



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년05월14일
 (11) 등록번호 10-0896669
 (24) 등록일자 2009년04월30일

(51) Int. Cl.
A61K 9/50 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2003-7014919
 (22) 출원일자 2003년11월15일
 심사청구일자 2007년04월05일
 번역문제출일자 2003년11월15일
 (65) 공개번호 10-2004-0029995
 (43) 공개일자 2004년04월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/015073
 국제출원일자 2002년05월10일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/91833
 국제공개일자 2002년11월21일
 (30) 우선권주장
 09/855,346 2001년05월15일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020000048129 A*
 US5733568 A*
 US5968569 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
키보우 바이오테크 인코포레이티드
 미합중국, 19073 펜실베이니아주, 뉴타운 스퀘어,
 4629 웨스트 체스터 파이크, 뉴타운 비즈니스 센
 터
 (72) 발명자
랭거나단나타라잔
 미국19008펜실베이니아주브루콜렛서클10
덕스테인잭
 미국19006
 펜실베이니아주헌팅던밸리키즈드라이브318
메타래즈
 미국19406펜실베이니아주킹오브프러시아헌터런로
 드112
 (74) 대리인
이혜진, 장두령, 최덕규, 한태근

전체 청구항 수 : 총 13 항

심사관 : 이선화

(54) 프리바이오틱과 프로바이오틱 합성물 및 거트-베이스드테라피에서의 그 사용방법

(57) 요약

본 발명은, 크레아티닌, 요산, 페놀, 인들, 중분자와 무기인산염과 같이 요독증 독소에 특수한 흡착력을 갖는 흡착제와 물 흡수제를 구비하거나 또는 구비하지 않는 프로바이오틱, 프리바이오틱, 고활성의 우레아제를 구비하는 친암모니아성 요소분해성 박테리아의 혼합물을 포함하는 마이크로캡슐화 및/또는 장용성 코팅 합성물을 제공하는 것이다. 또한 요독증 환자에게 마이크로캡슐화 및/또는 장용성 코팅 합성물을 경구 투여하여 환자의 요독 증상을 완화시키는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

요독증 완화를 위해 프로바이오틱(probiotic), 프리바이오틱(prebiotic), 및 강알칼리성 pH에서 안정하고 우레아제 활성(urease activity)을 가지는 친암모니아성 요소분해성 박테리아(ammoniaphilic urea degrading bacterium)를 포함하여 이루어지며, 마이크로캡슐화(microencapsulated)되고 장용성 코팅되는(enteric coated) 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 제제는 물 흡수제(water absorbent)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 물 흡수제는 로커스트 빈 검(locust bean gum), 실립섬유(psillium fiber), 구아검(guar gum)과 제올라이트(zeolite) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 제제는 무기성 인산염(inorganic phosphate)의 흡착제(sorbent)와, 크레아티닌(creatinine), 구아니딘(guanidines), 페놀(phenol) 또는 인디칸(indican)의 흡착제(adsorbent)를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 무기성 인산염 흡착제는, 수산화알루미늄겔(aluminium hydroxide gel), 수산화칼슘겔(calcium hydroxide gel), 수산화마그네슘겔(magnesium hydroxide gel) 중에서 선택되고, 상기 크레아티닌, 구아니딘, 페놀 또는 인디칸의 흡착제는 활성탄(activated charcoal)인 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 프로바이오틱은, 비피디움(Bifidium) 또는 락토바실러스(Lactobacillus) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 프리바이오틱은 프룩탄 올리고당(fructan oligosaccharide) 및 아라반 올리고당(araban oligosaccharide) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 친암모니아성 요소분해성 박테리아는, 바실러스 파스퇴리(Bacillus pasteurii), 소포로살시나 우레아에(Sporosarcina ureae), 바실러스종(Bacillus species) 및 락토바실러스종 KB-I(Lactobacillus species KB-I) 중에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 프로바이오틱과 상기 친암모니아성 요소분해성 박테리아는 동일한 종(species)의 박테리아로 이루어지는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 10

프로바이오틱, 프리바이오틱, 강알칼리성 pH에서 안정하고 우레아제 활성을 가지는 친암모니아성 요소분해성 박테리아, 물 흡수제, 무기성 인산염의 흡착제, 및 크레아티닌, 구아니딘, 페놀 또는 인디칸의 흡착제를 포함하여 이루어지며, 마이크로캡슐화되고 장용성 코팅된 것을 특징으로 하는 요독증 완화용 제제.

청구항 11

요독증 완화를 위해 소화관에서의 유해한 박테리아의 과잉성장 억제 및 신장 및 간에서의 독소(toxin) 및 대사 폐기물(metabolic waste) 축적 억제를 위하여, 프로바이오틱, 프리바이오틱, 및 강알칼리성 pH에서 안정하고 우레아제 활성을 가지는 친암모니아성 요소분해성 박테리아로 이루어지며, 마이크로캡슐화되고 장용성 코팅된 제제.

청구항 12

삭제

청구항 13

제11항에 있어서,

상기 제제에 물 흡수제, 무기성 인산염의 흡착제, 크레아티닌, 구아니딘, 페놀 또는 인디칸의 흡착제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제제.

청구항 14

제11항에 있어서,

상기 제제는 신장 기능부전(renal insufficiency), 간장 기능부전(liver insufficiency), 요소 대사의 선천적 이상(inborn error of urea metabolism), 또는 위장장애와 질환(gastrointestinal disorders and diseases)을 예방, 완화, 치료하기 위한 것임을 특징으로 하는 제제.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은, 독소(toxin)와 다른 대사 폐기물(metabolic waste product)을 제거하거나 바람직하지 않은 박테리아(bacterial)의 과잉성장 속도를 감소시킴으로써 신장(renal), 간(hepatic) 및 위장(gastrointestinal) 내의 질병을 치료하기 위한 제약 합성물(pharmaceutical composition)과 이들 합성물의 사용방법에 관한 것이다. 하나의 실시예에 있어서, 제약 합성물은 프리바이오틱(prebiotic), 프로바이오틱(probiotic), 친암모니아성 요소분해성 박테리아(ammoniphilic urea degrading bacteria) 및 흡착제(sorbent)를 포함하고, 상기의 모든 것들은 마이크로캡슐화(microencapsulation) 및/또는 장(enteric)에 피복된다. 프로바이오틱, 프리바이오틱 및 친암모니아성 요소분해성 박테리아는 마이크로캡슐화된 젤라틴(gelatin) 캡슐로 선택적으로 투여되고, 필요하다면 흡착제는 마이크로캡슐화 및/또는 장용성 피복 형태로 선택적으로 투여된다. 이 제약 합성물은 위장관(gastrointestinal tract)에서의 박테

리아의 과잉성장과 신장 및 간의 질병 치료에 유용하게 사용된다.

배경 기술

- <2> 신장병(kidney disease)은 2000만명 이상의 미국인을 괴롭히는 질병으로서, 미국인의 주요 질병 중에서 4번째이다. 또한 90,000명 이상의 환자는 신장병 때문에 매년 죽는다. 최근 수년간 만성 신부전(chronic kidney failure) 환자의 수는 매년 대략 11%씩 증가하고 있다. 투석(dialysis) 치료를 받고 있는 대략 80,000명의 미국인이 매년 다양한 합병증으로 죽고 있으며, 신장 이식(kidney transplant)을 하기 위한 후보자 명단에 올라 있는 27,000명 이상의 환자 중에서 대략 11,000명만이 매년 이식을 받고 있다. 또한 대략 250,000명의 미국인은 만성 신부전의 최종 단계인 말기 신질환(ESRD : end stage renal disease)으로 고통을 받고 있다.
- <3> 보통 건강한 사람에 있어서, 대사(metabolic)의 폐기 질소(waste nitrogen)는 주로 소변에 요소(urea)로서 신장을 경유하여 주로 배설된다. 그러나 신장병 뿐만 아니라 선천적 이상(inborn error)으로 요소 순환 효소 결손(urea cycle enzyme deficit)과 같은 많은 다른 질병을 앓고 있는 사람들에 있어서, 폐기 질소는 그에 의한 독성 증상(toxic symptom)이 명백히 신체에 축적된다. 하이퍼 암모늄(hyperammonium)은 정신지체(mental retardation)와 혼수상태(coma)를 유발시킬 수 있다.
- <4> 현재 혈액투석(hemo-dialysis) 또는 복막투석(peritoneal-dialysis)과 신장 이식(renal transplant)이 유일한 치료 방법이다. 그러나 이러한 치료 방법은 경제적으로 매우 비싸다. 예를 들면, 1996년에 미국에서만 ESRD의 치료에 소비된 연간 비용은 140억 달러 이상이었다. 보건예산이 적은 개발 도상국이나 후진국 국가들에 있어서, ESRD 환자들은 높은 비용 때문에 이러한 치료를 받을 수 있는 기회가 없다. 따라서 요독증(uremia)을 치료하기 위한 대안의 치료 방법이 요구되고 있다.
- <5> 치료하기 위한 수많은 시도는 신장 기능의 대응으로서 내장(bowel)을 사용하는 것에 기초를 두고 있다. 정상적인 소화(digestive) 과정 동안에 위장관(gastrointestinal tract)은 혈류(bloodstream)에 영양소와 물을 공급하고 내장을 통하여 폐기물과 소화되지 않은 재료를 제거한다. 장에 있는 벽은 담즙산(bile acid)과 같은 소화를 도와주는 물질인 영양소, 전해액(electrolyte), 물의 흡수를 조절한다. 또한 장에 있는 벽은 장관(intestinal tract)으로부터 혈류로 지나가게 하기 위하여 작은 분자를 통과시키고 큰 분자는 혈류로 들어오지 못하도록 하는 반투과성(semi-permeable) 얇은 막의 역할을 한다.
- <6> 요소, 크레아티닌(creatinine) 및 요산(uric acid)과 같이 저분자 및 중분자 화합물의 질소 폐기물은 작은창자(small intestine)로 흘러 들어가서 작은창자의 상피세포(epithelium)를 통하여 균형을 이룬다. 장 투석(intestinal dialysis)에 관한 연구는, 매일마다 71g의 요소, 2.9g의 크레아티닌, 2.5g의 요산 및 2.0g의 인산염(phosphate)이 장에 있는 유동체(fluid)로 흘러 들어간다는 것을 알려준다 (Sparks, R. E. Kidney Int. Suppl. 1975 Suppl 3, 7 : 373-376). 따라서 소화관(gut fistula), 창자 투석을 포함하는 다양한 공격적이고 비공격적인 시도는 설사(diarrhoea)를 유발시키고, 경구 흡착제(oral sorbent)의 투여 및/또는 우레아제 효소의 투여는 위장관으로부터 요독증 폐기물을 추출시킨다(Twiss, E. E. and Kolff, W. J. JAMA 1951 146 : 1019-1022 ; clark et al. Trans. Am. Soc. Artif. Intrn. Organ 1962 8 : 246-251 ; Pateras et al. Trans. Am. Soc. Artif. Intrn. Organs 1965 11 : 292-295 ; Shimizu et al. Chemical Abstracts 1955 103 : 129004 ; Kjellstrand et al. Trans Am. Soc. Artif. Intern. Organ 198127 : 24-29 ; and Kolff, W. J. Kindey Int. 1976 10 : S211-S214).
- <7> 활성탄(activated charcoal)은 요독증 치료를 위하여 연구된 첫번째의 경구 흡착제이다. 활성탄은 증기, 이산화탄소 또는 염화아연(zinc chloride)과 같은 화학물질의 활성화에 따라 나무, 석유, 석탄, 토탄 및 야자 껍질과 같은 유기재료들의 탄화(carbonization)에 의하여 얻어지는 큰 표면적을 갖는 다공질(多孔質)의 재료이다. 활성탄에 의한 용질 흡착은 용질의 농도, 용질의 화학적인 특성, 온도 및 pH를 포함하는 많은 요소에 달려있다. 그러나 활성탄은 대체로 극성 용질(polar solute)보다 무극성 용질(non-polar solute)을 더 많이 포함한다. 생체 연구에 있어서, 190g의 활성탄은 크레아티닌의 450mg을 제거하는 것이 요구된다(Goldenhersh et al. Kidney Int. 1976 10 : 8251-8253). 이 감소된 효능은 콜레스테롤(cholesterol)과 같은 다른 친지질성 혼합물(lipophilic compound)들의 흡착에 기인한 것이고 담즙산들과 관련되어 있다고 생각된다(Kolff, W.J. Kidney Int. 1976 10 : 8211-8214 ; Goldenhersh et al. Kidney Int. 1976 10 : 8251-8253). 활성탄의 마이크로캡슐화(microencapsulation)는 50g에 필요한 검탄(charcoal)의 양을 줄이기 위하여 제시되었다(Goldenhersh et al. Kidney Int. 1976

10 : 8251-8253).

- <8> 0.2~0.4mm의 다공성 탄소의 도포 물질로서 특별히 준비된 재료가 도포된 AST-120은 흡착제를 기초로 한 더 효과적인 검탐임이 증명되었다. 요독증에 걸린 환자들에게 3.2~7.2g의 복용량은 크레아티닌의 혈청레벨(serum level)의 상승을 지연시키고 그리고 27명의 요독증에 걸린 환자들 뿐만 아니라 신장이 절제된 쥐(nephrectomized rat)에 신장의 기능부전의 발현을 늦추는 것으로 드러났다(Owadu, A. and Shiigai, T. Am. J. Nephrol. 1996 16(2) : 124-7 ; and Okada, K. and Takahashi, S. Nephrol. Dial. Transplant. 1995 10 (5) : 671-6). 경구 흡착제로서 AST-120은 또한 신부전의 진행을 지연시킨다(Miyazaki, T. et al. Nephrol Dial Transplant 2000 Nov; 15(11):1773-81).
- <9> 몇몇 연구는 옥시녹말(oxystarch)라고 불리는 디알데히드녹말(dialdehyde starch)의 섭취가 비단백질소(non-protein nitrogen)의 배설을 증가시키는 결과를 가져온다는 것을 보여주었다(Giordano et al. Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. 1968 44 : 2232-2234 ; Giordano et al. Kidney Int. 1976 10 : S266-8268 ; Friedman et al. Proc. Clin. Dia. Trans. Forum 1977 7 : 183-184). 활성탄과는 달리 요독증 용질의 흡착은 쉽게 물리적 프로세스를 변화시키지 않고, 디알데히드녹말은 공유결합(covalent binding)을 하고 있는 2개의 알데히드 그룹에 화학흡착(chemisorption)을 통하여 요소와 암모니아를 결합시킨다. 그러나 활성탄처럼 30~50g의 매우 많은 양의 옥시녹말을 섭취하여도 단지 1.5g의 요소를 제거하였다. 추가적인 연구는 요독증의 폐기물 제거에 디알데히드녹말과 활성탄 모두 섭취한 것에 약간의 향상이 있었음을 입증하였다(Friedman et al. Proc. Clin. Dia. Trans. Forum 1977 7 : 183-184). 또한 젤라틴(gelatin)과 알부민(albumin)을 함유한 디알데히드녹말의 코팅은 코팅되지 않는 디알데히드녹말과 비교하여 6배의 더 좋은 흡수성의 결과를 나타내었다(Shimizu et al. Chemical Abstracts 1982 97 : 222903). 가장 최근에 만성 신부전 진행의 지연은 키토산(chitosan)의 옥시셀룰로오스 또는 셀룰로오스디알데히드를 도포한 것을 투여하였다는 것이 명백하다는 것을 입증하였다(Nagano al. Medline Abstract U1 96058336 1995).
- <10> 천연적으로 이용할 수 있는 탄수화물을 함유한 중합의 경구 흡착제(polymeric oral sorbent)인 로커스트 빈 검(locust bean gum)을 요독증 환자들에게 1일에 면실유(cottonseed oil) 25g을 투여할 때에 요소, 크레아티닌 및 인산염의 상당량을 제거하는 것으로 증명되었다. 또한 로커스트 빈 검은 물에서 대략 자체 중량의 10배를 흡착시킨다(Yatzidis et al. Clinical Nephrology 1979;11:105-106). 만성 신부전 환자에 있어서, 아라비아고무 섬유(gum arabic fiber)를 함유하는 식이요법(dietary)의 보충은 대변의 질소 배설을 증가시키고 그리고 저단백식(low protein diet)이 혈청의 질소 농도를 낮춘다는 것이 증명되었다(Bliss et al. Am. J. Clin. Nutr. 1996 63 : 392-98).
- <11> 캡슐화된 우레아제 효소(urease enzyme)는 암모니아를 결합시키는 비흡수 경구 흡착제(non-absorbable oral sorbent)로 밝혀졌다. 초기의 연구에서는 지르코늄 인산염(zirconium phosphate)과 캡슐에 담긴 우레아제 효소는 암모니아를 결합시키기 위한 비흡수 경구 흡착제로서 사용되었다(Kjellstrand et al. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1981 27 : 24-29). 암모니아와 구연산(citric acid)으로 요소를 가수분해함과 아울러 암모니아를 중화시키기 위한 우레아제를 캡슐에 넣은 액체 막 캡슐장치(liquid-membrane capsule device)가 기재되어 있다(Asher et al. Kidney Int. 1976 10:8254-8258). 또한 소일 박테리아(soil bacteria)는 대사에 유용한 아미노산(amino acid)으로서 재활용 요소로 사용되었다(Setala, K. Kidney Intl Suppl. 1978 8:8194-202).
- <12> 뿐만 아니라 유전공학에 의하여 생산된 E 헤르비콜라 세포(E herbicola cell)는 내장을 경유하여 제거되기 전에 암모니아를 세포들을 위하여 사용할 수 있는 아미노산으로 변화시키기 위하여 캡슐화되었다는 것이 증명되었다. 유전공학에 의하여 생산된 마이크로캡슐화된 E. 콜리 DH5 세포(E. coli DH5 cell)는 시험관 내의 시스템과 요독증에 걸린 쥐 동물 모델에서 요소와 암모니아의 제거에 효과가 있음이 입증되었다(Prakash, S. and Chang, T.M.S. Biotechnology and Bioengineering 1995 46:621-26; and Prakash, S. and Chang, T.M.S. Nature Med. 1996;2:883-887). 그러나 유전공학에 의하여 생산된 박테리아의 투여는 조절성과 안전성 및 환자들에게 거부반응을 초래한다는 윤리적인 논쟁을 제기시킬 수도 있다.
- <13> 또한 적어도 10~25.0g의 크레아티닌, 0.7~1.5g의 요산이 제거되어야 신부전의 치료에 효과적이라고 추정된다. 따라서 환자들에게 요독증의 증상을 완화시켜 주기 위하여 고농도의 복합 요독증 독소(multiple uremic toxin)를 제거하는 데에 더 효과적인 치료가 필요하다.

- <14> 소장 박테리아의 과잉성장(SBO : small bowel bacterial overgrowth)은 아직도 사구체 여과 비율(glomerular filtration rate)이 20ml/분 이하로 떨어지는 신부전의 또 다른 임상 증상이다. 질소 폐기물이 장관으로의 유입된다. 결과적으로 아민(amine), 니트로소아민(nitrosoamine), 페놀(phenol), 인돌(indole)과 같은 발암성, 돌연변이성 화합물로부터 유도된 2차 독성 물질을 생산할 수 있어 병원성이라는 것에 비하여 이로운 박테리아의 부수적인 변화와 함께 박테리아의 심각한 과잉성장을 초래한다.
- <15> 인간의 위장관은 다양하고 수많은 박테리아를 포함하는 복잡한 미생물 생태계이다. 인간의 위장관에 살고 있는 박테리아의 수는 위장의 기능과 그에 따른 인간 건강에 큰 영향을 끼친다. 일부 박테리아는 설사(diarrhoea), 전염병(infections), 위장염(gastroenteritis) 및 엔도톡세미아(endotoxaemia)의 원인이 되어 기회주의적이거나 해로운 것으로 간주되고, 이에 반하여 일부 박테리아는 인간에게 유익한 기능을 한다는 측면에서 “프로바이오틱”으로 간주된다(Holzappel WH, et al. Int J Food Microbiol 1998 May 26 ; 41(2) : 85-101).
- <16> 프로바이오틱 박테리아(probiotic bacteria) 중에서, 비피도박테리아(Bifidobacteria)는 가장 중요한 것이다. 생존하는 비피도박테리아는 면역 시스템(immune system)을 자극하고, 병원성 및 부패성 세균의 경쟁을 배제하고, 암모니아의 양과 혈액의 콜레스테롤을 감소시키고, 무기질(mineral)의 흡수를 촉진시킨다. 추가적으로, 프로카르시노겐 물질(procarcinogen substance)을 발암성 물질(carcinogen substance)로 변형시키는 일부 효소의 활동을 감소시킴으로써 비피도박테리아는 결장암(colon cancer)에 대하여 예방하는 작용을 한다는 것이 제안되었다(von Wright, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 Nov; 11(11):1195-1198).
- <17> 락틴 박테리아(lactic bacteria)는, 예를 들면 락토바실리우스 불가리쿠스(Lactobacillus bulgaricus), 락토바실리우스 이시도필루스(Lactobacillus acidophilus), 락토바실리우스 카세이(Lactobacillus casei), 락토바실리우스 플란타럼(Lactobacillus plantarum) 및 스테프토코커스 카세이(Streptococcus faecium)이다. 또한 스테프토코커스 세르모필루스(Streptococcus thermophilus)는 프로바이오틱이다. 이들 박테리아는 발병시키는 미생물에 대하여 적대적 결과를 만들고, 면역 시스템을 자극하고, 유당(lactose) 소화를 향상시키고, 지방을 더 소화시킬 수 있게 하는 리포리틱(lypolytic) 활동을 수행하고, 콜레스테롤의 혈장 수치를 감소시키고, 영양 식품 물질의 동화작용을 책임지는 장에 있는 점막을 보호하고, 일부 종양에 관하여 활성이 있는 다당류를 생산하고, 프로카르시노겐 물질의 발암성 물질로의 전환을 촉진하는 효소를 만드는 미생물의 생존능력을 감소시킨다.
- <18> 프로바이오틱 박테리아가 상승적 방법으로 그들의 영향으로 장관의 병원성/유해한 박테리아(pathogenic/detrimental bacteria)의 발육을 감소 및 지체시킨다고 생각된다(Marteau, PR et al. Am J Clin Nutr Feb; 73(2 Suppl): 430S-436S; Cummings JH, et al. Am J Clin Nutr 2001 Feb ; 73(2 Suppl) : 415S-420S).
- <19> 장 내의 박테리아 플로라(intestinal bacteria flora)는 감소되어 염증을 일으키는 장관질환, 신장질환과 간질환으로 항생제 치료(antibiotic treatment)와 다른 치료를 받고 있는 환자를 치료할 수 있다. 또한 병원성 및 부패하기 쉬운 박테리아의 농도가 부수적으로 증가할 때에 정상적으로 숙성되는 동안 비피도박테리아의 수가 감소된다는 것이 증명되었다(Orrhage K., et al. Drugs Exp Clin Res 2000 ; 26(3) : 95-111).
- <20> 비피도박테리아와 같은 미생물의 유익한 영향은, 어느 정도는 결장에서 프리바이오틱이라고 알려져 있는 비소화성 슈가(sugar)를 발효시키는 능력에 기인하는 것이다. 프리바이오틱은, 결장에서 박테리아의 하나 또는 제한된 수의 성장 및/또는 활동이 숙주를 선택적으로 자극함으로써 유익한 영향을 끼치는 비소화성 음식 성분이다. 일반적으로 프리바이오틱은 상대적으로 단쇄의 탄수화물(carbohydrate)로서 생각된다. 프리바이오틱은 다른 탄수화물처럼 발효작용을 위하여 기질(substrate)이 되는 맹장(cecum)에 도달한다. 여기에서 다른 탄수화물은, 예를 들면 비전분 다당류(nonstarch polysaccharides), 슈가 알코올(sugar alcohol) 및 내전분(resistant starch)이다. 그러나 이들은 미소식물(microflora)에 대한 선택적인 영향에 차이를 나타낸다. 유효하기 위해서는 프리바이오틱 그들은 반드시 맹장에 도달하여야 한다(Bezkorovainy, A. Am J Clin Nutr 2001 Feb ; 73(2 Suppl) : 399S-405S).
- <21> 가장 프리바이오틱 효과를 발휘하는 것처럼 보이는 비소화성 과당류(nondigestible oligosaccharide)는 생체 내에서 위산(gastric acid)과 췌장 효소(pancreatic enzyme)에 의하여 소화내성이 있는 이눌

린 타입 프룩탄(inulin-type fructan)이다. 순수한 배양(culture)에 있어서, 비피도박테리아의 대부분은 이러한 비소화성 과당류의 이용에 적합하다. 그러나 다른 많은 박테리아들은 그들을 대사시킬 능력이 있다. 이눌린(inulin)과 올리고프룩토스(oligofructose) 또는 락투로스(lactulose)가 관리된 식이요법에 추가되었을 때, 결장 비피도박테리아 수에 있어서의 현저한 증가이고, 그리고 이러한 변화는 장의 미소식물(microflora)의 변화를 통하여 결장 및 전신을 증진시킨다. 이눌린과 올리고프룩토스는 아세테이트(acetate)와 다른 단쇄 지방산(short-chain fatty acid)의 발효 산물과 함께 결장 미소식물에 의하여 빠르고 완전하게 발효된다. 이눌린, 락투로스 및 다른 비흡수성 탄수화물의 효과는, 이눌린, 락투로스 및 다른 비흡수성 탄수화물은 이당(disaccharide) 또는 올리고당(oligosaccharide)이고, 인간의 위장관에 이눌린, 락투로스 및 다른 비흡수성 탄수화물을 가수분해하기 위한 효소 디사카리다제(disaccharidase)가 부족하다는 것으로부터 알 수 있다. 이 발효성 탄수화물은 소화되지 않고 결장으로 그대로 들어간다. 결장에서 효소 디사카리다제(disaccharidase)를 가지고 살고 있는 식물(flora)은 올리고당 또는 이당을 가수분해시킬 수 있고 그리고 에너지와 성장을 위하여 그것을 사용한다. 이 프로세스 동안에 그들은 장 내의 내용물을 산성화(acidify)시키는 단쇄 지방산을 생산하고, 삼투장치(osmotic mechanism)를 경유하여 장관강(intestinal lumen)으로 물을 끌어들이어 완화제 효과(laxative effect)를 하여 과잉성장을 방지하고 암모니아를 축진시키고 다른 질소 폐기물을 제거한다. 락투로스처럼, 그들은 대변의 생물체 총량의 성장에 기인하고, 그리고 그렇게 하여 박테리아 단백질 합성(bacterial protein synthesis)을 위한 암모니아로 하거나 암모늄 이온으로 변화시킨다. 박테리아 성장과 발효작용의 자극을 통하여 프리바이오틱은 내장 습성에 영향을 주고 온화하게 대변이 나오게 한다(Jenkins, DJ et al. J Nutr 1999 Jul; 129(7 Suppl): 1431S-1433S).

<22> 미국 특허 5,733,568은 항생물질의 조합 또는 다른 급성 및 만성 설사(diarrhoea) 뿐만 아니라 피부와 질의 이스트 감염(vaginal yeast infection)의 치료를 위하여 마이크로캡슐화된 락토바실리우스 박테리아의 사용에 대하여 기재되어 있다. 마이크로캡슐화는 바실루스의 불활성화를 방지하고 그리고 바실루스를 장에 공급할 뿐만 아니라 상기한 설사에 있어서 락토스(lactose) 불내성을 방지한다.

<23> 미국 특허 5,032,399는 락토바실리우스 액시도필러스(Lactobacillus acidophilus)의 장 점막에 부착 그리고 그에 의하여 유익한 박테리아의 수를 감소시키는 항생치료의 위장 부작용을 감소시키는 사용에 관한 내용이 기재되어 있다.

<24> 미국 특허권 5,531,988은 식이요법의 보충으로서 합성물에서 면역 글로불린(immunoglobulin)의 사용 뿐만 아니라 유익한 박테리아의 사용에 대하여 기재되어 있다.

<25> 또한 미국 특허 5,840,318은 동물의 면역 시스템을 조절하는 유익한 박테리아 합성물에 대하여 기재되어 있다. 락토바실리우스 액시도필러스처럼 프로바이오틱의 사용은 박테리아 과잉성장과 요독증 독소 및 발암성 혼합물의 축적을 감소시키기 위하여 제안되었다. 요독증에 걸린 환자들의 식이요법에 흡수되지 않은 탄수화물은 대변의 질소를 증가시키는 것을 나타내고 있다. 락투로스(lactulose)와 식물 섬유는 혈장 요소 11~27%의 감소와 질소 배설물 39~62%의 증가를 나타내었다(Wrong, O. Nature Medicine 2-3, 1997).

<26> 그러나 이전의 기술적인 접근의 주요한 실수 중의 하나는 개별적인 요독증 용질 또는 독소들을 다루는 경향이 있다는 것이다. 그러나 신장, 간장 및 위장 질환 또는 장애에 대한 적당한 임상 관리는 실제로 다발성 증상의 고통 경감을 필요로 한다.

발명의 상세한 설명

<27> 본 발명의 목적은, 신장의 기능부전(renal insufficiency), 간장의 기능부전(liver insufficiency), 요소 대사(urea metabolism)의 선천적 이상(inborn error) 및 위장 장애와 질환에 대한 완전하고, 거트-베이스드(gut-based)하고, 저비용의 대체 치료(alternative treatment)를 제공하는 것이다. 선행기술과는 달리 본 발명에 있어서는 1개 이상의 증상은 동시에 완화된다. 더 나아가서, 장 내 박테리아(intestinal flora)의 유익한 영향은 정상적인 상태의 건강을 회복시키는 것에 동력이 된다.

<28> 따라서 본 발명은, 유익한 박테리아와 해로운 박테리아 사이의 정상적인 균형을 회복하는 프로바이오틱을 포함하는 제약 합성물을 제공하고, 정상적인 단백질 대사(protein metabolism)의 요소 과잉 폐기물(excess urea-waste product)을 제거함으로써 병든 신장의 부담을 감소시키고, 그리고 건강상태와 관

련된 정신지체(mental retardation)를 방지하기 위하여 암모니아를 제거한다. 본 발명의 제약 합성물은, 유익한 박테리아의 수를 자극할 뿐만 아니라, 요소와 암모니아와 같은 질소 공급원이 효과적으로 활용되도록 프로바이오틱 생존능력(viability)을 확보하는 프리바이오틱을 포함한다. 뿐만 아니라 제약 합성물은, 높은 알카라인 pH에서 안정하고(alkaline pH stability) 우레아제(urease)의 높은 활성(activity)을 가지는 친암모니아성 요소분해성 박테리아를 포함할 수도 있다. 일부 실시예에 있어서, 프로바이오틱은, 유익한 박테리아와 해로운 박테리아 사이의 정상적인 균형을 본래의 상태로 회복하고, 정상적인 단백질 대사의 요소 과잉 폐기물을 제거함으로써 병든 신장의 부담을 감소시키고, 그리고 건강상태와 관련된 정신지체를 방지하기 위하여 암모니아를 제거하고, 또한 친암모니아성 요소분해성 박테리아로서 작용할 수 있다.

<29> 하나의 실시예에 있어서, 본 발명의 제약 합성물이 설사(diarrhoea)와 신장 기능부전에서 물을 제거하기 위한 물 흡수제(water sorbent)와, 다른 질소 대사 폐기물 및 박테리아의 과잉성장 부산물, 예를 들면 요산(uric acid), 크레아티닌(creatinine)과 구아니딘(guanidine) 및 페놀(phenol)과 인돌(indole)을 제거하기 위한 흡착성 혼합물, 및/또는 인산염의 균형을 유지하기 위한 무기성 인산염 흡착제(inorganic phosphate adsorbent)를 더 포함할 수 있다. 상기의 실시예에 있어서, 활성탄(activated charcoal) 및 무기성 인산염 흡착제는 상승효과를 위하여 함께 결합되고 그리고 프로바이오틱 및 프리바이오틱과 관련된 2개의 합성물의 상대적인 비율을 감소시킨다. 더 나아가서, 프로바이오틱 및 프리바이오틱은, 요소의 대부분을 제거하고 박테리아의 과잉성장을 감소시켜서, 다른 정상적인 질소 폐기물과 박테리아 최종생성물은 최소화되고, 활성탄 및 무기성 흡착제는 선행기술과 비교하여 적게 요구된다.

<30> 프로바이오틱, 프리바이오틱 및 친암모니아성 요소분해성 박테리아를 포함하는 제약 합성물은, 질병의 진전에 따라 급성 또는 만성 요독증 환자에게 예방적으로 사용되고, 물 흡수제, 흡착성 혼합물 및/또는 무기성 인산염 흡착제는, 설사 및 다른 위장 장애를 조절하기 위하여 필요한 경우에만 개별적으로 투여된다.

<31> 본 발명의 제약 합성물은, 필요에 따라 환자 내장의 회장(ileal) 또는 결장에 공급하기 위하여 장용성 코팅 또는 마이크로캡슐(micro capsule)화 하는 것이 바람직하다.

<32> 제약 합성물은 신장병 환자에게 필요 없는 투석(dialysis)을 방지 또는 지체 그리고 빈도수(frequency) 및/또는 투석기간을 감소시키는 것에 유용하게 사용된다.

실시예

<33> 신장에 질환이 생기면 신장 사구체의 여과 속도의 감소로 신장은 혈액의 항상성(恒常性)을 유지할 수 없다. 물(water), 나트륨(sodium), 칼륨(potassium), 칼슘(calcium)과 다른 염류(鹽類)의 항상성의 균형은 더 이상 불가능하고, 질소를 함유하는 부산물은 배출되지 않는다. 물의 정체(停滯)는 부종(浮腫)의 원인이 되고, 수소 이온의 농도가 증가함으로써 아시도시스(acidosis)가 나타난다. 질소를 함유하는 부산물이 축적되어 혈액과 조직(tissue)에서 요독증(uremia)이 나타난다. 요독증 독소는 다음과 같은 용질(溶質)로 정의할 수 있다 : (I) 건강한 신장에 의하여 정상적으로 분비되고, (II) 신장 질환이 진행되는 동안에 점진적으로 축적되어 그 농도가 증가하고, (III) 다양한 생리학적·생화학적 기능을 억제한다 ; 전체적으로 이들은 요독 증후군을 포함하는 임상 증상을 복잡하게 하는 요인이다. 요독증 독소는, 예를 들면 암모니아(ammonia), 요소(urea), 크레아티닌(creatinine), 페놀(phenol), 인돌(indole) 및 중분자(中分子)를 포함하지만 그것에 한정되는 것은 아니다. 더 상세하게는 요독증에서 혈청 크레아티닌(serum creatinine)의 농도, 혈액 요소 질소(blood urea nitrogen(BUN)), 요산(uric acid), N-메틸 구아니딘(N-methyl guanidine(NMG))과 구아니디노 숙신산(guanidino succinic acid(GSA))과 같은 구아니디노 화합물(guanidino compound)이 현저하게 변화됨과 아울러 산-염기 평형(acid-base equilibrium), 전해질(electrolyte), 물의 정체에서의 이상(異常)을 수반한다. 또한 요독증 독소로 확인된 저·중분자의 몇 개의 알려진 물질과 알려지지 않은 물질도 축적된다. 아시도시스와 요독증을 치료하지 않으면 혼수 상태(coma)에 빠져 결국 사망에 이를 수 있다.

<34> 또한 물질대사(物質代謝)로 인해 생기는 부산물을 불충분하게 제거한 결과로서 복잡한 조건을 조장하는 어느 정도의 적응 공정 뿐만 아니라 보충 공정이 필요하다. 예를 들면, 신장의 기능이 20% 이

하로 줄어들어 혈청에서의 크레아티닌의 값이 8mg/dl로 증가하면 장(腸)의 정상적인 식물(flora)의 박테리아 증식이 일어난다. 또한 실질적으로 정상적인 기질(substrate)이 증가된 물질대사와 메틸아민(methylamine), 디메틸아민(dimethylamine), 트리메틸아민(trimethylamine), 페놀(phenol), 인돌(indole)의 대사산물(metabolite)과 같은 유독성 아민(toxic amine)의 여러 종류도 이 박테리아 증식으로부터 생긴다. 소장 내 박테리아의 성장이 증가하면 암모니아의 누출이 증가하고, 그 후에 암모니아는 장-간순환(腸-肝循環)에 참여하여 요소로 전환된다.

<35> 신장 투석(renal dialysis)의 도입은 신장 질환의 임상 치료와 요독증의 설명에 있어서 급속한 진전에 기여해 왔다. 혈청 크레아티닌의 값이 400 μmol/L 이하의 가벼운 신장 질환을 가진 환자는 투석이나 신장 이식과 같은 신장 대체 요법이 필요없다. 그러나 일반적으로 혈청 크레아티닌의 값이 900 μmol/L 이상이 되면 환자는 고통을 견디기 위하여 정기적인 투석이나 신장 이식이 필요하다.

<36> 투석은 ESRD(end-stage renal disease) 환자들에게 평생 요법(lifetime therapy)으로서 제공된다. 아세트산칼슘(calcium acetate), 탄산칼슘(calcium carbonate) 또는 수산화알루미늄(aluminum hydroxide)과 같은 인산염 결합제(phosphate binder)는 일반적으로 높아진 인산염의 값을 줄이기 위하여 투석을 받는 요독증 환자에게 처방된다. 그러나 일반적으로 투석은 매우 비싸고 불편하며 또한 시간이 오래 걸려 가끔 1가지 이상의 부작용을 발생시킨다. 성공적인 신장 이식은 환자가 오랜 기간의 지출을 줄임으로써 보다 정상적인 삶을 영위하도록 하는 것이다. 그러나 이식 수술, 회복 기간, 꾸준한 약물 투여에도 비용이 많이 든다. 또한 현재 적당한 장기 기증자가 부족하다. 따라서 대안이 필요하다.

<37> 본 발명은, 프로바이오틱(probiotic), 프리바이오틱(prebiotic), 우레아제(urease)의 활성이 높은 친암모니아성 요소분해성 박테리아, 및/또는 크레아티닌, 요산, 페놀, 인돌, 중분자와 무기인산염(inorganic phosphate)과 같은 요독증 독소에 특수한 흡착력(吸着力)을 갖는 흡착제와, 아울러 요독증의 완화에 사용하는 물 흡수제(water sorbent) 혼합물을 포함하는 제약 합성물에 관한 것이다. 실시예에서 합성물은, 프로바이오틱 박테리아와, 이눌린(inulin), 프룩탄올리고당(fructan oligosaccharide), 락툴로즈(lactulose)와 그 밖에 식물섬유(vegetable fiber)와 같은 프리바이오틱과, 강알칼리성 pH에서 안정하고 우레아제의 활성이 좋은 친암모니아성 요소분해성 박테리아와, 크레아티닌과 요소에 특수한 흡착력을 갖는 로커스트 빈 검(locust bean gum), 크레아티닌, 구아니딘, 페놀, 인디칸(indican), 중분자의 정제되지 않은 성분에 특수한 흡착력을 갖는 활성탄과 같은 흡착제와, 실림섬유(psyllium fiber), 구아검(guar gum), 로커스트 빈 검과 같은 물 흡수제를 포함한다.

<38> 프로바이오틱용 박테리아 소스(bacteria source)는, 요소와 암모니아, 바람직하게는 환자나 박테리아에 의하여 사용될 수 있는 아미노산(amino acid)의 물질대사를 할 수 있는 것이 좋다. 이러한 특성을 가진 대표적인 박테리아종(bacterial species)은 비피디움 박테리아종(Bifidium bacteria species), 락토 바실러스종(Lactobacillus species)이다.

<39> 요소에 특수한 흡착력을 보이는 바실러스 파스퇴리(Bacillus pasteurii)와 스포로살시나 우레아에(Sporosarcina ureae)는 소일 박테리아(soil bacteria)와 밀접한 관련이 있다. 이들 박테리아는 비병원성(非病原性)이고 안전하다. 또한 이들은 고농도의 암모늄이온(ammonium ion)과 장에서의 pH가 알칼리성, 특히 요독증의 조건에서 잘 성장한다. 바실러스 파스퇴리와 스포로살시나 우레아에에서 암모늄의 축적이 일어나지 않아 이 미생물들은 세포막(cell membrane)을 통과하는 암모니아의 수동적인 확산에 의존한다. 바실러스 파스퇴리와 스포로살시나 우레아에는 Km 값이 각각 55.2mM과 36.7mM으로서, 암모늄에 대하여 낮은 흡착력을 나타낸다. 병원균인 P. 불가리스(P. vulgaris)가 중성의 pH와 2mM의 낮은 암모늄 농도에서 성장할 수 있는 반면에 바실러스 파스퇴리와 스포로살시나 우레아에는 고농도의 암모늄(40mM)과 알칼리성의 pH를 필요로 한다(Kaltwasser, Morsdorf G. H. Arch Microbiol 1989 ; 152(2) : 125-31). 또한 스포로살시나 우레아에의 우레아제가 pH7.5에서 요소를 1분에 9300 μmol 이상 분해하는 특수한 활성을 갖는다는 것은 주지이다.

<40> 따라서 본 발명은 친암모니아성 요소분해성 박테리아로서 유용한 상기 실시예의 박테리아 소스를 포함하지만, 스포로살시나 우레아에, 바실러스 파스퇴리, 락토바실러스, 바실러스종, 새로운 락토바실러스 KB-I나 그 외의 적당한 바실러스종으로 한정되는 것은 아니다.

<41> 다른 실시예에서 프로바이오틱인 기능은, 이로온 박테리아와 유해한 박테리아 사이에서 정상적인 균형으로 회복하도록 하고, 정상적인 단백질 대사의 요소를 함유하는 과잉 부산물을 제거함으로써 병든 신장의 부담을 줄이고, 정신 지체(mental retardation)와 관련된 이상 증상을 예방함과 아울러 암

모니아를 제거하고, 또한 친암모니아성 요소분해성 박테리아로서 작용한다. 따라서 본 실시예에서는, 단독의 친암모니아성 요소분해성 박테리아를 필요로 하지 않아도 좋다. 대신에 본 실시예에서는, 프로바이오틱과 친암모니아성 요소분해성 박테리아는 동종(同種)의 박테리아로 구성된다.

<42> 이러한 혼합물을 포함하는 합성물은 장용성 코팅 및/또는 마이크로캡슐(microcapsule)화된다. 특히 합성물의 장용성 코팅은, 요독성 용질과 다른 분자들의 최대 흡수가 일어나는 곳인 장의 회장(回腸)과 결장(結腸) 부분에 흡착제와 박테리아 소스를 전달하도록 디자인된다. 이는 바람직하게 pH7.5나 그 이상에서 분해나 용해가 일어나는 장용성 코팅 물질을 통해 달성된다. 이러한 특성을 가진 장용성 코팅의 예로는, 제인(Zein), 폴리글리코락트산(polyglycolactic acid), 폴리락트산(polylactic acid), 폴리락타이드-코-글리콜라이드(poly lactide-co-glycolide)와 이와 유사한 코팅 물질이 있지만, 이것에 한정되는 것은 아니다. 또한 장용성 코팅은, 흡착제가 목적지에 도달하기 전에 다양한 소화 물질과 결합하지 않고 비교적 본래의 형태로 작용 장소에 전달될 수 있도록 한다.

<43> 또한 본 발명의 합성물은 마이크로캡슐화되는데, 그리하여 Chang, T. M. S.에 기술된 바와 같이 합성물이 극미 투석 단위(microscopic dialysis unit)처럼 작동하도록 한다(Artificial Cells, Chapter 5, in Biomedical Applications of Microencapsulation, edited by Lim, F. CRC Press Florida, pp 86-100). 본 실시예에서, 합성물은 흡착제 및 박테리아 소스 혼합물이 위치한 코어(core) 안으로 오직 저분자 및 중분자만을 허용하는, 흡수되지 않는 고분자 화합물로 코팅된다. 마이크로캡슐화용 흡수되지 않는 고분자 코팅의 예로는, 알긴산염/알긴산(alginate/alginate acid), 키토산(chitosan), 셀룰로오스아세테이트 프탈레이트(cellulose acetate phthalate), 히드록시에틸셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose)와 이와 유사한 코팅 물질이 있지만, 이것에 한정되는 것은 아니다. 마이크로캡슐화(microencapsulation)는, 요독성 용질을 특이적으로 흡착시키는 흡착제의 효율을 실질적으로 떨어뜨리는 거대분자 및 다른 소화 물질과 혼합물의 흡착제 간의 결합을 막아준다. 마이크로캡슐은 다수의 요독성 용질을 흡착하는 흡착제 및 요소와 암모니아를 대사하는 박테리아 소스의 혼합물과 함께 장을 통과하고, 그리고 나면 장으로부터 손상되지 않은 상태로 배출된다. 따라서 본 실시예에서, 박테리아 소스가 마이크로캡슐 안에 유지되고 있기 때문에 환자는 박테리아 소스에 의한 세균 감염의 가능성으로부터 보호되는 것이다.

<44> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 제약 합성물은 마이크로캡슐화되고 장용성 코팅된다.

<45> 또한 본 발명의 제약 합성물은, 수산화알루미늄겔(aluminum hydroxide gel), 탄산칼슘이나 아세트산칼슘, 수산화마그네슘겔(magnesium hydroxide gel)과 같은 인산염 결합제 및/또는 실림성유와 같은 물 결합제, 로커스트 빈 검, 구아검과 같이 자연적으로 발생하는 검(gum) 또는 화공녹말(modified starch)을 포함한다.

<46> 본 발명의 제약 합성물은, 독소와 대사산물의 증가를 감소시키는 것 및/또는 환자에게 불필요한 박테리아의 지나친 성장을 감소시키거나 억제하는 것이 필요한 환자에게 경구투여(經口投與)된다. 본 실시예에서 제약 합성물은, 요독 증상을 완화시키기 위하여 요독증이 있는 환자에게 투여된다. 합성물이 요독증 독소의 농도를 충분히 제거하는 것을 의미하는 요독증의 "증상의 완화"에 의하여 요독증 환자는 투석이 불필요하게 되고 또는 빈도수나 시간을 줄여 투석하거나 머지않아 투석이 불필요하게 된다. 또한 본 발명의 합성물은, 신장의 기능 부전과 요소 대사의 선천적인 결함 뿐만 아니라 신장의 기능 부전과 위장 장애와 질환을 치료하는 것이 필요한 환자에게 투여할 수 있다.

<47> 상기 실시예에서 합성물의 경구투여는, 밀크 셰이크(milk shake)나 요구르트(yogurt)와 같은 먹기 쉬운 음식과 혼합한 2~4온스(ounce)의 에멀션(emulsion)이나 페이스트(paste)에 의하여 이루어진다. 마이크로캡슐화된 박테리얼 프로바이오틱 및 프리바이오틱은, 에멀션이나 페이스트 또는 따로 삼킬 수 있는 젤라틴 캡슐에 들어있는 흡착제의 혼합물과 함께 투여할 수 있다.

<48> 경구 흡착제의 용질 이동에 대한 수학적 모델은, 물리적 결합(physical binding)이나 화학적 트래핑(chemical trapping)을 따르는 장관강(intestinal lumen)으로의 용질의 흐름을 억제한 확산을 기초로 발전되어 왔다(Gotch et al. Journal of Dialysis 1976-1977 1(2) : 105-144). 이 모델은 장을 통한 용질 이동에 대한 이론적인 근거를 제공한다.

<49> 예를 들면 요소의 장 클리어런스(gut clearance)는, 신장의 기능이 정상일 때에 10~12ml/min이고 신장의 기능이 매우 약한 환자의 경우에 3~4ml/min로 감소된다. 이 클리어런스의 감소는, 혈액 요소 농도와 관계가 없고 전적으로 손상된 신장 기능과 관계가 있다. 정상적인 크레아티닌 클리어런스

율(creatinine clearance rate)은 2~5ml/min이다.

<50> 또한 정상 상태(steady state)에서 질량 생성율과 질량 소거율은 같기 때문에, 1차식의 활성화된 흡착제인 어떤 용질의 장 클리어런스는 다음의 질량균형방정식으로 주어진다 :

<51>
$$G_s = (K_r + K_g)C_s,$$

<52> 여기에서 G_s = 용질의 생성율, K_r = 신장 클리어런스율, K_g = 장 클리어런스율, C_s = 용질의 농도이다.

<53> 흡착제의 결합 공정은, 일정한 흡착제의 양을 포화시키는 것이다. 따라서 포화 상태에서 용질의 장 클리어런스율이 1차식이기 때문에 상기 방정식은 다음과 같이 나타낼 수 있다.

<54>
$$C_s = G_s / (K_r + K_g).$$

<55> 상기 포화 상태에서 장 클리어런스율이 0이기 때문에 방정식은 다음과 같이 다시 쓸 수 있다 :

<56>
$$C_s = (G_s - \text{흡착제 용량}) / K_r.$$

<57> 이들 방정식은 생체 외(in vitro) 연구에 기반을 두어 장에서 용질을 제거하는 효율을 예측하는 데에 유용하다.

<58> 사실 이 모델은, 요독증 환자의 장에서 옥시녹말(oxystarch) 구강 흡착제를 사용하여 요소를 제거하는 프리드먼(Friedman)의 데이터를 적용한 것이다(Friedman et al. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 1974 20 : 161-167). 이들 데이터와 함께 모델은, 본래의 옥시녹말 구강 흡착제에 대한 최대 흡착력이 1.5g/day이기 때문에 투석을 대신하거나 빈도수를 줄이는 데에 부적합하다는 것을 나타낸다. 또한 이 모델은, 같은 환자의 데이터에 대하여 단백질 이화율(protein catabolic rate)이 0.95g/kg/24hr이고 요소 생성량이 5mg/min일 때에 옥시녹말의 최대 흡착력은 1일에 요소 질소 7.2g이고 장 클리어런스량은 5.6ml/min으로 예측한다. 흡착력이 1일에 요소 5.4g 이하이면 매달 공급되는 단백질 이화율을 0.6g/kg/24hr으로 유지하여야만 기껏해야 투석을 늦출 수 있다. 따라서 이 모델은, 요독증 환자의 증상을 완화시키기 위한 본 발명의 합성물의 다양한 포물레이션(formulation)에 대한 최적의 측정 결과로서 실용적이다.

<59> 본 발명은 더 상세하게 설명하기 위하여 하기의 실시예를 제공하지만, 이것에 한정되는 것은 아니다.

<60> (실시예1 : 용매의 소스)

<61> 옥시녹말(디알데히드 녹말(dialdehyde starch))은, 펜실베이니아주(Pennsylvania州)의 피스터빌(Feasterville)의 MPD-제조소(MPD-Labs)에서 구입하였다. 이것은, 공급자가 분석한 증명서에 따르면 13%의 수분과 최소 90% 산화된 물질을 함유하는 제약 등급 물질(순도(純度) 98%)이다.

<62> 로커스트 빈 검(최소한 순도 99%)은, 미주리주(Missouri州)의 세인트루이스(St. Louis)의 시그마-알드리치사(Sigma-Aldrich社)에서 구입하였다.

<63> 제약 등급(순도 99.9%)의 활성화탄(activated charcoal) 슈프라A(SupraA)는 미국 조지아주(Georgia州)의 애틀랜타(Atlanta)의 노리트사(Norit社)에서 구입하였다. 각각의 용매는 제인으로 장 코팅한 것; 에토셀(ethocel)로 마이크로캡슐화한 것; 그리고 표면을 에토셀로 마이크로캡슐화한 후에 제인으로 장 코팅한 것이 있다. 캡슐화는 디스크 공정(disk process)에 의하여 이루어진다. 표면 물질 용액은 에티콜, 제인, 에티콜과 제인의 화합물의 3가지로 분리하여 준비하였다. 표면 물질을 준비한 후에 각각의 흡착제는 표면 용액에 첨가되고(이론적인 60%의 페이로드(payload)를 공급하기 위한 것이다) 분산시키기 위하여 혼합된다. 분산은, 초음파 처리된 후에 마이크로스피어(microsphere)를 형성하기 위하여 대략 20,000RPM으로 회전하는 디스크 상에 대략 50g/min의 속도로 분출됨으로써 이루어진다. 마이크로스피어는, 에탄올(ethanol)과 물을 증발시키기 위하여 내부 온도를 대략 50°C로 한 가열된 원뿔 안에서 형성된다. 캡슐은 사이클론(cyclone)을 통하여 수집된다. 본래의 입자 크기와, 이러한 흡착제를 다양하게 캡슐화한 후의 입자 크기를 표1에 나타낸다.

<64> 표1

<65>	옥시녹말		
<66>	옥시녹말 퍼센트	요소/크레아티닌/요산	박테리아 퍼센트
<67>	0.1	150/30/30	10
<68>	0.2	150/30/30	10
<69>	0.3	150/30/30	10
<70>	0.4	150/30/30	10
<71>	0.5	150/30/30	10
<72>	로커스트 빈 겐		
<73>	로커스트 빈 겐 퍼센트	요소/크레아티닌/요산	박테리아 퍼센트
<74>	0.1	150/30/30	10
<75>	0.2	150/30/30	10
<76>	0.3	150/30/30	10
<77>	0.4	150/30/30	10
<78>	0.5	150/30/30	10
<79>	WATERLOCK™ (A-220)		
<80>	WATERLOCK™ 퍼센트	요소/크레아티닌/요산	박테리아 퍼센트
<81>	0.1	150/30/30	10
<82>	0.2	150/30/30	10
<83>	0.3	150/30/30	10
<84>	0.4	150/30/30	10
<85>	0.5	150/30/30	10
<86>	활성탄		
<87>	활성탄 퍼센트	요소/크레아티닌/요산	박테리아 퍼센트
<88>	0.1	150/30/30	10
<89>	0.2	150/30/30	10
<90>	0.3	150/30/30	10
<91>	0.4	150/30/30	10
<92>	0.5	150/30/30	10
<93>	특수한 미생물		
<94>	요소/크레아티닌/요산	접종 퍼센트	
<95>	100/15/15	3	
<96>	100/15/15	5	
<97>	100/15/15	10	
<98>	150/30/30	5	
<99>	150/30/30	10	

<100> 또한 디알데히드 녹말, 로커스트 빈 검, 활성탄 및 수산화알루미늄을 포함하는 원료 물질의 주사 전자 현미경(scanning electron microscope(SEM))에 의한 사진과 12개의 마이크로캡슐화의 포물레이션을 준비 하였다. 런(run)11은, 물질이 디스크의 중앙에 직접적으로 공급되지 않거나 고체 함량이 너무 높아 가는 봉(rod)과 비슷한 캡슐을 생산한다. 런11이 15%에서 12%로 감소된 제인을 사용하여 런13으로서 반복되는 것은 바람직하다.

<101> 또한 각각의 런에 대한 주사 전자 현미경의 사진은 디지털 현미경으로도 촬영된다.

<102> (실시예2 : 대장균 DHS와 다른 박테리아 소스)

<103> 유전적으로 가공된 대장균 DH5 세포는 접종, 배양, 성장을 거쳐 수확하고 Chang과 Prakash가 기술한 절차에 따라 마이크로캡슐화된다(Biotechnology and Bioengineering 1995 46 : 621-26). 본 발명의 프로바이오틱과 친암모니아성 요소분해성 박테리아는 동일한 방법으로 처리된다.

<104> (실시예3 : 포물레이션)

<105> 본 발명의 여러 포물레이션을 형성하기 위하여 다양한 프로바이오틱, 프리바이오틱과 흡착제는 많은 식품 첨가제와 혼합된다. 그들의 일반적인 조성을 다음의 표2에 나타낸다.

<106> 표2 : 1회 분량을 60g으로 하였을 때의 조성과 양(1일 2회 복용 기준)

<107>	조성	범위(그램)	최대량(그램)
<108>	프로바이오틱 박테리아	5-20	12.5
<109>	로커스트 빈 검	10-20	15
<110>	WATERLOCK™	1-5	3
<111>	활성탄	0.5-2	1
<112>	이눌린	1-10	5
<113>	식품 첨가제	~3~42	~23
<114>	합계	60g	60g

<115> (실시예4 : 생체 외(in vitro) 효율 평가)

<116> 모의 실험용 위액은, 증류수에 염화나트륨(NaCl), 염화수소(HCl), 펩신(pepsin)을 넣고 pH1.2로 조정하여 준비하고, 산성 pH와 위액 조건 하에서 포물레이션의 안정성을 테스트하기 위하여 미국의 약물 조제 절차에 따라 준비한다. 모든 조절된 흡착제와 2성분, 3성분의 포물레이션은, 조절된 흡착제의 완전성(完全性)을 조사하기 위하여 37℃에서 1~2시간 동안 모의 실험용 위액의 시험 용액 내에 대략 5g 정도를 섞음으로써 테스트된다.

<117> 또한 모의 실험용 합성 장액은, 미국의 약물 조제 절차에 따라 증류수에 1염기의 칼륨수소인산염(KH₂PO₄), 수산화나트륨(NaOH), 채식 효소 혼합물을 넣고 pH7.5로 조정하여 준비한다. 장액은, 합성 장액 100mL당 요소 150mg, 크레아티닌 30mg, 요산 30mg인 용액을 제조하기 위한 요독성 용질에 의하여 강화된다.

<118> 농도를 변화시키기 위하여 이 저장 용액은, 변하기 쉬운 요독성 장액 용액의 농도를 75%, 50%로 만들기 위한 강화되지 않은 장내 저장 용액으로 희석된다. 처음에 농도가 100%, 75%, 50%인 요독성 장액 용액은, 각각 5g의 옥시녹말, 로커스트 빈 검, 활성탄을 함유하는 15g의 흡착제 포물레이션으로 평가된다. 다양한 실험인자를 포함하는 이러한 데이터로부터 부피, 요독성 장액의 농도, 전·후 처리시간은 최적화되지만, 이것에 한정되는 것은 아니다. 또한 최적인자는 모든 첨가제의 평가, 포물레이션과 실험적 평가에 사용된다. 모든 실험적 관찰은 3중으로 이루어진다.

<119> 그러나 처음에 흡착제나 포물레이션의 5, 10 또는 15g의 흡착제/포물레이션 테스트 런은 농도가 다른

강화된 장액 500ml로 눈금실린더에서 8시간 동안 서서히 흔들면서 처리한다. 샘플(sample)은 1시간 간격으로 원심분리하여 상청액(supernatant)으로부터 회수되고, 필요하다면 시판되는 키트(kit)(미주리주의 세인트루이스의 시그마-디아그노스틱스사(Sigma-Diagnostics社))를 통하여 요소, 크레아티닌, 요산으로 분리한다. 흡착력과 평균시간이 결정되면, 적어도 2시간으로 추정되는 이 단계를 사용할 것이다.

<120> 강화된 모의 실험용 장액(FAIF : 췌장 효소 용액, KH_2PO_4 , NaOH에 요소 100/150mg/dL, 크레아티닌 15/30mg/dL, 요산 15/30mg/dL를 넣는다)으로부터 요소를 제거하는 락토바실러스 스포로게네스(Lactobacillus sporogenes), L. 아시도필러스(L. acidophilus), 바실러스 파스퇴리(B. p.), 대장균 DH5(E. c.)의 능력은 우레아제의 효소 활동도를 통하여 평가된다. 바실러스 파스퇴리와 대장균 DH5는 천연 상태와 알긴산염-폴리-L-리신-알긴산염(alginate-poly-L-lysine-alginate) 마이크로캡슐 상태에서 평가된다. 활성탄은 크레아티닌과 요산을 제거하기 위하여 FAIF 시스템에 첨가된다. 로커스트 빈 검은 요산과 크레아티닌에 대한 흡착력을 평가하기 위한 것이다.

<121> 무균(無菌) 조건 하에서 각 천연 박테리아, 활성탄, 로커스트 빈 검은, FAIF 50mL에서 여러 혼합물에 개별적으로 첨가되고, 100rpm, 37°C에서 배양된다. 다른 실험에서 대략 지름이 1mm이고 B. p.나 E. c.를 함유하는 알긴산염-폴리-L-리신-알긴산염 마이크로캡슐은, FAIF 50mL에서 세포의 단백질 함유량을 정상화하는 양만큼 첨가된다. 샘플링(sampling)은 1, 2, 3, 4, 6, 24시에 이루어지고, 이것으로 요소 질소의 감소, 암모니아의 형성, 요산과 크레아티닌의 안정성을 평가한다. 모든 분석 평가는 3중으로 이루어지고, 평균을 내어 그 결과로 한다.

<122> 박테리아의 농도를 최적화한 후에 50mg/dL의 암모니아 용액으로 농도를 바꿀 때 WATER LOCK™(WL) A-220을 첨가함으로써 암모니아의 흡착력을 평가한다. 암모니아의 농도는 여과된 현탁액(suspension)의 부유물(浮遊物)로부터 분석적으로 결정된다. 또한 로커스트 빈 검(LBG)은, 박테리아를 첨가하지 않고 단지 고농도의 FAIF로 농도를 바꿀 때 시스템에 첨가된다. 시스템은 37°C, 100rpm에서 2시간 동안 배양된 후의 크레아티닌과 요산의 나머지를 분석한다. 일정한 LBG의 농도가 결정되면, 활성탄은 박테리아를 첨가하지 않고 단지 고농도의 FAIF로 양을 바꿀 때 첨가된다. 시스템은 37°C, 100rpm에서 배양되고, 크레아티닌과 요산의 나머지는 2시간 동안 배양된 후에 결정된다.

<123> 요소, 암모니아, 크레아티닌, 요산의 정량 분석(quantitative analysis)은 시판되는 진단 키트(Sigma, St. Louis, MO. Cat Nos. 535 and 171, respectively and Advanced Diagnostics, Inc. Division of Inamco Group, South Plainfield, NJ. Cat Nos. 131500 and CASO-50, respectively)를 이용하여 할 수 있다.

<124> (실시예6 : TNO 위장 모델(TIM))

<125> TNO 위장 모델(TIM)로 위장 자취의 관강(lumen)에서 성공적인 동적 상태와 매우 밀접하게 모의 실험을 한다(van der Werf, et al. J. Agric. Food Chem. 49, 378-383, 2001). 모의 실험에서의 동적 파라미터는, 음식과 음료의 섭취량; 타액(saliva)을 함유하는 위와 췌액(pancreatic juice)을 함유하는 소장에서의 효소(enzyme)와 효소원(proenzyme)의 농도와 pH 곡선; 장의 다른 부분에서의 담즙(bile)의 농도; 위와 소장을 통과하는 미즙(chyme)의 동역학적 통로; 가용성 소화제와 물의 흡착을 포함한다. 대장 모델에서 인간의 기원인 복잡하고 고밀도의 미소식물(microflora)은 pH값, 물의 흡수, 단쇄 지방산(short chain fatty acids)과 가스과 같은 미생물 대사산물의 흡수를 모의 실험하는 천연의 결장 환경으로 소화되지 않은 음식물을 발효시킨다. 따라서 이 모델은, 소장과 대장에서 본 발명의 합성물의 다양한 포물레이션의 결말을 평가하기 위하여 사용된다.

<126> (실시예7 : 생체 외 연구)

<127> 무게가 대략 $150 \pm 15\text{g}$ 이고 만성 신장 질환(CRF)의 정도가 10번 정도 투석한 ESRD 환자와 비슷한 쥐로, 요독 증상을 줄이고 CRF로 축적된 요독증 독소를 제거하기 위하여 흡착제와 대장균 DH5 세포를 마이크로캡슐에 넣어 경구투여의 효과를 테스트하였다. 대조군, 만성 신장 질환 그룹(n=15), 2개의 급성 신장 질환을 포함하는 모두 4개의 그룹으로 나누었다. 특히 무게가 250~300g이고 대략 생후 8주 정도된 수컷은 찰스 리버(Charles River)나 할란(Harlan)에서 구입하였고, 울타리에 어떠한 접근도 불가능한 우리에서 사육된다. 요독증 독소로 여겨지는 화합물 20개 뿐만 아니라 표준 임상 화학의 기준

선은 모든 동물을 위하여 결정된다. 또한 쥐는 수술에 의하여 급성 또는 만성 요독증이 된다.

<128> 급성 신장 질환에는 Waynforth, H. B. and Flecknell, P. A. Nephrectomy. In: Experimental and surgical techniques in the rat. 2nd ed., 1992, Academic Press(Harcourt, Brace, Jovanovich), London, pp. 29, 274-275에 기술된 절차에 따른 좌우 양측의 신장 절제술(nephrectomy)을 한다. 수술 후에 쥐를 그룹에서 나이나 크기가 맞는 것끼리 임의로 교미시키고, 쌍으로 사육시킨다. 쥐는 구부러진 주사로 위 내부에 투약함으로써 사육된다. 한 그룹은 칼륨을 조절하기 위하여 케이에실레이트(Kayexylate)와 흡착제를 경구투여한다(시험군). 다른 그룹은 칼륨을 조절하기 위하여 케이에실레이트만을 투여한다(대조군). 두 그룹은 적어도 7~10일 동안 면밀히 관찰된다. 효과적인 흡착제는, 치료받지 않은 그룹에 비하여 수명 연장을 결과로서 나타낼 것이다.

<129> 만성 신장 질환(CRF)에는 Niwa et al. (Miner. Electr. Metab. 1997 23 : 179-184) and Einbacher and Carter (J. Exp. Med. 1966 123 : 239-250)에 기술된 5/6 신장 절제술 모델과 비슷한 2-단계 수술을 하지만, 혈액투석(hemodialysis)이 필요한 환자와 비슷하게 신장 질환의 정도가 심하면 어느 정도 수술을 변경한다. 이 변경된 절차에서 소프트 플라스틱 박스(soft plastic box)는 대측성(對側性) 신장 절제술에 따른 과도한 이상 발달을 방지하기 위하여 신장의 나머지 부분의 둘레를 봉합한다. 또한 이는 장기의 출혈을 억제하는 데에 도움이 된다.

<130> 특히 2-단계 접근법이 이용된다. 수술을 받는 날은 1시간 동안 금식한다. 또한 동물은 흡입마취제인 이소플루란(isoflurane(FORANE))으로 마취된다. 마취된 쥐는, 의사의 왼쪽에서 오른쪽으로 복부의 측면(側面)이 놓이도록 한다. 최소한 양(兩) 측면의 털을 오스터 면도기(Oster shaver)로 깎고 베타딘(Betadine)을 준비한다. 쥐의 왼쪽 측면을 살균한다. 복배성 절개(dorsoventral incision)는 왼쪽에서부터 시작하고, 흉부의 늑골 가장자리 근처에서 쥐의 측면으로 내려가는 방향으로 복부강(腹部腔) 안에서 이루어진다. 왼쪽 신장은 결합성 조직으로부터 분리되어 서서히 떼어 내고, 신장 부근의 지방도 떼어 내는 것이 바람직하다. 결합성 조직과 지방에 의하여 신장의 앞쪽 극(pole)에 느슨하게 부착된 부신(adrenal gland)은, 부착물을 떼어 냄으로써 서서히 분리된다. 신장은, 양 극을 결찰(結紮)하기 위하여 신장 동맥이 기관으로 들어가는 부분 근처에 위치한다. 새로운 4.0 모노필라멘트 실크(monofilament silk)의 래소(lasso)를 느슨하게 하여 상부의 극 주위에 놓고, 래소가 끊어지지 않도록 조심하면서 단단하게 묶는다. 2중 맞매듭을 사용한다. 기관에 과도한 출혈이 있는지 검사한다. 필요하다면 출혈을 멈추기 위하여 디아테르미(diathermy)를 사용하고, 피질(皮質)에는 옥시셀(oxycel)을 사용한다. 하부의 극에 대해서도 같은 절차를 반복한다. 나머지 신장은 미리 만든 플라스틱, 더 바람직하게는 사란랩(SARAN wrap) 상자에 넣어 보관한다. 또한 기관은 복부에서 등으로 놓이고, 절개 부위는 2중으로 덮인다. 그 부위에 베타딘을 바르고, 동물을 회복시킨다. 고통을 완화시키기 위하여 진통제인 부프레노핀(buprenorphine)(0.25mg/kg)을 투여한다. 약 3~4주 후에 오른쪽 신장이 제거된다. 이 수술에서 나머지 신장을 실험하기 위하여 복부 접근법이 사용된다. 마취법은 동일하지만, 출혈을 최소화하기 위하여 백선(linea alba)을 따라 중심선을 절개한다. 장을 서서히 옮기고, 왼쪽의 남은 신장의 기능을 보호하기 위하여 관찰한다. 필요하다면 박스를 조정한다. 왼쪽 신장이 건강하다고 가정하면, 오른쪽 신장을 드러내어 피막(皮膜)으로부터 분리하고(부신은 남겨 둔다) 또한 신장 혈관 둘레를 봉합하므로써 제거한다. 다른 봉합사(縫合絲)로 가능하면 신장에서 먼 수뇨관(ureter) 둘레를 중심선을 향하여 봉합하지만, 어떠한 부행 혈관(collateral blood vessel)도 손상시키거나 차단되지 않는다. 또한 봉합사를 2중 맞매듭으로 튼튼하게 묶고, 제거된 신장 근처를 혈관이 횡단한다. 절개 부위를 덮고, 진통제를 투여하고, 따뜻한 곳에서 동물을 회복시킨다.

<131> 이 변경된 절차를 밟은 쥐는, 2.6 ± 0.2 (범위 2.3~3.5)의 혈청 크레아티닌(serum creatinine) 농도와 98 ± 5 의 혈액 요소 농도 또한 낮은 사망률(수술 후 4주 동안 20% 이하)이 일정하게 유지된다.

<132> 제2수술 후 대략 5일 동안 대측성 혈액의 출혈이 있고, 중량, 혈청 크레아티닌, 혈액 요소가 가능한 비슷한 쥐를 교미시킨다. 쥐를 임의의 4그룹으로 나눈다. 그룹A와 B는 쌍으로 사육한다. CRF가 있는 쥐로 구성된 그룹A에는 어떠한 테스트 흡착제를 투여하지 않는다. 그룹B에는 흡착제를 투여한다. 제3그룹인 그룹C에는 흡착제를 투여하고, 음식과 물을 자유롭게 먹을 수 있도록 한다. 그룹B와 C의 비교는 식욕과 영양물에 대한 요독증의 영향을 나타낸다. 제4그룹인 모의 수술을 받은 그룹D는 대조군으로 사용한다. 쥐를 4~7개월 관찰하는 동안에 1주일에 2회씩 혈액과 소변(urine)을 모아 Dunn et al. Analytical Chemistry 1976 48 : 41-44에 기술되어 있는 가스크로마토그래피(gas chromatography)를 통하여 디메틸아민(dimethylamine) 및/또는 트리메틸아민(trimethylamine)을

분석한다. 또한 쥐의 중량은 1주일에 1회씩 측정하고, 혈압과 소변의 오스몰리티(osmality)는 1개월에 1회씩 측정한다. 쥐의 식욕은 음식이나 물의 섭취량으로부터 매일 평가한다. 1개월에 1회씩 정기적으로 소변을 채취하고, 1주일에 2회씩 비정기적으로 소변을 채취한다. 피부의 두께는 추가된 영양물 섭취량으로 평가된다. 쥐는 7개월 후에 희생되는데 다른 특수 테스트 뿐만 아니라 임상 화학에 사용하기 위하여 말기 증상의 혈액을 채취한다. 또한 혈액, 소변, 뇌 조직에서 디메틸아민을 분석한다. 이러한 연구에서 흡착체는, 무균 염수(saline)의 현탁액 형태이고 12게이지(gauge)의 위세척 튜브(gastric lavage tube)를 사용하여 쥐에게 경구투여한다.

산업상 이용 가능성

- <133> 이상에서 설명한 바와 같이 본 발명은, 유익한 박테리아와 해로운 박테리아 사이의 정상적인 균형을 회복하는 프로바이오틱을 포함하는 제약 합성물을 제공하고, 정상적인 단백질 대사의 요소 과잉 폐기물을 제거함으로써 병든 신장의 부담을 감소시키고 그리고 건강상태와 관련된 정신지체를 방지하기 위하여 암모니아를 제거한다. 본 발명의 제약 합성물은, 유익한 박테리아의 수를 자극할 뿐만 아니라, 요소와 암모니아와 같은 질소 공급원이 효과적으로 활용되도록 프로바이오틱 생존능력을 확보하는 프리바이오틱을 포함한다. 뿐만 아니라 제약 합성물은, 높은 알카라인 pH에서 안정하고 우레아제의 높은 활성을 가지는 친암모니아성 요소분해성 박테리아를 포함할 수도 있다. 일부 실시예에 있어서, 프로바이오틱은, 유익한 박테리아와 해로운 박테리아 사이의 정상적인 균형을 본래의 상태로 회복하고, 정상적인 단백질 대사의 요소 과잉 폐기물을 제거함으로써 병든 신장의 부담을 감소시키고, 그리고 건강상태와 관련된 정신지체를 방지하기 위하여 암모니아를 제거하고, 또한 친암모니아성 요소분해성 박테리아로서 작용할 수 있다.
- <134> 하나의 실시예에 있어서, 본 발명의 제약 합성물이 설사와 신장 기능부전에서 물을 제거하기 위한 물 흡수제와 다른 질소 대사 폐기물 및 박테리아의 과잉성장 부산물, 예를 들면 요산, 크레아티닌과 구아니딘 및 페놀과 인들을 제거하게 위한 흡착성 혼합물, 및/또는 인산염의 균형을 유지하기 위한 무기성 인산염 흡착제를 더 포함할 수 있다. 상기의 실시예에 있어서, 활성탄 및 무기성 인산염 흡착제는 상승효과를 위하여 함께 결합되고 그리고 프로바이오틱 및 프리바이오틱과 관련된 2개의 합성물의 상대적인 비율을 감소시킨다. 더 나아가서, 프로바이오틱 및 프리바이오틱은, 요소의 대부분을 제거하고 박테리아의 과잉성장을 감소시켜서, 다른 정상적인 질소 폐기물과 박테리아 최종생성물은 최소화되고, 활성탄 및 무기성 흡착제는 선행기술과 비교하여 적게 요구된다.
- <135> 프로바이오틱, 프리바이오틱 및 친암모니아성 요소분해성 박테리아를 포함하는 제약 합성물은, 질병의 진전에 따라 급성 또는 만성 요독증 환자에게 예방적으로 사용되고, 물 흡수제, 흡착성 혼합물 및/또는 무기성 인산염 흡착제는, 설사 및 다른 위장 장애를 조절하기 위하여 필요한 경우에만 개별적으로 투여된다.
- <136> 본 발명의 제약 합성물은, 필요에 따라 환자 내장의 회장 또는 결장에 공급하기 위하여 장용성 코팅 또는 마이크로캡슐화 하는 것이 바람직하다.
- <137> 제약 합성물은 신장병 환자에게 필요 없는 투석을 방지 또는 지체 그리고 빈도수 및/또는 투석기간을 감소시키는 것에 유용하게 사용된다.