



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년01월17일
 (11) 등록번호 10-1223335
 (24) 등록일자 2013년01월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) **A61K 9/14** (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) **A61K 9/28** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2011-7029211(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2005년03월30일
 심사청구일자 2012년01월05일
 (85) 번역문제출일자 2011년12월06일
 (65) 공개번호 10-2011-0138300
 (43) 공개일자 2011년12월26일
 (62) 원출원 특허 10-2006-7022533
 원출원일자(국제) 2005년03월30일
 심사청구일자 2010년03월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2005/010747
 (87) 국제공개번호 WO 2005/097072
 국제공개일자 2005년10월20일
 (30) 우선권주장
 10/813,872 2004년03월30일 미국(US)
 (뒷면에 계속)
 (56) 선행기술조사문헌
 US20050036983 A1
 US20040166156 A1

(73) 특허권자
리립사, 인크.
 미국 캘리포니아주 95054 산타 클라라 패트릭 헨리 드라이브 5301
 (72) 발명자
샤르모, 도미니끄
 미국 캘리포니아주 95008 캠벨 브레이스브리지 코트 1238
포드트렌, 존
 미국 텍사스주 75225 달라스 하노버 스트리트 3508
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김성기, 김진희

전체 청구항 수 : 총 12 항

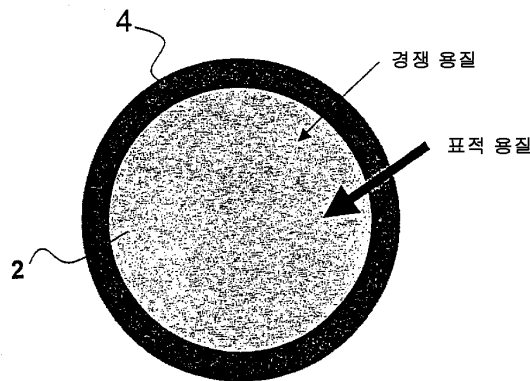
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 **이온 결합 조성물**

(57) 요약

본 발명은 이온 불균형 치료를 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 특히, 본 발명에서는 코어-외피 조성물과 이의 약학 조성물을 제공한다. 치료 및/또는 예방 효과를 위한 코어-외피 조성물의 사용 방법이 본원에서 개시되어 있다. 이러한 방법의 예에는 인산염 불균형 장애, 고혈압, 만성 심부전, 말기 신질환, 간경변, 만성 신기능부전, 체액 과부하, 또는 나트륨 과부하의 치료가 포함된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

창, 한 텅

미국 캘리포니아주 94550 리버모어 가넷 드라이브 220

코너, 에릭

미국 캘리포니아주 95032 로스 가토스 유니버시티 애비뉴 859

리우, 밍준

미국 캘리포니아주 95050 산타 클라라 아파트먼트 393 몬로에 스트리트 2250

클라에르네르, 게리트

미국 캘리포니아주 95124 산 호세 페론 드라이브 5456

(30) 우선권주장

10/814,527 2004년03월30일 미국(US)

10/814,749 2004년03월30일 미국(US)

10/965,274 2004년10월13일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염으로 구성되어 있거나, 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염을 포함하는 코어 및 장용피로 구성되어 있거나 장용피를 포함하는 외피를 포함하는 코어-외피 입자.

청구항 2

제1항에 있어서, 외피는 유드라기트(Eudragit) 아크릴 중합체로 구성되어 있거나, 유드라기트 아크릴 중합체를 포함하는 것인 코어-외피 입자.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 외피는 유드라기트 RL 100 또는 유드라기트 RS 100, 또는 유드라기트 RL 100과 유드라기트 RS 100으로 구성되어 있거나, 유드라기트 RL 100 또는 유드라기트 RS 100, 또는 유드라기트 RL 100과 유드라기트 RS 100을 포함하는 것인 코어-외피 입자.

청구항 4

제1항에 있어서, 외피는 N,N'-디부틸 아크릴아미드 및 N,N'-디에틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체로 구성되어 있거나, N,N'-디부틸 아크릴아미드 및 N,N'-디에틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것인 코어-외피 입자.

청구항 5

제1항 또는 제2항의 코어-외피 입자를 포함하는, 신기능부전, 만성 심부전, 말기 신질환 또는 고칼륨혈증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 신기능부전, 만성 심부전, 말기 신질환 또는 고칼륨혈증을 치료하는 데에 사용되는 코어-외피 입자.

청구항 7

폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염으로 구성된 코어를 제공하는 단계 및 장용피로 구성되거나 장용피를 포함하는 외피를 코어상에 도포하는 단계를 포함하는 코어-외피 입자 제조 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 외피가 유드라기트 아크릴 중합체로 구성되어 있거나 유드라기트 아크릴 중합체를 포함하는 것인 방법.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 외피가 유드라기트 RL100 또는 유드라기트 RS100, 또는 유드라기트 RL100과 유드라기트 RS100으로 구성되거나, 유드라기트 RL100 또는 유드라기트 RS100, 또는 유드라기트 RL100과 유드라기트 RS100을 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제7항에 있어서, 외피가 N,N'-디부틸 아크릴아미드 및 N,N'-디에틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체로 구성되거나, N,N'-디부틸 아크릴아미드 및 N,N'-디에틸아미노에틸메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염이 폴리-2-플루오로아크릴산인 코어-외피 입

자.

청구항 12

제7항 또는 제8항에 있어서, 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염이 폴리-2-플루오로아크릴산인 방법.

명세서

기술분야

[0001]

상호 참조

[0002]

본 출원은 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,527의 일부계속출원인, 2004년 10월 13일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/965,274; 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,749; 및 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/813,872의 일부계속출원이며, 이들 출원은 여기에 참고 문헌으로 전문이 포함되어 있다.

[0003]

서론

[0004]

이온 선택적 흡착제는 고인산혈증, 고옥살산뇨증, 고칼슘혈증 및 고칼륨혈증과 같은 증상에서 전해질 균형 장애를 바로잡기 위한 인간 치료에 사용되어 왔다. 고인산혈증은 신장이 음식물로부터 섭취하는 외인성 인산염을 보상할 만큼 충분한 인산염 이온을 더 이상 분비하지 못하는 신부전증을 가진 환자에게서 발생한다. 이러한 증상은 높은 혈청 인산염 농도와 높은 칼슘 x 인산염 생성물을 초래한다. 병인은 완전히 증명되지 않았지만, 높은 칼슘 x 인산염 생성물이 연조직 석회화 및 심혈관 질환의 원인인 것으로 알려져 왔다. 심혈관 질환은 모든 투석 환자의 거의 절반의 사인이다.

[0005]

위장관(GI)에서의 인산염 이온 흡수를 조절하고 전신의 인산염 농도를 정상으로 회복시키기 위해 알루미늄염, 칼슘염, 그리고 좀 더 최근에는 란탄염이 처방되어 왔다. 그러나 이러한 염들은 가용성의 알루미늄 및 칼슘 양이온을 위장관에 유리시키고, 그 후 이 양이온들은 부분적으로 혈류 내로 흡수된다. 알루미늄 흡수는 알루미늄 골 질환 및 치매와 같은 심각한 부작용을 야기할 수 있으며, 칼슘 다량 섭취는 고칼슘혈증으로 이어지고 환자들을 심장동맥 석회화의 위험에 처하게 한다.

[0006]

*강염기 이온교환 물질, 즉 도웁스(Dowex) 및 콜레스티라민(Cholestyramine) 수지와 같은 비금속 인산염 결합체를 인산염 결합체로 사용할 것이 제안되어 왔다. 그러나 결합 용량이 낮기 때문에 높은 복용량을 필요로 하고, 환자들은 이에 잘 적응하지 못한다.

배경 기술

[0007]

아민 작용성 중합체가 인산염 결합체 또는 옥살산염 결합체로서 기술되어 왔다. 예를 위해서는 5,985,938; 5,980,881; 6,180,094; 6,423,754와 PCT 공개 WO 95/05184를 참조한다. 가교 폴리알릴아민 수지인 레나겔(Renagel)은 비금속 인산염 결합체로서 상품화된 인산염 격리 물질이다. 생체외에서 레나겔의 인산염 결합력은 물에서는 대략 6 mmol/gm이고 100 mM 염화나트륨 용액에서 측정할 때에는 2.5 mmol/gm이다. 인산염 농도를 6 mg/dL보다 낮게 유지하기 위해 표적 환자 집단에게 권장된 복용량은 전형적으로 하루에 5 그램 내지 15 그램이다. 건강한 지원자들에게 실행된 레나겔에 대한 발표된 제1 임상 시험에 의하면, 15 그램의 레나겔은 인산염 노 배설을 기준치인 25 mmole 내지 17 mmole로 감소시키는데, 이 차이는 자유 인산염과 중합체가 결합된 인산염으로서 대변으로 배설된다. 이 데이터로부터, 생체내 용량 범위는 0.5-1 mmol/gm로 확립될 수 있는데, 이는 식염수에서 측정된 생체외 용량인 2.5 mmol/gr보다 훨씬 낮은 것이다. 식염수에서 측정된 레나겔의 생체외 결합 용량만을 고려할 때, 결합 용량이 2.5 mmol/gm인 15그램의 인산염 결합체는 평균 미국인들의 식사의 전체 인산염 함량인 1일당 37 mmol에 결합할 것이다. 혈청 인산염을 안전한 범위로 낮추기 위해 더 많은 수지가 필요하기 때문에, 생체외 결합 용량과 자료화된 낮은 생체내 결합 용량 사이의 불일치는 약물의 치료 효과에 부정적인 영향을 미친다.

[0008]

위장관 환경과 같은 복잡한 환경에서 사용될 경우 이러한 이온 교환 수지 용량 손상은 레나겔에만 국한되는 것이 아니다. 예를 들어, 나트륨 또는 암모늄 형태의 양이온 교환 수지를 고칼륨혈증 환자들에게 투여해 왔다. 분리된 대변에서 측정된 이러한 수지의 교환 용량은 생체외 용량의 약 20%인 것으로 밝혀졌다 (Agarwal, R.,

Gastroenterology, 1994, 107, 548-571).

[0009] 독성학상 관점에서 볼 때 일반적으로 안전하기는 하더라도, 다량의 복용량과 수 그램의 수지(예를 들어, 레나겔의 경우에는 하루에 최대 15그램이고 나트륨 결합 수지의 경우에는 훨씬 더 높음)를 복용하는 데 수반되는 불편함은 수지 용량 개선의 필요에 찬성하게 한다. 한 예로서, 레나겔 결합제에 대한 보고된 안전성 연구에서조차도 환자들은 8주 치료 기간 동안 1일당 1.2-2.0그램의 낮은 복용량에서도 위장 불편감을 호소하였다. 하루에 5.4그램의 레나겔을 투여받은 환자는 연구 사례의 8.9%를 차지하는 위장관 불편감 같은 부작용으로 인하여 치료를 중단하였다(Slatapolsky, et al Kidney Int. 55:299-307, 1999; Chertow, et al Nephrol Dial Transplant 14:2907-2914, 1999). 따라서, 더 낮고 작 적응되는 복용이 되게 할 생체내 결합 용량의 개선은 수지-기초 치료에 있어서 환영받는 개선이 될 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 이러한 사항들을 고려할 때, 더 낮은 약물 복용량과 더 우수한 환자 순응도를 가지면서 신체로부터 이온을 선택적으로 제거하는, 안전한 고용량 결합제의 필요성이 여전히 높다.

과제의 해결 수단

[0011] **발명의 개요**

[0012] 한 측면에서, 본 발명은 코어-외피 조성물과 이의 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 코어-외피 조성물은 코어 구성요소 및 외피 구성요소를 포함한다. 바람직한 한 실시양태에서, 코어-외피 조성물의 코어는 중합체이고, 예를 들면 동물의 위장관 내에서 바람직하게는 1 이상의 표적 용질에 결합할 수 있다. 또 다른 바람직한 실시양태에서, 외피 구성요소의 투과성은 외부 환경에 따라 변경된다.

[0013] 본 발명의 또 다른 측면에서는 본원에서 기술된 코어-외피 조성물을 사용한 환자 치료 방법을 제공한다. 바람직한 한 실시양태에서, 코어-외피 조성물은 위장관으로부터 표적 용질을 제거하기 위해 사용된다. 위장관으로부터 제거될 수 있는 표적 용질의 예로는 인산염, 옥살산염, 나트륨, 염화물, 양성자, 칼륨, 철, 칼슘, 암모늄, 마그네슘, 요소 및 크레아티닌이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

발명의 효과

[0014] 또 다른 바람직한 실시양태에서, 본원에 기술된 조성물은 고인산혈증, 저칼슘혈증, 갑상선기능항진증, 신장의 칼시트리올 합성 기능저하, 저칼슘혈증으로 인한 강직, 신기능부진, 연조직에서의 이소성(ecotopic) 석회화, 고혈압, 만성 심부전, 말기 신질환, 간경변, 체액 과부하, 나트륨 과부하, 고칼륨혈증, 대사성 산증, 신기능부진 및 동화 대사(anabolic metabolism)의 치료에 사용된다.

도면의 간단한 설명

- [0015] 도 1은 코어-외피 조성물의 한 실시양태를 도식적으로 나타낸 것이다.
- 도 2는 본 발명의 일부 실시양태에 대하여 용질 결합 프로필을 시간의 함수로서 나타낸 것이다.
- 도 3은 이온 투과성 측정을 위한 막 제조를 나타낸 것이다.
- 도 4는 여러 양이온에 대한 여러 폴리에틸렌이민 코팅 비드의 결합 데이터를 나타낸 것이다.
- 도 5는 마그네슘과 칼륨 결합에 대한 유드라기트(Eudragit) RL 100 외피의 효과를 나타낸 것이다.
- 도 6은 벤질화 폴리에틸렌이민 코팅 Dowex (K) 비드에 대한 마그네슘의 결합을 나타낸 것이다.
- 도 7은 위장 내의 산성 조건을 대표하는 산성 조건 하에 Ben(84)-PEI 코팅 Dowex (K) 비드의 안정성을 나타낸 것이다.
- 도 8은 벤질화 폴리에틸렌이민으로 코팅된 Dowex 비드에 의한 칼륨과 마그네슘의 결합을 나타낸 것이다.
- 도 9는 벤질화 폴리에틸렌 이민 외피를 가진 플루오로아크릴산 비드에 의한 마그네슘의 결합을 나타낸 것이다.
- 도 10은 막 투과성 측정을 위한 셋-업(set-up)을 나타낸 것이다.

도 11은 벤질화 폴리에틸렌이민 막의 투과성을 나타낸 것이다.

도 12는 유드라기트 RL100과 유드라기트 RS 100의 혼합물로 구성된 막의 투과성 및 투과선택성을 나타낸 것이다.

도 13은 폴리에틸렌이민으로 코팅된 Dowex(Li) 비드에 의한 칼륨 결합에 대한 담즙산의 영향을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 본 발명은 코어-외피 중합체 조성물을 제공한다. 이러한 조성물을 사용하는 방법 및 키트 또한 본원에 기재되어 있다.

[0017] **코어 외피 조성물**

[0018] 본 발명의 한 측면은 코어 구성요소 및 외피 구성요소를 포함하는 코어-외피 조성물이다. 바람직한 한 실시양태에서, 코어-외피 조성물은 중합체 조성물이고, 코어 구성요소는 예를 들어, 동물의 위장관 내에 있는 1 이상의 표적 용질에 선택적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 “동물” 및 “동물 대상체”에는 인간 뿐만 아니라 다른 포유동물도 포함된다.

[0019] *도 1에 나타낸 바와 같이, 한 실시양태에서, 코어-외피 조성물은 코어 구성요소(2) 및 외피 구성요소(4)를 가진 코어-외피 입자를 포함한다. 코어 구성요소는 1 이상의 표적 용질에 선택적으로 결합할 수 있으며, 코어 구성요소는 1 이상의 경쟁 용질에 대한 투과성에 비하여 표적 용질에 대하여 더 높은 투과성을 가진다. 도 1에서 화살의 크기는 용질의 투과성의 정도에 상응한다. 바람직한 실시양태에서, 코어-외피 조성물의 외피는 위장관에서 머무르는 동안 그리고 위장관을 통과하는 동안 본질적으로 분해되지 않는다.

[0020] 본 명세서에서 사용된 용어 “표적 용질”은 코어-외피 조성물의 코어 구성요소에 의해 선택적으로 결합되고/되거나 보유되는 용질을 의미한다. 1 이상의 경쟁 용질에 비하여 외피를 통과하는 표적 용질의 투과성이 더 높은 것이 바람직하다. 바람직한 실시양태에서, 외피는 표적 용질이 코어와 접촉하는 것을 선택적으로 허용한다. 표적 용질에는 이온 및 비이온성 분자 모두 포함된다. 이온에는 유기 및 무기 이온 모두 포함된다. 이온에는 또한 친수성 이온, 소수성 이온, 친수성 중성 분자 및 소수성 중성 분자가 포함된다. 음이온성 표적 용질의 예에는 인산염 이온, 염화물 이온, 중탄산염 이온 및 옥살산염 이온이 포함된다. 양이온성 표적 용질의 예에는 양성자, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 암모늄 및 기타 중금속 이온이 포함된다. 표적 용질에는 또한 요독증 독소와 같은 독소가 포함된다. 요독증 독소의 예에는 요소, 크레아티닌, 그리고 리보뉴클레오시드, 구아니딘, 폴리올, 펩티드, 퓨린, 피리미딘과 같은 부류의 화합물이 포함된다. 문헌(Vanholder et al., Kidney International, vol.63, (2003), 1934-1943)을 참조한다.

[0021] 한 실시양태에서, 단백질, 다당류, 그리고 분자량이 약 50,000 dalton 이상, 바람직하게는 5000 dalton 이상인 세포 debris(bris)와 같은 고분자량 분자는 표적 용질에서 배제된다. 표적 용질에는 또한 유기 및 무기 중성 분자, 그리고 친수성 및 소수성 중성 분자와 같은 비이온성 분자가 포함된다. 예를 들어, 비이온성 분자에는 생물학적 독소, 효소, 대사물, 약물, 체내 분비물, 호르몬 등이 포함된다. 전형적으로, 본원에서 명시된 조성물에 의해 결합되는 독소의 분자량은 약 10,000 dalton 미만, 바람직하게는 5000 dalton 미만, 그리고 더욱 바람직하게는 2000 dalton 미만이다. 본원에 명시된, 적절한 성질을 가진 조성물은 요독증, 약물 과다 복용 또는 생물학적 독소나 화학적 오염 물질과 같은 독소에의 노출에 의해 야기된 독성을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0022] 한 실시양태에서, 코어-외피 입자는 담즙산을 제외한 표적 용질에 선택적으로 결합한다. 또 다른 실시양태에서, 코어-외피 입자는 담즙산과 담즙산이 아닌 또 하나의 표적 용질에 선택적으로 결합한다.

[0023] 본원에서 사용된 용어 “경쟁 용질”은 코어 구성요소에 결합함에 있어 표적 용질과 경쟁하지만 코어 구성요소와 접촉하고/하거나 결합하지는 않는 용질을 의미한다. 전형적으로, 코어-외피 조성물에 대한 경쟁 용질은 코어의 결합 특징 및/또는 외피 구성요소의 투과성 특징에 따라 달라진다. 경쟁 용질이 코어-외피 입자와 접촉하고/하거나 결합하는 것은 코어 구성요소의 우선적 결합 특성 및/또는 외부 환경으로부터 경쟁 용질에 대한 외피 구성요소의 감소된 투과성에 의해 방지될 수 있다. 전형적으로, 경쟁 용질은 외부 환경으로부터 외피를 통과하는 투과성이 표적 용질의 투과성에 비교하여 낮다. 예를 들어, 인산염 이온에 선택적으로 결합하는 코어 구성요소를 가진 코어-외피 조성물의 경우, 경쟁 용질의 예는 담즙산과 지방산이다. 담즙산과 지방산은 담즙산보다

인산염 이온을 더 잘 투과시키는 외피 구성요소에 의해 생기는 투과성 장벽으로 인해 코어로부터 떨어져 있을 수 있으며 코어에 결합하는 것이 허용되지 않는다.

- [0024] 한 실시양태에서, 표적 용질은 친수성 이온이다. 친수성 이온을 표적 용질로서 가진 코어-외피 중합체 조성물은 바람직하게는 생리 수액으로부터 친수성 이온을 제거하는 데 사용된다. 더 바람직하게는, 이러한 코어-외피 조성물은 인산염 음이온, 옥살산염 음이온 및/또는 염화물 음이온을 선택적으로 제거하는 데 있어서 유용성을 가진다. 또 다른 실시양태에서, 제거된 친수성 이온은 나트륨 이온 및/또는 칼륨 이온이다.
- [0025] 코어-외피 입자의 코어 구성요소가 1 이상의 표적 용질에 선택적으로 결합하는 것이 바람직하다. 용어 “선택적 결합” 과 이의 문법적 동의어는 본원에서 경쟁 용질의 결합에 비하여, 코어 구성요소 및/또는 코어-외피 입자에 대한 표적 용질의 우세한 결합을 기술하기 위해 사용된다. 표적 용질의 선택적 결합은 경쟁 용질에 비하여 표적 용질에 대한 결합 친화성이 더 높은 것에 기인한 것일 수 있다. 선택적 결합은 또한 경쟁 용질의 결합에 비하여, 코어 구성요소에 의한 표적 용질의 결합의 증가량을 포함한다. 일부 바람직한 실시양태에서, 외피의 부재 하에 코어 그 자체와만 비교하여, 코어-외피 입자는 더 많은 양의 표적 용질에 결합한다. 결합의 증가량은 약 5% 내지 100%일 수 있다. 외피의 부재 하에 결합된 양에 비교하여, 외피의 존재 하에 표적 용질의 결합에 있어서의 증가된 양이 바람직하게는 약 10% 이상, 더 바람직하게는 약 25% 이상, 더욱 바람직하게는 약 50% 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 95% 이상이다.
- [0026] 코어-외피 입자가 결합된 표적 용질의 상당한 양을 보유하는 것 또한 바람직하다. 본원에서 사용된 용어 “상당한 양” 은 결합된 표적 용질의 전체량이 보유되는 것을 의미하지는 않는다. 치료 및/또는 예방 효과를 얻을 수 있도록, 적어도 결합된 용질의 일부가 보유되는 것이 바람직하다. 결합된 표적 용질의 바람직한 보유량 범위는 약 5% 내지 약 100%이다. 바람직하게는 코어-외피 조성물이 결합된 표적 용질의 약 50%를 보유하고, 더 바람직하게는 약 75%, 더욱 바람직하게는 약 95%를 보유한다. 결합된 나트륨의 보유 기간은 바람직하게는 코어-외피 조성물이 치료적으로 그리고/또는 예방적으로 사용되는 기간이다. 코어-외피 조성물이 표적 용질에 결합하여 위장관으로부터 표적 용질을 제거하는 데 사용되는 실시양태에서, 보유 기간은 바람직하게는 조성물이 위장관에 머무르는 시간이다. 국소 제제 또는 국부적 효과를 위해 사용되는 코어-외피 조성물의 경우, 보유 시간은 전형적으로 국소 지역 또는 국부적 효과를 원하는 지역에 조성물이 존재하는 기간이다.
- [0027] 한 실시양태에서, 코어 구성요소는 주어진 용질, 즉 표적 용질에 대한 특이적 결합 성질을 가진 작용기를 포함하는 중합체로 구성된다. 원하는 결합 성질을 가진 작용기는 중합체 골격에 포함되어 있거나 상기 골격에 매달려 있을 수 있다. 표적 용질과 결합 코어의 작용기 사이의 결합 상호작용은 산-염기, 쿨롱, 쌍극성, 수소 결합, 공유 결합, Pi 상호작용 및 이들의 조합을 포함하는 다양한 종류일 수 있으나 이에 국한되지는 않는다.
- [0028] 본 발명의 여러 실시양태에서, 표적 용질과 경쟁 용질 간의 선택적 결합은 코어 물질 내에서의 용질의 흡착 속도 또는 외피 구성요소를 통과하는 용질의 투과 속도에 의해 조절될 수 있다. 즉, 결합하는 코어의 특성을 일정하게 유지하면서 입자를 통과하는 전체 투과 속도를 변경함으로써 코어 구성요소에 대한 표적 용질의 친화도를 변경하는 것이 가능하다. 또한, 외피 내에서 투과성 계수가 차이나게 함으로써 주어진 결합 코어에 대한 일군의 용질의 선택성을 반대로 바꾸는 것도 가능하다.
- [0029] 코어-외피 입자를 통과하는 용질의 투과성에 영향을 주는 외피 막 및 용질의 특성의 일부는 다음과 같다:
- [0030] 수화된 용질의 크기와 형태;
- [0031] 용질의 회합/응집도 (예, 마이셀(micelle)이 형성될 때);
- [0032] 용질의 전하;
- [0033] 외피의 수화 비율;
- [0034] 외피의 메쉬 크기; 및
- [0035] 외피와 용질 간의 상호작용.
- [0036] 다른 변수들 또한 코어-외피 입자 내부로의 용질의 전체적 물질 이동에 영향을 준다:
- [0037] 비표면적 (즉, 입자 직경);
- [0038] *외피의 두께; 및

[0039] 입자 외부에서의 대류 전류.

[0040] 중합체 조성물과 용질 간에 화학적 상호작용이 전혀 없을 때, 확산은 픽(Fick)의 제1법칙에 따라 기술될 수 있다.

[0041]
$$J_i = \frac{P}{L}(C_o - C_i)$$

[0042] o 여기에서 J_i 는 단위가 $g/cm^2/s$ 인 용질 선속이고;

[0043] o L은 막 두께(cm)이며;

[0044] o P는 단위가 cm^2/s 인 투과성 계수이고;

[0045] o $C_o - C_i$ 는 막을 통과하는 농도 기울기이다.

[0046] 투과성 계수는 다음과 같이 표현된다:

[0047]
$$P = KD$$

[0048] o 여기에서 K는 무단위 변수(막과 용질 간의 용질 분배 계수와 비슷한)이고,

[0049] o D는 수용액에서의 용질 계수이다.

[0050] 투과성 계수 P를 표현하기 위한 여러 모델이 알려져 있는데, 그 중에는 모세관 공극 모델 (렌킨 (Renkin) 방정식)과 자유 부피 모델이 있다.

[0051] 자유 부피 모델에서, 코어 및/또는 외피 구성요소를 차지하는 중합체 조성물은 균일하게 수화된 그물이라고 간주된다. 용질의 확산 운반은 중합체 그물 내에서 오르내리는 물로 채워진 공간을 통해 일어난다고 간주된다. 자유 부피 확산 모델은 D가 막 내에서의 중합체 분획, ψ , 및 수화된 용질의 반경 r_s 에 비례할 것을 예상된다. 개량안으로서 유체 역학 모델이 제안되었다 (Peppas et al., J. Appl. Polym. Sci., 36,735-747, 1988).

$$\frac{D}{D_o} = k_1 \exp\left[-k' r_s^2 \left(\frac{\phi}{1-\phi}\right)\right] \quad \text{확산모델}$$

$$\frac{D}{D_o} = \exp[-k_c r_s \phi^{3/4}] \quad \text{유체역학 모델}$$

[0052] ● 여기에서 D와 D_o 는 각각 막 내에서의와 수용액에서의 확산 계수이고

[0054] ● k_1 은 체 인자(sieving factor)와 관련되는데, 이때 용질의 기하학적 배열이 코어-외피 조성물 내에서 용질의 진행을 결정하는 임계 변수이고 k' 와 k_c 는 정의되지 않은 구조적 인자이다.

[0055] 인산염 이온과 같은 표적 용질의 경우, 전형적인 자체 확산 계수의 값은 $10^{-5} cm^2/s$ 이다. 특정 확산 모델에 기초할 때, 마이크론 두께의 외피 막을 통과하는 투과 속도는 전형적으로 몇 시간이 걸리는 수지의 사용 속도에 비하여 지극히 빠른 것으로 추정된다.

[0056] 경쟁 용질로서 담즙산이나 지방산 분자가 인산염 이온과 동일한 코어 결합 부위에 대해 경쟁하는 경우, 이들의 자체 확산 계수는 용액 내에서의 크기에 역으로 비례하며, 이는 작은 이온의 계수와 크게 다르지 않다. 따라서, 확산이 방해받지 않는 경우, 이 자체 확산 계수는 투과성 장벽을 만들기에 충분하지 않을 수 있다. 그러므로, 일부 실시양태에서, 외피 구성요소의 여러 가지 특성은 투과성 차이가 확립되도록 조정된다. 예를 들어, 외피 물질의 메쉬 크기가 용질 크기와 같은 크기 범위에 있는 경우, 외피 구성요소를 통과하는 크기가 더 큰 용질의 임의 보행(random walk)은 상당히 느려진다. 예를 들어, 메쉬 크기가 용질의 크기에 가까워지는 경우, 이온성 및 비이온성 용질 모두에 대해 셀룰로오스 에스테르 또는 가교 카토산 겔 막의 투과 계수가 느려지는 것이 실험 연구(Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47)에서 보고되어 있다. 따라서, D 값은 용질의 분자 크기와 코어-외피 조성물 내의 중합체 부피 분율에 따라 여러 자리의 10의 승수만큼 감소할 수 있으며, 팽윤 수지 내의 중합체 부피 분율은 조성물 내에 있는 메쉬 크기의 좋은 척도이다. 이론

적 연구에 의하면, 예를 들어 메쉬 크기는 대개 $\phi^{-3/4}$ 에 비례하는데, 여기에서 ϕ 는 용액 내에서 팽윤한 경우 외피 구성요소 중의 중합체 부피 분율이다.

[0057] 일부 실시양태에서, 용질의 투과성은 용질과 외피 물질 간의 상호작용 정도에 의해 조절된다. 강한 상호작용은 용질을 외피 구성요소 안에 가두어서 외피를 통과하는 이동을 거의 차단시킬 수 있다. 상호작용의 종류의 예에는 이온성, 공유성, 수소 결합, 반데르발스 (van der Waals) 및 소수성 상호작용이 포함된다.

[0058] 일부 실시양태에서, 용질의 사용 조건과 종류에 따라, 외피를 통과하는 표적 용질과 경쟁 용질의 확산 계수 사이의 비율은 약 1.1:1 내지 약 10^9 :1 사이이고, 바람직하게는 약 2:1에서 약 10^6 :1 사이이다.

[0059] 본 발명의 코어-외피 입자가 사용되는 경우, 일부 실시양태의 용질의 결합 프로파일은 도 2에 도시된 바와 같이 시간의 함수로서 도식적으로 표현될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 표적 용질은 외피를 지나 빠르게 이동하고 빠르게 코어 물질에 결합하여 비경쟁 모드에 상응하는 결합 값을 달성한다. 반대로, 경쟁 용질은 보다 낮은 투과 속도로 인해 외피를 천천히 통과하고; 결국 나중에는 결합 평형 값에 도달한 후 표적 용질을 치환하여 표적 용질의 결합 곡선에서 급강하를 야기시킨다. 바람직하게는 확산 계수의 비율은 결합제 사용 시간이 끝날 때 (이는 위장관 내에서의 수지의 평균 체류 시간에 상응할 수도 있음) 결합 평형 값에 도달한 경쟁 용질의 약 10% 내지 약 100% 미만인 되도록 조절된다. 바람직하게는 경쟁 용질의 약 10% 미만, 더 바람직하게는 약 50% 미만, 그리고 더욱 바람직하게는 약 75% 미만인 그의 결합 평형 값에 도달한다. 표적 용질의 경우에는 약 10% 내지 약 100% 이상이 비경쟁 모드에서 그의 결합 평형 값에 도달하였다. 바람직하게는 약 25% 이상, 더 바람직하게는 약 50% 이상, 더욱 바람직하게는 약 75% 이상의 표적 용질이 그의 결합 평형 값에 도달하였다.

[0060] 확산 계수를 결정하는 방법은 알려져 있다. 예를 들어, 문헌(W. Jost, Diffusion in Solids, Liquids and Gases, Acad.Press, New-York, 1960)을 참조한다. 예를 들어, 외피 중합체의 확산 계수는, 외피 중합체를 다공성 고체 물질 위에 막으로서 캐스팅한 후, 이를 관심 있는 용질을 포함하는 생리 용액과 접촉시키고, 상기 용질의 안정 상태 투과 속도를 측정함으로써 측정할 수 있다. 그리고 나서, 막 특성을 선택성 및 투과 속도론적 측면에서 최고의 원조를 얻을 수 있도록 최적화할 수 있다. 막의 구조적 특성은 예를 들어, (팽윤막 내에서의) 중합체 부피 분율, 중합체(들)의 화학적 성질, 중합체 혼합 조성 (1가지 이상의 중합체가 사용되는 경우), 습윤제, 가스제와 같은 첨가제를 사용한 제형화, 및 제조 공정을 변경함으로써 달라지게 할 수 있다.

[0061] 또는, 분리된 코팅 공정에서 외피막을 코어 물질에 입히는 경우, 외피가 제공하는 선택성 효과는, 외피가 있는 코어 입자와 외피가 없는 코어 입자를 사용하여 표적 용질에 대한 결합 용량을 측정함으로써 얻을 수 있다. 선택성의 증가, SI는 이 2가지 값의 비율 즉, $SI = CB_{\text{코어-외피}} / CB_{\text{코어}}$ (여기서, CB는 결합 용량을 나타냄) (즉, 입자의 단위 중량 당 용질의 몰)로서 간단히 표현될 수 있다. 바람직하게는, SI는 약 1.05 내지 약 10^4 이고, 더욱 바람직하게는 약 1.1 내지 약 10^2 이다.

[0062] 일부 실시양태에서, 외피는 막을 형성하는 중합체이다. 또 다른 실시양태에서, 외피 중합체는 3차원 그물 구조를 가지는 가교 겔을 형성하는데, 이때 사슬은 공유 결합, 이온성 결합 또는 다른 결합을 통하여 가교된다. 또 다른 실시양태에서, 외피 물질은 결합 코어 물질과 화학적으로 동일하지만, 가교 밀도는 코어에서 외피로 바깥쪽으로 향하면서 증가한다. 또 다른 실시양태에서, 외피 물질은 “빗 모양” 배위를 채택하는데, 여기에서 각각의 중합체 가닥은 이 말단에서 코어 물질에 공유적으로 부착된다. 이 실시양태에서, 메쉬 크기는 표면에 고정되는 사슬의 밀도와 사슬의 분자량에 의해 결정될 수 있다. 다양한 크기 및/또는 중량의 용질에 대한 빗 모양 중합체의 투과성을 조절하는 빗 모양 중합체의 설계 변수는 당 분야에 알려져 있다. 예를 들면, WO 0102452 (및 이 공보에 기재된 참고 문헌)를 참조한다.

[0063] 투과성은 또한 용질과 외피의 상호작용에 의해 조절된다. 외피와 경쟁 용질의 강하고, 바람직하게는 비가역적인 상호작용은 캡슐화된 외피 안에 경쟁 용질을 가둠으로써 경쟁 용질이 내부로 이동하는 것을 늦출 수 있다. 용질과 외피의 상호작용 정도를 정량화하는 한 방법은 혼합의 자유 에너지, 특히 혼합의 자유 엔탈피로서, 이는 용해도 변수에 의해 예측될 수 있다. 용해도 변수는 물질 간, 특히 액체와 중합체 간의 상호작용 정도를 수치로 예측하는 방법을 제공한다. 이 모델은 상이한 용해도 변수를 가진 화합물은 함께 용해되지 않을 것이고, 따라서 크기 체 효과의 부재 하에 방해받지 않고 막을 통과할 수 있을 것이라고 예측한다. 역으로, 비슷한 용해도 변수를 가진 화합물들은 분자 용액을 형성할 수 있으며 보유될 수 있다. 더 나아가, 용해도 변수가 이온성 상호작용에 대해서는 잘 기술하지 못하지만, 하전된 용액은 일반적으로 반대 전하의 외피 물질에 의해 보유된다. 또한, 소수성 상호작용과 이온성 상호작용의 조합은 경쟁 용질과의 강하고 때때로 비가역적인 상호

작용을 제공하는 데 사용될 수 있으며, 이런 상호작용은 소수성도 아니고 이온성도 아닌 표적 용질에 대한 흡착 선택성을 더 높인다.

[0064] 외피 물질은 천연 또는 합성 중합체로부터 선택될 수 있으며, 중합체는 경우에 따라 가교되며, 단독으로 사용되거나 또는 습윤제, 가소제, 투과성 증진제, 용매, 가습제, 색소, 및/또는 염료와 같은 소분자 기능성 첨가제와 함께 사용된다.

[0065] 천연 또는 반합성 중합체에는 셀룰로오스 에테르 (에틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스 및 이들의 공중합체), 셀룰로오스 에스테르 (셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피오네이트, 셀룰로오스 프탈레이트 및 이들의 공중합체), 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록실 에틸 셀룰로오스, 키토산, 탈아세틸화 키토산 등이 포함된다. 가능한 외피 물질의 다른 예가 하기 표에 열거되어 있다:

[표 1]

아크릴	고무, 식물	폴리비닐 아세테이트
Aquacoat [®] 수성 분산	할로겐화 탄화수소	폴리비닐 피롤리돈
Aquateric [®] 장용 피복	탄화수소 수지	폴리비닐 알코올
셀룰로오스 아세테이트	히드록시 프로필 셀룰로오스	폴리염화비닐
셀룰로오스 아세테이트 부티레이트	히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스	폴리비닐 아세테이트 프탈레이트
셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트	히드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트	폴리염화비닐리텐
카세인염	Kynar [®] 불소수지	단백질
염화 고무	말토덱스트린	합성 고무
Coateric [®] 피복	메틸 셀룰로오스	셀락
코팅 버터	미세결정성 밀랍	유기규소 중합체
Daran [®] 라텍스	우유 고형분	녹말
텍스트린	당밀	스테아린
에틸 셀룰로오스	나일론	수크로스
장내 세균	Opadry [®] 코팅 시스템	계면 활성제
Eudragits [®] 폴리메타크릴레이	파라핀 밀랍	Surelease [®] 코팅 시스템
에틸렌 비닐 아세테이트	폴리페놀	Teflon [®] 불화탄소
지방	폴리락티드	밀랍
지방산	폴리아미노산	계인
젤라틴	폴리에틸렌	
글리세리드	폴리에틸렌 글리콜	
고무, 식물		

[0067] 외피 구성요소에 사용될 수 있는 적합한 합성 중합체의 예에는 에틸렌(아크릴과 메타크릴, 스티렌, 디엔, 비닐) 단량체의 자유 라디칼 중합화 반응에 의해 생성되는 중합체, 축합중합체 (폴리에스테르, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리설폰), 폴리이소시아네이트, 폴리우레아, 에폭시 수지 등이 포함된다.

[0069] 코어 물질 위로의 외피 침착은 분무, 팬 코팅, 유동상 (Wurster 코팅 장치), 담그기, 용매 코아세르베이션 (coacervation), 고분자 전해질 착물간 층, 그리고 “적층” 캡슐화 공정과 같은 코팅 기법을 사용하여 수행할 수 있다. 다른 캡슐화 공정도 또한 적용될 수 있다. 예를 들면, 문헌(Encapsulation and Controlled Release by R.A. Stephenson (Editor), David R. Karsa (Editor), 1993)을 참조한다.

[0070] 외피는 상이한 조성물로 된 여러 층을 포함할 수 있는데, 이 층들 중 하나가 위장관의 특정 위치에서 분해되고/되거나 가용화되는 장용피(예, 유드라기트 아크릴 중합체)일 수 있다. 장용 피복의 적절한 예가 당 분야에 알려져 있다. 예를 위해서는, 문헌(Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A.R. Gennaro (Editor), 20th Edition, 2000)을 참조한다.

[0071] 외피는 또한 다음과 같은 예의 화학적 방법을 통해 코어 구성요소 위에서 성장시킬 수 있다:

[0072] ● 코어 중합체 상에 고정된 활성 부위에서부터 진행되는 중합화 반응을 이용한 코어에의 외피 중합체의 화학적 그래프팅(grafting);

[0073] ● 계면 반응, 즉 계면 증축합과 같은, 코어 입자 표면에서의 화학 반응; 및

[0074] ● 코어 입자 합성 동안 블록 공중합체를 현탁화제로서 사용하는 방법.

[0075] 화학적 방법이 사용될 때는 계면 반응과 블록 중합체 사용이 바람직하다. 계면 반응 경로에서, 전형적으로, 코

어 입자의 외면은 코어 경계면에서 저분자 또는 거대분자를 반응시킴으로써 화학적으로 변형시킨다. 예를 들어, 아민 보유 이온 결합 코어 입자는 에폭시, 이소시아네이트, 활성화된 에스테르, 할로젠기와 같은 아민 반응성 기를 포함하는 중합체와 반응시켜 코어를 둘러싼 가교 외피를 형성한다.

[0076] 또 다른 실시양태에서, 계면 중축합 또는 용매 코아세르베이션을 이용하여 외피를 먼저 제조하여 캡슐을 형성한다. 그리고 나서 캡슐의 내부를 코어 형성 전구체로 채워 외피 캡슐 내에 코어를 만든다.

[0077] 용매 코아세르베이션은 당 분야에 기술되어 있다. 예를 위해서는, 문헌(Leach, K. et al., J. Microencapsulation, 1999, 16(2), 153-167)을 참조한다. 이 과정에서는 전형적으로 두 가지 중합체, 즉 코어 중합체와 외피 중합체를 용매에 용해시키고 이를 수층에서 소적(droplet)으로서 예멸전화시킨다. 소적 내부는 전형적으로 균일한 이성분 중합체 용액이다. 그리고 나서 용매를 증류법으로 조심스럽게 천천히 제거한다. 중합체의 부피 분율이 증가함에 따라 각각의 소적 내의 중합체 용액에는 층 분리가 일어난다. 중합체 중 하나가 물/소적 경계면으로 이동하여 다소 완벽한 코어-외피 입자 (또는 이중벽 미소구(microsphere))를 형성한다.

[0078] 용매 코아세르베이션은 외피 중합체의 조절된 막을 코어 위에 침착시키는 바람직한 방법 중 하나이다. 한 실시양태에서, 코아세르베이션 기법은 가용성 형태의 외피 물질을 포함하고 있는 연속 액상 층 내에 코어 비드를 분산시키는 단계를 포함한다. 그 다음, 코아세르베이션 기법은 외피 물질이 점점 더 불용성이 되도록 연속 층의 용해력을 점차로 변화시키는 단계를 포함한다. 침전이 시작될 때, 외피 물질 일부는 마침내 비드 표면에서 미세한 침전물 또는 필름이 된다. 용해력의 변화는 pH, 이온 강도 (즉, 삼투질 농도), 용매 조성 (용매 첨가 또는 증류를 통하여), 온도(예를 들어, LCST(하한 임계 용액 온도)를 가진 외피 중합체가 사용되는 경우), 압력 (특히 초임계 유체가 사용되는 경우)의 변화와 같은 다양한 물리 화학적 방법에 의해 유발될 수 있으나 이에 국한되지는 않는다. pH나 용매 조성에 의해 유발되는 경우에는 용매 코아세르베이션 기법이 더 바람직하다. 전형적으로 pH 유발 현상이 이용되고 중합체가 아민형 물질로부터 선택된 경우, 외피 중합체는 낮은 pH에서 먼저 가용화된다. 두 번째 단계에서, pH는 점진적으로 증가되어 불용성 한계에 도달하고 외피 침착을 유도하며; 종종 pH는 세게 교반시키면서 염기를 가함으로써 변화시킨다. 또 다른 방법은 전구체의 열 가수분해(예를 들어, 요소를 열 처리하여 암모니아를 생성하는 것)에 의해 염기를 생성하는 것이다. 외피 물질과 외피 물질의 용매/비용매 혼합물을 포함하는 3성분계가 사용되는 경우에는 코아세르베이션 기법이 가장 바람직하다. 코어 비드를 그 균일 용액에서 분산시키고, 용매를 증류법으로 점진적으로 제거한다. 외피 코팅 정도는 연속 층 중의 외피 중합체 농도를 온라인 또는 오프라인으로 모니터링함으로써 조절할 수 있다. 일부 외피 물질이 코어 표면으로부터 콜로이드 형태 또는 분리된 입자로서 침전되어 나오는 가장 흔한 경우에서, 코어-외피 입자는 단순 여과 및 체 거르기로 편리하게 분리된다. 외피의 두께는 전형적으로 초기 코어 대 외피 중량 비율 및 상술된 외피 중합체 코아세르베이션의 정도에 의해 조절된다. 그 다음, 코어-외피 비드를 어닐링시켜 경쟁 결합으로 측정된 외부막의 완전성을 향상시킬 수 있다.

[0079] 일부 실시양태에서는 블록 공중합체 기법을 이용하는데, 양친매성 블록 공중합체가 역상 또는 직접적 현탁 입자 형성법으로 코어 입자를 형성하기 위한 현탁화제로서 사용될 수 있다. 역상 유중수형 (water-in-oil) 현탁법이 사용될 때, 블록 공중합체는 연속적인 오일층에서 가용성을 띠는 제1 블록을 포함하며, 또 다른 친수성 블록은 코어 중합체와 반응할 수 있는 작용기를 보유한다. 블록 공중합체는 코어 형성 전구체와 함께 수층 및 오일층에 첨가될 때 유중수형 계면에 위치하여 현탁화제로서의 역할을 한다. 친수성 블록은 코어 물질과 반응하거나, 또는 코어 형성 전구체와 반응한다. 입자들이 오일층으로부터 분리되고 난 후, 블록 공중합체는 코어 표면에 공유 결합으로 부착된 얇은 외피를 형성한다. 블록의 화학적 성질과 길이를 달리하여 관심 있는 용질에 대한 외피의 투과 특성을 변화시킬 수 있다.

[0080] 양전하와 소수성을 조합시킨 시스템에서, 바람직한 외피 중합체에는 상술된 바와 같은 아민 작용성 중합체가 포함되며, 이 중합체는 경우에 따라 소수성 물질로 알킬화된다.

[0081] 알킬화는 중합체의 질소 원자와 알킬화제 (대개 아민 반응성의 친전자체(electrophile)를 보유하는 알킬, 알킬아릴기) 간의 반응을 수반한다. 또한, 알킬화제(들)과 반응하는 질소 원자는 알킬화 반응 종결 시에 질소 원자의 10 mol % 미만이 4급 암모늄 이온을 형성할 만큼 4급 암모늄 이온을 형성하는 다중 알킬화를 받지 않는다.

[0082] 바람직한 알킬화제는 할로젠화물, 에폭시드, 에스테르, 무수물, 이소시아네이트, 또는 α β -불포화 카르보닐과 같은 작용기를 가진 화합물과 같은 친전자체이다. 이 화합물들은 화학식 RX를 가지는데, 여기에서 R은 C1 -C20 알킬 (바람직하게는 C4 -C20), C1 -C20 히드록시-알킬 (바람직하게는 C4 -C20 히드록시알킬), C6 -C20 아랄킬, C1-C20 알킬암모늄 (바람직하게는 C4 -C20 알킬 암모늄), 또는 C1 -C20 알킬아미도 (바람직하게는 C4 -C20 알킬아미도) 기이고, X는 1개 또는 그 이상의 친전자성 기를 포함한다. “친전자성 기”라 함은 알킬화 반응 중에

중합체 내의 질소 원자에 의해 치환되거나 상기 질소 원자와 반응하는 기를 의미한다. 바람직한 친전자성기 X의 예에는 할로겐화물, 에폭시, 토실레이트 및 메실레이트 기가 포함된다. 예를 들어 에폭시기의 경우, 알킬화 반응은 3-원자 에폭시 고리가 열리게 한다.

[0083] 바람직한 알킬화제의 예에는 C3 -C20 알킬 할로겐화물 (예, n-부틸 할로겐화물, n-헥실 할로겐화물, n-옥틸 할로겐화물, n-데실 할로겐화물, n-도데실 할로겐화물, n-테트라데실 할로겐화물, n-옥타데실 할로겐화물 및 이들의 조합물); C1 -C20 히드록시알킬 할로겐화물 (예, 11-할로-1-운데카놀); C1 -C20 아릴알킬 할로겐화물 (예, 벤질 할로겐화물); C1 -C20 알킬 할로겐화물 암모늄 염 (예, (4-할로부틸) 트리메틸암모늄 염, (6-할로헥실)트리메틸-암모늄 염, (8-할로옥틸)트리메틸암모늄 염, (10-할로데실)트리메틸암모늄 염, (12-할로도데실)-트리메틸 암모늄 염 및 이들의 조합물); C1 -C20 알킬 에폭시 암모늄 염 (예, (글리시딜프로필)-트리메틸암모늄 염); 및 C1 -C20 에폭시 알킬아미드 (예, N-(2,3-에폭시프로판)부티라미드, N-(2,3-에폭시프로판) 헥사나미드, 및 이들의 조합물)이 포함된다. 벤질 할로겐화물과 도데실 할로겐화물이 더 바람직하다.

[0084] 폴리아민 외피 전구체에 대한 알킬화 단계는 외피를 코어 비드에 입히기 전에, 별개의 반응으로 수행할 수 있다. 또는, 일단 폴리아민 외피 전구체를 코어 비드 위에 침착시킨 후, 알킬화 반응을 수행할 수 있다. 후자의 경우, 알킬화 반응이 외피 층 내에서 가교 또한 유도할 수 있도록 알킬화 반응은 바람직하게는 적어도 2개 이상의 친전자성 기 X를 포함하는 알킬화제로 수행된다. 바람직한 폴리작용기성 알킬화제로는 디-할로 알칸, 디할로 폴리에틸렌 글리콜 및 에피클로로하이드린이다. 아실 클로라이드, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 클로로술포닐, 활성화된 에스테르 (N-히드록시숙신이미드), 카보다이미드 중간체를 포함하는 다른 가교제 또한 적합하다.

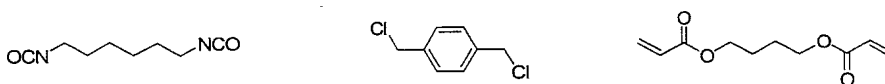
[0085] 전형적으로, 알킬화 수준은 폴리아민 전구체의 본질과 알킬화 반응에 사용된 알킬기의 크기에 따라 조절된다. 알킬화 수준에서 일정 역할을 하는 몇몇 인자에는 다음이 포함된다:

[0086] (a) 위장관 환경 하에서의 외피 중합체의 불용성. 특히, 위에서 보편적인 낮은 pH는 이온화 pH가 5 이상인 알킬화 폴리아민 중합체를 가용화시키는 경향이 있다. 이러한 이유로 인해, 보다 빠른 알킬화 속도와 보다 긴 알킬 사슬이 바람직하다. 대안으로서, 산성 pH로부터 외피 물질을 보호하는 장용피를 이용할 수 있는데, 상기 장용피는 코어-외피 비드가 하부 장기로 이동함에 따라 방출된다.

[0087] (b) 투과선택성 프로필: 알킬화 비율이 낮은 경우, 경쟁 이온 (예, Mg^{2+} , Ca^{2+})에 대한 투과선택성의 지속성은 결장에서의 전형적인 체류 시간보다 짧을 수 있다. 역으로 알킬화 비율(또는 소수 물질의 중량 분율)이 높은 경우에는 물질이 대부분의 무기 양이온에 대해 거의 불투과성으로 되고 따라서 K^+ 에 대한 평형화 속도가 느려진다.

[0088] 바람직하게는, 위에 언급된 2가지 변수를 모니터링하는 반복 기법에 의해 알킬화 정도를 선택한다.

[0089] 바람직한 한 실시양태에서, 외피는 예를 들어 유드라기트 RL 100이나 RS 100 또는 이들의 조합과 같은 유드라기트, 또는 폴리에틸렌이민(PEI)으로 형성한다. 이러한 외피는 용매 코아세르베이션 기법으로 입힐 수 있다. PEI는 경우에 따라 벤질화될 수 있고 또한 경우에 따라 가교될 수 있다. 적합한 가교제의 예는 다음과 같으나 이에 국한되지는 않는다:



[0090] 일부 실시양태에서, 외피 두께는 약 0.002 미크론 내지 약 50 미크론일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.005 미크론 내지 약 20 미크론이다. 외피 두께는 바람직하게는 약 1 미크론 이상, 더 바람직하게는 약 10 미크론 이상, 더욱 바람직하게는 약 20 미크론 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 40 미크론 이상이다. 외피 두께는 바람직하게는 약 50 미크론 미만, 더 바람직하게는 약 40 미크론 미만, 더욱 바람직하게는 약 20 미크론 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 10 미크론 미만이다.

[0092] 또 다른 실시양태에서, 외피 대 코어 중량 비율은 약 0.01% 내지 약 50%, 바람직하게는 약 0.2% 내지 약 10%이다. 코어-외피 입자 크기는 전형적으로 약 200 nm 내지 약 2 mm의 범위이고, 바람직한 크기는 약 500 μm 이다. 코어-외피 입자의 크기는 바람직하게는 약 1 μm 이상, 더 바람직하게는 약 100 μm 이상, 더욱 바람직하게는 약 200 μm 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 400 μm 이상이다. 코어-외피 입자의 크기는 바람직하게는 약 500 μm 미만, 더 바람직하게는 약 400 μm 미만, 더욱 바람직하게는 약 200 μm 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약

100 μm 미만이다.

[0093] 코어의 결합 선택성은 표준 방법으로 평가할 수 있다. 한 방법은 비간섭 중 Cm을 가진 간단한 모델 용액과 유사 매질 (Cs) 내에서 표적 용질의 결합 용량을 측정하고 선택성 지수를 $SI=Cs/Cm$ 로서 계산하는 단계로 구성된다. 본 발명의 코어-외피 입자는 알려진 선행 기술의 흡착제 수지에 대해 보고된 것보다 상당히 높은 선택성 지수 SI를 가질 것으로 예상된다.

[0094] 한 실시양태에서, 외피의 투과성은 시간의 함수로서 변화한다. 특히, 외피의 투과성은 생체내에서 사용되는 경우 시간이 흐름에 따라 변할 수 있다. 예를 들어, 특정 경우에는 위장관 내에 체류하는 시간에 걸쳐 표적 용질에 대한 투과성을 감소시키거나 역으로 증가시키는 것이 바람직하다. 예를 들어, 위장관의 특정 위치에서 수지와 평형을 이루는 용질의 농도에 의해 조절되는 속도로, 수지가 친수성 이온 용질과 위장관의 그 위치에서 결합할 수 있다. 수지가 위장관 아래로 내려감에 따라, 창자 막을 통과하는 확산이나 용질 운반의 결과로서 국부 표적 용질 농도가 변할 수 있다. 이 실시양태에서, 외피 물질은 위장관 내에서의 이러한 농도 변화 또는 다른 생리적 변화에 반응하여 그 투과성이 변할 수 있도록 고안되는데; 보다 구체적으로, 외피의 투과성은 위장관에서의 코어-외피 조성물의 체류 후반기 동안 친수성 이온이 더 이상 외피 막을 통과하지 못하도록 위장관을 따라 내려가는 동안 감소할 수 있다. 이 실시양태는 담즙산과 같은 보다 소수성인 용질에도 적용된다. 담즙산 격리체의 경우, 연구는 저조한 생체내 결합 속도가 창자의 회장 부분을 지난 지점에서의 담즙산의 방출에 의해 초래된다는 것을 밝혔다. 그 지점에서, 담즙산은 거의 정량적으로 점막으로 재흡수되어 결합 평형이 이동되고 격리 용량이 낮아진다. 이 실시양태에서, 코어-외피 수지가 회장을 지날 때 외피 구성요소는 담즙산에 대한 외피의 투과성을 감소시키는 투과성 유발을 가지고 있어 전반적 용량이 보존된다.

[0095] 친수성 이온에 대한 이러한 투과성 손실을 달성하는 한 방법은 외피 막의 투과 자유 부피를 감소하거나 또는 제거하는 단계를 포함한다. 막의 투과 자유 부피는 외피의 수화 속도를 조절함으로써 변경시킬 수 있다. 이러한 방법으로 외피 붕괴를 유도함으로써 투과 속도를 거의 차단시키는 것이 가능하다. 그러한 상 변화를 유도하는 많은 방법이 있긴 하지만, 바람직한 방법은 막 물질을 점차 소수성이 되게 하여 수화 속도가 거의 0이 되도록 하는 단계를 포함한다. 이는 유발 메커니즘의 유형에 따라 여러 가지 방법을 통하여 이루어질 수 있다. 예를 들어, 유발 메커니즘은 pH 변화에 의할 수 있다. 위장관의 pH 프로파일은 시간의 함수로서 변화할 수 있는 여러 도메인을 제공하지만, 아래에서 나타낸 일부 불변치를 보인다 (Fallinborg et al. Aliment. Pharm. Therap. (1989), 3, 605-613):

[표 2]

위장관 구역	pH 범위
위	1-2
십이지장-원위소장	6-7
맹장-오름결장	7-5.5
가로-내림결장	5.5-6
대변	6.5

[0097] 이들 pH 영역 중 임의의 pH 영역에서 사슬 붕괴를 나타내는 외피 중합체는 투과성 변화를 받기 쉬울 것이다. 예를 들어, 위에서 용질과 선택적으로 결합하고 입자들이 소장 및 대장으로 내려가는 동안 용질을 입자 코어 내에 보유하는 데 적합한 코어-외피 입자는, 낮은 pH에서는 용질에 대해 높은 투과성을 보이고 중성 pH에서는 매우 낮은 투과성을 보일 것이다. 이는 소수성 기와 pH 변화에 따라 이온화되는 기를 가지는 외피 중합체에 의해 이루어질 수 있다. 예를 들어, 소수성 단량체 (예: 장쇄 알코올 (메트)아크릴레이트, N-알킬 (메트)아크릴아미드), 그리고 낮은 pH에서는 이온화하지만 자기 pKa 이상에서는 중성을 유지하는 염기성 단량체 (예: 비닐-피리딘, 디알킬아미노에틸 (메트)아크릴아미드)로부터 만들어진 중합체가 사용될 수 있다. pH와 팽윤율 사이의 관계, 그로 인한 투과성은 소수성 단량체와 이온화가능한 단량체 사이의 균형에 의해 조절될 수 있다. 이러한 시스템의 예는 문헌에 보고되어 있다. 예를 위해서는, 문헌(Batich et al, Macromolecules, 26, 4675-4680)을 참조한다.

[0099] pH가 증가할 때 (예를 들어, 회장에서부터 결장으로 갈 때) 수지 환경이 변화함에 따라 결합된 전해질이 방출되는 것을 막기 위하여 투과성이 더 감소되는 것이 바람직할 수 있다. 이는 pH가 약간 산성화됨에 따라 외피 물질이 수화 상태에서 붕괴된 불투과 상태로 바뀔 때 달성될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 외피 중합체는 전형적으로 균형 잡힌 양의 소수성 및 산성 단량체를 포함한다. 이러한 시스템은 문헌에 상세히 기술되어 있다. 예를 위해서는, 문헌(Kraft et al. Langmuir, 2003, 19, 910-915; Ito et al, Macromolecules, (1992), 25,

7313-7316)을 참조한다.

- [0100] 외피 투과성을 변화시키는 또 다른 방법은 수동적 흡수이다. 위에서 기술된 바대로, 음식물로부터 유래되거나, 음식 소화 대사물질로서 생성되거나, 분비물 등으로부터 유리된, 위장관에 존재하는 성분들은 외피 위 및 내에서 준(準)비가역적으로 흡착될 수 있으며, 이 흡착은 막 붕괴를 유도함으로써 투과성 패턴을 변화시킬 수 있다. 이러한 위장관 구성 성분의 대다수는 음으로 하전되어 있으며 다양한 수준의 소수성을 보인다. 이들 화학종의 일부는 지방산, 담즙산, 인지질 및 이 성분 염과 같은 양쪽 친매성 특징을 가지며 계면 활성제로 작용한다. 계면 활성제는 소수성 상호작용, 이온성 상호작용 및 이들의 조합을 통해 표면에 비특이적으로 흡착할 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 이러한 현상은 수지가 위장관에서 머무르는 동안 계면 활성제에 결합하는 과정에 따라 수지의 투과성을 변화시키는 데 이용될 수 있다.
- [0101] 예를 들어, 지방산과 담즙산 둘 다 양으로 하전된 중합체와 섞일 때 불용성 착물을 형성한다. 예를 위해서는, 문헌(Kaneko et al, Macromolecular Rapid Communications, 2003, 24(13), 789-792)을 참조한다. 두 가지 형태의 분자 모두가 합성 음이온성 계면 활성제와의 유사성을 보이고, 많은 연구가 음이온성 계면 활성제와 양으로 하전된 중합체 간의 불용성 착물 형성을 보고한다. 예를 위해서는, 문헌(Chen, L. et al, Macromolecules (1998), 31(3), 787-794)을 참조한다. 이 실시양태에서, 외피가 담즙산, 지방산, 빌리루빈 및 관련 화합물과 같이 위장관에서 전형적으로 발견되는 음이온으로 하전된 소수성 물질과 착물을, 바람직하게는 단단한 착물을 형성하도록, 외피 물질은 소수성 기와 양이온성 기 둘 다를 포함하는 공중합체로부터 선택된다. 적합한 조성물에는 또한 US 5607669; US 6294163, US 5374422, 문헌(Figuly et al, Macromolecules, 1997, 30, 6174-6184)에서 보고된 바와 같은 담즙산 격리제로 기술된 중합체 물질도 포함된다. 이러한 착물 형성은 외피막 붕괴를 유도하고 이는 상기 막을 통과하는 투과 속도를 낮추거나 완전히 차단시킨다.
- [0102] 외피 투과성은 또한 효소 변환에 의해 조절될 수 있다. 한 실시양태에서 외피는 친수성 부분이 매달려 있는 소수성 골격을 포함하는데, 친수성 부분은 창자 내에서 효소 반응을 통해 잘려나간다. 효소 반응이 진행함에 따라, 중합체 막은 점점 더 소수성으로 되고, 고팽윤, 고투과성 물질에서 최소 투과성을 가진 완전히 붕괴된 저수화막으로 변한다. 친수성 부분은 위장관 내에 흔히 분비되는 효소의 천연 기질 중에서 선택될 수 있다. 친수성 부분에는 아미노산, 펩티드, 탄수화물, 에스테르, 인산염 에스테르, 옥시인산염 모노에스테르, 0- 및 S-포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 티오포스페이트, 아조 기 및 기타 유사한 부분이 포함된다. 외피 중합체를 화학적으로 변화시킬 수 있는 장 효소의 예에는 리파제, 포스포리파제, 카르복실에스테라제, 글리코시다제, 아조리덕타제, 포스파타제, 아마이다제 및 프로테아제가 포함되나 이에 국한되지는 않는다.
- [0103] 일부 실시양태에서, 코어 물질은 원하는 이온 결합 성질을 가진 중합체 조성물로부터 선택된다. 적합한 중합체 물질의 예는 다음과 같으나 이에 국한되지는 않는다:
- [0104] 1) 미국 특허 5,985,938; 5,980,881; 6,180,094; 6,423,754; 및 PCT 공개 WO 95/05184에 기재된 바와 같은 아민 작용성 중합체와 같은 음이온 결합 물질, 및
- [0105] 2) 카르복실레이트, 포스페이트, 술페이트, 술포네이트, 술폰아미드 작용기성 중합체 및 이들의 조합물과 같은 산 작용기를 가진 양이온 교환 중합체.
- [0106] 음이온 결합 물질을 포함하는 코어-외피 조성물은 인산염 이온, 염화물 이온, 중탄산염 이온 및 옥살산염 이온에 결합하여 위장관으로부터 이들을 제거하는 데 유용하다. 양이온 교환 중합체는 양성자, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 암모늄 등 또는 중독을 초래하는 중금속과 같은 생리적으로 중요한 양이온에 결합하여 이들을 제거하는 데 유용하다.
- [0107] 코어 구성요소로 적합한 중합체의 다른 예가 동시-계류중인 하기 특허 출원에 기술되어 있다: 1) 폴리아민 중합체, 참조번호: 29329-703, 2003년 11월 3일에 출원됨, 출원 번호: 10/701,385, 및 2) 가교 아민 중합체, 참조번호: 29329-749.201, 2004년 3월 22일에 출원됨, 출원 번호: 10/806,495.
- [0108] 코어 구성요소에서 사용될 수 있는 조성물의 추가적인 예에는 PCT 공개 WO 94/19379, WO 96/25440, WO 01/28527, WO 02/85378, WO 96/39156, WO 98/42355, WO 99/22743, WO 95/05184, WO 96/21454 및 WO 98/17707; 미국 특허 5,698,190; 5,851,518; 5,496,545; 5,667,775; 6,083,495 및 6,509,013; 유럽 특허 출원 01200604.5에서의 인산염 결합체가 포함된다.
- [0109] 알루미늄염, 칼슘염 및 란탄염이 인산염 결합체로 사용된다. 인산염 결합체로 사용되는 무기 금속염의 예에는 탄산 알루미늄, 수산화 알루미늄 겔 (Amphojel®), 탄산 칼슘, 아세트산 칼슘 (PhosLo) 및 탄산 란탄

(Fosrenol)이 포함된다. 한 실시양태에서, 코어-외피 입자는 탄산 알루미늄, 수산화 알루미늄 겔, 탄산 칼슘, 아세트산 칼슘 및 탄산 란탄과 같은 금속 인산염 결합체를 포함하는 코어 구성요소로 이루어진다.

[0110] 한 실시양태에서, 코어 구성요소는 나트륨 이온 결합 성질을 가진다. 코어에 나트륨 결합 성질을 부가하도록 코어에서 사용될 수 있는 적합한 중합체에는 크라운 에테르가 포함된다. 크라운 에테르는 주로 크라운 에테르 크기의 구멍 크기와 금속의 크기에 기초하여, 다른 금속보다 특정 알칼리 금속에 대한 선택성을 보인다. 15-18 형의 크라운 에테르가 나트륨 이온과 결합하는 코어 구성요소에서 사용하기에 바람직하다. 또한, 나트륨 결합 성질에 적합한 다른 조성물은 동시-계류중인 특허출원 10/814,527(발명의 명칭: "이온 불균형 치료에 대한 방법 및 조성물", 참조번호 29329-714.201, 2004년 3월 30일에 출원됨)에 기술되어 있다.

[0111] **코어-외피 조성물 용도**

[0112] 한 측면에서, 본 발명은 치료적 유효량의 코어-외피 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 용질에 선택적으로 결합하는 방법을 제공한다. 친수성 양이온 및/또는 음이온에 결합하는 코어-외피 조성물은 이온 항상성을 조절하고, 인산염 (고인산혈증), 옥살산염 (옥살산 칼슘 신장결석, 옥살산뇨증), 나트륨 염 (고혈압), 칼륨염 (고칼륨혈증), 염화물 (산증)에서의 전해질 균형 장애를 치료하거나, 또는 중독의 경우에 있어 독성 금속 또는 산화 음이온을 제거하는 데 사용될 수 있다.

[0113] 음이온 교환 수지를 가진 코어-외피 조성물은 음으로 하전된 이온에 결합하여 체내로부터 이들을 배출시키는 데 특히 유용하다. 코어-외피 조성물은 또한 금속 이온과 결합하는 데 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 위장관에 있는 음으로 하전된 다양한 물질 및 금속 화학종에 결합하여 동물로부터 이들을 제거하기 위해 경구 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 코어-외피 조성물은 인산염, 옥살산염, 담즙산, 소분자, 단백질, 란탄 계열과 악티늄 계열을 포함하여 주기율표의 6족과 11족, 4주기와 6주기 사이를 구성하는 금속 이온을 제거하는 데 사용된다.

[0114] 일부 실시양태에서, 동시-계류중인 미국 특허 출원 10/701,385(발명의 명칭: 폴리아민 중합체, 참조번호: 29329-703, 2003년 11월 3일에 출원됨)에 기술된 바와 같은 폴리비시날아민을 가진 코어-외피 조성물은 신질환, 고인산혈증의 치료와 위장관으로부터 담즙산, 옥살산염 및 철 제거에 유용하다.

[0115] 일부 실시양태에서, 코어-외피 조성물은 인산염 불균형 장애 치료에 사용된다. 본원에서 사용되는 용어 "인산염 불균형 장애"는 체내에 존재하는 인산의 농도가 비정상인 상태를 말한다. 인산염 불균형 장애의 한 예에는 고인산혈증이 포함된다. 본원에서 사용되는 용어 "고인산혈증"은 체내에 높은 수준으로 원소 인이 존재하는 상태를 말한다. 전형적으로, 혈중 인산 농도가 예를 들어 혈액 데시리터 당 4.5 밀리그램 이상 및/또는 사구체 여과율이 예를 들어 약 20% 이상까지 감소된 경우, 환자는 종종 고인산혈증으로 진단된다.

[0116] 본 발명의 방법과 조성물로 치료될 수 있는 다른 질환에는 저칼슘혈증, 갑상선기능항진증, 신장의 칼시트리올 합성 기능저하, 저칼슘혈증으로 인한 강직, 신기능부진, 그리고 관절, 폐, 신장, 결막 및 심근 조직의 석회화를 비롯한 연조직에서의 이소성 석회화가 포함된다. 또한, 본 발명은 ESRD와 투석 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 한 실시양태에서, 코어-외피 조성물은 질환의 예방적 처치에 사용된다.

[0117] 본원에 기술된 코어-외피 조성물은 또한 염의 생리적 농도 감소가 요구되는 질환을 치료하는 데 사용될 수 있다. 코어-외피 조성물은, 코어 구성요소의 이온 결합 성질에 따라, 나트륨과 같은 양이온 및/또는 염화물과 같은 음이온을 제거하는 데 사용될 수 있다.

[0118] 한 실시양태에서, 본 발명의 코어-외피 조성물은 철 중독과 같은 금속 중독을 치료하는 데 사용된다. 철 중독은 대개 어린이들이 우발적으로 철분 영양 정제를 먹는 데서 기인한다. 철분 과다 복용의 경우, 철분을 경구용 차콜, 중탄산염, 데페록사민, 또는 수산화 마그네슘에 결합시키는 것이 전형적인 치료법이다. 철분 정제를 씻어내기 위해 위세척과 다량의 구강 액체가 사용된다. 철과 킬레이팅하는 성질을 가진 비흡수성 코어-외피 조성물이 금속 철의 제거에 사용될 수 있다.

[0119] 코어 및/또는 외피 구성요소의 성질에 따라, 본 발명의 코어-외피 조성물은 또한 고옥살산뇨증을 앓는 환자, 즉 소변에 비정상적으로 높은 농도의 옥살산 이온을 가진 환자에 있어서 식이 옥살산염에 결합하는 데 유용성을 보인다. 증가된 뇨 옥살산 농도는 칼슘-결석 형성(예, 신장 결석)의 원인 중 하나이다. 대부분의 칼슘 결석은 옥살산 칼슘 단독으로 이루어지거나 인산 칼슘이나 요산 칼슘과 조합된 옥살산 칼슘으로 이루어진다. 증가된 뇨 옥살산염 농도는 옥살산염의 과도한 식이 섭취 (식이 옥살산뇨증), 옥살산염의 흡수 장애(장 옥살산뇨증)로 이어지는 위장 장애, 또는 옥살산염의 과도한 대사(일차 고옥살산뇨증 또는 pH)를 초래하는 유전적 효소 결핍으로부터 기인할 수 있다. 식이 및 장 옥살산뇨증은 옥살산염 함량이 높은 음식의 섭취를 제한하는 식이 제한 또

는 변경으로 치료될 수 있다. 그러나 많은 음식에 옥살산염과 퓨린 유도체가 널리 분포되어 있기 때문에 환자의 순응이 종종 어렵다. 또한 장내 옥살산염에 결합하여 이를 제거하기 위해 탄산 칼슘 정제 (500-650 mg/정; 매 끼니마다 3정)을 복용할 수 있으나, 이 역시 필요한 탄산 칼슘의 양 때문에 환자의 순응이 어렵다. 동시-계류중인 미국 특허 출원 10/701,385(발명의 명칭: 폴리아민 중합체, 참조번호: 29329-703, 2003년 11월 3일에 출원됨)에 기술된 바와 같은 폴리비시날아민으로 구성된 코어 구성요소는 옥살산염에 대한 높은 결합 상수를 가지며, 위장관으로부터 옥살산염을 제거하여 신장 결석 형성의 위험을 낮추는 데 사용할 수 있다.

[0120] 본 발명에서, 코어-외피 조성물은 치료될 증상에 따라 다른 약학적 활성 성분과 동시 투여될 수 있다. 이러한 동시 투여에는 동일한 투약 제형으로 2가지 성분을 동시 투여하는 것, 별개의 투약 제형으로 동시 투여하는 것, 그리고 분리 투여하는 것이 포함될 수 있다. 예를 들어, 고인산혈증 치료를 위해서, 코어-외피 조성물을 고인산혈증으로부터 기인한 저칼슘혈증을 치료하는 데 사용되는 칼슘염과 동시 투여할 수 있다. 칼슘염과 코어-외피 조성물은 동일한 투약 제형으로 함께 제제화하여 동시에 투여할 수 있다. 또는, 칼슘염과 코어-외피 조성물은 두 성분이 별개의 제제로 존재하는 상태로 동시에 투여할 수 있다. 또 다른 방안으로는, 칼슘염이 코어-외피 조성물에 바로 뒤이어 투여될 수 있고 또는 그 반대로 투여할 수도 있다. 분리 투여 프로토콜에서, 코어-외피 조성물과 칼슘염은 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 또는 며칠 간격으로 투여될 수 있다.

[0121] 본원에서 사용된 용어 “치료”에는 치료 효과 및/또는 예방 효과의 달성이 포함된다. 치료 효과라 함은 치료 대상인 근원적 장애의 박멸, 개선 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, 고인산혈증 환자에 있어 치료 효과에는 근원적 고인산혈증의 박멸 또는 개선이 포함된다. 또한, 치료 효과는 환자가 여전히 선행 장애를 앓고 있다 하더라도 환자에 있어 개선이 관찰되도록 근원적 장애와 관련된 1 이상의 생리적 증상의 박멸, 개선 또는 예방으로 달성된다. 예를 들어, 신기능부진 및/또는 고인산혈증을 앓고 있는 환자에게 코어-외피 조성물을 투여하는 것은 환자의 혈청 인산 농도가 감소할 때뿐 아니라 이소성 석회화 및 신장 골형성장애와 같은 신부전증 및/또는 고인산혈증을 동반하는 다른 장애와 관련된 개선이 환자에서 관찰될 때에도 치료 효과를 제공한다. 예방 효과를 위해서, 고인산혈증 진단이 내려지지 않았다 하더라도 고인산혈증 발병의 위험이 있는 환자 또는 고인산혈증의 1 이상의 생리적 증상을 호소하는 환자에게 코어-외피 조성물을 투여할 수 있다.

[0122] 본 발명의 약학 조성물에는 코어-외피 조성물이 유효량, 즉 치료 또는 예방 효과를 성취하기에 효과적인 양으로 존재하는 조성물이 포함된다. 특정 용도에 효과적인 실제 양은 환자(예, 연령, 체중 등), 치료될 증상, 그리고 투여 경로에 의해 좌우될 것이다. 유효량의 결정은 특히 본원의 전체 개시내용에 비추어 볼 때 충분히 당업자의 능력 내에 있다.

[0123] 인간에게 사용될 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 복용량은 동물에게 효과적인 것으로 밝혀진 순환 농도 및/또는 위장 농도를 성취하도록 제제화될 수 있다.

[0124] 동물에 있어 코어-외피 중합체의 복용량은 치료될 질환, 투여 경로, 치료 받는 환자의 신체적 특성, 그리고 코어 및 외피 구성요소의 조성에 따라 좌우된다. 치료적 및/또는 예방적 용도를 위한 코어-외피 조성물의 복용량 수준은 하루에 약 0.5 그램 내지 약 30 그램일 수 있다. 이러한 중합체는 식사와 더불어 투여되는 것이 바람직하다. 조성물은 하루에 1회, 하루에 2회, 또는 하루에 3회 투여될 수 있다. 가장 바람직한 복용량은 하루에 약 15 그램 이하이다. 바람직한 복용량의 범위는 하루에 약 5그램 내지 약 20그램, 더 바람직하게는 하루에 약 5그램 내지 약 15그램, 더욱 바람직하게는 하루에 약 10그램 내지 약 20그램, 그리고 가장 바람직하게는 하루에 약 10그램 내지 약 15그램이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 코어-외피 입자에 의해 결합 및/또는 보유되는 표적 용질의 양은 코어 구성요소가 외피의 부재 하에 사용되는 경우의 양보다 더 많다. 그러므로, 일부 실시양태에서 코어가 외피 없이 사용될 때 코어 구성요소의 복용량이 외피와 함께 사용될 때보다 낮다. 따라서, 코어-외피 약학 조성물의 일부 실시양태에서, 코어-외피 약학 조성물 내에 존재하는 코어 구성요소의 양은 외피 구성요소의 부재 하에 동물에게 투여되는 양보다 적다.

[0126] 바람직하게는, 치료 및/또는 예방 효과를 위해 사용되는 코어-외피 조성물은 단독으로 투여되거나 약학 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 약학 조성물은 코어-외피 조성물, 1 이상의 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제, 그리고 경우에 따라 추가 치료제로 구성된다. 조성물은 주사, 국소, 경구, 경피, 또는 직장 투여될 수 있다. 바람직하게는, 코어-외피 조성물 또는 코어-외피 조성물을 포함하는 약학 조성물은 경구 투여된다. 코어-외피 조성물이 투여되는 경구 제형에는 산제, 정제, 캡슐제, 용액제 또는 에멀전이 포함될 수 있다. 치료적 유효량은 1회 투여량, 또는 적절한 시간 간격(예를 들어, 몇 시간)으로 분리된 일련의 투여량으로 투여될 수 있다.

- [0127] 본 발명에 따른 용도를 위한 약학 조성물은, 활성 화합물을 약학적으로 사용될 수 있는 제제로 가공하는 것을 촉진시키는 부형제와 보조제를 포함하는 1 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체를 사용하는 관례적인 방법으로 제제화시킬 수 있다. 적절한 제제화는 선택한 투여 경로에 의해 좌우된다. 코어-외피 조성물의 약학 조성물을 제조하는 적절한 방법은 당 분야에 잘 알려져 있다.
- [0128] 본원에서 기술된 위장관 내에서의 코어-외피 조성물의 용도 이외에도, 이러한 조성물은 또한 신체의 다른 부위에서의 국부적 효과를 생성하는 데 (예를 들어 피부 상에서의 국부적 효과를 위한 국소 제제 또는 간이나 심장과 같은 특정 기관에서 국부적 효과를 생성하는 전신 제제) 사용될 수 있다.
- [0129] 일부 실시양태에서 본 발명의 중합체는 저작정 형태의 약학 조성물로서 제공된다. 활성 성분 이외에, 다음 유형의 부형제가 흔히 사용된다: 필요한 기호도를 제공하기 위한 감미제, 그리고 감미제가 충분한 정제 경도를 제공하는 데 불충분한 경우에는 결합제, 틀벽(die wall)에서의 마찰 효과를 최소화하고 정제 배출을 용이하게 하기 위한 윤활제, 그리고 일부 제제에서는 씹기를 용이하게 하기 위한 소량의 붕해제가 첨가된다. 일반적으로 현재 시판되고 있는 저작정에서의 부형제 수준은 활성 성분(들)의 약 3-5배인 반면, 감미제는 비활성 성분의 대부분을 차지한다.
- [0130] 본 발명은 본 발명의 중합체 또는 중합체들과 저작정의 제제화에 적합한 1 이상의 약학적 부형제를 포함하는 저작정을 제공한다. 본 발명의 저작정에 사용되는 중합체의 팽윤율은 바람직하게는 구강과 식도를 통과하는 동안 약 5 미만, 바람직하게는 약 4 미만, 더 바람직하게는 약 3 미만, 더욱 바람직하게는 약 2.5 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 2 미만이다. 적절한 부형제와 조합된 중합체를 포함하는 정제는 식감, 맛 및 치아 틈 메우기와 같은 허용가능한 감각 수용성을 제공하고, 동시에 저작 및 타액과의 접촉 후에 식도를 차단할 위험을 지니지 않는다.
- [0131] 본 발명의 일부 측면에서, 중합체(들)는 보통 부형제에 의해 나타나는 기계적 특성 및 열 특성을 제공하므로, 제제화에 필요한 부형제의 양을 감소시킨다. 일부 실시양태에서 활성 성분(예, 중합체)은 저작정의 약 30 중량% 이상, 더 바람직하게는 약 40 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 약 50 중량% 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 60 중량% 이상을 차지하고, 나머지는 적절한 부형제(들)로 구성된다. 일부 실시양태에서, 중합체는 정제의 총 중량의 약 0.6그램 내지 약 2.0그램, 바람직하게는 약 0.8그램 내지 약 1.6그램을 차지한다. 일부 실시양태에서, 중합체는 정제의 약 0.8그램 이상, 바람직하게는 정제의 약 1.2그램 이상, 그리고 가장 바람직하게는 정제의 약 1.6그램 이상을 차지한다. 중합체는 적당한 정도, 좋은 식감, 압축성 등과 같은, 부형제가 사용되는 목적과 같은 질을 제공하기 위해 적절한 강도/무름 그리고 입자 크기를 가지도록 생성된다. 본 발명의 저작정에 사용되는 팽윤되지 않은 중합체의 입자 크기는 평균 직경이 약 80, 70, 60, 50, 40, 30 또는 20 마이크로 미만이다. 바람직한 실시양태에서, 팽윤되지 않은 입자 크기는 약 80 마이크로 미만, 더 바람직하게는 약 60 마이크로 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 40 마이크로 미만이다.
- [0132] 본 발명의 저작정에 유용한 약학적 부형제에는 미세결정성 셀룰로오스, 콜로이드 실리카 및 이들의 조합물 (Prosolv 90), 카보폴, 프로비돈 및 잔탄 겔과 같은 결합제; 수크로스, 만니톨, 자일리톨, 말토덱스트린, 프럭토스 또는 소르비톨과 같은 방항제; 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 스테아릴푸마르산 나트륨 그리고 식물성 지방산과 같은 윤활제; 및 경우에 따라 크로스카르멜로스 나트륨, 겔란 검, 셀룰로오스의 저치환 히드록시프로필 에테르, 나트륨 전분 글리코산염과 같은 붕해제가 포함된다. 다른 첨가제에는 가소제, 색소, 탈크 등이 포함될 수 있다. 이러한 첨가제 및 다른 적합한 성분은 당 분야에 잘 알려져 있으며, 예를 위해서는 *nnaro AR (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition*)을 참조한다.
- [0133] 일부 실시양태에서 본 발명은 본원에서 기술된 중합체와 적합한 부형제를 포함하는 저작정으로 제제화된 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서 본 발명은 본원에서 기술된 중합체와 충전제, 그리고 윤활제를 포함하는 저작정으로 제제화된 약학 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 발명은 본원에서 기술된 중합체, 충전제 및 윤활제를 포함하는 저작정으로 제제화된 약학 조성물을 제공하며, 여기서 충전제는 수크로스, 만니톨, 자일리톨, 말토덱스트린, 프럭토스 및 소르비톨로 구성된 군에서 선택되고, 윤활제는 스테아릴산 마그네슘과 같은 마그네슘 지방산염이다.
- [0134] 정제는 저작성 및 구강 붕해성에 적합한 임의의 크기와 형태일 수 있지만, 약 10 밀리미터 내지 약 40 밀리미터의 직경과 약 2 밀리미터 내지 약 10 밀리미터의 높이, 가장 바람직하게는 약 22 밀리미터의 직경과 약 6 밀리미터의 높이를 가지는 원통형인 것이 바람직하다.
- [0135] 한 실시양태에서, 중합체는 중합체와 부형제가 밀접하게 혼합되어 있는 고체 용액을 형성하도록 하기 위해 만니

톨, 소르보스, 수크로스과 같은 높은 Tg / 높은 용점 저분자량의 부형제와 함께 미리 제제화된다. 압출, 분무 건조, 냉각 건조, 동결 건조 또는 습식 과립형성과 같은 혼합 방법이 유용하다. 혼합 정도의 표시는 시차주사 열량계 또는 동적기계분석과 같은 공지된 물리적 방법으로 얻는다.

[0136] 중합체를 비롯하여 약학적 성분을 포함하는 저작정을 제조하는 방법은 당 분야에 알려져 있다. 여기에 참조 문헌으로 전문이 포함된 유럽 특허 번호 EP373852A2와 미국 특허 번호 6,475,510, 그리고 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences)을 참조한다.

[0137] 일부 실시양태에서, 본 발명의 중합체는 액상 제제 형태의 약학 조성물로서 제공된다. 일부 실시양태에서 약학 조성물은 적합한 액상 부형제에 분산된 이온 결합 중합체를 포함한다. 적합한 액체 부형제는 당 분야에 알려져 있다. 예를 위해서는 문헌(Remington's Pharmaceutical Sciences)을 참조한다.

[0138] [실시예]

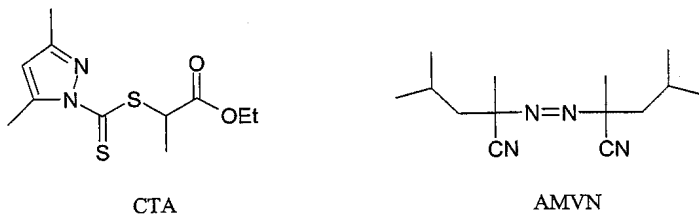
[0139] **실시예 1**

[0140] **코어-외피 가교 폴리알릴아민 입자의 합성**

[0141] 이 과정에서, 구형 입자를 역상 현탁법으로 형성하였고, 여기서 예비중합체(폴리알릴아민)는 에피클로로히드린과 가교되었다. 가교 반응 동안 작은 방울에 기계적 안정성을 부여하고 외피 막이 코어 입자에 화학적으로 고정되도록 블록 공중합체를 사용하였다.

[0142] **블록 공중합체 합성을 위한 일반 절차**

[0143] 블록 공중합체는 가역적 사슬 전달제(CTA)로서 하기 표시된 디티오카르브아지드 화합물과 하기 표시된 디아조니트릴 자유 라디칼 개시제(AMVN)를 이용하여, RAFT 리빙(living) 자유 라디칼 중합 방법으로 제조하였다.



[0144]

[0145] **폴리(n-부틸 아크릴레이트-co-t-부틸 아크릴레이트) 제1 블록의 합성**

[0146] n-부틸 아크릴레이트 (25 g, 195 mmol)와 t-부틸 아크릴레이트 (25 g, 195 mmol)를 CTA (173:1 단량체:CTA, 616 mg, 2.26 mmol) 및 AIBN (18.6 mg, 0.113 mmol)과 함께 혼합하였다. 90% 전환에서의 이론적 수 평균 분자량(Mn)이 20,000 g.mol이 되도록 단량체 대 CTA 비율을 고정시켰다. 실온에서 20분간 Ar으로 퍼징(purging)하면서 용액을 교반하였다. 이 시간 후에, Ar 하에서 3시간 동안 교반하면서 65 °C로 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. CDCl₃에서의 ¹H NMR에서는 단량체가 사라지는 것에 기초한 87%의 전환이 보여졌다. 미정제 중합체를 50 ml의 아세톤에 용해시키고 900 ml의 9:1 (부피/부피) 메탄올:물 용액 내로 침전시켰다. 몇 시간 후에, 중합체 오일이 하층으로 분리되었고 상층은 버렸다. 중합체 오일을 진공에서 건조시켜 44 g (88% 수율)의 아주 걸쭉한 황색 오일을 얻었다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.15-3.95 (2H, bm), 2.45-2.05 (2H, bm), 1.95-1.75 (1H, bm), 1.60-1.5 (5H, bm), 1.5-1.3 (11H, bm), 0.93 (3H, t). GPC (THF, 폴리스티렌 표준): Mn = 25900; PDI = 1.13. GPC (DMF, 폴리에틸렌글리콜 표준): Mn = 6600; PDI = 1.58.

[0147] 이 절차 후에, 4가지 상이한 제1 블록을 제조하였고 이는 표 3에서 실시예 1-1 내지 1-4로 열거되어 있다.

[0148] [표 3]

예	식별	조성	분자량 (g/mol)
1-1	nBA1tBA1_20k	n-부틸 아크릴레이트-co-t-부틸 아크릴레이트 50/50 mol-%	20,000
1-2	nDiBA1tBA1_20k	N,N-디-n-부틸 아크릴아미드-co-t-부틸 아크릴레이트 50/50 mol-%	20,000
1-3	nBA1tBA1_50k	n-부틸 아크릴레이트-co-t-부틸 아크릴레이트 50/50 mol-%	50,000
1-4	nDiBA1tBA1_50k	N,N-디-n-부틸 아크릴아미드-co-t-부틸 아크릴레이트 50/50 mol-%	50,000

[0149]

[0150] 폴리[(n-부틸 아크릴레이트-co-t-부틸 아크릴레이트)-b-(N,N-디메틸아크릴아미드-co-글리시딜 메타크릴레이트)]의 합성

[0151] 80% 전환에서 제1 블록의 이론적 Mn은 20,000이고, 제2 블록의 이론적 Mn은 5000이다. CTA (2.53 ml, DMF 중의 40 중량%)로 종료된 폴리(n-부틸 아크릴레이트-co-t-부틸 아크릴레이트) 용액과 AMVN (48.1 μ l, 0.00736 mmol, DMF 중의 4 중량%)의 용액을 수동으로 혼합하였다. 그리고 나서 혼합물을 20분간 Ar으로 퍼징하였다. 실온에서 교반하면서, N,N-디메틸아크릴아미드(27.5 μ l, 0.267 mmol)와 글리시딜 메타크릴레이트(14.3 μ l, 0.0296 mmol, DMF 중의 30 중량%) 용액을 첨가하였다. 그리고 나서 용액 온도를 30분에 걸쳐 교반하면서 55 $^{\circ}$ C로 상승시켰다. 이때, N,N-디메틸아크릴아미드(10.3 μ l, 0.100 mmol)와 글리시딜 메타크릴레이트(5.4 μ l, 0.0111 mmol, DMF 중의 30 중량%) 용액을 로봇을 통해 첨가하였다. 55 $^{\circ}$ C에서 Ar 하에 용액을 교반하면서 그 다음 4시간 동안 매 10분마다 N,N-디메틸아크릴아미드(10.3 μ l, 0.100 mmol)와 글리시딜 메타크릴레이트(5.4 μ l, 0.0111 mmol, DMF 중의 30 중량%) 용액을 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 용액을 55 $^{\circ}$ C에서 Ar 하에 2시간 동안 더 교반시키고 나서 실온으로 냉각시켰다. 미정제 중합체를 2 ml의 아세톤에 용해시키고 30 ml의 물 내로 침전시켰다. 얻어진 혼합물을 1000 rpm에서 60분간 원심분리하여 상부 수층을 제거하였다. 중합체 분말을 추가 10 ml의 물로 세척하고 원심분리하여 수층을 제거하였다. 얻어진 젖은 분말을 진공 하에서 30 $^{\circ}$ C에서 건조시켜 점성의 액체를 얻었다. 이어지는 동결 건조로 1.19 g (92% 수율)의 끈적한 고체를 얻었다. GPC (DMF, 폴리에틸렌글리콜 표준): Mn = 8500; PDI = 2.10.

[0152] 비슷한 절차를 이용하여 하기 표 4와 표 5에 보고된 다양한 길이와 화학 조성의 블록 공중합체를 만들었다.

[0153]

[표 4]

라이브러리: 플레이트 1 (ID: 100436) 단위 mg

행	열	nDIBA1BA1 20k	nDIBA1BA1 50k	DMF	THF	AMVN	GMA	DMA
A	1	1065.7	0.0	754.2	707.3	2.0	45.8	287.3
A	2	915.9	0.0	709.1	665.0	1.7	78.7	493.8
A	3	714.9	0.0	648.6	608.2	1.3	122.8	770.8
A	4	1065.7	0.0	754.2	707.3	2.0	45.8	287.3
A	5	915.9	0.0	709.1	665.0	1.7	78.7	493.8
A	6	714.9	0.0	648.6	608.2	1.3	122.8	770.8
B	1	982.0	0.0	810.5	760.1	1.8	116.8	190.1
B	2	798.9	0.0	806.5	756.3	1.5	190.1	309.2
B	3	581.8	0.0	801.7	751.8	1.1	276.8	450.4
B	4	982.0	0.0	810.5	760.1	1.8	116.8	190.1
B	5	798.9	0.0	806.5	756.3	1.5	190.1	309.2
B	6	581.8	0.0	801.7	751.8	1.1	276.8	450.4
C	1	0.0	897.8	622.9	584.1	0.7	38.6	242.0
C	2	0.0	770.4	585.8	549.3	0.6	66.2	415.3
C	3	0.0	600.1	536.1	502.7	0.4	103.1	647.0
C	4	0.0	897.8	622.9	584.1	0.7	38.6	242.0
C	5	0.0	770.4	585.8	549.3	0.6	66.2	415.3
C	6	0.0	600.1	536.1	502.7	0.4	103.1	647.0
D	1	0.0	826.5	670.8	629.0	0.6	98.3	160.0
D	2	0.0	671.1	668.2	626.7	0.5	159.7	259.8
D	3	0.0	487.7	665.3	623.9	0.4	232.1	377.6
D	4	0.0	826.5	670.8	629.0	0.6	98.3	160.0
D	5	0.0	671.1	668.2	626.7	0.5	159.7	259.8
D	6	0.0	487.7	665.3	623.9	0.4	232.1	377.6

실시예로부터의 일반 설계 및 변화 (mol:mol 비율)

초기

블록

(45.5 wt% 용액):

행 A, B = 20k 1:1 N,N-디-n-부틸 아크릴아미드:t-부틸 아크릴레이트

행 C, D = 50k 1:1 N,N-디-n-부틸 아크릴아미드:t-부틸 아크릴레이트

개시제: AMVN

온도: 60 C

두 번째 블록 조성: 행 A, C = 1:9 GMA:DMA

행 B, D = 3:7 GMA:DMA

블록 표적 Mn: A1, B1, A4, B4 = 5k

A2, B2, A5, B5 = 10k

A3, B3, A6, B6 = 20k

C1, D1, C4, D4 = 12.5k

C2, D2, C5, D5 = 25k

C3, D3, C6, D6 = 50k

두 번째 블록 방법: 열 1, 2, 3 = 배치 첨가

열 1, 2, 3 = 점적 첨가

[0154]

[0155] [표 5]

라이브러리-플레이트 1 (ID: 100369)단위: mg

행	열	GMA	DMF	nBA1tBA1 20k	DMA	AIBN
A	1	39.8	1566.0	963.2	249.2	1.2
A	2	72.5	1458.0	842.7	454.2	1.0
A	3	116.8	1311.6	679.3	732.2	0.8
A	4	39.8	1566.0	963.2	249.2	1.2
A	5	72.5	1458.0	842.7	454.2	1.0
A	6	116.8	1311.6	679.3	732.2	0.8
B	1	74.2	1604.6	935.9	206.6	1.2
B	2	132.1	1532.2	800.2	368.0	1.0
B	3	206.6	1439.1	625.7	575.5	0.8
B	4	74.2	1604.6	935.9	206.6	1.2
B	5	132.1	1532.2	800.2	368.0	1.0
B	6	206.6	1439.1	625.7	575.5	0.8

일반 설계 (mol:mol 비율)

초기 블록: 20k 1:1 n-부틸 아크릴레이트:t-부틸 아크릴레이트

개시제: AIBN

온도: 65C

두 번째 블록 조성: 행 A = 1:9 GMA:DMA

행 B = 2:8 GMA:DMA

두 번째 블록 표적 Mn: 행 1, 4 = 5k

행 2, 5 = 5k

행 3, 6 = 5k

두 번째 블록 방법:

열 1, 2, 3 = 배치 첨가

열 4, 5, 6 = 점적 첨가

[0156]

[0157] 코어/외피 가교 폴리알릴아민 입자 합성의 일반 절차:

[0158] 폴리알릴아민(PAA) 용액의 제조: 염산 폴리알릴아민(분자량 15,000)을 물에 용해시키고, 25 mol%의 염산을 중화시키기 위해 NaOH를 가하였다. 용액 중의 염산 폴리알릴아민의 농도는 33 중량%였다.

[0159] 이블록 공중합체 용액의 제조: 이블록 공중합체를 톨루엔에 5 중량%로 용해시켰다.

[0160] 코어/외피 입자의 제조: 15 ml 유리 반응기에 PAA 용액, 이블록 공중합체 용액, 및 톨루엔, 그리고 표 4-9에 나타난 전형적인 용액 조성물을 채웠다. 혼합물을 Ultra-Turrax로 30초간 에멀전화시키고, 자석 교반 막대를 현탁액 안에 넣었다. 현탁액을 교반하면서 30분간 60°C로 가열하고 에피클로로히드린(아민기를 기초로 한 10 mol%)을 첨가하였다. 현탁액을 60°C에서 8시간 동안 더 교반시킨 후 실온으로 냉각시켰다.

[0161] 코어/외피 입자의 정제: 상기 반응 혼합물에 메탄올(10 mL)을 첨가하여 백색 입자가 침전되게 하였다. 혼합물을 30분 동안 진탕하고 원심분리하였다. 백색 입자를 상청액으로부터 분리하여 모았다. 동일한 진탕/원심분리 절차를 반복함으로써 메탄올(10 mL x 2)과 물(10 mL x 3)로 백색 입자를 더 세척하였다. 마지막으로 상기 입자를 3일간 동결 건조시켰다.

[0162] 실시예 2

[0163] 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린 가교 비드의 합성 (여기서, 비드-Pi-4-s라 불림)

[0164] 사용된 반응 용기는 오일 가열조, 냉수 환류 응축기, 및 3인치 추진기를 가진 기계적 교반기를 갖추고 있으며 4개의 측면 바플(baffle)을 가진 3 리터짜리 3구 둥근 바닥 플라스크였다. 1,3-디아미노프로판(90.2 g, 1.21 mole)을 90.2 g의 물에 녹인 용액, 계면 활성제 (분지된 도데실벤젠 술포산 나트륨염 6.4 g을 100 g의 물에 녹인 것), 그리고 1 Kg의 톨루엔을 상기 반응 용기에 첨가하였다. 이 초기 내용물을 600 rpm에서 2분간 교반하고 나서 300 rpm로 낮추어 10분간 교반한 후 에피클로로히드린을 처음으로 첨가하였다. 이 속도를 실험 내내 유지하였다. 이 용액을 80°C로 가열하였고 또 실험 내내 이 온도를 유지하였다.

[0165] 다른 용기에, 톨루엔 중의 에피클로로히드린 40 질량% 용액을 제조하였다. 주사기 펌프를 이용하여, 에피클로로히드린 1.2 당량(134.7 g (1.45 mole))을 3시간에 걸쳐 첨가하였다. 이 반응을 2시간 동안 더 진행시킨 후 40 중량% 용액 중의 수산화나트륨 0.75당량 (36.5 g (0.91 mole))을 첨가하였다. 수산화나트륨 용액을 주사기 펌프를 이용하여 반응물에 2시간 반 동안에 걸쳐 첨가하였다. 반응을 그 후 8시간 동안 80°C로 유지하였다.

톨루엔을 제거하고, 1000 ml의 아세톤으로 세척한 후 메탄올에 이어서 20% 수산화나트륨 용액 (계면 활성제를 제거하기 위함)으로 세척하고, 탈이온수로 2회 더 세척하여 생성된 비드를 정제하였다. 상기 비드를 3일 동안 동결건조시켜 평균 직경이 93 μm 인 160 g의 미세한 백색 분말(92 % 수율)을 얻었다.

[0166] 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린 가교 비드의 합성 (여기서, 비드-Pi-3-s라 불림)

[0167] 상술된 절차에서 1당량의 에피클로로히드린을 사용하였다.

[0168] 계면 활성제의 존재 하에 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린으로 제조된 수팽윤 가교 비드의 합성 (여기서, 비드-Pi-5-s라 불림)

[0169] 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린으로부터 비드를 제조하기 위한 상기 절차를 2단계까지 정확히 반복하였다. 반응 플라스크를 실온으로 냉각시킨 후에, 교반을 중단하였다. 비드는 플라스크의 바닥으로 가라앉았다. 맑은 톨루엔 층을 반응액으로부터 기울여 따른 다음 반응하지 않은 에피클로로히드린을 제거하기 위해 깨끗한 톨루엔을 다시 첨가하였다. 이 절차를 4회 반복하여 총 3000 ml의 톨루엔으로 세척하였다. 이 절차 내내 비드가 마르지 않도록 하였다. 톨루엔을 첨가하여 톨루엔에 현탁된 비드의 21 중량% 용액을 얻음으로써 용액의 총 중량이 756 g이 되게 하였다.

[0170] 실시예 3

[0171] 에틸 셀룰로오스 외피/1,3-디아미노 프로판 에피클로로히드린 가교 코어 입자의 제조

[0172] *Wurster 유동층 코터(coater) 2"- 4"/6" 휴대용 장치를 이용하여 실시예 2로부터 얻은 비드를 에틸 셀룰로오스 중합체 외피로 분무 코팅하였다. 30 중량% 고체 수성 에멀전(Aquacoat[®] ECD, FMC corp.)을 사용하여 평균 5 마이크론 두께의 코팅이 코어 입자에 침착되도록 유동화층(fluidized bed) 장치를 작동시켰다. 키고, 한다.

[0173] 실시예 4

[0174] 소화 모방액(mimic)에서의 결합 용량

[0175] 이 절차는 인산염 결합제 약물의 사용 상태를 모방하고, 다른 대사물질(경쟁 용질)의 존재 하에 인산염(표적 용질)에 대한 중합체의 결합 특성을 측정하기 위해 이용하였다. 유동식을 제조하고 상기 유동식을 펌프와 취장액의 존재 하에 인공적으로 소화시켰다. 소화 과정이 공장(빈창자) 수준까지 모방하도록 효소 첨가 순서와 pH 프로필을 조절하였다. 소화된 유동식 모방액의 분취액을 원심분리하여 상청액을 인산염에 대해 분석하였다.

[0176] 적절한 교반 하에, 중량이 P(gr)인 건조 수지의 분취물을 인산염 이온 농도가 $C_{\text{start}}(\text{mM})$ 인 고정 부피 V (ml)의 식사 소화 용액과 혼합하였다: 수지 평형화 후에, 용액을 원심 분리에 의해 기울여 따르고, 상청액을 이온 크로마토그래피로 잔류 인산염 농도, $C_{\text{eq}}(\text{mM})$ 에 대해 분석하였다. 결합 용량은 $BC(\text{mmol}/\text{gr})=V \cdot (C_{\text{start}}-C_{\text{eq}})/P$ 로 계산하였다.

[0177] A. 코어/외피 가교 폴리알릴아민 입자

[0178] 실시예 1에 기술된 절차를 4x6 반응기의 라이브러리 포맷으로 실시하였는데, 여기에서 블록 공중합체의 본질은 표 6-9에 나타난 바와 같이 웰(well)마다 달랐다. 기계 사항은 각 반응 웰에서 사용된 화학물질의 중량 및 식사 소화액에서 측정된 인산염 결합 용량에 상응한다. 코어 물질 (즉, 가교 폴리알릴아민, 레나겔)에 대한 인산염 결합을 측정하기 위해 선택성 지수(SI)를 계산하였다. SI가 1보다 큰 경우, 코어-외피 물질이 상응하는 코어 중합체보다 중량 기준으로 더 많은 인산염과 결합하였다. 중합체에 대한 SI 값은 표 6-9에 포함되어 있다.

[0179] 결과를 표 6-9에 나타내었다. 이 일련의 실시예에서 모아진 결과는 실제 사용 조건을 대표하는 모방된 유체에서 본 발명의 코어-외피 입자가 외피가 없이 캡슐화되지 않은 입자보다 인산염에 대해 높은 결합을 나타낸다는 것을 보여준다. 가장 우수한 결과를 주는 코어-외피 물질의 일부를 인간의 장 내용물로부터 얻은 탈체 가사액(ex-vivo aspirate)에서의 인산염 결합에 대해 평가하였다.

[0180]

[표 6]

라이브러리 100411
 라이브러리: 플레이트 1 단위: 단

행	행	플루엔	이블록_s	PAA_s	ECH	dlblock	Pstart (mm)	Ped (mm)	BC (mmol/kg)	SLC
1	1	281	1860	750	22.6	369_A1	7.6	2.98	1.85	1.09
1	2	281	1860	750	22.6	369_A2	7.6	2.41	2.08	1.22
1	3	281	1860	750	22.6	369_A4	7.6	2.99	1.84	1.08
1	4	281	1860	750	22.6	369_A5	7.6	2.85	1.90	1.12
2	1	281	1860	750	22.6	369_B1	7.6	3.15	1.78	1.05
2	2	281	1860	750	22.6	369_B2	7.6	2.35	2.10	1.23
2	3	281	1860	750	22.6	369_B4	7.6	2.76	1.94	1.14
2	4	281	1860	750	22.6	369_B5	7.6	2.86	1.90	1.12
플리할릴아민 코어							7.6	3.35	1.70	1.00

이블록은 플루엔 내의 5 wt% 용액으로 분산되어 있음.

[0181]

[0182]

[표 7]

라미브루딘: 플레이트 (ID:100482) 단위:mg

		분류:공중합제												
행	명	436_B4	436_B5	436_B6	436_D4	436_D5	436_D6	Pstat.m(M)	Pest.m(M)	BC (mmol/g)	SI()			
1	1	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00							
1	2	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.32	2.84	1.02			
1	3	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.05	2.94	1.05			
1	4	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	13.41	5.53	3.16	1.14			
1	5	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	13.41	6.33	2.83	1.02			
1	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	13.41	4.57	3.54	1.28			
2	1	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.66	2.70	0.97			
2	2	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.55	3.15	1.13			
2	3	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	13.41	5.36	3.22	1.16			
2	4	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	13.41	4.98	3.37	1.22			
2	5	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	13.41	4.82	3.44	1.24			
2	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	13.41	3.96	3.78	1.36			
3	1	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.70	3.08	1.11			
3	2	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	7.09	2.53	0.91			
3	3	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.72	3.08	1.11			
3	4	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	13.41	6.57	2.74	0.99			
3	5	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	13.41	6.40	2.80	1.01			
3	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	13.41	6.54	2.75	0.99			
4	1	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.36	3.22	1.16			
4	2	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.07	2.94	1.06			
4	3	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	13.41	5.51	3.16	1.14			
4	4	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	13.41	4.21	3.68	1.33			
4	5	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	13.41	4.96	3.38	1.22			
4	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	13.41	4.58	3.53	1.27			
총단량(마이크어)								13.41	6.48	2.77	1.00			
양성 반응조 조성 (mg)														
물루엔	PAA													
1766.95	270.00	H2O	NaOH	EPH										
		511.16	28.84	40.05										

행 1 & 2: 30초 음파 파쇄 시간
 행 3 & 4: 90초 음파 파쇄 시간

[0183]

[0184] [표 8]

라이브리리: 시료		블록 공중합체	BC(mmo/g)	IC(%)
100516	100516 A1	100436 A1	3.02	1.25
100516	100516 A2	100436 A2	3.44	1.43
100516	100516 A3	100436 A3	3.33	1.38
100516	100516 A4	100436 A4	3.01	1.25
100516	100516 A5	100436 A5	3.29	1.37
100516	100516 A6	100436 A6	3.52	1.46
100516	100516 B1	100436 B1	3.30	1.37
100516	100516 B2	100436 B2	3.60	1.49
100516	100516 B3	100436 B3	3.38	1.40
100516	100516 B4	100436 B4	3.52	1.46
100516	100516 B5	100436 B5	3.74	1.55
100516	100516 B6	100436 B6	3.32	1.38
100516	100516 C1	100436 C1	3.89	1.61
100516	100516 C2	100436 C2	3.54	1.47
100516	100516 C3	100436 C3	2.75	1.14
100516	100516 C4	100436 C4	3.57	1.48
100516	100516 C5	100436 C5	3.53	1.47
100516	100516 C6	100436 C6	2.64	1.09
100516	100516 D1	100436 D1	3.78	1.57
100516	100516 D2	100436 D2	3.57	1.48
100516	100516 D3	100436 D3	3.12	1.29
100516	100516 D4	100436 D4	3.40	1.41
100516	100516 D5	100436 D5	3.75	1.55
폴리알릴아민 코어			2.41	1.00

일정 반응조 조성 (mg)

톨루엔	FAA	H ₂ O	NaOH	EPH	블록 공중합체
1768.95	270.00	511.16	28.84	40.05	40.05

30초 음파 파쇄 시간

라이브리리 100517은 부말마크릴레이트기를 마크릴산기로 보호기를 제거하기 위해 비드를 1M HCl 로 6시간동안 60 °C에서 더 처리하는 것 이외에는 100516과 동일하다.

[0185]

[0186] [표 9]

라이브리리: 시료		블록 공중합체	BC(mmo/g)	IC(%)
100517	100517 A1	100436 A1	3.04	1.26
100517	100517 A2	100436 A2	3.30	1.37
100517	100517 A3	100436 A3	3.26	1.35
100517	100517 A4	100436 A4	3.35	1.39
100517	100517 A5	100436 A5	2.86	1.18
100517	100517 B1	100436 B1	3.22	1.33
100517	100517 B2	100436 B2	3.60	1.49
100517	100517 B3	100436 B3	3.64	1.51
100517	100517 B4	100436 B4	3.58	1.48
100517	100517 B5	100436 B5	3.82	1.58
100517	100517 B6	100436 B6	3.62	1.50
100517	100517 C1	100436 C1	3.62	1.46
100517	100517 C2	100436 C2	3.37	1.39
100517	100517 C3	100436 C3	2.86	1.18
100517	100517 C4	100436 C4	3.24	1.34
100517	100517 C5	100436 C5	3.34	1.38
100517	100517 C6	100436 C6	2.22	0.92
100517	100517 D1	100436 D1	3.24	1.34
100517	100517 D2	100436 D2	3.17	1.31
100517	100517 D3	100436 D3	3.21	1.33
100517	100517 D4	100436 D4	3.32	1.38
100517	100517 D5	100436 D5	3.02	1.25
폴리알릴아민 코어			2.42	1.00

일정 반응조 조성 (mg)

톨루엔	FAA	H ₂ O	NaOH	EPH	블록 공중합체
1768.95	270.00	511.16	28.84	40.05	40.05

30초 음파 파쇄 시간

라이브리리 100517은 부말마크릴레이트기를 마크릴산기로 보호기를 제거하기 위해 비드를 1M HCl 로 6시간동안 60 °C에서 더 처리하는 것 이외에는 100516과 동일하다.

[0187]

[0188] B. 코어/외피 가교 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린 입자








[0189] 실시예 2에 기술된 절차를 4x6 반응기의 라이브리리 포맷으로 시행하였는데, 여기에서 공중합체의 본질은 표 11-18에 나타난 바와 같이 웬마다 달랐다. 기재 사항은 각 반응 웰에서 사용된 화학물질의 중량 및 식사 소화액에서 측정된 인산염 결합 용량에 상응한다. 선택성 지수(SI)는 상술된 바대로 계산하였다. 중합체에 대한 SI 값은 표 11-18에 포함되어 있다.

[0190] 각 실시예는 22개의 코어-외피 물질의 라이브리리로 구성되어 있고 1개의 코어 물질을 기준으로 취하였다. 코

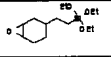
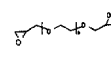
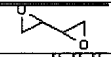
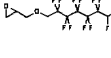
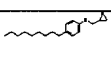
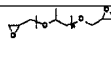
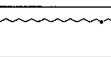
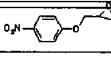
어 물질은 실시예 2 (비드 4-s, 비드 3-s 및 비드 5-s)에 나타난 가교 1,3-디아미노프로판/에피클로로히드린으로부터 제조된 비드이다. 이 비드는 건조 분말(비드 4-s, 비드 3-s)이나 톨루엔 중의 슬러리(비드 5-s)로서 사용되었다. 코어-외피 입자는 4x6 라이브러리 포맷으로 배치된 반응속 반응조에서 조제되었다. 각 반응기의 부피는 3 ml이고 자기적으로 교반하였으며 온도가 조절되었다. 전형적인 절차에서, 비드를 먼저 분배하였고, 그 다음에 자기 교반하면서 선택한 용매를 첨가하였다. 반응 온도는 60℃로 맞추었다. 그리고 나서 로봇을 이용하여 외피 물질을 4시간 동안 분배하였고 24개의 반응물을 설정된 온도에서 12시간 동안 유지시켰다. 그리고 나서 라이브러리를 주위 온도로 냉각시키고 반응기의 내용물을 15 ml 바이알(vial)로 옮겼다. 그리고 나서 코어-외피 비드를 외피 커플링 반응 동안 사용된 용매와 동일한 신선한 소정 부피의 용매로 세척한 후, 이소프로판올로 세척하고, 마지막으로 탈이온수로 반복하여 세척하였다. 마지막으로 입자를 동결건조시켰다.

[0191] 사용된 외피 물질의 화학 구조를 표 10에 나타내었다.

[표 10]

라벨	화합물명	CAS#	구조	분자량 (g/mol)
Shell-AH-1	폴리(메틸비닐 에테르-ALT-무수 말레산)			MW~20,000
Shell-AH-2	폴리(메틸비닐 에테르-ALT-무수 말레산)			MW~50,000
Shell-AH-3	폴리(메틸비닐 에테르-ALT-무수 말레산)	9011-16-9		Mn~80,000 Mw~216,000
Shell-AH-4	폴리(스티렌-무수 말레산) 50:50 (mol)			MW=1600
Shell-AH-5	폴리(스티렌-무수 말레산) 75:25 (mol)			MW=1900
Shell-AH-6	폴리(스티렌-co-무수 말레산), 큐멘 종결	26762-29-8		Mn=1600
Shell-AH-7	폴리(스티렌-co-무수 말레산), 큐멘 종결	26762-29-8		Mn=1700
Shell-AH-8	폴리(스티렌-co-무수 말레산), 부분 이소옥틸 에스테르, 큐멘 종결	160611-46-1		Mn=2300 FW=658.8
Shell-AH-9	폴리(스티렌-co-무수 말레산), 부분 부톡시에틸 에스테르, 큐멘 종결	160611-50-7		Av. Mn=2500
Shell-AH-10	폴리(에틸렌-co-에틸 아크릴레이트-co-무수 말레산)	41171-14-6		/
Shell-AH-11	폴리(스티렌-co-무수 말레산), 부분 프로필 에스테르, 큐멘 종결	160611-48-3		Mn~1900
Shell-AH-12	폴리에틸렌- 그래프트 -무수 말레산	106343-08-2		FW~154.2
Shell-AH-13	폴리이소프렌- 그래프트 -무수 말레산	139948-75-7		FW=234.3 Mn~25000
Shell-AH-14	폴리(에틸렌-co-부틸 아크릴레이트-co-무수 말레산)	64652-60-4		FW=268.3
Shell-Cl-1	2-염화에탄술폰산 나트륨 염	15484-44-3		166.56
Shell-Cl-2	3-염화 2-히드록시프로판술폰산 나트륨 염	126-83-0		196.59
Shell-Mc-1	디에틸렌글리콜 디아크릴레이트	4074-88-8		214.22
Shell-Mc-2	폴리(에틸렌 글리콜) 디아크릴레이트	26570-49-8		Mn~700
Shell-Mc-3	폴리(에틸렌-co-메타크릴레이트-co-글리시딜 메타크릴레이트)	51541-08-3		FW=256.3

[0193]

Shell-EP-1	2-(3,4-에폭시시클로헥실)-에틸트리에톡시실란			288.5
Shell-EP-2	폴리(에틸 글리콜) 디글리시딜 에테르	26403-72-5		526.6
Shell-EP-3	폴리(에틸 글리콜) (200) 디글리시딜 에테르	26403-72-5		200
Shell-EP-4	폴리(에틸 글리콜) (400) 디글리시딜 에테르	26403-72-5		400
Shell-EP-5	폴리(에틸 글리콜) (600) 디글리시딜 에테르	26403-75-5		600
Shell-EP-6	폴리(에틸 글리콜) (1000) 디글리시딜 에테르	26403-75-5		1000
Shell-EP-7	1,3-부타디엔 디에폭시드	1464-53-5		
Shell-EP-8	3-(1H,1H,7H-도데카플루오오르헵틸옥시)-1,2-에폭시프로판	799-34-8		388.15
Shell-EP-9	글리시딜 4-노닐페닐 에테르	6178-32-1		276.42
Shell-EP-10	폴리(프로필렌 글리콜) 디글리시딜 에테르	26142-30-3		640
Shell-EP-11	글리시딜 헥사데실 에테르	15965-99-8		298.51
Shell-EP-12bis	2-[4-니트로페녹시]메틸]옥시란	5255-75-4		195.18
Shell-EP-12	폴리(비스페놀 A-co-에피클로로히드린), 글리시실 말단 마무리	25036-25-3		FW=487.0 Mn~355
Shell-EP-13	폴리(비스페놀 A-co-에피클로로히드린), 글리시실 말단 마무리			FW=487.0 Mn~1075
Shell-EP-14	폴리(비스페놀 A-co-에피클로로히드린), 글리시실 말단 마무리			Mn~1750
Shell-EP-15	폴리(비스페놀 A-co-에피클로로히드린), 글리시실 말단 마무리			/
Shell-EP-16	폴리(크레실 글리시딜 에테르)-co-포름알데히드	29690-82-2		FW=194.2 Mn~540
Shell-EP-17	폴리(크레실 글리시딜 에테르)-co-포름알데히드	29690-82-3		FW=194.2 Mn~1270
Shell-EP-	폴리(에틸렌-co-글리시딜	26061-		FW=170.2

[0194]

18	메타크릴레이트)	90-5		
Shell-EP-19	비스페놀 디글리시딜 에테르	1675-54-3		
Shell-EP-20	폴리(디메틸실록산) 디글리시딜 종결	130167-23-6		FW=282.5 EW~490
Shell-EP-21	폴리[(페닐 글리시딜 에테르)-co-포름알데히드]	/		FW=180.2 Mn~345
Shell-EP-22	폴리[(페닐 글리시딜 에테르)-co-포름알데히드]	28064-14-4		FW=180.2 Mn~490
Shell-EP-23	폴리[(페닐 글리시딜 에테르)-co-디시클로펜타디엔]	119345-05-0		FW=286.4 Mn~490
Shell-EP-24	폴리(에피클로로히드린-co-에틸렌 옥시드-co-알리 글리시딜 에테르	26587-37-1		
Shell-EP-25	피마자유 글리시딜 에테르	74398-71-3		
Shell-EP-26	테트라페닐올에탄 글리시딜 에테르	/		
Shell-EP-27	에폰(EPON) 수지 - 828	/		

[0195]

[0196]

결과는 표 11-18에 표시되었다. 이 일련의 실시예에서 모아진 결과는 실제 사용 조건을 대표하는 모방된 유체에서 본 발명의 코어-외피 입자가 외피가 없이 캡슐화되지 않은 입자보다 인산염 대해 높은 결합 속도를 나타낸다는 것을 보여준다.

아이템코드	명	일	MOQ	Shell-EP-10	Shell-EP-12	Shell-EP-16	Shell-MC-3	비드-P-3	비드-P-4	비드-P-5	수량	비율	ECI(mol/d)	SIC
100433	A	1	0.00					1.25				23.75	0.41	0.76
100433	A	2	0.00					1.25				23.75	0.46	0.85
100433	A	3	0.00					1.25				23.75	0.43	0.81
100433	A	4	0.00					1.25				23.75	0.40	0.74
100433	A	5	0.00					1.25				23.75	0.40	0.75
100433	A	6	0.00					1.25				23.75	0.48	0.90
100433	B	1	0.00					1.25				23.75	0.50	0.83
100433	B	2	0.00					1.25				23.75	0.51	0.94
100433	B	3	0.00					1.25				23.75	0.58	1.07
100433	B	4	0.00					1.25				23.75	0.64	1.19
100433	B	5	0.00					1.25				23.75	0.38	0.70
100433	B	6	0.00					1.25				23.75	0.36	0.66
100433	C	1	0.10					1.25				23.66	0.29	0.55
100433	C	2	0.10					1.25				23.66	0.60	1.12
100433	C	3	0.10					1.25				23.66	0.49	0.91
100433	C	4	0.10					1.25				23.66	0.70	1.30
100433	C	5	0.10					1.25				23.66	0.44	0.82
100433	C	6	0.10					25.00					0.54	1.00
100433	D	1						1.25				23.75		
100433	D	2						1.25				23.75	0.56	1.03
100433	D	3						1.25				23.75	0.63	1.18
100433	D	4						1.25				23.75	0.50	0.94
100433	D	5						1.25				23.75	0.57	1.06
100433	D	6						1.25				23.75	0.43	0.80
100461	A	1					24.00			120.00	2256.00		1.47	1.08
100461	A	2					56.40			141.00	2622.60		1.46	1.07
100461	A	3					95.88			159.80	2940.32		1.45	1.07
100461	A	4					124.00			155.00	2821.00		1.48	1.09
100461	A	5					108.60			108.60	1854.80		1.40	1.03
100461	A	6					32.82			184.60	3094.48		1.26	0.92
100461	B	1								161.40	2837.48		1.46	1.07
100461	B	2								147.60	2745.36		1.48	1.09
100461	B	3								161.40	2837.48		1.46	1.07
100461	B	4								161.40	2837.48		1.46	1.07
100461	B	5								161.40	2837.48		1.46	1.07
100461	B	6								161.40	2837.48		1.46	1.07
100461	C	1								165.90	3118.92		1.38	1.02
100461	C	2								135.50	2520.30		1.39	1.02
100461	C	3								150.60	2771.04		1.53	1.13
100461	C	4								116.70	2123.94		1.35	1.00
100461	C	5								148.70	2676.60		1.52	1.12
100461	C	6								155.10			1.36	1.00

[표 11]

[0197]

[0198]

라인ID	종	원	NaOH	Shell-EP-10	Shell-EP-12	Shell-EP-16	Shell-Mc-3	비드-리-3	비드-리-4	비드-리-5	중량%	비율	BC(mol/dm ³)	S(%)
100461	D	1				32.56			162.80	3660.64			1.37	1.01
100461	D	2				75.16			187.90	3494.94			1.24	0.91
100461	D	3				65.94			109.90	2022.16			1.44	1.06
100461	D	4				100.08			425.10	2276.82			1.49	1.10
100461	D	5				166.30			166.30	2993.40			1.47	1.08
100462	A	1					24.21		121.02	2275.23			1.51	1.13
100462	A	2					44.65		111.62	2076.04			1.54	1.15
100462	A	3					64.15		106.91	1967.16			1.46	1.08
100462	A	4					76.94		86.18	1750.48			1.46	1.09
100462	A	5					109.49		109.49	1970.89			1.53	1.14
100462	B	1	22.44					112.20	112.20	2109.42			1.40	1.11
100462	B	2	45.46					113.65	113.65	2113.93			1.41	1.05
100462	B	3	67.79					112.98	112.98	2076.83			1.55	1.16
100462	B	4	89.96					112.46	112.46	2046.68			1.55	1.16
100462	B	5	102.12					102.12	102.12	1838.21			1.51	1.12
100462	C	1			22.22			111.09	111.09	2088.49			1.59	1.25
100462	C	2			42.97			107.44	107.44	1998.31			1.76	1.31
100462	C	3			59.03			98.39	98.39	1810.28			1.74	1.30
100462	C	4			86.34			107.82	107.82	1964.13			1.59	1.18
100462	C	5			108.15			108.15	108.15	1946.70			1.48	1.10
100462	C	6						100.30	100.30	377.30			1.34	1.00
100462	D	1				20.03		100.15	100.15	1882.80			1.80	1.20
100462	D	2				30.24		95.59	95.59	1778.01			1.80	1.34
100462	D	3				56.73		94.54	94.54	1739.57			1.75	1.31
100462	D	4				85.36		106.70	106.70	1941.96			2.00	1.49
100462	D	5				103.19		103.19	103.19	1957.49			2.06	1.54

[표 12]

경이번호(ID)	행	열	ShellAH:11	ShellAH:9	ShellEP:4	ShellC:1	비드-아:5	에틸아세타이드	중간용	중수액	분	BC(mol/mol)	SIL ₂
100468	A	1		31.70			158.50	2979.80				1.48	0.96
100468	A	2		76.28			180.70	3547.02				1.63	1.06
100468	A	3		106.20			177.00	3288.80				1.56	1.01
100468	A	4		133.20			166.50	3030.30				1.50	0.98
100468	A	5		123.40			123.40	2221.20				1.53	0.99
100468	B	1	28.06				140.30	2637.64				1.70	1.10
100468	B	2	52.48				131.20	2440.32				1.60	1.04
100468	B	3	84.48				140.80	2590.72				1.70	1.10
100468	B	4	108.00				132.50	2411.50				1.73	1.12
100468	B	5	146.40				146.40	2635.20				1.70	1.11
100468	C	1					28.96	144.80		2722.24		1.53	0.99
100468	C	2					50.20	125.60		2334.30		1.45	0.94
100468	C	3					93.48	155.80		2866.72		1.48	0.96
100468	C	4					140.24	175.30		3190.46		1.37	0.89
100468	C	5					188.80	188.80		3398.40		1.19	0.78
100468	C	6					221.10					1.54	1.00
100468	D	1					41.38	206.90		3889.72		1.44	0.94
100468	D	2					61.84	154.60		2875.56		1.49	0.97
100468	D	3					109.62	182.70		3361.66		1.46	0.95
100468	D	4					117.04	146.30		2662.66		1.45	0.94
100468	D	5					148.20			2667.60		1.46	0.95

[0200]

[0201]

관리번호/리 ID	종	원	Shell-EP-1	Shell-EP-10	Shell-EP-12bis	Shell-EP-13	Shell-Mc-2	비드 pH-5	예열이체타이드	중수액	BC(mmol/g)	SI(%)
100473	A	1		94.02				156.70		2883.28	1.58	1.10
100473	A	2		89.82				149.70		2754.48	1.52	0.99
100473	A	3		114.12				190.20		3499.68	1.57	1.02
100473	A	4		95.76				159.60		2936.64	1.47	0.96
100473	A	5		81.12				135.20		2487.68	1.47	0.96
100473	B	1		98.52				164.20		3021.28	1.49	0.97
100473	B	2		98.76				164.60		3028.64	1.44	0.94
100473	B	3		109.80				183.00		3367.20	1.37	0.89
100473	B	4		92.70				154.50		2842.80	1.41	0.92
100473	B	5		114.24				190.40		3503.36	1.46	0.96
100473	C	1		90.18				150.30		2765.52	1.46	0.95
100473	C	2		90.00				150.00		2760.00	1.43	0.94
100473	C	3		82.74				137.90		2537.36	1.41	0.92
100473	C	4		99.12				165.20		3039.68	1.35	0.88
100473	C	5		106.32				177.20		3260.48	1.36	0.89
100473	C	6						212.40			1.53	1.00
100473	D	1		90.84				151.40		2785.76	1.24	0.81
100473	D	2		100.68				167.80		3087.52	1.42	0.93
100473	D	3		113.82				189.70		3490.48	1.45	0.95
100473	D	4		105.36				175.60		3231.04	1.46	0.95
100473	D	5		90.30				150.50		2769.20	1.51	0.98
100474	A	1		90.18				150.30		2765.52	1.64	1.19
100474	A	2		86.88				144.80		2664.32	1.42	1.03
100474	A	3		101.94				169.90		3126.16	1.26	0.91
100474	A	4		100.92				168.20		3094.88	1.36	0.99
100474	A	5		94.32				157.20		2892.48	1.47	1.07
100474	B	1		88.02				146.70		2699.28	1.36	0.98
100474	B	2		95.70				159.50		2934.80	1.37	0.99
100474	B	3		89.88				149.80		2756.32	1.48	1.07
100474	B	4		109.02				181.70		3343.28	1.40	1.02
100474	B	5		86.46				144.10		2651.44	1.43	1.04
100474	C	1		84.60				141.00		2594.40	1.42	1.03
100474	C	2		89.52				149.20		2745.28	1.45	1.05
100474	C	3		84.72				141.20		2598.08	1.48	1.07

[표 13]

[0202]

[0203]

레이블리 ID	행	일	Shell-EP-1	Shell-EP-10	Shell-EP-12bus	Shell-EP-13	Shell-Mc-2	비드 -p1-5	예일 아세틸아트	물량액	BC(mmol/g)	SI(-)
100474	C	4		112.02				186.70		3435.28	1.44	1.04
100474	C	5		104.58				174.30		3207.12	1.42	1.03
100474	C	6						216.20			1.38	1.00
100474	D	1		94.50				157.50		2898.00	1.48	1.07
100474	D	2		110.40				184.00		3385.60	1.42	1.03
100474	D	3		102.18				170.30		3133.62	1.72	1.25
100474	D	4		87.84				146.40		2693.76	1.54	1.12
100474	D	5		97.86				163.10		3001.04	1.53	1.11
100480	A	1						148.80	2797.44		1.32	0.95
100480	A	2						194.90	3625.14		1.18	0.85
100480	A	3						170.40	3135.36		0.95	0.68
100480	A	4						166.80	3032.12		0.79	0.57
100480	A	5						143.90	2590.20		0.80	0.57
100480	B	1						160.40	3015.52		0.99	0.71
100480	B	2						173.00	3217.80		1.14	0.82
100480	B	3						187.00	3440.80		1.24	0.89
100480	B	4						163.40	2973.88		1.35	0.96
100480	B	5						155.80	2804.40		1.12	0.80
100480	C	1						155.80		2929.04	1.25	0.90
100480	C	2						140.00		2604.00	1.30	0.93
100480	C	3						158.60		2918.24	1.45	1.03
100480	C	4						197.20		3589.04	1.56	1.12
100480	C	5						162.60		2926.80	1.55	1.11
100480	C	6						149.00			1.40	1.00
100480	D	1						29.76		2797.44	1.44	1.03
100480	D	2						73.68		3426.12	1.39	0.99
100480	D	3						93.78		2875.92	1.39	1.00
100480	D	4						131.36		2988.44	1.34	0.96
100480	D	5						145.10		2611.80	1.31	0.94

[0204]

[0205]

[표 14]

아이브러리 ID	행	열	Shell-EP-11	Shell-EP-12MS	Shell-EP-3	Shell-EP-9	비드-pi-4	비드-pi-5	벤트리에세이트	벤트루엔	BC(mmol/gr)	SI(-)
100484	A	1		3.41				170.70	3233.89		1.89	1.26
100484	A	2		10.50				161.50	3055.00		1.78	1.29
100484	A	3		20.14				163.10	3458.76		1.82	1.31
100484	A	4		21.39				138.00	2600.61		1.36	0.98
100484	A	5		32.66				163.30	3070.04		1.29	0.93
100484	B	1			3.17			156.30		3004.53	1.65	1.33
100484	B	2			10.22			157.20		2976.56	1.63	1.39
100484	B	3			19.91			181.00		3419.09	1.83	1.32
100484	B	4			25.05			161.80		3045.35	1.89	1.36
100484	B	5			29.72			148.50		2783.96	1.91	1.38
100484	C	1				2.99		149.50		2783.56	2.09	1.51
100484	C	2				10.04		154.40		2923.56	1.95	1.41
100484	C	3				19.93		181.20		3422.67	1.83	1.32
100484	C	4				25.78		166.20		3132.04	1.80	1.30
100484	C	5				30.80		153.00		2978.40	1.85	1.33
100484	D	1						211.50		2909.43	1.39	1.00
100484	D	2						163.30		3361.97	1.88	1.35
100484	D	3						169.70		3128.18	1.76	1.27
100484	D	4						165.80		3314.84	1.77	1.27
100484	D	5						175.90		3023.04	1.83	1.32
100485	A	1		3.05				162.36	2318.55	573.15	1.29	0.92
100485	A	2		9.71				149.33	2265.61	661.77	1.03	0.73
100485	A	3		17.53				159.33	2410.31	699.37	1.04	0.74
100485	A	4		25.80				164.51	2481.38	698.34	0.89	0.63
100485	A	5		35.33				177.66	2671.97	3170.31	1.39	0.98
100485	B	1			3.34			167.03		2469.80	0.69	0.49
100485	B	2			6.54			131.44		2987.42	1.12	0.80
100485	B	3			16.87			153.36		2073.50	1.49	1.06
100485	B	4			23.64			168.42		3166.30	1.55	1.10
100485	B	5			33.68			152.78		2889.67	1.31	0.93
100485	C	1				3.06		162.76		2749.25	1.50	1.06
100485	C	2				9.44		145.19		2835.14	1.49	1.03
100485	C	3				16.51		150.09		3022.70	1.42	1.01
100485	C	4				24.86		160.40		2722.54	1.36	0.96
100485	C	5				28.96		144.82		524.01	1.41	1.00
100485	D	1						139.29		2865.79	1.45	1.03
100485	D	2						150.89		3016.08	1.48	1.05
100485	D	3						159.29		3892.41	1.02	0.73
100485	D	4						154.28		2907.54	1.24	0.88
100485	D	5						144.06		2708.33	0.82	0.58

[0206]

[0207]

[표 15]

라이브러리 : 플레이트 1 (ID: 100500) 단위 : mg

행	열	비드-pi-4	벤트루엔	Shell-EP-12	BC(mmol/gr)	SI(-)
1.00	1.00	171.99	3233.41	34.40	1.31	1.26
1.00	2.00	144.02	2678.73	57.61	0.93	0.90
1.00	3.00	152.57	2807.20	91.54	1.15	1.10
1.00	4.00	156.60	2850.07	125.28	0.71	0.68
1.00	5.00	156.32	2813.83	156.32	0.78	0.75
2.00	1.00	156.72	2946.39	31.34	1.39	1.33
2.00	2.00	156.74	2915.44	62.70	1.61	1.54
2.00	3.00	154.35	2840.04	92.61	2.08	1.99
2.00	4.00	154.35	2809.17	123.48	0.53	0.50
2.00	5.00	153.59	2764.69	153.59	0.60	0.57
2.00	6.00	140.87	529.93	0.00	0.89	0.86
3.00	1.00	140.18	2635.29	28.04	1.15	1.11
3.00	2.00	148.66	2765.06	59.46	1.84	1.77
3.00	3.00	142.44	2620.95	85.47	1.72	1.65
3.00	4.00	149.00	2711.71	119.20	2.27	2.18
3.00	5.00	137.05	2466.83	137.05	0.73	0.70
3.00	6.00	153.03	575.67	0.00	1.04	1.00
4.00	1.00	141.54	2660.95	28.31	1.24	1.19
4.00	2.00	148.47	2761.54	59.39	1.60	1.54
4.00	3.00	130.16	2394.91	78.09	1.17	1.12
4.00	4.00	137.76	2507.23	110.21	1.37	1.31
4.00	5.00	140.22	2523.91	140.22	0.96	0.93

[0208]

[0209]

[표 16]

라이브러리 : 플레이트 2 (ID: 100501) 단위 : mg

행	열	비드 -pi-4	톨루엔	Shell-EP-16	BC(mmol/gr)	SI(-)
1.00	1.00	150.72	2833.48	30.14	0.94	0.87
1.00	2.00	150.15	2792.79	60.06	1.22	1.12
1.00	3.00	143.91	2648.00	86.35	1.33	1.23
1.00	4.00	153.43	2792.35	122.74	1.81	1.67
1.00	5.00	154.94	2788.88	154.94	1.01	0.94
2.00	1.00	150.32	2825.98	30.06	1.00	0.93
2.00	2.00	149.12	2773.65	59.65	1.44	1.33
2.00	3.00	149.18	2744.99	89.51	1.93	1.78
2.00	4.00	147.19	2678.84	117.75	1.49	1.38
2.00	5.00	147.82	2660.74	147.82	0.92	0.85
2.00	6.00	147.27	554.03	0.00	0.92	0.85
3.00	1.00	140.45	2640.42	28.09	0.96	0.88
3.00	2.00	141.39	2629.91	56.56	1.50	1.39
3.00	3.00	140.51	2585.40	84.31	0.96	0.89
3.00	4.00	149.00	2711.71	119.20	1.76	1.63
3.00	5.00	131.23	2362.12	131.23		0.00
3.00	6.00	150.21	565.09	0.00	1.08	1.00
4.00	1.00	149.21	2805.05	29.84	0.98	0.91
4.00	2.00	151.98	2826.77	60.79	1.33	1.23
4.00	3.00	155.36	2858.59	93.21	1.40	1.30
4.00	4.00	173.78	3162.71	139.02	2.00	1.85
4.00	5.00	144.52	2601.40	144.52	2.10	1.94

[0210]

[0211]

[표 17]

라이트비리 : 플레이트 2 (ID: 100487) 단위 : mm

행	열	비드-미너	투루엔	Shell-EP-9	Shell-EP-2	Shell-EP-14	이탈 아세티이트	BC(mmol/g)	SI(-)
1.00	1.00	164.43	3091.28	8.22	24.66	0.00	0.00	0.66	0.87
1.00	2.00	145.70	2709.98	14.57	43.71	0.00	0.00	0.27	0.36
1.00	3.00	147.57	2715.23	22.14	66.41	0.00	0.00	0.26	0.35
1.00	4.00	149.25	2716.30	29.85	89.55	0.00	0.00	0.54	0.71
1.00	5.00	150.19	2703.46	37.55	112.64	0.00	0.00	0.46	0.60
2.00	1.00	143.43	2696.48	9.56	19.12	0.00	0.00	0.57	0.76
2.00	2.00	134.19	2495.93	17.89	35.78	0.00	0.00	0.57	0.76
2.00	3.00	137.07	2522.03	27.41	54.83	0.00	0.00	0.56	0.74
2.00	4.00	134.36	2445.32	35.83	71.66	0.00	0.00	0.53	0.70
2.00	5.00	133.22	2398.03	44.41	88.82	0.00	0.00	0.51	0.68
3.00	1.00	136.77	2386.69	6.84	0.00	20.52	184.64	0.50	0.66
3.00	2.00	151.94	2415.77	15.19	0.00	45.58	410.22	1.14	1.52
3.00	3.00	150.82	2164.30	22.62	0.00	67.87	610.83	1.50	1.98
3.00	4.00	155.74	1993.42	31.15	0.00	93.44	840.97	1.12	1.48
3.00	5.00	157.73	1774.47	39.43	0.00	118.30	1064.68	0.94	1.24
3.00	6.00	153.01	575.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.75	1.00
4.00	1.00	155.30	2733.19	10.35	0.00	20.71	186.35	0.50	0.67
4.00	2.00	150.36	2435.83	20.05	0.00	40.10	360.86	1.03	1.36
4.00	3.00	153.95	2278.47	30.79	0.00	61.58	554.22	1.36	1.80
4.00	4.00	151.60	2031.43	40.43	0.00	80.85	727.88	1.38	1.83
4.00	5.00	151.56	1818.68	50.52	0.00	101.04	909.34	1.24	1.64

[0212]

[표 18]

라인번호 : 폴리에틸렌 (ID: 100486) 단위 : mg

행	열	비드-비드	물리량	Shell-EP-9	Shell-EP-11	Shell-EP-2	Shell-EP-14	비닐 아세테이트	BC(mmol/gr)	SI(%)
1.00	1.00	138.29	2599.76	27.66	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69	0.95
1.00	2.00	150.40	2797.48	60.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62	0.85
1.00	3.00	152.42	2804.49	91.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.59	0.82
1.00	4.00	157.56	2867.65	126.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.44	0.61
1.00	5.00	140.22	2523.91	140.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.56
2.00	1.00	153.01	2876.51	0.00	30.60	0.00	0.00	0.00	0.40	0.55
2.00	2.00	154.37	2871.30	0.00	61.75	0.00	0.00	0.00	0.32	0.44
2.00	3.00	162.50	2989.96	0.00	97.30	0.00	0.00	0.00	0.43	0.60
2.00	4.00	150.26	2734.64	0.00	120.20	0.00	0.00	0.00	0.36	0.49
2.00	5.00	139.04	2502.74	0.00	139.04	0.00	0.00	0.00	0.44	0.61
3.00	1.00	157.29	2957.05	0.00	0.00	31.46	0.00	0.00	0.29	0.40
3.00	2.00	153.91	2862.71	0.00	0.00	61.56	0.00	0.00	0.33	0.45
3.00	3.00	150.84	2775.51	0.00	0.00	90.51	0.00	0.00	0.40	0.56
3.00	4.00	162.02	2948.67	0.00	0.00	129.51	0.00	0.00	0.38	0.49
3.00	5.00	154.41	2779.43	0.00	0.00	154.41	0.00	0.00	0.35	0.48
3.00	6.00	161.45	607.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.72	1.00
4.00	1.00	156.49	2660.36	0.00	0.00	0.00	31.30	281.69	0.60	0.83
4.00	2.00	157.65	2364.71	0.00	0.00	0.00	63.06	567.53	1.38	1.91
4.00	3.00	157.12	2042.59	0.00	0.00	0.00	94.27	848.46	1.46	2.02
4.00	4.00	153.24	1695.61	0.00	0.00	0.00	122.59	1103.31	1.37	1.89
4.00	5.00	155.00	1395.01	0.00	0.00	0.00	155.00	1395.01	1.20	1.66

[0214]

[0215] **실시예 5**

[0216] 비간섭 완충제에서의 결합 용량 추정

[0217] 적절한 교반 하에, 중량이 P(gr)인 건조 수지의 분취물을, 농도가 C_{start}(mM)이며 pH 6.5로 완충된 고정 부피 V (ml)의 인산 이온 용액과 혼합하였다. 수지 평형화 후에, 용액을 원심 분리에 의해 기울여 따르고, 상청액을 이온 크로마토그래피로 잔류 인산염 농도, C_{eq}(mM)에 대해 분석하였다. 결합 용량은 BC (mmol/gr)=V. (C_{start}-C_{eq})/P로서 계산하였다.

[0218] 탈체 가사액에서의 결합 용량

[0219] 본 실시예에서, 건강한 환자들에게 소화 모방액에 대해 제조한 것과 동일한 조성을 가진 식사와 유미즙의 분취액을 주고 나서, 소장의 내강에 삽입한 튜브를 이용하여 시료를 채취하였다.

[0220] 정상 피험자들에게 소장 내에서의 튜브의 움직임을 용이하게 하도록 튜브의 한 끝에 수은 적재 백(bag)을 부착시킨 이중 내강 폴리비닐 튜브를 삽입하였다. 이중 내강 튜브의 흡입 구멍 1개를 위 안에 위치시키고, 다른 구멍을 트라이츠 인대(Ligament of Treitz)(상부 공장 안에 있음)에 위치시켰다. 투시 검사를 이용하여 위치를 바로잡았다.

[0221] 올바른 튜브 위치를 잡은 후에, 550 mL의 액체 표준 시험식(표지물인 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 2 g/550ml로 보충됨)을 분 당 22 mL의 속도로 위에 위치한 구멍을 통해 위 안으로 주입하였다. 식사 전량이 위장에 도달하는 데 대략 25분이 소요되었다. 이 섭취 속도는 정상 식사를 먹는 데 필요한 시간을 모방한 것이다.

[0222] 공장 유미즙을 트라이즈 인대에 위치한 내강의 튜브로부터 빨아내었다. 이 액을 30분 간격으로 2시간 반 동안 연속적으로 모았다. 이로부터 5개의 표본을 얻어 혼합하고, 부피를 측정하고, 동결 건조하였다.

[0223] *인산염 결합 절차는 동결건조 물질을 적절한 양의 탈이온수 중에 재구성한 후 탈체 가사액을 사용한다는 점을 제외하고는 상술한 비간접 완충제 실험과 동일하였다. 탈체 가사액 중의 결합 용량(VA)은 같은 방법으로 계산하였다. 코어-외피 조성물이 그에 상응하는 코어 구성요소보다 더 많은 인산염과 결합하였다.

[0224] **실시예 6: 마그네슘과 칼슘에 대해서보다 높은 칼륨 결합 선택성을 가지는 반투과성 막의 선택 방법**

[0225] 이 프로토콜은 중합체의 이온 투과선택성에 관하여 중합체 물질을 최적화하는 방법을 기재한 것이며, 이 중합체 물질은 칼륨 선택적 코어-외피 이온 교환 입자를 만들기 위한 외피 구성요소로 사용될 수 있다.

[0226] **중합체 합성 및 막 제조:**

[0227] *장갑 상자 안에서 라이브러리 포맷의 소형 반응기를 이용하여 DBA(N, N' -디부틸 아크릴아미드)와 DEAEMA (N,N' -디에틸아미노에틸메타크릴레이트)의 라디칼 공중합으로 여러 조성을 가진 중합체 막 물질을 제조하였다. AIBN을 개시제로서 사용하고 에탄올을 용매로서 사용하였다. 중합체를 물에서 침전시켜 분리하고, 동결건조시킨 후, GPC와 H-NMR로 특징구명을 하였다. 아래에 보여진 바와 같이 중합체의 조성(DBA mol%) 범위는 30% 내지 70%이고, 분자량 범위는 200K 내지 300K이다.

[0228] [표 19]

중합체 ID 101224	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Mn (x10 ³)	327	326	322	285	240	217
Mw (x10 ³)	584	563	520	467	411	340
PDI	1.78	1.73	1.61	1.64	1.71	1.56
조성 (DBA, mol%)	31.2	37.1	48.5	56.1	64.4	68.5

[0229]

[0230] 중합체 막은 DBA-co-DEAEMA의 2 중량%톨루엔 용액을 재생된 셀룰로오스 투석막 (MWCO가 14 K인 RC 막)에 캐스팅 함으로써 제조하였다. 톨루엔을 증발시킨 후, 투석막 위로 중합체 막이 생성되었다. 이로써, 중합체 막과 RC 막의 복합 막을 제조하였다.

[0231] **양이온에 대한 투과성 연구**

[0232] 우선 복합 막을 직경이 13 mm인 유리관 위로 덮어 씌우고 나서, 2 L의 양이온 공여(donor) 용액에 담갔다. 유리관을 10 ml의 수용(acceptor) 용액(공여 용액과 동일한 삼투질 농도(240 mM)를 가진 락토오스 용액)으로 채웠다. 수용 용액을 특정 시간 간격으로 시료를 채취하여 이온 크로마토그래피로 분석하였다. 도 3을 참조한다.

[0233] 공여 용액은 NaCl, KCl, CaCl₂.2H₂O 및 MgSO₄.7H₂O의 수용액을 섞음으로써 제조하였다. 이 용액을 14 mM의 MES (2-[N-모르폴린]에탄술폰산)용액을 이용하여 pH 6으로 완충화하였다. IC로 측정한 여러 양이온의 농도는 다음과 같다: [Na⁺], 40.46 mM; [K⁺], 31.44 mM; [Mg²⁺], 33.25 mM; [Ca²⁺], 22.324 mM.

[0234] 여러 양이온에 대한 투과성 계수(P)의 측정: 측정 장치에서 언급한 바대로, 수용 용액을 특정 시간 간격으로 시료를 채취하여 IC로 분석하였다. 픽(Fick)의 확산 제1법칙을 가정하여, 문헌(G. Van den Mooter, C. Samyn, and R. Kinget, International Journal of Pharmaceutics, 111, 127-136(1994))에 기재된 방정식 1에서 보고된 계산 방법에 따라 데이터를 선형화함으로써 P를 쉽게 얻었다. 이로써, 이 선형 관계의 기울기로부터 여러 양이온의 투과성 계수를 계산하였다.

[0235]
$$-\ln \left[\frac{C_o - C_a}{C_o} \right] = \frac{PS}{Va} t \quad \dots\dots\dots\text{방정식 1}$$

[0236] 여기서, C_0 는 공여 구획에서의 용질의 초기 농도이고 C_a 는 시간 t 에서 수용 구획에서의 농도이며, V_a 는 수용 구획의 부피이고, S 는 막의 표면이다.

[0237] 투과선택성: 상술된 바대로, 투과성 계수를 각 양이온에 대하여 계산하였다. Na^+ 의 투과성 계수를 1로 표준화시킴으로써, 양이온 M1과 M2에 대한 투과선택성을 다음과 같이 계산할 수 있었다: $P_{M1}^{M2} = P(M2)/P(M1)$

[0238] **여러 막을 통과하는 여러 양이온의 투과성 계수**

[0239] 여러 막에서 여러 양이온의 투과성 계수를 표 14에 나타내었다. 중합체가 더 친수성인 경우 (각각 48.5%와 56.1%의 DBA%를 가진 중합체 D3와 D4), Na^+ , K^+ , Mg^{2+} 및 Ca^{2+} 와 같은 모든 양이온의 투과성이 높아져서 이들의 투과성 계수가 블랭크(blank) 투석막 (RC막)을 통과하는 것과 유사하여 양이온의 자가-확산도를 반영하였다. 그러나, 중합체 막 중의 DBA 함량이 증가함에 따라 (표 20에서 D5와 D6을 참조할 것), 블랭크 막에 비하여 여러 양이온의 투과성 계수가 감소하였고, 이는 중합체 막의 소수성이 소수성 장벽에 대한 양이온의 투과성을 낮게 할 수 있다는 것을 의미한다.

[0240] [표 20]

[0241] 여러 막에 대한 여러 양이온의 투과성 계수

중합체 ID	DBA (mol%)	P_{Na^+} (cm/sec)	P_{K^+} (cm/sec)	$P_{Mg^{2+}}$ (cm/sec)	$P_{Ca^{2+}}$ (cm/sec)
D3	48.5	$2.41(\pm 0.26)E-4$	$3.11(\pm 0.34)E-4$	$6.50(\pm 0.08)E-5$	$6.0(\pm 0.07)E-5$
D4	56.1	$4.28(\pm 0.44)E-5$	$6.11(\pm 0.61)E-4$	$1.13(\pm 0.11)E-5$	$1.04(\pm 0.05)E-5$
D5	64.4	$4.32(\pm 0.20)E-6$	$5.79(\pm 3.59)E-6$	$5.42(\pm 4.11)E-7$	$3.32(\pm 3.33)E-7$
D6	68.5	$1.50(\pm 0.05)E-7$	-	-	-

[0242]

[0243] 여러 양이온의 투과성에 대한 또 다른 특징은 이들의 투과선택성이다. P_{Na^+} 값을 1로 표준화시킴으로써, 다른 양이온들의 투과선택성을 계산할 수 있었고 그 결과를 표 21에 나타내었다. P_{Mg}/P_{Na} 와 P_{Ca}/P_{Na} 의 투과 선택성은 중합체 막의 DBA 함량이 증가함에 따라 감소하였는데, 이는 중합체 막의 소수성이 강할수록 여러 양이온에 대한 선택성이 높아질 수 있다는 것을 의미한다. 여러 양이온에 대한 선택성의 향상을 위해서는 전하 밀도와 막 소수성이라는 2가지 요소가 고려되어야 한다.

[0244] [표 21]

중합체 ID	DBA(%)	$P(K^+)/P(Na^+)$	$P(Ca^{2+})/P(Na^+)$	$P(Mg^{2+})/P(Na^+)$	$P(K^+)/P(Mg^{2+})$
D3	48.5	1.29	0.27	0.25	5.16
D4	56.1	1.43	0.26	0.24	5.96
D5	64.4	1.34	0.13	0.08	16.75

[0245]

[0246] **실시예 7: 폴리-2-플루오로아크릴산 비드의 합성**

[0247] 중량 비율이 90/9/1인 2-플루오로아크릴산 메틸 에스테르/디비닐벤젠/과산화 벤조일 혼합물을 현탁화제인 폴리비닐알코올과 함께 고전단 하에 물에 분산시키는 직접 현탁법으로 비드를 제조하였다. 현탁물을 80°C에서 10 시간 동안 교반하고 가열한다. 잔류 단량체를 증기 스트리핑(striping)으로 제거하였다. 그리고 나서 비드를 여과하고 중합체를 가수분해하기 위해 3M NaOH 수용액으로 처리한 다음 세척하고 HCl로 처리하고 물로 세척하고, 마지막으로 건조하여 원하는 폴리- α -플루오로아크릴산 입자를 형성하였다. Master Sizer (Malvern UK)로 측정된 평균 비드 직경은 250 마이크론이었다.

[0248] **실시예 8: (폴리-2-플루오로아크릴산)/ 코어-(DBA-DEAEMA)/ 외피 입자의 조제**

[0249] 중합체 D2를 Wurster 코터를 이용하여 실시예 5에서 제조된 폴리-2-플루오로아크릴산 비드에 코팅함으로써 코어-외피 입자를 제조하였다. 실시예 4에서 제조한 외피 중합체를 먼저 20 중량% 툴루엔에 용해시키고 나서 얻어진 용액을 물에 1:4의 중량 비율로 분산시켰는데, 이때 유기층을 기초로 하여 2 중량%의 CTAB(헥사데실트리메틸-암모늄 브로마이드)를 계면 활성제로서 첨가하였고, Ultra-Turrax 고전단 균질화기를 사용하였다. 그리고 나

서 툴루엔을 감압 증발시켜 제거하였다. 동적광산란(Dynamic Light Scattering)으로 측정된 분산 입자의 평균 직경은 0.3 마이크로미터이었다. Wurster 유동층 코터 -2"- 4"/6" 휴대용 장치를 이용하여 외피 중합체로 폴리-2-플루오로아크릴산 비드를 분무 코팅하였다. 평균 5 미크론 두께의 코팅이 코어 입자에 침착되도록 유동화층 장치를 작동시켰다.

[0250] 실시예 9: Na⁺와 K⁺에 선택적 결합성을 가진 폴리스티렌 술폰산/코어-폴리에틸렌이민 외피 입자의 제조

[0251] PEI를 Dowex 비드에 코팅하는 절차

[0252] 시판되는 PEI(폴리(에틸렌이민), 분자량 10,000)와 Dowex 비드(H-형태, X4-200)을 구매하였다. PEI를 초순수 물에 직접 용해시켜 여러 가지 농도를 가진 PEI 수용액을 제조하였다.

[0253] 건조 Dowex 비드의 중량을 재고 라이브러리 포맷의 유리관에서 PEI 수용액과 혼합하였다. 특정 반응 시간 후에, 상기 유리관을 밀봉하고 1000 rpm에서 15분간 원심분리한 후, 상청액을 따라 버렸다. 각 유리관 내의 비드에 초순수 물을 총 부피가 10 ml가 되도록 첨가하고, 모든 유리관을 밀봉한 다음 30분간 흔들었다. 동일한 흔들기-원심분리 과정을 3회 반복하였다. 일정한 중량이 될 때까지 비드를 동결건조시키고 중량을 측정하였다.

[0254] 반응 용액 조성과 겔 중량 증가는 표 22에 표시되었다.

[0255] [표 22]

[0256] Dowex 비드에 PEI를 코팅하는 조건

Dowex 비드에 PEI를 코팅하는 조건

Dowex 구슬 무게 (gm)	PEI 농도 (wt%)	PEI 부피 (ml)	반응 시간 (시간)	코팅된 구슬 ID	무게 증가량 (Δwt%)
0.1274	2.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2223	2.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	3.1
0.1609	1.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2407	1.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	0.9
0.2016	0.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2347	0.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	*

*무게 증가가 관찰되지 않았음.

[0257]

[0258] 결합 연구 방법

[0259] NaCl, KCl, MgCl₂ 및 CaCl₂의 혼합물을 MES 완충제(pH 6.0)(MES, 2-[N-모르폴린]에탄술폰산)에 용해시켰다. 각 양이온에 대한 농도를 IC로 측정하였다. Na⁺, K⁺, Mg²⁺ 및 Ca²⁺의 농도는 각각 26.4 mM, 9.75 mM, 4.75 mM 그리고 4.16 mM이었다.

[0260] NaCl, KCl, MgCl₂ 및 CaCl₂의 MES 완충제 5-ml를 포함하는 시험관에 중량이 측정된 건조 PEI-코팅 비드를 넣었다. 시험관을 밀봉하고 흔들었다. 도 4에 나타낸 바대로 일정 시간이 지난 후에, 시험관을 원심분리하였다. 상청액으로부터 100 마이크로리터의 용액을 IC 분석을 위해 취하였다. 여러 양이온에 대한 PEI 코팅된 비드의 결합량을 용액 내의 농도 변화로부터 계산하였다.

[0261] 계산식은 다음과 같다:

[0262] 비드 중의 결합된 이온 (mmol/g) = $[V \times (C_0 - C_t) / \{[\text{비드의 중량}] \times 1000\}]$

[0263] C₀: 금속 이온의 초기 농도 (단위 mM)

[0264] C_t: 비드 결합 후 일정 시간에서의 금속 이온의 농도 (t 시간) (단위 mM)

[0265] V: 용액 부피 (5 ml)

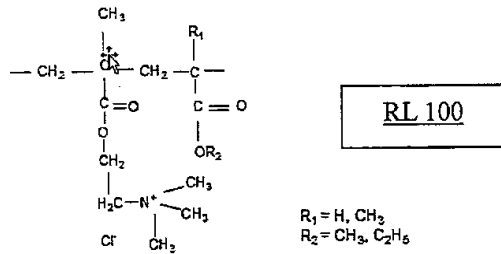
[0266] 비드 중량 (gm)

[0267] 여러 양이온에 대한 여러 PEI 코팅된 비드의 결합 데이터가 도 4에 도시되어 있다. PEI 코팅된 Dowex 비드는

코팅되지 않은 비드(외피 없는 비드)보다 Na⁺과 K⁺에 대해 높은 결합을 보였다. 코팅된 비드가 코팅되지 않은 비드보다 훨씬 더 선택적인 결합을 보였다. PEI 코팅이 두꺼울수록 (예, Dowex (2.5wt-6h), 2.5 중량% PEI 용액으로부터 6시간 동안 코팅됨) 여러 양이온에 대해 더 선택적이었다. 결합 반응속도 연구로부터 양이온의 결합은 보다 얇게 코팅된 비드와 코팅되지 않은 비드에 대해 더 빨리 평형에 이른다는 것이 밝혀졌다.

[0268] **실시예 10: 유드라기트 외피를 가진 폴리스티렌 술폰산염 비드**

[0269] 외피 물질: 유드라기트 RL100 (Rohm), 8.85-11.96% 양이온성 암모니오 메타크릴레이트 유닛을 가진 메타크릴산 에스테르와 아크릴산의 공중합체(에탄올 중의 10 중량%) 및 10 중량% 트리아세틴. 코어: Lewatit (나트륨 형태의 가교된 폴리스티렌 술폰산염), 크기 - 300 μm.



[0270] FluidAir Wurster 코터를 이용하여 외피를 입혔다.

[0272] 다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0273] 공여 용액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0274] 비드 농도: 4 mg/ml

[0275] 지속시간: 6시간

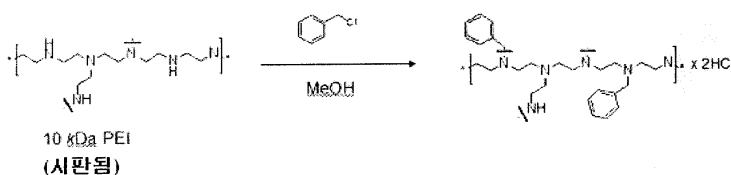
[0276] Mg²⁺과 K⁺ 결합에 대한 외피의 효과는 도 5에 도시되었다. 외피 대 코어의 비율이 증가함에 따라 Mg²⁺ 결합은 감소하였고 K⁺ 결합은 증가하였다. 20 중량% 외피 코팅으로 1.65 meq/gm의 K⁺ 결합 용량을 얻었는데, 이는 코팅되지 않은 Dowex보다 약 3배 더 높았다.

[0277] **실시예 11: 벤질화 폴리에틸렌 이민 외피를 가진 폴리스티렌 술폰산염 비드**

[0278] **벤질화 폴리에틸렌 이민(PEI)의 합성**

[0279] *250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 15.6 g의 PEI (363 mmol의 -NH₂)와 125 ml의 에탄올을 채우고, 이 혼합물을 PEI가 완전히 용해될 때까지 자기적으로 교반한 후, 30 g의 NaHCO₃ (FW, 84; 256 mmol)와 40 ml의 염화 벤질 (363 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 대기 하에 하룻밤 동안 55°C에서 반응시켰다. 디클로로메탄을 슬러리 반응 혼합물에 첨가하고 나서 여과하여 무기염을 제거하였다. 여액 중의 용매를 진공으로 제거하였다. 디클로로메탄을 다시 사용하여 반응 생성물을 다시 용해시키고, 무기염을 여과하여 더 제거하였다. 여액 중의 용매를 다시 진공 하에 제거하였다. 마지막으로, 생성물을 헥산에서 분쇄시키고, 여과하고 헥산으로 세척하고 진공 하에서 건조시켰다. ¹HNMR로 측정된 바에 따르면 벤질화 정도는 84%였다. 염화 벤질 대 PEI의 비율을 조절함으로써 다양한 벤질화 정도(Ben(20)와 Ben(40)에 대해 각각 20%와 40%)를 가진 유사한 물질을 제조하였다.

[0280] 벤질화 폴리에틸렌 이민(Ben-PEI)을 Dowex 비드 위에 코팅하였다.



[0282] 용매 코아세르베이션을 이용하여 외피를 코팅하였다. 외피 Ben(84)-PEI를 pH 3에서 메탄올과 물의 혼합물(3:

1)에 용해시켰다. 외피와 코어를 5분간 섞고, 메탄올을 회전농축기(rotovap)로 제거하고 (40분), 분리하고, 세척하고, 건조시켰다.

[0283] 다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0284] 공여 용액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0285] 비드 농도: 4 mg/ml

[0286] 지속시간: 6시간 및 24시간

[0287] 결합 측정의 결과는 도 6에 도시되었다. Ben(84)-PEI는 코팅되지 않은 비드에 비교하여 낮은 Mg²⁺ 결합에 의해 밝혀진 바와 같이 6시간 및 24시간 후에 칼륨에 대해 선택적 결합을 보였다.

[0288] 도 7은 위장 내의 산성 조건을 대표하는 산성 조건 하에 Ben(84)-PEI 코팅 Dowex (K) 비드의 안정성을 나타낸 것이다. 비드를 6시간 동안 pH 2의 HCl에 노출시키고, 분리하고, 건조시켰다. 사후 처리된 비드에 대해 결합 선택성을 시험하였다. 결합 조건은 다음과 같다:

[0289] 공여 용액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0290] 비드 농도: 4 mg/ml

[0291] 지속시간: 6시간 및 24시간

[0292] 코팅은 안정하였고 결합 선택성은 6시간과 24시간에서 유지되었다.

[0293] **실시예 12: 벤질화 폴리에틸렌 이민 외피를 가진 FAA 비드**

[0294] 용매 코아세르베이션으로 FAA 코어에 외피를 입혔다. 외피 Ben(84)-PEI을 pH 4.5에서 메탄올과 물의 혼합물 (3:1)에 용해시켰다. 외피와 코어를 5분간 섞고, 메탄올을 회전농축기(rotovap)로 제거(40분)하고 분리하고, 세척하고 건조시켰다.

[0295] 다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0296] 공여 용액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0297] 비드 농도: 4 mg/ml

[0298] 지속시간: 6시간

[0299] 실제 마그네슘 흡수와 중합체의 전체 결합 용량 5.74 meq/gm으로부터 칼륨 결합을 계산하였다. 결과는 도 8에 도시되었다. 외피/코어 비가 증가할 때 마그네슘 결합이 감소하였는데, 이는 칼륨 결합의 증가를 나타내는 것이다.

[0300] **실시예 13: pH 변화에 의해 유도된 조절된 침전에 의한 코팅**

[0301] 외피는 Dowex(K) 코어 상의 벤질화 PEI, Ben (~20%) 및 Ben (~40%)으로 구성되었다. 결합은 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂에서 측정하였다.

[0302] 결합 실험의 결과는 도 9에 도시되었다. 40% 벤질화 PEI에 대한 조절된 침전법으로 더 나은 코팅이 얻어졌고, 이 코팅 방법과 물질의 조합으로 더 높은 결합 선택성이 얻어졌다.

[0303] **실시예 14: 외피 중합체의 막 스크리닝**

[0304] 도 10에 나타난 바와 같이, 캐스팅으로 평평한 막을 코팅하고 확산 셀 내에서 코팅된 막을 장벽으로 이용함으로써 외피 중합체를 스크리닝하였다. 공여 용액은 50 mM K⁺와 Mg²⁺를 가진 pH 6.5의 50 mM 2-[모르폴리노]에탄 술폰산 (MES) 완충제이었다. 위의 실시예 4에서 기술한 대로 투과성 계수를 계산하였다. 이 방법을 이용하여 가교 B-PEI를 시험하였다. B-PEI (35 mol%)를 1,4-부탄디올 디아크릴레이트로 가교하였다. 가교제를 건조 B-PEI 위에서 4시간 동안 반응시켰다. 50 mM MES 완충제 중의 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂에서 스크리닝을 실시하였다. 가교제(디아크릴레이트)는 B-PEI (35 mol%) 막과 반응하였다. 도 11에서 나타난 바대로, 가교제 첨가로 인해 투과성 계수가 감소하였고 또한 좋은 선택성을 보였다.

[0305] 유드라기트 RL 100과 RS 100의 혼합물 또한 도 10의 방법을 이용하여 평가하였다. 결과는 도 12에 도시되었다. RS100을 RL100에 첨가함으로써 투과성을 감소시킬 수 있었고 투과선택성은 동일한 범위에 있었다. 50 중량% 이상의 RS100을 가진 막은 선택성을 잃었다($[K^+]$ 은 같은 비율이나, $[Mg^{2+}]$ 은 다른 복합물보다 훨씬 높음).

[0306] **실시예 15: K^+ 결합에 대한 담즙산의 효과**

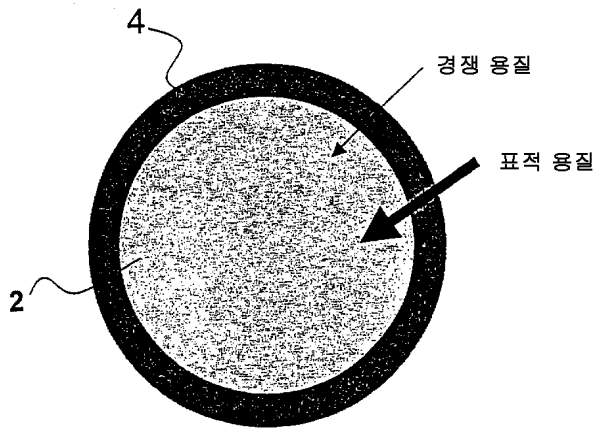
[0307] Dowex(Li) (~100 μm)를 먼저 PEI 수용액으로 코팅하였다. 상청액을 제거하고 외막을 1,2-비스(2-요오도에톡시)-에탄(BIEE)으로 더 가교시켰다. 결합은 50 mM KCl과 50 mM $MgCl_2$, pH 6.5의 MES 완충제에서 측정하였다. 2 mg/ml의 담즙산 추출액(60% 담즙산과 40% 미지(未知) 성분, 즉 자유 지방산, 인지질 등을 함유하는 돼지 담즙 추출액)을 사용하였다. 시간: 6시간 및 24시간 그리고 비드 함량: 4 mg/ml. 결과는 도 13에 도시되었다. 담즙산, 지방산 및 지질의 존재 하에 외피의 향상된 성능이 관찰되었다.

[0308] 본 명세서에 언급된 모든 공개문헌과 특허 출원은 각각의 공개문헌 또는 특허 출원이 특정적 개별적으로 참조 문헌으로서 포함된 것으로 기재되어 있다 하더라도 동일한 정도로 본원에 참조문헌으로 포함되어 있다.

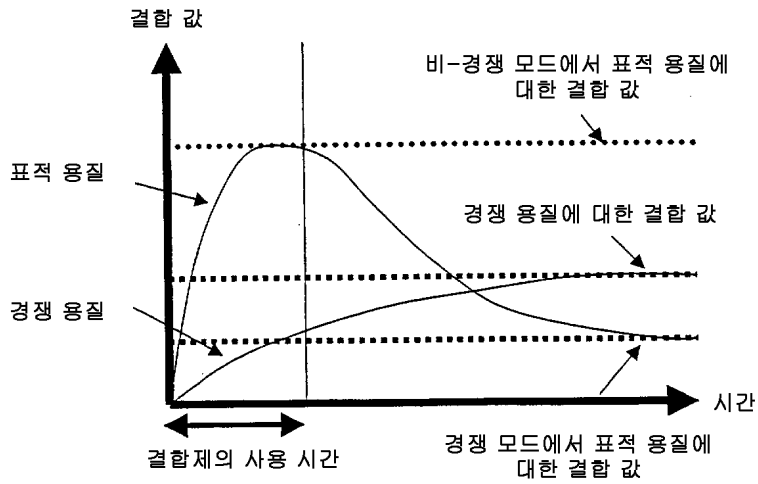
[0309] 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상 또는 범위를 벗어나지 않으면서 많은 변형과 변경이 본 발명에 대해 이루어질 수 있음이 당업자에게 자명할 것이다.

도면

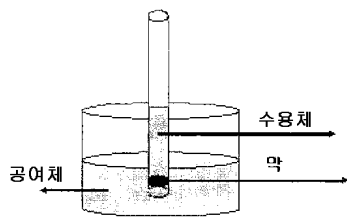
도면1



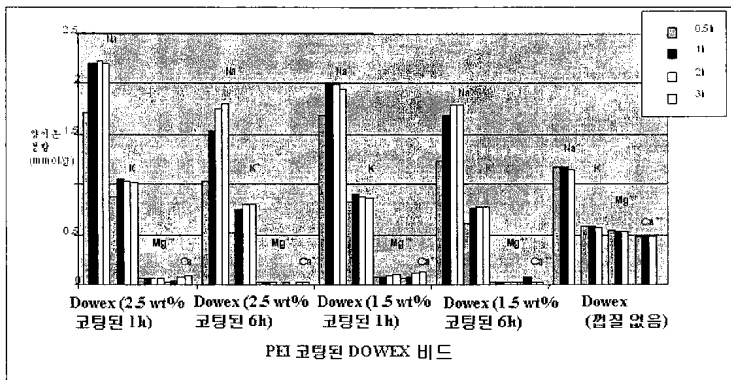
도면2



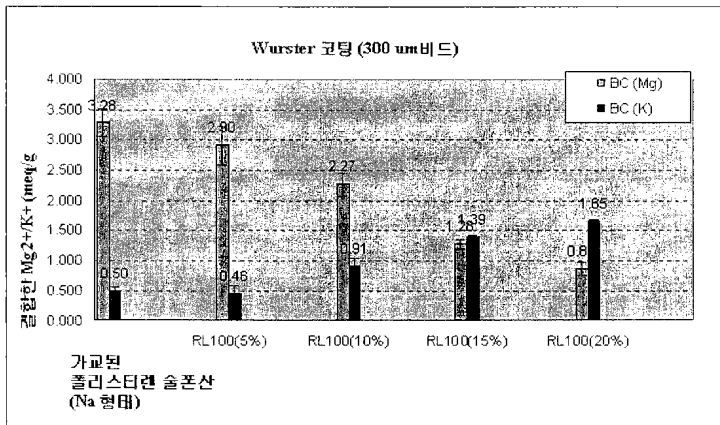
도면3



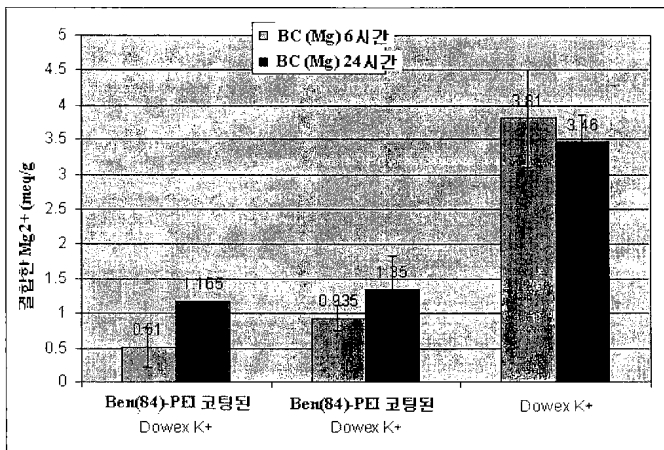
도면4



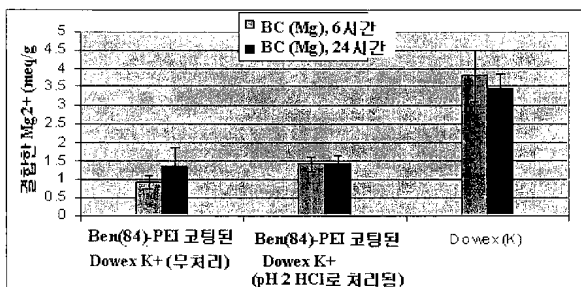
도면5



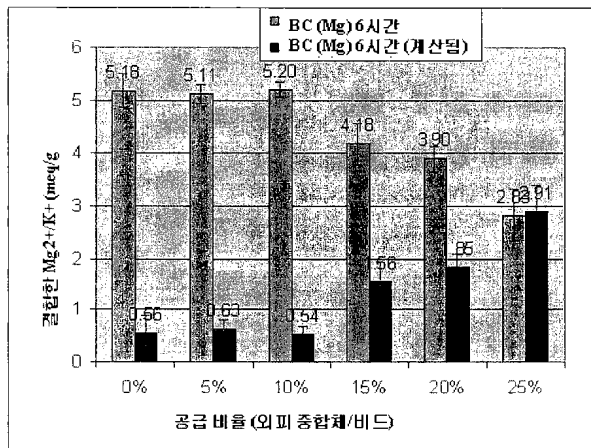
도면6



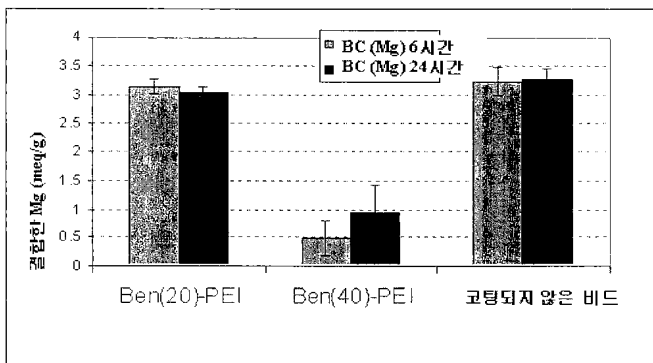
도면7



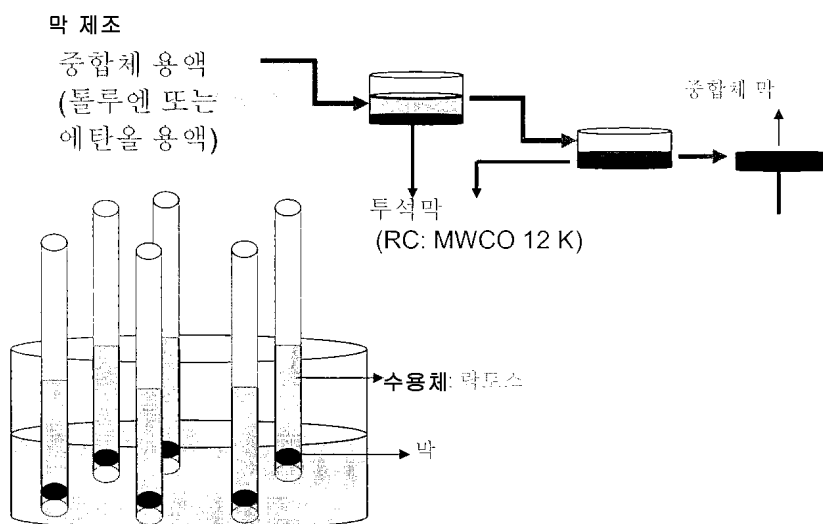
도면8



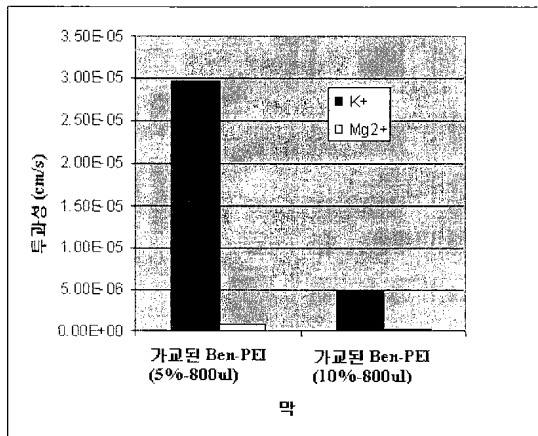
도면9



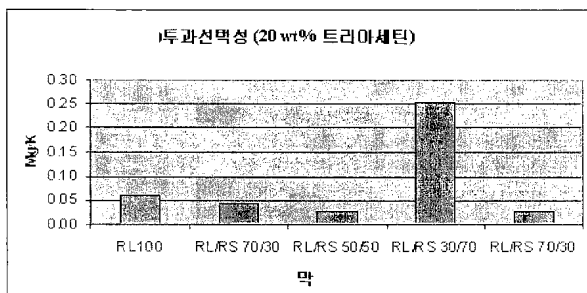
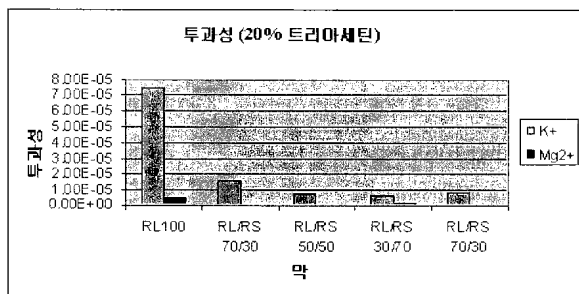
도면10



도면11



도면12



도면13

