



등록특허 10-2150184



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월31일  
(11) 등록번호 10-2150184  
(24) 등록일자 2020년08월25일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/7004* (2006.01) *A61K 31/78* (2006.01)  
*C08F 212/36* (2006.01) *C08F 220/22* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/7004* (2013.01)  
*A61K 31/78* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7035573(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년08월22일  
심사청구일자 2019년01월07일
- (85) 번역문제출일자 2018년12월07일
- (65) 공개번호 10-2018-0133561
- (43) 공개일자 2018년12월14일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7002772  
원출원일자(국제) 2009년08월22일  
심사청구일자 2018년02월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/054706
- (87) 국제공개번호 WO 2010/022383  
국제공개일자 2010년02월25일
- (30) 우선권주장  
61/091,097 2008년08월22일 미국(US)  
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌  
국제공개공보 WO2007/041569\*
- \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 28 항

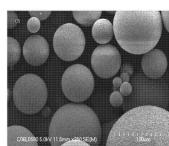
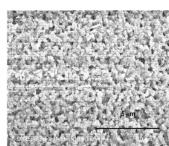
심사관 : 한정희

(54) 발명의 명칭 가교결합된 양이온교환 폴리머, 조성물 및 고칼륨혈증 치료 용도

**(57) 요약**

본 발명은 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머, 이를 폴리머의 약제학적 조성물, 선형 폴리올의 조성물 및 그와 같은 폴리머의 염에 관한 것이다. 입자 크기, 입자 형상, 입자 크기 분포, 점도, 항복 응력, 압축성, 표면 형상, 및/또는 팽윤비의 조합을 포함하는, 유리한 물리적 특성을 갖는 가교결합된 양이온교환 폴리머를 또한 개시한다. 이를 폴리머 및 조성물은 위장관에서 칼륨을 결합하는데 유용하다.

**대 표 도** - 도1a



(52) CPC특허분류 <i>C08F 212/36</i> (2013.01) <i>C08F 220/22</i> (2013.01)	(30) 우선권주장 61/091,110 2008년08월22일 미국(US) 61/091,125 2008년08월22일 미국(US) 61/165,894 2009년04월01일 미국(US) 61/165,899 2009년04월01일 미국(US) 61/165,905 2009년04월02일 미국(US)
(72) 발명자 <b>부르딕 마이클</b> 미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 베르날 코트 285	
<b>창 한-팅</b> 미국 94550 캘리포니아주 리버모어 셀러스 코트 2738	
<b>샤르모 도미니크</b> 미국 95008 캘리포니아주 캠벨 스테인웨이 애브뉴 1150	
<b>콘노르 에릭</b> 미국 94560 캘리포니아주 로스 가토스 월로우 힐 코트 308	
<b>할폰 세린</b> 미국 93406 캘리포니아주 팔로 Alto 미들필드 로드 3308	
<b>후앙 아이-주</b> 미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 머릴린 드라이브 932	
<b>리우 링준</b> 미국 95008 캘리포니아주 캠벨 드라이 크릭 로드 1957	
<b>치담바람 라마크리쉬난</b> 미국 94566 캘리포니아주 플레산톤 리버티 드라이브 2902	
<b>마일스 조나단</b> 미국 95120 캘리포니아주 세너제이 실버 폭스 드라이브 6997	
<b>슈트뢰버 베르너</b> 독일 51375 레버쿠젠 한스-샤흐스-슈트라쎄 4	

## 명세서

### 청구범위

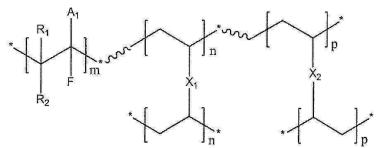
#### 청구항 1

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 둘 다를 위한 경구 제형으로서,

상기 조성물은 선형 폴리올 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고,

상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 화학식 40의 일반 구조로 표시되는 것인 경구 제형:

[화학식 40]



상기 식에서,

물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 랜덤 부착을 나타내고;

$R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 수소,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_3-C_8$  사이클로알킬, 또는  $C_6-C_{12}$  아릴이고;

$A_1$ 은 염 또는 산 형태의 카복실(carboxylic), 포스폰(phosphonic), 또는 포스포르(phosphoric)이고;

$X_1$ 은  $C_6-C_{12}$  아릴렌이고;

$X_2$ 는  $C_1-C_8$  알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이고;

$m$ 은 폴리머 내 구조 단위의 85 내지 93 몰%의 범위이고,  $n$ 은 1 내지 10 몰%의 범위이고,  $p$ 는 1 내지 10 몰%의 범위이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 조성물은 선형 폴리올 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 15 중량% 내지 35 중량%의 선형 폴리올 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하는 것인 경구 제형.

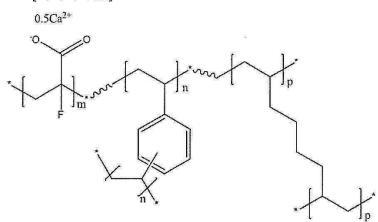
#### 청구항 3

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 또는 둘 다를 위한 경구 제형으로서,

상기 조성물은 선형 폴리올 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고,

상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 화학식 40A의 일반 구조로 표시되는 것인 경구 제형:

[화학식 40A]



상기 식에서,

물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 랜덤 부착을 나타내고;

m은 폴리머 내 구조 단위의 85 내지 93 몰%의 범위이고, n은 1 내지 10 몰%의 범위이고, p는 1 내지 10 몰%의 범위이다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 조성물은 선형 폴리올 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 15 중량% 내지 35 중량%의 선형 폴리올 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, 만니톨, 리비톨, 솔비톨, 및 자일리톨로 이루어지는 군으로부터 선택된 선형 폴리올을 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨, 자일리톨, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨을 포함하는 것인 경우 제형.

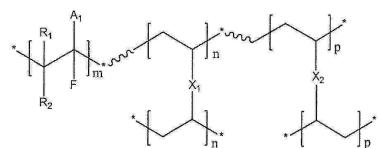
#### 청구항 8

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 또는 둘 다를 위한 경구 제형으로서,

상기 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올, 1 중량% 내지 30 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고,

상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 화학식 40의 일반 구조로 표시되는 것인 경우 제형:

[화학식 40]



상기 식에서,

물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 랜덤 부착을 나타내고;

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 사이클로알킬, 또는 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 아릴이고;

A<sub>1</sub>은 염 또는 산 형태의 카복실(carboxylic), 포스폰(phosphonic), 또는 포스포르(phosphoric)이고;

X<sub>1</sub>은 C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> 아릴렌이고;

X<sub>2</sub>는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이고;

m은 폴리머 내 구조 단위의 85 내지 93 몰%의 범위이고, n은 1 내지 10 몰%의 범위이고, p는 1 내지 10 몰%의 범위이다.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 15

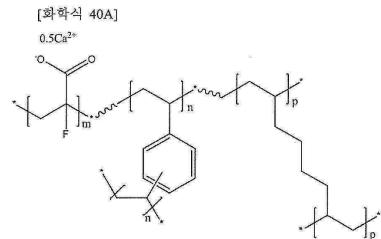
중량% 내지 35 중량%의 선형 폴리올, 10 중량% 내지 25 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 10

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 또는 물 다를 위한 경구 제형으로서,

상기 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올, 1 중량% 내지 30 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고,

상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 화학식 40A의 일반 구조로 표시되는 것인 경우 제형:



상기 식에서,

물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 랜덤 부착을 나타내고;

$m$ 은 폴리머 내 구조 단위의 85 내지 93 몰%의 범위이고,  $n$ 은 1 내지 10 몰%의 범위이고,  $p$ 는 1 내지 10 몰%의 범위이다.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 15 중량% 내지 35 중량%의 선형 폴리올, 10 중량% 내지 25 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, 만니톨, 리비톨, 솔비톨, 및 자일리톨로 이루어지는 군으로부터 선택된 선형 폴리올을 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 13

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨, 자일리톨, 또는 이의 조합을 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 14

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨을 포함하는 것인 경우 제형.

#### 청구항 15

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $n:p$ 의 비율은 0.2:1 내지 7:1인 것인 경우 제형.

#### 청구항 16

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,  $n:p$ 의 비율은 0.1:1 내지 10:1인 것인 경우 제형.

#### 청구항 17

삭제

### 청구항 18

삭제

### 청구항 19

삭제

### 청구항 20

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 부형제는 락토오스 또는 수크로오스를 포함하는 당과 같은 충전제; 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 또는 나트륨 카복시메틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 제제; 검 트라가칸쓰(gum tragacanth); 젤라틴; 및 폴리비닐 피롤리돈(PVP)으로부터 선택되는 것인 경우 제형.

### 청구항 21

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 및 1종 이상의 부형제로 구성되고, 상기 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 15 중량% 내지 35 중량%의 선형 폴리올, 10 중량% 내지 25 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머로 구성되는 것인 경우 제형.

### 청구항 22

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 칼륨의 제거를 필요로 하는 동물 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거하는데 사용하기 위한 것이고, 폴리머가 대상의 위장관을 통하여 대상의 위장관으로부터 치료적 유효량의 칼륨 이온을 제거하는 것인 경우 제형.

### 청구항 23

제22항에 있어서, 대상은 고칼륨혈증을 경험하고 있거나, 만성 신장병을 앓고 있거나, 울혈성 심부전을 앓고 있거나, 또는 투석을 받고 있는 것인 경우 제형.

### 청구항 24

제22항에 있어서, 대상은 인간이고, 상기 인간은 칼륨 저류를 야기하는 제제로 치료를 받고 있으며, 상기 칼륨 저류를 야기하는 제제는 캡토프릴(captopril), 조페노프릴(zofenopril), 에날라프릴(enalapril), 라미프릴(ramipril), 퀴나프릴(quinapril), 페린도프릴(perindopril), 리시노프릴(lisinopril), 베나지프릴(benazipril), 포시노프릴(fosinopril), 또는 이들의 조합으로부터 선택된 안지오텐신 전환 효소 억제제; 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 또는 이들의 조합으로부터 선택된 안지오텐신 수용체 차단제; 또는 스피로놀락톤(spironolactone), 에플레레논(eplerenone), 또는 이들의 조합으로부터 선택된 알도스테론 길항제인 것인 경우 제형.

### 청구항 25

제1항 내지 제4항 및 제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 선형 폴리올의 수용액과 함께 슬러리화하는 것을 포함하는 방법에 의해 얻어지는 것인 경우 제형.

### 청구항 26

제25항에 있어서, 슬러리는 폴리머 중량을 기준으로 과량의 선형 폴리올을 함유하는 것인 경우 제형.

### 청구항 27

제26항에 있어서, 슬러리화는 상온 및 상압에서 적어도 3시간 동안 유지되는 것인 경우 제형.

**청구항 28**

제25항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨인 것인 경우 제형.

**청구항 29**

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 또는 둘 다를 위한 경구 제형으로서, 상기 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올, 1 중량% 내지 30 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고, 상기 제형은 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 선형 폴리올의 수용액과 함께 슬러리화하는 것을 포함하는 방법에 의해 얻어지고, 상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 가교결합된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체인 것인 경우 제형.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 선형 폴리올은 솔비톨인 것인 경우 제형.

**청구항 31**

조성물 및 1종 이상의 부형제를 포함하는 칼륨을 제거하거나, 고칼륨혈증을 치료하거나, 또는 둘 다를 위한 경구 제형으로서, 상기 조성물은 선형 폴리올, 물, 및 가교결합된 양이온 교환 폴리머의 총 중량에 기초한 중량%로 10 중량% 내지 40 중량%의 선형 폴리올, 1 중량% 내지 30 중량%의 물, 및 잔량의 가교결합된 양이온 교환 폴리머를 포함하고, 상기 가교결합된 양이온 교환 폴리머는 가교결합된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체이고,

- i) (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체를 30°C 내지 100°C의 온도에서 과량의 수산화나트륨 수용액으로 가수분해하여 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체를 얻는 단계, 및
- ii) (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체를 과량의 수성 염화칼슘과 접촉시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 얻어지는 것인 경우 제형.

**발명의 설명****기술 분야**

[0001]

본 발명은 입자 크기, 입자 형상, 입자 크기 분포, 점도, 항복 응력(yield stress), 압축성, 표면 형상, 및/또는 팽윤비의 조합을 포함하는 유리한 물리적 특성을 갖는 가교결합된 양이온교환 폴리머를 투여함으로써, 고칼륨혈증을 치료하는 방법을 포함하는 위장관에서 칼륨을 제거하는 방법; 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하며 적어도 3개의 단량체 단위들의 중합 생성물인, 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제조하는 방법; 및 안정화 선형 폴리올 및 위장관에서 칼륨에 결합에 결합하는데 유용한 플루오로 그룹과 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머 염의 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002]

칼륨( $K^+$ )은 가장 풍부한 세포내 양이온 중 하나이다. 칼륨 항상성은 주로 신장 배출의 제어를 통해 유지된다. 신장 기능 감소, 비뇨생식기 질환, 암, 중증 당뇨병, 울혈성 심부전과 같은 다양한 의학적 상태 및/또는 이러한 상태의 치료는 고칼륨혈증을 야기하거나 환자들을 고칼륨혈증에 취약하게 만들 수 있다. 고칼륨혈증은 WHO 2005/097081에 개시된 폴리플로오로아크릴산(polyFAA)을 포함하는 다양한 양이온교환 폴리머로 치료될 수 있다.

[0003]

다양한 폴리스티렌 설포네이트 양이온교환 폴리머(예컨대, Kayexalate(등록상표), Argamate(등록상표), Kionex(등록상표)가 고칼륨혈증 환자를 치료하는데 사용되어왔다. 이러한 폴리머 및 폴리머 조성물은 투여량 및 투여 빈도, 풍미 및/또는 질감, 및 위장 자극을 포함하는, 환자 수용 문제(compliance issue)를 갖는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 일부 환자에서 변비가 발생하며, 따라서, 변비를 막기 위해 통상적으로 솔비톨이 병용투여되지만, 이는 설사와 다른 위장관 부작용을 유발한다. 또한 다양한 당류가 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, EP 1785141호를 참조한다.

[0004] 칼륨을 감소시키는 방법 및/또는 고칼륨혈증을 치료하는 방법은 특히 만성 환경에서 환자 수용 문제를 일으키며, 이는 본 발명에 의해 해결된다. 상기 문제로는 치료적 유효량의 폴리머성 결합제(polymeric binder)의 내성(tolerance) 부족(예컨대, 거식증(anorexia), 구역질(nausea), 위장통(gastric pain), 구토(vomiting) 및 대변 매복(fecal impaction)), 투여 형태(예컨대, 풍미, 입안의 느낌 등) 및 투여 빈도(예컨대, 1일 3회)를 포함한다. 본 발명은 실질적으로 비슷한 효능을 보유하면서 심각한 위장관 부작용 없이 1일 1회 또는 2회 제공될 수 있는 폴리머성 결합제 또는 폴리머성 결합제를 함유하는 조성물을 제공함으로써 이러한 문제를 해결한다. 본 발명의 방법은 칼륨 결합제의 투여 빈도 및 형태를 감소시키고 내성을 증가시키며, 이는 환자 수용, 및 칼륨 결합 효과를 개선시킬 것이다.

[0005] 또한, 특히 선형 폴리올이 염 형태의 가교 폴리 알파-플루오로아크릴산에 대해 보관 중에 안정화 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 또한 가교 플루오로아크릴산 폴리머의 생성이 DVB보다 느린 반응 속도를 갖는 제2 가교제의 첨가에 의해 개선되는 것으로 현재 밝혀졌다.

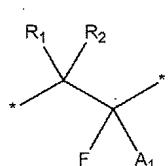
### 발명의 내용

[0006] 발명의 요약

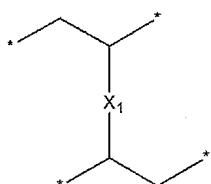
[0007] 본 발명은 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 선형 폴리올 안정화제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 임의로, 상기 조성물에 수분이 첨가된다. 바람직한 가교결합된 양이온교환 폴리머 염은 적어도 2개, 및 임의로 3개의 상이한 단량체 단위들의 중합 생성물이며 불소 방출과 관련하여 안정화된다. 본 발명의 다양한 측면 중에는, 적어도 2개, 및 임의로 3개의 상이한 단량체 단위들의 중합 생성물인, 플루오로 그룹과 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 선형 폴리올을 포함하는 조성물이 있다. 전형적으로, 하나의 단량체는 플루오로 그룹과 산 그룹을 포함하며, 다른 단량체는 2관능성(difunctional) 아릴렌 단량체 또는 2관능성 알킬렌, 에테르- 또는 아미드-함유 단량체, 또는 이의 조합이다.

[0008] 본 발명의 추가의 측면은 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 조성물의 총량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물이다. 상기 가교결합된 양이온교환 폴리머는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조 단위를 포함하며, 여기에서 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조로 표시된다:

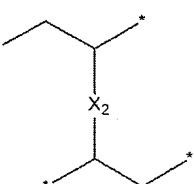
[화학식 1]



[화학식 2]



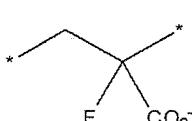
[화학식 3]



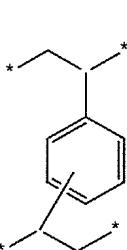
[0009]

[0010] 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고; A<sub>1</sub>은 카복실(carboxylic), 포스폰(phosphonic), 또는 포스포르(phosphoric)이며; X<sub>1</sub>은 아릴렌이고; X<sub>2</sub>는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다. 일부 예에서, 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조로 표시된다:

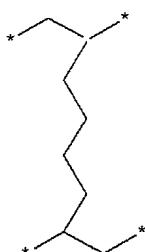
[화학식 1A]



[화학식 2A]



[화학식 3A]



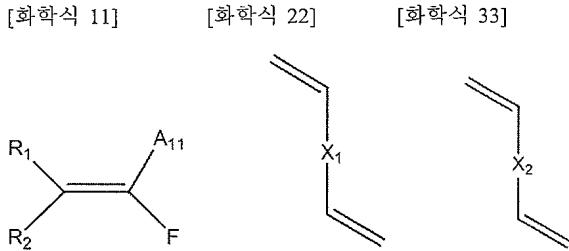
[0011]

[0012] 본 발명의 또 다른 측면은 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 상기 폴리머 염을 안정화시키기에 충분한 유효량의 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기에서 상기 가교결합된 양이온교환 폴리머 염은 화학식

1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조 단위를 포함한다. 일부 예에서, 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3의 구조 단위는 각각 화학식 1A, 화학식 2A, 및 화학식 3A에 해당한다. 임의로, 상기 조성물은 수분을 추가로 포함한다.

[0013]

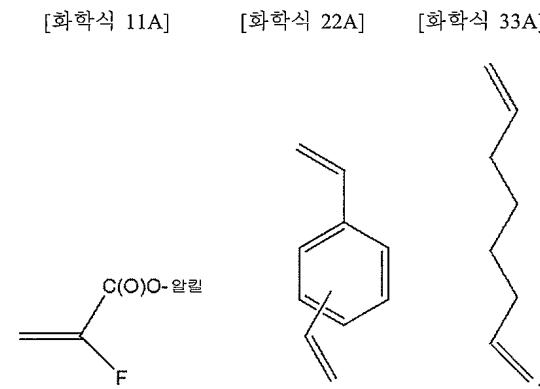
추가의 측면은 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 조성물의 총량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물이며, 상기 가교결합된 양이온교환 폴리머는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 산물이다. 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조로 표시된다:



[0014]

[0015]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_{11}$ 은 임의 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이며;  $X_1$ 은 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다. 일부 예에서, 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조로 표시된다:



[0016]

[0017]

본 발명의 또 다른 측면은 가교결합된 양이온교환 폴리머 염 및 상기 폴리머 염을 안정화시키기에 충분한 유효량의 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물이며, 여기에서 상기 가교결합된 양이온교환 폴리머의 염은 화학식 11 및 22, 화학식 11 및 33, 또는 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 산물이다. 일부 예에서, 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3은 각각 화학식 11A, 화학식 22A, 및 화학식 33A에 해당한다. 임의로, 상기 조성물은 수분을 추가로 포함한다.

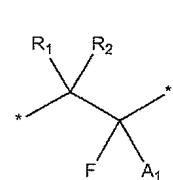
[0018]

또 다른 측면은 이를 필요로 하는 동물 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거하는 방법이다. 상기 방법은 본원에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 약제학적 조성물 중 어느 하나를 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 이로써 상기 폴리머 또는 약제학적 조성물은 대상의 위장관을 통과하여 대상의 위장관으로부터 치료적 유효량의 칼륨 이온을 제거한다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 포유동물이며, 바람직하게는 인간이다.

[0019]

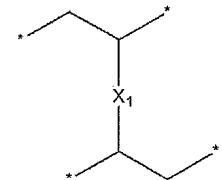
추가의 측면은 본원에 기재된 유효량의 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 임의의 약제학적 조성물을 대상체에게 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거하는 방법이며, 여기에서, 상기 폴리머는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조 단위를 포함하며, 여기에서 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조로 표시된다:

[화학식 1]

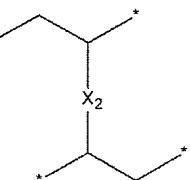


[0020]

[화학식 2]



[화학식 3]



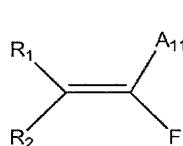
[0021]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_1$ 은 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이며;  $X_1$ 은 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이며, 여기에서 상기 폴리머 또는 조성물의 1일 섭취량은 1일 3회 동일한 1일 섭취량으로 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 75%의 칼륨 결합능을 갖는다.

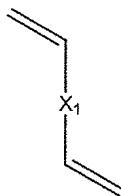
[0022]

본 발명은 또한 본원에 기재된 유효량의 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 임의의 약제학적 조성물을 대상체에게 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물 대상에서 칼륨을 제거하는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 폴리머는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 산물이다. 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조로 표시된다:

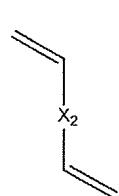
[화학식 11]



[화학식 22]



[화학식 33]



[0023]

[0024]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_{11}$ 은 임의 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이며;  $X_1$ 은 아릴렌이고; 및  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이며, 여기에서 상기 폴리머 또는 조성물의 1일 섭취량은 1일 3회 동일한 1일 섭취량으로 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 75%의 칼륨 결합능을 갖는다.

[0025]

다른 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 1일 섭취량의 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거하는 방법을 제공하며, 여기에서 상기 폴리머 또는 조성물을 1일 1회 또는 2회 취하는 대상의 25% 미만은 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 경험하거나, (2) 상기 폴리머 또는 조성물의 1일 섭취량은 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일 섭취량의 적어도 75%의 칼륨 결합능을 갖거나, (3) 이를 모두이다.

[0026]

가교 지방족 카복실 폴리머 및 유효량의, 또는 일부 경우 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의, 선형 폴리올을 포함하는 조성물의 사용이 선형 폴리올을 함유하지 않는 조성물과 대비하여 칼륨 제거 효능을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 이와 관련하여, 증가된 효능은 칼륨의 대변 배출량에 의해 측정된다. 본 발명의 조성물 및/또는 방법은 유효량, 또는 일부 경우 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의, 선형 폴리올, 및 선형 폴리올에 의한 안정화 없이 동일량 및 동일한 투여 빈도의 동일한 폴리머와 대비하여 약 5% 이상의 칼륨을 이를 필요로 하는 동물 대상체로부터 배출되는 가교 지방족 카복실 폴리머를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0027]

본 발명의 다양한 측면 중에는 바람직한 입자 크기, 입자 형상, 입자 크기 분포, 점도, 항복 응력, 압축성, 표면 형상, 및/또는 팽윤비를 갖는 가교결합된 양이온교환 폴리머, 및 상기 폴리머 또는 상기 폴리머를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 동물 대상에 투여함으로써 칼륨을 제거하는 방법이 있다.

[0028]

본 발명의 또 다른 측면은 칼륨 결합 폴리머를 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물 대상체로부터 칼륨을 제거하고/하거나 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 칼륨 결합 폴리머는 산이나 염 형태의 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리미로서, 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 가지는 실질적인 구형 입자 형태이며, 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는다. 상기 폴리머 입자는 또

한 약 4000 Pa 미만의 침전 항복 응력을 가지며 폴리머 g 당 물이 약 10 g 미만인 팽윤비를 갖는다.

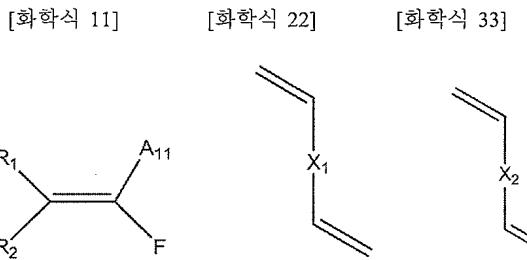
[0029] 본 발명의 추가의 측면은 칼륨 결합 폴리머를 동물 대상에 투여하는 것을 포함하는 이를 필요로 하는 동물 대상에서 칼륨을 제거하고/하거나 고칼륨혈증을 치료하는 방법이다. 상기 칼륨 결합 폴리머는 산이나 염 형태의 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머로서, 약 250  $\mu\text{m}$  미만의 평균 직경을 가지는 실질적인 구형 입자 형태이며, 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는다. 상기 폴리머 입자는 또한 폴리머 g 당 물이 약 10 g 미만인 팽윤비를 가지고, 수화 및 침전된 폴리머 입자 덩어리는 1,000,000 파스칼초(Pas) 미만의 점도를 가지며, 여기에서 상기 점도는 0.01 초<sup>-1</sup>의 전단 속도에서 측정된다.

[0030] 따라서, 본 발명은 약 250  $\mu\text{m}$  이하의 평균 직경을 가지며 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 실질적인 구형 입자 형태인 유효량의 가교결합된 양이온교환 폴리머를 대상체에게 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물 대상에서 칼륨을 제거하고/하거나 고칼륨혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 여기에서 1일 1회 또는 2회 투여된 폴리머의 1일 섭취량은 1일 3회 동일한 1일 섭취량으로 투여된 동일한 폴리머의 결합능의 적어도 75%의 칼륨 결합능을 갖는다.

[0031] 다른 구체예에서, 본 발명은 약 250  $\mu\text{m}$  이하의 평균 직경을 가지며 입자의 약 4 부피% 미만이 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 실질적인 구형 입자 형태인 유효량의 가교결합된 양이온교환 폴리머를 1일 1회 또는 2회 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 동물 대상에서 칼륨을 제거하고/하거나 고칼륨혈증을 치료하는 방법을 제공하며, 여기에서 1일 1회 또는 2회 투여된 폴리머를 취하는 대상의 25% 미만이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 겪는다. 또한, 본 발명의 특징은 1일 1회 또는 2회 투여된 양이온교환 폴리머가 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머와 마찬가지로 거의 실질적으로 동일한 내성(tolerability)을 갖는 것이다.

[0032] 본 발명은 적어도 3개의 상이한 단량체 단위들의 중합 생성물인 가교 폴리머, 및 이들 폴리머를 제조하는 방법을 제공한다. 본 발명의 다양한 측면 중에는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하며 적어도 3개의 상이한 단량체 단위들의 중합 생성물인 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 이의 제조방법이 있다. 전형적으로, 하나의 단량체는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하며, 하나의 단량체는 2관능성 아릴렌 단량체이고, 다른 단량체는 2관능성 알킬렌, 에테르- 또는 아미드-함유 단량체이다.

[0033] 본 발명의 또 다른 측면은 3개 이상의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 산물을 포함하는 가교 폴리머이다. 상기 단량체는 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33에 해당하며; 여기에서, (i) 화학식 11에 해당하는 단량체는 상기 중합 혼합물에서 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 95 중량%를 구성하며, 화학식 33에 해당하는 단량체에 대한 화학식 22에 해당하는 단량체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이거나, (ii) 상기 중합 혼합물에서 화학식 11의 단량체의 몰 분율은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 총 몰수를 기준으로 적어도 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 상기 중합 혼합물에서 화학식 33의 단량체에 대한 화학식 22의 단량체의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1이다. 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조에 해당한다:



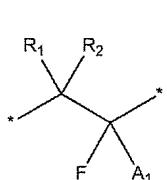
[0034]

[0035] 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고; A<sub>11</sub>은 임의 보호된 카복실, 포스톤, 또는 포스포르이며; X<sub>1</sub>은 아릴렌이고; X<sub>2</sub>는 알킬렌, 에테르 잔기 또는 아미드 잔기이다.

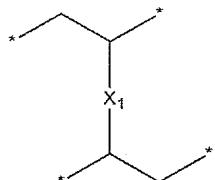
[0036] 또 다른 측면은 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조 단위를 포함하는 양이온교환 폴리머이며, 여기에서 (i) 상기 화학식 1에 해당하는 구조 단위는 중합 반응에 사용된 단량체의 양으로부터 계산된 폴리머에서의 화학식 1, 2, 및 3의 구조 단위의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 화학식 3에 해당하는 구조 단위에 대한 화학식 2에 해당하는 구조 단위의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이거나, (ii) 폴리머에서 상기 화학식 1의 구조 단위의 몰 분율은 화학식 1, 2, 및 3의 구조 단위의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 화학식 3의 구조 단위에 대한 화학식 2의 구조 단위의 몰비는

약 0.2:1 내지 약 7:1(중합 반응에 사용된 단량체의 양으로부터 계산됨)이다. 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조에 해당한다:

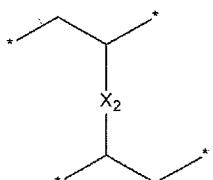
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



[0037]

상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_1$ 은 염 또는 산 형태의 카복실, 포스fon, 또는 포스포르미;  $X_1$ 은 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기 또는 아미드 잔기이다.

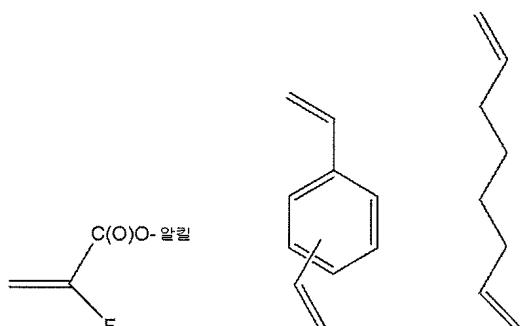
[0039]

본 발명의 추가의 측면은 3개 이상의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 산물을 포함하는 가교 폴리머이다. 상기 단량체는 화학식 11A, 화학식 22A, 및 화학식 33A에 해당하며; 여기에서 (i) 상기 화학식 11A에 해당하는 단량체는 중합 혼합물에서의 화학식 11A, 22A, 및 33A의 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 화학식 33A에 해당하는 단량체에 대한 화학식 22A에 해당하는 단량체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이거나, (ii) 중합 혼합물에서 상기 화학식 11A의 단량체의 몰 분율은 화학식 11A, 22A, 및 33A의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 중합 혼합물에서 화학식 33A의 단량체에 대한 화학식 22A의 단량체의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1이다. 화학식 11A, 화학식 22A, 및 화학식 33A는 하기 구조에 해당한다:

[화학식 11A]

[화학식 22A]

[화학식 33A]



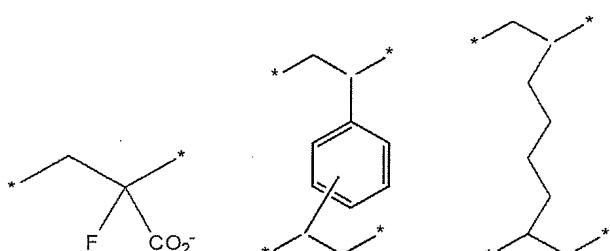
[0040]

또 다른 측면은 화학식 1A, 2A, 및 3A에 해당하는 구조 단위를 포함하는 양이온교환 폴리머이며, 여기에서 (i) 상기 화학식 1A에 해당하는 구조 단위는 폴리머에서의 화학식 1A, 2A, 및 3A의 구조 단위의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 화학식 3A에 해당하는 구조 단위에 대한 화학식 2A에 해당하는 구조 단위의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4(중합 반응에 사용된 단량체의 양으로부터 계산됨)이거나, (ii) 폴리머에서 화학식 1A의 구조 단위의 몰 분율은 화학식 1A, 2A, 및 3A의 구조 단위의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 화학식 3A의 구조 단위에 대한 화학식 2A의 구조 단위의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1(중합 반응에 사용된 단량체의 양으로부터 계산됨)이다. 화학식 1A, 화학식 2A, 및 화학식 3A는 하기 구조에 해당한다:

[화학식 1A]

[화학식 2A]

[화학식 3A]



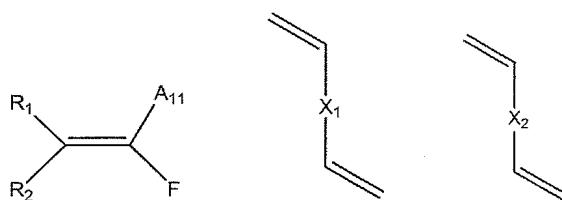
[0042]

[0043] 추가의 측면은 본원에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머 중 어느 하나 및 약제학적으로 허용가능한 부형체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0044] 본 발명의 또 다른 측면은 동물 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거하는 방법이며, 상기 방법은 위에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 이로써 상기 약제학적 조성물은 대상의 위장관을 통과하여 대상의 위장관으로부터 치료적 유효량의 칼륨 이온을 제거한다. 일부 예에서, 상기 동물 대상은 포유동물 또는 인간이다.

[0045] 또 다른 측면은 3개 이상의 단량체를 포함하는 혼합물을 중합 개시제와 접촉시켜 가교 폴리머를 형성하는 것을 포함하는, 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제조하는 방법이다. 상기 단량체는 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33에 해당하며; 여기에서 (i) 상기 화학식 11에 해당하는 단량체는 중합 혼합물에서의 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 화학식 33에 해당하는 단량체에 대한 화학식 22에 해당하는 단량체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이거나, (ii) 중합 혼합물에서 상기 화학식 11의 단량체의 몰 분율은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 중합 혼합물에서 화학식 33의 단량체에 대한 화학식 22의 단량체의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1이다. 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조에 해당한다:

[화학식 11] [화학식 22] [화학식 33]

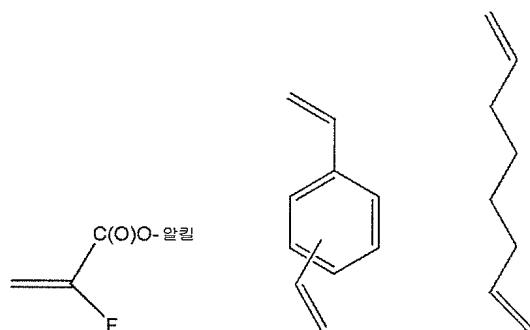


[0046]

[0047] 상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_{11}$ 은 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이며;  $X_1$ 은 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기 또는 아미드 잔기이다.

[0048] 또 다른 측면은 3개 이상의 단량체를 포함하는 혼합물을 중합 개시제와 접촉시켜 가교 폴리머를 형성하는 것을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제조하는 방법이다. 상기 단량체는 화학식 11A, 화학식 22A, 및 화학식 33A에 해당하며; 여기에서 (i) 상기 화학식 11A에 해당하는 단량체는 중합 혼합물에서의 화학식 11A, 22A, 및 33A의 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%를 구성하며, 화학식 33A에 해당하는 단량체에 대한 화학식 22A에 해당하는 단량체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이거나, (ii) 중합 혼합물에서 상기 화학식 11A의 단량체의 몰 분율은 화학식 11A, 22A, 및 33A의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94이며, 중합 혼합물에서 화학식 33A의 단량체에 대한 화학식 22A의 단량체의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1이다. 화학식 11A, 화학식 22A, 및 화학식 33A는 하기 구조에 해당한다:

[화학식 11A] [화학식 22A] [화학식 33A]



[0049]

[0050] 위에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제조하는 방법은 가수분해제로 상기 가교 폴리머를 가수분해하는 것을 추가로 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0051]

도 1a는 실시예 8A에 기재된 바와 같이 제조된 비드 표면의 주사 전자 현미경(SEM) 사진을 나타낸다. 도 1b는 냉동분쇄에 의해 부서진 실시예 8A 비드의 단면 SEM 사진을 나타낸다.

도 2a 및 2b는 실시예 8A의 과정에 의해 제조된 2개 칼슘(폴리플루오로아크릴레이트) 시료 표면의 원자간력 현미경(Atomic Force Microscope, AFM) 이미지를 나타내며, 측정법은 실시예 9에 기술되어 있다.

도 3-a1 내지 3-a6은 실시예 11에 기재된 바와 같이 디클로로에탄 용매의 양을 증가시켜 제조된 가교 poly(FAA) 비드의 일련의 SEM 사진을 나타낸다.

도 4-B1 내지 4-b8은 실시예 12에 기재된 바와 같이 염화나트륨의 양을 증가시켜 제조된 가교 poly(FAA) 비드의 일련의 SEM 사진을 나타낸다.

도 5a 및 5b는 실시예 8D에 기재된 바와 같이 t-부틸 플루오로아크릴레이트 단량체를 중합시켜 제조된 가교 poly(FAA)의 SEM 사진을 나타낸다.

### 상세한 설명

#### 선형 폴리올로 안정화된 조성물

본 발명은 폴리올 및 가교결합된 양이온교환 폴리머 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 상기 폴리올은 보관 중 양이온교환 폴리머로부터의 불소 이온의 방출을 줄이기에 충분한 양으로 존재한다. 일부 구체예에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 보관 중 양이온교환 폴리머로부터의 불소 이온의 방출을 줄이는데 충분한 양 또는 줄이는데 도움이 되는 충분한 양으로 존재하는 물을 부가적으로 포함한다. 일반적으로, 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머 염은 적어도 2개, 및 임의로 3개의 상이한 단량체 단위들의 중합 생성물이다. 전형적으로, 하나의 단량체는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하며, 다른 단량체는 2관능성 아릴렌 단량체 또는 2관능성 알킬렌, 에테르- 또는 아미드-함유 단량체, 또는 이의 조합이다. 이들 약제학적 조성물은 위장관에서 칼륨에 결합하는데 유용하다. 바람직한 구체예에서, 선형 폴리올은 선형 당알콜이다. 선형 폴리올이 없으며 임의로 물을 포함하는 조성물과 대비하여, 상이한 투여 요법에서의 증가된 효능 및/또는 내성이 나타난다.

선형 폴리올은 가교결합된 양이온교환 폴리머를 함유하는 조성물에 폴리머 염을 안정화시키는데 효과적인 양, 일반적으로 조성물의 총량을 기준으로 약 10 중량% 내지 약 40 중량%로 첨가된다. 상기 선형 폴리올은 바람직하게는 선형 당(즉, 선형 당알콜)이다. 상기 선형 당알콜은 바람직하게는 선형 당(즉, 선형 알콜)이다. 상기 선형 당알콜은 바람직하게는 D-(+)아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, D-만니톨, 리비톨, D-솔비톨, 자일리톨, 트레이톨, 갈락티톨, 이소말트, 이디톨, 락티톨 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 보다 바람직하게는 D-(+)아라비톨, 에리트리톨, 글리세롤, 말티톨, D-만니톨, 리비톨, D-솔비톨, 자일리톨, 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 가장 바람직하게는 자일리톨, 솔비톨, 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 상기 약제학적 조성물은 조성물의 총량을 기준으로 약 15 중량% 내지 약 35 중량%의 안정화 폴리올을 함유한다. 다양한 구체예에서, 이 선형 폴리올 농도는 동일한 온도 및 보관 시간에 있는 안정화 폴리올을 함유하지 않는 동일한 조성물과 대비하여 보관 중 양이온교환 폴리머로부터의 불소 이온의 방출을 줄이는데 충분하다.

조성물 내에 안정화된 폴리머를 제공하기 위하여 조성물의 수분 함량은 안정화 선형 폴리올과 균형을 이룰 수 있다. 일반적으로, 조성물의 수분 함량이 증가함에 따라 폴리올의 농도는 낮아질 수 있다. 하지만, 수분 함량은 제조 또는 포장 작업 중 조성물이 흐르지 않도록 높아져서는 안된다. 일반적으로, 수분 함량은 조성물의 총량을 기준으로 약 1 내지 약 30 중량%의 범위일 수 있다. 보다 구체적으로, 수분 함량은 폴리머, 선형 폴리올 및 물의 조성물의 총량을 기준으로 약 10 내지 약 25 중량%일 수 있다. 하나의 특정한 경우에, 상기 약제학적 조성물은 약 10-40 중량%의 선형 폴리올, 약 1-30 중량% 물 및 나머지 가교결합된 양이온교환 폴리머를 포함하며, 상기 중량%는 선형 폴리올, 물 및 폴리머의 총량을 기준으로 한다. 또한, 특정 경우에, 상기 약제학적 조성물은 약 15 중량% 내지 약 35 중량%의 선형 폴리올, 약 10 중량% 내지 약 25 중량% 물 및 나머지 가교결합된 양이온교환 폴리머를 포함하며, 상기 중량%는 선형 폴리올 및 폴리머의 총량을 기준으로 한다. 또 다른 특정 경우에, 상기 약제학적 조성물은 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올 및 나머지 가교결합된 양이온교환 폴리머를 포함하며, 상기 중량%는 선형 폴리올 및 폴리머의 총량을 기준으로 한다.

수분 함량은 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 방식으로 측정될 수 있다. 조성물 내 수분 함량은 2개 방법에 의해 결정될 수 있다: (a) 제조과정 중 수분 분석기를 통한 열중량법 또는 (b) 미국 약전(USP) <731>에 따라 건

조시 손실을 측정. 수분 분석기를 통한 열중량법의 작업 조건은 약 160°C에서 약 45분간 가열된 0.3 g의 폴리머 조성물이다. USP <731> 방법을 위한 작업 조건은 25-35 mbar 진공하에서 약 16시간 동안 약 130°C까지 가열된 1.5-2 g의 폴리머 조성물이다.

안정화 관점에서, 약제학적 조성물 내 무기 불소(예컨대 불소 이온으로부터)의 농도는 전형적인 보관 조건하에서 약 1000 ppm 미만, 약 500 ppm 미만 또는 약 300 ppm 미만이다. 보다 상세하게는, 약제학적 조성물 내 무기 불소의 농도는 가속화 보관 조건(약 6주간 약 40°C)에서 보관 후 약 1000 ppm 미만, 상온 보관(약 6주간 약 25°C) 후 약 500 ppm 미만, 또는 냉동 보관(약 6주간 약 5°C) 후 약 300 ppm 미만이다. 또한, 약제학적 조성물 내 무기 불소의 농도는 동일한 온도 및 보관 시간에 있는 안정화 폴리올을 함유하지 않는 동일한 조성물 내 무기 불소의 농도에 비해 일반적으로 50% 미만 및 바람직하게는 75% 미만이다.

#### 개선된 물리적 특성의 가교결합된 양이온교환 폴리머

본 발명은 특정 입자 크기 및 입자 크기 분포, 입자 형상, 항복 응력, 점도, 압축성, 표면 형상, 및/또는 팽윤비의 조합을 갖는 가교결합된 양이온교환 폴리머의 투여에 의해, 이를 필요로 하는 동물 대상체로부터 칼륨을 제거하는 방법 또는 이를 필요로 하는 동물 대상에서 고칼륨혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 상기 폴리머는 생체내 칼륨과 교환하여 이를 필요로 하는 대상의 위장관으로부터 칼륨을 제거할 수 있는 양이온을 포함하며, 따라서, 칼륨 결합 폴리머가다. 용어 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 칼륨 결합 폴리머는 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 당해 기술분야의 숙련자라면 상기 폴리머의 특정 특성이 폴리머 형태의 물리적 특성으로부터 비롯된다는 것을 이해할 것이며, 따라서 용어 입자는 일반적으로 상기 특성을 지칭하는데 사용된다.

본 발명에 사용된 가교결합된 양이온교환 폴리머는 실질적인 구형 입자 형태이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "실질적으로"는 약 1.0 내지 약 2.0의 평균 종횡비(aspect ratio)를 갖는 일반적으로 둥근 입자를 의미한다. 종횡비는 입자의 가장 작은 선형 치수에 대한 입자의 가장 큰 선형 치수의 비율이다. 종횡비는 당해 기술분야의 통상의 기술을 가진 자에 의해 손쉽게 결정될 수 있다. 이 정의는 구형 입자를 포함하며, 상기 입자는 정의에 의해 1.0의 종횡비를 갖는다. 일부 구체예에서, 상기 입자는 약 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8 또는 2.0의 평균 종횡비를 갖는다. 상기 입자는 시야가 입자 직경의 적어도 2배인 배율에서 관찰되는 경우 원형 또는 타원형일 수 있다. 예를 들어, 도 1a를 참조한다.

가교결합된 양이온교환 폴리머 입자는 약 20  $\mu\text{m}$  내지 약 200  $\mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖는다. 특정 범위는 가교 양이온교환 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 포함하여 입자 크기는 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 기법을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 미국 약전(USP) <429>는 입자 크기를 결정하는 방법을 개시하고 있다.

다양한 가교결합된 양이온교환 폴리머 입자는 또한 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 4 부피% 미만이며; 특히 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 2 부피% 미만이며; 보다 상세하게는 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 1 부피% 미만이며; 보다 더 상세하게는 약 10  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 0.5 부피% 미만이다. 다른 경우, 특정 범위는 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 4 부피% 미만이며; 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 2 부피% 미만이며; 약 20  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 0.5 부피% 미만이며; 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 1 부피% 미만이며; 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 0.5 부피% 미만이며; 약 40  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 1 부피% 미만이며; 약 40  $\mu\text{m}$  미만의 직경을 갖는 입자가 약 0.5 부피% 미만이다. 다양한 구체예에서, 상기 가교 가교결합된 양이온교환 폴리머는 약 5 부피% 이하의 입자가 약 30  $\mu\text{m}$  미만의 직경(즉, D(0.05) < 30  $\mu\text{m}$ )을 가지며, 약 5 부피% 이하의 입자가 약 250  $\mu\text{m}$ 를 초과하는 직경(즉, D(0.05) > 250  $\mu\text{m}$ )을 가지며, 적어도 약 50 부피%의 입자가 약 70 내지 약 150  $\mu\text{m}$  범위의 직경을 갖는 입자 크기 분포를 갖는다.

가교결합된 양이온교환 폴리머의 입자 분포는 범위(span)로 기술될 수 있다. 입자 분포의 범위는 (D(0.9)-D(0.1))/D(0.5)로 정의되며, 여기에서 D(0.9)는 입자의 90%가 어떤 수치 미만의 직경을 갖는 경우 그 수치이고, D(0.1)는 입자의 10%가 어떤 수치 미만의 직경을 갖는 경우 그 수치이며, D(0.5)는 레이저 회절에 의해 측정된 바와 같이 입자의 50%가 어떤 수치를 초과하는 직경을 갖고 입자의 50%가 어떤 수치 미만의 직경을 갖는 경우 그 수치이다. 입자 분포의 범위는 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 입도분석기(Malvern Mastersizer)를 이용한 덴마크의 GEA Niro로부터 입수가능한 니로법(Niro method) 제 A 8 d (2005년 9월 개정)를 이용하여 측정될 수 있다.

가교결합된 양이온교환 폴리머가 가질 수 있는 또 다른 바람직한 특성은 약 10,000 Pas 내지 약 1,000,000 Pas, 약 10,000 Pas 내지 약 800,000 Pas, 약 10,000 Pas 내지 약 600,000 Pas, 약 10,000 Pas 내지 약 500,000 Pas, 약 10,000 Pas 내지 약 250,000 Pas, 또는 약 10,000 Pas 내지 약 150,000 Pas, 약 30,000 Pas 내지 약 1,000,000 Pas, 약 30,000 Pas 내지 약 500,000 Pas, 또는 약 30,000 Pas 내지 약 150,000 Pas의 수화 및 침전 될 때의 점도이며, 상기 점도는  $0.01 \text{ 초}^{-1}$ 의 전단 속도에서 측정된다. 이 점도는 폴리머를 조금 과량의 인공 장액과 완전히 혼합하고(USP <26>), 상기 혼합물을 37°C에서 3일간 침전시키고, 침전된 습윤 폴리머로부터 유리된 액체를 데칸트(decant)함으로써 제조된 습윤 폴리머를 이용하여 측정된다. 이 습윤 폴리머의 정상 상태(steady state) 전단 점도는 평행판 기하학(15 mm 직경의 상부판 및 30 mm 직경의 하부판, 및 1 mm의 판 사이의 간격)을 갖는 Bohlin VOR 유량계(Malvern Instruments Ltd., Malvern, U.K.로부터 입수가능) 또는 균등물을 이용하여 결정될 수 있으며, 온도는 37°C에 유지하였다.

가교결합된 양이온교환 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 스위프 측정(즉, 항복 응력)은 당해 기술분야의 숙련자에게 알려진 방식으로 Reologica STRESSTECH 유량계(Reologica Instruments AB, Lund, Sweden으로부터 입수가능) 또는 균등물을 이용하여 이뤄질 수 있다. 이 유량계는 또한 평행판 기하학(15 mm 직경의 상부판, 30 mm 직경의 하부판, 및 1 mm의 판 사이의 간격)을 가지며, 온도는 37°C에서 유지된다. 2개 통합기간(integration period)을 갖는 1 Hz의 정주파수(constant frequency)가 전단 응력이 1에서  $10^4 \text{ Pa}$ 로 증가하는 동안 사용될 수 있다.

본 발명에 사용된 가교결합된 양이온교환 폴리머는 또한 건조 분말의 형태인 경우 바람직한 압축성 및 벌크 밀도를 갖는다. 건조 형태의 가교결합된 양이온교환 폴리머의 입자 일부는 약  $0.8 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.5 \text{ g/cm}^3$ , 약  $0.82 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.5 \text{ g/cm}^3$ , 약  $0.84 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.5 \text{ g/cm}^3$ , 약  $0.86 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.5 \text{ g/cm}^3$ , 약  $0.8 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.2 \text{ g/cm}^3$ , 또는 약  $0.86 \text{ g/cm}^3$  내지 약  $1.2 \text{ g/cm}^3$ 의 벌크 밀도를 갖는다. 벌크 밀도는 환자에게 투여하는데 필요한 가교결합된 양이온교환 폴리머의 부피에 영향을 미친다. 예를 들어, 더 높은 벌크 밀도는 더 낮은 부피가 동일한 그램수의 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제공할 것임을 의미한다. 이러한 더 낮은 부피는 환자들에게 그들이 더 적은 부피 때문에 더 적은 양을 복용하고 있다고 인식하게 함으로써 환자 수용을 개선시킬 수 있다.

건조 형태의 가교결합된 양이온교환 폴리머 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 압축성 지수를 갖는다. 상기 압축성 지수는  $100*(\text{TD}-\text{BD})/\text{TD}$ 로 정의되며, 여기에서 BD 및 TD는 각각 벌크 밀도 및 텁 밀도이다. 벌크 밀도 및 텁 밀도를 측정하는 과정은 하기 실시예 10에 기술되어 있다. 또한, 분말 형태의 양이온교환 폴리머는 고칼륨혈증을 치료하는데 통상적으로 사용되는 폴리머보다 더욱 손쉽게 최소 부피로 안정화된다. 이는 벌크 밀도와 텁 밀도(정해진 횟수를 두드린 후 분말 밀도 측정) 간의 차이가 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%가 되게 한다.

일반적으로 입자 형태의 칼륨 결합 폴리머는 위장관으로부터 흡수되지 않는다. 용어 "비흡수" 및 이의 문법적 균등 용어는, 투여된 폴리머의 전체 양이 흡수되지 않음을 의미하고자 하는 것이 아니다. 특정 양의 폴리머가 흡수될 수 있는 것으로 예상된다. 상세하게는, 폴리머의 약 90% 이상이 흡수되지 않으며, 보다 상세하게는 약 95% 이상이 흡수되지 않으며, 보다 더 상세하게는 약 97% 이상이 흡수되지 않으며, 가장 상세하게는 약 98% 이상이 흡수되지 않는다.

위장관을 대표하는 생리적 등장 원충액에서의 칼륨 결합 폴리머의 팽윤비는 전형적으로 약 1 내지 약 7, 특히 약 1 내지 약 5, 보다 상세하게는 약 1 내지 약 3, 및 보다 구체적으로 약 1 내지 약 2.5이다. 일부 구체예에서, 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머는 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2.5 미만 또는 약 2 미만의 팽윤비를 갖는다. 본 발명의 폴리머는 가교된 물질로서, 이들은 일반적으로 용매에서 용해되지 않으며, 기껏해야 용매 중에서 팽윤하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 바와 같이, "팽윤비"는 수성 환경에서 평형화되는 경우 비-용매화 가교 폴리머 1 g에 의해 흡수된 용매의 g 수를 지칭한다. 제시된 폴리머에 대해 두가지 이상의 팽윤 측정이 이뤄지는 경우, 상기 측정치들의 평균이 팽윤비인 것으로 받아들여진다. 폴리머 팽윤은 또한 용

매 흡수시 비-용매화된 폴리머의 중량 증가 %에 의해 계산될 수 있다. 예를 들어, 팽윤비 1은 100%의 폴리머 팽윤에 해당한다.

유리한 표면 형상을 갖는 가교결합된 양이온교환 폴리머는 실질적으로 매끄러운 표면을 갖는 실질적인 구형 입자 형태인 폴리머이다. 실질적으로 매끄러운 표면은, 몇 가지 상이한 표면 양상에 대해 그리고 몇 가지 상이한 입자에 대해 무작위로 결정된 표면 양상의 피크(peak)로부터 밸리(valley)까지의 평균 거리가 약  $2 \mu\text{m}$  미만, 약  $1 \mu\text{m}$  미만, 또는 약  $0.5 \mu\text{m}$  미만이다. 전형적으로, 표면 양상의 피크 및 밸리 간의 평균 거리는 약  $1 \mu\text{m}$  미만이다.

표면 형상은 거칠기(roughness)를 측정하는 기법을 포함하는 몇 가지 기법을 이용하여 측정될 수 있다. 거칠기는 표면의 질감의 척도이다. 이는 실제 표면의 그의 이상적인 형태로부터 수직 편차에 의해 정량화된다. 만약 이러한 편차가 큰 경우, 표면은 거칠며, 만약 이들이 작은 경우, 표면은 매끄럽다. 거칠기는 측정된 표면의 고주파, 단파장 성분인 것으로 통상 여겨진다. 예를 들어, 거칠기는 접촉식 또는 비접촉식 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 접촉식 방법은 측정 측침(stylus)을 표면을 가로질러 드래그(drag)하는 것을 포함하며, 이러한 기구로는 형상측정기(profilometer) 및 원자력 현미경(AFM)을 포함한다. 비접촉식 방법은 간섭기(interferometry), 공초점 현미경, 정전 용량(electrical capacitance) 및 전자 현미경을 포함한다. 이러한 방법들은 4장: Surface Roughness and Microtopography by L. Mattson in Surface Characterization, ed. by D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O.Hunderi, Wiley-VCH, 1997에 보다 상세하게 기술되어 있다.

3차원 측정의 경우, 탐침(probe)이 명령을 받아 표면상의 2차원 영역을 스캔한다. 측정점(data point) 간의 간격은 양방향에서 동일할 수 없다. 표면 거칠기를 측정하는 또 다른 방식은 시료 입자를 쪼개어 도 1b와 유사한 SEM 사진을 얻는 것이다. 이 방식으로, 표면의 측면도가 얻어질 수 있으며, 표면의 양각(relief)이 측정될 수 있다.

표면 거칠기는 많은 방식으로 제어될 수 있다. 예를 들어, 더 매끄러운 표면을 갖는 폴리(알파-플루오로아크릴레이트) 입자를 제조하기 위한 3개 접근법이 밝혀졌다. 첫 번째 접근법은 단량체 및 폴리머성 산물을 위한 허용 가능한 용매를 포함하는 것이었다. 두 번째 접근법은 염석 과정에 의해 수성상(aqueous phase) 중의 유기상(organic phase)의 용매화를 낮추는 것이었다. 세 번째 접근법은 출발물질인 플루오로아크릴레이트 단량체의 소수성을 높이는 것이었다. 이러한 접근법은 실시예 11-13에 보다 상세하게 설명되어 있다.

고칼륨혈증의 만성 치료를 위한 투여 요법은, 특히 g 양으로 복용되는 가교결합된 양이온교환 폴리머로 인해, 환자에 의한 수용도를 증가시킬 수 있다. 본 발명은 또한 이를 필요로 하는 포유동물로부터 만성적으로 칼륨을 제거하는 방법 및, 특히 가교 지방족 카복실 폴리머, 및 바람직하게는 선형 폴리올로 안정화된 폴리머 염인 칼륨 결합제로 고칼륨혈증을 만성적으로 치료하는 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 폴리머는 실질적인 구형 입자 형태이다.

폴리머 입자를 사용할 때, 1일 1회 칼륨 결합 투여는 실질적으로 1일 2회의 칼륨 결합 투여와 실질적으로 동등하다는 것이 현재 밝혀졌으며, 이는 또한 1일 3회 복용과 실질적으로 동등하다. 실시예에서 나타난 바와 같이, 폴리올 안정화된 가교 폴리-알파-플루오로아크릴산 폴리머 입자의 염을 1일 1회 받은 자원자들은 실질적으로 동일량의 동일한 결합 폴리머 입자를 1일 3회 복용한 자원자와 마찬가지로 82.8%의 대변 칼륨량을 배출하였다. 또한 폴리올 안정화된 가교 폴리-알파-플루오로아크릴레이트 폴리머 입자를 1일 2회 받은 자원자들은 실질적으로 동일량의 동일한 폴리머 입자를 1일 3회 받은 자원자와 마찬가지로 91.5%의 대변 칼륨량을 배출한 것으로 나타났다. 대변 배출은 이를 필요로 하는 대상에서 혈청 칼륨을 낮추는 것과 관련된 효능의 생체내 척도이다.

이러한 결과들은 식사와 함께 투여하는 것에 기초를 두거나 어느 특정 제형에 기초를 두지 않았다. 특히 본 발명에 사용된 바와 같은 칼륨 결합 폴리머 입자는 실질적으로 식품과 비반응하므로, 전형적인 식품(예컨대, 물, 푸딩, 사과 소스, 구운 제품 등)에 첨가될 수 있으며, 이는 수용 향상을 증가시킨다(특히 물 제한식 중인 환자의 경우). 본 문맥에서 실질적으로 비반응은 폴리머 입자가 혼합되거나 놓여지는 식품의 풍미, 농도 또는 기타 특성을 사실상 변화시키지 않는 것을 의미한다. 또한 본 발명에 사용된 바와 같은 폴리머 입자는 식사 시간에 관계없이 투여될 수 있다. 사실상, 결합되는 칼륨은 단지 식사로부터 오는 것은 아니지만 칼륨은 위장관 내로 배출되므로, 아무 때에나 투여할 수 있다. 투여 요법은 또한 용량, 양 및 입자 형태를 포함하는, 본원에 논의된 다른 구체예를 고려한다.

또한 본 발명에 사용된 폴리머 입자는 1일 3회와 대비하여 1일 1회 또는 2회 투여될 때 잘 견디는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 또한 폴리머 입자 또는 폴리머 입자 및 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올을

을 포함하는 약제학적 조성물을 1일 1회 투여함으로써 동물 대상체로부터 칼륨을 제거하는 방법에 관한 것이며, 여기에서 상기 폴리머 입자 또는 조성물을 1일 1회 취하는 대상의 25% 미만이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 경험한다. 위장관 부작용은 헛배부름(flatulence), 설사, 복통, 변비, 구내염(stomatitis), 구역질 및/또는 구토를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 폴리머 입자 또는 조성물은 1일 2회 투여되며, 폴리머 입자 또는 조성물을 1일 2회 취하는 대상의 25% 미만이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 경험한다. 일부 예에서, 폴리머 입자 또는 조성물을 1일 1회 또는 2회 취하는 환자들은 중증 위장관 부작용을 경험하지 않는다. 본 발명에 사용된 바와 같은 폴리머 입자 또는 조성물은 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머 또는 조성물과 대비하여, 약 50% 이상의 내성을 갖는다. 예를 들어, 1일 3회 폴리머의 투여를 잘 견뎌낸 두 명의 환자의 경우, 1일 1회 또는 2회의 투여를 잘 견뎌낸 환자가 적어도 1명 있다. 일부 예에서, 폴리머 입자 또는 조성물은 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머 입자 또는 조성물과 대비하여, 약 75% 이상의 내성을 갖는다. 또한 1일 1회 또는 2회 투여된 본 발명의 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머 입자 또는 조성물과 마찬가지로 약 85% 이상의 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다. 또한 1일 1회 또는 2회 투여된 본 발명의 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머 입자 또는 조성물과 마찬가지로 약 95% 이상의 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다. 또한 1일 1회 또는 2회 투여된 본 발명의 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 1일 섭취량의 동일한 폴리머 입자 또는 조성물과 마찬가지로 대략 실질적으로 동일한 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다.

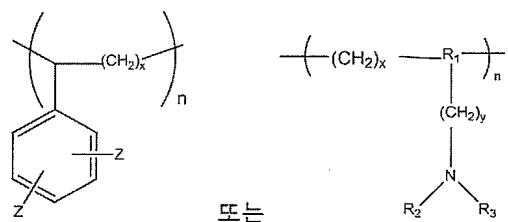
투여를 잘 견디는 경우, 대상에 의한 약간의 또는 어떠한 현저한 투여량 변경이나 투여량 중지가 없어야 한다. 일부 구체예에서, 잘 견딘다는 것은 위장관 부작용에 대하여 분명한 용량 반응 관계가 없다는 것을 의미한다. 이러한 구체예 중 일부에서, 잘 견딘다는 것은 통계학적으로 유의한 수의 대상체로부터 하기의 위장관 부작용이 보고되지 않는다는 것을 의미하며, 상기 부작용은 헛배부름, 설사, 복통, 변비, 구내염 및 구역질 및 구토로 이루어지는 군으로부터 선택되는 효과를 포함한다. 특히, 실시예들은 또한 대상에서 중증 위장관 부작용이 없었음을 보여준다.

칼륨 결합 폴리머의 특정 특성을 기술하였으므로, 이러한 특성을 제공하는 입자 형태의 다양한 폴리머의 구조적 및/또는 화학적 특성이 현재 기재된다. 일부 구체예에서, 칼륨 결합 폴리머는 적어도 하나의 가교제 및 설포닉, 카복실, 포스폰, 포스포르 또는 살파믹 그룹, 또는 이의 조합과 같이 양성자화 또는 이온화된 형태의 산 그룹을 함유하는 적어도 하나의 단량체로부터 유도된 가교결합된 양이온교환 폴리머이다. 일반적으로, 본 발명에 사용된 폴리머의 산 그룹의 이온화 분율(fraction)은 결장에서의 생리적 pH(예컨대, 약 pH 6.5)에서 약 75% 초과이며, 생체내 칼륨 결합능은 약 0.6 mEq/gram 초과, 보다 상세하게는 약 0.8 mEq/gram 초과 및 보다 더 상세하게는 약 1.0 mEq/gram 초과이다. 일반적으로, 산 그룹의 이온화는 결장에서의 생리적 pH(예컨대, 약 pH 6.5)에서 약 80% 초과, 보다 상세하게는 약 90% 초과, 및 가장 상세하게는 약 100%이다. 특정 구체예에서, 산 함유 폴리머는 하나의 유형 이상의 산 그룹을 함유한다. 다른 경우, 산 함유 폴리머는 이들의 실질적으로 무수 또는 염 형태로 투여되어 생리적 유체와 접촉시 이온화된 형태를 생성한다. 이러한 칼륨 결합 폴리머의 대표적인 구조 단위가 표 1에 나타나 있으며, 여기에서 결합 끝에 있는 별표는 결합이 또 다른 구조 단위 또는 가교 단위에 부착되어 있다는 것을 가리킨다.

[표 1]

양이온 교환 구조 단위 - 구조 및 이론적 결합 능력의 예	물질량 대 전하	이론적 능력 @pH 3	결정가능 H의 분율		기대 능력 @pH 3	기대 능력 @pH 6
			결정가능 H의 분율 @pH 6	H의 분율 @pH 3		
	71	14.1	0.05	.35	0.70	4.93
	87	11.49	0.2	0.95	2.3	10.92
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35
	125	8	1	1	8	8
	183	5.5	1	1	5.46	5.46
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89

다른 적합한 양이온교환 폴리머는 하기 구조를 갖는 반복 단위를 함유한다:



상기 식에서,  $R_1$ 는 결합 또는 질소이고,  $R_2$ 는 수소 또는  $Z$ 이고,  $R_3$ 는  $Z$  또는  $-CH(Z)_2$ 이고, 각각의  $Z$ 는 독립적으로  $SO_3H$  또는  $PO_3H$ 이고,  $x$ 는 2 또는 3이고,  $y$ 는 0 또는 1이고,  $n$ 는 약 50 이상이고, 더욱 특히  $n$ 는 약 100 이상이고, 더욱 더 특히  $n$ 는 약 200 이상이고, 가장 특히  $n$ 는 약 500 이상이다.

설파믹 (즉,  $Z=SO_3H$ 일 때) 또는 포스포르아미딕 (즉,  $Z=PO_3H$ 일 때) 폴리머는 설폰화제, 예컨대 황 트리옥사이드 /아민 부가물 또는 인산염화제, 예컨대  $P_2O_5$ 로 각각 처리된 단량체 전구체 또는 아민 폴리머로부터 얻을 수 있다. 전형적으로, 포스폰 그룹의 산성 양성자는 약 6 내지 약 7의 pH에서 나트륨 또는 칼륨과 같은 양으로 교

환가능하다.

적합한 포스포네이트 단량체는 비닐 포스포네이트, 비닐-1,1-비스 포스포네이트, 및 포스포노카복실레이트 에스테르의 에틸렌성 유도체, 올리고(메틸렌포스포네이트), 및 히드록시에탄-1,1-디포스폰산을 포함한다. 이들 단량체의 합성 방법은 본 기술분야에 공지되어 있다.

양이온교환 구조 단위 및 상기 기재의 산 그룹 함유 반복 단위는 가교결합되어 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머를 형성한다. 대표적인 가교결합 단량체는 표2의 것을 포함한다.

[표 2]

## 가교제 약어 및 구조

약어	화학명	구조	분자량
X-V-1	에틸렌비스아실아미드		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)디에틸설휠아미드		254.33
X-V-4	비스(비닐설휠아세틸)에틸렌 디아민		324.38
X-V-5	1,3-비스(비닐설휠) 2-프로판올		240.3
X-V-6	비닐설휠		118.15
X-V-7	N,N'-메틸렌비스아실아미드		154.17
ECH	에피클로로히드린		92.52
DVB	디비닐 벤젠		130.2
ODE	1,7-옥타디엔		110.2
HDE	1,5-헥사디엔		82.15

반복 단위 대 가교제의 비는 폴리머 입자의 원하는 물리적 특성을 기초로 당업자에 의해 선택될 수 있다. 예를 들어, 팽윤비가 당업자의 일반적인 이해를 근거로 가교결합의 양을 측정하기 위해 사용될 수 있는 것은, 가교결합이 증가함에 따라, 팽윤비는 인반적으로 감소하기 때문이다. 하나의 특정 구체예에서, 중합 반응 혼합물 중의 가교제의 양은 중합 반응에 추가된 단량체 및 가교제의 총량을 기준으로 범위 3 중량% 내지 15 중량%, 더 구체적으로는 범위 5 중량% 내지 15 중량% 및 더욱 더 구체적으로는 범위 8 중량% 내지 12 중량%이다. 가교제는 표 2 중 하나 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

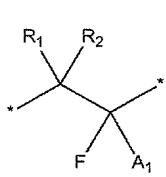
일부 구체예에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 pKa 감소 그룹, 바람직하게는 산 그룹에 인접한, 바람직하게는 산 그룹의 또는 위치에 있는 전자 끌기 치환기를 포함한다. 전자 끌기 그룹의 바람직한 위치는 산 그룹에 대한 탄소 원자에 부착된다. 일반적으로, 전자 끌기 치환기는 히드록실 그룹, 에테르 그룹, 에스테르 그룹, 산 그룹, 또는 할라이드 원자이다. 더욱 바람직하게는, 전자 끌기 치환기는 할라이드 원자, 가장 바람직하게는, 전자 끌기 그룹은 플루오라이드이고 산 그룹에 대한 탄소 원자  $\alpha$ 에 부착된다. 산 그룹은 카복실, 포스폰, 포스포르, 또는 이들의 조합이다.

다른 특히 바람직한 폴리머는  $\alpha$ -플루오로 아크릴산, 디플루오로말레산, 또는 이의 무수물의 중합으로부터 얻는다. 본 명세서에서 사용하기 위한 단량체는  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트 및 디플루오로말레산을 포함하고,  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트가 가장 바람직하다. 이 단량체는 다양한 경로로부터 제조될 수 있다, 참조, 예를 들어, Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). Macromolecules 13(5): 1031-1036. 디플루오로말레산은 플루오로방향족 화합물 (Bogachev et al, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), 또는 플루오르화 푸란 유도체 (참조, U.S. 특허 5,112,993)의 산화에 의해 제조된다.  $\alpha$ -플루오로아크릴레이트의 합성 방식은 EP 415214에 기재되어 있다.

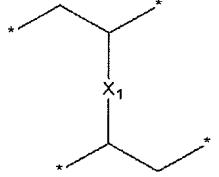
일반적으로, 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머의 염은 적어도 2개 및 임의로 3개의 상이한 단량체 단위의 중합 생성물이다. 일부 예에서, 하나의 단량체는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하고, 다른 단량체는 2관능성 아릴렌 단량체 또는 2관능성 알킬렌, 에테르 또는 아미드 함유 단량체, 또는 이들의 조합이다.

특정 구체예에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3을 갖는 단위를 포함하고, 여기에서 상기 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조로 표시된다:

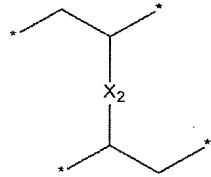
[화학식 1]



[화학식 2]



[화학식 3]



상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$  각각은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_1$ 는 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이고;  $X_1$ 는 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다. 더 구체적으로는,  $R_1$  및  $R_2$  각각은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;  $A_1$ 는 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이고;  $X_1$ 는 아릴렌이고;  $X_2$ 는 알킬렌, 에테르 잔기, 또는 아미드 잔기이다.

$X_2$ 가 에테르 잔기일 때, 에테르 잔기는  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$  또는  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ 일 수 있고, 여기에서,  $d$  및  $e$ 는 독립적으로 1 내지 5의 정수이다. 일부 예에서,  $d$ 는 1 내지 2의 정수이고,  $e$ 는 1 내지 3의 정수이다.  $X_2$ 는 아미드 잔기일 때, 아미드 잔기는  $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ 일 수 있고, 여기에서,  $p$ 는 1 내지 8의 정수이다. 일부 예에서,  $p$ 는 4 내지 6의 정수이다.

화학식 2에 해당하는 단위는 화학식  $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ 를 갖는 2관능성 가교결합 단량체로부터 유도될 수 있고, 여기에서,  $X_1$ 는 화학식 2와 관련하여 정의된 바와 같다. 또한, 화학식 3에 해당하는 단위는 화학식  $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ 를 갖는 2관능성 가교결합 단량체로부터 유도될 수 있고, 여기에서,  $X_2$ 는 화학식 3과 관련하여 정의된 바와 같다.

화학식 1과 관련하여, 하나의 구체예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소이고,  $A_1$ 는 카복실이다. 화학식 2와 관련하여, 하나의 구체예에서,  $X_1$ 는 임의 치환된 페닐렌, 및 바람직하게는 페닐렌이다. 화학식 3과 관련하여, 하나의 구체예에서,  $X_2$ 는 임의 치환된 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 또는 헥실렌이고; 더 구체적으로는,  $X_2$ 는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 또는 헥실렌이고; 바람직하게는  $X_2$ 는 부틸렌이다. 하나의 특정 구체예에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 수소이고,  $A_1$ 는 카복실이고,  $X_1$ 는 페닐렌이고  $X_2$ 는 부틸렌이다.

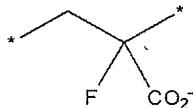
본 발명의 어떤 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 가교결합된 카복실 양이온교환 폴리머를 포함할 수 있다. 구체적으로는, 조성물은 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조 단위를 포함하는 가교결합된 양이온교환 폴리머를 포함할 수 있다.

하나의 구체예에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 (i) 화학식 1 및 2, (ii) 화학식 1 및 3, 또는 (iii) 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 중합 혼합물에 사용된 바와 같은 구조 단위의 총량을 기준으로 화학식 1에 해당하는, 적어도 약 80 중량%, 특히 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 특히 적어도 약 90 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95

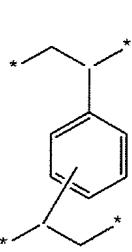
중량%, 약 85 중량% 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량% 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%의 구조 단위를 포함한다. 추가로, 폴리머는 (i) 화학식 1 및 2, (ii) 화학식 1 및 3, 또는 (iii) 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 단위의 총 몰수를 기준으로, 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94 또는 약 0.90 내지 약 0.92의 몰 분율을 갖는 화학식 1의 단위를 포함할 수 있다.

일부 측면에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 (i) 화학식 1A 및 2A, (ii) 화학식 1A 및 3A, 또는 (iii) 화학식 1A, 2A, 및 3A에 해당하는 단위를 포함하고, 여기에서, 상기 화학식 1A, 2A 및 3A는 일반적으로 하기 구조로 표시된다:

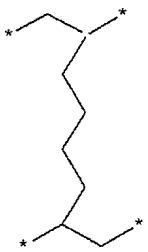
[화학식 1A]



[화학식 2A]



[화학식 3A]



화학식 1 또는 1A에서, 카복실산은 바람직하게는 염 형태 (즉, 반대이온, 예컨대  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^{4+}$  등으로 균형을 맞춤)이다. 바람직하게는, 카복실산은 염 형태이고,  $\text{Ca}^{2+}$  반대이온으로 균형을 맞춘다. 가교결합된 양이온교환 형태의 카복실산이 2가 반대이온으로 균형을 맞출 때, 2개의 카복실산 그룹은 하나의 2가 양이온과 회합될 수 있다.

본 명세서에 기재된 폴리머는 일반적으로 램덤 폴리머이고, 여기에서, 화학식 1, 2, 또는 3 (식 11의 단량체, 22, 또는 33로부터 유도됨), 또는 1A, 2A, 또는 3A (식 11A, 22A, 또는 33A의 단량체로부터 유도됨)의 구조 단위의 정확한 순서는 예정되어 있지 않다.

본 발명은 또한 적어도 3개의 단량체의 중합 생성물인, 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하는 특히 바람직한 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 폴리머 또는 이들 폴리머의 약제학적 조성물은 위장관에서 칼륨을 결합하는데 유용하다.

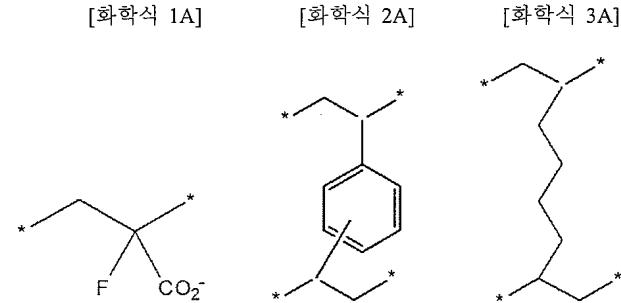
일반적으로, 3개의 단량체 중 2개는 메틸 플루오로아크릴레이트 (MeFA) 단량체와의 반응의 상이한 속도를 갖는 2관능성 가교결합 단량체이어야 한다. 어떤 특정 이론에 구속되지 않으면서, 중합 동안에, 화학식 11의 단량체 (예를 들어, MeFA)의 상이한 반응 속도를 갖는 2개의 상이한 가교결합 단량체의 사용은 다른 단량체 전에 소비될 더 빠른 속도의 가교결합 단량체를 허용하고, 이로써 더 빠른 속도의 단량체가 풍부한 중간체를 만들 수 있다고 믿는다. 이는, 차례로 잔류 단량체가 소비되도록 하며, 이로써, 두 번째의 더 느린 반응 속도의 가교 링커 (linker)는 추가의 가교결합을 제공한다. 예를 들어, 고반응 속도의 단량체가 중합 반응에서 더 빠른 시간에 생성된 폴리머의 부분(들)에서 더 풍부하게 존재하고, 한편 저반응 속도의 단량체 구조는 더 늦은 시간에 생성되는 최종 생성물의 부분(들)에 더 풍부하게 존재하도록, 구조 내의 가교결합 단위의 분포를 나타내는 폴리머 생성물의 분석으로부터 설명될 수 있다.

하나의 구체예에서, 폴리머는 화학식 1, 2, 및 3의 구조 단위를 함유하고, 화학식 2에 해당하는 구조 단위 대 화학식 3에 해당하는 구조 단위의 중량비 약 4:1 내지 약 1:4이고, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1을 갖는다. 추가로, 이 폴리머는 화학식 2의 구조 단위 대 화학식 3의 구조 단위의 몰비 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 0.85:1를 가질 수 있다.

일반적으로, 3량체의 화학식 1, 2 및 3 구조 단위는 특정 비율을 가지며, 예를 들어, 화학식 1에 해당하는 구조 단위는 단량체 및 가교제, 또는 중합 반응에 사용된 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 양을 기준으로 계산된 폴리머 내의 화학식 1, 2, 및 3의 구조 단위의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량%, 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%를 구성하고, 화학식 2에 해당하는 구조 단위 대 화학식 3에 해당하는 구조 단위의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이고, 또는 약 1:1이다. 또한, 폴리머 내의 화학식 1의 구조 단위의 몰 분율로서 표현될 때의 구조 단위의 비는 화학식 1, 2, 및 3의 구조 단위의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94, 또는 약 0.9 내지 약 0.92이고, 화학식 2의 구조 단위 대 화학식 3의 구조 단위의 몰비는 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 또는 약 0.8 내지 약

0.9; 또는 0.85:1이고; 또, 이들 계산은 단량체 및 가교제, 또는 중반 반응에 사용된 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 양을 사용하여 수행된다. 전환율을 계산할 필요는 없다.

일부 측면에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 화학식 1A, 2A, 및 3A에 해당하는 단위를 포함하고, 여기에서, 화학식 1A, 화학식 2A 및 화학식 3A는 하기 구조에 해당한다:

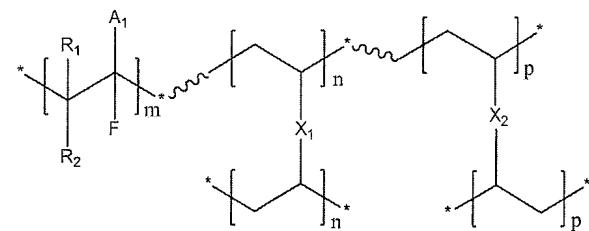


화학식 1 또는 1A에서, 카복실산은 산 형태 (즉, 수소로 균형맞춤), 염 형태 (즉, 반대이온, 예컨대  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$  등으로 균형맞춤) 또는 에스테르 형태 (즉, 알킬, 예컨대 메틸로 균형맞춤)일 수 있다. 바람직하게는, 카복실산은 염 형태이고,  $\text{Ca}^{2+}$  반대이온으로 균형으로 균형맞춘다. 가교결합된 양이온교환 형태의 카복실산이 2가 반대이온으로 균형맞출 때, 2개의 카복실산 그룹은 하나의 2가 양이온과 회합될 수 있다.

3량체의 구조 단위는 특정 비율을 가질 수 있고, 예를 들어, 화학식 1A에 해당하는 구조 단위는 중합 반응에 사용된 화학식 11A, 22A, 및 33A의 단량체의 양을 기준으로 계산된, 화학식 1A, 2A, 및 3A 구조 단위의 총량을 기준으로 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량%, 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%를 구성하고, 화학식 2A에 해당하는 구조 단위 대 화학식 3A에 해당하는 구조 단위의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4이고, 또는 약 1:1이다. 또한, 폴리머 내의 화학식 1A의 구조 단위의 몰 분율로서 표현될 때의 구조 단위의 비는 중합 반응에 사용된 화학식 11A, 22A, 및 33A의 단량체의 양으로부터 계산된 화학식 1A, 2A, 및 3A의 구조 단위의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94, 또는 약 0.9 내지 약 0.92이고, 화학식 2A의 구조 단위 대 화학식 3A의 구조 단위의 몰비는 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 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1이다.

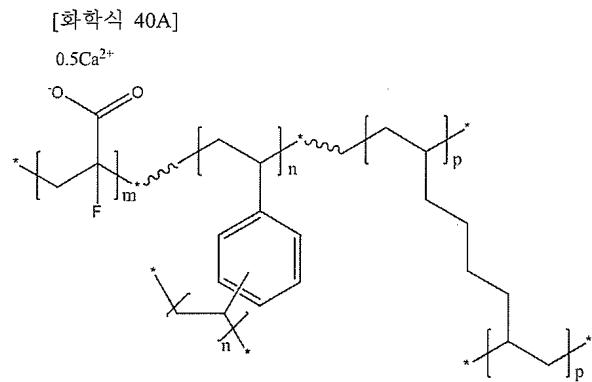
화학식 11, 22, 및 33의 단량체, 그 다음 가수분해로부터 유도된 양이온교환 폴리머는 하기와 같이 표시되는 구조를 가질 수 있다:

[화학식 40]



상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$ ,  $X_1$ , 및  $X_2$ 는 화학식 1, 2, 및 3와 관련하여 정의된 바와 같고,  $m$ 는 범위 약 85 내지 약 93 mol%이고,  $n$ 는 범위 약 1 내지 약 10 mol%이고,  $p$ 는 범위 약 1 내지 약 10 mol%이고, 이는 중합 혼합물에 첨가된 단량체의 비를 기준으로 계산된다. 화학식 40의 폴리머 구조 내의 물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 램덤 부착을 나타내는 것으로 포함되고, 여기에서, 화학식 1의 구조 단위는 화학식 1의 다른 구조 단위, 화학식 2의 구조 단위, 또는 화학식 3의 구조 단위에 부착될 수 있고; 화학식 2 및 3의 구조 단위는 동일한 범위의 부착 가능성을 갖는다.

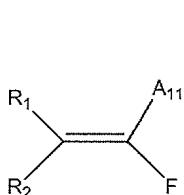
식 11A, 22A 및 33A로 일반적으로 표시되는 단량체, 그 다음 가수분해 및 칼슘 이온 교환을 수행하는, 본 명세서에 기재된 중합 방법을 사용하여, 하기에 보여진 일반 구조로 표시되는 폴리머를 얻는다:



상기 식에서, m는 범위 약 85 내지 약 93 mol%이고, n는 범위 약 1 내지 약 10 mol%이고, p는 범위 약 1 내지 약 10 mol%이고, 이는 중합 혼합물에 첨가된 단량체의 비를 기준으로 계산된다. 화학식 40A의 폴리머 구조에서의 물결선 결합은 구조 단위의 다른 하나에의 램덤 부착을 나타내는 것으로 포함되고, 여기에서, 화학식 1A의 구조 단위는 화학식 1A의 다른 구조 단위, 화학식 2A의 구조 단위, 또는 화학식 3A의 구조 단위에 부착될 수 있고; 화학식 2A 및 3A의 구조 단위는 동일한 범위의 부착 가능성을 갖는다.

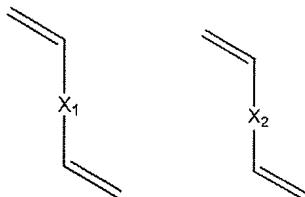
가교결합된 양이온교환 폴리머는 일반적으로 중합 조건이 수행된 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 중합 혼합물은 폴리머로 화학적으로 통합되지 않는 성분을 또한 함유할 수 있다. 가교결합된 양이온교환 폴리머는 전형적으로 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하고, 그 폴리머는 3개의 상이한 단량체 단위의 중합 생성물이고, 여기에서, 하나의 단량체는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하고, 다른 단량체는 2관능성 아릴렌 단량체를 포함하고, 세 번째 단량체는 2관능성 알킬렌, 에테르 또는 아미드 함유 단량체이다. 더 구체적으로는, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 화학식 11, 22, 33의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물일 수 있다. 화학식 11의 단량체, 화학식 22의 단량체, 및 화학식 33의 단량체는 일반적인 식들을 갖는다:

[화학식 11]



[화학식 22]

[화학식 33]



상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 화학식 1과 관련하여 정의된 바와 같고, X<sub>1</sub>는 화학식 2과 관련하여 정의된 바와 같고, X<sub>2</sub>는 화학식 3과 관련하여 정의된 바와 같고, A<sub>11</sub>는 임의 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이다. 바람직한 구체예에서, A<sub>11</sub>는 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이다. 중합 혼합물 전형적으로 중합 개시제를 추가로 포함한다.

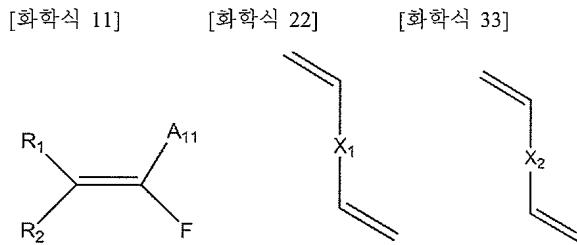
화학식 11, 22, 33를 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물은 보호된 산 그룹을 가지며 화학식 10에 해당하는 단위 및 화학식 2 및 3에 해당하는 단위를 포함하는 폴리머를 포함한다.

일반적으로, 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 80 중량%, 특히 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 특히 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 화학식 11에 해당하는 단량체를 함유하고; 상기 혼합물은 화학식 22에 해당하는 단량체 대 화학식 33에 해당하는 단량체의 중량비 약 4:1 내지 약 1:4이고, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1를 갖는다. 추가로, 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94의 몰 분율을 갖는 화학식 11에 해당하는 단위를 포함할 수 있고, 혼합물은 화학식 22에 해당하는 단량체 대 화학식 33에 해당하는 단량체의 몰비 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 0.85:1을 갖는다.

일부 구체예에서, 고칼륨염증의 치료에 유용한 폴리머는 본 명세서에서 언급한 물리적 특성을 가지며 디비닐 벤

젠과 가교결합된 폴리스티렌 설포네이트를 포함하는 수지일 수 있다. 이 구조를 갖는 다양한 수지는 상표명 Dowex, 예컨대 Dowex 50WX2, 50WX4 또는 50WX8으로 Dow Chemical Company으로부터 이용가능하다.

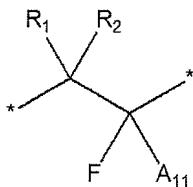
가교결합된 양이온교환 폴리머는 일반적으로 중합 조건이 수행된 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 중합 혼합물은 폴리머에 화학적으로 통합되지 않는 성분을 또한 함유할 수 있다. 가교결합된 양이온교환 폴리머는 전형적으로 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하고, 그 폴리머는 적어도 2개 및 임의로 3개의 상이한 단량체 단위의 중합 생성물이고, 여기에서 하나의 단량체는 플루오로 그룹 및 산 그룹을 포함하고, 다른 단량체는 2관능성 아릴렌 단량체 또는 2관능성 알킬렌, 에테르 또는 아미드 함유 단량체, 또는 이들의 조합이다. 더 구체적으로는, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물일 수 있다. 화학식 11, 22, 및 33의 단량체는 일반적으로 하기로 표시된다:



상기 식에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 화학식 1과 관련하여 정의된 바와 같고,  $X_1$ 는 화학식 2과 관련하여 정의된 바와 같고,  $X_2$ 는 화학식 3과 관련하여 정의된 바와 같고,  $A_{11}$ 는 임의 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이다. 바람직한 구체예에서,  $A_{11}$ 는 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이다.

(i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 포함하는 중합 반응의 생성물은 임의 보호된 산 그룹을 가지며 화학식 10에 해당하는 단위 및 화학식 2 및 3에 해당하는 단위를 포함하는 폴리머를 포함한다. 보호된 산 그룹을 갖는 폴리머 생성물은 가수분해되어 비보호된 산 그룹을 가지며 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 단위를 포함하는 폴리머를 형성할 수 있다. 화학식 10으로 일반적으로 표시되는 구조 단위는 하기 구조를 갖는다:

[화학식 10]



상기 식에서,  $R_1$ ,  $R_2$ , 및  $A_{11}$ 는 화학식 11과 관련하여 정의된 바와 같다.

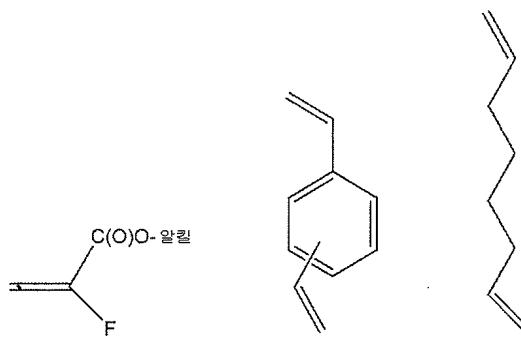
가교결합된 양이온교환 폴리머가 단량체의 중합 혼합물의 반응 생성물인 본 발명의 어떤 방법의 바람직한 구체예에서,  $A_{11}$ 는 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르이다. 중합 반응에서 형성된 폴리머는 보호된 카복실, 포스폰, 또는 포스포르 그룹을 함유한다. 가수분해제는 중합 반응에서 형성된 폴리머에 첨가되어 이를 보호된 그룹을 가수분해할 수 있고, 그 그룹을 카복실, 포스폰, 또는 포스포르 그룹으로 전환시키고, 또는 본 기술분야에 공지된 다른 탈보호 방법이 사용될 수 있다. 가수분해된 폴리머는 바람직하게는 이온 교환에 수행되어 치료용 바람직한 폴리머 염을 얻을 수 있다.

하나의 구체예에서, 반응 혼합물은 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 80 중량%, 특히 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 특히 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 화학식 11에 해당하는 단량체를 포함한다. 추가로, 반응 혼합물은 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94의 몰분율을 갖는 화학식 11의 단위를 포함할 수 있다.

하나의 구체예에서, 중합 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 함유하고 화학식 22에 해당하는 단량체 대 화학식 33에 해당하는 단량체의 중량비 약 4:1 내지 약 1:4이고, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1을 갖는다. 추가로, 이 혼합물은 화학식 22의 단량체 대 화학식 33의 단량체의 몰비 약 0.2:1 내지 약 7:1, 0.2:1 내지 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1을 가질 수 있다.

특정 가교결합된 양이온교환 폴리머는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체들을 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 단량체는 일반적으로 하기 구조를 갖는 화학식 11A, 22A, 및 33A로 표시된다:

[화학식 11A] [화학식 22A] [화학식 33A]



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 그룹은 메틸 또는 tert-부틸이다. -0-알킬 잔기는 중합 반응 동안에 다른 반응성 잔기와의 반응으로부터 카복실 잔기를 보호하고, 하기 예에 상세히 기재된 바와 같이 가수분해 또는 다른 탈보호 방법에 의해 제거될 수 있다.

또한, 중합 반응 혼합물은 (i) 화학식 11A 및 22A, (ii) 화학식 11A 및 33A, 또는 (iii) 화학식 11A, 22A, 및 33A로 일반적으로 표시되는 단량체의 총량을 기준으로 적어도 약 80 중량%, 특히 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 특히 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 화학식 11에 해당하는 단량체를 함유한다. 추가로, 반응 혼합물은 (i) 화학식 11A 및 22A, (ii) 화학식 11A 및 33A, 또는 (iii) 화학식 11A, 22A, 및 33A로 일반적으로 표시되는 폴리머에 존재하는 단량체의 총 몰수를 기준으로 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94 또는 약 0.9 내지 약 0.92의 몰분율을 갖는 화학식 11A의 단위를 포함할 수 있다.

일부 예에서, 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 함유하고, 화학식 22A로 일반적으로 표시되는 단량체 대 화학식 33A로 일반적으로 표시되는 단량체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4 또는 약 1:1이다. 또한, 이 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 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1의 화학식 22A의 단량체 대 화학식 33A의 단량체의 몰비를 갖는다.

바람직한 구체예에서, 개시된 중합 반응은 이용되고, 여기에서, 중합 개시제는 중합 반응의 개시를 도와주기 위해 중합 반응 혼합물에 사용된다. 서스펜션 중합 반응에서 본 발명에 사용된 폴리(메틸플루오로아크릴레이트) 또는 (폴리MeFA) 또는 어떤 다른 가교결합된 양이온교환 폴리머를 제조할 때, 유리 라디칼 개시제의 본성은 폴리머 입자 안정성, 폴리머 입자의 수율, 및 폴리머 입자 형상의 관점에서 서스펜션의 질에서 역할을 한다. 수불용성 유리 라디칼 개시제, 예컨대 라우로일 퍼옥사이드의 사용은, 고수율로 폴리머 입자를 생성시킬 수 있다. 어떤 특정 이론에 구속되지 않으면서, 수불용성 유리 라디칼 개시제는 화학식 11의 단량체 및 22, 11 및 33, 또는 11, 22, 및 33을 함유하는 분산상 내에서 중합을 먼저 개시한다고 믿는다. 그와 같은 반응식은 별크 폴리머 젤보다 오히려 폴리머 입자를 제공한다. 따라서, 그 공정은 0.1 g/L 미만, 특히 0.01 g/L 미만의 수용해도를 갖는 유리 라디칼 개시제를 사용한다. 특정 구체예에서, 폴리메틸플루오로아크릴레이트 입자는 낮은 수용해도 유리 라디칼 개시제 및 수성상의 염, 예컨대 나트륨 클로라이드의 존재의 조합으로 생성된다.

중합 개시제는 다양한 부류의 개시제로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 열에 노출시 폴리머 개시 라디칼을 발생시키는 개시제는 퍼옥사이드, 퍼설페이트 또는 아조형 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-디메틸발레로니트릴), 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 부류의 폴리머 개시 라디칼은 산화환원 반응으로부터 산출된 라디칼, 예컨대 퍼설레이트 및 아민이다. 라디칼은 또한 어떤 개시제를 UV 광 또는 공기에 노출시켜서 생성될 수 있다.

폴리머에 혼입되는 것으로 의도되지 않는 중합 혼합물 내에 추가 성분을 함유하는 중합 반응에 대해, 그와 같은 추가 성분은 전형적으로 계면활성제, 용매, 염, 완충용액, 수성상 중합 억제제 및/또는 당업자에 공지된 다른 성분을 포함한다. 중합이 서스펜션 방식으로 수행될 때, 추가 성분은 수성상에 함유될 수 있고, 한편, 단량체 및 개시제는 유기상에 함유될 수 있다. 수성상이 존재할 때, 수성상은 물, 계면활성제, 안정제, 완충용액, 염, 및 중합 억제제으로 구성될 수 있다. 계면활성제는 음이온, 양이온, 비이온, 양쪽이온, 쯔비터이온, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 음이온 계면활성제는 전형적으로 설레이트, 설포네이트 또는 카복실레이트 음이온을 기초로 한다. 이들 계면활성제는 나트륨 도데실 설레이트 (SDS), 암모늄 라우릴 설레이트, 다른 알킬 설레이트 염, 나트륨 라우레쓰 설레이트 (또는 나트륨 라우릴 에테르 설레이트 (SLES)), N-라우로일사르코신 나트륨 염, 라우릴디메틸아민-옥사이드 (LDAO), 에틸트리메틸암모늄브로마이드 (CTAB), 비스(2-에틸헥실)설포석시네이트 나트륨 염, 알킬 벤젠 설포네이트, 비누(soap), 지방산 염, 또는 이들의 조합을 포함한다. 양이온 계면활성제는 예를 들어 4차 암모늄 양이온을 함유한다. 이들 계면활성제는 세틸 트리메틸암모늄브로마이드 (CTAB 또는 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 폴리에톡실화탈로우(tallow) 아민 (POEA), 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC), 벤즈에토늄 클로라이드 (BZT), 또는 이들의 조합이다. 쯔비터이온 또는 양쪽이온 계면활성제는 도데실 인, 도데실 디메틸아민 옥사이드, 코카미도프로필 인, 코코암포(coco ampho) 글리시네이트, 또는 이들의 조합을 포함한다. 비이온 계면활성제는 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 코폴리머 of 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리(프로필렌 옥사이드) (상업적으로 일명 Poloxamers 또는 Poloxamine로 부름), 알킬 폴리글루코사이트 (옥틸 글루코사이트, 데실 말토사이드, 지방 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA 포함), 또는 이들의 조합을 포함한다. 다른 약제학적으로 허용가능한 계면활성제는 본 기술분야에 공지되어 있고, 하기에 기재되어 있다: McCutcheon's Emulsifiers 및 Detergents, N. American Edition (2007).

중합 반응 안정제는 유기 폴리머 및 무기 미립자 안정제로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 그 예는 폴리비닐 알콜-코-비닐아세테이트 및 이의 범위의 가수분해된 생성물, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐파리디논, 폴리아크릴산의 염, 셀룰로오스 에테르, 천연 검(gum), 또는 이들의 조합을 포함한다.

완충용액은 예를 들어, 4-2-히드록시에틸-1-피페라진에탄설폰산, 2-[트리스(히드록시메틸)메틸] 아미노에탄설폰산, 3-(N-모폴리노)프로판설폰산, 피페라진-N,N'-비스(2-에탄설폰산), 나트륨 포스페이트 2염기성 헵타히드레이트, 나트륨 포스페이트 1염기성 모노히드레이트 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

중합 반응 염은 칼륨 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 칼륨 브로마이드, 나트륨 브로마이드, 중탄산나트륨, 암모늄 피옥소디설페이트, 또는 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

중합 억제제는 본 기술분야에 공지된 바와 같이 사용될 수 있고, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다: 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-디옥사바이시클로[3.3.0]옥탄-5-메탄올, 2,2'-에틸리덴-비스(4,6-디-tert-부틸페놀), 2,2'-에틸리덴비스(4,6-디-tert-부틸페닐) 플루오로포스파이트, 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-(디메틸아미노메틸)페놀, 2-헵타논 옥심, 3,3',5,5'-테트라메틸비페닐-4,4'-디올, 3,9-비스(2,4-디큐밀페녹시)-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-디옥사바이시클로[3.3.0]옥탄, 6,6'-디히드록시-5,5'-디메톡시-[1,1'-바이페닐]-3,3'-디카복스알데히드, 디스테아릴-3,3'-티오디프로파오네이트, 디테트라데실-3,3'-티오디프로파오네이트, 디트리데실-3,3'-티오디프로파오네이트, 옥타데실-3-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)프로파오네이트, 웬타에리트리톨 테트라카스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시히드로신나메이트), 폴리(1,2-디히드로-2,2,4-트리메틸퀴놀린), 나트륨 D-이소아스코르베이트 모노히드레이트, 테트라카스(2,4-디-tert-부틸페닐)-4,4'-바이페닐디포스포나이트, 트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질) 이소시나누레이트, 트리스(4-tert-부틸-3-히드록시-2,6-디메틸벤질) 이소시나누레이트, 아질산나트륨 또는 이들의 조합.

일반적으로, 중합 혼합물은 중합 조건이 수행된다. 서스펜션 중합이 바람직하지만, 본 명세서에 이미 기재된 바와 같이, 본 발명에 사용된 폴리머는 또한 별크, 용액 또는 애멜젼 중합 공정으로 제조될 수 있다. 그와 같은 공정의 세부사항은 본 발명의 개시를 기초로 당업자의 기술 내에 있다. 중합 조건은 전형적으로 중합 반응

온도, 압력, 혼합 및 반응기 형상, 순서 및 중합 혼합물의 첨가 속도 등을 포함한다. 중합 온도는 전형적으로 범위 약 50 내지 100°C이다. 중합 압력은 전형적으로 대기압이지만, 고압 (예를 들어 130 PSI의 질소)일 수 있다. 중합 압력은 중합 규모 및 사용된 장비에 의존하고, 당업자의 기술 내에 있다. 다양한 α-플루오로아크릴레이트 폴리머 및 이들 폴리머의 합성은 하기에 기재되어 있다: 참고로 본 명세서에 통합된 U.S. 특허 출원 공개 No. 2005/0220752.

본 명세서의 실시예와 관련하여 더 상세히 기재된 바와 같이, 다양한 특정 구체예에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 유기상 및 수성상을 제조하여 합성될 수 있다. 유기상은 전형적으로 중합 개시제 및 (i) 화학식 11의 단량체 및 화학식 22의 단량체, (ii) 화학식 11의 단량체 및 화학식 33의 단량체, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 함유한다. 수성상은 일반적으로 중합 서스펜션 안정제, 수용성 염, 물, 및 임의로 완충용액을 함유한다. 그 다음, 유기상 및 수성상이 조합되고, 질소 하에서 교반된다. 혼합물은 일반적으로 약 2.5 내지 약 3.5시간 동안 약 60°C 내지 약 80°C로 가열되고, 중합 개시 후에는 95°C까지 상승하고, 그 다음, 실온으로 냉각 된다. 냉각 후, 수성상은 제거된다. 물은 혼합물에 첨가되고, 혼합물은 교반되고, 수득한 고형물은 여과된다. 고형물은 물, 알콜, 또는 알콜/물 혼합물로 세정된다.

상기에 기재된 바와 같이, 중합 서스펜션 안정제, 예컨대 폴리비닐 알콜은 중합 공정 동안에 입자의 합체를 방지하기 위해 사용된다. 또한, 수성상 내에서의 나트륨 클로라이드의 첨가는 입자의 합체 및 입자 집합을 감소시킨다는 것을 관찰했다. 이 목적을 위한 다른 적합한 염은 수성상에서 용해되는 염을 포함한다. 이 구체예에서, 수용성 염이 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 특히 약 2 중량% 내지 약 5 중량%, 및 더욱 더 특히 약 3 중량% 내지 약 4 중량%의 농도로 첨가된다.

바람직하게는, 메틸 2-플루오로아크릴레이트 (90 중량%), 1,7-옥타디엔 (5 중량%) 및 디비닐벤젠 (5 중량%)의 유기상이 제조되고, 0.5 중량%의 라우로일 페온사이드는 첨가되어 중합 반응을 개시한다. 추가로, 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 나트륨 클로라이드, 및 아질산나트륨의 수성상이 제조된다. 질소 하 및 온도를 약 30°C 미만으로 유지하면서, 수성상 및 유기상이 함께 혼합된다. 일단 완전히 혼합되면, 반응 혼합물은 계속적인 교반과 함께 점차 가열된다. 중합 반응이 개시된 후, 반응 혼합물의 온도는 약 95°C까지 상승한다. 일단 중합 반응이 완료되면, 반응 혼합물은 실온으로 냉각되고, 수성상이 제거된다. 고형물이 여과로 분리되면, 일단 물이 혼합물에 첨가된다. 여과된 고형물이 물로 세정되고, 그 다음, 메탄올/물 혼합물로 세정된다. 수득한 생성물은 가교결합된 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체이다.

상기에서 논의한 바와 같이, 중합 후, 생성물은 가수분해되거나, 본 기술분야에 공지된 방법으로 탈보호될 수 있다. 카복실산 그룹을 갖는 폴리머를 형성하기 위해 에스테르 그룹을 갖는 폴리머의 가수분해에 대해, 바람직하게는, 폴리머는 강염기 (예를 들어, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> 또는 Ca(OH)<sub>2</sub>)로 가수분해되어 알킬 (예를 들어, 메틸) 그룹 및 형태 카복실레이트 염을 제거한다. 대안적으로, 폴리머는 강산 (예를 들어, HCl)으로 가수분해되어 카복실레이트 염을 형성할 수 있다. 바람직하게는, (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체는 약 30°C 내지 약 100°C의 온도에서 과잉의 수성 나트륨 히드록시드 용액으로 가수분해되어 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체를 얻는다. 전형적으로, 가수분해 반응은 약 15 내지 25시간 동안 수행된다. 가수분해 후, 고형물은 여과되고, 물 및/또는 알코올로 세정된다.

가수분해 반응 또는 다른 탈보호 단계에서 형성된 폴리머 염의 양이온은 그 단계에 사용된 염기에 의존한다. 예를 들어, 나트륨 히드록시드가 염기로서 사용될 때, 폴리머의 나트륨 염이 형성된다. 이 나트륨 이온은 나트륨 염을 과잉의 수성 금속 염과 접촉시킴으로써 또 다른 양이온을 위해 교환되어 원하는 폴리머 염의 불용성 고형물을 얻을 수 있다. 원하는 이온 교환 후에, 생성물은 알콜 및/또는 물로 세정되고, 직접 건조되거나 변성 알코올에 의한 탈수 처리 후에 건조되고; 바람직하게는, 생성물은 물로 세정되고, 직접 건조된다. 예를 들어, 양이온교환 폴리머의 나트륨 염은 나트륨 대신 칼륨으로 치환한 용액으로 세정하여, 예를 들어, 칼슘 클로라이드, 칼슘 아세테이트, 칼슘 락테이트 글루코네이트, 또는 이들의 조합을 사용하여 칼륨 염으로 전환된다. 그리고, 더 구체적으로는, 나트륨 이온을 칼슘 이온으로 교환하기 위해, (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체는 과잉의 수성 칼슘 클로라이드와 접촉되어 가교결합된 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 3량체의 불용성 고형물을 얻는다.

이 서스펜션 중합 공정을 사용하여, 가교결합된 폴리MeF폴리머는 우수한 수율, 일반적으로 약 85% 초과, 더 구체적으로는 약 90% 초과, 및 더욱 더 구체적으로는 약 93% 초과로 분리된다. 제2 단계 (즉, 가수분해)의 수율은 바람직하게는 100%이고, 총 수율 약 85% 초과, 더 구체적으로는 약 90% 초과, 및 더욱 더 구체적으로는 약 93% 초과를 제공한다.

선형 폴리올을 본 발명의 선형 폴리올 안정화된 조성물에 첨가하기 위해, 폴리머의 염은 폴리올의 수용액(예를 들어, 소르비톨), 전형적으로 폴리머 중량을 기준으로 과잉량의 폴리올을 함유하는 슬퍼리로 슬러리화된다. 이 단계의 수행은 조성물 내의 무기 플루오라이드를 감소시킬 수 있다. 슬러리는 당업자에 공지된 조건, 예컨대 적어도 3시간 동안 및 주위 온도 및 압력 하에서 유지된다. 그 다음, 고형물은 여과 제거되고, 원하는 수분 함량으로 건조된다.

본 발명의 조성물은 다양한 확립된 테스트 절차를 사용하여 그의 특징 및 물성에 대해 테스트된다. 예를 들어, 조성물 내의 무기 플루오라이드 %는 조성물의 건조 샘플을 C-Wax와 규정된 비율로 혼합하고, 알루미늄 컵에서 약 40kN의 힘으로 가압하여 펠렛을 만들어서 테스트된다. 불소 함량 %는 예를 들어, Bruker AXS SRS 3400(Bruker AXS, Wisconsin)를 사용하여 당업자에 공지된 방법으로 X-선 형광으로 분석된다. 일반적으로, 조성물 중 유기 불소의 양은 조성물의 총량을 기준으로 25 중량% 미만, 바람직하게는 20 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 7 중량% 내지 25 중량% 및 가장 바람직하게는 7 중량% 내지 20 중량%이다. 폴리머 또는 조성물 중 칼슘 %는 예를 들어, Thermo IRIS Intrepid II XSP (Thermo Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 당업자에 공지된 방법으로 유도결합플라즈마광학 분광법(ICP-OES) 분석을 사용하여 적절한 산(예를 들어, 3M 염산)에 의한 추출 후에 테스트된다. 일반적으로, 폴리머 중 칼슘의 양은 폴리머의 총량을 기준으로 범위 약 8 중량% 내지 약 25 중량%, 및 바람직하게는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%의 범위이다.

또한, 예를 들어, 상기 칼륨 결합능은 폴리머 또는 조성물 특성화를 위해 사용될 수 있다. 이 예에서, 상기 칼륨 결합능은 무게를 재고 대략 300 mg의 폴리머 또는 조성물의 건조 샘플을 40 mL 스크루탑 비알(screw-top vial)로 이동시키고, 그 다음, 계산된 체적의 200 mM KCl 용액을 첨가하여 테스트 물질의 농도 20 mg/mL를 달성함으로써 실험실내에서 수행된다. 비알은 2시간 동안 격렬히 흔들고, 상청액은 0.45  $\mu\text{m}$  필터로 여과하고, 물에서 1:20로 흐석한다. 상청액은 ICP-OES을 통해 칼륨 농도에 대해 분석되고, 상기 칼륨 결합은 하기 식으로 계산된다.

$$\text{칼륨 결합} = \frac{20(\text{희석 인자})}{20 \text{ mg/mL} (\text{샘플 농도})} \times ([\text{K}]_{\text{상청}} - [\text{K}]_{\text{샘플}}) \frac{\text{mmol K}}{\text{g 폴리머}}$$

본 발명의 하나의 측면은 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 약제학적 조성물로 치료가 필요한 동물 대상체의 위장관으로부터 칼륨 이온을 제거하는 방법이다. 가교결합된 양이온교환 폴리머는 일반적으로 높은 총 교환 능력을 갖는다. 총 교환 능력은 mEq/g로 측정된 양이온교환 폴리머에 의해 결합된 양이온의 최대량이다. 폴리머 중 산 그룹의 밀도의 측정에서와 같이 교환 능력이 높을수록 그리고 단위 중량 당 산 그룹이 많을수록, 폴리머의 총 교환 능력은 더 크게 된다.

가교결합된 양이온교환 폴리머, 및 선형 폴리올 및 가교결합된 양이온교환 폴리머를 포함하는 조성물은 또한 일반적으로 칼륨에 대해 고결합능을 갖는다. 특히, 생체내 결합능은 환자에서의 치료 이익과 관련된다. 일반적으로, 더 높은 생체내 결합능으로 인해 치료 효과는 더 명백하게 된다. 그러나, 환자는 양이온교환 폴리머의 투여에 대한 광범위한 반응을 가질 수 있기 때문에, 칼륨에 대한 생체내 결합능의 측정은 샘플 그룹에 대해 계산된 평균 생체내 결합능이다. 본 명세서에 사용된 용어 "높은 능력"은 칼륨 약 1.0 mEq 이상 /폴리머 g의 평균 생체내 결합을 포함한다.

생체내 칼륨 결합능의 하나의 측정은 생체외 인간 흡인물의 사용이다. 이 방법에 대해, 건강한 환자는 소화 모방물로서 식사가 주어지고, 그 다음, 유미즙(chyme)의 분취량은 소장의 루멘(lumen) 및 장의 다른 부분에 위치한 튜브를 사용하여 샘플링된다. 예를 들어, 보통 대상체는 이중 루멘 폴리비닐 튜브로 판에 삽입되고, 수은 가중된 백(bag)은 튜브의 말단에 부착되어 튜브의 소장으로의 운동을 편리하게 한다. 이중 루멘 튜브의 하나의 흡입 구멍은 배에 위치하고, 다른 구멍은 (상부 공장(upper jejunum)에 있는) 현수인대(Ligament of Treitz)에 위치한다. 형광투시법의 사용으로 위치를 정한다. 튜브가 위치한 후, 550 mL의 액체 표준테스트 식사(마카, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) - 2 g/550mL가 보충됨)는 위 개구(gastric aperture)을 통해 22 mL/분의 속도로 위에 주입된다. 전체 식사가 위치 도달하는데는 약 25분이 필요하다. 이 소화 속도는 보통 식사를 먹는데 필요한 시간의 길이를 시뮬레이션한 것이다. 공장 유미즙(jejunal chyme)은 루멘이 현수인대에 위치한 튜브로부터 흡입된다. 이 유체는 2시간 30분 동안 30분의 간격으로 계속해서 수집된다. 이 과정의 결과, 혼합되고, 체적 측정되고 동결건조된 5개의 시료를 얻는다.

상기 칼륨 결합 절차는 비(non)간접 완충용액 실험으로 하기에 기재된 것과 동일하고, 단, 생체외 흡인 액체는 적당한 양의 탈이오수 내에서 동결건조된 물질을 재구성한 후에) 사용된다. 생체외 흡인물(VA) 내의 결합능은

폴리머 유무의 흡인물 내의 칼륨의 농도로부터 계산된다. 일부 구체예에서, 인간 위장 흡인물의 평균 생체외 칼륨 결합능은 약 0.7 mEq/g 이상의 폴리머일 수 있다. 더 구체적으로는, 인간 위장 흡인물의 생체외 칼륨 결합능은 약 0.8 mEq/g 이상, 더욱 특히 약 1.0 mEq/g 이상, 더욱 더 특히 약 1.2 mEq/g 이상, 및 가장 특히 약 1.5 mEq/g 이상이다.

칼륨에 대한 생체내 결합능의 또 다른 측정은 특정 pH에서 비(non)간접 환경 또는 간접 환경에서 칼륨에 대한 실험실내 결합능이다. 비(non)간접 환경에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머는 유일한 양이온으로서 칼륨 이온을 갖는 용액에 위치한다. 이 용액은 바람직하게는 적절한 GI 생리적 pH (예를 들어, 약 6.5)에서이다. 비(non)간접 환경에서 칼륨에 대한 실험실내 결합능은 양이온에 대한 총 결합능의 측정이다.

또한, 간접 환경에서, 환경은 위장관 내의 전형적인 농도에 관련된 농도에서 및 생리적 pH (예를 들어, 약 6.5)에서 양이온을 함유한다. 간접 환경에서, 폴리머 또는 약제학적 조성물이 칼륨 이온에 대한 선택적 결합을 나타내는 것이 바람직하다.

일부 구체예에서, 실험실내 칼륨 결합능은 약 5.5 이상의 pH를 갖는 용액에서 측정된다. 다양한 구체예에서, 약 5.5 이상의 pH에서의 실험실내 칼륨 결합능은 6 mEq/g이상의 폴리머이다. 약 5.5 이상의 pH에서의 특정 범위의 실험실내 칼륨 결합능 약 6 mEq 내지 약 12 mEq/g의 폴리머이다. 바람직하게는 약 5.5 이상의 pH에서의 실험실내 칼륨 결합능은 약 6 mEq/g 이상, 더욱 특히 약 7 mEq/g 이상, 및 더욱 더 특히 약 8 mEq/g 이상이다.

폴리머의 더 높은 능력은 약제학적 조성물의 투여를 더 낮은 복용량으로 할 수 있다. 전형적으로 원하는 치료 및/또는 예방 이익을 얻기 위해 사용되는 폴리머의 복용량은 약 0.5 g/1일 내지 약 60 g/1일이다. 특정 복용량 범위는 약 5 g/1일 내지 약 60 g/1일, 및 더욱 특히 약 5 g/1일 내지 약 30 g/1일이다. 다양한 투여 프로토콜에서, 복용량은 예를 들어 식사와 함께 약 1일 3회 투여된다. 다른 프로토콜에서, 복용량은 1일 1회 또는 1일 2회 투여된다. 이를 복용량은 만성 또는 급성 투여일 수 있다.

일반적으로, 본 명세서에 기재된 폴리머, 폴리머 입자 및 약제학적 조성물은 상당량의 결합된 칼륨을 보유하고, 구체적으로는, 폴리머에 의해 결합된 칼륨은 대변에서 폴리머의 배설 전에 방출되지 않는다. 본 명세서에 사용된 용어 "상당량"은 전체량의 결합된 칼륨이 배설 전에 유지되는 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다. 충분한 양의 결합된 칼륨이 보유되고, 이로써, 치료 및/또는 예방 이익을 얻는다. 보유될 수 있는 결합된 칼륨의 특정 양은 약 5% 내지 약 100%의 범위이다. 폴리머 또는 약제학적 조성물은 결합된 칼륨의 약 25%, 더욱 특히 약 50%, 더욱 더 특히 약 75% 및 가장 특히 약 100%를 보유해야 한다. 저류(retention)의 기간은, 폴리머 또는 조성물이 치료적으로 사용되고 있는 시간 동안이 일반적이다. 폴리머 또는 조성물이 위장관으로부터 칼륨을 결합하고 제거하기 위해 사용되는 구체예에서, 저류 기간은 위장관에서의 폴리머 또는 조성물의 체료 시간, 더욱 특히 결장에서의 평균 체류 시간이다.

일반적으로, 양이온교환 폴리머 및 폴리머 입자는 위장관으로부터 상당히 흡수되지는 않는다. 양이온교환 폴리머 입자의 크기 분포에 따라, 상당량의 폴리머는 임상적으로 흡수될 수 있다. 더 구체적으로는, 폴리머의 약 90% 이상, 약 95% 이상, 더욱 더 구체적으로는 약 97% 이상, 가장 구체적으로는 약 98% 이상은 흡수되지 않는다.

본 발명의 일부 구체예에서, 본 발명에 사용된 폴리머 및 폴리머 입자는 비제형 형태 (즉, 추가 담체 또는 다른 성분을 함유하지 않음)로 투여될 것이다. 다른 예에서, 폴리머, 안정화 선형 폴리올 및 임의로 물을 함유하는 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같이 투여될 것이다.

본 명세서에 기재된 방법, 폴리머, 폴리머 입자 및 조성물은 환자로부터 칼륨을 제거하는데 적합하고, 여기에서, 환자는 그와 같은 칼륨 제거가 필요하다. 예를 들어, 질환에 의해 야기된 고칼륨혈증 및/또는 어떤 약물의 사용을 경험하는 환자는 칼륨 제거로부터 이익을 얻는다. 또한, 칼륨 저류를 야기하는 제제의 사용을 통해 높은 혈청 칼륨 농도를 진전시킬 위험이 있는 환자는 칼륨 제거가 필요할 수 있다. 본 명세서에 기재된 방법은 높은 혈청 칼륨 수준을 야기하는 지속 조건에 관계없이 이를 환자에 적용가능하다.

고칼륨혈증의 만성 치료에 대한 투약 계획은, 특히 그램(gram) 양으로 복용된 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자, 또는 조성물에 대한 환자의 응낙을 증가시킬 수 있다. 본 발명은 또한 치료가 필요한 동물 대상체로부터 칼륨을 만성적으로 제거하는 방법, 특히 가교결합된 지방족 카복실 폴리머, 바람직하게는 본 명세서에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물인 칼륨 결합제로 고칼륨혈증을 만성적으로 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 및 조성물을 사용할 때, 1일 1회 투약량은 1일 2회 투약

량과 실질적으로 같고, 또한 1일 3회 투약량과 실질적으로 같다는 것을 이제 발견했다. 일반적으로, 1일량의 폴리머 또는 조성물의 1일 1회 또는 1일 2회 투여는 동일한 1일량으로 1일 3회 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 75%의 칼륨 결합능을 갖는다. 더 구체적으로는, 1일량의 폴리머 또는 조성물의 1일 1회 또는 1일 2회 투여는 동일한 1일량으로 1일 3회 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 80, 85, 90 또는 95%의 칼륨 결합능을 갖는다. 더욱 더 구체적으로는, 1일량의 폴리머 또는 조성물의 1일 1회 또는 1일 2회 투여는 동일한 1일량으로 1일 3회 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 80%의 칼륨 결합능을 갖는다. 및 더욱 더 구체적으로는, 1일량의 폴리머 또는 조성물의 1일 1회 또는 1일 2회 투여는 동일한 1일량으로 1일 3회 투여된 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능의 적어도 90%의 칼륨 결합능을 갖는다. 가장 바람직하게는, 1일량의 폴리머 또는 조성물의 1일 1회 또는 1일 2회 투여는 1일 3회 투여된 동일한 1일량으로 동일한 폴리머 또는 조성물의 결합능과 통계적으로 상당히 상이하지 않는 칼륨 결합능을 갖는다.

추가로, 본 발명은 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 유효량 또는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 1일 1회 투여하여 동물 대상체로부터 칼륨을 제거하는 방법에 관한 것이고, 여기에서, 폴리머 또는 조성물을 1일 1회 취하는 대상체의 25% 미만은 경도 또는 중등도의 위장 이상반응을 경험한다. 위장 이상반응은 방귀, 설사, 복통, 변비, 구내염, 메스꺼움 및/또는 구토를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 폴리머 또는 조성물은 1일 2회 투여되고, 폴리머 또는 조성물을 1일 2회 취하는 대상체의 25% 미만은 경도 또는 중등도의 위장 이상반응을 경험한다. 일부 예에서, 폴리머 또는 조성물을 1일 1회 또는 1일 2회 취하는 대상체는 심각한 위장 이상반응을 경험하지 않는다. 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 약제학적 조성물은 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일량 또는 조성물에 비해서 약 50% 이상의 내성을 갖는다. 예를 들어, 1일 3회의 폴리머 투여를 잘 견디는 모든 2명의 환자에 대해, 1일 1회 또는 1일 2회의 폴리머 투여를 잘 견디는 적어도 하나의 환자가 있다. 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 약제학적 조성물은 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일량 또는 조성물에 비해서 약 75% 이상의 내성을 갖는다. 또한, 1일 1회 또는 1일 2회 투여된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일량 또는 조성물에 비해서 약 85% 이상의 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다. 또한, 1일 1회 또는 1일 2회 투여된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일량 또는 조성물에 비해서 약 95% 이상의 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다. 또한, 1일 1회 또는 1일 2회 투여된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물이 1일 3회 투여된 동일한 폴리머의 동일한 1일량 또는 조성물과 거의 실질적으로 동일한 내성을 갖는다는 것이 본 발명의 특징이다.

다른 구체예에서, 본 발명은 치료가 필요한 동물 대상체의 위장관으로부터 칼륨을 제공하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 유효량의 어떤 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자, 약제학적 조성물, 또는 본 명세서에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 선형 폴리올을 포함하는 조성물을 1일 1회 또는 1일 2회 대상체에게 투여하는 것을 포함하고, 여기에서, 상기 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물은 실질적 동일량의 동일한 폴리머 또는 조성물을 1일 3회 투여하는 만큼 잘 견딘다. 일부 예에서, 대상체는 고칼륨혈증을 경험하고 있고, 따라서 상기 방법은 고칼륨혈증을 치료한다. 다른 예에서, 상기 방법은 혈청 칼륨을 낮춘다. 특정 구체예에서, 칼륨 폴리머는 가교결합된 지방족 카복실 폴리머이다.

본 발명의 조성물 및/또는 방법은 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 유효량 또는 약 10 중량% 내지 약 40 중량%의 선형 폴리올을 포함하는 조성물을 포함하고, 이 조성물은 선형 폴리올을 함유하지 않는 동일한 조성물의 동일한 복용량 및 동일한 투여 빈도에 비해서 치료가 필요한 동물 대상체로부터 약 5% 초과의 칼륨을 추출한다. 더 구체적으로는, 조성물 및/또는 방법은 선형 폴리올을 함유하지 않는 동일한 조성물의 동일한 복용량 및 동일한 투여 빈도에 비해서 치료가 필요한 동물 대상체로부터 약 10% 초과의 칼륨을 추출하는 본 발명의 조성물을 포함한다. 그리고, 더욱 더 구체적으로는, 조성물 및/또는 방법은 선형 폴리올을 포함하지 않는 다른 동일한 조성물의 동일한 복용량 및 동일한 투여 빈도에 비해서 치료가 필요한 동물 대상체로부터 약 15% 또는 약 20% 초과의 칼륨을 추출하는 본 발명의 조성물을 포함한다.

필요하다면, 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자, 약제학적 조성물, 또는 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 선형 폴리올을 포함하는 조성물은 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물과 함께 투여될 수 있는 치료제의 선택은 치료된 상태에 부분적으로 달려있을 것이다.

또한, 만성 신장병 및/또는 울혈성 심부전을 앓고 있는 환자가 칼륨 제거가 특히 필요할 수 있는 것은, 이들 상태를 치료하기 위한 사용되는 제제는 이들 환자의 유의 모집단에서 칼륨 저류를 야기할 수 있기 때문이다. 이들 환자에 대해, 감소된 신장 칼륨 배설은 신부전 (특히 감소된 사구체 여과율과 함께)으로부터 생기고, 이 신부전

은 칼륨 배설을 방해하는 약물의 소화와 종종 연관되며, 이 약물은 예는 칼륨 보존성 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEs), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARBs), 차단제, 레닌 억제제, 알도스테론 신타아제 억제제, 비스테로이드 항염증성 약물, 헤파린, 또는 트리메토프림이다. 예를 들어, 만성 신장병을 앓고 있는 환자는 질환의 진행을 느리게 할 다양한 제제가 처방될 수 있고; 이 목적을 위해, 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEs), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARBs), 및 알도스테론 길항제가 공통적으로 처방된다. 이들 치료 계획에서, 안지오텐신 전환 효소 억제제는 캡토프릴(captopril), 조페노프릴(zofenopril), 에날라프릴(enalapril), 라미프릴(ramipril), 퀴나프릴(quinapril), 페린도프릴(perindopril), 리시노프릴(lisinopril), 베나지프릴(benazipril), 포시노프릴(fosinopril), 또는 이들의 조합이고, 안지오텐신 수용체 차단제는 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 발사르탄(valsartan), 또는 이들의 조합이고, 레닌 억제제는 알리스키렌(aliskiren)이다. 알도스테론 길항제는 또한 칼륨 저류를 야기할 수 있다. 따라서, 이들 치료가 필요한 환자가 신체로부터 칼륨을 제거하는 제제로 또한 치료되는 것이 유익할 수 있다. 전형적으로 처방된 알도스테론 길항제는 스피로놀락톤(Spirotonolactone), 에플레레논(eplerenone) 등이다.

어떤 특정 구체예에서, 본 명세서에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물은 만성 상태를 치료하기 위해 주기적으로 투여될 수 있다. 전형적으로, 그와 같은 치료는, 고칼륨혈증을 야기할 수 있는 약물, 예컨대 칼륨 보존성 이뇨제, ACEs, ARBs, 알도스테론 길항제,  $\beta$ -차단제, 레닌 억제제, 비스테로이드 항염증성 약물, 헤파린, 트리메토프림, 또는 이들의 조합의 사용을 환자가 계속할 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 폴리머 조성물의 사용으로, 상기의 막을 사용할 수 없는 환자 모집단이 그와 같은 약물을 사용할 수 있게 할 것이다.

어떤 사용 상황에서, 사용된 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 폴리머 입자는 약 5 mEq미만의 칼륨/1일, 또는 범위 약 5 mEq 내지 약 60 mEq의 칼륨/1일을 제거할 수 있는 것이다.

어떤 다른 구체예에서, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은, 예를 들어 과잉 섭취의 칼륨에 의해 야기될 때, 치료가 필요한 환자의 고칼륨혈증의 치료에 사용된다. 과잉 칼륨 섭취만이 고칼륨혈증의 비공통적 이유이다. 더욱 종종, 고칼륨혈증은 칼륨의 세포내 이동 또는 신장 칼륨 배설에 대한 손상된 기작을 갖는 환자의 무차별적 칼륨 소비에 의해 야기된다.

본 발명에서, 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 가교결합된 양이온교환 폴리머 및 선형 폴리올을 포함하는 조성물은 다른 활성 약제학적 제제와 함께 투여될 수 있다. 이 공-투여는 동일한 투약 형태, 별도 투약 형태의 동시 투여, 및 별도 투여에서 2종의 제제의 동시 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 고칼륨혈증의 투여에 대해, 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 조성물은 고칼륨혈증을 야기하는 약물과 공-투여될 있고, 이 약물의 예는 칼륨 보존성 이뇨제, 안지오텐신 전환 효소 억제제 (ACEs), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARBs), 차단제, 레닌 억제제, 비스테로이드 항염증성 약물, 헤파린, 또는 트리메토프림이다. 특히, 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 조성물은 ACEs (예를 들어, 캡토프릴(captopril), 조페노프릴(zofenopril), 에날라프릴(enalapril), 라미프릴(ramipril), 퀴나프릴(quinapril), 페린도프릴(perindopril), 리시노프릴(lisinopril), 베나지프릴(benazipril), 및 포시노프릴(fosinopril)), ARBs (예를 들어, 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan), 이르베사르탄(irbesartan), 로사르탄(losartan), 올메사르탄(olmesartan), 텔미사르탄(telmisartan), 및 발사르탄(valsartan)) 및 레닌 억제제 (예를 들어, 알리스키렌(aliskiren))와 공-투여될 수 있다. 특정 구체예에서, 제제는 동시에 투여되고, 여기에서, 제제 둘 모두는 별도 조성물에서 존재한다. 다른 구체예에서, 제제는 별도 시간으로 (즉, 순차적으로) 투여된다.

본 명세서에 사용된 용어 "치료하는"은 치료 이익을 달성하는 것을 포함한다. 치료 이익이란 치료될 근원적인 장애의 박멸, 개선, 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, 고칼륨혈증 환자에서, 치료 이익은 근원적인 고칼륨혈증의 박멸 또는 개선을 포함한다. 또한, 치료 이익은, 개선이 환자에서 관찰되고, 그럼에도 불구하고 환자가 근원적인 장애에 여전히 시달릴 수 있도록 근원적인 장애와 연관된 생리적 증상 중 하나 이상의 박멸, 개선, 또는 예방으로 달성된다. 예를 들어, 칼륨 결합 폴리머의, 고칼륨혈증을 경험하는 환자에의 투여는 환자의 혈청 칼륨 수준이 감소될 때뿐만 아니라 개선은 신부전과 같은 어떤 고칼륨혈증을 수반하는 다른 장애에 대하여 환자에서 관찰될 때에도 치료 이익을 제공한다. 일부 치료 계획에서, 본 발명의 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물은, 고칼륨혈증의 진단이 이루어질 수 있을 때에도, 고칼륨혈증을 발달시키는 위험이 있는 환자 또는 고칼륨혈증의 생리적 증상의 하나 이상을 보고하는 환자에 투여될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 가교결합된 양이온교환 폴리머 또는 폴리머 입자가 유효량, 즉, 치료 또는 예방

이익을 달성하는데 효과적인 양으로 존재하는 조성물을 포함한다. 특정 적용에 효과적인 실제 양은 환자 (예를 들어, 연령, 중량 등), 치료될 상태, 및 투여 경로에 좌우될 것이다. 유효량의 결정은, 특히 본 명세서에 비추어 당업자의 능력 내이다. 사용하기 위한 효과적인 양은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간의 복용량은 동물에 효과적인 것으로 발견된 위장 농도를 달성하도록 제형될 수 있다.

본 명세서에 기재된 폴리머, 폴리머 입자 및 조성물은 음식 생성물 및/또는 음식 첨가물로서 사용될 수 있다. 소비 전에 또는 포장 동안에 음식에 첨가될 수 있다. 폴리머, 폴리머 입자 및 조성물은 칼륨 수준을 낮게 하기 위해 사료로 또한 사용될 수 있고, 물 분비를 낮게 하기 위해 돼지 및 가금류의 사료로 바람직하다.

본 명세서에 기재된 가교결합된 양이온교환 폴리머, 폴리머 입자 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 또는 조성물은 다양한 경로 또는 투여 방식을 사용하여 환자에 전달될 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구, 장 또는 직장이다. 직장 투여 경로는 당업자에 공지되어 있다. 장 투여 경로는, 예를 들어, 위장관 또는 기문 (stoma)을 통해 위장관의 체절에의 직접적인 투여를 의미한다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구이다.

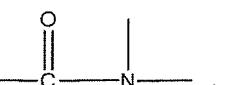
폴리머, 폴리머 입자 (또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염)은 자체로 또는 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있고, 여기에서, 상기 활성 화합물(들)은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합된다. 본 발명에 따라 사용하기 위한 약제학적 조성물은 담체, 회석제, 및 생리적으로 사용될 수 있는 제제로 활성 화합물을 가공하는 것을 편리하게 하는 보조약을 포함하는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 사용하여 종래의 방식으로 제형될 수 있다. 적당한 조성물은 선택된 투여 경로에 좌우된다.

경구 투여에 대해, 본 발명의 폴리머, 폴리머 입자 또는 조성물은 폴리머 또는 조성물을 본 기술분야에 공지된 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합하여 쉽게 제형될 수 있다. 그와 같은 부형제는, 치료될 환자에 의한 경구 소화에 대해 정제, 알약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬리리, 서스펜션, 웨이프 등으로 본 발명의 조성물을 제형할 수 있다. 하나의 구체예에서, 경구 조성물은 장코팅(enteric coating)을 하지 않는다. 경구용 약제학적 제제는 고형 부형제로서 얻을 수 있고, 정제 또는 당의정 코아(dragee core)을 얻기 위해, 필요에 따라 적합한 보조약을 첨가하 후에, 임의로 수득한 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을 가공한다. 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예컨대 락토오스 또는 수크로오스 포함 당; 셀룰로오스 제제, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 겉 트라가칸쓰(gum tragacanth), 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP); 및 본 기술분야에 공지된 다양한 풍미제이다. 필요에 따라, 붕해제가 첨가될 수 있고, 그 예는 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대 나트륨 알기네이트이다.

다양한 구체예에서, 활성 성분 (예를 들어, 폴리머)는 약 20 중량% 초과, 더욱 특히 약 40 중량% 초과, 더욱 더 특히 약 50 중량% 초과, 가장 특히 약 60 중량% 초과의 경구 투약 형태를 구성하고, 나머지는 적합한 부형제(들)을 포함한다. 물 및 선형 폴리올을 함유하는 조성물에서, 폴리머는 바람직하게는 약 20 중량% 초과, 더욱 특히 약 40 중량% 초과, 더욱 더 특히 약 50 중량% 초과의 경구 투약 형태를 구성한다.

일부 구체예에서, 약제학적 조성물은 액체 조성물의 형태이다. 다양한 구체예에서, 약제학적 조성물은 적합한 액체 부형제에 분산된 가교결합된 양이온교환 폴리머를 함유한다. 적합한 액체 부형제는 본 기술분야에 공지되어 있다; 참조, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences.

달리 지시되지 않으면, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 본 명세서에 기재된 알킬 그룹은 1 내지 20개의 탄소 원자 및 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 임의 치환된 선형 포화 1가 탄화수소 라디칼이고, 또는 3 내지 20개의 탄소 원자, 및 바람직하게는 3 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 임의 치환된 분지된 포화 1가 탄화수소 라디칼이다. 비치환된 알킬 그룹의 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.



용어 "아미드 잔기"는, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 적어도 하나의 아미드 결합 (즉,  $-C(=O)-NH-CH_2-p-NH-C(=O)-$ ), 예컨대  $-C(=O)-NR_A-R_C-NR_B-C(=O)-$ 을 포함하는 2가 (즉, 2관능성) 그룹을 나타내고, 상기 식에서,  $R_A$  및  $R_B$ 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고,  $R_C$ 는 알킬렌이다. 예를 들어, 아미드 잔기는  $-C(=O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(=O)-$ 일 수 있고, 여기에서,  $p$ 는 1 내지 8의 정수이다.

용어 "아릴"은, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 본 명세서에 사용된 바와 같이, 임의 치환된 1가 방향족

탄화수소 라디칼, 바람직하게는 고리부에 6 내지 12개의 탄소를 함유하는 1가 모노시클릭 또는 바이시클릭 그룹, 예컨대 페닐, 비페닐, 나프틸, 치환된 페닐, 치환된 비페닐 또는 치환된 나프틸을 나타낸다. 페닐 및 치환된 페닐은 더욱 바람직한 아릴 그룹이다. 용어 "아릴"은 또한 헤테로아릴을 포함한다.

용어 "카복실산 그룹", "카복실" 또는 "카복실"은 1가 라디칼  $-C(O)OH$ 을 나타낸다. pH 조건에 따라, 1가 라디칼은 형태  $-C(O)O^- Q^+$  일 수 있고, 여기에서,  $Q^+$ 는 양이온 (예를 들어, 나트륨)이고, 또는 아주 근접한 1가 라디칼 중 2개는 2가 양이온  $Q^{2+}$  (예를 들어, 칼슘, 마그네슘)과 결합할 수 있고, 또는 이들 1가 라디칼 및  $-C(O)OH$ 의 조합이 존재한다.

용어 "시클로알킬"은, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 하나의 고리에 3 내지 8개의 탄소 원자 및 다중 고리 그룹에 20개 이하의 탄소 원자를 함유하는 임의로 임의 치환된 시클릭 포화 1가 브릿지된(bridged) 또는 비브릿지된(non-bridged) 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 예시적인 비치환된 시클로알킬 그룹은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 아다만틸, 노르보르닐 등을 포함한다.

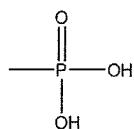
용어 "-엔"은, 접미사로서 또는 다른 그룹의 일부로서 사용된 바와 같이, 수소 원자가 그룹의 2개의 말단 탄소 각각으로부터, 또는 그룹이 시클릭이면, 고리 내의 2개의 상이한 탄소 원자 각각으로부터 제거된 2가 라디칼을 나타낸다. 예를 들어, 알킬렌은 2가 알킬 그룹, 예컨대 메틸렌 ( $-CH_2-$ ) 또는 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ )을 나타내고, 아릴렌은 2가 아릴 그룹, 예컨대 o-페닐렌, m-페닐렌, 또는 p-페닐렌을 나타낸다.

용어 "에테르 잔기"는, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 적어도 하나의 에테르 결합 (즉,  $-O-$ )를 포함하는 2가 (즉, 2관능성) 그룹을 나타낸다. 예를 들어, 본 명세서에 정의된 바와 같은 화학식 3 또는 33에서, 에테르 잔기는  $-R_AOR_B-$  또는  $-R_AOR_COR_B-$  일 수 있고, 상기 식에서,  $R_A$ ,  $R_B$  및  $R_C$ 는 독립적으로 알킬렌이다.

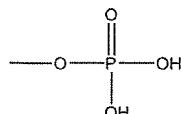
용어 "헤테로아릴"은, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 본 명세서에 사용된 바와 같이, 5 내지 10개의 고리 원자의 임의 치환된 1가 모노시클릭 또는 바이시클릭 방향족 라디칼을 나타내고, 여기에서, 하나 이상, 바람직하게는 1개, 2개 또는 3개의 고리 원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 잔류 고리 원자는 탄소이다. 예시적인 헤테로아릴 잔기는 벤조푸라닐, 벤조[d]티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴놀리닐, 티오페닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 퀴놀리닐, 푸라닐, 티아졸릴, 피리디닐, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 옥사졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

용어 "헤테로시클로"는, 단독으로 또는 다른 그룹의 일부로서 본 명세서에 사용된 바와 같이, 4 내지 8개의 고리 원자의 포화 또는 불포화 1가 모노시클릭 그룹을 나타내고, 여기에서, 1개 또는 2개의 고리 원자는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 헤�테로원자(들)이고, 잔류 고리 원자는 탄소 원자이다. 추가로, 헤테로시클릭 고리는 페닐 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있고, 단, 전체 헤테로시클릭 고리는 완전히 방향족인 것은 아니다. 예시적인 헤�테로시클로 그룹은 상기 기재의 헤�테로아릴 그룹, 피롤리디노, 피페리디노, 모폴리노, 피페라지노 등을 포함한다.

용어 "탄화수소"는, 본 명세서에 사용된 바와 같이, 탄소 및 수소 원소로 배타적으로 구성된 화합물 또는 라디칼을 나타낸다.



용어 "포스폰" 또는 "포스포닐"은 1가 라디칼



용어 "포스포르" 또는 "포스포릴"은 1가 라디칼

용어 "보호된"은, 다른 그룹의 일부로서 본 명세서에 사용된 바와 같이, 화합물의 보호된 그룹에서 반응을 차단하고, 한편 화합물의 다른 치환기를 방해하지 않도록 충분히 완만한 조건 하에서 쉽게 제거될 수 있는 그룹을 나타낸다. 예를 들어, 보호된 카복실산 그룹  $-C(O)OP_g$  또는 보호된 포스포르 산 그룹  $-OP(O)(OH)OP_g$  또는 보호된 포스폰 산 그룹  $-P(O)(OH)OP_g$  각각은 산 그룹의 산소와 연관된 보호 그룹  $P_g$ 을 가지며, 여기에서,  $P_g$ 는 알킬 (예를 들어, 메틸, 애틸, 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(TBDS) 등일 수 있다. 다양한 보호그룹 및 이의 합성은 하기에서 발견될 수 있다: "Protective Groups in Organic Synthesis"(T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999). 용어 "보호된"이, 가능한 보호된 그룹의 목록을 도입할 때, 그 용어는 모든 수의 그 그룹에 적용되는 것으로 의도된다. 즉, 문구 "보호된 카복실, 포스폰 또는 포스포르"는 "보호된 카복실, 보호된 포스폰 또는 보호된 포스포르"로서 해석된다. 마찬가지로, 문구 "임의 보호된 카복실, 포스포르 또는 포스폰"은 "임의 보호된 카복실, 임의 보호된 포스폰 또는 임의 보호된 포스포르"으로서 해석된다.

"치환된 아릴", "치환된 알킬" 등에서와 같이 용어 "치환된"은, 본 그룹(즉, 그 용어를 뒤따르는 알킬, 아릴 또는 다른 그룹)에서, 탄소 원자에 결합된 적어도 하나의 수소 원자가 하기로 치환되는 것을 의미한다: 하나 이상의 치환기 그룹, 예컨대 히드록시(-OH), 알킬티오, 포스피노, 아미도(-CON(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>), 여기에서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 아릴이다), 아미노(-N(R<sub>A</sub>)(R<sub>B</sub>)(여기에서, R<sub>A</sub> 및 R<sub>B</sub>는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴이다), 할로(플루오로, 클로로, 브로모, 또는 아이오도), 실릴, 니트로(-NO<sub>2</sub>), 에테르(-OR<sub>A</sub>, 여기에서, R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴이다), 에스테르(-OC(O)R<sub>A</sub>, 상기 식에서, R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴이다), 케토(-C(O)R<sub>A</sub>, 여기에서, R<sub>A</sub>는 알킬 또는 아릴이다), 헤테로시클로 등. 용어 "치환된"가 가능한 치환된 그룹의 목록을 도입할 때, 그 용어는 모든 수의 그 그룹에 적용되는 것으로 의도된다. 즉, 문구 "임의 치환된 알킬 또는 아릴"은 "임의 치환된 알킬 또는 임의 치환된 아릴"로서 해석된다.

본 발명의 상세히 기재하였기 때문에, 변형 및 변화는 첨부되는 특허청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 가능하는 것은 명백할 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052]

실시예

[0053]

하기의 비한정적인 실시예들은 본 발명을 보다 설명하기 위해 제공된다.

[0054]

**실시예 1-5의 물질.** 메틸 2-플루오로아크릴레이트(MeFA; SynQuest Labs)는 0.2 중량%의 하이드로퀴논을 함유하였고, 사용 전 진공 희석되었다. 디비닐벤젠(DVB; Aldrich)은 공업용 급(technical grade), 80%, 이성질체 혼합물이었다. 1,7-옥타디엔(ODE 98%; Aldrich), 라우로일 페온사이드(LPO 99%; ACROS Organics), 폴리비닐 알콜(PVA 일반 분자량 85,000-146,000, 87-89% 수화됨; Aldrich), 염화나트륨(NaCl; Aldrich), 인산나트륨 이염기 칠수화물(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O; Aldrich), 및 인산나트륨 일염기 일수화물(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O; Aldrich)은 입수한 상태로 사용하였다.

[0055]

실시예 1: 가교결합 단량체로서의 DVB

[0056]

테프론 패들(Teflon paddle) 및 수냉식 응축기(water condenser)를 갖는 오버헤드 기계식 교반기(overhead mechanical stirrer)가 장착된 1L 3구(three-neck) 몰튼 타입(Morton-type) 등근 바닥 플라스크에서 중합을 수행하였다. MeFA(54g), DVB(6g) 및 LPO(0.6g)을 혼합하여 유기상을 제조하고, PVA(3g) 및 NaCl(11.25g)를 물에 용해시켜 수성상을 제조하였다. 그리고 나서, 상기 유기상 및 수성상을 플라스크에서 혼합하고 질소 하에서 300 rpm에서 교반하였다. 플라스크를 70°C 오일 수조에 3시간 동안 침지한 다음 상온으로 냉각하였다. 반응 중 내부 온도는 약 65°C였다. 고체 산물을 물로 세척하고 상등 용액을 데칸트(decant)하여 회수하였다. 흰색 고체를 냉동 건조하여, 전조된 고체 polyMeFA 입자(또는 비드)(56.15g, 94%)를 수득하였다.

[0057]

상기 중합과 같은 설정으로 가수분해를 수행하였다. 위에서 얻은 polyMeFA 입자(48.93g)를 KOH 용액(500g, 10중량%)에 혼탁하고 300 rpm에서 교반하였다. 상기 혼합물을 95°C 오일 수조에서 20시간 동안 가열하고 상온으로 냉각하였다. 고체 산물을 물로 세척하고 상등 용액을 데칸트하여 회수하였다. 냉동 건조 후, 폴리 플루오로아크릴산(polyFAA) 입자(48.54g, 82%)를 수득하였다. 이를 입자는 비드의 형태였다.

[0058]

실시예 2: 2개 가교결합 단량체를 이용한 폴리머 합성

[0059]

실시예 1과 실질적으로 동일한 방식으로 다중 혼탁 중합(multiple suspension polymerization)을 수행하였다. 합성 조건 및 결과는 도 3에 요약되어 있다. 실시예 1과 대비하여, 시험한 모든 비율에서 2차 가교제로 ODE를 첨가한 경우 가수분해 단계 후 수율이 증가하였다. 그러므로, polyFAA 비드 합성의 전체 수율이 90%를 초과하는 수준까지 개선되었다.

[표 3]

Exp #	수성상				유기상				수율				BC mmol/g
	원증용액	NaCl	polymz	polymz	MeFA wt.%	DVB wt.%	ODE wt.%	Susp.	Hydro.	전체	평균비		
Comp 1	없음	3.75%	nm	4.00	95	5	0	98%	64%	63%	2.66	9.59	
Comp 2	없음	3.75%	nm	3.90	90	10	0	94%	82%	77%	1.52	8.72	
Comp 3	없음	3.75%	nm	3.50	80	20	0	89%	90%	80%	1.01	5.96	
Ex 789	없음	3.75%	5.10	3.50	95%	100%	95%	100%	95%	100%	1.58	8.70	
Ex 792	0.25%	3.50%	8.30	3.95	94%	100%	94%	100%	94%	100%	1.49	8.75	
Ex 793	0.50%	3.25%	8.45	3.28	96%	95%	89%	96%	1.44	8.62	8.75		
Ex 803	0.50%	3.25%	nm	90	8	2	nm	92%	nm	92%	nm	nm	
Ex 811	0.50%	3.25%	7.25	5.05	nm	nm	93%	nm	88%	nm	nm	nm	
Ex 815	0.75%	2.50%	7.24	5.26	nm	nm	94%	nm	87%	nm	nm	nm	
Ex 816	0.75%	2.50%	7.16	4.62	nm	nm	94%	nm	82%	nm	nm	nm	
Ex 814	1.00%	0.00%	7.66	5.51	응집률				nm	nm	nm	nm	
Ex 794	없음	3.75%	5.78	nm	95%	100%	95%	100%	1.57	9.25	8.70	8.70	
Ex 803	0.50%	3.25%	5.17	3.94	90	5	5	nm	95%	144	8.70	8.70	
Ex 812	0.50%	3.25%	7.00	5.23	nm	nm	95%	nm	151	8.70	nm	nm	
Ex 801	없음	3.75%	5.18	3.11	90	2	8	93%	100%	93%	1.80	9.05	
Ex 806	0.50%	3.25%	7.00	5.44	nm	nm	94%	nm	94%	1.67	8.21	8.21	
Ex 796	없음	3.75%	nm	90	0	10	87%	98%	85%	2.34	9.87	9.87	
Ex 800	0.50%	3.25%	8.24	4.93	90	0	10	92%	95%	87%	2.51	9.46	
Ex 802	0.50%	3.25%	8.27	5.44	85	0	15	88%	95%	84%	2.33	8.98	

각주: (1) 원증용액:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ; (2) 풍문비 염 환태를 사용하여 증정; (3) BC: 결합 수용액, 100mM KOH 용액에서 H 환태를 사용하여 증정; (4) Ex 816에서, 200ppm  $\text{NaNO}_2$ 를 수성상에서 첨가한다; (5) nm는 측정되지 않았음을 의미한다; (6) polymz는 중합률을 의미한다; (7) Susp은 세스펜션을 의미한다; (8) Hydro는 가수분해를 의미한다.

[0060]

[0061]

실시예 3-5: DVB/ODE를 이용한 FAA 비드의 합성

[0062]

실시예 3-5의 폴리머를 하기와 같이 제조하였다. 테프론 패들 및 수냉식 응축기를 갖는 오버헤드 기계식 교반기가 장착된 1L 3구 몰튼 타입 등근 바닥 플라스크에서 중합을 수행하였다. MeFA, DVB, ODE 및 LPO(0.6g)를 혼합하여 유기상을 제조하였고, PVA(3g) 및 NaCl(11.25g)을 물(285.75g)에 용해시켜 수성상을 제조하였다. 그리고 나서, 상기 유기상 및 수성상을 플라스크에서 혼합하고 질소하에서 300 rpm에서 교반하였다. 플라스크를 70°C 오일 수조에 5시간 동안 침지한 다음 상온으로 냉각하였다. 반응 중 내부 온도는 약 65°C였다. 고체 산물을 물로 세척하고 여과에 의해 회수하였다. 흰색 고체를 냉동 건조하여, 건조된 고체 polyMeFA 비드를 수득하였다.

[0063]

상기 중합과 같은 설정으로 가수분해를 수행하였다. 상기 중합 반응으로부터 얻은 polyMeFA 비드를 NaOH 용액(400g, 10중량%)에 혼탁하고 200 rpm에서 교반하였다. 상기 혼합물을 95°C 오일 수조에서 20시간 동안 가열하고 상온으로 냉각하였다. 고체 산물을 물로 세척하고 여과에 의해 회수하였다. 냉동 건조 후, polyFAA 비드를 수득하였다. 상기 합성 조건 및 선정된 특성이 하기에 요약되어 있다:

Exp #	유기상				가수분해			수율		
	MeFA A (g)	DV B (g)	OD E (g)	MeFA wt.-%	DV B wt.	OD E wt.	polyMeF A (g)	Susp. (g), %	Hydro. (g), %	
3	54	4.8	1.2	90	8	2	40.26	56.74, 95%	43.16, 100%	
4	54	3	3	90	5	5	39.17	56.91, 95%	42.31, 100%	
5	54	1.2	4.8	90	2	8	38.23	55.94, 93%	41.62, 100%	

[0064]

[0065] (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 공폴리머를 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성의 가교 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 공폴리머를 생성함으로써, 실시예 4의 칼슘 형태의 polyFAA 비드를 제조하였다. 칼슘 이온 교환 후, Ca(polyFAA) 최종 산물을 에탄올 및 물로 세척하였다.

[0066] 실시예 6: Ca(polyFAA) 및 안정화 폴리올을 갖는 조성물의 제조 및 상기 조성물의 보관 중 안정성 시험

[0067] 조성물 제조: 자석 교반기 및 질소 유입 어댑터(inlet adapter)가 장착된 500 mL 3-구 동근 바닥 플라스크에 D-솔비톨(60g ; 0.3 moles)을 채운 다음, 240 g의 물을 채웠다. 맑은 용액이 얻어질 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 실시예 4에 기재된 방법에 의해 제조된 Ca(polyFAA)(30g) 일부를 상기 솔비톨 용액에 첨가하고 얻어진 슬러리를 상온(20~25°C)에서 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 감압하에서 목적하는 수분 함량으로 건조하였다. 고체(35.1 g)의 당알콜 함량, 건조감량(loss on drying, LOD), 및 칼슘 함량을 분석하였다. 이 동일한 시료 제조 기법을 다른 조성물에 사용하였고, 여러가지 D-솔비톨 농도, 혼합 및 건조 시간의 구체적 세부사항은 표 4에 제시된 바와 같다.

[0068] 앞서 논의된 바와 같이 제조된 시료를 표 5-14에 열거된 온도 및 시간에서 보관하였다. 5°C 및 주위 온도에 보관된 시료들의 경우, 시료를 바이알에 옮기고 이를 밀폐(Sure-Seal) 봉지에 넣어 밀봉한 다음, 건조제(황산칼슘)와 함께 제2 밀폐 봉지에 넣고 밀봉하였다. 더 높은 온도에 있는 시료들의 경우, 시료를 바이알에 넣어 정해진 온도에 보관하였다. 특정 시간(1주, 3주, 5주, 7주 등)에, 보관 중인 시료 중 일부를 빼내어 중량, 수분 함량, LOD 및 유리 유기 불소를 시험하였다. 이들 시험은 상기 명세서에 설명된 바와 같이 수행하였다. 하기 표 5-14에 나타난 불소 농도는 물 및 폴리올 중량으로 보정되었다.

[표 4]

샘플 No.	적재에 사용된 소르비톨 농도 (W/W %)	소르비톨 적재 (W/W %)	혼합 시간	건조 방법
6A	2	3.1	1.5h	동결건조
6B	5	7.3	3h	동결건조
6C	10	12.3	3h	동결건조
6D	20	17.2	3h	동결건조
6E	20	18.3	3h	전공 하에서 공기 건조
6F	20	18.3	3h	동결건조
6G	30	22.5	1.5h	전공 하에서 공기 건조
6H	30	22.5	3h	동결건조
6I	45	24.9	3h	전공 하에서 공기 건조
6J	45	24.9	1.5h	동결건조

[0069]

[표 5]

샘플 6A

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5~8°C	0.498	4.80	0.474	2.79	607
	20~25°C					
	40°C					
T = 1 주	5~8°C	0.496	5.72	0.468	3.04	671
	20~25°C					
	40°C					
T = 3 주	5~8°C	0.508	4.99	0.483	3.53	754
	20~25°C					
	40°C					
T = 5 주	5~8°C	0.315	8.06	0.290	4.69	1003
	20~25°C					
	40°C					
T = 7 주	5~8°C	0.513	8.06	0.472	4.6	1006
	20~25°C					
	40°C					

[0070]

[표 6]

샘플 6B

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C					
	20-25°C	0.514	5.34	0.487	1.74	385
	40°C					
T = 1 주	5-8°C	0.537	6.31	0.503	1.99	427
	20-25°C	0.518	6.57	0.484	3.08	686
	40°C	0.52	7.03	0.483	7.03	1569
T = 3 주	5-8°C	0.513	5.21	0.486	2.15	477
	20-25°C	0.501	6.07	0.471	4.3	986
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 5 주	5-8°C	0.5031	5.97	0.473	2.77	632
	20-25°C	0.5092	6.79	0.475	5.17	1175
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 주	5-8°C	0.507	5.97	0.477	2.76	625
	20-25°C	0.508	6.79	0.474	5.67	1291
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 9 주	5-8°C	0.504	5.97	0.474	2.81	640
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

[0071]

[표 7]

샘플 6C

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C					
	20-25°C	0.512	5.98	0.481	1.1	228.7
	40°C					
T = 1 주	5-8°C	0.576	5.98	0.542	1.28	269
	20-25°C	0.506	5.71	0.477	1.88	449
	40°C	0.52	5.63	0.491	4.61	1071
T = 3 주	5-8°C	0.527	6.86	0.491	1.3	302
	20-25°C	0.512	6.56	0.478	2.46	586
	40°C	0.506	6.74	0.472	6.44	1556
T = 5 주	5-8°C	0.5104	7.19	0.474	1.80	433
	20-25°C	0.5118	6.95	0.476	3.29	788
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 주	5-8°C	0.513	7.19	0.476	1.75	420
	20-25°C	0.521	6.95	0.485	3.4	799
	40°C	0.508	6.74	0.474	7.84	1887
T = 9 주	5-8°C	0.527	7.19	0.489	1.81	422
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

[0072]

[표 8]

샘플 6D

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C					
	20-25°C	0.517	7.41	0.479	0.5	126
	40°C					
T = 1 주	5-8°C	0.503	7.52	0.465	0.649	169
	20-25°C	0.534	8.2	0.490	1.03	254
	40°C	0.562	6.95	0.523	2.55	589
T = 3 주	5-8°C	0.525	6.73	0.490	0.659	163
	20-25°C	0.524	6.91	0.488	1.2	297
	40°C	0.514	6.63	0.480	2.75	692
T = 5 주	5-8°C	0.5157	7.08	0.479	0.819	207
	20-25°C	0.5062	7.56	0.468	1.47	379
	40°C	0.5416	8.8	0.494	4.15	1014
T = 7 주	5-8°C	0.525	7.08	0.488	0.809	200
	20-25°C	0.519	7.56	0.480	1.65	415
	40°C	0.524	8.8	0.478	4.56	1152
T = 9 주	5-8°C	0.513	7.56	0.474	0.734	187
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

[0073]

[표 9]

샘플 6E

시점	보관 조건	샘플 Wt (g)	수분 함량 (%)	건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C	0.55	17.00	0.457	0.05	13
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 주	5-8°C	0.504	16.53	0.421	0.04	12
	20-25°C	0.507	16.30	0.424	0.08	23
	40°C	0.507	16.20	0.425	0.75	217
T = 4 주	5-8°C	0.519	16.60	0.433	0.04	11
	20-25°C	0.508	15.60	0.429	0.09	26
	40°C	0.513	13.50	0.444	0.95	262
T = 6 주	5-8°C	0.506	15.34	0.428	0.03	9
	20-25°C	0.511	15.57	0.431	0.05	15
	40°C	0.507	14.72	0.432	1.35	382
T = 8 주	5-8°C	0.514	16.81	0.428	0.04	11
	20-25°C	0.5	16.09	0.420	0.06	17
	40°C	0.511	14.28	0.438	1.36	379
T = 9 주	5-8°C	0.509	17.11	0.422	0.05	15
	20-25°C	0.502	16.00	0.422	0.28	81
	40°C	0.525	15.60	0.443	2.03	561
T = 10 주	5-8°C	0.514	17.19	0.426	0.05	15
	20-25°C	0.524	15.56	0.442	0.31	86
	40°C	0.502	15.10	0.426	2.2	632
T = 12 주	5-8°C	0.503	17.20	0.416	0.26	7
	20-25°C	0.505	15.60	0.426	6.3	181
	40°C	0.514	15.10	0.436	2.46	690

[0074]

[표 10]

샘플 6F

시점	보관 조건	샘플 Wt (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독(ppm)	플루오라이드 농도(ug/g)
T = 0	5-8°C	0.519	6.85	0.483	0.16	39
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 주	5-8°C	0.504	8.08	0.463	0.15	39
	20-25°C	0.557	7.78	0.514	0.58	138
	40°C	0.516	9.55	0.467	1.40	367
T = 4 주	5-8°C	0.533	8.33	0.489	0.16	40
	20-25°C	0.540	7.40	0.500	0.56	137
	40°C	0.510	7.50	0.472	2.25	584
T = 6 주	5-8°C	0.507	7.74	0.468	0.09	23
	20-25°C	0.501	7.14	0.465	0.55	144
	40°C	0.504	7.59	0.466	2.39	628
T = 8 주	5-8°C	0.503	7.88	0.463	0.08	21
	20-25°C	0.502	7.54	0.464	0.53	140
	40°C	0.510	8.59	0.466	2.36	619
T = 9 주	5-8°C	0.509	7.49	0.471	0.33	86
	20-25°C	0.509	7.57	0.470	1.05	273
	40°C	0.492	8.04	0.452	2.61	706
T = 10 주	5-8°C	0.503	7.49	0.465	0.33	87
	20-25°C	0.52	7.57	0.481	1.12	285
	40°C	0.504	8.04	0.463	3.03	800
T = 12 주	5-8°C	0.502	7.49	0.464	2.48	65
	20-25°C	0.504	7.57	0.466	6.82	179
	40°C	0.498	8.04	0.458	4.02	1075

[0075]

[표 11]

샘플 6G

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독(ppm)	플루오라이드 농도(ug/g)
T = 0	5-8°C	0.588	17.5	0.485	0.06	15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 주	5-8°C	0.501	16.7	0.417	0.05	15
	20-25°C	0.532	16.6	0.444	0.07	21
	40°C	0.509	15.8	0.429	0.54	161
T = 4 주	5-8°C	0.506	16.1	0.425	0.02	6
	20-25°C	0.505	15.2	0.428	0.03	9
	40°C	0.523	15.1	0.444	0.613	178
T = 6 주	5-8°C	0.502	15.62	0.424	0.02	6
	20-25°C	0.501	14.39	0.429	0.04	12
	40°C	0.517	14.28	0.443	1.11	323
T = 8 주	5-8°C	0.515	16.32	0.431	0.04	12
	20-25°C	0.512	15.95	0.430	0.04	12
	40°C	0.508	14.46	0.435	1.09	324
T = 9 주	5-8°C	0.5	16.83	0.416	0.03	9
	20-25°C	0.51	15.41	0.431	0.206	62
	40°C	0.503	15.34	0.426	1.43	434
T = 10 주	5-8°C	0.506	16.36	0.423	0.04	12
	20-25°C	0.508	15.82	0.428	0.22	66
	40°C	0.507	15.2	0.430	1.67	501
T = 12 주	5-8°C	0.504	16.36	0.422	0.26	8
	20-25°C	0.501	15.82	0.422	1.8	55
	40°C	0.508	15.2	0.431	1.94	581

[0076]

[표 12]

샘플 6H

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독(ppm)	플루오라이드 농도(ug/g)
T = 0	5-8°C	0.511	7.82	0.471	0.19	50
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 주	5-8°C	0.510	7.07	0.474	0.17	46
	20-25°C	0.544	7.18	0.505	0.40	102
	40°C	0.502	8.16	0.461	1.10	308
T = 4 주	5-8°C	0.538	7.2	0.499	0.20	52
	20-25°C	0.508	6.21	0.476	0.38	103
	40°C	0.501	7.47	0.464	2.03	565
T = 6 주	5-8°C	0.509	6.38	0.477	0.16	44
	20-25°C	0.521	6.91	0.485	0.39	103
	40°C	0.500	7.08	0.465	2.04	566
T = 8 주	5-8°C	0.523	7.16	0.486	0.14	37
	20-25°C	0.530	7.31	0.491	0.31	81
	40°C	0.500	7.67	0.462	1.89	528
T = 9 주	5-8°C	0.531	7.89	0.489	0.35	92
	20-25°C	0.501	7.8	0.462	0.79	221
	40°C	0.518	8.19	0.476	2.41	654
T = 10 주	5-8°C	0.510	7.89	0.470	0.33	90
	20-25°C	0.516	7.80	0.476	0.88	239
	40°C	0.501	8.19	0.460	2.58	724
T = 12 주	5-8°C	0.504	7.89	0.464	2.03	57
	20-25°C	0.502	7.80	0.463	5.75	160
	40°C	0.495	8.19	0.454	3.20	908

[0077]

[표 13]

샘플 6I

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C	0.502	16.1	0.421	<0.07	<15
	20-25°C					
	40°C					
T= 2 주	5-8°C	0.520	16.9	0.432	0.03	9
	20-25°C	0.510	15.8	0.429	0.06	19
	40°C	0.510	14.5	0.436	0.70	214
T = 4 주	5-8°C	0.505	16.2	0.423	0.04	12
	20-25°C	0.519	14.7	0.443	0.03	9
	40°C	0.507	14.5	0.433	0.91	280
T = 6 주	5-8°C	0.513	16.8	0.427	0.02	7
	20-25°C	0.504	14.8	0.429	0.03	9
	40°C	0.554	14.1	0.476	1.09	305
T = 8 주	5-8°C	0.511	16.09	0.429	0.03	9
	20-25°C	0.505	15.58	0.426	0.03	9
	40°C	0.554	14.46	0.474	1.13	317
T = 9 주	5-8°C	0.506	16.69	0.422	0.04	12
	20-25°C	0.516	15.49	0.436	0.22	67
	40°C	0.526	15.07	0.447	1.75	522
T = 10 주	5-8°C	0.509	16.69	0.424	0.04	12
	20-25°C	0.505	15.49	0.427	0.23	72
	40°C	0.517	15.07	0.439	1.74	527
T = 12 주	5-8°C	0.503	16.69	0.419	0.314	9
	20-25°C	0.501	15.49	0.423	1.76	56
	40°C	0.517	15.07	0.439	2.22	674

[0078]

[표 14]

샘플 6J

시점	보관 조건	샘플 중량 (g)	수분 함량 (%)	샘플 건조 중량 (g)	플루오라이드 판독 (ppm)	플루오라이드 농도 (ug/g)
T = 0	5-8°C	0.563	8.59	0.515	0.13	33
	20-25°C					
	40°C					
T= 2 주	5-8°C	0.545	7.60	0.504	0.12	32
	20-25°C	0.520	7.35	0.482	0.25	69
	40°C	0.501	8.21	0.460	0.66	192
T = 4 주	5-8°C	0.513	7.22	0.476	0.11	31
	20-25°C	0.526	7.83	0.485	0.22	60
	40°C	0.516	7.83	0.476	0.91	254
T = 6 주	5-8°C	0.519	7.93	0.478	0.09	25
	20-25°C	0.503	8.00	0.463	0.21	60
	40°C	0.511	7.80	0.471	0.94	266
T = 8 주	5-8°C	0.518	8.16	0.476	0.11	31
	20-25°C	0.532	7.91	0.490	0.22	60
	40°C	0.509	8.11	0.468	0.97	276
T = 9 주	5-8°C	0.510	9.19	0.463	0.19	55
	20-25°C	0.535	8.44	0.490	0.62	168
	40°C	0.511	8.07	0.470	1.86	527
T = 10 주	5-8°C	0.503	9.19	0.457	0.18	52
	20-25°C	0.511	8.44	0.468	0.61	174
	40°C	0.509	8.07	0.468	1.87	533
T = 12 주	5-8°C	0.500	9.19	0.454	1.45	43
	20-25°C	0.510	8.44	0.467	4.57	130
	40°C	0.518	8.07	0.476	2.36	660

[0079]

실시예 7: 폴리올 안정화된 FAA의 칼륨 결합능

[0080]

물질. 사용된 물질은 염화칼륨(Reagent Plus grade, =99%, Sigma #P4504 또는 균등물); 18 메가옴 저항을 초과하는 탈이온수; IC 칼륨 표준물질(1,000 ppm, Alltech Cat#37025 또는 균등물); 이온 크로마토그래피(IC) 칼륨 표준물질, 이차 공급원으로부터 1000 ppm(예컨대 Fisher Scientific #CS-K2-2Y); 및 메탄솔忿산(MSA, 99.5%; Aldrich #471356)이었다. MSA는 만약 사용된 장치가 전기분해로 이동상을 생성할 수 없는 경우 IC 이동상을 만드는데 사용되었다.

[0082]

200 mM KCl 용액의 제조. 염화칼륨(14.91 g)을 800 mL의 물에 용해시켰다. 메스 실린더를 사용하였고 물을 첨가하여 1L 용액을 만들었다. 이 용액이 결합 분석용 200 mM 염화칼륨 용액이었다.

[0083]

IC 분석을 위한 QC 및 선형 곡선 준비. 스톡(stock) 1000 ppm 용액을 증류수(DI water)로 희석하여 IC를 위한

칼륨 표준 용액(100, 250, 500 ppm)을 제조하였다. 이차 공급원 인증받은 1000 ppm 칼륨 표준물질을 증류수로 250 ppm 농도로 희석하여 QC 체크 표준물질을 제조하였다.

[0084] 시료 용액의 제조. 실시예 4의 방법에 의해 제조된 2개 Ca(polyFAA) 시료(500 mg)를 분리된 스크류 탑 바이알(screw top vial)에 넣었다. 하기 방정식을 사용하여, 상기 바이알에 첨가될 200 mM KCl 용액의 양을 계산하였다:

$$\text{i. } \frac{\frac{M}{100} \times \left[ 100 - S \times \left( 1 - \frac{W}{100} \right) - W \right]}{20} \text{ (mL)}$$

[0085] 여기에서, M은 Ca(polyFAA) 시료 중량(mg)이고, S는 Ca(polyFAA)의 건조 중량을 기준으로 솔비톨 함량이며, W는 건조감량(%)이다. 상기 계산된 부피의 200 mM KCl 용액을 10 mL 피펫을 이용하여 각 바이알에 첨가하였다. 바이알을 단단히 밀봉하였다. 15 mL의 200 mM KCl 용액을 함유하는 2개 공(blank) 바이알을 준비하였다. 상기 바이알을 회전통에서 약 35 rpm에서 2시간 동안 회전시켰다. 2시간 후, 바이알을 회전통으로부터 제거하였다. 내용물을 5분 동안 안정화시켰다. 각 시료(2-10 mL) 및 공 시료를 0.45 마이크론 필터로 여과하였다. 각 시료 또는 공 시료 500 μL를 9500 μL의 물에 첨가하여 여과된 각각의 시료를 1:20으로 희석하였다. IC를 이용하여 상기 희석된 여과물의 칼륨 함량을 측정하였다.

[0087] IC에 의한 시료 분석. 20 mM MSA 이동상이 전기분해로 생성될 수 없는 경우, MSA를 물에 희석하여 20 mM 스톡 MSA 이동상을 제조하였다. IC를 하기와 같이 세팅하였다: 주입 부피: 5 μL; 유속: 1 mL/분; 컬럼 온도: 35°C; 시료 장착부 온도: 주위 온도; 실행 시간: 20 분; 및 CD25 세팅: 전류 88 mA, 셀 온도 35°C, 자동범위. 각 공 시료 및 시료를 2회 주입하였다.

[0088] 사용된 IC 시스템은 AS50 자동시료주입기(autosampler), 전도도 검출기 CD25 및 DS3 플로우 셀(flow cell)이 장착된 Dionex IC 시스템 2000이었다. 사용된 컬럼은 CG12A 50x4mm ID 가드 컬럼(임의)인 Dionex #046074이 결합된 CS12A 250x4mm ID 분석용 컬럼인 Dionex #016181이었다. 사용된 억압기(suppressor)는 Dionex CSRS-Ultra II(4mm) 억압기인 Dionex #061563이었다. 데이터 획득에 사용된 소프트웨어는 Dionex Chromeleon 크로마토그래피 소프트웨어였다. 용리 카트리지는 전기분해로 메탄솔폰산(MSA) 이동상을 생성하는 Dionex #058902였다.

[0089] 데이터 분석. 칼륨 농도는 mM로 보고되었다. 하기 방정식이 각 시료의 결합능을 계산하는데 사용되었다:

$$\text{결합능 (nmol/g)} = (c_{\text{Blank}} - c_{\text{Sample}})$$

[0091] 여기에서,  $c_{\text{Blank}}$  는 IC 분석에 의한 20배 희석된 공 시료에서의 칼륨의 평균 농도(mM)이며,  $c_{\text{Sample}}$ 은 IC 분석에 의한 20배 희석된 시료 용액에서의 칼륨의 평균 농도(mM)이다. 2회 반복의 평균이 보고되었다. 각 개별 수치의 편차는 평균으로부터 최대 10%였다. 더 큰 편차가 얻어지는 경우, 분석을 반복하였다.

[0092] 결과. 실시예 4에 기재된 방법에 의해 제조된 Ca(polyFAA) 시료는 1.60 mmol/g의 칼륨 결합능을 가지고 있었다. 비슷한 Ca(polyFAA) 시료를 실시예 6에 기재된 과정을 이용하여 20 중량%, 25 중량%, 30 중량%, 및 45 중량%의 D-솔비톨 용액으로 슬러리화하였다. 이를 안정화된 Ca(polyFAA) 시료의 칼륨 결합능이 표 15에 기술되어 있다.

[표 15]

슬러리화된 Ca(polyFAA)	칼륨 결합 능력 (mmol/g)
20 wt.% 소르비톨	1.62
25 wt.% 소르비톨	1.67
30 wt.% 소르비톨	1.61
45 wt.% 소르비톨	1.63

[0093]

[0094] 실시예 8: 폴리머 합성

[0095] 물질. 메틸 2-플루오로아크릴레이트(MeFA; SynQuest Labs)는 0.2 중량% 하이드로퀴논을 함유하였고, 사용 전 진공 희석되었다. 디비닐벤젠(DVB; Aldrich)은 공업용 금(technical grade), 80%, 이성질체 혼합물이었다. 1,7-옥타디엔(ODE 98%; Aldrich), 라우로일 페옥사이드(LPO 99%; ACROS Organics), 폴리비닐 알콜(PVA 일반 분자량 85,000-146,000, 87-89% 수화됨; Aldrich), 염화나트륨(NaCl; Aldrich), 인산나트륨 이염기 칠수화물(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> ·

$\text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich), 및 인산나트륨 일염기 일수화물( $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich)은 입수한 상태로 사용하였다.

#### [0096] 실시예 8A:

적절한 교반 및 기타 설비를 갖는 25L 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트(~3 kg), 1,7-옥타디엔(~0.16 kg), 및 디비닐벤젠(~0.16 kg)을 혼합하여 180:10:10 중량비의 유기상 단량체 혼합물을 제조하였다. 중합 반응의 개시제로 라우로일 페옥사이드 일부(~0.016 kg)를 첨가하였다. 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 염화나트륨, 및 아질산나트륨으로부터 안정화 수성상을 제조하였다. 30°C 미만의 온도를 유지하면서, 상기 수성상 및 단량체 상을 함께 대기압에서 질소하에서 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 계속 교반하면서 서서히 가열하였다. 중합 반응이 시작되면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C까지 상승시켰다. 중합 반응 완료 후, 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수성상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 고체 물질을 여과로 분리하였다. 그리고 나서, 상기 고체를 물로 세척하여 약 2.1 kg의 가교 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다.

(메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 공폴리머를 과량의 수산화나트륨 수용액으로 90°C에서 24 시간 동안 가수분해하여 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 가수분해 후, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 상온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성 가교 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 칼슘 이온 교환 후, 산물을 물로 세척하고 건조시켰다.

[0099] 실시예 8A의 과정에 의해 생성된 비드가 도 1a 및 1b에 나타나 있으며, 이들은 상기 비드가 실시예 11-13에 기재된 과정에 의해 제조된 비드에 비해 일반적으로 보다 거칠고 보다 다공성인 표면을 가짐을 보여준다.

#### [0100] 실시예 8B:

적절한 교반 및 기타 설비를 갖는 25L 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트(~0.24 kg), 1,7-옥타디엔 (~0.0124 kg), 및 디비닐벤젠(~0.0124 kg)을 혼합하여 180:10:10 중량비의 유기상 단량체 혼합물을 제조하였다. 중합 반응 개시제로 라우로일 페옥사이드 일부(~0.0012 kg)를 첨가하였다. 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 염화나트륨, 및 아질산나트륨으로부터 안정화 수성상을 제조하였다. 30°C 이하의 온도를 유지하면서, 상기 수성상 및 단량체 상을 함께 대기압에서 질소하에서 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 계속 교반하면서 서서히 가열하였다. 중합 반응이 시작되면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C까지 상승시켰다. 중합 반응 완료 후, 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수성상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 고체 물질을 여과로 분리한 다음, 물로 세척하였다.

[0102] 상기 중합 반응을 5회 반복하고, 각 배치(batch)로부터 얻은 폴리머를 조합하여 약 1.7 kg의 가교 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 상기 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 과량의 수산화나트륨 및 이소프로판올 수용액으로 65°C에서 24 시간 동안 가수분해하여 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 가수분해 후, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 상온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성의 가교 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 칼슘 이온 교환 후, 산물을 물로 세척하고 건조시켰다.

#### [0103] 실시예 8C:

[0104] 적절한 교반 및 기타 설비를 갖는 20L 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트(~2.4 kg), 1,7-옥타디엔 (~0.124 kg), 및 디비닐벤젠(~0.124 kg)을 혼합하여 180:10:10 중량비의 유기상 단량체 혼합물을 제조하였다. 중합 반응 개시제로 라우로일 페옥사이드 일부(~0.0124 kg)를 첨가하였다. 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 염화나트륨, 및 아질산나트륨으로부터 안정화 수상상을 제조하였다. 30°C 이하의 온도를 유지하면서, 상기 수성상 및 단량체 상을 함께 1.5 bar의 압력에서 질소하에서 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 계속 교반하면서 서서히 가열하였다. 중합 반응이 시작되면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C까지 상승시켰다. 중합 반응 완료 후, 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수성상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 고체 물질을 여과로 분리하였다. 이후, 상기 고체를 물로 세척하여 약 1.7 kg의 가교 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다.

[0105] 상기 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 공폴리머를 과량의 수산화나트륨 수용액으로 85°C에서 24시간 동안 가수분해하여 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하

였다. 가수분해 후, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 상온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성의 가교 (칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 칼슘 이온 교환 후, 생성물을 톨루엔으로 세척하고 공비 증류를 이용하여 건조시켰다.

#### [0106] 실시예 8D:

염화나트륨(NaCl; 4.95 g), 물(157.08 g), 폴리비닐알콜(1.65 g),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (1.40 g),  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.09 g), 및  $\text{NaNO}_2$ (0.02 g)의 스톡 수용액을 제조하였다. t-부틸-플루오로아크릴레이트(30.00 g), 디비닐벤젠(1.19 g), 옥타디엔(1.19 g), 및 라우로일 페옥사이드(0.24 g)으로 구성된 유기 성분의 스톡 용액을 제조하였다. 각 성분의 중량(g)을 위에 기재된 수치와 일치하도록, 성분들을 배풀(baffle)을 갖는 500 mL 3-구 반응 플라스크 내로 손으로 청량하였다. 플라스크에 오버헤드 교반기 및 응축기를 장착하였다. 상기 반응에 10분 동안 질소를 불어넣고 반응 내내 질소 블랭킷(blanket)을 유지시켰다. 교반 속도는 180 rpm으로 설정하였다. 수조 온도는 70 °C로 설정하였다. 12시간 후, 열을 2시간 동안 85°C로 높이고 상기 반응을 상온으로 냉각시켰다. 반응 플라스크로부터 비드를 분리하고 이소프로필 알콜, 에탄올 및 물로 세척하였다. 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트, t-부틸 에스테르) 비드를 감압하에서 상온에서 건조시켰다.

[0108] 배풀을 갖는 500 mL 3-구 반응 플라스크 내로, 28.02 g의 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트, t-부틸 에스테르), 84 g의 농축 염산(비드 중량의 3배, 1몰 t-부틸-에스테르 대비 3몰 염산), 및 84 g 물(비드의 3배)을 청량하였다. 플라스크에 오버헤드 교반기 및 응축기를 장착하였다. 상기 반응에 10분 동안 질소를 불어넣고 반응 내내 질소 블랭킷을 유지시켰다. 교반 속도는 180 rpm으로 설정하였다. 수조 온도는 75°C로 설정하였다. 12시간 후, 열을 끄고 상기 반응을 상온으로 냉각시켰다. 반응 플라스크로부터 비드를 분리하고 이소프로필 알콜, 에탄올 및 물로 세척하였다. 양성자-형태 비드를 감압하에서 상온에서 건조시켰다.

[0109] 그리고 나서, 상기 양성자-형태 비드를 유리 컬럼에 넣고 용리 pH가 강알칼리성이고 컬럼 내 비드 외형이 일정 할 때까지 1N NaOH로 세척하였다. 그리고 나서, 상기 비드를 용리 pH가 다시 중성이 될 때까지 탈이온수로 다시 세척하였다. 그리고 나서, 상기 정제된 나트륨-로딩된 비드를 진공 라인이 부착된 프럿 깔대기(fritted funnel)로 옮기고, 여기에서 탈이온수로 다시 세척하고 과량의 물을 흡입하여 제거하였다. 그리고 나서 얄어진 물질을 60°C 오븐에서 건조시켰다.

[0110] 비드를 분리하고 이어서 주사 전자 현미경에 의해 조사한 후, 비드는 매끄러운 표면 형상을 가지는 것으로 밝혀졌다(도 5 참조).

#### [0111] 실시예 9: 특성 측정

#### [0112] 실시예 9A: 시료 제조

[0113] 칼슘 형태로부터 나트륨 형태로의 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴 산)의 이온 교환. 실시예s 8A, 8B 및 8C로부터 얻은 물질의 시료를 하기와 같이 나트륨 형태로 교환하였다. 10 g의 수지를 250 mL 병에 넣고, 200 mL의 1N 염산(HCl)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 10분 동안 소용돌이치게 하여 교반하였다. 비드를 침전시키고, 상등액을 데칸트하고, 상기 과정을 반복하였다. 산을 데칸트한 후, 비드를 약 200 mL의 물로 1회 세척한 다음, 200 mL의 1M 수산화나트륨(NaOH)으로 2회 세척하였다. 그리고 나서, 비드를 200 mL의 물로 다시 세척하고 최종적으로 프럿 깔대기에 옮겨 1L의 탈이온수로 세척(흡입으로)하였다. 얄어진 케이크를 60°C에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 얄어진 물질을 Ex. 8A-Na, Ex. 8B-Na, 및 Ex. 8C-Na로 표시하였다.

[0114] 실시예 8D의 나트륨 형태로부터 칼슘 형태로의 이온 교환. 실시예 8D(나트륨 형태)의 일부를 하기와 같이 칼슘 형태로 교환하였다. 10 g의 수지를 250 mL 병에 넣고, 150 mL의 0.5 M 염화칼슘( $\text{CaCl}_2$ )으로 3회 세척하였다. 상기 1차 세척 시간은 약 하루였으며, 이후 물로 세척하고, 2차 세척(시간 하룻밤)하였다. 2차 염화칼슘( $\text{CaCl}_2$ ) 세척 용액을 데칸트한 후, 3차 염화칼슘 세척 용액을 가하였다(중간에 물 세척 없음). 최종 염화칼슘 세척 시간은 2시간이었다. 그리고 나서, 비드를 흡입으로 프럿 깔대기 상에서 1L의 탈이온수로 세척하고 60°C에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 상기 물질을 Ex. 8D-Ca로 표시하였다.

[0115] Kayexalate 및 Kionex에서의 나트륨 형태로부터 칼슘 형태로의 이온 교환. Kayexalate(Sanofi-Aventis) 및 Kionex(Paddock Laboratories, Inc.)를 구입하였다. 상기 폴리머를 구입한 대로 사용하였고, 하기와 같이 칼슘 형태로 변환시켰다. 10 g의 각 수지(나트륨 형태로 구입)를 200 mL 병에 넣고 100 mL의 0.5 M 염화칼슘으로 하룻밤 동안 세척하였다. 다음날 쉐이커로부터 혼탁액을 제거하고 하룻밤 동안 침전시켰다. 상등액을 데칸트하고,

150 mL의 0.5 M 염화칼슘을 첨가하고, 상기 혼탁액을 2시간 동안 흔들어주었다. 그리고 나서, 상기 혼탁액을 프로트 칼대기로 옮기고, 150 mL의 0.5 M 염화칼슘으로 세척한 후, 흡입을 이용하여 1L의 탈이온수로 세척하였다. 얻어진 비드를 60°C에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 이를 물질을 Kayexalate-Ca 및 Kionex-Ca로 표시하였다.

[0116] **실시예 9B: 점도, 항복 응력 및 수분 함량**

[0117] 유동학 시험을 위한 수화된 수지의 제조.

[0118] 수지의 수화에 사용된 완충액. 모든 실험의 경우, 수지 팽윤을 위한 완충액으로 USP 인공 장액을 사용하였다 (USP 30 - NF25). 일염기 칼륨포스페이트(27.2 gram,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ )를 2 L의 탈이온수에 용해하고, 123.2 mL의 0.5 N 수산화나트륨을 첨가하였다. 얻어진 용액을 혼합하고, 0.5 N 수산화나트륨을 첨가하여 pH를 6.8 ± 0.1로 조정하였다. 탈이온수를 더 첨가하여 부피를 4L로 만들었다.

[0119] 수지 수화를 위하여 하기 과정을 적용하였다: 각 수지( $3 \text{ g} \pm 0.1 \text{ g}$ )를 20 mL 신틸레이션(scintillation) 바이알에 넣었다. 수지가 거의 포화될 때까지 1mL 수지 일부에 완충액을 첨가하였다. 그리고 나서, 상기 수지가 완전히 포화되어 교반시 유리 혼탁액을 형성할 때까지, 상기 혼합물을 주걱으로 균질화하고 완충액을 더 첨가하였다. 그리고 나서, 상기 혼탁액을 강하게 교반하고, 바이알을 단단히 밀봉하여 37°C 배양기에서 3일 동안 세워 두었다. 그리고 나서, 바이알을 조심스럽게 제거하였다. 모든 경우, 수지가 바이알 바닥에 가라앉아, 위쪽에 맑은 1-2 mL의 상등액이 있는 덩어리를 형성하였다. 상등액을 진공병에 연결된 피펫 텁으로 흡입하여 데칸트하여, 각 용기에 포화/침전된 페이스트만을 남겨 두었고, 시험에 앞서 이를 밀봉하였다.

[0120] 수화된 폴리머의 정상상태 전단 점도를 평행판 기하학을 갖는 Bohlin VOR 유량계(상부판은 직경 15 mm였고, 하부판은 직경 30 mm였음)를 이용하여 결정하였다. 판 사이의 간격은 1 mm였고, 온도는 37°C에서 유지하였다. 점도는 0.0083 내지  $1.32 \text{ s}^{-1}$ 의 전단 속도의 함수로 수득하였다. 거듭제곱 법칙(power-law) 전담 담화 거동 (shear-thinning behavior)이 모든 시료에서 발견되었다. Barnes et al., "An Introduction to Rheology," 1989, 페이지 19를 참조한다.

[0121] Reologica STRESSTECH 유량계를 이용하여 항복 응력을 측정하였다. 이 유량계는 역시 평행판 기하학(상부판은 직경 15 mm였고, 하부판은 직경 30 mm였음)을 가지고 있었다. 판 사이의 간격은 1 mm였고, 온도는 37°C에서 유지하였다. 2개 통합기간(integration period)을 갖는 1 Hz의 정주파수(constant frequency)가 전단 응력이 1에서  $10^4 \text{ Pa}$ 로 증가하는 동안 사용되었다.

[0122] 점도 및 항복 응력 모두의 경우, 시료를 로딩하고 약하게 두드린 후, 상부판을 서서히 시험 간격까지 낮추었다. STRESSTECH 유량계의 경우, 이 과정은 20 N을 초과하지 않는 로딩 힘으로 자동 조절되었다. Bohlin VOR 유량계의 경우, 이 과정은 수동으로 이루어졌다. 1.1 mm의 간격에서 모서리로부터 돌출된 물질을 잘라낸 후, 상부판을 계속해서 목적하는 1 mm 간격까지 내렸다. 그리고 나서, 300 s의 평형 시간을 사용하여 시료를 로딩 응력으로부터 안정화시키고 열적 평형에 도달하게 하였다.

[0123] 수분 함량. 수화된 시료의 수분 함량은 열중량 분석(TGA)을 이용하여 결정하였다. 시료가 침전 및 데칸팅 (decanting)에 의해 제조되었기 때문에, 측정된 수분 함량은 비드 내에 흡수된 수분 및 비드 사이에 있는 물을 포함하였다.

[0124] 약 20 mg 중량의 시료를 뚜껑이 있는 타르를 칠한 알루미늄 팬에 로딩하고 크립프(crimpf) 밀봉하였다(이로써 수분 손실을 방지함). 시료를 TA Instruments Q5000-IR TGA의 자동시료주입기 컨베이어 벨트(carousel) 상에 로딩하였다. 각 시료의 분석에 앞서, 자동화 피어싱 기계로 뚜껑에 구멍을 뚫은 다음, 구멍난 팬을 용광로로 로딩하였다. 온도가 분당 20°C의 속도로 상온에서 300°C로 올라갈 때 중량 및 온도를 지속적으로 관찰하였다. 수분 함량은 상온에서 250°C까지의 % 중량 손실로 정의하였다. 폴리스티렌 설포네이트 수지의 경우, 225°C 및 300°C (스캔의 상단) 사이에 유의한 중량 손실이 없었으며, 따라서, 이는 정확한 정의였다. 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트) 수지의 경우, 물이 전부 증발된 후에도, 200-300°C 온도 범위에서 진행중인 물질의 일부 분해가 있었으며, 따라서 수분 함량 측정이 덜 정확하였고 과대평가되는 것 같았다.

[0125]

상기 결과는 표 16 및 17에 나타나 있으며, 여기에서 stdev는 표준 편차를 의미한다.

[표 16]

나트륨 형태에서 양이온 교환 폴리머에 대한 수율 스트레스 및 점도

물질명	시험된 샘플의 수	수분 함량, 평균 (wt.%)	수분 함량, 표준편차	수율 스트레스 Pa, 평균	수율 스트레스 Pa, 표준편차	점도 (Pa·s), 전단율=0.01 sec <sup>-1</sup> , 평균	점도 (Pa·s), 전단율=0.01 sec <sup>-1</sup> , 표준편차
Kayexalate®	3	62.9	2.7	2515	516	5.3E+05	2.4E+05
Kionex®	3	58.6	3.3	3773	646	9.4E+05	1.8E+05
Ex. 8D	2	78.3	0.9	67	25	6.0E+04	5.7E+02
Ex. 8A-Na	1	76.7	-	816	-	1.2E+05	-
Ex. 8B-Na	1	73.1	-	1231	-	1.7E+05	-
Ex. 8C-Na	2	72.5	1.0	1335	147	1.5E+05	3.5E+03

[0126]

[표 17]

칼슘 형태에서 양이온 교환 폴리머에 대한 수율 스트레스 및 점도

물질명	시험된 샘플의 수	수분 함량, 평균 (wt.%)	수분 함량, 표준편차	수율 스트레스, Pa, 평균	수율 스트레스, Pa, 표준편차	점도 (Pa·s), 전단율=0.01 sec <sup>-1</sup> , 평균	점도 (Pa·s), 전단율=0.01 sec <sup>-1</sup> , 표준편차
Kayexalate-Ca	1	67.7	-	3720	-	1.2E+06	-
Kionex-Ca	1	56.7	-	4389	-	1.1E+06	-
Ex. 8D-Ca	2	80.1	1.3	177	150	4.8E+05	8.9E+04
Ex. 8A	2	69.0	2.0	2555	757	1.3E+06	4.0E+05
Ex. 8B	2	66.7	2.1	2212	1454	7.1E+05	3.3E+05
Ex. 8C	4	64.5	4.4	3420	421	9.5E+05	1.6E+05

[0127]

[0128]

## 실시예 9C: 입자 크기 및 표면 거칠기

[0129]

입자 크기 측정은 실시예 9A에서와 같이 제조되거나 구입 또는 합성된 시료에 대해 Hydro 2000P 분산 단위를 갖는 Malvern Mastersizer 2000 입자 크기 분석기를 이용하여 수행하였다. 입자 크기 측정 방법은 (1) 시료 셀을 주사기를 이용하여 인공 장액(SIF, pH=6.2)으로 채우고; (2) 백그라운드 측정하기에 앞서 거품을 제거하는 혼기 성 충진을 수행하고; (3) 불투명(obscurcation) 수치가 15-20%에 이를 때까지 SIF를 함유하는 시료 셀에 시료 분말을 첨가하고, SIF 매질에서의 분말 분산을 돋기 위해 몇 방울의 메탄올을 시료 웰에 첨가하고 ; (4) 시료 측정을 수행한 후, 중류, 탈이온수 및 이소프로판올로 적어도 4회 상기 시스템을 씻어내는 것이었다.

[0130]

상기 기기 세팅은 하기와 같았다: 측정 시간: 12초; 백그라운드 측정 시간: 12초; 측정 스냅(snap): 12,000; 백그라운드 스냅: 12,000; 펌프 속도 2,000; 초음파: 50%; 반복 측정: 시료 일부 당 1; 분산제의 굴절 지수: 1.33(물); 입자의 굴절 지수: 1.481; 및 불투명(obscurcation) 범위: 15% 내지 20%. 상기 결과는 표 18에 나타나 있다.

[표 18]

샘플 ID	D(0.1), $\mu\text{m}$	D(0.5), $\mu\text{m}$	D(0.9), $\mu\text{m}$	넓이 ( $D(0.9)-D(0.1)$ )/ $D(0.5)$	입자 w/직경 <10 $\mu\text{m}$ 의 %	
					평균	표준편차
Ex. 8A-Na	94	143	219	0.88	0.00	0.00
Ex. 8B-Na	86	128	188	0.79	0.00	0.00
Ex. 8D	202	295	431	0.78	0.00	0.00
Kayexalate-Na	17	56	102	1.52	0.26	6.70
Kionex-Na	15	31	49	1.14	0.23	6.60

[0131]

[0132]

실시예 8A-8C에 실질적으로 기재된 과정에 의해 제조된 시료의 원자간력 현미경(AFM) 이미지를 얻었다. 상기 AFM 이미지는 NanoScope III Dimension 5000(Digital Instruments, Santa Barbara, CA)를 이용하여

회수하였다. 상기 기기는 2%보다 나은 정확성으로 NIST 추적가능한 표준물질(NIST traceable standard)에 대하여 보정되었다. 나노프로브 실리콘 팁(NanoProbe silicon tip)을 사용하였고, 자동-플랫닝(auto-flattening), 면 피팅(plane fitting), 또는 화선(convolution)을 포함하는 이미지 처리 과정을 사용하였다. 각 시료에 대하여 비드 위쪽의 10  $\mu\text{m}$  x 10  $\mu\text{m}$  영역을 이미지화하였다. 도 2a 및 2b는 수직확대된 비드 표면의 투시도를 나타내며, 여기에서 z-축은 200 nm 증분(increment)으로 표시하였다. 거칠기 분석을 수행하고, 제곱평균 거칠기(RMS), 평균 거칠기( $R_a$ ), 및 피크 대 밸리 최대 높이( $R_{max}$ )로 나타내었다. 이들 결과는 표 19에 설명되어 있다.

[표 19]

샘플	RMS ( $\text{\AA}$ )	$R_a$ ( $\text{\AA}$ )	$R_{max}$ ( $\text{\AA}$ )
1	458.6	356.7	4312.3
2	756.1	599.7	5742.2

[0133]

[0134] 실시예 10: 압축성 지수(밸크 및 텨 밀도)

[0135] 벌크 밀도(BD) 및 텨 밀도(TD)가 압축성 지수(CI)를 계산하는데 사용된다. 이 측정법의 표준화된 과정은 USP <616>으로 명시되어 있다. 다양한 분말을 매스 플라스크 내로 청량한다. 중량 M 및 초기(느슨하게 쌓인) 부피  $V_0$ 가 기록된다. 그리고 나서, 실린더를 올린 후 분당 250회(탭)의 속도로 3 mm 10%의 높이로부터 낮추는 장치 상에 상기 실린더를 둔다. 500회 텨 후 부피를 측정한 다음 추가로 750회 텨(총 1250회) 후 다시 측정한다. 500회 및 1250회 텨 후 부피차가 2% 미만이면, 상기 최종 부피를  $V_f$ 로 기록하고 실험을 완료한다. 그렇지 않은 경우, 텨 전후의 부피 변화가 2% 미만일 때까지 한번에 1250회의 증분으로 텨을 반복한다. 상기 데이터로부터 하기 양이 계산된다:

$$\text{밸크 밀도(BD)} = M/V_0$$

$$\text{탭 밀도(TD)} = M/V_f$$

$$\text{압축성 지수(CI, 카르 지수(Carr's Index)로도 불림)} = 100 \times (TD - BD)/TD$$

[0136] Kayexalate 및 Kionex를 입수한 상태로 사용하였다. 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트) 수지 시료를 실질적으로 실시예 8에서와 같이 합성하였다. 시료의 CI를 상기 위에 논의된 방법으로 시험하였다. 결과가 표 20에 나타나 있다. 상기 결과는 15%를 초과하는 CI 값이 미분된 양이온교환 수지(Kayexalate 및 Kionex)의 특징인 반면, 실질적인 구형인 비드 수지(실질적으로 실시예 8에서와 같이 제조된 시료)는 15% 미만의 CI 값을 갖는다는 것을 보여준다. 시험 완료 후 구형 비드는 기울여 실린더에서 손쉽게 흘러 나올수 있는 반면, 미분된 수지는 분말을 빼내기 위해 실린더를 뒤집어 딱딱한 물체(예컨대, 주걱이나 스크류드라이버)로 실린더를 수없이 세게 텨할 필요가 있는 것으로 나타났다. 압출률 지수 데이터 및 분말 흐름 관찰은 구형 비드와 대비하여 건조 형태의 분쇄 수지의 좋지 않은 흐름 특성과 일치하며, 또한 습윤시 분쇄 수지의 좋지 않은 흐름 특성과 일치한다.

[표 20]

샘플	중량 (g)	$V_0$ ( $\text{cm}^3$ )	$V_f$ ( $\text{cm}^3$ )	압축계수	밸크 밀도 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	탭(Tap) 밀도 ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )
Kayexalate <sup>®</sup>	36.1	49	40	18.4	0.737	0.903
Kayexalate <sup>®</sup>	42.3	58	48	17.2	0.729	0.881
Kionex <sup>®</sup>	38.9	60	46	23.3	0.648	0.846
Kionex <sup>®</sup>	42.4	65	50	23.1	0.652	0.848
Ex. 3 <sup>a</sup>	47.5	55	47	14.5	0.864	1.011
Ex. 3 <sup>a</sup>	62.5	70	63	10.0	0.893	0.992
Ex. 3 <sup>a</sup>	85.2	96	86	10.4	0.888	0.991

<sup>a</sup> 실시예 8에서와 같이 실질적으로 제조된 Ca(FAA).

[0140]

[0141] 실시예 11: 여러가지 용매량의 존재시 폴리( $\alpha$ -플루오로아크릴레이트) 비드

[0142] 하기 시약이 실시예 11-12에 사용되었다: 메틸 2-플루오로아크릴레이트(MeFA); 디비닐벤젠(DVB), 공업용 등급,

80%, 이성질체의 혼합물; 1,7-옥타디엔(ODE), 98%; 라우로일 퍼옥사이드(LPO), 99%; 폴리(비닐 알콜)(PVA): 87-89% 수화됨; NaCl: 염화나트륨;  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ : 인산나트륨 이염기 칠수화물; 및 탈이온수. 상기 시약들은 상업적 출처로부터 입수하였고(실시예 8 참조), 당해 기술분야의 숙련자를 위한 표준 실행과 일치하게 사용하였다.

[0143] 다양한 양의 디클로로에탄 중에서 일련의 중합 반응을 수행하였고, 디클로로에탄의 양은 시료 11A1 내지 시료 11A6까지 증가시켰다. 합성에 첨가된 디클로로에탄의 범위는 메틸플루오로아크릴레이트, 디비닐벤젠 및 옥타디엔 1 g에 대하여 0 내지 1 g이었다.

[0144] 반응 혼합물은 액체 분배 로봇 및 첨부된 소프트웨어(Symyx Technologies, Inc., Sunnyvale, CA로부터 이용가능함)를 이용하여 제조하였다. 염화나트륨, 물, 폴리비닐 알콜(PVA 87%),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}(\text{Na}_2\text{HPO}_4)$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}(\text{NaH}_2\text{PO}_4)$ , 및  $\text{NaNO}_2$ 의 스톡 수용액을 제조하였다. 그리고 나서, 각 투브 내 중량(g)이 표 21에 기재된 것과 일치하도록 액체 분배 로봇을 이용하여 반응 투브 내로 분배하였다. 메틸-플루오로아크릴레이트(MeFA), 디비닐벤젠(DVB), 옥타디엔(ODE), 및 라우로일 퍼옥사이드(LPO)로 구성된 유기 성분의 스톡 용액을 제조하고 액체 분배 로봇을 이용하여 전달하였다. 각 성분의 중량(g)이 표 21에 기재된 값과 일치하도록 디클로로에탄(DiCl Et)을 상기 투브에 또한 넣었으며, 여기에서 모든 단위는 g 중량이다.

[표 21]

웰 수	NaCl	물	PVA	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	MeFA	DVB	ODE	LPO	DiCl Et
11A1	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.00
11A 2	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.18
11A 3	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.36
11A 4	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.53
11A 5	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.71
11A 6	0.13	4.19	0.04	0.04	0.80	0.04	0.04	0.01	0.89

[0145]

[0146] 오버헤드 교반기가 장착된 평행, 밀봉, 가열 반응기에서 혼탁액 유형 포맷으로 반응을 수행하였다. 상기 평행 반응기 장치는 미국 특허 제6,994,827에 상세하게 설명되어 있다. 일반적으로, 모든 웰에 걸쳐 상기 반응의 화학량론(stoichiometry)을 유지하였으나, 각 웰 내에 용매를 다른 농도로 첨가하였다. 완전한 방법으로 평행 반응기 내로 투브를 로딩하고 300 rpm에서 교반하였다. 10분간 상기 반응에 질소를 불어 넣고 질소의 블랭킷을 반응 내내 유지하였다. 하기 가열 프로파일이 사용되었다: 상온으로부터 55°C까지 1시간 이상; 55°C에서 4시간 동안 유지; 55°C부터 80°C까지 1시간 이상; 80°C에서 2시간 동안 유지; 80°C부터 상온까지 2시간 이상. 상기 폴리머 비드를 투브로부터 분리하고 이소프로필 알콜, 에탄올 및 물로 세척하였다. 비드를 감압하에서 상온에서 건조시켰다.

[0147] 도 3은 상기 반응으로부터 얻은 비드를 나타내며, 현미경 사진 A1은 다른 조건 하에서 제조된 비드보다 더 거친 표면 구조를 보여준다. 현미경 사진 A2 내지 A6에서, 디클로로에탄의 농도는 상기 과정에서 증가하였다. 도 3의 A2 내지 A6에서 전자 주사 현미경(SEM) 조사 결과, 거친 표면으로부터 매끄러운 표면으로 진행된다. 또한, 디클로로에탄을 함유한 반응은 디클로로에탄을 함유하지 않은 반응(시료 11A1)에 비해 더 맑은 수성상을 가지고 있었다. 용매의 존재시 제조된 비드를 정제하고 연이어 분리한 후, 상기 비드는 투명한 것으로 나타났고, 이를 표면은 빛을 반사시켰다(빛나는 외관). 이는 용매 없이 제조된 비드와 대조를 보였으며, 여기에서 상기 비드는 흰색을 나타내고 무광(비반사성) 표면을 보유하였다.

[0148] 실시예 12: 비드 표면 거칠기에 영향을 미치는 염석 과정의 사용.

[0149] 혼탁 중합의 수성상에서의 MeFA의 용해도를 낮추기 위하여 상기 반응에 염 구배(gradient)를 이용하여, MeFA 단량체로 일련의 평행 중합 실험을 수행하였다. 실시예 11에서와 같이, 액체 분배 로봇을 이용하여 중합 혼합물을 제조하였다. 염화나트륨(NaCl), 물, 메틸하이드로에틸셀룰로오스(MWn 723,000),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 및  $\text{NaNO}_2$ 의 스톡 수용액을 제조하였다. 각 투브가 표 20의 반응물의 양을 함유하도록 이를 액체 분배 로봇을 이용하여 시험 투브로 분배하였다. 메틸-플루오로아크릴레이트, 디비닐벤젠, 옥타디엔, 라우로일 퍼옥사이드로 구성된 유기 성분의 스톡 용액을 제조하고, 액체 분배 로봇을 이용하여 전달하였다. Waloce1(등록상표)은 정제된 카르목시메틸셀룰로오스 나트륨으로서, 구입한 상태로 계면활성제로 사용하였다. 각 성분의 중량(g)이 표 22에 기재된 값과 일치하도록 투브에 또한 디클로로에탄을 첨가하였으며, 여기에서 모든 단위는 g 중량이다.

[표 22]

튜브	NaCl	물	Waloceil®	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	MeFA	DVB	ODE	LPO
B1	0.13	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B2	0.20	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B3	0.26	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B4	0.33	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B5	0.41	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B6	0.47	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B7	0.53	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01
B8	0.64	4.19	0.04	0.02	0.80	0.04	0.04	0.01

[0150]

[0151] 미국 특허 제6,994,827호에 기재된 바와 같이, 상기 완료된 반응 혼합물이 있는 튜브를 오버헤드 교반기가 장착된 평행 반응기 내로 로딩하였다. 교반 속도는 300 rpm으로 설정하였다. 10분 동안 상기 반응에 질소를 불어 넣고 질소 블랭킷을 반응 내내 유지하였다. 하기 가열 프로파일이 사용되었다: 상온부터 55°C까지 1시간 이상; 55°C에서 4시간 동안 유지; 55°C부터 80°C까지 1시간 이상; 80°C에서 2시간 동안 유지; 80°C부터 상온까지 2시간 이상. 상기 튜브로부터 비드를 분리하고 이소프로필 알콜, 에탄올, 및 물로 세척하였다. 비드를 감압하에 상온에서 건조시켰다.

[0152]

상기 반응으로부터 비드를 정제한 후, 비드의 표면 형상을 SEM을 이용하여 조사하였다. 도 4에 나타난 바와 같이, 반응 B1으로부터 얻은 비드는 거친 표면 구조를 가지고 있었다. B1으로부터 B8로 가면서, 염화나트륨의 농도는 수성상에서 3 중량%로부터 13 중량%로 증가하였다. 더 높은 염화나트륨 농도(예컨대, SEM B7 및 B8)에서 수행된 비드의 표면에서 보다 균일한 표면 구조가 관찰되었다.

[0153]

실시예 13: 인간 임상 연구

[0154]

파트 A:

[0155]

메틸 2-플루오로아크릴레이트(MeFA)를 구입하여 사용 전 진공 희석하였다. 디비닐벤젠(DVB)은 알드리치로부터 공업용 등급, 80%, 이성질체의 혼합물을 구입하였고, 구입한 상태로 사용하였다. 1,7-옥타디엔(ODE), 라우로일 페옥사이드(LPO), 폴리비닐 알콜(PVA)(일반 분자량 85,000-146,000, 87-89% 수화됨), 염화나트륨(NaCl), 인산 나트륨 이염기 칠수화물(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O) 및 인산나트륨 일염기 일수화물(NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>O)은 상업적 출처로부터 구입하여 구입한 상태로 사용하였다.

[0156]

적절한 교반 및 기타 설비를 갖는 적절한 크기의 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트, 1,7-옥타디엔, 및 디비닐벤젠을 혼합하여 90:5:5 중량비의 유기상 단량체 혼합물을 제조하였다. 중합 반응의 개시제로 절반부의 라우로일 페옥사이드를 첨가하였다. 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 염화나트륨, 및 아질산나트륨으로부터 안정화 수성상을 제조하였다. 30°C 미만의 온도를 유지하면서, 상기 수성상 및 단량체 상을 함께 대기압에서 질소 하에 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 계속해서 교반하면서 서서히 가열하였다. 반응이 시작되면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C까지 상승시켰다.

[0157]

중합 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수성상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 고체 물질을 여과에 의해 분리하였다. 그리고 나서, 상기 고체를 물로 세척하여 가교(메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 상기 (메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 공폴리머를 과량의 수산화나트륨 수용액으로 90°C에서 24시간 동안 가수분해하여 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 가수분해 후, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기 (나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤zen-1,7-옥타디엔 폴리머를 상온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성의 가교(칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤زن-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다.

[0158]

칼슘 이온 교환 후, 상기 습윤 폴리머를 주위 온도에서 25-30 % w/w 솔비톨 수용액으로 슬러리화하여 솔비톨-로딩된 폴리머를 생성한다. 과량의 솔비톨을 여과로 제거한다. 얻어진 폴리머를 목적하는 수분 함량(10-25 w/w%)에 도달할 때까지 20-30°C에서 건조시킨다. 이를 통해 솔비톨로딩된, 가교(칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤زن-1,7-옥타디엔 폴리머를 수득한다.

[0159]

파트 B:

[0160]

본 연구의 목적은 본 실시예의 파트 A의 폴리머를 1일 1회, 1일 2회 및 1일 3회 투여하는 것의 등가성(equivalence)을 평가하는 것이었다. 4일간 식이 조절 후, 12명의 건강한 자원자를 대상체로 무작위로 개방 라

밸(open-label), 복수 투여(multiple-dose) 교차 연구를 수행하였다. 폴리머는 경구로 6일간 1일 1회씩 30 g, 6일간 1일 2회씩 15g, 및 6일간 1일 3회씩 10g의 수성 혼탁액을 6회 투여 순서 중 하나에 기초하여 무작위의 할당 순서로 투여하였다. 연구 내내 실험실적 평가 및 부작용 평가를 수행하여 안전성 및 내성을 관찰하였다. 대상은 연구 기간 동안 조절된 식이를 섭취하게 하였다. 대변 및 소변을 24시간 이상의 간격으로 특정 연구 일자에 회수하여 칼륨 배출을 평가하였다.

[0161] 대상은 면접 방문시 19 및 29 kg/m<sup>2</sup>의 체질량지수와 >4.0 및 =5.0 mEq/L의 혈청 칼륨 수치, 및 정상 범위 내의 혈청 마그네슘 및 칼슘 및 나트륨 수치를 갖는, 18세 내지 55세 연령의 중증 병력이 없는 건강한 성인 남성 또는 여성이었다. 임신 가능성이 있는 여성들은 임신하지 않았고 수유하지 않았으며, 연구 이전, 중 및 이후에 매우 효과적인 형태의 피임약을 사용하였다.

[0162] 1일 1회씩 30 g, 1일 2회씩 15 g 또는 1일 3회씩 10 g과 마찬가지로 각각 6일간 30 g 폴리머를 복수 투여한 경우, 잘 견뎌내었다. 심각한 부작용은 보고되지 않았고, 모든 부작용은 약하거나 중간 정도의 중증도였다. 칼륨의 대변 및 소변 배출의 경우 효과가 분명하였다.

[0163] 대변 칼륨 배출의 경우, 3개 모든 투여 요법에서 1일 평균값 및 기준값으로부터의 변화가 유의하게 증가하였다. 1일 1회씩 폴리머를 섭취한 자원자들은 1일 3회씩 실질적으로 동일량의 동일한 폴리머를 섭취한 자원자와 마찬가지로 82.8%의 대변 칼륨량을 배출하였다. 또한, 1일 2회씩 폴리머를 섭취하는 자원자들은 1일 3회씩 동일량의 동일한 폴리머를 섭취한 자원자와 마찬가지로 91.5%의 대변 칼륨량을 배출하였다. 소변 칼륨 배출의 경우, 3개 모든 투여 요법에서 1일 평균값 및 기준값으로부터의 변화가 유의하게 감소하였다. 놀랍게도, 3개 투여 요법 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

[0164] 내성과 관련하여, 1일 1회 투여 또는 1일 2회 투여를 받은 12명의 대상 중 2명이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용(헛배부림, 설사, 복통, 변비, 구내염, 구역질 및/또는 구토 포함)을 보고하였다. 또한, 기준 조절 식이 시, 12명의 대상 중 2명이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 보고하였다. 따라서, 이를 대상 중 16.7% 미만이 약하거나 중간 정도의 위장관 부작용을 보고하였으며, 본원에 사용된 바와 같이 1일 1회 또는 2회 투여를 잘 견뎌내었다는 것을 보여준다. 대상들은 상기 투여 요법이나 기준에서 심각한 위장관 부작용을 보고하지 않았다.

#### 파트 C:

[0166] 본 실시예의 파트 A에서 기재된 것과 동일한 결합 폴리머의 안전성 및 효능을 평가하기 위하여 또 다른 연구를 수행하였으나, 솔비톨 로딩없이 수행하였다. 18세 내지 55세 연령의 33명의 건강한 대상(남성 26명, 여성 7명)에게 이중맹검, 무작위, 평행-그룹 연구에서 단일 및 복수 투여의 폴리머 또는 위약(placebo)을 투여하였다. 8명의 대상 각각을 폴리머 또는 위약을 받는 4개의 치료 그룹 중 하나의 그룹에 무작위로 할당하였다. 연구 첫날, 대상체에게 단일 투여로 1, 5, 10, 또는 20 g의 폴리머 또는 위약을 투여한 후, 7일간 식이조절 후, 8일간 1일 3회 투여하였다. 대상은 연구 기간 동안 조절된 식이를 섭취하도록 하였다.

[0167] 모든 대상들은 폴리머를 잘 견뎌냈다. 심각한 부작용은 발생하지 않았다. 한 명의 대상에게서 중증도가 약하거나 중간 정도인 위장관 부작용이 보고되었다. 위장관 또는 전체적인 부작용 보고에서 분명한 용량 반응 관계는 없었고, 위약 대비 부작용 보고에서의 증가도 없었다.

[0168] 복수 투여 연구 기간 말에, 대변 및 소변의 칼륨 배출의 경우 용량 반응 효과가 분명하였다. 대변 칼륨 배출의 경우, 1일 평균값 및 기준값으로부터의 변화는 용량 관련 방식으로 유의하게 증가하였다. 소변 칼륨 배출의 경우, 1일 평균값 및 기준값으로부터의 변화가 용량 관련 방식으로 감소하였다.

[0169] 파트 C와 파트 B의 비교시, 솔비톨 로딩(파트 B)을 갖는 동일량의 폴리머를 받은 자원자들은 솔비톨이 로딩되지 않은 폴리머(파트 C)를 받은 자원자에 비해 대변에서 약 20% 이상의 칼륨을 배출하였다.

#### 실시예 14: 시료 A의 제조

[0171] 적절한 교반 및 기타 설비를 갖춘 2L의 반응기에서, 메틸 2-플루오로아크릴레이트(~0.24 kg), 1,7-옥타디엔 (~0.0124 kg), 및 디비닐벤젠(~0.0124 kg)을 혼합하여 90:5:5 중량비의 유기상 단량체 혼합물을 제조하였다. 중합 반응의 개시제로 라우로일 페온사이드 일부를 첨가하였다. 물, 폴리비닐 알콜, 포스페이트, 염화나트륨, 및 아질산나트륨으로부터 안정화 수상을 제조하였다. 30°C 미만의 온도를 유지하면서, 상기 수성상 및 단량체 상을 함께 대기압에서 질소하에 혼합하였다. 상기 반응 혼합물을 계속해서 교반하면서 서서히 가열하였다. 반응이 시작되면, 반응 혼합물의 온도를 최대 95°C까지 상승시켰다. 중합 반응 종료 후, 상기 반응 혼합물을 냉각하고 수

성상을 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 고체 물질을 여과에 의해 분리한 다음, 물로 세척하였다.

[0172] 중합 반응을 5회 더 반복하고, 상기 배치들로부터 얻은 폴리머를 조합하여 약 1.7 kg의 가교(메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 상기(메틸 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 공폴리머를 과량의 수산화나트륨 및 이소프로판을 수용액으로 65°C에서 24시간 동안 가수분해하여(나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 가수분해 후, 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 상기(나트륨 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 상온에서 과량의 염화칼슘 수용액에 노출시켜 불용성의 가교(칼슘 2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 폴리머를 생성하였다. 칼슘 이온 교환 후, 시료 A-Ca 생성물을 물로 세척하고 건조시켰다.

[0173] 나트륨 형태의 폴리머를 제조하기 위해, 상기에서 얻은 10 g의 수지를 250 mL 병에 넣고, 200 mL의 1N 염산(HCl)을 첨가하고, 상기 혼합물을 약 10분 동안 소용돌이치게 하여 교반하였다. 비드를 침전시켜, 상등액을 데칸트하고, 상기 과정을 반복하였다. 산을 데칸트한 후, 비드를 약 200 mL의 물로 1회 세척한 다음, 10분 동안 200 mL의 1M 수산화나트륨(NaOH)으로 2회 세척하였다. 그리고 나서, 비드를 200 mL의 물로 다시 세척하고 최종적으로 프릿 깔대기에 옮겨 1L의 탈이온수로 세척(흡입으로)하였다. 얻어진 케이크를 60°C에서 하룻밤 동안 건조시켜 시료 A-Na를 생성하였다.

#### 실시예 15: 생체외(ex vivo) 칼륨 결합 연구

[0175] 실시예 14에서의 시료 A-Na 및 시료 A-Ca에 의한 칼륨 결합을 생체외 인간 대변 및 결장 추출물에서 평가하였다. 2개 대변 시료 및 인공항문 주머니를 사용하여 얻은 하나의 결장 시료는 세 명의 자원자로부터 제공받았다. 상기 시료들을 원심분리하고 얻어진 상등액을 결합 연구에서 시험 매질로 사용하기 위해 분리하였다. 나트륨 및 칼슘 형태의 시료 A를 20 mg/mL로 상기 추출물 시료에 첨가하고, 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 추출물 내에 존재하는 칼륨 뿐만 아니라 다른 양이온의 결합은 시료 A의 g 당 결정되었다.

[0176] 모든 시험 제제를 사용 전 동결건조시켰다. 나트륨 형태(시료 A-Na)는 g 당 평균 1.54 밀리당량(mEq)의 칼륨에 결합하여 제거한 반면, 칼슘 형태(시료 A-Ca)는 3개 추출물로부터 g 당 평균 0.85 mEq 칼륨에 결합하였다.

[0177] 대변 시료를 각각 백인 및 아시아 혈통의 36세 및 33세의 건강한 남성 자원자(대상 #1 및 #2)로부터 제공받았다. 대변 시료를 1 갤론의 지퍼백(ZipLoc bag)에 회수하여 즉시 혼합하고 원심분리 투브로 옮겼다. 결장 시료를 인공항문 주머니를 사용하여 81세의 백인 여성 공여자(대상 #3)로부터 제공받았다. 인공항문 주머니는 드라이아이스로 운반하여 해동하고 혼합하여 원심분리 투브로 옮겼다. 상기 대변 및 결장 시료를 4°C에서 20시간 동안 21,000 rpm에서 원심분리(Beckman JS-25.50 rotor in Beckman-Coulter Avanti J-E centrifuge)하였다. 얻어진 상등액을 대상마다 모아 날진(Nalgene) 0.2 mL 1회용 필터 단위를 이용하여 여과하였다. 그리고 나서, 상기 대변 및 결장 추출물을 신선한 상태로 사용하거나 필요시까지 -20°C에서 냉동하였다.

[0178] 대변 및 결장 추출물에서 시료 A의 양이온 결합을 결정하는 방법. 대변 및 결장 추출물을 상온 수조에서 해동하고 자석 교반 플레이트 상에서 교반하였다. 각 추출물 시료에 페니실린 G / 스트렙토마이신(Gibco, 15140-122)(100x 스톡 용액의 1/100 부피) 및 아지드화 나트륨(10% 스톡 용액의 1/1000 부피)를 첨가하여 분석 중 세균 및 진균의 성장을 억제하였다. 시료 A-Na 및 시료 A-Ca를 16x100 mm 유리 투브에 2회 반복하여 첨가하고, 각 투브에 건조된 정확히 칭량된 시료 140 내지 170 mg을 첨가하였다. 교반하면서, 대변 또는 결장 추출물을 투브에 분배하여 추출물 mL 당 시험 시료 20 mg의 최종 농도로 만들었다. 각 추출물을 부가적으로 시험 시료를 함유하지 않는 2개의 투브로 분배하였다. 모든 투브를 밀봉하고 회전식(rotisserie) 믹서에서 회전시키면서 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 배양 후, 25 μL의 각 시료를 475 μL의 밀리(Milli)-Q 정제수로 희석(1:20 희석)하였다. 그리고 나서, 상기 희석된 시료를 1시간 동안 마이크로콘(Microcon) YM-3 여과 단위(3000 MWCO)를 통해 13,200 rpm에서 원심분리하여 여과하였다. 여과물을 1 mL 96-웰 플레이트에 옮겨 이온 크로마토그래피에 의해 양이온 농도를 분석하였다.

[0179] 대변 및 결장 추출물에서의 양이온 농도 측정을 위한 크로마토그래피 방법. 대변 및 결장 추출물 시료에서의 양이온 농도를 Dionex WPS3000 자동시료주입기, DS3 전도도 플로우 셀 및 CSRS-Ultra II 4mm 억압기가 장착된 Dionex ICS2000 시스템 상에서, 강한 양이온교환 컬럼 세트(Dionex CG16 50x5mm ID 및 CS16 250x5mm ID)를 이용하여 분석하였다. 상기 이온 크로마토그래피 검출 방법은 1 mL/분 유속의 30 mM의 메탄솔폰산을 이용한 등용매 용리(isocratic elution)를 포함하며, 총 실행 시간은 시료마다 30분이었다.

[0180] 페이터 분석. 양이온 결합은  $(C_{\text{start}} - C_{\text{eq}}) / 20 * \text{이온의 원자가(valency)}$ 로 계산하였으며, 여기에서  $C_{\text{start}}$ 는 대

변 또는 결장 추출물에서의 양이온의 출발 농도(mM)이며,  $C_{eq}$ 는 시험 제제에 노출 후 평형 상태인 시료에 남아있는 양이온의 농도(mM)이고, 20은 시험 제제의 농도(mg/mL)에 해당한다. 이온의 원자가(칼륨, 암모늄 및 나트륨의 경우 1이고, 칼슘 및 마그네슘의 경우 2)를 곱하면, 시험 제제의 g 당 결합된 이온의 밀리당량(mEq)로 표시된 결합값을 얻는다. 모든 시료는 2회 반복 시험하여, 평균(Avg) +/- 표준 편차(SD) 값으로 보고하였다.

[표 23]

No.	추출물 샘플	$C_{start}$ (mM)	$C_{eq}$ (mM)	$K^+$ 결합 (mEq/g)	개별 추출물에서 $K^+$ 결합		모든 추출물 샘플 Avg ± SD
					Avg	SD	
샘플 A-Na	배설물, 대상체 #1	92.7	65.3 67.0	1.37 1.29	1.33	0.06	1.54 ± 0.18
	배설물, 대상체 #2	106.6	73.9 74.3	1.64 1.62	1.63	0.01	
	결장, 대상체 #3	128.8	93.9 96.6	1.74 1.61	1.67	0.10	
샘플 A-Ca	배설물, 대상체 #1	92.7	77.8 76.9	0.75 0.79	0.77	0.03	0.85 ± 0.10
	배설물, 대상체 #2	106.6	90.2 90.2	0.82 0.82	0.82	0.00	
	결장, 대상체 #3	128.8	109.0 109.7	0.99 0.96	0.97	0.02	
					Avg	SD	

[0181]

[0182]

2개 인간 대변 추출물과 하나의 결장 추출물에서 24시간 배양 후, 칼슘- 및 나트륨-로딩된 시료 A에 대해 칼륨 결합을 mEq/g로 결정하였다. 3개 추출물 시료에서의 초기 칼륨 수준은 92.7 mM 내지 128.8 mM 범위였다. 20 mg/mL의 나트륨-로딩된 시료 A-Na의 첨가로, 추출물 내 칼륨 농도가 약 28%까지 감소하였다. 폴리머 g 당 결합된 칼륨은 평균 1.54 mEq/g였다. 칼슘-로딩된 시료 A-Ca는 평균 0.85 mEq/g로 결합하였다.

[0183]

#### 실시예 16: 돼지 모델 양이온 결합 연구

[0184]

정상 신장 기능을 갖는 돼지를 위장관으로부터 칼륨 결합 및 제거에 있어서의 Ca(폴리FAA)의 약리 효과를 평가하기 위한 모델로 사용하였다. 돼지 모델은 돼지와 인간 위장관 간의 잘 알려진 유사성에 기초하여 사용된다. 돼지에게 1일 체중 kg 당 1 g의 농도의 Ca(polyFAA)가 보충된 식이를 제공하였다. 대조군으로, 돼지에게 Ca(polyFAA)가 없는 식이를 제공하였다.

[0185]

물질. 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 Ca(polyFAA)를 합성하였고, 칼슘 형태로 사용하였다. 불소화 마커(indigestible marker)로서, 산화 제2철(Fisher Scientific으로부터 구입), 제조번호 046168을 첨가하였다. 상기 산화 제2철은 각 동물의 위장관을 통한 소화물(digesta)의 통과 속도를 결정하는 1일 가시 마커(daily visible marker)로 사용하였다.

[0186]

동물. 약 25 kg 체중의 약 9주령의 거세 수퇘지(Cambridge 15 또는 22 dams x Terminal Sire boars; PIC Canada Inc.) 14마리를 본 연구에 사용하였다. 실험 초기에, 14마리의 돼지의 체중을 채고 체중에 의해 무작위로 대조 그룹 및 치료 그룹으로 분류하였다. 실험은 2개 급식 기간으로 나누었다. 첫 번째 기간은 적응 기간, 일자(D(-7) 내지 D(-1))이고, 두 번째 기간은 시험 기간(D(1) 내지 D(9))이었다.

[0187]

적응 기간에 앞서, 돼지에게 표준 제조 식이를 제공하였다. 적응 기간 중, 돼지에게 표준 제조 식이에 대한 비율로서 대조군 식이의 양을 증가시켜 점진적으로 제공하였다.

[0188]

동일한 날에, 돼지에게 산화 제2철을 제공하고, 7마리의 시험 돼지를 시험 식이로 바꾸었다. 대조군 돼지에게는 계속 대조군(적응) 식이를 제공하였다. 시험 식이는 10일(D(1) 내지 D(10)) 동안 제공하였다. 연구 내내, 각 돼지에 대한 1일 먹이 할당량을 2개 동일한 크기로 나누어 약 08:30분 및 15:30분에 제공하였다. 제공하자마자, 1일 먹이 할당량을 먹도록 돼지를 훈련시켰고, 먹지 않은 사료는 칭량하여 다음 급식 전에 제거하였다.

[0189]

소변 회수. 소변 회수는 D(1)에 산화 제2철 볼루스(bolus)를 제공하면서 시작하였다. 각 돼지를 위하여 각 일자의 시료를 분리하여 보관하였다. 소변 회수 완료 후, 각 돼지에 대한 1일 시료를 해동하고, 잘 섞어 부표본을 만들었다. 각 돼지의 24시간 시료 중 적어도 10 mL의 부표본을 대상체로 하기에 기술한 바와 같이 전해질 농도를 분석하였다.

[0190]

대변 회수. 대변 회수는 D(1)에 산화 제2철 볼루스를 제공하면서 시작하였다. 각 돼지를 위하여 각 일자의 시료를 분리하여 보관하였다.

[0191]

소변 전해질. 소변 시료를 해동하고, 50 mM의 염산으로 30배 희석한 다음 여과(와트만 0.45 마이크론 PP 여과

플레이트, 10분간 1000 x g)하였다. 이들 소변 시료 내 양이온 농도를 Dionex AS50 자동시료주입기, DS3 전도도 플로우 셀 및 CSRS-Ultra II 4mm 억압기가 장착된 Dionex ICS2000 시스템 상에서, 강한 양이온교환 컬럼 세트 (Dionex CG16 50x5mm ID 및 CS16 250x5mm ID)를 이용하여 분석하였다. 이온 크로마토그래피 검출 방법은 1 mL/분 유속의 31 mM 메탄숤폰산을 이용한 등용매 용리를 포함하며, 총 실행 시간은 시료당 33분이었다.

[0192] 대변 전해질. 15 mL 코니컬튜브에, 200 mg의 대변 및 10 mL의 1M 염산을 첨가하였다. 상기 대변 혼합물을 상온에서 회전식 미서 상에서 약 40 시간 동안 배양하였다. 원심분리(2000 x g, 15분) 후, 대변 상등액 시료를 분리한 다음, 여과(와트만 0.45 마이크론 PP 여과 플레이트, 10분간 1000 x g)하였다. 여과물을 밀리(Milli)-Q 물로 2배 희석하였다.

[0193] Thermo Intrepid II XSP Radial View를 이용하는 유도결합 플라즈마 발광분광기(inductively coupled plasma optical emission spectrometry, ICP-OES)에 의해, 희석된 여과물 양이온 함량을 측정하였다. 시료를 연동 펌프 및 CETAC ASX-510 자동시료주입기를 이용하여 분무 챔버 내로 주입하였다. 시료 흐름 뿐만 아니라 플라즈마 조건에서의 편차를 보정하기 위해 내부 표준물질인 이트륨(1M 염산 중에 10ppm)을 사용하였다. 칼륨을 정량화하는데 사용된 방출선은 7664 nm(내부 표준 437.4 nm)였다.

[0194] 테이터 분석. 대변 전해질은 하기 방정식을 이용하여 하루당 밀리당량으로 계산하였다:

$$\text{mEq/1일} = \left[ \frac{(\text{mEq/L 전해질} \times \text{분석물 용량 (L)})}{(\text{분석물에서 대변 (gram)})} \right] \times \left[ \frac{\text{총 대변(gram)}}{1\text{일}} \right]$$

[0195]

[0196] 상기 방정식에서, mEq/L 전해질은 희석 인자 및 원자가로 조정한 후 ICP 분광기에 의해 보고된 전해질의 농도였고, 하루당 총 대변은 동결건조 후 24시간 기간 내에 회수된 대변의 양(g)이었다.

[0197] 소변 전해질은 하기 방정식을 이용하여 하루당 배출된 mEq 전해질(mEq/일)로 계산하였다: (L 당 mEq 전해질) \* (24시간 소변 부피). 데이터는 평균 표준편차를 이용하고/하거나 산점도(scatter plot)에 의해 제시되었다. 통계학적 분석은 그래프패드 프리즘, 버전 4.03으로 수행하였다. 소변 및 대변 분석을 위해, 양측 t-검정(two-tailed t-test)을 이용하여 확률(probability(p))값을 계산하여 Ca(polyFAA) 처리 그룹과 비처리 대조 그룹을 비교하였다. 통계학적 유의성은 상기 계산된 p 값이 0.05 미만인 경우 표시된다.

[0198] 대변 분석의 경우, 각 동물에 대해 처리 3일부터 8일까지의 mEq/day 전해질 값을 합하여 평균한 다음, 이 결과를 각 처리 그룹에 대해 평균함으로써 각 그룹에서의 평균 결과를 결정하였다. 이 방법은 또한 소변 전해질에도 사용되었지만, 각 동물에 대한 평균은 처리 (1)일로부터 (8)일까지였다.

[0199] GI 통과시간. 대변에 적색이 나타나는 것에 기초한, (1)일에 투여된 산화 제2철 마커의 통과시간이 표 24에 나타나 있다. 어떤 돼지에서도 통과시간은 60시간을 초과하지 않았다. 그러므로, 3일 이후부터의 대변은 양이온 함량을 평가하였다.

[표 24]

산화 제 2 철의 통과시간

산화 제 2 철의 통과시간	평균 (hours)	표준 편차
첫 번째 출현에 대한 시간	23.9	11.3
마지막 출현에 대한 시간	54.6	5.2

[0200]

[0201] 대변 전해질. 1일에, 산화 제2철의 존재 여부가 대변에 나타나기 전에 회수한 시료에서 기준 대변 양이온을 측정하였다. 기준 대변 칼륨값이 표 25에 요약되어 있다. 치료 3-8일 동안의 대변 칼륨값이 표 26에 요약되어 있다. Ca(polyFAA) 처리 돼지는 비-처리 그룹과 대비하여 유의하게 높은 수준의 대변 칼륨 배출을 나타내었다 ( $p < 0.05$ ).

[표 25]

대변 전해질, 기준선 (1 일)

	칼륨 mEq/day
미처리	31.2 ± 5.5
Ca(polyFAA)	27.0 ± 7.2
p*	ns

\* 투태일 t-테스트(two-tailed t-test)를 사용하여 계산된 p 값

ns= 통계적으로 무의미

[0202]

[0203]

[표 26]

대변 전해질, 평균 (3 일 - 8일)

	칼륨 mEq/day
미처리	37.4 ± 7.8
Ca(polyFAA)	45.3 ± 5.3
p*	p<0.05

\* 투태일 t-테스트(two-tailed t-test)를 사용하여 계산된 p 값

[0204]

[0205]

소변 전해질. 기준 소변 전해질 측정은 수행하지 않았다. 치료 1-8일 동안의 소변 전해질값이 표 27에 요약되어 있다.

[표 27]

소변 전해질, 평균 (1 일-8 일)

	칼륨 mEq/day
미처리	88.9 ± 15.5
Ca(polyFAA)	71.8 ± 9.7
p*	p<0.05

\* 투태일 t-테스트(two-tailed t-test)를 사용하여 계산된 p 값

[0206]

[0207]

용어 "포함하는" 및 "갖는"은 열거된 성분 외에 부가적인 성분이 있을 수 있음을 의미하고자 하는 것이다.

[0208]

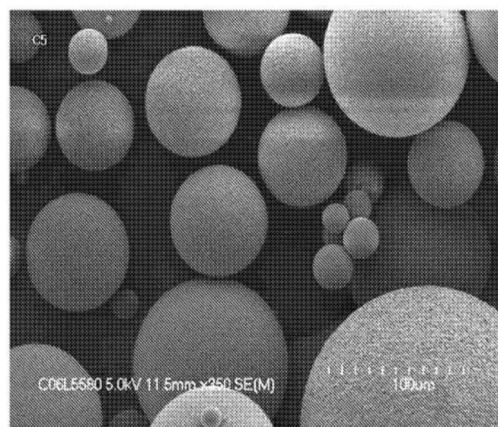
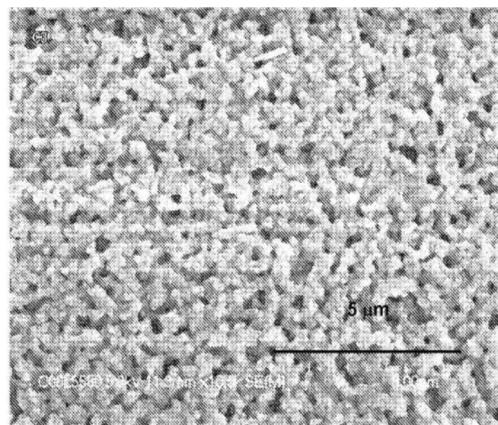
상기 관점에서, 본 발명의 몇 가지 목적이 달성되고 다른 유리한 결과가 얻어짐이 이해될 것이다.

[0209]

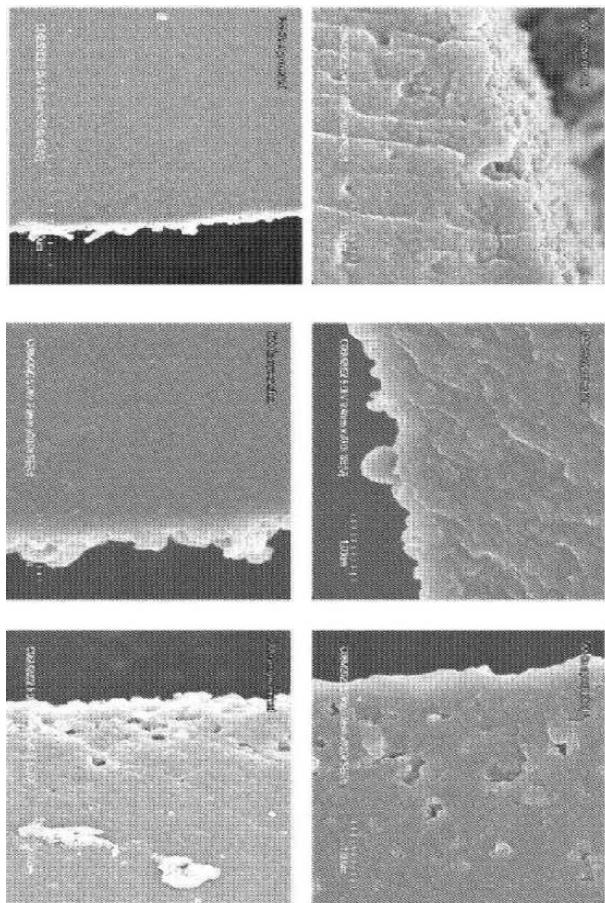
본 발명의 범주를 벗어남이 없이 상기 조성물 및 방법에 다양한 변화가 이루어질 수 있기 때문에, 본 발명의 설명에 포함된 모든 물질은 예시적인 것으로서 제한하지 않는 것으로 해석되어야 한다.

도면

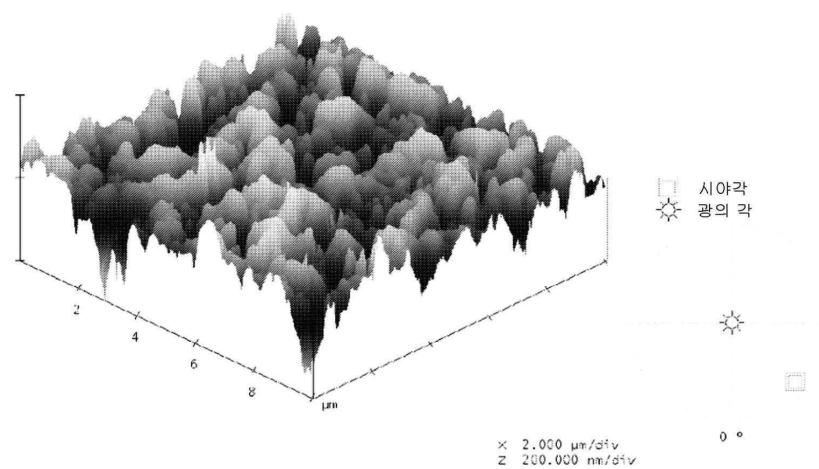
도면 1a



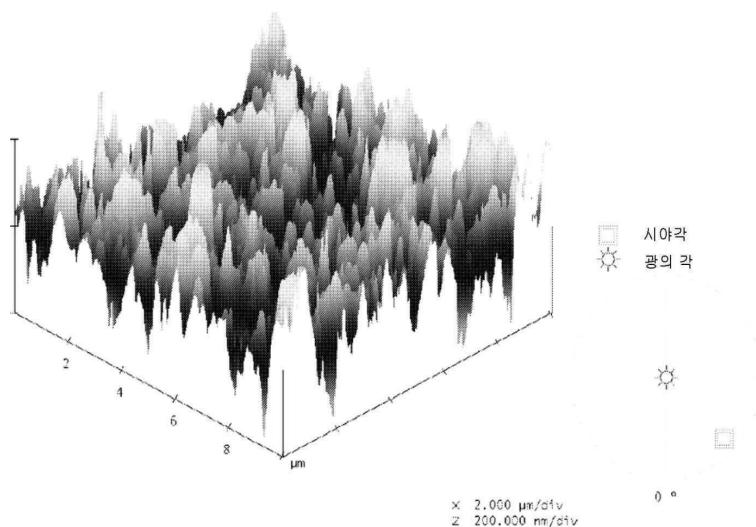
도면1b



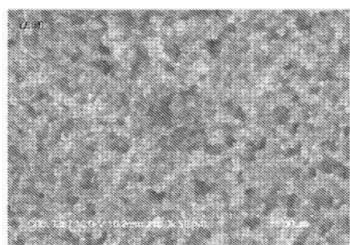
도면2a



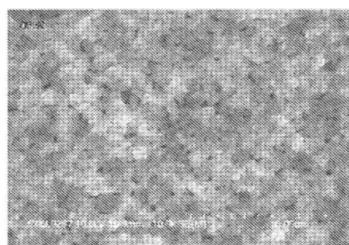
## 도면2b



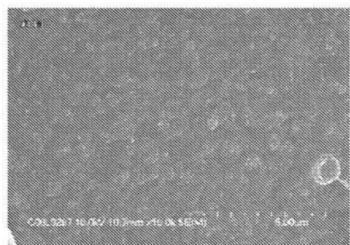
## 도면3



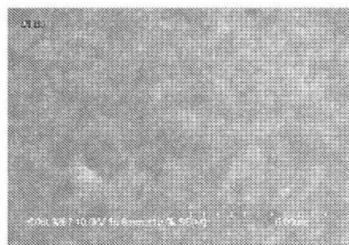
A1



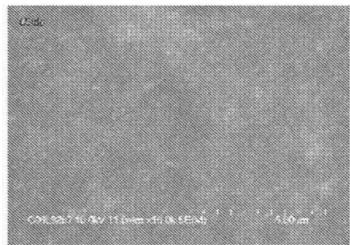
A2



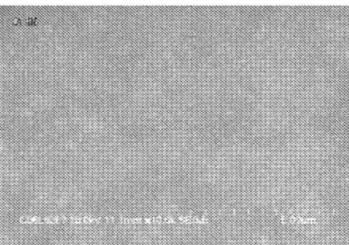
A3



A4

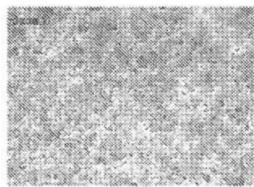


A5

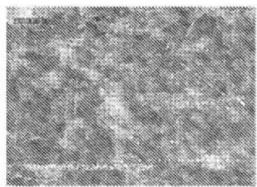


A6

도면4



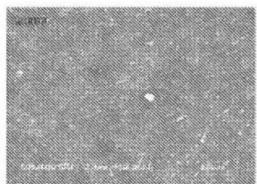
B1



B2



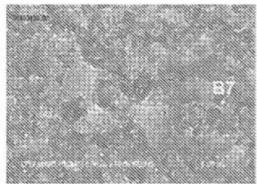
B3



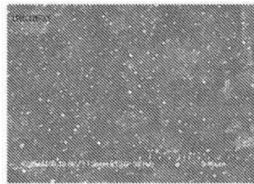
B4



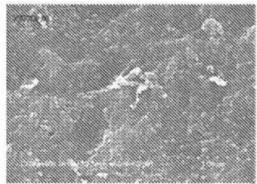
B5



B6

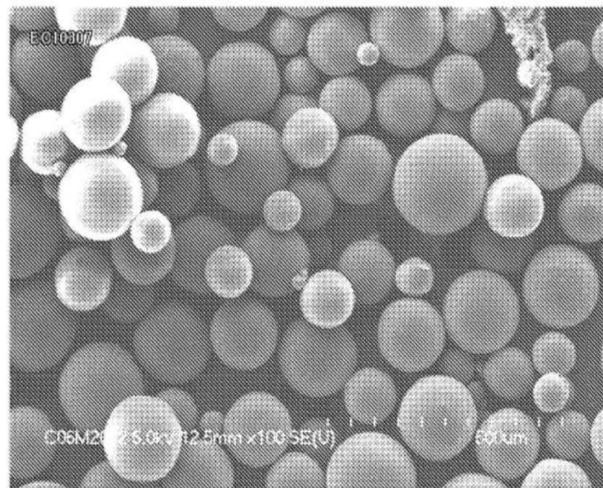


B7



B8

도면5a



도면5b

