

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 38/22

(11) 공개번호 특2000-0029447
(43) 공개일자 2000년05월25일

(21) 출원번호	10-1999-7000404		
(22) 출원일자	1999년01월19일		
번역문제출일자	1999년01월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/10511	(87) 국제공개번호	WO 1998/52599
(86) 국제출원출원일자	1998년05월21일	(87) 국제공개일자	1998년11월26일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스 국내특허 : 오스트레일리아 브라질 캐나다 중국 일본 대한민국 멕시코 싱가포르 인도네시아		
(30) 우선권주장	8/862,480 1997년05월23일 미국(US)		
(71) 출원인	박스터 인터내셔널 인코포레이티드 데이비드 씨, 맥키;토마스 제어, 시바티노		
(72) 발명자	미국, 일리노이주 60015, 디어필드, 원 박스터 파크웨이 첸, 치, 제이. 미국60047일리노이주허셔큰우드즈오버룩드라이브4 쇼클리, 티, 알. 미국60035일리노이주하이랜드파크케이벨애비뉴1236 존스톤, 마일즈, 지. 캐나다엘1브이5에이6온타리오주피커링로윌링스드라이브1517		
(74) 대리인	주성민, 장수길		

심사청구 : 없음

(54) 복막투석용액용첨가제로서심방나트륨배설촉진펩티드(ANP)

요약

본 발명은 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP의 유도체, ANP의 유사체, 제거 수용체에 ANP를 결합시키는 물질 또는 ANP 합성을 촉진시키는 물질을 포함하는, 복막 투석 환자가 경험하는 순환외과 및 나트륨 제거의 증가를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다.

색인어

복막 투석 용액, ANP, 복막 투석, 혈액 투석, 호르몬

명세서

배경기술

본 발명은 일반적으로 복막 투석 및 그 용액에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 그 적절함을 증가시키기 위한 복막 투석 용액용 첨가제로서 심방 나트륨배설촉진 펩티드(Atrial Natriuretic Peptide, ANP)의 용도에 관한 것이다.

심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP)는 생물학적 호르몬이다. ANP는 또한 심방 나트륨배설촉진 인자(ANF)로도 언급되었다. 그 서열 및 구조가 공지되어 있고, 그의 합성 동등물은 α -H-ANP 형태로 상업상 입수 가능하다. ANP는 126개 아미노산의 프로호르몬(prohormone)으로 절단되는 전구호르몬으로서 주로 심장의 심방에서 합성된다. ANP의 주요 순환 형태는 ANP(99-126)로서 표시되었다. 아미노 말단 (ANP (1-98)) 단편은 둘 다 생물학적 활성이 있는 ANP(1-30) 및 ANP(31-67) 단편으로 처리된다.

ANP는 고혈압, 심장 질환, 급성 신부전증 및 부종을 치료하는데 있어서 정맥 내 주입되었다. ANP가 정맥 내 주입되는 경우, 사구체 여과율(GFR) 및 여과 분획을 증가시키는 것으로 나타났다. ANP는 또한 근위세뇨관의 나트륨 이온 농도 및 물 재흡수를 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, ANP는 집합관의 순나트륨 이온 재흡수 및 물 재흡수를 억제하고, 혈장 레닌 농도를 저하시키고 알도스테론 분비를 억제하는 것으로 나타났다. ANP를 정맥 내 사용하게 되면 또한 평균 동맥압의 감소를 초래하고 나트륨뇨 배설항진 및 이뇨를 일으킨다.

투석법은 특정 환자에 있어서 신장 기능의 강화 또는 대체 방법을 제공한다. 기본적으로, 현재 주로 이

용되고 있는 2 가지 방법은 혈액 투석법 및 복막 투석법이다.

혈액 투석법에서는 인공 신장 투석기를 통해 환자의 혈액을 통과시킨다. 이 투석기의 막은 혈액을 세정하기 위한 인공 신장으로서 작용한다. 이것은 특수 기계를 필요로 하는 체외요법이기 때문에, 혈액 투석법은 투석 기계를 이용하는 것과 감염 및 오염의 가능성과 같은 특정한 고유의 단점이 있다.

혈액 투석법과 관련된 단점을 극복하기 위해, 복막 투석법이 개발되었다. 복막 투석법은 반투과성 막으로서 환자 자신의 복막을 이용한다. 복막은 신체의 복굴반 벽을 따라 이어지는 막이다. 복막은 많은 수의 혈관 및 모세혈관으로 인해 천연 반투과성 막으로 작용할 수 있다.

수술 시, 복막 투석 용액은 카테테르에 의해 복막강 속으로 도입된다. 충분한 시간이 지난 후, 투석물 및 혈액 사이의 용질 교환이 달성된다. 유체의 제거는 투석물로부터 혈액까지 적절한 삼투 구배를 제공하여 물이 혈액으로부터 유출될 수 있게 함으로써 달성된다. 이렇게 함으로써 혈액 내의 적절한 산-염기, 전해질 및 유체 균형이 달성될 수 있다. 적절한 체류시간 후, 투석 용액 또는 투석물이 카테테르를 통해 신체로부터 배출된다.

복막 투석법은 혈액 투석법에 비해 몇 가지 잇점을 제공하지만, 복막 투석법의 주요 단점으로는 불충분한 순환외여과와, 우레아 질소 및 나트륨의 불충분한 제거가 있다. 결과적으로, 전체적인 복막 투석의 적절함이 불충분해질 수 있다. 따라서, 보다 높은 순환외여과와 우레아 질소와 같은 성분의 제거의 증가를 제공하는 개선된 복막 투석 용액에 대한 필요성이 있다.

<발명의 요약>

본 발명은 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP 유도체, ANP 유사체, ANP 제거 수용체에 결합시킴으로써 ANP를 감소시키는 물질 및(또는) ANP 합성의 프로모터 형태의 첨가제를 포함하는 개선된 복막 투석 용액을 제공한다. 본 발명에 따라 제조된 복막 투석 용액은 본 발명의 용액으로 수행되는 복막 투석의 적절함을 향상시킨다. ANP라는 용어가 하기에 사용되는 경우, 이것은 ANP 프로호르몬 분자, ANP의 순환 형태는 물론 생물학적 활성이 있는 단편을 포함하고자 하는 것이다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 투석 용액은 ANP 0.1 $\mu\text{g/L}$ - 50 mg/L를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 투석 용액은 ANP 약 16.7 $\mu\text{g/L}$ 내지 약 5 mg/L를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 투석 용액은 0.01 $\mu\text{g/kg BW}$ 내지 1 mg/kg BW 범위의 용량의 ANP가 환자에 수여되게 하는 농도의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 투석 용액은 약 1 $\mu\text{g/kg BW}$ 내지 약 100 $\mu\text{g/kg BW}$ 범위의 용량의 ANP가 환자에 투여되게 하는 농도의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 투석 용액 중 ANP의 농도는 약 3.3×10^{-5} $\mu\text{mol/L}$ 내지 약 16 $\mu\text{mol/L}$ 범위이다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 투석 용액은 덱스트로스 약 1.5% 내지 약 4.25%를 더 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 투석 용액의 순환외여과를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 나트륨의 제거를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 인의 제거를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 요 독소의 제거를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 크레아티닌의 제거를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

실시태양에 있어서, 본 발명의 복막 투석 용액은 우레아 질소의 제거를 증가시키기에 충분한 양의 ANP를 포함한다.

본 발명은 또한 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP의 유도체, ANP의 유사체, ANP를 제거 수용체에 결합시키는 물질 또는 ANP의 합성을 촉진시키는 물질을 복막 투석 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 복막 투석 용액의 적절함을 개선시키는 방법을 제공한다.

본 발명의 방법의 실시태양에 있어서, ANP는 투석 용액 중에 약 0.1 $\mu\text{g/L}$ 내지 약 50 mg/L 범위의 농도 또는 약 0.01 $\mu\text{g/kg BW}$ 내지 1 mg/kg BW 범위의 용량의 ANP가 환자에 수여되게 하는 농도로 존재한다.

본 발명의 잇점은 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP 유도체, ANP 유사체, 제거 수용체에 ANP를 결합시키는 물질 및(또는) ANP의 합성을 촉진시키는 물질을 포함하는 복막 투석 용액을 제공함으로써 복막 투석 환자에 개선된 순환외여과를 일으킨다는 점이다.

본 발명의 또 다른 잇점은 복막 투석 환자에 개선된 나트륨 제거를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다는 점이다.

본 발명의 또 다른 잇점은 복막 투석 환자에 개선된 우레아 질소 제거를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다는 점이다.

본 발명의 또 다른 잇점은 복막 투석 환자에 개선된 인 제거를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다는 점이다.

본 발명의 또 다른 잇점은 복막 투석 환자에 개선된 요 독소 제거를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다는 점이다.

는 점이다.

본 발명의 또 다른 잇점은 복막 투석 환자에 개선된 크레아티닌 제거를 일으키는 복막 투석 용액을 제공한다는 점이다.

본 발명의 추가의 특징 및 잇점은 바람직한 실시태양의 상세한 설명에 기재되었고 그로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 통상적인 복막 투석 용액과 비교된 본 발명의 복막 투석 용액에 의해 제공된 순환외여과를 그래프로 나타낸 것이다.

도 2는 통상적인 복막 투석 용액과 비교된 본 발명의 복막 투석 용액의 글루코스 흡수, 우레아 질소 제거율 및 나트륨 제거율을 그래프로 나타낸 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 주로,

(1) 복막 투석 환자가 경험하는 순환외여과를 개선시키고, (2) 복막 투석 환자에서 나트륨 제거를 개선시키도록 고안된 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP)를 포함하는 복막 투석 용액을 제공한다. 인, 요 독소, 우레아 질소 및 크레아티닌의 개선된 제거 등의 다른 잇점도 또한 제공될 수 있다.

본 발명의 복막 투석 용액은 바람직하게는, 상표명 디아닐(DIANEAL, 등록상표)로 시판되고 있는, 1.5%의 덱스트로스 복막 투석 용액으로 이루어진 기재 용액을 포함한다. ANP를 이 용액에 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 내지 약 50 mg/L 범위의 양으로 또는 약 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW 내지 약 1 mg/kg BW 범위의 용량의 ANP가 환자에 수여될 수 있는 농도로 첨가시킨다. 환자에 투여되는 통상적인 투석 용액의 부피는 환자의 신장 및 체중에 따라 다르나, 2 리터 내지 3 리터의 범위일 것이다. 따라서, ANP 농도는 조절될 필요가 있을 수 있다.

일반적으로, 복막 투석 환자에 투여되는 ANP의 용량은 0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW 내지 1 mg/kg BW, 바람직하게는, 약 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BW 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{mg}$ BW의 범위이어야만 한다. 농도 측면에 있어서, 투석 용액은 ANP 약 0.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 내지 약 50 mg/L , 더욱 바람직하게는, ANP 약 16.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 내지 약 5 mg/L 를 포함할 수 있다. 체류 시간은 바람직하게는, 약 4 시간이나, 2 시간 내지 6 시간의 범위일 수 있다.

실시태양에 있어서, 기재 투석 용액은 나트륨 120 - 150 mEq/L, 염화물 0.0 - 110 mEq/L, 락테이트 0.0 - 45.0 mEq/L, 중탄산염 0.0 - 45.0 mEq/L, 칼슘 0.0 - 4.0 mEq/L, 마그네슘 0.0 - 4.0 mEq/L 및 삼투제로서 덱스트로스 1.0 - 5.0%(w/v)를 포함한다. 덱스트로스는 아미노산, 폴리펩티드, 폴리글루코스 및(또는) 글리세롤을 포함할 수 있는 또 다른 삼투제 또는 다른 적절한 삼투제와와 합해지거나 또는 그 대신 사용될 수 있다. 기재 용액의 몰삼투압은 바람직하게는, 300 내지 500 mOsm/kg 범위이다.

실시태양에 있어서, 기재 투석 용액은 나트륨 120 - 150 mEq/L, 염화물 75 - 110 mEq/L, 락테이트 15 - 40 mEq/L, 중탄산염 0 - 40 mEq/L, 칼슘 2.5 - 3.5 mEq/L, 마그네슘 0.5 - 1.5 mEq/L 및 덱스트로스 1.5 - 4.25%(w/v)를 포함한다.

실시태양에 있어서, ANP 대신에, 또는 그 외에, ANP 유도체 또는 유사체, 또는 ANP 제거 수용체에 결합하는 물질 또는 ANP 합성의 프로모터가 사용된다. 변형된 ANP 서열을 갖는 화합물을 비롯한 이러한 ANP 유사체, ANP 수용체 작용제, 및 ANP 제거를 차단하는 물질은 미국 특허 제5,258,368호, 동 제5,512,455호, 동 제5,212,286호, 동 제5,449,662호, 동 제5,114,923호, 동 제4,764,504호, 동 제4,618,600호, 동 제5,106,834호, 동 제4,816,443호 및 4,761,469호와, 독일 특허 제3706731호, 유럽 특허 제244169호, 동 제232078호, 유럽 특허 제182984호, 국제 공개 제8900428호, 동 제9420534호, 유럽 특허 제400227호 및 동 제371730호에서 발견될 수 있다.

<실험 결과>

쥐에서 복막 투석 전달 특성에 대한 복강내 투여된 ANP의 영향을 평가하기 위해 첫 번째 실험을 수행하였다. 이 연구에서, 쥐의 9 μg ANP/kg BW의 용량을 2.5% 덱스트로스 디아닐(등록상표) 용액인 기재 용액에서 혼합하였다. ANP 첨가제가 있는 상기 용액 또는 무변성 대조구 디아닐(등록상표) 용액 중 어느 하나를 90 mL/kg BW로 쥐에 주사하였다.

4 시간의 체류 시간 전과 그 후에 혈액 샘플을 얻었다. 투석물 샘플을 체류가 시작할 때와 그 이후부터 2 시간 마다 모았다. 모든 샘플을 우레아 질소(UN), 나트륨(Na), 글루코스, 단백질(prtn) 및 몰삼투압(Osm)에 관해 분석하였다. 4 시간의 체류 시간이 끝날 무렵에, 쥐를 희생시키고, 복벽을 잘라내고, 유출물을 모으고 중량을 달았다. 4 시간 한계점에서 모은 샘플의 결과를 표 1에 요약하였다.

[표 1]

	대조구	ANP
NUF, mL	5.10 ± 1.57	8.17 ± 0.52*
Osm, mOsm/kg	304.8 ± 2.1	308.0 ± 3.5
D/P (UN)	0.87 ± 0.03	0.81 ± 0.04*
D/D ₀ (글루코스)	0.337 ± 0.007	0.363 ± 0.024*
D/P (prtn)	0.0104 ± 0.0012	0.0106 ± 0.0009

제거율 (Na), ml/분	0.0999±0.008	0.1110±0.0027*
제거율 (UN), ml/분	0.101±0.007	0.106±0.005
제거율 (prtn), μl/분	1.214±0.199	1.379±0.117
평균치 ±SD. *: p<0.05		

대조구 용액의 pH는 5.12이지만, ANP 용액의 pH는 5.10이었다. 대조구 용액의 몰삼투압은 391이지만, ANP 용액의 몰삼투압은 390이었다.

상기 ANP 용액을 제조하기 위해, 250 ml의 디아닐(등록상표) PD-2 용액을 250 ml의 속이 빈 백(비아플렉스(VIAFLEX))(등록상표)으로 옮겼다. 10 ml의 디아닐(등록상표) PD-2 용액을 200 μg의 ANF(심방 나트륨 배설 촉진 인자, Peninsula Laboratories, Inc.에 의해 시판되는 γ ANF, 래트(rat), 28AA)를 포함하는 바이알에 주입시켰다. 이어서, 1.25 ml의 디아닐(등록상표)/ANF 용액을 바늘 및 주사기로 빼내고, 디아닐 기재 용액을 포함하는 250 ml 백에 0.22 μm의 멸균 여과기로 주입시켰다. 이어서 백을 샘플링 부위 결합기(sampling site coupler)로 봉합시켰다. 이와 유사하게, 대조구 용액을 새로운 250 ml 백(비아플렉스)에 옮기고 샘플링 부위 결합기로 봉합시켰다.

표 1의 결과를 또한 도 1 및 2에 나타냈다. 표 1과 도 1 및 2의 결과로부터 알 수 있듯이, 복막 투석 용액에 첨가제로서 ANP를 사용하면 순환외여과 및 나트륨 제거율을 증가시킨다.

양에서 수행한 두 번째 실험에서, ANP를 4.25% 덱스트로스 디아닐(등록상표) 용액에 첨가하여 용액 중 ANP의 최종 농도를 1×10^{-7} M로 만들었다. 이어서, 투석 용액을 양의 복막강에 50 ml/kg BW의 부피로 주입시켰다. 체류 시간은 6 시간이었다. 양은 의식이 있는 상태이었다. 그 결과를 요약하여 표 2에 제시하였다.

[표 2]

	ANP (n = 5)		대조구 (n = 6)	
	평균치	SEM	평균치	SEM
중량	24.60	0.74	25.33	0.76
p1. 부피(ml/kg)	52.70*	3.90	58.11	1.82
V ₀ (ml/kg)	50.41	0.47	50.66	0.46
V ₆ (ml/kg)	72.46*	3.99	65.55	2.31
NUF(ml/kg)	22.05*	3.77	14.86	2.55
LFR(ml/kg)	6.45*	1.62	11.42	1.27
F1. 손실(ml/kg)	13.39	2.84	16.15	2.24
B1. 회수율(%)	11.69*	2.51	19.37	2.29
PC 회수율(%)	82.12	4.26	78.16	2.96
전체 회수율(%)	93.81*	2.62	97.54	1.52
* p<0.05				
상기에서 p1. 부피는 혈장 부피이고, V ₀ 는 투석 시작 전 복막강의 부피이고, V ₆ 는 6 시간 후 복막강의 부피이고, LFR은 림프액의 유속이고, B1. 회수율(%)은 혈액 회수율이고, PC 회수율은 복막강 회수율이다.				

상기 표 2에서 알 수 있는 바와 같이, ANP가 기재 용액에 첨가되는 경우, 순환외여과(NUF)는 실질적으로 평균치 14.86에서 평균치 22.05로 증가한다.

본 원에 설명된 바람직한 실시태양에 대한 다양한 변화 및 변형이 당업자에게 명백해질 것임을 이해해야만 한다. 이러한 변화 및 변형은 본 발명의 정신 및 범주를 벗어나지 않고 그에 따른 잇점을 감소시키지 않으면서 이루어질 수 있다. 따라서, 이러한 변화 및 변형은 첨부된 청구의 범위에 포함될 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

삼투제 및 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP)를 포함하는 개선된 복막 투석 용액.

청구항 2

제1항에 있어서, ANP가 투석 용액의 리터 당 약 0.1 μg 내지 약 50 mg 범위의 양으로 존재하는 용액.

청구항 3

제1항에 있어서, ANP가 투석 용액의 리터 당 약 16.7 μg 내지 약 5 mg 범위의 양으로 존재하는 용액.

청구항 4

제1항에 있어서, 순환외여과의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 5

제1항에 있어서, 나트륨 제거의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 6

제1항에 있어서, 우레아 질소 제거의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 7

제1항에 있어서, 요 독소 제거의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 8

제1항에 있어서, 인 제거의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 9

제1항에 있어서, 크레아티닌 제거의 증가를 일으키기에 충분한 양의 ANP를 포함하는 용액.

청구항 10

나트륨 약 120 내지 약 150(mEq/L), 염화물 이온 내지 약 110(mEq/L), 락테이트 이온 내지 약 45(mEq/L), 중탄산염 이온 내지 약 45(mEq/L), 칼슘 이온 내지 약 4.0(mEq/L), 마그네슘 이온 내지 약 4.0(mEq/L), 삼투제 및 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP)를 포함하는 복막 투석 용액.

청구항 11

심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP)를 복막 투석 용액에 첨가하는 단계를 포함하는, 개선된 복막 투석 용액을 제공하는 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, ANP를 투석 용액의 리터 당 약 0.1 μg 내지 약 50 mg 범위의 양으로 그 용액에 첨가하는 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, ANP를 용액의 리터 당 약 16.7 μg 내지 약 5 mg 범위의 양으로 그 용액에 첨가하는 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, ANP를 복막 투석의 순환외여과를 증가시키기에 충분한 양으로 첨가하는 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, ANP를 나트륨의 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 첨가하는 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, ANP를 요독소의 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 첨가하는 방법.

청구항 17

제11항에 있어서, ANP를 크레아티닌의 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 첨가하는 방법.

청구항 18

제11항에 있어서, ANP를 인의 제거를 증가시키기에 충분한 양으로 첨가하는 방법.

청구항 19

심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP 유도체, ANP 유사체, ANP 제거 수용체에 결합시키는 물질 및 ANP의 합성을 촉진시키는 물질로 이루어진 군으로부터 선택된 성분을 포함하는 복막 투석 용액을 환자에 투여하는 것을 포함하는, 순환외여과의 증가를 일으키는, 환자에 대한 복막 투석의 수행 방법.

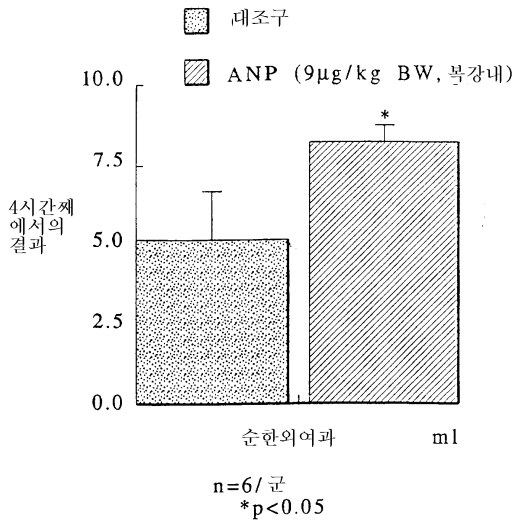
청구항 20

삼투제와, 심방 나트륨배설촉진 펩티드(ANP), ANP 유도체, ANP 유사체, ANP 제거 수용체에 결합시키는 물질 및 ANP 합성의 프로모터로 이루어진 군으로부터 선택된 성분을 포함하는 개선된 복막 투석 용액.

도면

도면1

쥐에서 복막 투석 전달 특성에 대한 ANP의 영향



도면2

쥐에서 복막 투석 전달 특성에 대한 ANP의 영향

