증(혈청  $\text{K}^+ > 5.0 \text{ mEq/L}$ )의 치료를 위해, ACEI/ARB 용량 변형을 위한 혈청 칼륨 컷-오프 점 및 고칼륨혈증의 국립 신장 재단 신장병 결과 우량성 선도 지침(National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Guideline) 11 (KDOQI, 2004) 정의에 기초하여 2개의 칼륨 층을 선택하였다(총 1 = 혈청  $\text{K}^+ > 5.0 - 5.5 \text{ mEq/L}$ ; 총 2 = 혈청  $\text{K}^+ > 5.5 - < 6.0 \text{ mEq/L}$ ).

[0069] 이 단계 II 연구에, 9.5개월의 평균 지속기간 동안 치료된 총 306명의 대상자를 등록시켰다. 모든 대상자가 시험을 완료하였는데, 266명 대상자는 8주를 완료하였고, 226명 대상자는 6개월을 완료하였고, 197명 환자는 1년을 완료하였다.

[0070] 여러 중요한 관찰이 이루어질 수 있다. 중간 데이터를 살펴보면, 통계적으로 유의미한 수의 182명 환자가  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 의 알부민 크레아틴 비(ACR)를 나타냈고, 나머지는 기준선에서 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR) 및  $> 300 \text{ mg/g}$ 의 ACR을 나타냈다. 도 1에 도시되어 있듯이, 이러한 환자 모두에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서의 평균 5.27 mEq/L에서부터 24주에 평균 4.57 mEq/L로 감소되었다. ACR  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서의 평균 5.28 mEq/L에서부터 24주에 평균 4.60 mEq/L로 감소되었다. ACR  $> 300 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서의 평균 5.35 mEq/L에서부터 24주에 평균 4.65 mEq/L로 감소되었다. 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서의 평균 5.33 mEq/L에서부터 24주에 평균 4.59 mEq/L로 감소되었다.

[0071] 도 2에 도시되어 있듯이, 이러한 환자 모두에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서의 평균 154에서 24주에 평균 137로 감소되었다; ACR  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서의 평균 154에서 24주에 평균 138로 감소되었다; ACR  $> 300 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서의 평균 154에서 24주에 평균 137로 감소되었다; 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서의 평균 152에서 24주에 평균 135로 감소되었다.

[0072]

도 3에 도시되어 있듯이, 이러한 환자 모두에 대해, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서의 평균 83에서 24주에 평균 74로 감소되었다; ACR  $\geq 30$  mg/g을 갖는 환자에 대해, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서의 평균 84에서 24주에 평균 74로 감소되었다; ACR  $> 300$  mg/g을 갖는 환자에 대해, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서의 평균 86에서 24주에 평균 73으로 감소되었다; 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서의 평균 82에서 24주에 평균 73으로 감소되었다.

[0073]

도 4에 도시되어 있듯이, 모든 군 및 개별적으로 각 군(예를 들어, ACR  $\geq 30$  mg/g, ACR  $> 300$  mg/g, 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR)에서의 환자에 대해, ACR은 24주의 치료 기간에 걸쳐서 유의미하게 변화되지 않았다.

[0074]

도 5에 도시되어 있듯이, 15 내지 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 eGFR은 기준선에서의 평균 32 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>에서 24주에 평균 38 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>로 증가하였다. 이러한 환자에 대한 eGFR에서의 증가는 통계적으로 유의미하였다.

[0075]

이상에서 설명되었듯이, 도 6 내지 9에는 준비 기간 없이 시험된 안정한 용량의 RAAS 억제제가 투여되는, 이미 고칼륨혈증을 앓는 환자의 특정 코호트로부터의 데이터가 도시되어 있다. 도 6에 도시되어 있듯이, 기준선에서 46 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 이러한 환자의 eGFR의 평균은 이러한 환자에서 예상될 수 있듯이 시간에 걸쳐 감소되지 않았다. 추가 데이터는 환자의 하위집단에서, eGFR이 1년째에 증가하는 것으로 추정됨을 나타낸다. 도 7에 도시되어 있듯이, 이러한 환자의 혈청 칼륨 수준의 평균은 기준선에서의 5.3 mEq/L에서부터 12개월째에 정상 범위로 (4.6 mEq/L로) 감소되었다. 도 8에 도시되어 있듯이, 기준선에서 853 mg/g의 이러한 환자의 소변 ACR의 평균은, 임의의 다른 시점에서의 환자의 소변 ACR의 평균과 현저하게 상이하지 않았다. 도 9에 도시되어 있듯이, 이러한 환자의 수축기 혈압의 평균은 157 mmHg에서부터 134 mmHg까지 감소되었고, 이러한 환자의 이완기 혈압의 평균은 85 mmHg에서부터 77 mmHg까지 감소되었다.

[0076]

연구 결과로부터 추가 관찰이 이루어질 수 있다. 첫째로, 출발 혈청 칼륨은 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 효능을 결정하는 인자이다. 304명의 대상자에 대해 실시된 8주 치료 개시 기간의 중간 분석은, 대상자의 하부 혈청 칼륨 총(총 1: 혈청 K<sup>+</sup>  $> 5.0$  내지 5.5 mEq/L)에서의 혈청 칼륨의 대략 2배인 대상자의 상부 혈청 칼륨 총(총 2: 혈청 K<sup>+</sup>  $> 5.5$  내지 < 6.0 mEq/L)(각각 -0.90 mEq/L 대 -0.47 mEq/L)에서, 기준선에서부터 8주까지 혈청 칼륨에서 평균 감소를 보였다. 이 기준선 효과는 치료 시 제1 주 이내에 확인되었다. 둘째로, 기저 RAAS 억제제 치료는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 효능에 영향을 미치는 것으로 보이지 않는다. 셋째로, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 효능은 공존이환과 독립적인 것으로 보인다.

[0077]

칼륨 결합 폴리머는, 그 양성자화되거나 이온화된 형태의 산 기, 예컨대 설휠산, 황산, 카복실산, 포스폰산, 인산 또는 설팜산 기, 또는 이들의 조합을 함유하는 적어도 하나의 모노머 및 적어도 하나의 가교제로부터 유래한 가교된 양이온 교환 폴리머일 수 있다. 일반적으로, 본 발명에서 사용된 폴리머의 산 기의 이온화 분율은 결장 내 생리학적 pH(예를 들어, 약 pH 6.5)에서 약 75% 초과이고, 생체내에서 칼륨 결합 능력은 약 0.6 mEq/g 초과, 더욱 구체적으로는 약 0.8 mEq/g 초과 및 훨씬 더 구체적으로는 약 1.0 mEq/g 초과이다. 일반적으로, 산 기의 이온화는 결장의 생리학적 pH(예를 들어, 약 pH 6.5)에서 약 80% 초과이고, 더욱 구체적으로는 약 90% 초과이고, 가장 구체적으로는 약 100%이다.

[0078]

산 함유 폴리머는 하나 초과 유형의 산 기를 함유할 수 있다. 다른 예에서, 산 함유 폴리머는 이들의 실질적으로 무수 또는 염 형태로 투여되고, 생리학적 유체와의 접촉시에 이온화된 형태가 생성된다. 이러한 칼륨 결합 폴리머의 대표적인 구조 단위가 하기 표 1에 나타나 있는데, 여기서 결합 말단에서의 \*는 결합이 또 다른 구조 단위에 또는 가교 단위에 부착됨을 나타낸다.

[0079]

표 1: 양이온 교환 구조 단위 - 구조 및 이론적인 결합 능력의 예

전하 당 몰 질량	이론적 능력	pH 3에서 적정 가능한 H의 분율	pH 6에서 적정 가능한 H의 분율	pH 3에서 예상된 능력	pH 6에서 예상된 능력
	71	14.1	0.05	.35	0.70
	87	11.49	0.2	0.95	2.3
	53	18.9	0.25	0.5	4.72
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26
					10.53

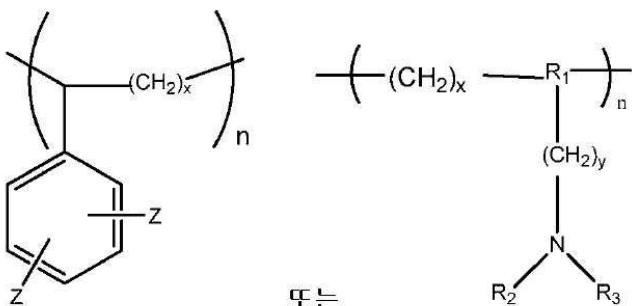
[0080]

	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
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89

[0081]

[0082]

다른 적합한 양이온 교환 폴리머는 하기 구조를 갖는 반복 단위를 함유한다:



[0083]

[0084]

상기 식에서,  $R_1$ 은 결합 또는 질소이고,  $R_2$ 는 수소 또는  $Z$ 이고,  $R_3$ 은  $Z$  또는  $-CH_2Z_2$ 이고, 각각의  $Z$ 는 독립적으로  $SO_3H$  또는  $PO_3H_2$ 이고,  $x$ 는 2 또는 3이고,  $y$ 는 0 또는 1이고,  $n$ 은 약 50 또는 그 초과이고, 더욱 구체적으로  $n$ 은 약 100 또는 그 초과이고, 훨씬 더 구체적으로  $n$ 은 약 200 또는 그 초과이고, 가장 구체적으로  $n$ 은 약 500 또는 그 초과이다.

[0085]

설팜산(즉,  $Z=SO_3H$ 인 경우) 또는 포스포르아미드산(즉,  $Z=PO_3H_2$ 인 경우) 폴리머는 각각 설팜화제, 예컨대 삼산화황/아민 첨가생성물 또는 포스폰화제, 예컨대  $P_2O_5$ 로 처리된 아민 폴리머 또는 모노머 전구체로부터 얻어질 수 있다. 전형적으로, 포스폰산 기의 산성 양성자는 약 6 내지 약 7의 pH에서 양이온, 예컨대 나트륨 또는 칼륨과 교환가능하다.

[0086]

적합한 포스포네이트 모노머는 비닐 포스포네이트, 비닐-1,1-비스 포스포네이트, 및 포스포노카복실레이트 에스테르의 에틸렌 유도체, 올리고(메틸렌포스포네이트), 및 히드록시에탄-1,1-디포스폰산을 포함한다. 이러한 모노머의 합성 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다.

[0087]

이상에서 설명된 산 기를 함유하는 양이온 교환 구조 단위 및 반복 단위는 가교되어, 본 발명의 가교된 양이온 교환 폴리머를 형성한다. 대표적인 가교 모노머는 하기 표 2에 기재된 것들을 포함한다.

[0088]

표 2: 가교제 약어 및 구조

약어	화학명	구조	분자량
X-V-1	에틸렌비스아크릴아미드		168.2
X-V-2	$N,N'$ -에탄-1,2-디일)비스(3-(N-비닐포름아미도)프로판아미드)		310.36
X-V-3	$N,N'$ -(프로판-1,3-디일)디에텐설플온아미드		254.33
X-V-4	$N,N'$ -비스(비닐설포닐)에틸렌 디아민		324.38
X-V-5	1,3-비스(비닐설포닐)2-프로판올		240.3
X-V-6	비닐설플		118.15

[0089]

X-V-7	N,N'-메틸렌비스아크릴아미드		154.17
ECH	에피클로로히드린		92.52
DVB	디비닐 벤젠		130.2
ODE	1,7 - 옥타디엔		110.2
HDE	1,5 - 헥사디엔		82.15

[0090]

[0091] 가교제에 대한 반복 단위의 비는 폴리머 입자의 목적하는 물리적 특성에 기초하여 당업자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 가교가 증가함에 따라 팽창 비가 일반적으로 감소한다는 당업자의 일반적인 이해를 기초로 가교의 양을 측정하는데 팽창 비가 사용될 수 있다.

[0092]

[0092] 중합 반응 혼합물 중 가교제의 양은, 중합 반응에 첨가된 모노머 및 가교제의 총 중량을 기준으로 3 중량% 내지 15 중량%의 범위, 더욱 구체적으로는 5 중량% 내지 15 중량%의 범위, 및 훨씬 더 구체적으로는 8 중량% 내지 12 중량%의 범위에 있을 수 있다. 가교제는 표 2 중 하나 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0093]

[0093] 가교된 양이온 교환 폴리머는 또한 산 기에 인접하게 위치한, 바람직하게는 산 기의 알파 또는 베타 위치에, pKa 감소 기, 바람직하게는 전자 끄는 치환기를 포함할 수 있다. 전자 끄는 기의 바람직한 위치는 산 기에 대한 알파 탄소 원자에 부착된다. 일반적으로, 전자 끄는 치환기는 히드록실 기, 에테르 기, 에스테르 기, 산 기 또는 할라이드 원자이다. 더욱 바람직하게는, 전자 끄는 치환기는 할라이드 원자이다. 가장 바람직하게는, 전자 끄는 기는 플루오라이드이며 산 기에 대한 알파 탄소 원자에 부착된다. 산 기는 카복실기, 포스폰기, 인 기, 또는 이들의 조합이다.

[0094]

[0094] 다른 특히 바람직한 폴리머는 알파 플루오로 아크릴산, 디플루오로말레산 또는 이들 무수물의 중합으로부터 얻어진다. 본원에서 사용된 모노머는  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트 및 디플루오로말레산을 포함하는데,  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트가 가장 바람직하다. 이 모노머는 다양한 방법으로부터 제조될 수 있는데, 이에 대해서는 예를 들어, 문헌(Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). Macromolecules 13(5): 1031-1036)을 참고한다. 디플루오로말레산은 플루오로방향족 화합물(Bogachev et al, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), 또는 플루오린화 푸란 유도체(U.S. 특허 5,112,993 참고)의 산화에 의해서 제조된다.  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트의 합성 방법은 EP 415214에 기재되어 있다.

[0095]

[0095] 또한, 칼륨 결합 폴리머는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머일 수 있다. 특히, 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머는 염 형태이다. 상기 염 형태는 나트륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 또는 이들의 조합을 포함한다; 바람직하게는, 상기 염 형태는 칼슘 염 형태를 포함한다.

[0096]

[0096] 또한, 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머는 선형 폴리머로 안정화될 수 있다. 특히, 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 코폴리머는 조성물의 총 중량을 기준으로 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올로 안정화될 수 있다.

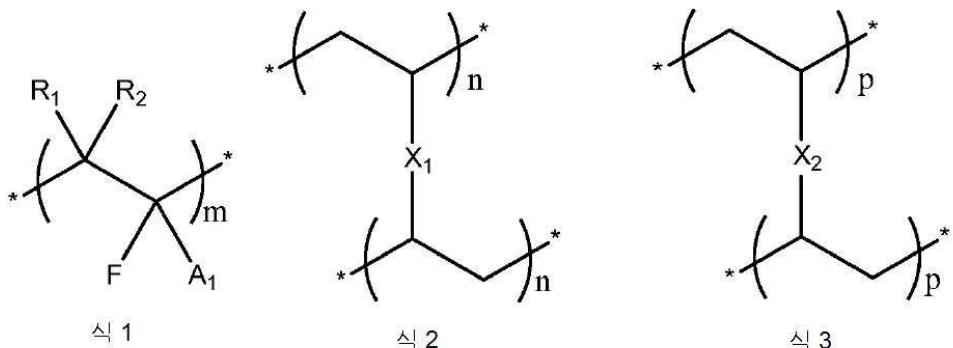
[0097]

[0097] 폴리머 염을 안정화시키는데 효과적인 양의 선형 폴리올, 및 일반적으로는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올이 칼륨 결합 폴리머의 염(예를 들어, 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머)을 함유하는 조성물에 첨가된다.

선형 폴리올은 바람직하게는 선형 당(즉, 선형 당 알코올)이다. 상기 선형 당 알코올은 바람직하게는 D-(+)아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, D-만니톨, 리비톨, D-소르비톨, 자일리톨, 트레이톨, 갈락티톨, 이소말트, 이디톨, 락티톨 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 D-(+)아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, D-만니톨, 리비톨, D-소르비톨, 자일리톨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 자일리톨, 소르비톨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

바람직하게는, 제약 조성물은 이 조성물의 총 중량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 35 중량%의 안정화되는 폴리올을 함유한다. 이 선형 폴리올 농도는, 동일한 온도 및 저장 시간에서 안정화되지 않은 폴리올을 함유하는, 나머지는 동일한 조성물과 비교하여, 저장 시에 양이온 교환 폴리머로부터 플루오라이드 이온의 방출을 감소시키기에 충분할 수 있다.

또한, 칼륨 결합 폴리머는 하기 구조로 표시되는 식 1, 2 및 3을 갖는 단위를 포함하는 가교된 양이온 교환 폴리머일 수 있다:



상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬 또는 아릴로부터 선택되고;  $A_1$ 은 염 또는 산 형태의 카복실기, 포스폰기, 또는 인 기이고;  $X_1$ 은 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이며; 중합 혼합물에 첨가된 모노머 및 가교제의 비를 기준으로 계산하여,  $m$ 은 약 85 내지 약 93 몰% 범위이고,  $n$ 은 약 1 내지 약 10 몰% 범위이고,  $p$ 는 약 1 내지 약 10 몰% 범위이다.

$X_2$ 가 에테르 잔기인 경우에, 이 에테르 잔기는  $-(CH_2)_d-0-(CH_2)_e-$  또는  $-(CH_2)_d-0-(CH_2)_e-0-(CH_2)_d-$ 일 수 있는데, 여기서 d 및 e는 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

바람직하게는,  $d$ 는 1 내지 2의 정수이고  $e$ 는 1 내지 3의 정수이다.

$X_2$ 가 아미드 잔기인 경우에, 이 아미드 잔기는  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 일 수 있는데, 여기서  $p$ 는 1 내지 8의 정수이다. 바람직하게는,  $p$ 는 4 내지 6의 정수이다.

상기 식 2에 상응하는 단위는 식  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}_1-\text{CH}=\text{CH}_2$ 을 갖는 이관능성 가교 모노머로부터 유래할 수 있는데, 여기서  $\text{X}_1$ 은 식 2와 관련하여 정의된 바와 같다.

상기 식 3에 상응하는 단위는 식  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{X}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 를 갖는 이관능성 가교 모노머로부터 유래할 수 있는데, 여기서  $\text{X}_2$ 는 식 3과 관련하여 정의된 바와 같다.

상기 식 1과 관련하여  $R_1$ ,  $R_2$ 는 수소이고  $A_1$ 은 카볼식기이다

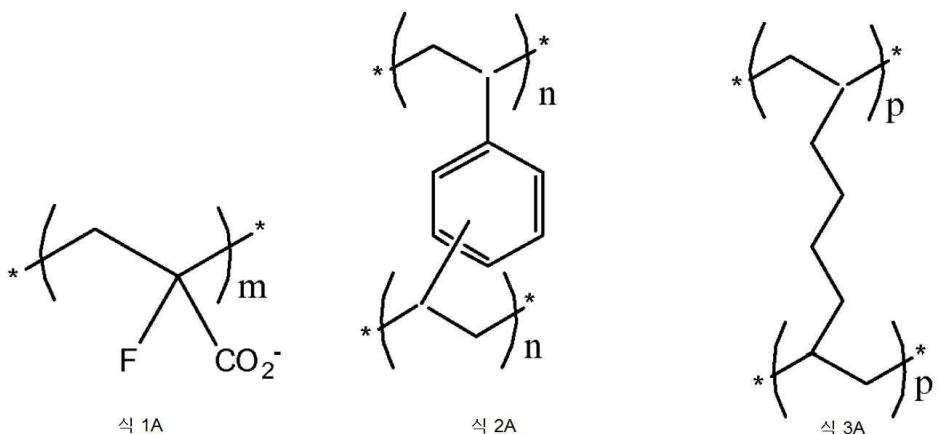
상기 식 2와 과려하여  $X$ 은 임의로 치환된 페널티이고 바란진하게는 페널티이다

상기 식 3과 관련하여,  $X_2$ 는 임의로 치환된 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 또는 헥실렌이다; 더욱 구체적으로,  $X_2$ 는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 또는 헥실렌이다; 바람직하게는  $X_2$ 는 부틸렌이다. 구체적으로,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소이고,  $A_1$ 은 카복실산이고,  $X_1$ 은 페닐렌이고,  $X_2$ 는 부틸렌이다.

일반적으로, 삼원공중합체(terpolymer)의 식 1, 2 및 3 구조 단위는 예를 들어, 식 1에 상응하는 구조 단위가, 중합 반응에서 사용된 식 11, 22 및 33의 모노머를 기준으로 계산된, 폴리머 내 식 1, 2 및 3의 구조 단위의 총 중량을 기준으로 적어도 약 80 중량%, 구체적으로 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 구체적으로 적어도 약 90 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량%, 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%를 구성하는 특정 비를 가지며, 식 3에 상응하는 구조 단위에 대한 식 2에 상응하는 구조 단위의 중량 비는 약 4:1 내지 약 1:4, 또는 약 1:1이다.

또한, 폴리머 내 식 1의 구조 단위의 몰 분율로 표시되는 경우의 구조 단위의 비는, 식 1, 2 및 3의 구조 단위의 총 몰 수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94, 또는 약 0.9 내지 약 0.92이고, 식 3의 구조 단위에 대한 식 2의 구조 단위의 몰 비는 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1; 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8 내지 약 0.9, 또는 약 0.85:1이다; 또한, 이러한 계산은 종합 반응에 사용된 식 11, 22 및 33의 모노머의 양을 사용하여 실시된다. 전환율 계산할 필요는 없다.

일부 양태에서, 가교된 양이온 교환 폴리머는 식 1A, 2A, 및 3A에 상응하는 단위를 포함하는데, 여기서 식 1A, 식 2A 및 식 3A는 하기 구조에 상응한다:

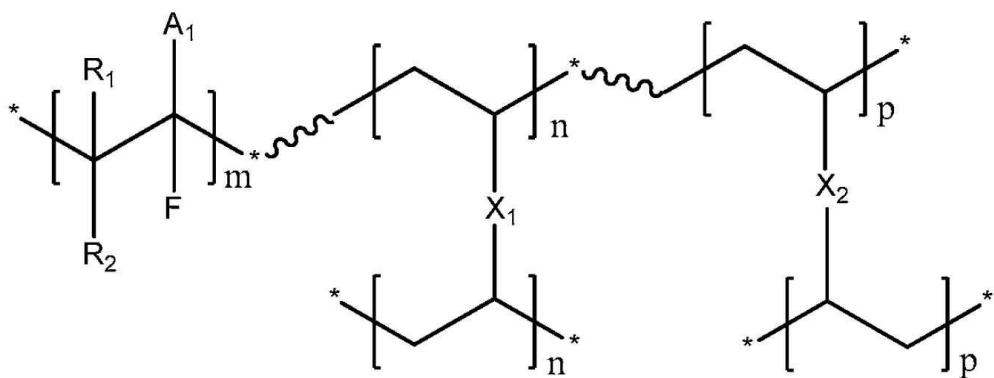


식 1 또는 1A에서, 카복실산은 산 형태(즉, 수소로 평형화됨), 염 형태(즉, 카운터이온, 예컨대  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  등으로 평형화됨) 또는 에스테르 형태(즉, 알킬, 예컨대 메틸로 평형화됨)일 수 있다. 바람직하게는, 카복실산은 염 형태이고  $\text{Ca}^{2+}$  카운터이온으로 평형화된다.

가교된 양이온 교환 형태의 카복실산이 2가 카운터이온으로 평형화되는 경우에, 2개의 카복실산 기가 하나의 2가 양이온과 결합될 수 있다.

본원에서 설명된 폴리머는 일반적으로 랜덤 폴리머인데, 여기서 (식 11, 22, 또는 33의 모노머로부터 유래한) 식 1, 2, 또는 3, 또는 (식 11A, 22A 또는 33A의 모노머로부터 유래한) 식 1A, 2A, 또는 3A의 구조 단위의 정확한 순서는 미리 결정되어 있지 않다.

식 11, 22 및 33의 모노머로부터 유래하여 가수분해된 양이온 교환 폴리머는 하기한 바와 같은 구조를 가질 수 있다:



식 40

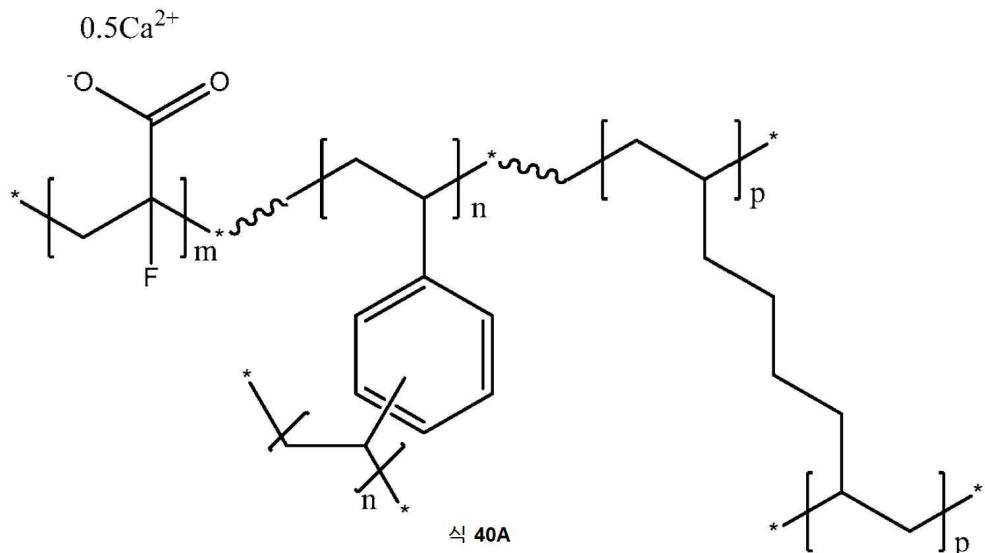
[0119]

[0120]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$ ,  $X_1$ , 및  $X_2$ 는 식 1, 2 및 3과 관련하여 정의된 바와 같고, 중합 혼합물에 첨가된 모노머 및 가교제의 비를 기준으로 계산하여  $m$ 은 약 85 내지 93 몰%의 범위이고,  $n$ 은 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이고,  $p$ 는 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이다. 식 40의 폴리머 구조 중의 물결상 결합은 구조 단위의 서로 간의 랜덤한 부착을 나타내기 위해 포함된 것인데, 여기서 식 1의 구조 단위는 식 1의 또 다른 구조 단위, 식 2의 구조 단위, 또는 식 3의 구조 단위에 부착될 수 있다; 식 2 및 3의 구조 단위는 동일한 범위의 부착 가능성을 갖는다.

[0121]

가수분해에 이어 칼슘 이온 교환되는, 식 11A, 22A 및 33A의 모노머와 함께 본원에서 설명된 중합 방법을 사용하여, 하기 일반적인 구조를 갖는 폴리머가 얻어진다:



[0122]

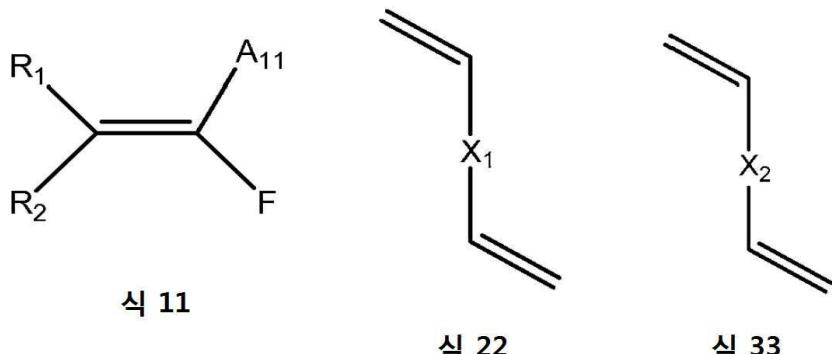
[0123]

상기 식에서, 중합 혼합물에 첨가된 모노머 및 가교제의 비를 기준으로 계산하여  $m$ 은 약 85 내지 약 93 몰%의 범위이고,  $n$ 은 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이고,  $p$ 는 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이다. 식 40A의 폴리머 구조 중 물결상(wavy) 결합은 구조 단위의 서로 간의 랜덤한 부착을 나타내기 위해 포함된 것인데, 여기서 식 1A의 구조 단위는 식 1A의 또 다른 구조 단위, 식 2A의 구조 단위, 또는 식 3A의 구조 단위에 부착될 수 있다; 식 2A 및 3A의 구조 단위는 동일한 범위의 부착 가능성을 갖는다.

[0124]

가교된 양이온 교환 폴리머는 일반적으로, 중합 조건이 가해지는 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 상기 중합 혼합물은 또한 폴리머 내로 화학적으로 흡입되지 않는 성분들을 함유할 수 있다. 하나의 모노머가 플루오로 기 및 산 기를 포함하고 또 다른 모노머가 이관능성 아릴렌 모노머이고 세번째 모노머가 이관능성 알킬렌, 에테르- 또는 아미드-함유 모노머인 3개의 상이한 모노머 단위의 중합의 생성물인 가교된 양이온 교환 폴리머는 산 기 및

플루오로 기를 포함한다. 더욱 구체적으로, 가교된 양이온 교환 폴리머는 식 11, 22, 33의 모노머를 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물일 수 있다. 식 11의 모노머, 식 22의 모노머 및 식 33의 모노머는 하기 일반식을 갖는다:



[0125]

[0126]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 식 1과 관련하여 정의된 바와 같고,  $X_1$ 은 식 2와 관련하여 정의된 바와 같고,  $X_2$ 는 식 3과 관련하여 정의된 바와 같고,  $A_{11}$ 은 임의로 보호된 카복실기, 포스폰기 또는 임기이다.

[0127]

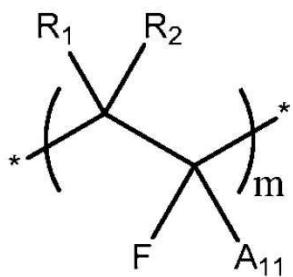
바람직하게는,  $A_{11}$ 은 보호된 카복실기, 포스톤기 또는 임기이다.

[0128]

중합·혼합물은 전형적으로 중합·개시제를 추가로 포함한다.

[0129]

식 11, 22 및 33을 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물은, 보호된 산 기를 가지며 하기 식 10에 상응하는 단위 및 식 2 및 3에 상응하는 단위를 포함하는 폴리머를 포함한다. 보호된 산 기를 갖는 폴리머 생성물은 가수분해되어, 보호되지 않은 산 기를 가지며 식 1, 2 및 3에 상응하는 단위를 포함하는 폴리머를 형성시킬 수 있다. 식 10에 상응하는 구조 단위는 하기 구조를 갖는다:



식 10

[0130]

[0131]

상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $A_{11}$ 은 식 11과 관련하여 정의된 바와 같고,  $m$ 은 식 1과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0132]

가교된 양이온 교환 폴리머가 모노머의 중합 혼합물의 반응 생성물인 본 발명의 임의 방법에서,  $A_{11}$ 은 보호된 카복실기, 포스폰기 또는 인 기일 수 있다. 중합 반응에서 형성된 폴리머는 보호된 카복실기, 포스폰기 또는 인 기일을 함유한다. 가수분해제가 중합 반응에서 형성된 폴리머에 첨가되어 이러한 보호된 기들을 가수분해시켜 카복실기, 포스폰기 또는 인 기로 전환시킬 수 있거나, 당업계에 널리 공지된 다른 탈보호 방법이 사용될 수 있다. 가수분해된 폴리머에는 바람직하게는 이온 교환이 실시되어, 치료 용도로 바람직한 폴리머 염이 얹어진다.

[0133]

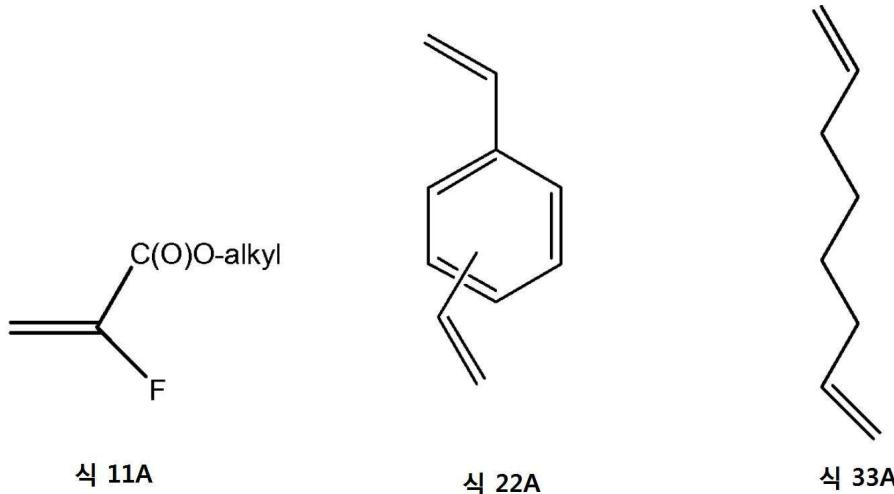
일반적으로, 종합 반응 혼합물은 식 11, 22, 및 33에 상응하는 모노머의 총 중량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%의 식 11에 상응하는 모노머를 포함하며; 상기 혼합물은 약 4:1 내지 약 1:4, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1의, 식 33에 상응하는 모노머에 대한 식 22에 상응하는 모노머의 중량 비를 갖는다.

[0134]

종합 반응 혼합물을, 식 11, 22, 및 33에 상응하는 몬노미의 총 물 수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87

내지 약 0.94의 몰 분율을 갖는 식 11에 상응하는 단위를 포함할 수 있고, 상기 혼합물은 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8 내지 약 0.9, 또는 약 0.85:1의, 식 33에 상응하는 모노머에 대한 식 22에 상응하는 모노머의 몰 비를 갖는다.

구체적인 가교된 양이온 교환 폴리머는 식 11A에 상응하는 모노머, 식 22A에 상응하는 모노머, 식 33A에 상응하는 모노머, 및 종합 개시제의 반응 생성물이다. 식 11A, 22A, 및 33A에 상응하는 모노머는 하기 구조를 갖는다:



상기 식에서, 알킬은 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, sec-펜틸, 또는 tert-펜틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 알킬 기는 메틸 또는 tert-부틸이다. -O-알킬 잔기는 카복실 잔기가 중합 반응 동안 다른 반응성 잔기와 반응하는 것을 방지하며, 이것은 이하에 더욱 상세하게 설명된 다른 텔보호 방법 또는 가수분해에 의해서 제거될 수 있다.

또한, 상기 반응 혼합물은 식 11A, 22A 및 33A에 상응하는 모노머의 총 중량을 기준으로 적어도 약 80 중량%, 구체적으로 적어도 약 85 중량% 및 더욱 구체적으로 적어도 약 90 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량% 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%의 식 11A에 상응하는 모노머를 함유하며; 약 4:1 내지 약 1:4, 또는 약 1:1의, 식 33A에 상응하는 모노머에 대한 식 22A에 상응하는 모노머의 중량 비를 갖는다. 또한, 상기 반응 혼합물은 식 11A, 22A, 및 33A의 모노머의 총 몰 수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94의 몰 분율의 식 11A의 모노머를 가질 수 있고, 상기 혼합물은 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8 내지 약 0.9, 또는 약 0.85:1의, 식 33A의 모노머에 대한 식 22A의 모노머의 몰 비를 갖는다.

일반적으로, 상기 반응 혼합물은 식 11A, 22A 및 33A에 상응하는 모노머의 총 중량을 기준으로 약 80 중량% 내지 약 95 중량%의 식 11A에 상응하는 모노머를 함유한다. 또한, 식 33A에 상응하는 모노머에 대한 식 22A에 상응하는 모노머의 중량 비는 약 4:1 내지 약 1:4 또는 약 1:1이다. 또한, 상기 반응 혼합물은 식 11A, 22A 및 33A의 모노머의 총 몰 수를 기준으로 약 0.9 내지 약 0.92의 몰 분율의 식 11A의 모노머를 가질 수 있다. 또한, 상기 혼합물은 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8 내지 약 0.9, 또는 약 0.85:1의, 식 33A의 모노머에 대한 식 22A의 모노머의 몰 비를 갖는다.

중합 개시제가 중합 반응의 개시를 보조하기 위해 중합 반응 혼합물에 사용되는, 개시된 중합 반응이 사용된다. 혼탁 중합 반응으로 폴리(메틸플루오로 아크릴레이트) 또는 (폴리MeFA) 또는 본 발명의 임의의 다른 가교된 양 이온 교환 폴리머를 제조하는 경우에, 자유 라디칼 개시제의 성질은 폴리머 입자 안정성, 폴리머 입자의 수율, 및 폴리머 입자 형태의 측면에서 혼탁액의 품질에서 중요하다. 수 불용성 자유 라디칼 개시제, 예컨대 라우로일 퍼옥사이드를 사용하면, 폴리머 입자를 높은 수율로 제조할 수 있다. 임의의 구체적인 이론에 결합시키지 않고, 수 불용성 자유 라디칼 개시제는 주로 식 11, 22 및 33의 모노머를 함유하는 분산 상 중에서 중합을 개시한다. 그러한 반응 계획은 별크 폴리머 겔보다 폴리머 입자를 제공한다. 따라서, 공정에서는 0.1 g/L보다 낮은, 구체적으로는 0.01 g/L보다 낮은 수 용해도를 갖는 자유 라디칼 개시제가 사용된다. 낮은 수 용해도의 자유 라디칼 개시제와 수성 상 중에서 염, 예컨대 염화나트륨의 존재를 조합적으로 사용하면 폴리메틸플루오로아크릴레이트 입자가 제조될 수 있다.

종합 개시체는 다양한 부류의 개시체로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 열로의 노출 시에 풀리며 개시 라디칼

을 생성시키는 개시제는 퍼옥사이드, 퍼설페이트 또는 아조 유형 개시제(예를 들어, 2,2'-아조비스(2-메틸프로페오니트릴), 라우로일 퍼옥사이드(LPO), tert-부틸 히드로 퍼옥사이드, 디메틸-2,2'-아조비스(2-메틸프로페오네이트), 2,2'-아조비스[2-메틸-N-(2-히드록시에틸)프로페온아미드], 2,2'-아조비스[2-(2-이미다졸린-2-일)프로판], (2,2"-아조 비스(2,4-디메틸발레노니트릴), 아조비스이소부티로니트릴(AIBN) 또는 이들의 조합을 포함한다. 또 다른 부류의 폴리머 개시 라디칼은 레독스 반응으로부터 생성된 라디칼, 예컨대 퍼설페이트 및 아민이다. 라디칼은 또한 특정 개시제를 UV 광에 노출 또는 공기에 노출시킴으로써 생성될 수 있다.

[0142] 중합 혼합물 중에 폴리머 내로 혼입되도록 의도되지 않는 추가 성분을 함유하는 그러한 중합 반응에 대해, 상기 추가 성분은 전형적으로 계면활성제, 용매, 염, 완충제, 수성 상 중합 억제제 및/또는 당업자에게 공지된 다른 성분을 포함한다.

[0143] 중합이 혼탁 모드에서 실시되는 경우에, 추가 성분은 수성 상 중에 함유될 수 있는 반면, 개시제는 유기 상 중에 함유될 수 있다. 수성 상이 존재하는 경우에, 이 수성 상은 물, 계면활성제, 안정화제, 완충제, 염, 및 중합 억제제로 구성될 수 있다.

[0144] 계면활성제는 음이온, 양이온, 비이온, 양쪽성, 쯔비터이온, 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 음이온 계면활성제는 전형적으로 셀페이트, 셀포네이트 또는 카복실레이트 음이온을 기재로 한다. 이러한 계면활성제는 나트륨 도데실 셀페이트(SDS), 암모늄 라우릴 셀페이트, 다른 알킬 셀페이트 염, 나트륨 라우레쓰 셀페이트(또는 나트륨 라우릴 에테르 셀페이트(SLES)), N-라우로일사르코신 나트륨 염, 라우릴디메틸 아민-옥사이드(LDAO), 에틸트리메틸암모늄브로마이드(CTAB), 비스(2-에틸헥실)셀포석시네이트 나트륨 염, 알킬 벤젠 셀포네이트, 지방산 알칼리 금속염(soap), 지방산 염, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0145] 양이온 계면활성제는 예를 들어, 4급 암모늄 양이온을 함유한다. 이러한 계면활성제는 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB 또는 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드), 세틸파리디늄 클로라이드(CPC), 폴리에톡실화 수지(tallow) 아민(POEA), 벤즈알코늄 클로라이드(BAC), 벤즈에토늄 클로라이드(BZT), 또는 이들의 조합이다.

[0146] 쯔비터이온 또는 양쪽성 계면활성제는 도데실 베타인, 도데실 디메틸아민 옥사이드, 코크아미도프로필 베타인, 코코 암포 글리시네이트, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0147] 비이온성 계면활성제는 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 옥사이드)와 폴리(프로필렌 옥사이드)의 코폴리머(상업적으로 폴록사머 또는 폴록사민으로 불림), 알킬 폴리글루코사이드(옥틸 글루코사이드, 헤실 말토사이드를 포함) 지방 알코올, 세틸 알코올, 올레일 알코올, 코크아미드 MEA, 코크아미드 DEA, 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 제야상 허용되는 계면활성제는 당업계에 널리 공지되어 있고, 문헌(McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007))에 기재되어 있다.

[0148] 중합 반응 안정화제는 유기 폴리머 및 무기 미립자 안정화제로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 예에는 폴리비닐 알코올-코-비닐아세테이트 및 이의 가수분해된 생성물 범위, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐파리돈, 폴리아크릴산의 염, 셀룰로스 에테르, 천연 검, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0149] 완충제는 예를 들어, 4-2-히드록시에틸-1-피페라진에탄설폰산, 2-{[트리스(히드록시메틸)메틸]아미노}에탄설폰산, 3-(N-모르폴리노)프로판설폰산, 피페라진-N,N'-비스(2-에탄설폰산), 제2인산나트륨 7수화물, 제1인산나트륨 1수화물 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0150] 중합 반응 염은 염화칼륨, 염화칼슘, 브롬화칼륨, 브롬화나트륨, 중탄산나트륨, 퍼옥소이황산암모늄, 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0151] 당업계에 공지된 중합 개시제가 사용될 수 있고, 이들은 1,1,3-트리스(2-메틸-4-히드록시-5-tert-부틸페닐)부탄, 1,3,5-트리메틸-2,4,6-트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)벤젠, 1-아자-3,7-디옥사비사이클로[3.3.0]옥탄-5-메탄올, 2,2'-에틸리텐-비스(4,6-디-tert-부틸페놀), 2,2'-에틸리텐비스(4,6-디-tert-부틸페닐) 폴루오로포스파이트, 2,2'-메틸렌비스(6-tert-부틸-4-에틸페놀), 2,2'-메틸렌비스(6-tert-부틸-4-메틸페놀), 2,5-디-tert-부틸-4-메톡시페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-(디메틸 아미노메틸)페놀, 2-헵타논 옥심, 3,3',5,5'-테트라메틸비페닐-4,4'-디올, 3,9-비스(2,4-디쿠밀페녹시)-2,4,8,10-테트라옥사-3,9-디포스파스피로[5.5]운데칸, 4,4-디메틸옥사졸리딘, 4-메틸-2-펜타논 옥심, 5-에틸-1-아자-3,7-디옥사비사이클로[3.3.0]옥탄, 6,6'-디히드록시-5,5'-디메톡시-[1,1'-비페닐]-3,3'-디카복스알데히드, 디스테아릴-3,3'-티오디프로페오네이트, 디테트라데실-3,3'-티오디프로페오네이트, 디트리데실-3,3'-티오디프로페오네이트, 옥타데실-3-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)프로페오네이트, 웬타에리트리톨 테트라카스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시히드로신나메이트), 폴리(1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린), 나트륨 D-이소아스코르베

이트 1수화물, 테트라카스(2,4-디-tert-부틸페닐)-4,4'-비페닐디포스포나이트, 트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질) 이소시아누레이트, 트리스(4-tert-부틸-3-히드록시-2,6-디메틸벤질) 이소시아누레이트, 아질산나트륨, 또는 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0152] 일반적으로, 중합 혼합물에는 중합 조건이 가해진다. 본원에서 이미 논의된 바와 같이 혼탁 중합이 바람직하긴 하지만, 본 발명의 폴리머는 또한 벌크, 용액 또는 액체 중합 공정으로 제조될 수 있다. 상기 공정의 상세사항은 본 발명에 기초하여 당업자의 기술 내에 있다. 중합 조건은 전형적으로 중합 반응 온도, 압력, 혼합 및 반응기 기하구조, 중합 혼합물의 첨가 순서 및 속도 등을 포함한다.

[0153] 중합 온도는 전형적으로 약 50 내지 100°C의 범위이다. 중합 압력은 전형적으로 대기압에서 실시되지만, 이것은 더 높은 압력(예를 들어, 130 PSI의 질소)에서 실시될 수 있다. 중합은 폴리머화의 규모 및 사용된 장치에 따르며, 이는 당업자의 기술 내에 있다. 다양한 알파-플루오로아크릴레이트 폴리머 및 이 폴리머의 합성은, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 번호 2005/0220752에 설명되어 있다.

[0154] 본원에서의 실시예와 관련하여 더욱 상세하게 설명된 바와 같이, 가교된 양이온 교환 폴리머는 유기 상 및 수성을 제조함으로써 폴리머화 혼탁 폴리머화 반응으로 합성될 수 있다. 상기 유기 상은 전형적으로 식 11의 모노머, 식 22의 모노머, 식 33의 모노머, 및 폴리머화 개시제를 함유한다. 상기 수성 상은 혼탁 안정화제, 수용성 염, 물 및 임의로 완충제를 함유한다. 그 후, 유기 상 및 수성 상을 합치고 질소 하에 교반한다. 이 혼합물을 일반적으로 약 2.5 내지 약 3.5 시간 동안 약 60°C 내지 약 80°C로 가열시키고, 중합이 개시된 후에는 95°C까지 상승시킨 다음, 실온으로 냉각시킨다. 냉각 후에, 수성 상을 제거한다. 물을 상기 혼합물에 첨가하고, 이 혼합물을 교반하고, 생성되는 고체를 여과시킨다. 고체를 물, 알코올, 또는 알코올/물 혼합물로 세척한다.

[0155] 이상에서 설명된 바와 같이, 중합 혼탁 안정화제, 예컨대 폴리비닐 알코올이, 중합 공정 동안 입자의 유착을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 수성 상에 염화나트륨을 첨가하면 유착 및 입자 응집이 감소됨이 관찰되었다. 이러한 목적으로 적합한 다른 염은 수성 상 중에 용해되는 염을 포함한다. 수용성 염은 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 구체적으로는 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 및 훨씬 더 구체적으로는 약 3 중량% 내지 약 4 중량%의 농도에서 첨가된다.

[0156] 바람직하게는, 메틸 2-플루오로아크릴레이트(90 중량%), 1,7-옥타디엔(5 중량%) 및 디비닐벤젠(5 중량%)의 유기 상이 제조되고, 0.5 중량%의 라우로일 퍼옥사이드가 첨가되어 중합 반응을 개시한다. 또한, 물, 폴리비닐 알코올, 포스페이트, 염화나트륨 및 아질산나트륨의 수성 상이 제조된다. 질소 하에 및 온도를 약 30°C 미만으로 유지하면서, 상기 수성 및 유기 상을 함께 혼합시킨다. 일단 완전히 혼합되면, 연속적으로 교반하면서 반응 혼합물을 서서히 가열시킨다. 중합 반응이 개시된 후에, 반응 혼합물의 온도를 약 95°C까지 상승시킨다. 일단 중합 반응이 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 수성 상을 제거한다. 물을 혼합물에 첨가한 후에, 고체를 여과에 의해 단리시킬 수 있다. 얻어지는 생성물은 가교된 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체이다.

[0157] 본원에서 논의된 바와 같이, 중합 후에, 생성물은 당업계에 공지된 방법으로 가수분해되거나, 그렇지 않으면 탈보호될 수 있다. 에스테르 기를 갖는 폴리머를 가수분해시켜서 카복실산 기를 갖는 폴리머를 형성시키는 경우에, 바람직하게는 상기 폴리머가 강 염기(예를 들어, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub>, 또는 Ca(OH)<sub>2</sub>)를 사용하여 가수분해되어 알킬(예를 들어, 메틸) 기를 제거하고 카복실레이트 염을 형성시킨다. 가수분해 혼합물의 pH에 따라서, 양성자 형태의 (2-플루오로아크릴산)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체가 형성된다. 대안적으로, 폴리머는 강 산(예를 들어, HCl)을 사용하여 가수분해되어 카복실레이트 염을 형성시킬 수 있다. 바람직하게는, (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체는 약 30°C 내지 약 100°C의 온도에서 과량의 수산화나트륨 수용액을 사용하여 가수분해되어 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체를 생성시킨다. 전형적으로, 가수분해 반응은 약 15 내지 25 시간 동안 실시된다. 가수분해 후에, 고체를 여과하고 물 및/또는 알코올로 세척한다.

[0158] 가수분해 반응 또는 다른 탈보호 단계에서 형성된 폴리머 염의 양이온은, 이 단계에 사용된 염기에 따른다. 예를 들어, 수산화나트륨이 염기로 사용되는 경우, 폴리머의 나트륨 염이 형성된다. 나트륨 염을 과량의 수성 금속 염과 접촉시켜서 목적하는 폴리머 염의 불용성 고체를 생성시킴으로써, 이 나트륨 이온이 또 다른 양이온으로 교환될 수 있다. 목적하는 이온 교환 후에, 생성물을 알코올 및/또는 물로 세척하고, 변성 알코올을 사용한 탈수 처리 후에 건조시키거나 직접 건조시킨다; 바람직하게는, 생성물을 물로 세척하고 직접 건조시킨다. 예를 들어, 양이온 교환 폴리머의 나트륨 염은, 예를 들어, 염화칼슘, 아세트산칼슘, 글루코산 락트산 칼슘, 또는 이들의 조합을 사용하여 나트륨을 칼슘으로 대체시키는 용액으로 세척함에 의해서, 칼슘 염으로 전환된다. 또한,

더욱 구체적으로 나트륨 이온을 칼슘 이온으로 교환하기 위해서, (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체를 과량의 수성 염화칼슘과 접촉시켜서, 가교된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체의 불용성 고체를 생성시킨다. 가수분해 혼합물의 pH가 충분히 낮으면, 양성자 형태의 (2-플루오로아크릴산)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 삼원공중합체가 형성된다.

[0159] 이 혼탁 중합 공정을 사용하여, 가교된 폴리MeFA 폴리머가 일반적으로는 약 85% 초과, 더욱 구체적으로는 약 90% 초과, 및 훨씬 더 구체적으로는 약 93% 초과의 양호한 수율로 단리된다. 제2 단계(즉, 가수분해)의 수율은 바람직하게는 100%에서 일어지고, 약 85% 초과, 더욱 구체적으로는 약 90% 초과, 및 훨씬 더 구체적으로는 약 93% 초과의, 가수분해 후 전반적인 수율이 제공된다.

[0160] 조성물에 선형 폴리올을 첨가하기 위해서, 폴리머의 염을 폴리올(예를 들어, 소르비톨) 수용액으로, 전형적으로는 폴리머 중량 기준으로 과량의 폴리올을 함유하는 슬러리로 슬러리화시킨다. 이 단계를 실시하면 조성물 내 무기 플루오라이드를 감소시킬 수 있다. 슬러리를 당업자에게 공지된 조건 하에서, 예컨대 적어도 3시간, 및 주위 온도 및 압력에서 유지한다. 그 후, 고체를 여과하고 목적하는 수분 함량으로 건조시킨다.

[0161] 고혈압, 고칼륨혈증 및 만성 신장병의 치료 방법은 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 또는 그 초과 주의 치료 기간을 포함하는 다양한 치료 기간 동안 사용될 수 있다. 치료 기간은 또한 2년, 3년, 4년, 5년 또는 그 초과일 수 있다.

[0162] 본 발명의 방법을 사용하여 고칼륨혈증 또는 만성 신장병에 대한 환자를 치료하는 경우에, 상기 환자는 약 15 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 내지 약 44 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 나타낼 수 있다.

[0163] 고칼륨혈증을 치료하는 방법, 만성 신장병, 2형 당뇨병, 심부전 또는 이들의 조합 질환을 앓는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법, 및 본 발명의 만성 신장병을 치료하는 방법은, 여러 개선, 예컨대 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 혈청 칼륨 수준과 비교하여 48시간 또는 그 초과의 치료 후 환자의 혈청 칼륨 수준에서 감소; 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자 eGFR과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 그 초과의 치료 후 환자 eGFR에서의 증가; 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자 소변의 ACR과 비교하여 2, 3, 4, 5, 6개월 또는 그 초과의 치료 후 환자 소변 알부민:크레아틴 비(ACR)에서의 감소; 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 수축기 및 이완기 혈압과 비교하여 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 또는 그 초과의 치료 후 환자 수축기 및 이완기 혈압에서의 감소; 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 혈청 알도스테론 수준과 비교하여 6, 12, 24, 48, 72시간 또는 그 초과의 치료 후 환자 혈청 알도스테론 수준에서의 감소, 또는 이들의 조합을 나타낼 수 있다.

[0164] 혈청 칼륨 수준, eGFR, 혈압 및 ACR에서의 변화에 대해, 심지어 상기 방법이 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머의 투여와 관련하여 설명되는 경우에도, 칼륨 결합제는 본원에서 설명된 제제 중 임의의 하나일 수 있음이 이해된다.

[0165] 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제로 임의로 치료받고 있는, 고칼륨혈증 치료를 필요로 하는 만성 신장병 환자에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법은, 유효량의 칼륨 결합제를 상기 환자에게 투여하는 단계, 및 (i) 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 혈청 크레아틴 수준과 비교하여 환자 혈청 크레아틴 수준에서의 감소, (ii) 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 말기 신장병의 진행까지의 시간을 증가, (iii) 임의로 RAAS 제로는 치료되지만 칼륨 결합제로는 치료되지 않는 만성 신장병 환자와 비교하여 생존율에서의 증가, 또는 (iv) 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 eGFR과 비교하여 추정된 사구체 여과율(eGFR)의 증가 또는 안정화를 관찰하는 단계를 포함하는데, 상기 (i) 내지 (iv) 모두는 환자 신장 기능의 증가 또는 안정화를 나타낸다.

[0166] 칼륨 결합제는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머일 수 있다.

[0167] 고칼륨혈증을 치료하는 방법, 만성 신장병, 2형 당뇨병, 심부전 또는 이들의 조합 질환을 앓는 환자에서 고혈압을 치료하는 방법, 및 만성 신장병을 치료하는 방법은, 칼륨 결합제로 치료하기 전 환자의 eGFR과 비교하여 적어도 4, 5, 6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 또는 그 초과만큼 증가하는, 칼륨 결합제로 치료한 후의 환자 eGFR을 나타낼 수 있다.

[0168] 고혈압, 고칼륨혈증, 또는 만성 신장병 치료를 필요로 하는 환자에서 이러한 질병들을 치료하는 경우에, 유효량의 칼륨 결합제는 60 g의 최대 일일 허용 용량까지 포함된다. 유효량의 칼륨 결합제는 약 3 g 내지 약 60g; 약 5g 내지 약 60g; 약 7 g 내지 약 60 g; 약 10 g 내지 약 60 g; 약 12 g 내지 약 60 g; 또는 약 15 g 내지 약

60 g의 일일 용량일 수 있다.

[0169] 유효량의 칼륨 결합제는 약 3 g 내지 약 40 g; 약 5 g 내지 약 40 g; 약 10 g 내지 약 40 g; 또는 약 15 g 내지 약 40 g의 일일 용량일 수 있다.

[0170] 구체적으로, 유효량의 칼륨 결합제는 약 18 g 내지 약 60 g 또는 약 18 g 내지 약 40 g의 일일 용량일 수 있다.

[0171] 칼륨 결합제가 염 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머인 경우에, g 용량은 염 형태의 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머 및 칼슘 카운터이온의 양을 측정함으로써 계산된다. 그래서, 이 용량은 환자에게 투여되는 분말 중에 함유될 수 있는 소르비톨 및 물은 포함하지 않는다.

[0172] 투여는 일일 1회, 일일 2회, 또는 일일 3회일 수 있지만, 일일 1회 또는 일일 2회가 바람직하며, 일일 1회가 가장 바람직하다.

[0173] 본 발명의 고혈압, 고칼륨혈증, 또는 만성 신장병을 치료하는 방법은 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제를 환자에게 투여하는 단계; 환자에서 혈청 칼륨 수준을 측정하는 단계; 및 상기 혈청 칼륨 수준을 기준으로 5.1 mEq/L 이상이면, 후속하여 환자에게 투여된 칼륨 결합제의 양을 증가시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 고혈압, 고칼륨혈증 또는 만성 신장병의 치료 방법은, 칼륨 결합제의 양을 일일 5 g 또는 10 g만큼 증가시킨 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0174] 본 발명의 고혈압, 고칼륨혈증 또는 만성 신장병을 치료하는 방법은 유효량의 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS) 제를 환자에게 투여하는 단계; 환자에서 혈청 칼륨 수준을 측정하는 단계; 및 상기 혈청 칼륨 수준을 기준으로 4.0 mEq/L 미만이면, 후속하여 환자에게 투여된 칼륨 결합제의 양을 감소시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 고혈압, 고칼륨혈증 또는 만성 신장병의 치료 방법은, 칼륨 결합제의 양을 일일 5 g 또는 10 g만큼 감소시킨 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0175] 본 발명의 고혈압, 고칼륨혈증 또는 만성 신장병을 치료하는 방법은 단백뇨를 치료하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

[0176] 또한, 고혈압, 고칼륨혈증, 단백뇨, 또는 만성 신장병을 치료하는 방법은 환자를 유효량의 RAAS 제로 치료하는 것을 포함할 수 있는데, 상기 RAAS 제는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(ARB), 알도스테론 길항제(AA), 알도스테론 합성효소 억제제, 또는 이들의 조합이다. 구체적으로, 환자는 유효량의 RAAS 제로 치료될 수 있는데, 상기 RAAS 제는 ACE 억제제, ARB, 또는 이들의 조합이다.

[0177] 환자가 유효량의 RAAS 제로 치료받는 방법에 대해, 유효량의 RAAS 제는 최대 일일 허용된 용량까지 포함된다.

[0178] RAAS 제는 포시노프릴, 라미프릴, 캡토프릴, 리시노프릴, 트란도라프릴, 모엑시프릴, 퀴나프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 페린도프릴, 에프로사탄, 올메사탄, 로사탄, 텔미사탄, 발사탄, 칸데사탄, 이르베사탄, 아질사탄 메독소밀, 스피로노락톤, 에플레레논, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0179] 특정 RASS 제의 최대 일일 허용된 용량은 4 mg/일(트란도라프릴), 8 mg/일(페린도프릴), 20 mg/일(라미프릴), 30 mg/일(모엑시프릴), 32 mg/일(칸데사탄), 40 mg/일(포시노프릴, 리시노프릴, 에날라프릴, 베나제프릴, 올메사탄), 80 mg/일(퀴나프릴 텔미사탄, 아질사탄, 메독소밀), 100 mg/일(로사탄), 300 mg/일(캡토프릴, 이르베사탄), 320 mg/일(발사탄), 또는 800 mg/일(에프로사탄)이다.

[0180] RAAS 제가 스피로노락톤을 포함하는 경우에, 최대 일일 허용된 용량은 200 mg/일이다.

[0181] RAAS 제가 에플레레논을 포함하는 경우에, 최대 일일 허용된 용량은 50 mg/일이다.

[0182] 본 발명의 고혈압, 고칼륨혈증 또는 만성 신장병의 치료 방법으로 치료받는 환자는 유효량의 베타-아드레날린 차단제로 추가로 치료될 수 있다. 상기 베타-아드레날린 차단제는 베타솔롤, 비소프롤롤, 아테놀롤, 메토프롤롤, 네비볼롤, 메토프롤롤, 에스몰롤, 아세부톨롤, 프로프라놀롤, 나돌롤, 카르베딜롤, 라베탈롤, 소탈롤, 티몰롤, 카르테올롤, 펜부톨롤, 편돌롤, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0183] 이상에서 설명된 방법 모두에서, 칼륨 결합제는 염 또는 산 형태로 가교된 2-플루오로아크릴레이트-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머일 수 있다.

[0184] 본원에서 사용된 용어 "치료하는"은 치료적 이점을 성취하는 것을 포함한다. 치료적 이점은, 치료되는 기저 질환의 완화, 경감 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, 고칼륨혈증 환자에서, 치료적 이점은 기저 고칼륨혈증의 완

화 또는 경감을 포함한다. 또한, 환자가 기저 질환으로 여전히 고통받을 수 있음에도 불구하고 환자에서 개선이 관찰되도록, 기저 질환과 관련된 하나 이상의 생리학적 증상이 완화, 경감 또는 예방되는 치료적 이점이 성취된다. 예를 들어, 칼륨 결합 폴리머를 고칼륨혈증을 앓는 환자에게 투여하면, 환자의 혈청 칼륨 수준이 감소되는 경우 뿐만 아니라, 고칼륨혈증을 동반하는 다른 질환, 예컨대 신부전에 관한 환자에서 개선이 관찰되는 경우에도 치료적 이점이 제공된다. 일부 치료 계획에서, 본 발명의 가교된 양이온 교환 폴리머 또는 조성물은, 고칼륨 혈증이 진단되지 않을 수 있다 하더라도 고칼륨혈증이 발병할 위험이 있는 환자에게 또는 고칼륨혈증의 하나 이상의 생리학적 증상이 보고되는 환자에게 투여될 수 있다.

[0185] 말기 신장병은 투석되거나 신장 이식된 환자에 의해 특성화된다.

[0186] 일부민뇨 또는 소변 일부민으로 또한 공지된 단백뇨는, 소변이 비정상적인 양의 단백질을 함유하는 질환이다. 일부민은 혈액 내 주요 단백질이다. 단백질은 근육, 뼈, 머리카락 및 손톱을 포함하는 모든 신체 부분을 형성하는 블럭이다. 혈액 내 단백질은 또한 다수의 중요한 기능을 담당한다. 이들은 신체가 감염되는 것을 막고, 혈액 응고를 돋고, 정확한 양의 유체가 신체를 통하여 순환되게 한다.

[0187] 혈액이 건강한 신장을 통과함에 따라서, 신장은 노폐물을 여과하고 신체가 필요로 하는 것, 예컨대 일부민 및 기타 단백질은 남긴다. 대부분의 단백질은 소변 내로의 신장 필터를 통과하기에는 너무 크다. 그러나, 혈액으로부터의 단백질은, 사구체로 불리는 신장 필터가 손상되는 경우에 소변으로 새어나올 수 있다.

[0188] 단백뇨는 당뇨, 고혈압, 및 신장에서 염증을 일으키는 질병으로부터 비롯될 수 있는 만성 신장병(CKD)의 징후이다. 이러한 이유로, 소변 내 일부민을 시험하는 것은 모든 사람에 대한 일반적인 의학적 평가 부분이다. 신장병은 때때로 신장 질환으로 불린다. CKD가 진행되면, 신장이 완전히 기능하지 않는 경우에는 말기 신장병(ESRD)이 초래될 수 있다. ESRD를 앓는 사람은 신장 이식을 받거나, 투석이라 불리는 정기적인 혈액 정화 치료를 받아야 한다.

[0189] 본 발명의 방법에 사용된 칼륨 결합 폴리머는 유효량, 즉 치료적 또는 예방적 이점을 성취하기에 효과적인 양의 칼륨 결합 폴리머 및 제약상 허용되는 담체를 함유하는 제약 조성물로 투여될 수 있다. 구체적인 응용예에 대해 효과적인 실제 양은 환자(예를 들어, 연령, 체중 등), 치료할 질환, 및 투여 경로에 따를 것이다. 유효량을 결정하는 것은 특히 본원의 측면에서 당업자의 능력 내에 있다. 사람에서 사용되는 유효량은 동물 모델로부터 측정될 수 있다. 예를 들어, 사람에 대한 용량은, 동물에서 효과적인 것으로 발견된 위장관 농도를 나타내도록 제형화될 수 있다.

[0190] 본원에서 설명된 폴리머 및 조성물은 식품 제품 및/또는 식품 첨가제로 사용될 수 있다. 상기 폴리머 및 조성물은 소비되기 전에 또는 포장 중에 식품에 첨가될 수 있다.

[0191] 본원에서 설명된 폴리머 또는 이의 제약상 허용되는 염, 또는 조성물은 다양한 투여 경로 또는 모드를 사용하여 환자에게 전달될 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구, 장내 또는 직장이다. 직장 투여 경로는 당업자에게 공지되어 있다. 장내 투여 경로는 일반적으로, 예를 들어 위장관 튜브를 통한 또는 위를 통한 위장관 부분 내로의 직접적인 투여를 지칭한다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구이다.

[0192] 폴리머(또는 이의 제약상 허용되는 염)는 그 자체로, 또는 활성 화합물(들)이 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제와 혼합되는 제약 조성물 형태로 투여될 수 있다. 본 발명에 따라 사용되는 제약 조성물은, 담체, 희석제, 및 활성 화합물이 생리학적으로 사용될 수 있는 제조물로 가공되는 것을 촉진하는 보조제를 포함하는 하나 이상의 제약상 허용되는 부형제를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화될 수 있다. 적절한 조성은 선택된 투여 경로에 따른다.

[0193] 경구 투여에 대해, 본 발명의 폴리머 또는 조성물은 이 폴리머 또는 조성물을 당업계에 널리 공지된 제약상 허용되는 부형제와 조합시켜서 용이하게 제형화될 수 있다. 그러한 부형제는, 본 발명의 조성물이, 치료할 환자에 의해 경구 섭취시키기 위한 정제, 환약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 혼탁액, 웨이퍼 등으로 제형화될 수 있게 한다.

[0194] 경구 조성물은 장용성 코팅되지 않을 수 있다.

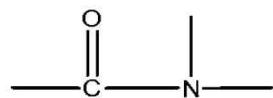
[0195] 경구 사용되는 제약 제조물은 고체 부형제로, 생성되는 혼합물을 임의로 분쇄시키고, 필요한 경우에 적합한 보조제를 첨가한 후 과립의 혼합물을 가공하여 정제 또는 당의정을 얻음으로써 얻어질 수 있다. 적합한 부형제는 구체적으로 충전제, 예컨대 락토스 또는 수크로스를 포함하는 당; 셀룰로스 제조물, 예컨대 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트 겔, 메틸 셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 나트륨 카복시

메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈(PVP); 및 당업계에 공지된 다양한 향미제이다. 필요에 따라, 붕해제, 예컨대 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 아가, 또는 알긴산 또는 그 염, 예컨대 알긴산나트륨이 첨가될 수 있다.

[0196] 활성 성분(예를 들어, 폴리머)은 경구 투여형의 약 20 중량% 초과, 더욱 구체적으로는 약 40 중량% 초과, 훨씬 더 구체적으로는 약 50 중량% 초과, 및 가장 구체적으로는 약 60 중량% 초과를 구성할 수 있고, 나머지는 적합한 부형제(들)를 포함한다. 물 및 선형 폴리올을 함유하는 조성물에서, 폴리머는 경구 투여형의 바람직하게는 약 20 중량% 초과, 더욱 구체적으로 약 40 중량% 초과, 및 훨씬 더 구체적으로 약 50 중량% 초과를 구성한다.

[0197] 본 발명의 폴리머는 액체 조성물 형태의 제약 조성물로 제공될 수 있다. 상기 제약 조성물은 적합한 액체 부형제 중에 분산된 폴리머를 함유할 수 있다. 적합한 액체 부형제는 당업계에 공지되어 있다; 예를 들어, 문현(Remington's Pharmaceutical Sciences)을 참고한다.

[0198] 다르게 지시되지 않으면, 단독 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에서 설명된 알킬 기는 1 내지 20개 탄소 원자 및 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 선형의 포화 1가 탄화수소 라디칼, 또는 3 내지 20개의 탄소 원자, 및 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 분지형의 포화된 1가 탄화수소 라디칼이다. 치환되지 않은 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸 등을 포함한다.



[0199] 본원에 사용된 용어 "아미드 잔기"는, 적어도 하나의 아미드 결합(즉, 2가(즉, 이관능성) 기, 예컨대  $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_A-\text{R}_C-\text{NR}_B-\text{C}(\text{O})-$ 를 나타내는데, 여기서  $\text{R}_A$  및  $\text{R}_B$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고  $\text{R}_C$ 는 알킬렌이다. 예를 들어, 아미드 잔기는  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 일 수 있는데, 여기서  $p$ 는 1 내지 8의 정수이다.)을 포함하는

[0200] 단독 또는 또 다른 기의 일부로 사용된 본원에서 사용된 용어 "아릴"은, 임의로 치환된 1가 방향족 탄화수소 라디칼, 바람직하게는 고리 부분 중에 6 내지 12개 탄소를 함유하는 1가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 기, 예컨대 폐닐, 비폐닐, 나프틸, 치환된 폐닐, 치환된 비폐닐 또는 치환된 나프틸을 의미한다. 용어 "아릴"은 또한 헤테로아릴을 포함한다.

[0201] 용어 "카복실산 기", "카복실 기", 또는 "카복실"은 1가 라디칼  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 의미한다. pH 조건에 따라, 1가 라디칼은  $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-\text{Q}^+$  형태일 수 있는데, 여기서  $\text{Q}^+$ 는 양이온(예를 들어, 나트륨)이거나, 매우 근접한 1가 라디칼 2개는 2가 양이온  $\text{Q}^{2+}$ (예를 들어, 칼슘, 마그네슘)로 결합될 수 있거나, 이러한 1가 라디칼과  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 의 조합이 존재한다.

[0202] 본원에서 사용된 용어 "사이클로알킬"은, 하나의 고리 중에 3 내지 8개의 탄소 원자 및 다중 고리 군 중에 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 고리형의 포화된 1가 가교 또는 비가교된 탄화수소 라디칼을 의미한다. 비치환된 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 아다만틸, 노르보르닐 등을 포함한다.

[0203] 또 다른 기의 일부로 접미사로 사용된 용어 "-엔"은, 수소 원자가 그 기의 2개 말단 탄소의 각각으로부터, 또는 그 기가 사이클릭이면, 고리 중의 두 개의 상이한 탄소 원자 각각으로부터 제거되는 2가 라디칼을 의미한다. 예를 들어, 알킬렌은 2가 알킬 기, 예컨대 메틸렌( $-\text{CH}_2-$ ) 또는 에틸렌( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )을 의미하고, 아릴렌은 2가 아릴 기, 예컨대 o-폐닐렌, m-폐닐렌, 또는 p-폐닐렌을 의미한다.

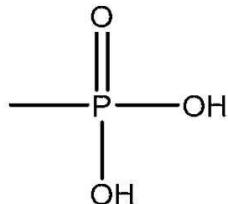
[0204] 본원에 사용된 용어 "에테르 잔기"는, 적어도 하나의 에테르 결합(즉,  $-\text{O}-$ )을 포함하는 2가(즉, 이관능성) 기를 나타낸다. 예를 들어, 본원에서 정의된 식 3 또는 33에서, 에테르 잔기는  $-\text{R}_A\text{OR}_B-$  또는  $-\text{R}_A\text{OR}_C\text{OR}_B-$ 일 수 있는데, 여기서  $\text{R}_A$ ,  $\text{R}_B$  및  $\text{R}_C$ 는 독립적으로 알킬렌이다.

[0205] 단독 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 10개 고리 원자로 된 임의로 치환된 1가 모노사이클릭 또는 비사이클릭 방향족 라디칼을 의미하는데, 여기서 1개 이상, 바람직하게는 1개, 2개, 또는 3개의 고리 원자는 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택된 헤테로원자이며 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로아릴 잔기의 예는 벤조푸라닐, 벤조[d]티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 퀴놀리닐, 푸라닐, 티아졸릴, 페리디닐, 푸릴, 티에닐, 페리딜, 옥사졸릴, 페롤릴, 인돌릴,

퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

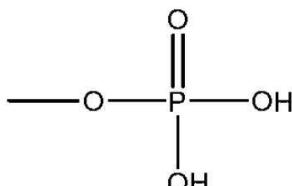
[0206] 단독 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클로"는, 4 내지 8개 고리 원자로 된 포화 또는 불포화 1가 모노사이클릭 기를 의미하는데, 여기서 1개 또는 2개의 고리 원자는 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택된 헤테로원자(들)이고 나머지 고리 원자는 탄소 원자이다. 또한, 헤테로사이클릭 고리는 페닐 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있는데, 단, 전체 헤�테로사이클릭 고리는 완전히 방향족이 아니다. 헤�테로사이클로기의 예는 이상에서 설명된 헤�테로아릴 기, 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노 등을 포함한다.

[0207] 본원에서 사용된 용어 "탄화수소"는 오로지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지는 화합물 또는 라디칼을 설명한다.



[0208] 용어 "포스폰 기" 또는 "포스포닐"은 1가 라디칼

을 지칭한다.



[0209] 용어 "인 기" 또는 "포스포릴"은 1가 라디칼

을 지칭한다.

[0210] 단독 또는 또 다른 기의 일부로서 본원에 사용된 용어 "보호된"은, 화합물의 다른 치환기는 방해하지 않도록 충분히 온화한 조건 아래에서 용이하게 제거되면서, 화합물의 보호된 부분에서 반응을 차단하는 기를 의미한다. 예를 들어, 보호된 카복실산 기  $-C(O)OP_g$  또는 보호된 인산 기  $-OP(O)(OH)OP_g$  또는 보호된 포스폰산 기  $-P(O)(OH)OP_g$ 는 각각 산 기의 산소와 결합된 보호 기  $P_g$ 를 갖는데, 여기서  $P_g$ 는 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸 등), 벤질, 실릴(예를 들어, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), 트리이소프로필실릴(TIPS), 트리페닐실릴(TPS), t-부틸디메틸실릴(TBDMS), t-부틸디페닐실릴(TBDPS) 등일 수 있다. 다양한 보호 기 및 그 합성은 문헌("Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999)에서 확인할 수 있다. 용어 "보호된"이 가능한 보호 기의 리스트에 도입되는 경우에, 이 용어는 이 기의 모든 성분에 적용되도록 의도된다. 즉, 표현 "보호된 카복실기, 포스폰기 또는 인 기"는 "보호된 카복실기, 보호된 포스폰기 또는 보호된 인 기"로 해석되어야 한다. 마찬가지로, 표현 "임의로 보호된 카복실기, 인 기 또는 포스폰기"는 "임의로 보호된 카복실기, 임의로 보호된 포스폰기 또는 임의로 보호된 인 기"로 해석되어야 한다.

[0211] "치환된 아릴", "치환된 알킬" 등에서와 같은 용어 "치환된"은, 해당 기(즉, 알킬, 아릴 또는 이 용어가 사용된 다른 기)에서, 탄소 원자에 결합된 적어도 하나의 수소 원자가, 하나 이상의 치환 기, 예컨대 히드록시(-OH), 알킬티오, 포스피노, 아미도(-CON(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>), 여기서 R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴임), 아미노(-N(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>), 여기서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴임), 할로(플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도), 실릴, 니트로(-NO<sub>2</sub>), 에테르(-QR<sub>A</sub>, 여기서 R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴임), 에스테르(-OC(O)R<sub>A</sub>, 여기서 R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴임), 케토(-C(O)R<sub>A</sub>, 여기서, R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴임), 헤테로사이클로 등으로 대체됨을 의미한다. 상기 용어 "치환된"이 가능한 치환된 기의 리스트에 도입되는 경우에, 상기 용어는 그 기의 모든 성분에 적용되는 것으로 의도된다. 말하자면, 표현 "임의로 치환된 알킬 또는 아릴"은 "임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴"로 해석되어야 한다.

[0212] 본 발명을 상세하게 설명하였지만, 첨부된 청구범위에서 정의된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 변형 및 변경이 가능함이 자명할 것이다.

[0213]

실시예

[0214]

본 발명을 추가로 예시하기 위해 하기 비제한적인 실시예가 제공된다.

[0215]

실시예 1: 소르비톨-로딩된, 가교된(칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머

[0216]

메틸 2-플루오로아크릴레이트(MeFA)를 구입하고 사용 전에 진공 증류시켰다. 디비닐벤젠(DVB)(기술적 등급, 80%, 이성질체의 혼합물)을 알드리치(Aldrich)로부터 구입하고, 입수한 대로 사용하였다. 1,7-옥타디엔(ODE), 라우로일 퍼옥사이드(LPO), 폴리비닐 알코올(PVA)(대표적인 분자량 85,000-146,000, 87-89% 가수분해됨), 염화나트륨(NaCl), 제2인산나트륨 7수화물( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) 및 제1인산나트륨 1수화물( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ )을 상업적 공급처로부터 구입하고, 입수한 대로 사용하였다.

[0217]

적합하게 교반되고 다른 장치가 구비된 적합한 사이즈의 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트, 1,7-옥타디엔, 및 디비닐벤젠을 혼합시켜서 모노머 유기 상의 90:5:5 중량 비 혼합물을 제조하였다. 라우로일 퍼옥사이드의 1/2 부분을 중합 반응의 개시제로 첨가하였다. 안정화되는 수성 상을, 물, 폴리비닐 알코올, 포스페이트, 염화나트륨 및 아질산나트륨으로부터 제조하였다. 온도를 30°C 미만으로 유지하면서, 수성 및 모노머 상을 대기압에서 질소 하에서 함께 혼합시켰다. 계속해서 교반하면서 반응 혼합물을 서서히 가열하였다. 일단 중합 반응이 시작되기만 하면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C로 상승시켰다.

[0218]

중합 반응을 완료한 후에, 반응 혼합물을 냉각시키고, 수성 상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반시키고, 여과에 의해 고체 물질을 단리시켰다. 그 후, 고체를 물로 세척하여, 가교된 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 수득하였다. 상기 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 90°C에서 24시간 동안 과량의 수산화나트륨 수용액으로 가수분해시켜서, (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 수득하였다. 가수분해 후에, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 실온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜서, 불용성의 가교된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머를 수득하였다.

[0219]

칼슘 이온 교환 후에, 습식 폴리머를 주위 온도에서 25-30 %w/w의 소르비톨 수용액으로 슬러리화시켜서 소르비톨-로딩된 폴리머를 수득하였다. 과량의 소르비톨을 여과로 제거하였다. 목적하는 수분 함량(10-25 w/w%)에 도달할 때까지 생성되는 폴리머를 20-30°C에서 건조시켰다. 이에 의해 소르비톨-로딩된, 가교된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 코폴리머(5016CaS)를 얻었다.

[0220]

실시예 2: 단계 II 임상 연구

[0221]

연구 설계 개관. 본 연구는 2개의 5016CaS 치료 기간으로 이루어진다: 총 1년(즉, 52주) 이하 동안 5016CaS를 사용한 치료가 이루어지는, 8주의 치료 개시 기간에 이어, 추가 44주의 장기간 유지 기간. 적격의 비-고칼륨혈증 환자에서는 1 내지 4주 지속되는 준비 기간이 시작된다(코호트 1 및 2). 적격의 고칼륨혈증 환자에서는 즉시 5016CaS로의 치료가 시작된다(코호트 3). 혈청 칼륨 ( $\text{K}^+$ )  $> 5.0 - < 6.0 \text{ mEq/L}$ 이 최초로 나타나면, 3개의 모든 코호트로부터의 적격 환자를 기준선 혈청 칼륨에 따라 2개 층 중 하나로 배정하고, 10 내지 40 g/일 범위의 랜덤하게 배정된 출발 용량에서 5016CaS 치료를 실시한다. 상기 용량은 폴리머 음이온 및 칼슘의 양을 기준(예를 들어, 물 및 소르비톨을 함유하지 않은 기준)으로 한다. 폴리머 음이온 및 칼슘의 10 g 용량은 폴리머 음이온의 8.4 g 용량과 같다. 연구 지속기간은 환자 당 62주까지이며(스크리닝 및 추적 검사 과정을 포함함), 연구 집단은 대략 306명 환자이다. 연구 변수에는 혈청 칼륨, 혈압, 추정된 GFR, 및 ACR에서의 변화가 포함되었다.

[0222]

적격 환자를 2개 5016CaS 치료 층 중 하나에 배정하는데, 여기서 층 1은 혈청  $\text{K}^+ > 5.0 - 5.5 \text{ mEq/L}$ 을 갖는 환자를 포함하며, 상기 환자는 각각의 연구 코호트 내에서 10 g/일, 20 g/일, 또는 30 g/일 5016CaS 출발 용량이 투여되도록 1:1:1 비로 랜덤화된다. 층 2는 혈청  $\text{K}^+ > 5.5 - < 6.0 \text{ mEq/L}$ 을 갖는 환자를 포함하며, 상기 환자는 각각의 연구 코호트 내에서 20 g/일, 30 g/일, 또는 40 g/일 5016CaS 출발 용량이 투여되도록 1:1:1 비로 랜덤화된다.

[0223]

환자에서 1일째 저녁에 배정된 용량 수준에서 5016CaS 치료가 시작된다. 이들에게 로사탄 100 mg/d(스피로노락

톤 25-50 mg/d와 함께 또는 이것 없이)을 계속하여 복용시키거나, 스피로노락톤 25-50 mg/d을 사용한 사전 연구 ACEI 및/또는 ARB(코호트 1 또는 2로 배정됨) 뿐 아니라, 임의의 다른 프로토콜 허용된 항고혈압 치료를 계속한다. 코호트 3에서의 환자에서는 사전 연구 ACEI 및/또는 ARB를 계속한다.

[0224] 5016CaS 투여의 용량 및 경로. 5016CaS를 1일 째(단지 저녁 용량) 시작하여 52주까지 동안 동일하게 분할된 용량으로 일일 2회 경구 섭취시켰다. 환자에게 규칙적인 식사(아침 및 저녁)와 함께 일일 2회 5016CaS를 섭취시킨다. 상기 5016CaS 용량은, 3일 째 시작되고 51주 방문까지 적절한 조절(titration) 알고리즘(치료 개시 또는 장기간 유지)에 따라 필요 시에 조정된다. 최소의 허용된 용량은 0 g/d(5016CaS이 분배되지 않음)이고, 최대 용량은 60 g/d이다.

[0225] 도 1 내지 5에는 하기 환자 하위유형(subtype)에 의한 칼륨 감소, 혈압 조절, eGFR 변화 및 단백질 우레아 변화가 도시되어 있다: (1) 소변 내 임의 양의 단백질이 존재하는 환자, (2) 미세알부민뇨를 갖는 환자, (3) 거대알부민뇨를 갖는 환자, 및 (4) 단계 4 만성 신장병(CKD)을 갖는 환자. 도 1에는 이러한 환자 유형 모두에서 혈청 칼륨 감소가 경험되었음이 도시되어 있다. 도 2 및 도 3에는 혈압 감소가 도시되었고, 모든 환자 유형에서 5016CaS가 혈압을 감소시키는데 효과적이었음이 도시되었다. 도 4에는 임의 환자 유형에서 단백질 우레아 수준에서 현저한 증가가 없어서, 5016CaS가 환자의 단백질 배출을 효과적으로 안정화시켰음이 도시되어 있다. 도 5에는, 모든 환자 유형에서 신장 기능이 안정화되는 것으로 보였고 단계 4 CKD를 앓는 환자에서는 신장 기능에서의 개선에 대한 가능성성이 있었음이 도시되어 있다.

[0226] 본 연구 프로토콜은, 이 실시예 2에서 실시된 분석을 위해 182명의 환자에서 완료되었다. 이러한 환자 중 통계학적으로 유의미한 수가  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 의 알부민 크레아틴 비(ACR)를 나타냈고, 나머지는  $> 300 \text{ mg/g}$ 의 ACR 및 기준선에서 15 내지 44 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 의 추정된 사구체 여과율(eGFR)을 나타냈다. 이러한 환자 모두에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서 평균 5.27 mEq/L에서 24주에 평균 4.57 mEq/L로 감소되었다. ACR  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서 평균 5.28 mEq/L에서 24주에 평균 4.60 mEq/L로 감소되었다. ACR  $> 300 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서 평균 5.35 mEq/L에서 24주에 평균 4.65 mEq/L로 감소되었다. 15 내지 44 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 혈청 칼륨 농도는 기준선에서 평균 5.33 mEq/L에서 24주에 평균 4.59 mEq/L로 감소되었다.

[0227] 15 내지 44 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 eGFR은 기준선에서 평균 32 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 에서 24주에 평균 38 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 로 증가하였다. 이러한 환자에 대한 eGFR에서의 이러한 증가는 통계적으로 유의미하였다.

[0228] 모든 군 및 개별적으로 각각의 군(예를 들어,  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 의 ACR,  $> 300 \text{ mg/g}$ 의 ACR, 15 내지 44 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 의 eGFR)에서의 환자에 대해, ACR은 24주의 치료 기간에 걸쳐 유의미하게 변화되지 않았다.

[0229] 이러한 환자 모두에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서 평균 154에서 24주에 평균 137로 감소되었고, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서 평균 83에서 24주에 평균 74로 감소되었다. ACR  $\geq 30 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서 평균 154에서 24주에 평균 138로 감소되었고, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서 평균 84에서 24주에 평균 74로 감소되었다. ACR  $> 300 \text{ mg/g}$ 을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서 평균 154에서 24주에 평균 137로 감소되었고, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서 평균 86에서 24주에 평균 73으로 감소되었다. 15 내지 44 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 의 eGFR을 갖는 환자에 대해, 환자의 수축기 혈압은 기준선에서 평균 152에서 24주에 평균 135로 감소되었고, 환자의 이완기 혈압은 기준선에서 평균 82에서 24주에 평균 73으로 감소되었다.

[0230] 도 6 내지 9는, 준비 기간 없이 시험된 RAAS 억제제의 안정한 용량을 섭취한, 이미 고칼륨혈증을 앓고 있는 90명 환자의 특정 코호트로부터의 1년 데이터가 도시되어 있다. 이 도면들에는, 신장 기능(도 6) 및 소변 단백질 배설(도 8)이 안정화되고 혈청 칼륨(도 7) 및 혈압(도 9)이 감소되는 것으로 보였음이 도시되어 있다. 이 환자들에 대한 12개월 데이터를 분석한 경우, 평균 eGFR은 기준선(BL)에서 46 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ , 1개월(M1)에 49 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ , 2개월(M2)에 51 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ , 6개월(M6)에 49 mL/min/1.73  $\text{m}^2$  및 12개월(M12)에 48 mL/min/1.73  $\text{m}^2$ 였다(도 6). 이 환자들에 대한 eGFR은 12개월 치료 기간에 걸쳐 유의미하게 변화되지 않았다. 이 환자들은 또한 혈청 칼륨 수준에서 현저한 감소를 경험하였다(도 7). 예를 들어, 평균 혈청 칼륨 수준은 기준선(BL)에서 5.3 mEq/L, 1개월(M1)에 4.5 mEq/L, 2개월(M2)에 4.5 mEq/L, 6개월(M6)에 4.6 mEq/L, 및 12개월(M12)에서 4.6 mEq/L로 감소되었다.

2)에 4.6 mEq/L였다. 이 환자들은 또한 기준선(BL)에서 853 mg/g, 1개월(M1)에 900 mg/g, 2개월(M2)에 971 mg/g, 6개월(M6)에 930 mg/g, 및 12개월(M12)에 802 mg/g의 평균 소변 ACR을 나타냈다. 이 환자들의 평균 수축 기 혈압은 기준선(BL)에서 157 mmHg, 1개월(M1)에 138 mmHg, 2개월(M2)에 139 mmHg, 6개월(M6)에 138 mmHg, 및 12개월(M12)에 134 mmHg였다. 평균 이완기 혈압은 기준선(BL)에서 85 mmHg, 1개월(M1)에 74 mmHg, 2개월(M2)에 73 mmHg, 6개월(M6)에 73 mmHg, 및 12개월(M12)에 77 mmHg였다.

[0231] 기준선에서 4주 또는 제1 용량 조절(어느 것이든 빠른 것)까지의 혈청 칼륨에서의 평균 변화가 표 1에서의 총에 나타나 있다. 연구 프로토콜과 일치시키기 위해서, 4주 방문 전에 조절되지 않았던 환자에 대해 혈청 칼륨의 가장 최근의 비결측(non-missing) 측정치가 사용되었다(마지막 관측 값 선형 대체법, 즉 LOCF). 5016CaS는 둘 모두 총의 모든 용량 군에서 혈청 칼륨을 감소시켰다; p-값은 상기 감소가 0과는 통계학적으로 유의미하게 상이함을 나타낸다. 둘 모두 총에서 기준 군은 단계 III 연구에 대해 선택된 랜덤화된 출발 용량이다.

[0232] 표 1 - 총 내 랜덤화된 출발 용량에 의한, 기준선에서부터 4주 또는 최초 용량 조절까지 중심 혈청 K<sup>+</sup>에서의 추정된 평균 변화

표 1

4주 때에 또는 최초 조절 전·에	총 1 국소 혈청 K <sup>+</sup> >5.0-5.5 mEq/L				총 2 국소 혈청 K <sup>+</sup> >5.5-6.0 mEq/L			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	전반적인 N=220	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	전반적인 N=84
기준선으로부터 혈청 K <sup>+</sup> (mEq/L)에서의 변화								
n <sup>a</sup>	73	73	72	218	26	27	30	83
가장 적은 제곱 평균 ± 표준 오차	-0.35 ± 0.066	-0.51 ± 0.066	-0.54 ± 0.066	-0.47 ± 0.038	-0.85 ± 0.136	-0.95 ± 0.132	-0.90 ± 0.127	-0.90 ± 0.076
95% 신뢰 구간	-0.48, -0.22	-0.64, -0.38	-0.67, -0.41	-0.54, -0.39	-1.12, -0.58	-1.21, -0.68	-1.15, -0.65	-1.05, -0.75
p-값 <sup>b</sup>	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
기준에 대한 비교								
평균 차	기준	0.17	0.19		0.097	0.050		
95% 신뢰 구간		-0.018, 0.35	0.006, 0.37		-0.28, 0.48	-0.32, 0.42		
p-값 <sup>c</sup>		0.076	0.043		0.61	0.79		

컬럼 상단 카운트에는 총 내 각각의 랜덤화된 출발 용량에 의해 RLV5016이 투여된 모든 랜덤화된 환자( 치료 의도 집단)가 포함된다.

각 총은, 결과가 기준선으로부터의 혈청 K+에서의 변화인 공분산(ANCOVA) 모델의 평행성 분석을 사용하여 개별적으로 분석된다.

각각의 모델은 랜덤화된 출발 용량, 코호트, 및 연속 기준선 혈청 K+에 대해 고정된 효과를 담고 있다.

주어진 각각의 랜덤화된 출발 용량에 대한 주정치 및 신뢰 구간이 공변량의 관찰된 값을 가로지르는 선형 콘트라스트를 사용하여 생성되었다.

a 기준선에서 비결측 기준선 혈청 K+를 갖는 치료 의도 집단에서 환자의 수

b p-값은 기준선으로부터의 혈청 K+에서 평균 변화가 0이라는 가설을 시험한다.

c p-값은 용량 그룹 사이에서 기준선으로부터 혈청 K+에서의 변화에서의 짹지어진 차를 시험한다.

포지티브 값은 기준 군과 비교하여 기준선으로부터 더욱 큰 감소를 나타낸다.

[0233]

[0234] 5016CaS는, 용량 조절이 3일 정도로 빨리 시작되는지 및 대략 2주 후에 안정화되는 지에는 무관하게, 둘 모두 총 내 모든 용량 군에서 혈청 칼륨을 감소시켰다. 대부분의 환자는 둘 모두 총의 모든 용량 군에서 용량 조절 전 및 후에 4.0 mEq/L 내지 5.0 mEq/L의 범위에서 혈청 칼륨을 유지할 수 있었다.

[0235] 평행선 ANCOVA 모델을 사용하여 분석된 주 결과인, 기준선으로부터 4주 또는 최초 5016CaS 용량 조절에서의 혈청 K(mEq/L)에서의 평균 변화는, S1에서는 0.47±0.038(p<0.001) 및 S2에서는 -0.90±0.076(p<0.001)이었다. 치료의 중간(median) 2일 후 평균 K 감소는 -0.29±0.03(S1) 및 -0.55±0.05 mEq/L(S2)였다. 하기 표 2에는 조절이 가능한, 기준선으로부터의 평균 및 변화가 요약되어 있다.

표 2

	총 1 ((S1), BL K>5.0-5.5 mEq/L)			총 2 ((S2), BL K>5.5-6.0 mEq/L)		
	기준선 (n=217)	4주 (n=197)	8주 (n=185)	기준선 (N=84)	4주 (n=70)	8주 (n=70)
평균 K (SE) (mEq/L)	5.15 (0.02)	4.54 (0.03)	4.59 (0.03)	5.64 (0.04)	4.65 (0.06)	4.52 (0.06)

LS 평균 변화 (SE) (mEq/L)	-	-0.61 (0.03)	-0.55 (0.03)	-	-0.97 (0.06)	-1.10 (0.06)
-----------------------------	---	-----------------	-----------------	---	-----------------	-----------------

[0237] 5016CaS는 치료 개시 일 수 내에서 혈청 K를 감소시켰고, 효과는 현저한 부작용없이 12개월에 걸쳐 지속되었다.

[0238] 실시예 3: 단계 II 임상 연구로부터 수축기 혈압의 분석

[0239] 하기 부분은, 실시예 2에 개시된 단계 II 임상 연구의 8주 치료 개시 기간 동안 평균 수축기 혈압의 반복된 측정 분석의 결과를 담고 있다. 표 3 내지 표 6에는 기준선으로부터의 평균 변화의 분석이 기재되어 있다. 표 3 및 4에는 모든 환자에 대한 결과가 기재되어 있다; 표 5 및 6에는 스크리닝되는 고칼륨혈증 층(코호트 3)에 따른 분석의 하위집합이 기재되어 있다. 일반적으로, 층 2 환자(혈청  $K^+ > 5.5 - < 6.0 \text{ mEq/L}$ 을 갖는 환자)는 층 1 환자(혈청  $K^+ > 5.0 - 5.5 \text{ mEq/L}$ 을 갖는 환자)보다 혈압에서 더욱 작은 평균 감소를 경험한다. 고칼륨혈증 연구에는 참여하였지만 준비 단계에서는 참여하지 않았던 코호트 3에서의 환자는 평균 수축기 혈압에서의 감소에 기여하였다(표 5 및 6).

[0240] 표 3 내지 6에 대해, 컬럼 상단 카운트에는 층 내 각각의 랜덤화된 출발 용량으로 RLY5016(치료 의도(intent-to-treat) 집단)이 투여된 모든 랜덤화된 환자를 포함한다. 상기 데이터는, 결과 변수가 기준선으로부터 수축기 혈압(SBP)에서의 변화인, 반복된 측정에 대한 혼합된 모델로부터 유래하였다. 각 층을 개별적으로 분석하였다. 각 모델은 코호트에 대한 고정된 효과, 랜덤화된 출발 용량, 시간(방문), 연속적인 기준선 SBP, 및 방문 상호작용에 의한 랜덤화된 출발 용량을 포함하였다. 환자 내 상관성은 불균일 토플레츠(Toeplitz) 구조를 사용하여 모델화하였다. 각각의 랜덤화된 출발 용량에 대한 추정치, 표준 오차(SE), 및 신뢰 구간은 관찰된 공변량 값을 가로지르는 선형 콘트라스트를 사용하여 생성시켰다. 랜덤화된 투여 군을 가로지르는 전반적인 추정치, 표준 오차 및 신뢰 구간은 투여 군을 가로질러 동등한 분포를 가정한다. 분석되는 층 환자, N을, RLY5016가 투여되고 기준선 측정을 가지며 적어도 하나의 후-기준선 측정이 이 분석에 기여한 랜덤화된 환자 수로 결정하였다. 모든 환자가 각각의 방문에서 측정에 기여한 것은 아니었다.

[0241] 표 3 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 수축기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 모든 환자 층 1

표 3

기준선으로부터 SBP에서 의 변화(mmHg)	총 1 - 국소 혈청 $K^+ > 5.0-5.5 \text{ mEq/L}$			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	전체 N=220
분석되는 환자, N	74	73	73	220
3일째, n	70	70	72	212
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-9.3 \pm 1.8$	$-4.9 \pm 1.8$	$-10.3 \pm 1.8$	$-8.2 \pm 1.0$
95% 신뢰 구간	-12.8, -5.7	-8.5, -1.4	-13.9, -6.8	-10.2, -6.1
1주째, n	72	71	72	215
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-11.1 \pm 1.9$	$-8.8 \pm 2.0$	$-12.0 \pm 1.9$	$-10.6 \pm 1.1$
95% 신뢰 구간	-14.9, -7.3	-12.6, -4.9	-15.8, -8.2	-12.8, -8.4
2주째, n	70	70	71	211
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-12.4 \pm 2.0$	$-5.7 \pm 2.0$	$-13.8 \pm 2.0$	$-10.6 \pm 1.1$
95% 신뢰 구간	-16.3, -8.5	-9.6, -1.8	-17.7, -9.9	-12.9, -8.4
3주째, n	64	69	71	204
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-11.5 \pm 2.1$	$-7.5 \pm 2.0$	$-12.5 \pm 2.0$	$-10.5 \pm 1.2$
95% 신뢰 구간	-15.6, -7.4	-11.5, -3.5	-16.4, -8.6	-12.8, -8.2
4주째, n	65	67	69	201
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-13.3 \pm 2.0$	$-8.0 \pm 2.0$	$-12.4 \pm 2.0$	$-11.2 \pm 1.1$
95% 신뢰 구간	-17.2, -9.3	-11.9, -4.1	-16.2, -8.5	-13.5, -9.0
5주째, n	65	66	67	198
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-12.0 \pm 2.0$	$-9.6 \pm 2.0$	$-13.7 \pm 2.0$	$-11.8 \pm 1.2$
95% 신뢰 구간	-15.9, -8.0	-13.5, -5.7	-17.7, -9.8	-14.0, -9.5
6주째, n	65	66	64	195
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-13.3 \pm 2.1$	$-6.9 \pm 2.0$	$-12.8 \pm 2.1$	$-11.0 \pm 1.2$
95% 신뢰 구간	-17.3, -9.3	-10.9, -2.9	-16.8, -8.7	-13.3, -8.7
7주째, n	64	64	65	193
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-15.6 \pm 2.0$	$-9.5 \pm 2.0$	$-11.0 \pm 2.0$	$-12.0 \pm 1.2$
95% 신뢰 구간	-19.5, -11.6	-13.6, -5.5	-15.0, -7.0	-14.3, -9.7
8주째, n	66	64	66	196
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-16.3 \pm 2.0$	$-12.0 \pm 2.0$	$-13.8 \pm 2.0$	$-14.0 \pm 1.1$
95% 신뢰 구간	-20.2, -12.5	-15.9, -8.1	-17.7, -10.0	-16.3, -11.8

[0242]

표 4 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 수축기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 모든 환자 총 2

표 4

기준선으로부터 SBP에서 의 변화(mmHg)	총 2 - 국소 혈청 $K+ > 5.5- < 6.0 \text{ mEq/L}$			
	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	전체 N=84
분석되는 환자, N	26	28	29	83
3일째, n	26	27	29	82
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-7.3 \pm 3.5$	$-9.6 \pm 3.4$	$-6.6 \pm 3.3$	$-7.8 \pm 2.0$
95% 신뢰 구간	-14.2, -0.4	-16.3, -2.9	-13.1, -0.08	-11.7, -4.0
1주째, n	24	28	28	80
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-6.2 \pm 4.2$	$-11.5 \pm 3.9$	$-4.8 \pm 3.9$	$-7.5 \pm 2.3$
95% 신뢰 구간	-14.4, 1.9	-19.2, -3.9	-12.5, 2.8	-12.1, -3.0
2주째, n	24	27	26	77
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-5.8 \pm 4.2$	$-7.7 \pm 4.0$	$-3.3 \pm 4.0$	$-5.6 \pm 2.4$
95% 신뢰 구간	-14.2, 2.5	-15.6, 0.2	-11.3, 4.6	-10.3, -1.0
3주째, n	24	25	25	74
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-12.0 \pm 3.8$	$-10.0 \pm 3.6$	$-8.3 \pm 3.6$	$-10.1 \pm 2.1$
95% 신뢰 구간	-19.4, -4.6	-17.2, -2.9	-15.5, -1.2	-14.3, -5.9
4주째, n	24	25	24	73
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-9.6 \pm 3.1$	$-10.7 \pm 3.0$	$-3.8 \pm 3.0$	$-8.1 \pm 1.7$
95% 신뢰 구간	-15.7, -3.5	-16.6, -4.9	-9.7, 2.1	-11.5, -4.6
5주째, n	24	25	23	72
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-8.3 \pm 3.6$	$-9.4 \pm 3.5$	$-6.0 \pm 3.5$	$-7.9 \pm 2.0$
95% 신뢰 구간	-15.3, -1.2	-16.2, -2.7	-13.0, 0.9	-11.9, -3.9
6주째, n	24	25	22	71
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-7.5 \pm 3.6$	$-11.4 \pm 3.4$	$-5.4 \pm 3.6$	$-8.1 \pm 2.0$
95% 신뢰 구간	-14.5, -0.5	-18.1, -4.6	-12.4, 1.6	-12.1, -4.1
7주째, n	24	25	22	71
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-10.4 \pm 3.4$	$-8.4 \pm 3.3$	$-1.3 \pm 3.4$	$-6.7 \pm 1.9$
95% 신뢰 구간	-17.1, -3.7	-14.8, -1.9	-8.0, 5.4	-10.5, -2.9
8주째, n	24	26	24	74
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	$-7.8 \pm 3.5$	$-11.0 \pm 3.4$	$-1.7 \pm 3.5$	$-6.9 \pm 2.0$
95% 신뢰 구간	-14.8, -0.9	-17.6, -4.4	-8.5, 5.1	-10.8, -3.0

[0244]

[0245]

표 5 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 수축기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 스크리닝되는 고칼륨 혈증을 앓는 환자 총 1.

표 5

기준선으로부터 SBP에서의 변화(mmHg)	총 1 - 국소 혈청 K+ > 5.0-5.5 mEq/L			
	10 g/d N=57	20 g/d N=57	30 g/d N=56	전체 N=170
분석되는 환자, N	57	57	56	170
3일째, n	56	56	56	168
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-9.8 $\pm$ 2.0	-5.6 $\pm$ 2.0	-12.5 $\pm$ 2.0	-9.3 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-13.8, -5.8	-9.6, -1.6	-16.5, -8.5	-11.6, -7.0
1주째, n	55	55	55	165
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-11.4 $\pm$ 2.2	-9.9 $\pm$ 2.2	-12.7 $\pm$ 2.2	-11.3 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-15.7, -7.1	-14.2, -5.6	-16.9, -8.4	-13.8, -8.9
2주째, n	54	54	54	162
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-12.3 $\pm$ 2.3	-5.8 $\pm$ 2.3	-15.2 $\pm$ 2.3	-11.1 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-16.8, -7.8	-10.3, -1.3	-19.8, -10.7	-13.7, -8.5
3주째, n	49	53	54	156
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-11.6 $\pm$ 2.5	-10.2 $\pm$ 2.4	-13.8 $\pm$ 2.4	-11.9 $\pm$ 1.4
95% 신뢰 구간	-16.4, -6.7	-14.9, -5.5	-18.5, -9.1	-14.6, -9.1
4주째, n	51	52	53	156
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-13.4 $\pm$ 2.3	-10.8 $\pm$ 2.3	-14.2 $\pm$ 2.3	-12.8 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-18.0, -8.8	-15.4, -6.3	-18.7, -9.7	-15.4, -10.2
5주째, n	50	51	53	154
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-11.4 $\pm$ 2.3	-10.5 $\pm$ 2.3	-15.0 $\pm$ 2.3	-12.3 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-16.0, -6.8	-15.1, -5.9	-19.5, -10.5	-14.9, -9.7
6주째, n	50	51	52	153
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-12.3 $\pm$ 2.2	-6.8 $\pm$ 2.2	-15.0 $\pm$ 2.2	-11.4 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-16.6, -7.9	-11.1, -2.5	-19.3, -10.7	-13.8, -8.9
7주째, n	50	49	52	151
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-14.5 $\pm$ 2.1	-9.0 $\pm$ 2.1	-13.2 $\pm$ 2.1	-12.2 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-18.6, -10.3	-13.2, -4.8	-17.3, -9.1	-14.6, -9.8
8주째, n	51	49	52	152
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-16.6 $\pm$ 2.2	-13.0 $\pm$ 2.3	-14.9 $\pm$ 2.2	-14.8 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-21.0, -12.3	-17.4, -8.6	-19.2, -10.5	-17.3, -12.3

[0246]

[0247]

표 6 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 수축기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 스크리닝되는 고칼륨 혈증을 앓는 환자 총 2.

표 6

기준선으로부터 SBP에서의 변화(mmHg)	총 2 - 국소 혈청 $K^+ > 5.5- < 6.0 \text{ mEq/L}$			
	20 g/d N=24	30 g/d N=24	40 g/d N=25	전체 N=73
분석되는 환자, N	24	24	24	72
3일째, n	24	23	24	71
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-10.2 $\pm$ 3.6	-11.2 $\pm$ 3.7	-6.5 $\pm$ 3.7	-9.3 $\pm$ 2.1
95% 신뢰 구간	-17.3, -3.0	-18.5, -3.9	-13.6, 0.7	-13.4, -5.1
1주째, n	22	24	23	69
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-8.4 $\pm$ 4.4	-13.8 $\pm$ 4.3	-2.1 $\pm$ 4.3	-8.1 $\pm$ 2.5
95% 신뢰 구간	-17.0, 0.3	-22.2, -5.4	-10.7, 6.4	-13.0, -3.2
2주째, n	22	23	21	66
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-8.0 $\pm$ 4.3	-10.4 $\pm$ 4.2	-0.3 $\pm$ 4.3	-6.2 $\pm$ 2.5
95% 신뢰 구간	-16.4, 0.4	-18.6, -2.1	-8.8, 8.2	-11.1, -1.4
3주째, n	22	21	20	63
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-14.1 $\pm$ 3.9	-12.8 $\pm$ 3.9	-6.7 $\pm$ 4.0	-11.2 $\pm$ 2.3
95% 신뢰 구간	-21.7, -6.4	-20.5, -5.1	-14.5, 1.2	-15.6, -6.7
4주째, n	22	21	19	62
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-12.0 $\pm$ 3.2	-13.6 $\pm$ 3.2	-4.0 $\pm$ 3.3	-9.9 $\pm$ 1.9
95% 신뢰 구간	-18.3, -5.8	-19.9, -7.3	-10.6, 2.5	-13.5, -6.2
5주째, n	22	21	18	61
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-10.1 $\pm$ 3.7	-12.9 $\pm$ 3.8	-4.1 $\pm$ 4.0	-9.1 $\pm$ 2.2
95% 신뢰 구간	-17.5, -2.8	-20.3, -5.5	-11.9, 3.7	-13.4, -4.7
6주째, n	22	21	17	60
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-9.9 $\pm$ 3.5	-14.2 $\pm$ 3.6	-2.1 $\pm$ 3.8	-8.7 $\pm$ 2.1
95% 신뢰 구간	-16.8, -3.0	-21.2, -7.2	-9.6, 5.5	-12.9, -4.6
7주째, n	22	21	17	60
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-12.7 $\pm$ 3.5	-11.9 $\pm$ 3.5	1.9 $\pm$ 3.8	-7.6 $\pm$ 2.1
95% 신뢰 구간	-19.5, -5.9	-18.8, -5.0	-5.5, 9.4	-11.6, -3.5
8주째, n	22	22	19	63
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-11.4 $\pm$ 3.6	-14.4 $\pm$ 3.5	-0.3 $\pm$ 3.8	-8.7 $\pm$ 2.1
95% 신뢰 구간	-18.4, -4.4	-21.3, -7.4	-7.7, 7.1	-12.8, -4.6

[0248]

[0249] 실시예 4: 단계 II 임상 연구로부터 이완기 혈압의 분석

[0250] 이 부분은, 실시예 2에 개시된 단계 II 임상 연구의 8주 치료 개시 기간 동안 이완기 혈압의 반복된 측정 분석의 결과를 담고 있다. 표 7 내지 표 10에는 기준선으로부터 이완기 혈압에서의 평균 변화의 분석이 기재되어 있다. 표 7 및 8에는 모든 환자에 대한 결과가 기재되어 있다; 표 9 및 10에는 스크리닝되는 고칼륨혈증 총(코호트 3)에 따른 분석의 하위집합이 기재되어 있다. 둘 모두의 코호트 및 총 내 환자는 이완기 혈압에서 적절한 평균 감소를 경험했다.

[0251] 표 7 내지 10에 대해, 컬럼 상단 카운트에는 총 내 각각의 랜덤화된 출발 용량으로 RLY5016(치료 의도 집단)이 투여된 모든 랜덤화된 환자를 포함한다. 상기 데이터는, 결과 변수가 기준선으로부터 이완기 혈압(DBP)에서의 변화인 반복된 측정에 대한 혼합된 모델로부터 유래하였다. 각 층을 개별적으로 분석하였다. 각 모델은 코호트에 대한 고정된 효과, 랜덤화된 출발 용량, 시간(방문), 연속적인 기준선 DBP, 및 방문 상호작용에 의한 랜덤화된 출발 용량을 포함하였다. 환자 내 상관성은 불균일 토플레즈 구조를 사용하여 모델화하였다. 각각의 랜덤화된 출발 용량에 대한 추정치, 표준 오차(SE), 및 신뢰 구간은 관찰된 공변량 값을 가로지르는 선형 콘트라스트를 사용하여 생성시켰다. 랜덤화된 투여 군을 가로지르는 전반적인 추정치, 표준 오차 및 신뢰 구간은 투여 군을 가로질러 동등한 분포를 가정한다. 분석되는 총 환자, N을, RLY5016가 투여되고 기준선 측정을 가지며 적어

도 하나의 후-기준선 측정이 이 분석에 기여한 랜덤화된 환자 수로 결정하였다. 모든 환자가 각각의 방문에서 측정에 기여한 것은 아니었다.

[0252]

표 7 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 이완기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 모든 환자 총 1

표 7

기준선으로부터 DBP에서의 변화(mmHg)	총 1 - 국소 혈청 $K^+ > 5.0-5.5 \text{ mEq/L}$			
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	전체 N=220
분석되는 환자, N	74	73	73	220
3주째, n	70	70	72	212
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-3.8 $\pm$ 1.1	-3.1 $\pm$ 1.1	-5.8 $\pm$ 1.1	-4.2 $\pm$ 0.6
95% 신뢰 구간	-6.0, -1.7	-5.2, -1.0	-7.9, -3.7	-5.5, -3.0
1주째, n	72	71	72	215
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-6.0 $\pm$ 1.2	-5.4 $\pm$ 1.2	-7.0 $\pm$ 1.2	-6.1 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-8.3, -3.7	-7.7, -3.1	-9.3, -4.7	-7.4, -4.8
2주째, n	70	70	71	211
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-6.6 $\pm$ 1.3	-6.1 $\pm$ 1.3	-6.1 $\pm$ 1.3	-6.3 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-9.0, -4.1	-8.6, -3.6	-8.6, -3.7	-7.7, -4.8
3주째, n	64	69	71	204
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.0 $\pm$ 1.2	-6.0 $\pm$ 1.2	-8.0 $\pm$ 1.2	-6.3 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-7.4, -2.5	-8.4, -3.6	-10.4, -5.7	-7.7, -4.9
4주째, n	65	67	69	201
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.8 $\pm$ 1.2	-6.5 $\pm$ 1.2	-8.0 $\pm$ 1.2	-6.7 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-8.1, -3.4	-8.8, -4.1	-10.3, -5.7	-8.1, -5.4
5주째, n	65	66	67	198
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-6.0 $\pm$ 1.3	-5.9 $\pm$ 1.3	-8.4 $\pm$ 1.3	-6.8 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-8.6, -3.5	-8.5, -3.4	-10.9, -5.9	-8.2, -5.3
6주째, n	65	66	64	195
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.7 $\pm$ 1.3	-6.4 $\pm$ 1.3	-6.6 $\pm$ 1.3	-6.2 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-8.3, -3.1	-9.0, -3.8	-9.2, -4.0	-7.7, -4.8
7주째, n	64	64	65	193
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-6.3 $\pm$ 1.4	-6.0 $\pm$ 1.4	-6.5 $\pm$ 1.3	-6.3 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-8.9, -3.6	-8.7, -3.4	-9.2, -3.9	-7.8, -4.8
8주째, n	66	64	66	196
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.6 $\pm$ 1.4	-7.3 $\pm$ 1.4	-6.8 $\pm$ 1.4	-7.2 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-10.3, -4.9	-10.1, -4.6	-9.5, -4.1	-8.8, -5.7

[0253]

표 8 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 이완기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 모든 환자 총 2

표 8

기준선으로부터 DBP에서의 변화(mmHg)	총 2 - 국소 혈청 $K^+ > 5.5- < 6.0 \text{ mEq/L}$			
	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	전체 N=84
분석되는 환자, N	26	28	29	83
3일째, n	26	27	29	82
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-1.7 $\pm$ 2.0	-3.9 $\pm$ 2.0	-5.4 $\pm$ 1.9	-3.7 $\pm$ 1.1
95% 신뢰 구간	-5.6, 2.3	-7.8, -0.08	-9.1, -1.7	-5.9, -1.5
1주째, n	24	28	28	80
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-1.4 $\pm$ 2.5	-5.3 $\pm$ 2.4	-4.4 $\pm$ 2.3	-3.7 $\pm$ 1.4
95% 신뢰 구간	-6.4, 3.5	-9.9, -0.7	-9.0, 0.2	-6.4, -1.0
2주째, n	24	27	26	77
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.2 $\pm$ 2.0	-3.0 $\pm$ 1.9	-5.5 $\pm$ 1.9	-5.3 $\pm$ 1.1
95% 신뢰 구간	-11.2, -3.3	-6.8, 0.8	-9.4, -1.7	-7.5, -3.0
3주째, n	24	25	25	74
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.0 $\pm$ 2.1	-7.1 $\pm$ 2.0	-5.9 $\pm$ 2.0	-6.7 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-11.1, -2.8	-11.1, -3.1	-9.9, -1.9	-9.0, -4.3
4주째, n	24	25	24	73
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.7 $\pm$ 2.2	-6.3 $\pm$ 2.2	-1.9 $\pm$ 2.2	-5.3 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-12.1, -3.3	-10.6, -2.0	-6.2, 2.4	-7.8, -2.8
5주째, n	24	25	23	72
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-8.2 $\pm$ 1.8	-6.8 $\pm$ 1.8	-4.4 $\pm$ 1.8	-6.5 $\pm$ 1.0
95% 신뢰 구간	-11.8, -4.7	-10.3, -3.4	-8.0, -0.9	-8.5, -4.5
6주째, n	24	25	22	71
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.1 $\pm$ 2.0	-8.9 $\pm$ 2.0	-4.3 $\pm$ 2.0	-6.8 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-11.1, -3.1	-12.8, -5.1	-8.4, -0.3	-9.1, -4.5
7주째, n	24	25	22	71
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.3 $\pm$ 1.9	-9.0 $\pm$ 1.8	-3.4 $\pm$ 1.9	-6.6 $\pm$ 1.1
95% 신뢰 구간	-10.9, -3.6	-12.6, -5.4	-7.1, 0.3	-8.7, -4.5
8주째, n	24	26	24	74
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-4.5 $\pm$ 2.1	-7.0 $\pm$ 2.0	-1.8 $\pm$ 2.0	-4.4 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-8.5, -0.4	-10.9, -3.1	-5.8, 2.2	-6.7, -2.1

[0255]

표 9 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 이완기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 스크리닝되는 고칼륨 혈증을 앓는 환자 총 1.

표 9

기준선으로부터 DBP에서의 변화(mmHg)	총 1 - 국소 혈청 $K^+ > 5.0-5.5 \text{ mEq/L}$			
	10 g/d N=57	20 g/d N=57	30 g/d N=56	전체 N=170
분석되는 환자, N	57	57	56	170
3주째, n	56	56	56	168
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-3.7 $\pm$ 1.3	-4.5 $\pm$ 1.3	-7.1 $\pm$ 1.3	-5.1 $\pm$ 0.7
95% 신뢰 구간	-6.1, -1.2	-7.0, -2.0	-9.6, -4.6	-6.5, -3.7
1주째, n	55	55	55	165
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.8 $\pm$ 1.3	-6.6 $\pm$ 1.3	-7.5 $\pm$ 1.3	-6.6 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-8.4, -3.2	-9.2, -3.9	-10.2, -4.9	-8.1, -5.1
2주째, n	54	54	54	162
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.1 $\pm$ 1.5	-7.4 $\pm$ 1.5	-6.5 $\pm$ 1.5	-7.0 $\pm$ 0.9
95% 신뢰 구간	-10.0, -4.1	-10.4, -4.5	-9.5, -3.6	-8.7, -5.3
3주째, n	49	53	54	156
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.2 $\pm$ 1.5	-7.4 $\pm$ 1.4	-9.7 $\pm$ 1.4	-7.4 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-8.1, -2.2	-10.2, -4.5	-12.5, -6.8	-9.0, -5.7
4주째, n	51	52	53	156
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.6 $\pm$ 1.4	-8.5 $\pm$ 1.4	-10.0 $\pm$ 1.3	-8.0 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-8.2, -2.9	-11.2, -5.9	-12.6, -7.3	-9.6, -6.5
5주째, n	50	51	53	154
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-6.5 $\pm$ 1.5	-8.3 $\pm$ 1.5	-9.5 $\pm$ 1.4	-8.1 $\pm$ 0.8
95% 신뢰 구간	-9.4, -3.6	-11.1, -5.4	-12.3, -6.7	-9.7, -6.4
6주째, n	50	51	52	153
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.6 $\pm$ 1.5	-7.3 $\pm$ 1.5	-7.7 $\pm$ 1.5	-6.8 $\pm$ 0.9
95% 신뢰 구간	-8.6, -2.6	-10.3, -4.3	-10.7, -4.7	-8.6, -5.1
7주째, n	50	49	52	151
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-5.5 $\pm$ 1.6	-7.1 $\pm$ 1.6	-7.7 $\pm$ 1.5	-6.8 $\pm$ 0.9
95% 신뢰 구간	-8.6, -2.4	-10.2, -4.0	-10.8, -4.7	-8.5, -5.0
8주째, n	51	49	52	152
최소 제곱 평균 $\pm \text{SE}$	-7.2 $\pm$ 1.6	-8.1 $\pm$ 1.6	-8.1 $\pm$ 1.6	-7.8 $\pm$ 0.9
95% 신뢰 구간	-10.4, -4.1	-11.4, -4.9	-11.3, -5.0	-9.7, -6.0

[0257]

표 10 - 랜덤화된 출발 용량에 의한 이완기 혈압에서 기준선으로부터의 추정된 평균 변화, 스크리닝되는 고칼륨 혈증을 앓는 환자 총 2.

표 10

기준선으로부터 DBP에서의 변화(mmHg)	총 2 - 국소 혈청 $K^+$ > 5.5- < 6.0 mEq/L			
	20 g/d N=24	30 g/d N=24	40 g/d N=25	전체 N=73
분석되는 환자, N	24	24	24	72
3주째, n	24	23	24	71
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-1.6 $\pm$ 2.2	-4.1 $\pm$ 2.2	-5.9 $\pm$ 2.2	-3.9 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-5.9, 2.6	-8.5, 0.3	-10.1, -1.6	-6.4, -1.4
1주째, n	22	24	23	69
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-1.5 $\pm$ 2.7	-6.4 $\pm$ 2.7	-4.4 $\pm$ 2.7	-4.1 $\pm$ 1.6
95% 신뢰 구간	-6.9, 3.9	-11.6, -1.2	-9.7, 0.9	-7.2, -1.1
2주째, n	22	23	21	66
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-7.7 $\pm$ 2.2	-4.0 $\pm$ 2.2	-4.7 $\pm$ 2.2	-5.5 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-12.0, -3.4	-8.3, 0.2	-9.0, -0.3	-7.9, -3.0
3주째, n	22	21	20	63
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-7.2 $\pm$ 2.3	-7.6 $\pm$ 2.3	-6.9 $\pm$ 2.3	-7.2 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-11.7, -2.7	-12.1, -3.1	-11.5, -2.3	-9.9, -4.6
4주째, n	22	21	19	62
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-8.0 $\pm$ 2.4	-6.9 $\pm$ 2.5	-2.6 $\pm$ 2.6	-5.8 $\pm$ 1.4
95% 신뢰 구간	-12.7, -3.2	-11.7, -2.0	-7.6, 2.4	-8.6, -3.0
5주째, n	22	21	18	61
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-8.6 $\pm$ 1.9	-7.3 $\pm$ 2.0	-5.1 $\pm$ 2.1	-7.0 $\pm$ 1.1
95% 신뢰 구간	-12.4, -4.9	-11.2, -3.5	-9.1, -1.0	-9.3, -4.8
6주째, n	22	21	17	60
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-7.6 $\pm$ 2.1	-10.0 $\pm$ 2.2	-4.8 $\pm$ 2.3	-7.5 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-11.8, -3.4	-14.2, -5.8	-9.3, -0.2	-10.0, -5.0
7주째, n	22	21	17	60
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-7.5 $\pm$ 2.0	-9.4 $\pm$ 2.1	-3.0 $\pm$ 2.2	-6.6 $\pm$ 1.2
95% 신뢰 구간	-11.5, -3.5	-13.5, -5.4	-7.4, 1.4	-9.0, -4.3
8주째, n	22	22	19	63
최소 제곱 평균 $\pm$ SE	-4.8 $\pm$ 2.2	-8.6 $\pm$ 2.2	-2.1 $\pm$ 2.3	-5.2 $\pm$ 1.3
95% 신뢰 구간	-9.1, -0.4	-12.9, -4.3	-6.7, 2.5	-7.7, -2.6

[0259]

[0260]

실시예 5: 혈청 칼륨과 혈청 알도스테론 수준 간의 관련성 연구

[0261]

수컷, 한쪽 신장 절제한, 자발적 고혈압 래트(SHR)(N=32)를, 본 연구에서 실험 군에 사용하였다. 조작되지 않은 SHR(N=6)을 대조 군으로 사용하였다. 상기 동물들을 2주 동안 낮은  $Ca^{2+}$  및  $Mg^{2+}$  음식물(TD04498)에 적응시켰다. 그 후, 실험 군에 대한 음식물을 스피로노락톤이 보충된 음식물(0.4% w/w, TD120436)로 바꾸고, 음용수에 본 연구의 지속기간 동안 아밀로라이드(0.05 mM) 및 퀴나프릴(30 mg/L)을 보충하였다.

[0262]

본 연구의 지속기간 동안 대조 군 내 동물에는 TD04498 음식물 및 보충되지 않은 물을 유지하였다.

[0263]

16일 후에 모든 동물에 대해서 기준선 혈액 추출을 실시하였다. 동물을 기준선 혈청 칼륨 수준을 기초로 4개 군으로 랜덤화하고, 하기 표에 설명된 칼륨 결합체 치료 계획에 배치시켰다:

군	치료	N
1	TD120436 (치료되지 않음)	8
2	TD120436 + 2% 칼륨 결합제	8
3	TD120436 + 4% 칼륨 결합제	8
4	TD120436 + 6% 칼륨 결합제	8
5	대조	6

[0264]

치료 계획을 시작한 후 9일 및 15일 째에 혈액, 배설물 및 소변을 수거하였다. 본 연구의 마지막에 인접 및 원위 위장관 부분을 취하였다. 각각의 시점에서 혈청, 배설물 및 소변 칼륨 수준, 및 혈청 알도스테론 수준을 측정하였다.

[0265]

기준선, 9일, 및 15일 째에 대조, 비치료 및 실험 군에 대한 혈청 칼륨 수준(mmol/L)을 분석하였다. 비치료 군과 비교한 평균 혈청 칼륨 감소 수준은 9일 째에 -9.1%(2% 칼륨 결합제), -18.2%(4% 칼륨 결합제), 및 -20.3%(6% 칼륨 결합제)였고, 15일 째에 -6.9%(2% 칼륨 결합제), -13.2%(4% 칼륨 결합제), 및 -17.4%(6% 칼륨 결합제)였다. 비치료 군과 비교하여, 9일 째에, 및 15일 째 2개의 더욱 높은 용량에서 칼륨 결합제로 치료된 모든 군에서 혈청 칼륨 수준에서 현저한 감소가 관찰되었다. 이원 ANOVA 및 본페로니 사후 시험(Bonferroni post hoc test)을 사용하여 분석을 실시하였다(\*\*P < 0.01; \*\*\*P < 0.001 대 비치료 군).

[0266]

기준선, 9일 및 15일 째에, 대조, 비치료 및 실험 군에 대한 혈청 알도스테론 수준(pg/mL)을 또한 분석하였다. 비치료 군과 비교한 평균 혈청 알도스테론 감소 수준은 9일 째에 -22.7%(2% 칼륨 결합제), -53.0%(4% 칼륨 결합제), 및 -57.6%(6% 칼륨 결합제)였고, 15일 째에 -16.6%(2% 칼륨 결합제), -37.9%(4% 칼륨 결합제), 및 -50.3%(6% 칼륨 결합제)였다. 비치료 군과 비교하여, 9일 째에, 및 15일 째 2개의 더욱 높은 용량에서 칼륨 결합제로 치료된 모든 군에서 혈청 알도스테론 수준에서 현저한 감소가 관찰되었다. 이원 ANOVA 및 본페로니 사후 시험을 사용하여 분석을 실시하였다(\*P<0.05; \*\*P<0.01; \*\*\*P<0.001 대 비치료 군).

[0267]

모든 치료 군 사이에서 소변 칼륨 배출 수준에서는 차이가 없었다.

[0268]

본 연구는, 혈청 칼륨에서의 감소와 함께 혈청 알도스테론에서의 감소가 관찰되었음을 보여주었다.

[0269]

본 발명의 요소 또는 이의 바람직한 구현예(들)를 도입시키는 경우에, 항목 "하나" 및 "상기"는 상기 요소의 하나 이상이 존재함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는" 및 "갖는"은 포함하는 것으로 의도되며, 나열된 요소 이외에 추가 요소가 존재할 수 있음을 의미한다.

[0270]

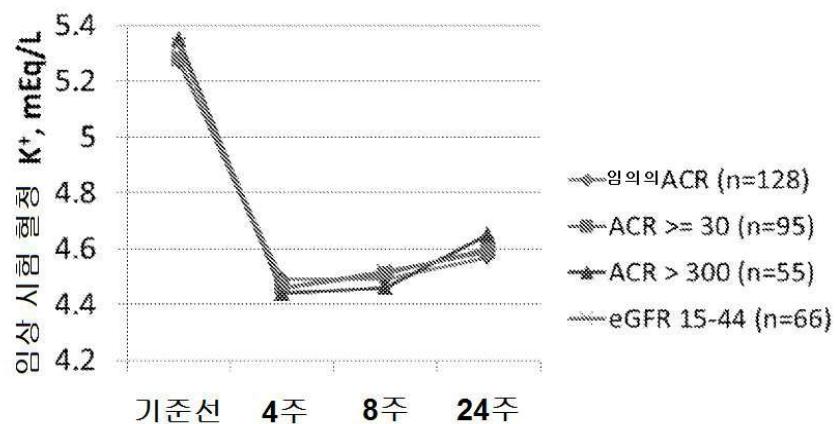
이상의 관점에서, 본 발명의 여러 과제가 성취되고 다른 유리한 결과가 얻어짐이 확인될 것이다.

[0271]

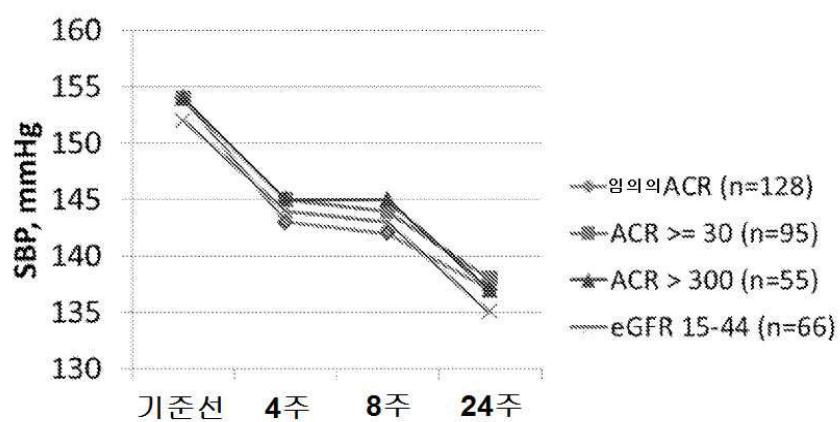
본 발명의 범위를 벗어나지 않고 상기 방법에 다양한 변형이 이루어질 수 있기 때문에, 이상의 설명에 포함되고 첨부되는 도면(들)에 도시된 모든 사항은 예시적인 것으로 비제한적인 맥락에서 해석되어야 하는 것으로 의도된다.

## 도면

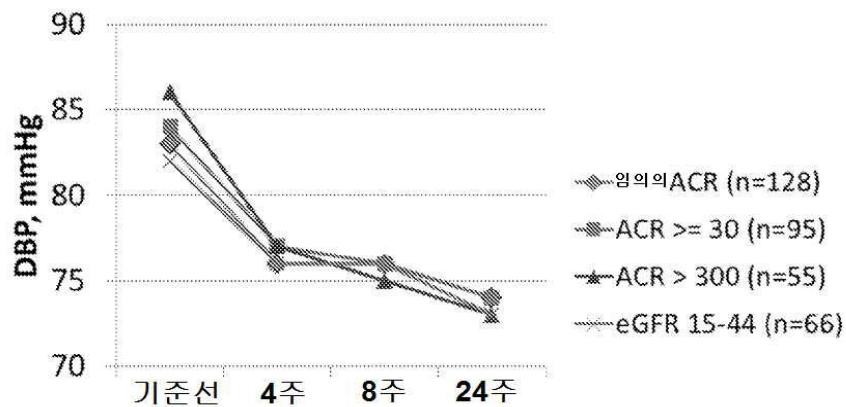
## 도면1



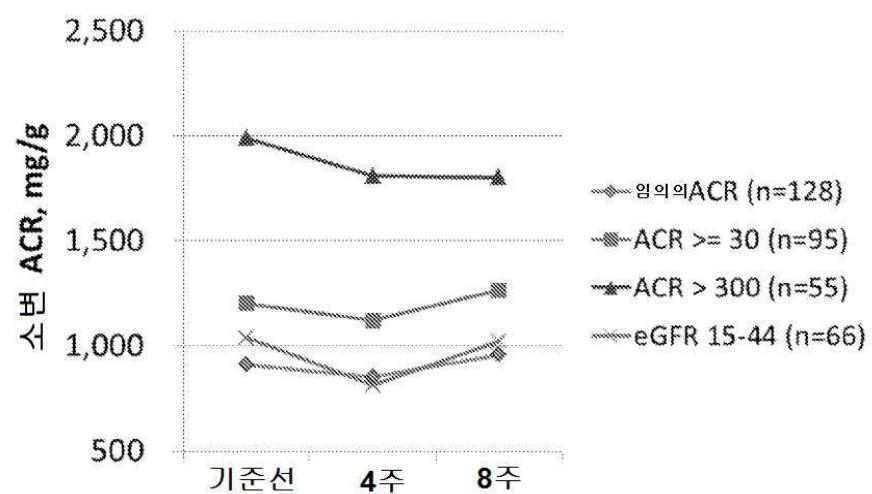
## 도면2



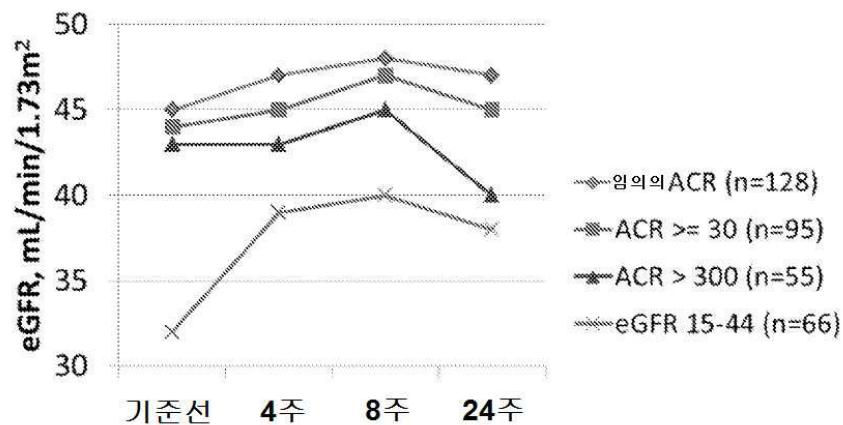
도면3



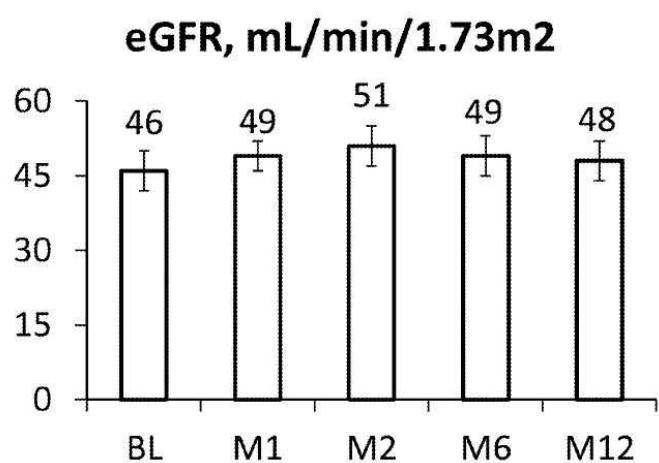
도면4



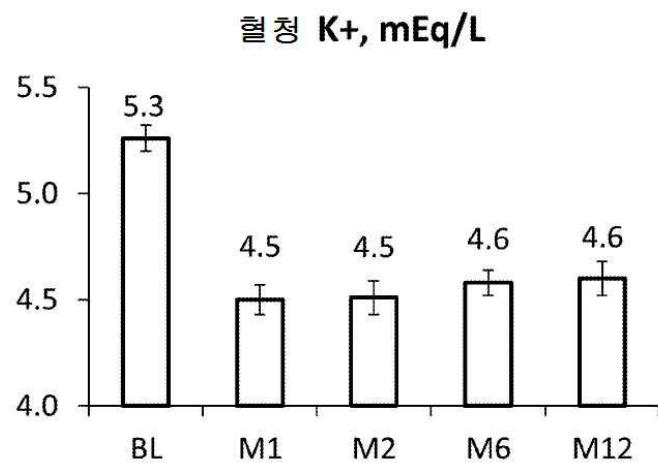
## 도면5



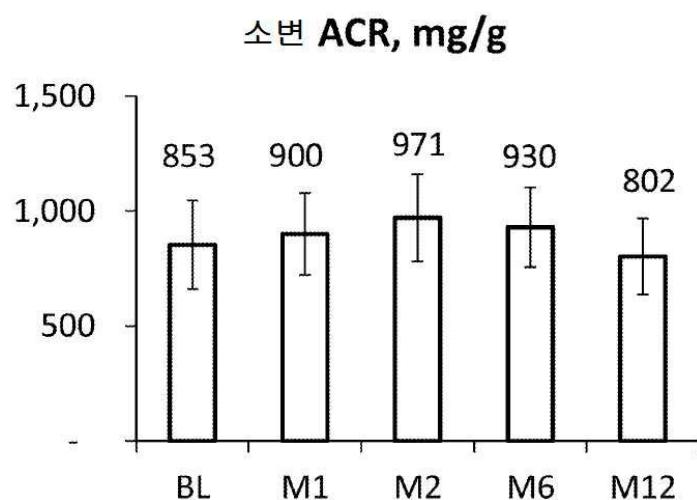
## 도면6



도면7



도면8



## 도면9

