



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201628631 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 16 日

(21)申請案號：104143161

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl. : **A61K31/795 (2006.01)**

**C08L25/08 (2006.01)**

**A61P3/12 (2006.01)**

(30)優先權：2014/12/23 美國

62/096,447

(71)申請人：亞德利克斯公司 (美國) ARDELYX, INC. (US)

美國

(72)發明人：查摩特 多明尼克 CHARMOT, DOMINIQUE (US)；戴維森 詹姆士 DAVIDSON, JAMES P. (US)；林 芳凌 LIN, FANGLING (US)；雅各斯 傑弗瑞 JACOBS, JEFFREY W. (US)；波利諾娃 納塔利亞 BLINOVA, NATALIA (RU)；拉邦提 艾瑞克 LABONTE, ERIC (CA)；藍瑟特牟 英格麗 LANGSETMO, INGRID (US)；布蘭克斯 勞勃 BLANKS, ROBERT C. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：412 項 圖式數：17 共 246 頁

(54)名稱

用於治療高血鉀症之組合物及方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING HYPERKALEMIA

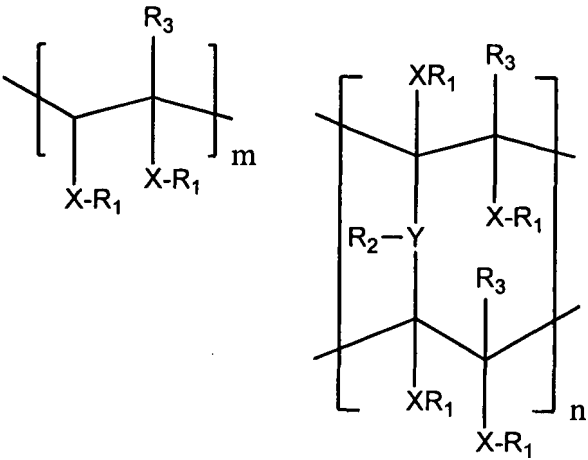
(57)摘要

本發明係關於藉由投與具有低交聯之陽離子交換聚合物之醫藥組合物以便改良鉀排洩及獲得有益物理性質以增加患者順應性來移除鉀或治療高血鉀症的組合物及方法。

The present invention is directed to compositions and methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of cation exchange polymers with low crosslinking for improved potassium excretion and for beneficial physical properties to increase patient compliance.

特徵化學式：

式 I



(I)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

用於治療高血鉀症之組合物及方法

Compositions and methods for treating hyperkalemia

## 【技術領域】

[0001] 本發明係關於自胃腸道移除鉀之組合物及方法，包括藉由投與具有低交聯程度之交聯陽離子交換聚合物以改良鉀排洩及改良患者耐受性及順應性來治療高血鉀症的方法。

## 【先前技術】

[0002] 鉀為細胞內液中最豐富之陽離子，且在正常人類生理機能中，尤其在神經及肌肉細胞中之動作電位釋放方面起重要作用 (Giebisch G. *Am J Physiol.* **1998**, 274(5), F817-33)。總體鉀含量為約 50 mmol/kg 體重，其在 70 kg 成人中轉化為大約 3500 mmol 鉀 (Ahmed, J. 及 Weisberg, L. S. *Seminars in Dialysis* **2001**, 14(5), 348-356)。總體鉀之主要部分在細胞內(約 98%)，僅大約 70 mmol (約 2%)在細胞外空間中 (Giebisch, G. H., *Kidney Int.* **2002** 62(5), 1498-512)。細胞內鉀(約 120-140 mmol/L)與細胞外鉀(約 4 mmol/L)之間的此種大差異在較大程度上決定細胞之靜止膜電位。因此，細胞外鉀濃度之極小絕對變

化將對此比率且因此對興奮性組織(肌肉及神經)之功能具有主要作用(Weiner, I. D.及 Wingo, C. S., *J. Am. Soc. Nephrol.* **1998**, 9, 1535-1543)。細胞外鉀濃度因此受到嚴格調節。

[0003] 兩個分開而又協作之系統參與鉀體內平衡，一個調節外部鉀平衡(鉀吸收相對於鉀消除之體內對等性)，而另一個調節內部鉀平衡(在細胞內與細胞外液腔室之間的分佈)(Giebisch, *Kidney Int.* **2002**)。細胞內/細胞外平衡提供對血清鉀變化之短期控制，且在生理學上主要由  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP 酶「泵」之作用加以驅動，該等泵使用 ATP 水解能逆其濃度梯度泵吸 Na 及 K (Giebisch, *Kidney Int.* **2002**)。幾乎所有細胞均具有  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATPa 酶(Palmer, B. F., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, 10(6), 1050-60)。藉由經由腎臟及胃腸道之消除機制來控制體內對等性：在健康腎臟中，90%至 95%之日鉀負荷係經由腎臟排洩，其餘在糞便中消除(Ahmed, *Seminars in Dialysis* **2001**)。

[0004] 由於細胞內/細胞外鉀比率( $\text{K}_i:\text{K}_e$  比)為細胞之靜止膜電位的主要決定因素，故  $\text{K}_e$  (亦即，血清[K])之小變化對諸如肌肉及神經之電活性組織的功能具有深遠影響。鉀及鈉離子藉由主動越過細胞膜且改變膜電位(其為細胞外部與內部之間的電位差異)來驅動神經及肌肉細胞中之作用電位。除主動輸送以外， $\text{K}^+$ 亦可在細胞外腔室與細胞內腔室之間被動地移動。由較高血液鉀濃度所致之被動  $\text{K}^+$ 輸送過載在不存在刺激之情況下使膜去極化。過量



血清鉀(稱為高血鉀症)可破壞調節心室傳導及收縮之心臟細胞中的膜電位。在臨床上，高血鉀症對心臟電生理學之效應為最大顧慮，因為其可導致心律不整及死亡(Kovesdy, C. P., *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**, 10(11), 653-62)。因為體內對等性大部分藉由腎排洩加以維持，因此預期在腎臟功能衰退時，控制總體鉀之能力有所削弱。

[0005] 血液中之鉀之平衡及調節需要經由食物之適當攝入濃度及經由腎臟及消化道進行之有效消除。在非疾病狀況下，鉀攝入量等於消除量，且諸如醛甾酮之激素在腎臟中起作用以刺激過量鉀之移除(Palmer, B. F. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**, 10(6), 1050-60)。腎臟維持鉀體內平衡之主要機制為鉀分泌至遠端曲小管及近端集合小管中。在健康人類中，血清鉀濃度嚴格控制在 3.5 至 5.0 毫當量/L 之狹窄範圍內(Macdonald, J. E.及 Struthers, A. D. *J. Am. Coll.of Cardiol.* **2004**, 43(2), 155-61)。在腎小球過濾率(GFR)降低時，對腎臟將血清鉀濃度維持在生理學正常範圍內之能力的威脅增加。研究表明腎臟可藉由增加存活腎元之鉀分泌來調節腎元數目減少且仍能維持正常血鉀。然而，在腎臟功能持續衰退時，此等代償機制無法響應於鉀負荷及血清 K 增加(Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。鉀體內平衡在晚期 CKD 患者中一般得以維持，直至腎小球過濾率(GFR；腎臟功能之量度)降至 10-15 mL/min 以下。此時，其餘腎元中之 K<sup>+</sup>分泌比率之代償性增加無法跟上鉀負荷(Palmer, *J. Am. Soc. Nephrol.* **2015**)。

過量鉀濃度累積在細胞外液中，由此造成高血鉀症。

[0006] 高血鉀症為臨床上顯著之電解液失調，其可造成嚴重電生理學紊亂，包括心臟心律不整及死亡。高血鉀症定義為血清鉀濃度高於正常範圍，典型地  $>5.0$  mmol/L (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。已報導中度高血鉀症(血清鉀高於 6.0 毫當量/L)之 1 天死亡率高達血清鉀低於 5.5 毫當量/L 之患者的 30 倍(Einhorn, L. M.等人, *Arch Intern Med.* **2009**, 169(12), 1156-1162)。嚴重高血鉀症(血清  $K^+$ 為至少 6.5 mmol/L)為可能危及生命之電解液異常，已報導所有就醫之患者中有 1%至 10%存在此種情況且其構成需要即時治療之緊急醫療(An, J. N.等人, *Critical Care* **2012**, 16, R225)。高血鉀症係由鉀排洩缺陷造成，且由於腎臟為主要鉀移除機構，故高血鉀症通常影響患有諸如慢性腎病(CKD；Einhorn, *Arch Intern Med.* **2009**)或晚期腎病(ESRD；Ahmed, *Seminars in Dialysis* **2001**)之腎病的患者。然而，高血鉀症發作可能發生在具有正常腎臟功能之患者中，在此種情況下其仍為危及生命之病狀。舉例而言，在就醫之患者中，高血鉀症與有或無 CKD 之患者的死亡率增加相關(Fordjour, K. N.等人, *Am. J. Med. Sci.* **2014**, 347(2), 93-100)。

[0007] 儘管 CKD 為高血鉀症之最常見素因性病狀，但驅動高血鉀症之機制典型地包括諸如飲食鉀攝入增加、細胞內與細胞外腔室之間的鉀分佈異常及鉀排洩異常之因素的組合。此等機制可藉由具有除 CKD 以外之原因的多

種因素加以調節。此等包括存在其他共病，諸如 2 型糖尿病 (T2DM)、心血管疾病 (CVD) 或使用可破壞鉀體內平衡 (副作用) 之共醫藥，諸如阻斷腎素-血管緊張素-醛固酮系統 (RAAS)。下文描述高血鉀症之此等促成因素。

[0008] 在臨床實施中，CKD 為高血鉀症之最常見素因性病狀 (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。其他常見素因性病狀，通常為 CKD 之共病，包括 2 型糖尿病 (T2DM) 及心血管疾病 (CVD)，兩者均與經由不同的機制發展高血鉀症相關。糖尿病患者中由高血糖症造成之胰島素缺乏及高滲透壓造成高急性鉀負荷不能分散至細胞內空間中。此外，糖尿病與低腎素性低醛固酮症及因而不能夠上調小管鉀分泌相關 (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。心血管疾病 (CVD) 及其他相關病狀，諸如急性心肌局部缺血、左心室肥大及充血性心臟衰竭 (CHF)，需要多種與高血鉀症相關之醫學治療。舉例而言，經由調節心率及心肌收縮力而具有有益抗高血壓效應之  $\beta_2$  腎上腺素激導性受體阻斷劑藉由抑制細胞腎上腺素激導性受體依賴性鉀易位，從而削弱將鉀再分佈於細胞內空間之能力而促成高血鉀症 (Weir, M. A. 等人, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**, 5, 1544-15515)。在 CVD 中用於處置或預防血凝塊之肝素治療亦因減少醛固酮產生而與高血鉀症相關 (Edes, T. E. 等人, *Arch. Intern. Med.* **1985**, 145, 1070-72))。用於輔助控制心房纖維性顫動及心房撲動之諸如地高辛之心臟糖苷抑制心臟  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP 酶，而且調節腎元中之相關  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP

酶。由此可抑制腎臟向集合小管中分泌鉀之能力且亦可造成高血鉀症。

[0009] 高血鉀症尤其頻繁地發生在經某些類別之醫藥(諸如血管緊張素轉化酶(ACE)抑制劑、血管緊張素受體阻斷劑(ARB)或其他腎素-血管緊張素-醛甾酮系統(RAAS)抑制劑)治療之 CKD 患者中(Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。RAAS 對於調節血壓非常重要，且對於高血壓、心臟衰竭(HF)、慢性腎病(CKD)及糖尿病患者普遍推薦 RAAS 抑制劑之最大劑量。大型結果研究顯示，RAAS 抑制劑可顯著減少此等患者之住院率、發病率及死亡率。在 CKD 患者中，RAAS 抑制有益於一些常見共病，諸如充血性心臟衰竭(CHF)。然而，抑制 RAAS 途徑亦促進鉀滯留且為高血鉀症之主要誘因。即使在未患 CKD 之群體中，RAAS 抑制劑單一療法(利用單一藥劑之治療)亦具有<2%之高血鉀症發病率，但在接受雙藥劑 RAAS 抑制劑療法之患者中此值增至約 5%。此在 CKD 患者中進一步加重，當投與雙療法時高血鉀症發病率升至 5%至 10% (Bakris, G. L.等人, *Kid. Int.* **2000**, 58, 2084-92; Weir, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2010**)。因此通常難以或不可能在較長時間段內持續 RAAS 抑制劑療法。高血鉀症或許為在 CKD 患者中所觀測到之 RAAS 抑制劑不耐性的最重要原因。因此，高血鉀症已導致 RAAS 抑制劑在治療諸如 CKD 及心臟衰竭之嚴重疾病中的次最佳使用(Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。

[0010] 充血性心臟衰竭患者，尤其服用 RAAS 抑制劑者，為處在發展危及生命之血清鉀濃度之風險之下的另一大群組。伴隨對醛甾酮之抑制的心臟輸出減少及相應較低之經腎血流可導致慢性高血鉀症。在美國，大約 570 萬個體患有充血性心臟衰竭(Roger, V. L.等人, *Circulation*. **2012**, *125*, 188-197)。此等個體中大部分服用至少一種 RAAS 抑制劑，且研究顯示許多個體服用次最佳劑量，往往由於高血鉀症之故 (Choudhry, N. K. 等人, *Pharmacoepidem. Dr. S.* **2008**, *17*, 1189-1196)。

[0011] 總之，高血鉀症為不利心臟事件(包括心律不整及死亡)之已證實風險因素。高血鉀症具有多種原因，其中最常見者為慢性或末期腎病(CKD；ESRD)；然而，T2DM 及 CVD 患者亦處在高血鉀症之風險之下，尤其是在 CKD 作為共病存在時。用常用處方藥(包括 RAAS 抑制劑)治療此等病狀可能加重高血鉀症，此往往導致對此等在其他方面已證實之有益藥劑的劑量限制。因此明確需要鉀控制方案，以便不僅控制 CKD/ESRD 群體中之血清 K，而且允許投與治療劑量之心臟保護性 RAAS 抑制劑療法。

[0012] 飲食干預為一種用於控制鉀負擔之可能控制點，但難以控制。此外，在對高血鉀症敏感之患者群體中，飲食調節通常包括著重於鈉限制，且一些患者轉向鹽替代物，而未認識到此等替代物可能含有鉀鹽(Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* **2014**)。最後，「心臟健康」飲食固有地富含鉀。攝入之鉀亦容易生物利用，且快速分配至細胞外

液中。舉例而言，在美國，健康個體之典型每日鉀攝入為大約 70 mmol/d 或對於 70 kg 個體為約 1 mmol/kg 體重 (Holbrook, J. T.等人, *Am. J. of Clin. Nutrition.* **1984**, 40, 786-793)。因為所攝入之鉀幾乎完全自腸管吸收至細胞外液中且假定 70 kg 成人中存在約 17 L 細胞外液，故此鉀負擔將基本上使血清 K 翻倍( $70 \text{ mmol}/17 \text{ L} = \text{約 } 4 \text{ mmol/L}$  增加)。在不存在代償機制之情況下此種增加將為致命的，且進行透析之 ESRD 患者在透析間間隔期間不會死亡為在 ESRD 中得以上調之腎外鉀處置機制之完整性的實證 (Ahmed, *Seminars in Dialysis* **2001**)。具有正常腎功能之患者經由腸管(糞便)消除其每日鉀負荷之約 5%至 10%。在患有慢性腎衰竭之患者中，糞便排洩可佔每日鉀消除之多達 25%。此適應係由增加之結腸分泌介導，此在透析患者中比在正常志願者中高 2 至 3 倍 (Sandle, G. I.及 McGlone, F., *Pflugers Arch* **1987**, 410, 173-180)。糞便排洩之此增加看似由於結腸上皮細胞中所存在之所謂「大鉀」通道(BK 通道；KCNMA1)之量及位置的上調以及促進經由此等通道進行鉀分泌之調節信號的變化 (Sandle, G. I.及 Hunter, M. Q., *J Med* **2010**, 103, 85-89；Sorensen, M. V. *Pflugers Arch - Eur J. Physiol* **2011**, 462, 745-752)。細胞吸收鉀亦提供額外代償 (Tzamaloukas, A. H.及 Avasthi, P. S., *Am. J. Nephrol.* **1987**, 7, 101-109)。儘管存在此等代償機制，但約 15%至 20%之攝入鉀積累在細胞外空間中且必須藉由透析加以移除。在週末內發生之透析間增加可能導致嚴重心

血管事件，包括猝死。總之，飲食干預既不切實際又不充分。

[0013] 可藉由兩種一般機制來降低血清鉀：第一種係藉由使用諸如胰島素、舒喘靈或碳酸氫鈉之藥劑將鉀移至細胞內(Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014)。第二種係藉由使用 4 種途徑之一將自自體內排出：利用諸如聚苯乙烯磺酸鈉(Na-PSS)之 K 結合樹脂之大便、利用利尿劑之尿液、利用血液透析之血液或利用腹膜透析之腹膜液(Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014)。除 Na-PSS 以外，治療高血鉀症之醫藥，諸如胰島素、利尿劑、 $\beta$  促效劑及碳酸氫鈉，確實導致低血鉀症作為副作用且不適合作為長期治療。確定療法使得有必要自體內移除鉀。研究已證實高血鉀症患者之血清鉀濃度降低實際上降低死亡風險，從而進一步坐實過量鉀在死亡風險中之作用。一項研究發現用常用療法治療高血鉀症既改良血清鉀濃度又產生統計上顯著之存活時間增加(An, *Critical Care* 2012)。另一項研究(就醫之患者接受臨界照護)顯示住院後 48 小時血清鉀降低 $\geq 1$  毫當量/L 亦降低死亡風險(McMahon, G. M.等人, *Intensive Care Med*, 2012, 38, 1834-1842)。此等研究表明，在急性及慢性情形下治療高血鉀症可藉由降低死亡風險而確實對患者結果具有影響。

[0014] 鉀結合劑聚苯乙烯磺酸鈉(Na-PSS；Kayexalate)為用於處置就醫患者之高血鉀症的最常用藥劑(Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014)。聚苯乙烯磺酸鹽(PSS)

典型地作為鈉鹽(Na-PSS)提供且在腸內腔中，其用鈉交換所分泌之鉀。此舉大部分發生在結腸中，此為腸管中之最多鉀分泌部位(及 K 分泌看似在 CKD 中上調之區域)。每公克 Na-PSS 理論上可結合約 4 毫當量陽離子；然而，大約 0.65 mmol 鉀在活體內由於競爭陽離子(例如氫離子、鈉、鈣及鎂)而螯合。伴隨釋放鈉。此可導致鈉滯留，由此可造成高血鈉症、浮腫及可能之高血壓或急性 HF 惡化(Chernin, G.等人, *Clin. Cardiol.* **2012**, 35(1), 32-36)。

[0015] 美國 FDA 於 1958 年批准 Na-PSS 作為鉀結合樹脂在結腸中用於處置高血鉀症。此批准係基於在 32 名高血鉀症患者中進行之臨床試驗，該等患者顯示血清鉀在用 Na-PSS 治療後前 24 h 內降低 0.9 mmol/l (Scherr, L.等人, *NEJM* **1961**, 264(3), 115-119)。Na-PSS 之此種急性使用已變得普遍。舉例而言，已證明使用鉀結合樹脂在透析前 CKD 處置中及在控制緊急高血鉀症中有價值，且據報導在醫院情形中已用於>95%之高血鉀症發作(Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* **2014**)。Na-PSS 可經口或經直腸給與。當經口給與時，其通常與山梨醇一起投與以促進腹瀉/預防便秘。作用開始在 1 至 2 h 內且持續大約 4 至 6 小時。推薦平均每日劑量為單次或以分次劑量形式給與 15 至 60 g (Kessler, C.等人, *J. Hosp. Med.* **2011**, 6(3), 136-140)。Kayexalate 已顯示在廣泛高血鉀症患者(包括存在及不存在慢性腎病之個體)之群體中具有活性(Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* **2014**)。



[0016] Na-PSS 用於慢性高血鉀症之報導較少，但長期治療並不罕見。Chernin 等人報導長期用 Na-PSS 治療作為高血鉀症之二次預防的患者進行 RAAS 抑制療法之回顧性分析研究(Chernin, *Clin. Cardiol.* 2012)。各患者在首先治療高血鉀症之急性發作( $K^+$ 濃度 $\geq 6.0$  mmol/L)之後開始長期治療。用低劑量 Na-PSS (15 g，每日一次)治療十四名患者，持續總計 289 個月，且發現此方案安全且有效。在患者進行治療時未記錄到高血鉀症發作，但兩名個體經歷低血鉀症，當 Na-PSS 劑量減小時，此症狀消退。最後，該等患者中無一者發展可歸因於 Na-PSS 使用之結腸壞死或任何其他危及生命之事件(Chernin, *Clin. Cardiol.* 2012)。在此研究中發現利用每日一次 Na-PSS 之長期治療安全且有效。

[0017] 儘管在美國 Na-PSS 為用於鉀減少之照護治療之當前標準，但 PSS 之鈣鹽(Ca-PSS)亦常用於世界上之其他地區分，包括歐洲(例如 Resonium)及日本。此等聚合物之所有鹽形式均由於許多順應性限制性(包括 GI 副作用，諸如便秘)以及由於投藥尺寸及頻率所致之投藥複雜性、口味及/或造成總體低可口性之質感而被患者不良耐受。正在隨機化及受控制之臨床試驗中探索 PSS 之安全性及有效性(藉由現代標準)。

[0018] Kayexalate/Na-PSS 亦不良耐受，從而導致 GI 副作用(包括噁心、嘔吐、便秘及腹瀉)之高發病率。另外，Kayexalate 為研磨產品且由尺寸介於約 1 至 150  $\mu m$

之尺寸範圍內的不規則形狀粒子組成，且在人類口中具有砂樣性質：攝入時，其在上顎上產生強異物感且此感覺對患者順應性具有負面貢獻(Schroder, C. H.. *Eur. J. Pediatr.* **1993**, *152*, 263-264)。總之，Kayexalate 之物理性質及相關副作用導致不良順應性且使得藥物對於長期使用而言為次最佳的。由於此等性質，長久以來需要提供最佳藥物以供長期使用。

[0019] 總之，高血鉀症為可導致危及生命之心律不整及猝死的嚴重醫學病狀。患有 CKD 之個體處在特定風險下；然而，高血鉀症對於患有 T2DM 及 CVD 之個體可為共病，且亦可因常用醫藥，尤其 RAAS 抑制劑而加重。對高血鉀症之處置包括治療急性及慢性血清  $K^+$  增加。舉例而言，在緊急醫學情形下，患者可由於會在鉀之腎排洩方面造成急性損傷之共病而存在顯著血清  $K^+$  增加。慢性高血鉀症之實例包括對於 ESRD 患者而言可在透析間隔期間發生之復發性血清  $K^+$  升高或可在採取雙重 RAAS 阻斷之 CKD 患者中發生之持續性血清  $K^+$  升高。因此明確需要可用於治療高血鉀症之藥劑。此種適用於治療急性及慢性高血鉀症之藥劑在可口且被患者良好耐受的同時將為有利的。

### 【發明內容】

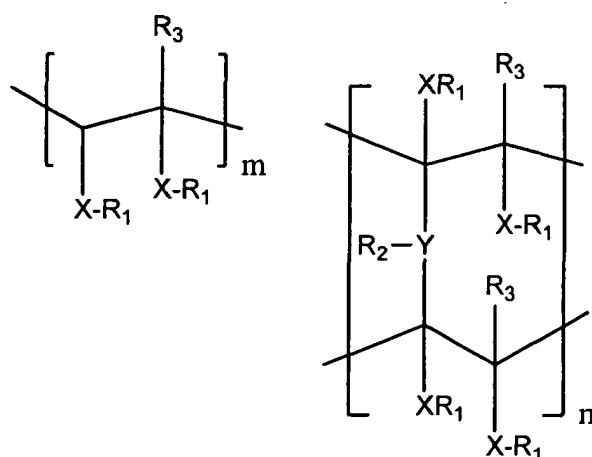
[0020] 本發明藉由提供一種每天可給與一次、兩次或三次、具有等效或顯著更佳之效力且具有包括球形形

態、更小及更均勻粒度分佈及顯然有助於改良可口性之顯著改良之組織因子的物理性質的聚合物結合劑或含有聚合物結合劑之組合物來解決此等問題。效力(可能較低劑量及/或較低給藥頻率)及可口性(更佳口感、口味等)之此等改良將增加耐受性，由此將改良患者順應性且因此改良鉀結合有效性。

[0021] 與諸如 Kayexalate 之樹脂相比，本發明中所描述之具有低交聯程度之陽離子交換聚合物一般對活體內鉀具有較高效力。令人驚訝的是，當以類似方式給與例如具有高交聯程度之 Resonium (相同給藥及糞便收集條件)時，經糞便排洩之鉀多出大約 1.4 至 1.5 倍。本發明聚合物之較高鉀容量可使得能夠投與較低劑量之聚合物且滿足長期需要以提供用於治療高血鉀症之最佳藥物供長期使用。

[0022] 簡而言之，本發明係關於用於自胃腸道移除鉀之組合物及方法，包括用於藉由投與具有低交聯程度及球形及更受控之粒度分佈之交聯陽離子交換聚合物以改良患者耐受性及順應性來治療高血鉀症的方法。

[0023] 本發明之第一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ -

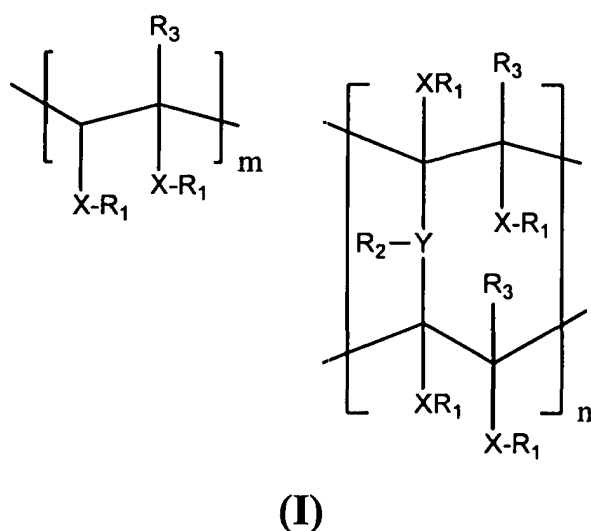
C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0024] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各 R<sub>1</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>2</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代

或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub>及-NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>3</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub>及-NHS(O)<sub>2</sub>OH；

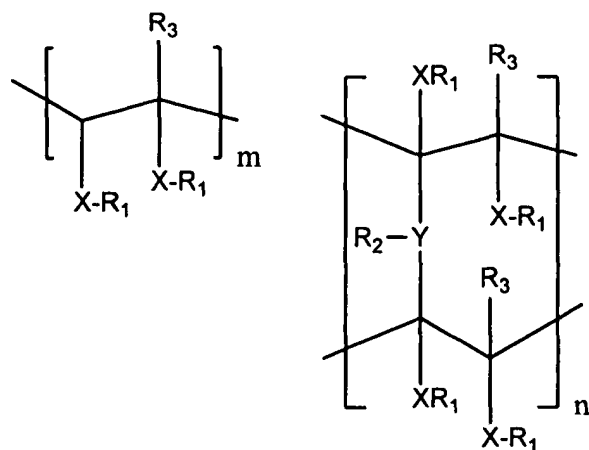
各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 130 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

[0025] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ -

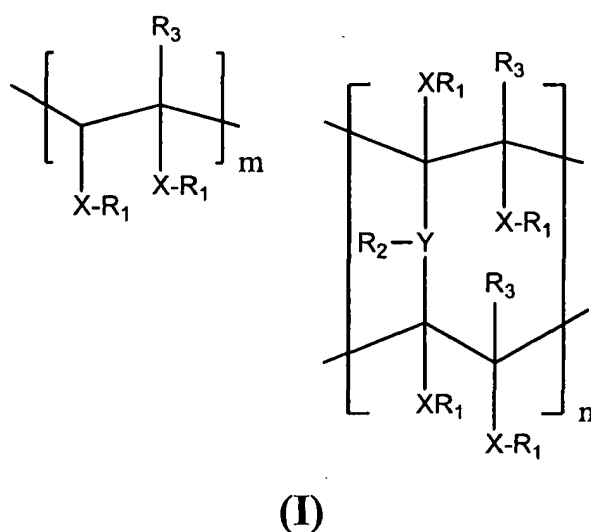
C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 25 μm 至約 125 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

[0026] 本發明之另一態樣係關於一種具有式 (I) 之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各 R<sub>1</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、



-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>2</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>3</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

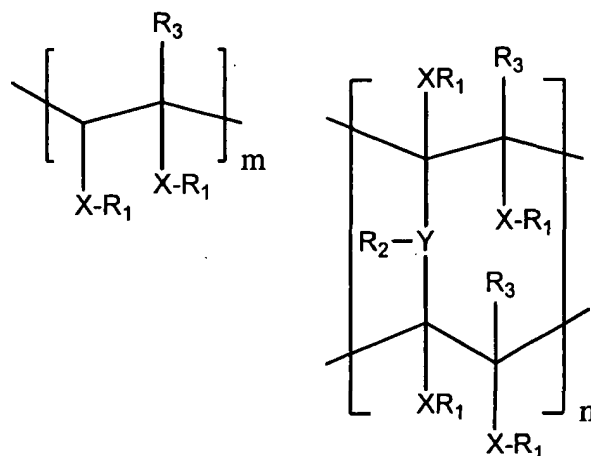
各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 70 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

[0027] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6-$

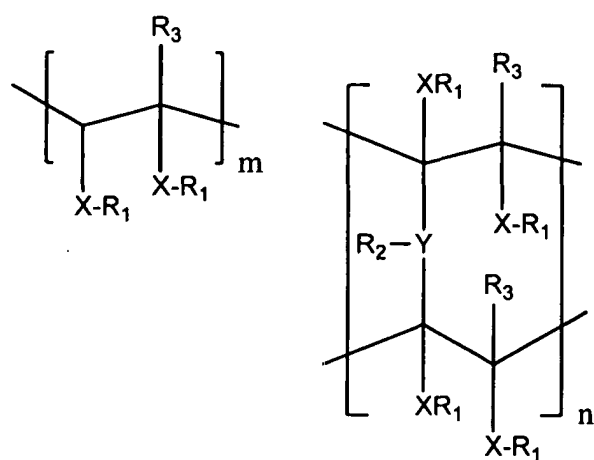
C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 20 μm 至約 130 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂±10%。

[0028] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各 R<sub>1</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、

-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>2</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>3</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

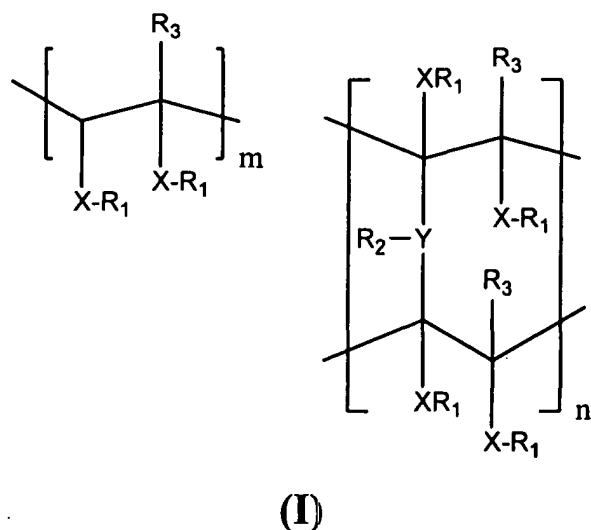
各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 70 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

[0029] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、  
 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$   
 及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代  
 或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$   
 芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、  
 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  為 H；

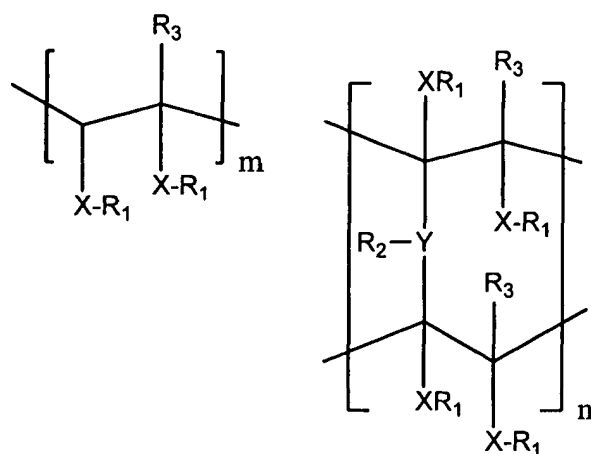
各 X 不存在或為經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未  
 經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳  
 基；且 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 20  $\mu m$  至約 130  
 $\mu m$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結

合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂  $\pm 10\%$ 。

[0030] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各 R<sub>1</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、  
-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub>  
及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>2</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代  
或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)  
芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、  
-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>3</sub> 為 H；

各 X 不存在或為經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未

經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 70 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

[0031] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含式(I)之交聯鉀結合聚合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

[0032] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交聯，且其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子且實質上不含內毒素。

[0033] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交聯。

[0034] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，

其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯及約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

[0035] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。

[0036] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。

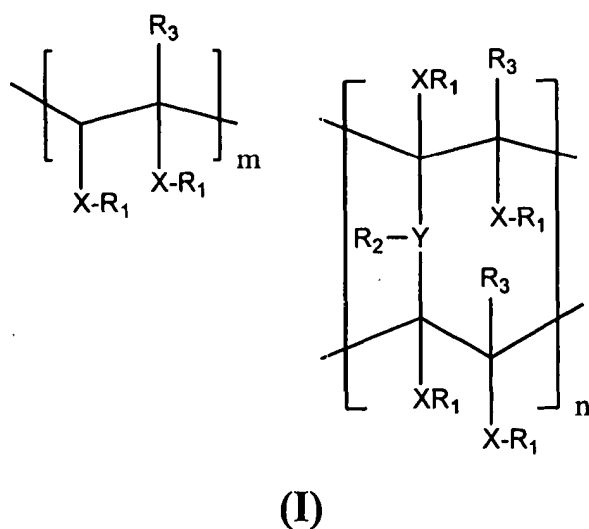
[0037] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法。該方法包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該鉀結合聚合物至少包含一種單體及一種交聯劑，該交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳%至約 3 莫耳%且其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯。

[0038] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高



血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法。該方法包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該鉀結合聚合物至少包含一種單體及一種交聯劑，其中該鉀結合聚合物包含具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $25\ \mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0039] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法。該方法包括該患者投與鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物具有式(I)之結構：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群： $H$ 、經取代或未經取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基、經取代或未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；且

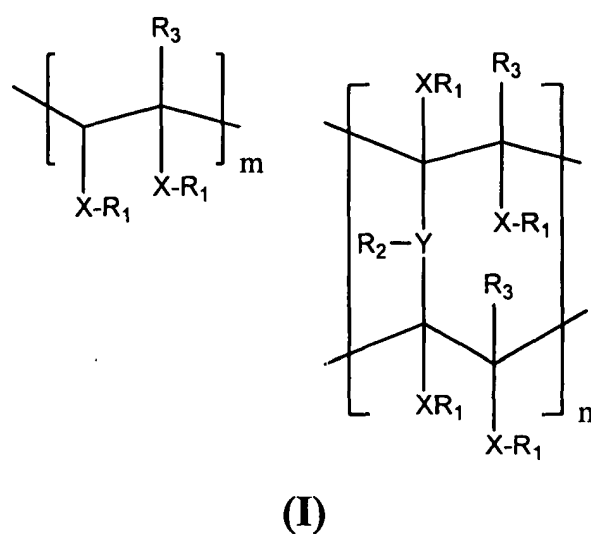
m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0040] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，該方法包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物至少包含一種單體及一種交聯劑，該交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 wt% 至約 3 wt%。在一些實施例中，該交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳% 至約 4 莫耳%。

[0041] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，該方法包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 1  $\mu\text{m}$  至約 200  $\mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子。

[0042] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，該方法包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物具有式(I)之結構：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$  及  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

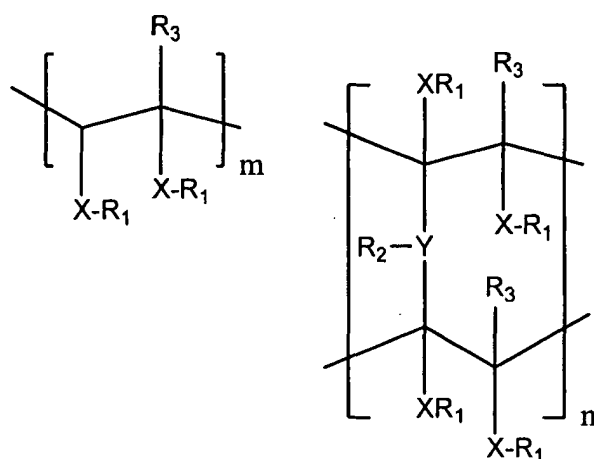
各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 為二價基團；且

m 與 n 之比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0043] 本發明之另一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

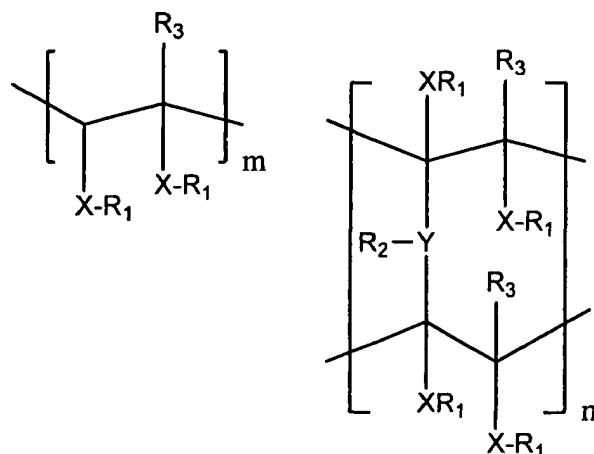
各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 為二價基團；且

m 與 n 之比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0044] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6-$

C<sub>18</sub>)芳基；

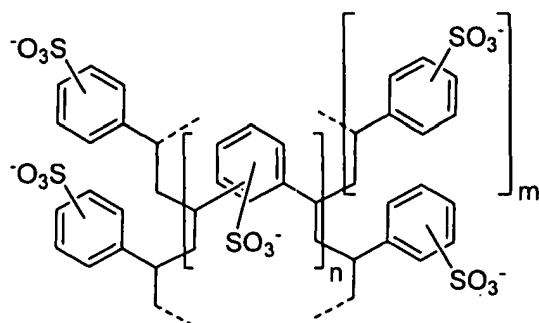
各 Y 為二價基團；且

m 與 n 之比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯；及

醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

[0045] 本發明之另一態樣係關於一種具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



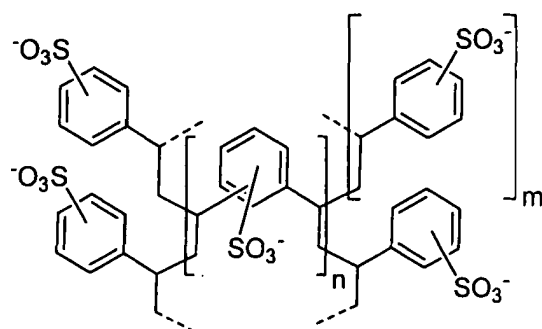
及其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0046] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

i) 約 86.5% 至約 91% 具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中  $m$  與  $n$  之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯；

- ii) 約 2.0% 至約 3.0% 四水合檸檬酸鈣；
- iii) 約 2.0% 至約 3.0% 無水檸檬酸；
- iv) 約 0.1% 至約 1.0% 三氯蔗糖；
- v) 約 2.0% 至約 3.0% 人造柑橘味粉末；及
- vi) 約 2.5% 至約 3.5% 甲基纖維素 A4C。

[0047] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

i) 約 86.5% 至約 91% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；

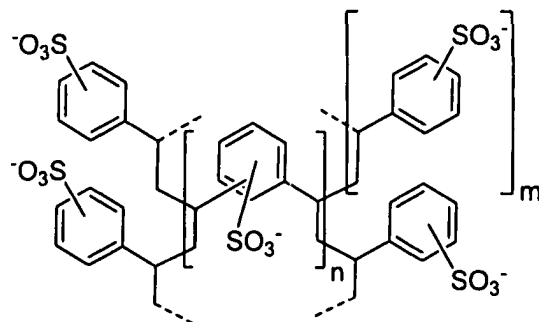
- ii) 約 2.0% 至約 3.0% 四水合檸檬酸鈣；
- iii) 約 2.0% 至約 3.0% 無水檸檬酸；
- iv) 約 0.1% 至約 1% 三氯蔗糖；
- v) 約 2.0% 至約 3.0% 人造柑橘味粉末；及
- vi) 約 2.5% 至約 3.5% 甲基纖維素 A4C。

[0048] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，



其包含：

i) 約 89%至約 94.5%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

ii) 約 0.6%至約 1.6%四水合檸檬酸鈣；

iii) 約 0.02%至約 0.5%無水檸檬酸；

iv) 約 0.1%至約 1%三氯蔗糖；

v) 約 0.6%至約 1.6%香草精粉末；

vi) 約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C；及

vii) 約 1.6%至約 2.6%二氧化鈦。

[0049] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

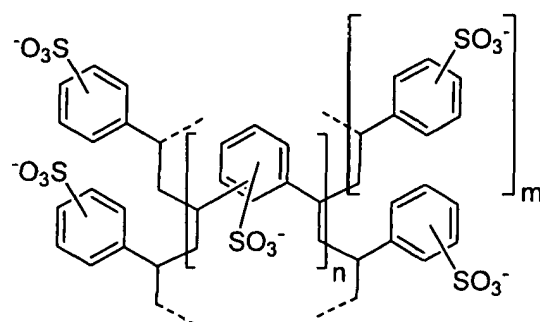
i) 約 89%至約 94.5%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；

ii) 約 0.6%至約 1.6%四水合檸檬酸鈣；

- iii) 約 0.02%至約 0.5%無水檸檬酸；
- iv) 約 0.1%至約 1%三氯蔗糖；
- v) 約 0.6%至約 1.6%香草精粉末；
- vi) 約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C；及
- vii) 約 1.6%至約 2.6%二氧化鈦。

[0050] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

- i) 約 10%至約 26%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

- ii) 約 0.1%至約 1.0%四水合檸檬酸鈣；
- iii) 約 0.015%至約 0.15%苯甲酸；
- iv) 約 0.1%至約 1%無水檸檬酸；
- v) 約 0.015%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi) 約 0.1%至約 1.0%天然柑橘 WONF FV7466；

vii) 約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；及

viii) 約 73.7%至約 85.57%水。

[0051] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

i) 約 10%至約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；

ii) 約 0.1%至約 1.0%四水合檸檬酸鈣；

iii) 約 0.015%至約 0.15%苯甲酸；

iv) 約 0.1%至約 1%無水檸檬酸；

v) 約 0.015%至約 0.15%三氯蔗糖；

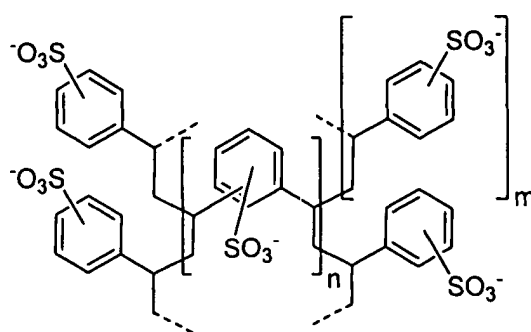
vi) 約 0.1%至約 1.0%天然柑橘 WONF FV7466；

vii) 約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；及

viii) 約 73.7%至約 85.57%水。

[0052] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

i) 約 10%至約 26%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



及其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

- ii) 約 0.01%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣；
- iii) 約 0.01%至約 0.1%山梨酸；
- iv) 約 0.001%至約 0.1%無水檸檬酸；
- v) 約 0.05%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi) 約 0.1%至約 1.0% SuperVan art 香草 VM36；
- vii) 約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；
- viii) 約 0.1%至約 1.0%二氧化鈦；及
- ix) 約 73.2%至約 86.65%水。

[0053] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：

- i) 約 10%至約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；
- ii) 約 0.01%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣；
- iii) 約 0.01%至約 0.1%山梨酸；
- iv) 約 0.001%至約 0.1%無水檸檬酸；
- v) 約 0.05%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi) 約 0.1%至約 1.0% SuperVan art 香草 VM36；
- vii) 約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；
- viii) 約 0.1%至約 1.0%二氧化鈦；及
- ix) 約 73.2%至約 86.65%水。

**【圖式簡單說明】**

[0054] 圖 1：顯示聚苯乙烯磺酸鈣樹脂在水中之膨脹比以及經口給與所選樹脂之嚙齒動物的觀測糞便鉀排洩。

[0055] 圖 2：顯示給與以 4%或 8% wt/wt 摻入食物中之具有不同交聯水平(2%、4%及 8% DVB 交聯)之 Ca-PSS 聚合物的大鼠的糞便  $K^+$ 排洩。當 DVB 交聯聚合物以 8% wt/wt 存在於食物中時最高糞便  $K^+$ 見於飼餵 2%該聚合物之群組中。

[0056] 圖 3：顯示給與以 8% wt/wt 摻入食物中之具有不同交聯水平(2%、4%及 8% DVB 交聯)之 Ca-PSS 聚合物的小鼠的糞便  $K^+$ 排洩。最高糞便  $K^+$ 見於飼餵 2% DVB 交聯聚合物之群組中。

[0057] 圖 4：顯示給與以 8% wt/wt 摻入食物中之具有不同交聯水平(1.6%、1.8%、2%及 8% DVB 交聯)之 Ca-PSS 聚合物的小鼠的糞便  $K^+$ 排洩。與媒劑或 8% DVB (實例 6)相比，在 1.6%、1.8%及 2% DVB (實例 9、10 及 4)之情況下，糞便中之  $K^+$ 濃度顯著較高。

[0058] 圖 5：顯示給與 Na-PSS USP、Ca-PSS BP 及實例 10 (均以 8% wt/wt 摻入食物中之小鼠的糞便  $K^+$ 排洩與媒劑對照的比較。僅 Ca-PSS BP 及實例 10 得到顯著糞便  $K^+$ 排洩濃度，且最高糞便  $K^+$ 見於飼餵實例 10 之群組中。

[0059] 圖 6：顯示給與 Na-PSS USP 及實例 10 (兩者均以 4%及 8% wt/wt 摻入食物中之小鼠的糞便  $K^+$ 排洩且

與媒劑對照相比較。當以 4%或 8% wt/wt 存在於食物中時，與媒劑相比，糞便中之  $K^+$ 濃度顯著高於實例 10。僅當以 8% wt/wt 存在於食物中時，Na-PSS USP 得到顯著糞便  $K^+$ 排洩。最高糞便  $K^+$ 見於飼餵實例 10 之群組中。

[0060] 圖 7：顯示飼餵以 2%、4%、6%及 8% wt/wt 摻入食物中之實例 10 之小鼠的劑量-反應資料與媒劑對照的比較。對於實例 10 而言，當以 4%、6%及 8% wt/wt 存在於食物中時糞便中的  $K^+$ 濃度顯著較高，而含 2%之食物得到傾向性但不顯著。增加摻入食物中之實例 10 的量增加糞便中之  $K^+$ 的量。

[0061] 圖 8：顯示給與以 8% wt/wt 摻入食物中之若干本發明實例的小鼠的糞便  $K^+$ 排洩且與作為對照之實例 6 相比較。實例 10、13 及 18 在糞便中得到顯著量之  $K^+$ 。

[0062] 圖 9：顯示給與以 8% wt/wt 摻入食物中之兩個本發明實例的小鼠的糞便  $K^+$ 分泌且與作為對照之 Ca-PSS BP 相比較。在此實驗中，實例 20 得到最高糞便鉀濃度。

[0063] 圖 10：顯示 Na-PSS USP、Ca-PSS USP、實例 13 及實例 10 之掃描電子顯微照相(SEM)影像。

[0064] 圖 11：顯示獲自若干不同製造商之 Na-PSS USP 及 Ca-PSS BP 樣品的粒度分析資料(雷射繞射)與本發明之實例 10 的比較。

[0065] 圖 12：顯示 DVB 重量百分比、DVB 莫耳百分比與交聯聚苯乙烯之苯乙烯:DVB 比之間的關係。

[0066] 圖 13：顯示用實例 10 治療之小鼠中的糞便及尿液磷酸鹽排洩與作為對照之 Na-PSS USP 的比較。

[0067] 圖 14：顯示用實例 30 及 31 治療之小鼠中的糞便  $K^+$ 排洩與作為對照之 Na-PSS USP 及 Ca-PSS BP 的比較。

[0068] 圖 15：顯示用實例 32 及 33 治療之小鼠中的糞便及尿液  $K^+$ 排洩與作為對照之 Na-PSS USP 及媒劑的比較。

[0069] 圖 16：顯示用實例 32 及 33 治療之小鼠中的糞便磷酸鹽排洩及尿液鈉排洩與作為對照之 Na-PSS USP 及媒劑的比較。

[0070] 圖 17：顯示給與實例 36、37、38 及 34 之小鼠的糞便  $K^+$ 排洩與作為對照之 Na-PSS USP 的比較。

### 【實施方式】

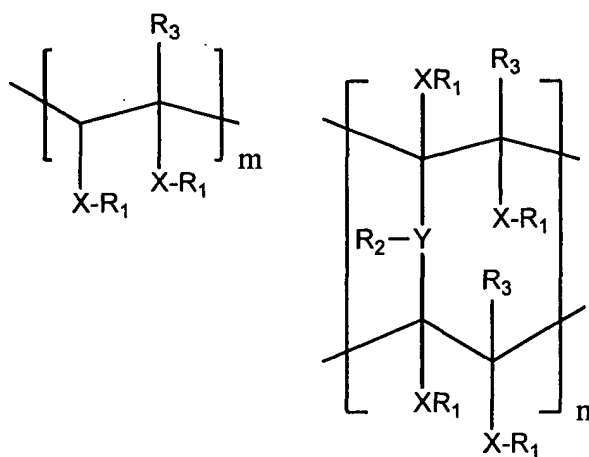
[0071] 以下隨附發明描述中闡述本發明之細節。儘管與本文中所描述者類似或等效之方法及材料可用於本發明之實施或測試中，但現描述說明性方法及材料。本發明之其他特徵、目標及優勢將由發明描述及申請專利範圍中顯而易見。除非上下文另外清楚指示，否則在本說明書及所附申請專利範圍中，單數形式亦包括複數。除非另外定義，否則本文中所使用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。

[0072] 貫穿本發明，參考各種專利、專利申請案及

公開案。此等專利、專利申請案及公開案之揭示內容以全文引用之方式併入本發明中，以便更充分地描述熟習此項技術者已知的截至本發明日期之技術現狀。在該等專利、專利申請案及公開案與本發明存在任何不一致之情況下，以本發明為準。

[0073] 為方便起見，在此彙總本說明書、實例及申請專利範圍中所採用之某些術語。除非另外定義，否則本發明中所使用之所有技術及科學術語均具有與熟習本發明所屬領域者通常所理解相同的含義。除非另外指示，否則貫穿本發明，本發明中所提供之針對基團或術語所提供之初始定義適用於個別或作為另一基團之一部分的該基團或術語。

[0074] 本發明之第一態樣係關於一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：



$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $m$  及  $n$  如以上所定義；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

[0075] 在一些實施例中， $R_1$  係選自由以下各項組成之群： $H$ 、經取代或未經取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基、經取代或未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基或 $-S(O)_2OH$ 。在另一實施例中， $R_1$  為  $H$  及  $-S(O)_2OH$ 。

[0076] 在一些實施例中， $R_2$  係選自由以下各項組成之群： $H$ 、經取代或未經取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基、經取代或未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基或 $-S(O)_2OH$ 。在另一實施例中， $R_2$  為  $H$  或  $-S(O)_2OH$ 。

[0077] 在一些實施例中， $R_3$  係選自由以下各項組成之群： $H$ 、鹵素、經取代及未經取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基、經取代及未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基及 $-S(O)_2OH$ 。在另一實施例中， $R_3$  為  $H$  或苯基。在另一實施例中， $R_3$  為  $H$ 。

[0078] 在一些實施例中， $X$  不存在。在另一實施例中， $X$  係選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 $(C_1-C_6)$ 烷基及經取代或未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基。在另一實施例中， $X$  不存在或為經取代或未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基。在另一實施例中， $X$  不存在或為未經取代之 $(C_6-C_{18})$ 芳基。在另一實施例中， $X$  不存在或為苯基。在另一實施例中，當  $XR_1$  連接於經  $Y$  取代之碳原子時  $X$  不存在且  $R_1$  為  $H$ 。

[0079] 在一些實施例中， $Y$  係選自由以下各項組成

之群：經取代或未經取代之( $C_1-C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基。在另一實施例中，Y 為經取代或未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基。在另一實施例中，Y 為未經取代之( $C_6-C_{18}$ )芳基。在另一實施例中，Y 為苯基。

[0080] 在一些實施例中，m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1。在另一實施例中，m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。在另一實施例中，m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。在另一實施例中，m 與 n 之比為約 68:1。

[0081] 在一些實施例中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0082] 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交聯，且其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子且實質上不含內毒素。在一些實施例

中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0083] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交聯。在一些實施例中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0084] 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚

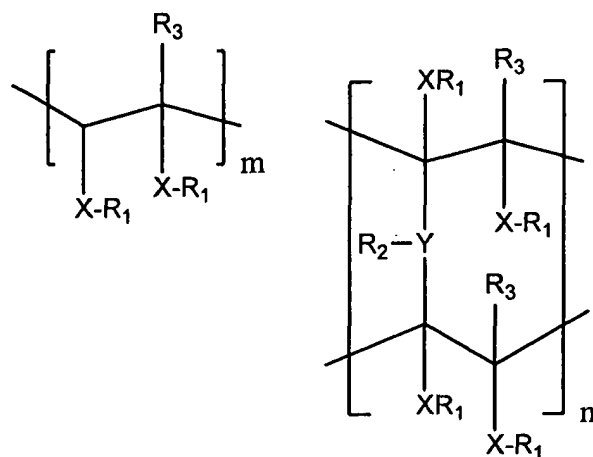
合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯及約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。在一些實施例中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0085] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。在一些實施例中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增

加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0086] 在另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組合物，其包含交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。在一些實施例中，該聚合物為苯乙烯聚合物。在另一實施例中，該聚合物係與二乙烯基苯交聯。在另一實施例中，該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。在另一實施例中，該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。在另一實施例中，該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。在另一實施例中，該患者正經歷高血鉀症。在另一實施例中，該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。在另一實施例中，該聚合物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

[0087] 本發明之另一態樣係關於一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的組合物，其包括向該患者投與鉀結合聚合物之鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物具有式(I)之結構：



(I)

及其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$  及  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$  及  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$  及  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ -

C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；及

醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

[0088] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：i) 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；ii)四水合檸檬酸鈣；iii)無水檸檬酸；iv)三氯蔗糖；v)人造柑橘味粉末；及 vi)甲基纖維素。

[0089] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 86.5%至約 91%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 87%至約 90%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 88%至約 89%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 86%、約 87%、約 88%、約 89%或約 90%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 88.6%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。

[0090] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0% 至約 3.0% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.1% 至約 2.9% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.2% 至約 2.8% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.3% 至約 2.7% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.4% 至約 2.6% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5% 至約 2.7% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%、約 2.6%、約 2.8%、約 2.9% 或約 3.0% 四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.64% 四水合檸檬酸鈣。

[0091] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0% 至約 3.0% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.1% 至約 2.9% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.2% 至約 2.8% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.3% 至約 2.7% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.4% 至約 2.6% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5% 至約 2.7% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9% 或約 3.0% 無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.66% 無水檸檬酸。



[0092] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1% 至約 1%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1.0%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.53%三氯蔗糖。

[0093] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0% 至約 3.0%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.1%至約 2.9%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.2%至約 2.8%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.3%至約 2.7%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.4%至約 2.6%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5%至約 2.7%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9%或約 3.0%人造柑橘味粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.66%人造柑橘味粉末。在一個實施例中，該人造柑橘味粉末為人造柑橘味粉末 FV633。

[0094] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5% 至約 3.5% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.6% 至約 3.4% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.7% 至約 3.3% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.8% 至約 3.2% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.9% 至約 3.1% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.8% 至約 3.0% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9%、約 3.0%、約 3.1%、約 3.2%、約 3.3%、約 3.4% 或約 3.5% 甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.92% 甲基纖維素。在一個實施例中，該甲基纖維素為甲基纖維素 A4C。

[0095] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：i) 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；ii) 四水合檸檬酸鈣；iii) 無水檸檬酸；iv) 三氯蔗糖；v) 香草精粉末；vi) 甲基纖維素；及vii) 二氧化鈦。

[0096] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 89% 至約 94.5% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 90% 至約 93.5% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 91% 至約 92.5% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽

及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 89%、約 89.5%、約 90%、約 90.5%、約 91%、約 91.5%、約 92%、約 92.5%、約 93%、約 93.5%、約 94%、約 94.5%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 91.7%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。

[0097] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.6%至約 1.6%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.7%至約 1.5%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.8%至約 1.4%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.8%至約 1.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.9%至約 1.2%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1.0%、約 1.1%、約 1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%或約 1.6%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.21%四水合檸檬酸鈣。

[0098] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%至約 0.5%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.03%至約 0.4%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.3%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.05%至約 0.2%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約

0.3%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.3%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%、約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%或約 0.5%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.24%無水檸檬酸。

[0099] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.7%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.6%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1.0%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.55%三氯蔗糖。

[0100] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.6%至約 1.6%香草精粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.7%至約 1.5%香草精粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.8%至約 1.4%香草精粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.9%至約 1.3%香草精粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.0%至約 1.2%香草精粉末。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%、約 1.0%、約 1.1%、

約 1.2%、約 1.3%、約 1.4%、約 1.5%或約 1.6%香草精粉末。

[0101] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.6%至約 3.4%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.7%至約 3.3%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.8%至約 3.3%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.9%至約 3.3%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 3.0%至約 3.2%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.9%至約 3.1%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.5%、約 2.6%、約 2.7%、約 2.8%、約 2.9%、約 3.0%、約 3.1%、約 3.2%、約 3.3%、約 3.4%或約 3.5%甲基纖維素。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 3.03%甲基纖維素。在一個實施例中，該甲基纖維素為甲基纖維素 A4C。

[0102] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 1.6%至約 2.6%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.7%至約 2.5%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.8%至約 2.4%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.9%至約 2.3%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 2.0%至約 2.3%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 1.6%、約 1.7%、約 1.8%、約 1.9%、約 2.0%、約 2.1%、約 2.2%、

約 2.3%、約 2.4%、約 2.5%或約 2.6%二氧化鈦。

[0103] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：i) 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；ii) 四水合檸檬酸鈣；iii) 苯甲酸；iv) 無水檸檬酸；v) 三氯蔗糖；vi) 天然柑橘 WONF FV7466；vii) 黃原膠；及 viii) 水。

[0104] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 10%至約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 11%至約 25%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 12%至約 24%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 13%至約 23%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 14%至約 22%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 21%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16%至約 20%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 19%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16%至約 18%具有式(I)之交聯鉀結合聚合

物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 17%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%或約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16.28%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。

[0105] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.7%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.6%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1.0%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.49%四水合檸檬酸鈣。

[0106] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.015%至約 0.15%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%至約 0.12%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.03%至約 0.13%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.12%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.05%至約 0.11%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.06%至約 0.10%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.07%至約 0.11%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.08%至約 0.11%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.090%至約 0.11%苯甲酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.015%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、0.10%、0.11%、0.12%、0.13%、0.14%或約 0.15%苯甲酸。

[0107] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、



約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.49%無水檸檬酸。

[0108] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.015%至約 0.15%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%至約 0.14%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.03%至約 0.13%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.12%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.05%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.06%至約 0.10%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.07%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.08%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.09%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.10%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.015%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%、約 0.10%、約 0.11%、約 0.12%、約 0.13%、約 0.14%或約 0.15%三氯蔗糖。

[0109] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至

約 0.8%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1%天然柑橘 WONF FV7466。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.49%天然柑橘 WONF FV7466。

[0110] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.68%黃原膠。在一個實施例中，該黃原膠為黃原膠 cp。

[0111] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 73.7% 至約 85.6% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 74% 至約 84% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 75% 至約 83% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 76% 至約 82% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 77% 至約 81% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 78% 至約 82% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 79% 至約 82% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 80% 至約 82% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 73.7%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83% 或約 84% 水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 81.4% 水。

[0112] 本發明之另一態樣係關於一種醫藥組合物，其包含：i) 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽；ii) 四水合檸檬酸鈣；iii) 山梨酸；iv) 無水檸檬酸；v) 三氯蔗糖；vi) SuperVan art 香草 VM36；vii) 黃原膠 cp；viii) 二氧化鈦；及 ix) 水。

[0113] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 10% 至約 26% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 11% 至約 25% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 12% 至約 24% 具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包

含約 13%至約 23%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 14%至約 22%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 21%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16%至約 20%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 19%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16%至約 18%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 15%至約 17%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 14%、約 15%、約 16%、約 17%、約 18%、約 19%、約 20%、約 21%、約 22%、約 23%、約 24%、約 25%或約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 16.36%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及其醫藥學上可接受之鹽。

[0114] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.01%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%至約 0.4%四水合檸檬酸鈣。在另一實施

例中，該醫藥組合物包含約 0.03%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.2%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.06%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.07%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.08%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.09%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.01%至約 0.3%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.01%、0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.06%、0.07%、0.08%、0.09%、約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%或約 0.5%四水合檸檬酸鈣。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.22%四水合檸檬酸鈣。

[0115] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.01%至約 0.1%山梨酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.02%至約 0.09%山梨酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.03%至約 0.08%山梨酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.07%山梨酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.04%至約 0.06%山梨酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.01%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%或約 0.1%山梨酸。

[0116] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約

0.001%至約 0.1%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.002%至約 0.09%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.003%至約 0.08%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.004%至約 0.07%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.005%至約 0.06%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.006%至約 0.05%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.007%至約 0.04%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.008%至約 0.03%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.009%至約 0.02%無水檸檬酸。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.001%、約 0.002%、約 0.003%、約 0.004%、約 0.005%、約 0.006%、約 0.007%、約 0.008%、約 0.009%、約 0.01%、約 0.02%、約 0.03%、約 0.04%、約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%或約 0.1%無水檸檬酸。

[0117] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.05%至約 0.15%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.06%至約 0.14%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.07%至約 0.13%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.08%至約 0.12%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.09%至約 0.11%三氯蔗糖。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.05%、約 0.06%、約 0.07%、約 0.08%、約 0.09%、約

0.10%、約 0.11%、約 0.12%、約 0.13%或約 0.14%三氯蔗糖。

[0118] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1% SuperVan art 香草 VM36。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.49% SuperVan art 香草 VM36。

[0119] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.6%黃原膠。

在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.5%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1%黃原膠。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.59%黃原膠。在一個實施例中，該黃原膠為黃原膠 cp。

[0120] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%至約 1.0%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.2%至約 0.9%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.8%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.4%至約 0.8%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.5%至約 0.7%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.6%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.3%至約 0.5%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.1%、約 0.2%、約 0.3%、約 0.4%、約 0.5%、約 0.6%、約 0.7%、約 0.8%、約 0.9%或約 1%二氧化鈦。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 0.39%二氧化鈦。

[0121] 在一些實施例中，該醫藥組合物包含約 73.2%至約 86.65%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 74%至約 86%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 75%至約 85%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 76%至約 84%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 77%至約 83%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約



78%至約 82%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 79%至約 82%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 80%至約 82%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 73.2%、約 74%、約 75%、約 76%、約 77%、約 78%、約 79%、約 80%、約 81%、約 82%、約 83%或約 84%水。在另一實施例中，該醫藥組合物包含約 81.8%水。

[0122] 除非上下文另有要求，否則貫穿本說明書及申請專利範圍，字組「包含」及其變化形式應理解為開放、包括首尾之意義，亦即，同「包括但不限於」。

[0123] 貫穿本說明書提及「一個實施例」或「一實施例」意謂結合該實施例描述之特定特徵、結構或特性包括在本發明之至少一個實施例中。因而，貫穿本說明書，在不同位置出現之片語「在一個實施例中」或「在一實施例中」未必均係指同一實施例。此外，在一個或多個實施例中，特定特徵、結構或特性可用任何適合之方式組合。

[0124] 本發明之各種態樣尤其為具有理想粒度、粒子形狀、粒度分佈、膨脹比、鉀結合容量之交聯陽離子交換聚合物及藉由向有需要之動物個體投與該聚合物或包括該聚合物之醫藥組合物來移除鉀的方法。本發明之另一態樣為一種用於自有需要之動物個體中移除鉀及/或治療高血鉀症之方法，其包括向該動物個體投與鉀結合聚合物。該鉀結合聚合物為交聯陽離子交換聚合物，其包含呈其酸或鹽形式之酸基且實質上呈與 Kayexylate、Kalimate 及其類似物相比具有更受控制之粒度分佈的球形粒子形式。

[0125] 除非粒子完全單分散，亦即，所有粒子均具有相同尺寸，否則聚合物樹脂典型地將由具有不同尺寸之粒子的統計分佈組成。此粒子分佈可以若干方式表示。不受特定理論束縛，通常宜使用數目加權分佈及體積加權分佈兩者來評估粒度。影像分析為一種計數技術，且可提供數目加權分佈：給與各粒子相同權重而不考慮其尺寸。諸如雷射繞射之光散射技術提供體積加權分佈：各粒子在分佈中之貢獻與該粒子之體積相關，亦即，相對貢獻將與(尺寸)<sup>3</sup>成比例。

[0126] 當比較藉由不同技術量測相同樣品時之粒度資料時，重要的是認識到所量測並報導之分佈類型可能產生迥然不同之粒度結果。舉例而言，對於由相等數目之具有 5  $\mu\text{m}$  及 50  $\mu\text{m}$  之直徑的粒子組成的樣品，提供加權分佈之分析方法將給與該兩種類型粒子相等權重，且該樣品以數目計將由 50% 5  $\mu\text{m}$  粒子及 50% 50  $\mu\text{m}$  粒子組成。使用提供體積加權分佈之分析法分析的相同樣品將 50  $\mu\text{m}$  樣品表示為以 1000 $\times$ 5  $\mu\text{m}$  粒子之強度存在(因為若假定粒子為球體，則體積為(半徑)<sup>3</sup>函數)。

[0127] 對於體積加權粒度分佈，諸如藉由雷射繞射量測者，通常宜基於樣品之指定百分比體積之最大粒度來報導參數。在此使用命名法「 $D_v(B)$ 」來定義百分位，其中「 $D$ 」=直徑，「 $v$ 」=體積，且「 $B$ 」=寫為十進制分數之百分比。舉例而言，當指定樣品之粒度表述為「 $D_v(0.5) = 50 \mu\text{m}$ 」時，50%樣品小於此粒度。因此， $D_v(0.5)$ 將為其以下存在

50%樣品體積之最大粒徑，亦稱為體積中值粒度。對於先前所描述之其中樣品由相等數目之具有  $5\ \mu\text{m}$  及  $50\ \mu\text{m}$  直徑之粒子組成的情況，經由雷射繞射進行之對此樣品之體積分析可在理論上得到： $D_v(0.999) = 50\ \mu\text{m}$  及  $D_v(0.001) = 5\ \mu\text{m}$ 。實際上，典型地藉由報導百分位範圍，典型地中值、 $D_v(0.5)$ 及中值上下之值（例如，典型地  $D_v(0.1)$ 及  $D_v(0.9)$ ）來表徵樣品。

[0128] 該鉀結合聚合物為包含呈其酸或鹽形式之酸基且當呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $200\ \mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形粒子形式的交聯陽離子交換聚合物。在其他實施例中，該等實質上呈球形之粒子當呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $130\ \mu\text{m}$  之中值直徑。在另一實施例中，該等實質上呈球形之粒子當呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $60\ \mu\text{m}$  之中值直徑。在另一實施例中，該等實質上呈球形之粒子當呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約  $60\ \mu\text{m}$  至約  $120\ \mu\text{m}$  之中值直徑。

[0129] 在一些實施例中， $D_v50$ ，即體積中值粒度且定義為其以下存在 50%樣品體積之最大粒徑，介於約  $20\ \mu\text{m}$  與約  $100\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$ 介於約  $60\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$ 介於約  $60\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$ 介於約  $80\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$ 介於約  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間。在一些實施例中， $D_v(0.5)$ 為約

75  $\mu\text{m}$ 。

[0130] 在其他實施例中， $D_v(50)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 50  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 40  $\mu\text{m}$  與約 50  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 30  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 25  $\mu\text{m}$  與約 35  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 35  $\mu\text{m}$  與約 45  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 30  $\mu\text{m}$  與約 40  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約 35  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約 30  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約 40  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約 45  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約 25  $\mu\text{m}$ 。

[0131] 在一些實施例中， $D_v(90)$ ，即體積中值粒度且定義為其以下存在 90% 樣品體積之最大粒徑，介於約 40  $\mu\text{m}$  與約 140  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 80  $\mu\text{m}$  與約 130  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 90  $\mu\text{m}$  與約 120  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 90  $\mu\text{m}$  與約 100  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 100  $\mu\text{m}$  與約 120  $\mu\text{m}$  之間。在其他實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 85  $\mu\text{m}$  與約 115  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 100  $\mu\text{m}$  與約 120  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 100  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 105  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 110  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 90  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 95  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 85

$\mu\text{m}$ 。

[0132] 在其他實施例中， $D_v(90)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 70  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 60  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 40  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 25  $\mu\text{m}$  與約 35  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 40  $\mu\text{m}$  與約 70  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 40  $\mu\text{m}$  與約 70  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 50  $\mu\text{m}$  與約 70  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  介於約 50  $\mu\text{m}$  與約 60  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 55  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 50  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 30  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 35  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 40  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 45  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 55  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 60  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9)$  為約 25  $\mu\text{m}$ 。

[0133] 在一些實施例中， $D_v(10)$ ，即體積中值粒度且定義為其以下存在 10% 樣品體積之最大粒徑，介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 100  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 70  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 30  $\mu\text{m}$  與約 60  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 40  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 20  $\mu\text{m}$  與約 40  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 40  $\mu\text{m}$  與約 60  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約

25  $\mu\text{m}$  與約 35  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 45  $\mu\text{m}$  與約 55  $\mu\text{m}$  之間。

[0134] 在其他實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 1  $\mu\text{m}$  與約 60  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 5  $\mu\text{m}$  與約 30  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 6  $\mu\text{m}$  與約 23  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 15  $\mu\text{m}$  與約 25  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 1  $\mu\text{m}$  與約 15  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 1  $\mu\text{m}$  與約 10  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 10  $\mu\text{m}$  與約 20  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  為約 15  $\mu\text{m}$ 。在另一實施例中， $D_v(0.1)$  為約 20  $\mu\text{m}$ 。

[0135] 在此等實施例中， $D_v(0.1)$  介於約 10 與 80  $\mu\text{m}$  之間，更佳介於約 30 與 60  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於約 80 與 150  $\mu\text{m}$  之間，更佳介於約 90 與 120  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 60 與 90  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約 70 與 80  $\mu\text{m}$  之間。

[0136] 在一些實施例中， $D_v(0.5)$  介於 60  $\mu\text{m}$  與約 90  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於 80  $\mu\text{m}$  與約 130  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於 70  $\mu\text{m}$  與約 80  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於 80  $\mu\text{m}$  與約 130  $\mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於 70  $\mu\text{m}$  與約 80  $\mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於 90  $\mu\text{m}$  與約 120  $\mu\text{m}$  之間。

[0137] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於 60  $\mu\text{m}$  與約 90  $\mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於 80  $\mu\text{m}$  與約 130  $\mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$

介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $80\ \mu\text{m}$  與約  $130\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $60\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $90\ \mu\text{m}$  與約  $120\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $90\ \mu\text{m}$  與約  $120\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。

[0138] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $60\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $80\ \mu\text{m}$  與約  $130\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $80\ \mu\text{m}$  與約  $130\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $60\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $90\ \mu\text{m}$  與約  $120\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $90\ \mu\text{m}$  與約  $120\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。

[0139] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $50\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $40\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $5\ \mu\text{m}$  與約  $30\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $40\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $40\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $5\ \mu\text{m}$  與約  $30\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $50\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $50$

$\mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $5\ \mu\text{m}$  與約  $30\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $40\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $5\ \mu\text{m}$  與約  $30\ \mu\text{m}$  之間。

[0140] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $50\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $40\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $6\ \mu\text{m}$  與約  $23\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $40\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $40\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $6\ \mu\text{m}$  與約  $23\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $20\ \mu\text{m}$  與約  $50\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $6\ \mu\text{m}$  與約  $23\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $30\ \mu\text{m}$  與約  $40\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $6\ \mu\text{m}$  與約  $23\ \mu\text{m}$  之間。

[0141] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $110\ \mu\text{m}$  與約  $120\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $85\ \mu\text{m}$  與約  $95\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $25\ \mu\text{m}$  與約  $35\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $100\ \mu\text{m}$  與約  $110\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $50\ \mu\text{m}$  與約  $60\ \mu\text{m}$  之間。

[0142] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $25\ \mu\text{m}$  與約  $35\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $45\ \mu\text{m}$  與約  $55\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介



於  $10\ \mu\text{m}$  與約  $20\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於  $10\ \mu\text{m}$  與約  $20\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.9)$  介於  $25\ \mu\text{m}$  與約  $35\ \mu\text{m}$  之間， $D_v(0.1)$  介於  $1\ \mu\text{m}$  與約  $10\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5) < 35\ \mu\text{m}$ ， $D_v(0.9) < 55\ \mu\text{m}$ ， $D_v(0.1) > 5\ \mu\text{m}$ 。

[0143] 在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $60\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $60\ \mu\text{m}$  與約  $70\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $80\ \mu\text{m}$  與約  $90\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $70\ \mu\text{m}$  與約  $80\ \mu\text{m}$  之間。在一些實施例中， $D_v(0.5)$  為約  $75\ \mu\text{m}$ 。

[0144] 在一些實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  及  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地  $< 2$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比  $< 1.8$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2.0。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 1.8。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 1.6。

[0145] 在另一實施例中， $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $< 2.0$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $< 1.9$ 。在另一實施例中， $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 2.0。在另一實施例中， $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 1.8。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 1.6。

[0146] 在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比  $< 5.0$ ，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $< 5.0$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比  $< 2.0$ ，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $< 2.0$ 。

在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比  $<1.8$ ，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $<1.8$ 。在另一實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比  $<1.6$ ，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比  $<2.0$ 。

[0147] 在一些實施例中， $D_v50$  為約  $75\ \mu\text{m}$ 。在一些實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $30$  與  $100\ \mu\text{m}$  之間。更佳地， $D_v(0.5)$  介於約  $60$  與  $90\ \mu\text{m}$  之間。在此等實施例中， $D_v(0.1)$  介於約  $10$  與  $80\ \mu\text{m}$  之間，更佳介於約  $30$  與  $60\ \mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於約  $80$  與  $150\ \mu\text{m}$  之間，更佳介於約  $90$  與  $120\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $60$  與  $90\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $70$  與  $80\ \mu\text{m}$  之間。在一個實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  及  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地小於約  $2$ 。在一個實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約  $2$  或更小，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約  $5$  或更小。

[0148] 在其他實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $1$  與  $25\ \mu\text{m}$  之間，更佳介於約  $5$  與  $20\ \mu\text{m}$  之間。在此等實施例中， $D_v(0.1)$  介於約  $1$  與  $10\ \mu\text{m}$  之間，更佳介於約  $2$  與  $6\ \mu\text{m}$  之間，且  $D_v(0.9)$  介於約  $5$  與  $50\ \mu\text{m}$  之間，更佳介於約  $20$  與  $35\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $5$  與  $20\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  介於約  $10$  與  $20\ \mu\text{m}$  之間。在另一實施例中， $D_v(0.5)$  為約  $15\ \mu\text{m}$ 。在一個實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  及  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地小於約  $2$ 。在一個實施例中， $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約  $2$  或更小，且  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約  $5$  或更小。

[0149] 在一些實施例中，粒度分佈相對較窄。舉例而言，90%粒子在 10  $\mu\text{m}$  至 25  $\mu\text{m}$  之範圍內。在一些實施例中，粒子基本上為單分散的且具有約 5 至 10  $\mu\text{m}$  之控制尺寸。

[0150] 已推理出直徑小於 3  $\mu\text{m}$  之小粒子可能被吸收至患者之血流中，從而造成不理想之效應，諸如粒子在患者之尿道且尤其在患者之腎中累積。攝入後，粒子易位至胃腸黏膜中且越過胃腸黏膜可經由四種不同的途徑發生：

- 1) 經由上皮細胞之胞吞；
- 2) 位於派爾斑(小腸淋巴集結)中之 M 細胞處的胞吞轉送、吸混(通過絨毛尖端上之「間隙」)及
- 4) 推定細胞旁吸收(Powell, J. J.等人, *Journal of Autoimmunity* 2010, 34, J226-J233)。

微粒之最常記錄及最常見吸收途徑為經由派爾斑之富 M 細胞層，尤其對於尺寸大約為 0.1 至 0.5  $\mu\text{m}$  之小微粒(Powell, *Journal of Autoimmunity* 2010)。因此，在聚合物製造過程期間應控制過小粒子，通常稱為「細粉」。此種精細顆粒物質之存在可能存在安全問題，且至少會影響聚合藥物之非吸收特性及相關安全優勢。

[0151] 在本發明之另一態樣中，聚合物粒子之膨脹比已經優化。在一些實施例中，聚合物具有小於約 10 公克水/公克聚合物且超過約 2 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。在另一實施例中，該等聚合物粒子具有小於約 7 公克水/公克聚合物但大於約 2 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。在另一實施例中，該膨脹比小於約 4.5 公克水/公克

聚合物且超過約 3 公克水/公克聚合物。

[0152] 在一些實施例中，聚合物具有介於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，聚合物具有介於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，聚合物具有約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。在另一實施例中，聚合物具有介於約 3.5 至約 6.5 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，聚合物具有介於約 4.0 至約 6.0 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，聚合物具有介於約 4.0 至約 5.8 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。

[0153] 在一些實施例中，鉀結合聚合物之特徵在於介於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，鉀結合聚合物之特徵在於介於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之間的水中膨脹比。在另一實施例中，鉀結合聚合物之特徵在於約 3.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。在另一實施例中，鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

[0154] 本發明提供一種在有需要之動物個體中移除鉀及/或治療高血鉀症之方法，其包括每天一次、兩次或三次向該個體投與有效量之實質上呈球形粒子形式且具有確定之粒度分佈及較佳水中膨脹比的交聯陽離子交換聚合物。選擇聚合物之粒子形狀、粒度分佈及膨脹比以便不僅

增加服用該聚合物之動物個體中可轉入糞便中之鉀的量，而且此等物理性質當其被有需要之個體攝入時亦改良該聚合物之可口性(口感、口味等)。較佳物理性質包括大體上呈球形之粒子形狀、最小粒子典型地不小於 1 至 2  $\mu\text{m}$  且最大粒子典型地不大於 100 至 120  $\mu\text{m}$  之確定粒度分佈及當在含呈鈣鹽形式之聚合物的水中量測時介於約 2 公克水/公克聚合物至 6 公克水/公克聚合物之間的膨脹比。

[0155] 一般而言，本文中所描述之鉀結合聚合物不會自胃腸道中吸收。術語「非吸收」及其語法等效物(諸如「非系統性」、「非生物可利用」等)不意欲意謂在胃腸道外不能檢測到該聚合物。預期可吸收某些量之聚合物。舉例而言，約 90%或更多聚合物未被吸收，更特定言之，約 95%聚合物未被吸收，且更特定言之，約 98%或更多聚合物未被吸收。

[0156] 在一些實施例中，本文中所描述之鉀結合聚合物為來源於至少一種交聯劑及至少一種單體之交聯陽離子交換聚合物(或「樹脂」)。單體(或交聯劑)可含有呈若干種形式之酸基，包括質子化或電離形式，或呈可稍後在合成聚合物時釋放(「脫保護」)之化學保護形式。替代地，可在首先使交聯劑與單體基團聚合之後以化學方式安裝酸基。酸基可包括磺酸基、硫酸基、羧酸基、膦酸基、磷酸基或胺磺醯基或其組合。一般而言，該基團之酸度應使得在有需要之個體之胃腸道中的生理 pH 值下，共軛碱可順利地與鉀離子相互作用。

[0157] 本發明之聚合物的特徵可在於介於約 0.5%至約 6%之間的交聯。在一些實施例中，聚合物之特徵在於小於 6%之交聯。在另一實施例中，聚合物之特徵在於小於 5%之交聯。在另一實施例中，聚合物之特徵在於小於 3%之交聯。在另一實施例中，聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語「約」意謂 $\pm 20\%$ 。在另一實施例中，聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語「約」意謂 $\pm 10\%$ 。在另一實施例中，聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語「約」意謂 $\pm 5\%$ 。在其他實施例中，聚合物之特徵在於 1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4.0%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%或 5.0%之交聯。

[0158] 可選擇單體與交聯劑之比以影響聚合物之物理性質。其他因素包括交聯劑之添加時間、聚合反應之時間及溫度、聚合引發劑之性質、在聚合過程之前或期間使用不同的添加劑以輔助調節生長聚合物之聚集或以其他方式穩定反應物。熟習此項技術者可基於聚合物粒子之所要物理性質來選擇單體與交聯劑之比或「重複單元」。舉例而言，可基於一般原則使用膨脹比來確定交聯之量，其指示在交聯增加時，水中膨脹比一般降低。在一個特定實施例中，聚合反應混合物中之交聯劑之量在 1 wt%至 10 wt%之

範圍內，更特定言之，在 1 wt%至 8 wt%之範圍內，且甚至更特定言之，在 1.8 wt%至 2.5 wt%之範圍內。對於熟習此項技術者，此等重量比可基於該等單體之分子量而轉化成莫耳比，且此等基於莫耳之計算值可用於指定(式 I)中之「m」及「n」之數值。熟習此項技術者亦應注意，實際上，個別單體可以不同的速率反應且因此其併入聚合物中未必以定量方式進行。出於此種考慮，聚合反應混合物中之交聯劑之量在 1 莫耳%至 8 莫耳%之範圍內，更特定言之，在 1 莫耳%至 7 莫耳%之範圍內，且更特定言之，在 1.5 莫耳%至 2 莫耳%之範圍內。

[0159] 在本發明之另一態樣中，本發明之聚合物具有大於 3 之口感評分。在一些實施例中，該等聚合物具有大於 3.5 之口感評分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 4.0 之口感評分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 5.0 之口感評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 3.0 至約 6.0 之間的口感評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 4.0 至約 6.0 之間的口感評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 5.0 至約 6.0 之間的口感評分。

[0160] 本發明之聚合物亦可具有大於 3 之砂性評分。在一些實施例中，該等聚合物具有大於 3 之砂性評分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 4 之砂性評分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 4.5 之砂性評分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 5 之砂性評

分。在另一實施例中，該等聚合物具有大於 5.5 之砂性評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 3.0 至約 6.0 之間的砂性評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 3.5 至約 6.0 之間的砂性評分。在另一實施例中，本發明之聚合物具有介於約 4.5 至約 6.0 之間的砂性評分。

# 定義

[0161] 「胺基」係指  $\text{-NH}_2$  基團。

[0162] 「胺基羰基」係指  $\text{-C(=O)NH}_2$  基團。

[0163] 「羧基」係指  $\text{-CO}_2\text{H}$  基團。「羧酸基」係指其鹽或酯。

[0164] 「氰基」係指  $\text{-CN}$  基團。

[0165] 「羥基」係指  $\text{-OH}$  基團。

[0166] 「亞胺基」係指  $\text{=NH}$  基團。

[0167] 「硝基」係指  $\text{-NO}_2$  基團。

[0168] 「側氧基」或「羰基」係指  $\text{=O}$  基團。

[0169] 「硫代」係指  $\text{=S}$  基團。

[0170] 「胍基」(或「胍」)係指  $\text{-NHC(=NH)NH}_2$  基團。

[0171] 「脒基」(或「脒」)係指  $\text{-C(=NH)NH}_2$  基團。

[0172] 「磷酸基」係指  $\text{-OP(=O)(OH)}_2$  基團。

[0173] 「磷酸基」係指  $\text{-P(=O)(OH)}_2$  基團。

[0174] 「亞磷酸基」係指  $\text{-PH(=O)OH}$  基團，其中各  $\text{R}^a$  獨立地為如本文中所定義之烷基。

[0175] 「硫酸基」係指  $\text{-OS(=O)}_2\text{OH}$  基團。



[0176] 「磺酸基」或「羥基磺醯基」係指  $-S(=O)_2OH$  基團。

[0177] 「亞磺酸基」係指  $-S(=O)OH$  基團。

[0178] 「磺醯基」係指包含  $-SO_2-$  基團之部分。舉例而言，「烷基磺醯基」或「烷基磺」係指  $-SO_2-R^a$  基團，其中  $R^a$  為如本文中所定義之烷基。

[0179] 「烷基」係指僅由碳及氫原子組成之直鏈或分支鏈烴鏈基團，其為飽和或不飽和的(亦即，含有一或多個雙鍵及/或三鍵)，具有 1 至 12 個碳原子( $C_{1-12}$  烷基)，較佳具有 1 至 8 個碳原子( $C_1-C_8$  烷基)或 1 至 6 個碳原子( $C_1-C_6$  烷基)，且其藉由單鍵連接於分子之其餘部分，例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(異丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(第三丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基及其類似基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則烷基可視情況經取代。

[0180] 「伸烷基」或「伸烷基鏈」係指將分子之其餘部分連接於基團且僅由碳及氫組成的直鏈或分支鏈二價烴鏈，其為飽和或不飽和的(亦即，含有一或多個雙鍵及/或三鍵)，且具有 1 至 12 個碳原子，例如亞甲基、伸乙基、伸丙基、伸正丁基、伸乙烯基、伸丙烯基、伸正丁烯基、伸丙炔基、伸正丁炔基及其類似基團。伸烷基鏈藉由單鍵或雙鍵連接於分子之其餘部分且藉由單鍵或雙鍵連接於該

基團。伸烷基鏈與分子之其餘部分及該基團的連接點可經由該鏈內之一個碳或任何兩個碳。除非本說明書中另外明確陳述，否則伸烷基鏈可視情況經取代。

[0181] 「烷氧基」係指具有式  $-OR_a$  之基團，其中  $R_a$  為如以上所定義之含有 1 至 12 個碳原子之烷基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則烷氧基可視情況經取代。

[0182] 「烷基胺基」係指具有式  $-NHR_a$  或  $-NR_aR_a$  之基團，其中各  $R_a$  獨立地為如以上所定義之含有 1 至 12 個碳原子之烷基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則烷基胺基可視情況經取代。

[0183] 「硫代烷基」係指具有式  $-SR_a$  之基團，其中  $R_a$  為如以上所定義之含有 1 至 12 個碳原子之烷基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則硫代烷基可視情況經取代。

[0184] 「芳基」係指包含氫、6 至 18 個碳原子及至少一個芳環之烴環系統基團。出於本發明之目的，芳基基團可為單環、雙環、三環或四環系統，其可包括稠合或橋連環系統。除非本說明書中另外明確陳述，否則術語「芳基」或字首「芳-」(諸如在「芳烷基」中)意在包括視情況經取代之芳基基團。

[0185] 「芳烷基」係指具有式  $-R_b-R_c$  之基團，其中  $R_b$  為如以上所定義之伸烷基鏈且  $R_c$  為一或多個如以上所定義之芳基基團，例如苯甲基、二苯甲基及其類似基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則芳烷基可視情況經取

代。

[0186] 「環烷基」或「碳環」係指僅由碳及氫原子組成之穩定非芳族單環或多環烴基團，其可包括稠合或橋連環系統，具有 3 至 15 個碳原子，較佳具有 3 至 10 個碳原子，並且為飽和或不飽和的且藉由單鍵連接於該分子之其餘部分。除非本說明書中另外明確陳述，否則環烷基可視情況經取代。

[0187] 「環烷基烷基」係指具有式  $-R_bR_d$  之基團，其中  $R_d$  為如以上所定義之伸烷基鏈且  $R_g$  為如以上所定義之環烷基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則環烷基烷基可視情況經取代。

[0188] 「稠合」係指本文中所描述之任何環結構與本發明化合物中之現存環結構稠合。當稠合環為雜環基環或雜芳基環時，作為稠合雜環基環或稠合雜芳基環之一部分的現存環結構上的任何碳原子均可用氮原子加以置換。

[0189] 「鹵基」或「鹵素」係指溴基、氯基、氟基或碘基。

[0190] 「鹵烷基」係指經一或多個如以上所定義之鹵基基團取代之如以上所定義之烷基。除非本說明書中另外明確陳述，否則鹵烷基可視情況經取代。

[0191] 「雜環基」或「雜環」係指由 2 至 12 個碳原子及 1 至 6 個選自氮、氧及硫之雜原子組成的穩定 3 至 18 員非芳族環基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則雜環基基團可為單環、雙環、三環或四環之環系統，其可包括

稠合或橋連環系統；且雜環基基團中之氮、碳或硫原子可視情況氧化；氮原子可視情況四級銨化；且雜環基基團可為部分或完全飽和的。除非本說明書中另外明確陳述，否則雜環基可視情況經取代。

[0192] 「*N*-雜環基」係指如以上所定義之雜環基基團，其含有至少一個氮且其中該雜環基基團與分子之其餘部分的連接點係經由該雜環基基團中之氮原子。除非本說明書中另外明確陳述，否則 *N*-雜環基可視情況經取代。

[0193] 「雜環基烷基」係指具有式  $-R_bR_c$  之基團，其中  $R_b$  為如以上所定義之伸烷基鏈且  $R_c$  為如以上所定義之雜環基基團，且若雜環基為含氮雜環基，則雜環基可在氮原子處連接於烷基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則雜環基烷基可視情況經取代。

[0194] 「雜芳基」係指包含氮原子、1 至 13 個碳原子、1 至 6 個選自氮、氧及硫之雜原子以及至少一個芳環的 5 至 14 員環系統基團。出於本發明之目的，雜芳基基團可為單環、雙環、三環或四環之環系統，其可包括稠合或橋連環系統；且雜芳基基團中之氮、碳或硫原子可視情況氧化；氮原子可視情況四級銨化。除非本說明書中另外明確陳述，否則雜芳基可視情況經取代。

[0195] 「*N*-雜芳基」係指如以上所定義之雜芳基基團，其含有至少一個氮且其中該雜芳基基團與分子之其餘部分的連接點係經由該雜芳基基團中之氮原子。除非本說明書中另外明確陳述，否則 *N*-雜芳基可視情況經取代。

[0196] 「雜芳基烷基」係指具有式  $-R_bR_f$  之基團，其中  $R_b$  為如以上所定義之伸烷基鏈且  $R_f$  為如以上所定義之雜芳基基團。除非本說明書中另外明確陳述，否則雜芳基烷基可視情況經取代。

[0197] 本文中所使用之術語「經取代」意謂以上基團(亦即，烷基、伸烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基)中之任一者，其中至少一個氫原子由與非氫原子之鍵置換，該非氫原子為諸如但不限於：鹵素原子，諸如 F、Cl、Br 及 I；諸如羥基、羧基、磷酸基、硫酸基、烷氧基及酯基之基團中的氧原子；諸如亞膦酸基及膦酸基之基團中的磷原子；諸如胍基、胺、醯胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、*N*-氧化物、醯亞胺及烯胺之基團中的氮原子；諸如三烷基矽烷基、二烷基芳基矽烷基、烷基二芳基矽烷基及三芳基矽烷基之基團中的矽原子；及各種其他基團中之其他雜原子。「經取代」亦意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子由與雜原子之高階鍵(例如雙鍵或三鍵)置換，所述雜原子為諸如側氧基、羰基、羧基及酯基中之氧；以及諸如亞胺、肟、腙及肼之基團中的氮。舉例而言，「經取代」包括以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經  $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、

-OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、-SO<sub>2</sub>OR<sub>g</sub>、=NSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub> 及 -SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub> 置換。「經取代」亦意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子經 -C(=O)R<sub>g</sub>、-C(=O)OR<sub>g</sub>、-C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、-CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>1-10</sub>R<sub>g</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>2-10</sub>R<sub>g</sub>、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>R<sub>g</sub> 及 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2-10</sub>R<sub>g</sub> 置換。在上文中，R<sub>g</sub> 與 R<sub>h</sub> 相同或不同且獨立地為氫、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基。「經取代」進一步意謂以上基團中之任一者，其中一或多個氫原子由與胺基、氰基、羥基、亞胺基、硝基、側氧基、硫代基、鹵基、烷基、烷氧基、烷基胺基、硫代烷基、芳基、芳烷基、環烷基、環烷基烷基、鹵烷基、雜環基、*N*-雜環基、雜環基烷基、雜芳基、*N*-雜芳基及/或雜芳基烷基的鍵置換。以上非氫基團在本文中一般稱為「取代基」或「非氫取代基」。另外，上述取代基各自亦可視情況經一或多個以上取代基取代。

[0198] 「交聯」意謂附接在兩個不同的聚合物鏈之間且連接兩個不同的聚合物鏈的原子鍵或鏈。

[0199] 冠詞「一」在本文中用於指一個或多於一個(亦即，至少一個)該冠詞之語法受詞。舉例而言，「一要素」意謂一個要素或多於一個要素。

[0200] 除非明確陳述，否則如本文中所使用，術語「約」係指規定值之值±10%之範圍。舉例而言，片語「約 200」包括 200±10%或 180 至 220。當以其他方式陳述時，術

語約將係指包括 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 或 $\pm 5\%$ 等之值範圍。

[0201] 術語「活化」係指施加受體(例如孔隙受體)以允許離子、分子或其他物質通過之方式發生結構變化的物理、化學或生物化學條件、物質或過程。

[0202] 術語「活性狀態」係指受體呈其非休止狀態之狀態或狀況。

[0203] 「流出」係指離子、分子或其他物質自細胞內空間運動或溢出至細胞外空間。

[0204] 「經腸」投與係指經由胃腸道投與，包括經口、舌下、唇下、口腔及直腸投與，且包括經由胃或十二指腸飼管投與。

[0205] 術語「非活性狀態」係指受體呈其原始內源性狀態之狀態，亦即，其休止狀態。

[0206] 術語「調節」包括「增加」或「增強」以及「降低」或「減少」，典型地與對照相比以統計上顯著或生理學上顯著之量。「增加」或「增強」之量典型地為「統計上顯著之量」，且可包括為由對照(例如不存在或較低量之化合物、不同的化合物或治療)產生之量或先前時間點(例如用化合物治療之前)之量的約 1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.2、3.4、3.6、3.8、4.0、4.2、4.3、4.4、4.6、4.8、5、6、7、8、9、10、15、20、30、40、50 或更多倍(例如 100、200、500、1000 倍)(包括介於其與比其大 1 之值之間的所有整數及小數點及範圍，例如

5.5、5.6、5.7、5.8 等)的增加。「降低」或「減少」之量典型地為「統計上顯著之量」，且可包括為由對照(例如不存在或較低量之化合物、不同的化合物或治療)產生之量或活性或先前時間點(例如用化合物治療之前)之量的 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%降低(包括介於其之間的所有整數及小數點及範圍)。

[0207]「哺乳動物」包括人類以及諸如實驗室動物及家養寵物之馴養動物(例如，貓、狗、豬、牛、綿羊、山羊、馬、兔)及諸如野生動物及其類似物之非馴養動物。

[0208]術語根據本發明之物質的「口感」為在口腔內部(包括舌頭、齒齦及牙齒)上感知之質感。

[0209]「視情況」意謂隨後描述之事件或情況可能發生或可能不發生，且該描述包括發生該事件或情況的情形及不發生該事件或情況的情形。舉例而言，「視情況經取代之芳基」意謂芳基可能經取代或可能未經取代，且該描述包括經取代之芳基及未經取代之芳基兩者。

[0210]「醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑」包括但不限於已由美國食品與藥物管理局批准為可接受用於人類或馴養動物之任何佐劑、載劑、賦形劑、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增味劑、界面活性劑、潤濕劑、分散劑、懸浮劑、穩定劑、等滲劑、溶



劑或乳化劑。

[0211] 「醫藥組合物」係指本發明化合物與此項技術中一般接受用於將生物學活性化合物遞送至哺乳動物(例如人類)之介質的調配物。此類介質因此包括所有醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

[0212] 「穩定化合物」及「穩定結構」意在指示穩定性足以自反應混合物中分離至適用純度程度且調配成有效治療劑的化合物。

[0213] 「統計上顯著」意謂結果不可能偶然發生。統計顯著性可藉由此項技術中已知的任何方法加以測定。顯著性之常用量度包括  $p$  值，其為零假設成立時觀測事件發生之頻率或概率。若所獲得之  $p$  值小於顯著性水準，則駁回零假設。在簡單情況下，顯著性水準定義為  $p$  值為 0.05 或更小。

[0214] 「實質上」或「基本上」包括接近全部或完全，例如某一指定量之 80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更大。

[0215] 術語「繼發性」係指可伴隨另一疾病狀態、病狀或治療而發生、可因另一疾病狀態、病狀或治療而起或可由另一疾病狀態、病狀或治療導致之病狀或狀態。該術語亦係指疾病狀態、病狀或治療可能在造成患者之最終患病狀態、症狀或病狀中之症狀或反應方面僅起次要作用的情形。

[0216] 需要用本發明化合物治療之「個體」或「患者」

(該等術語在本文中可互換使用)包括例如「需要降鉀」之個體。包括具有本文中所描述之疾病及/或病狀，尤其可用本發明化合物(有或無其他活性劑)治療以達成有益治療及/或預防結果之疾病及/或病狀的哺乳動物。有益結果包括降低症狀之嚴重程度或延遲症狀之發作、調節本文中所描述之一或多種指標(例如患有高血鉀症或處在風險之下的患者的血清或血液中鉀離子濃度降低、患有高血鉀症或處在風險之下的患者的糞便鉀離子輸出增加)、增加壽命及/或使疾病或病狀更快速或更完全消退。

[0217]「立體異構體」係指由相同鍵所鍵合之相同原子組成但具有不可互換之不同三維結構的化合物。本發明涵蓋各種立體異構體及其混合物，且包括「對映異構體」，其係指其分子為彼此之非疊加鏡像的兩種立體異構體。

[0218]「互變異構體」係指自分子之一個原子至同一分子之另一原子的質子位移。本發明包括任何該等化合物之互變異構體。

[0219]「治療有效量」或「有效量」包括當投與哺乳動物(較佳為人類)時足以增加糞便鉀離子輸出、降低血清鉀離子濃度、治療哺乳動物(較佳為人類)之高血鉀症及/或治療本文中所描述之任何一或多種其他病狀的本發明化合物用量。構成「治療有效量」之本發明化合物用量將視化合物、病狀及其嚴重程度、投與方式及欲治療之哺乳動物的年齡而變化，但可由熟習此項技術者根據其自身之知識及本發明而用常規方式決定。

[0220] 如本文中所使用之「治療」涵蓋在患有相關疾病或病狀之哺乳動物(較佳為人類)中治療相關疾病或病狀，且包括：

(i) 防止哺乳動物中發生該疾病或病狀，特定言之，在此類哺乳動物傾向於該病狀但尚未診斷為患有該病狀時；

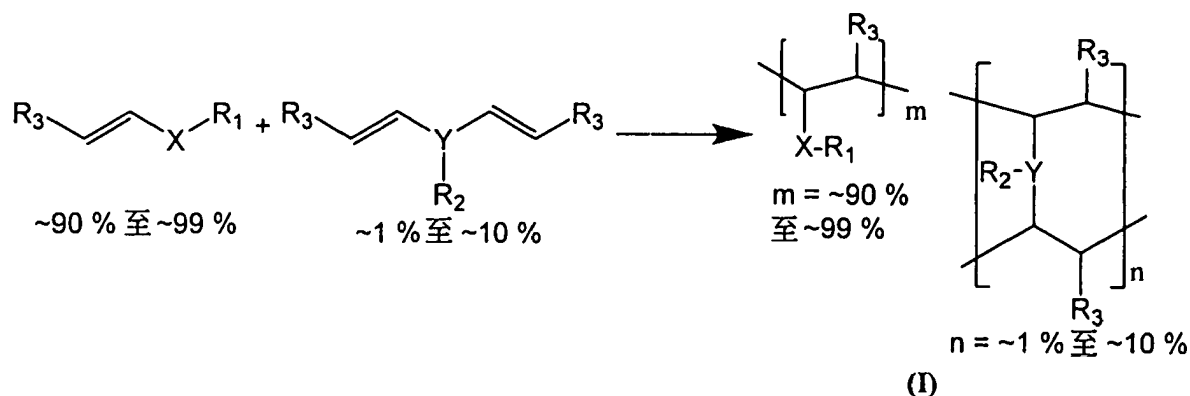
(ii) 抑制該疾病或病狀，亦即，阻遏其發展；

(iii) 減輕該疾病或病狀，亦即，使該疾病或病狀消退；或

(iv) 減輕由該疾病或病狀引起之症狀，亦即，在未解決潛在疾病或病狀之情況下緩解疼痛。如本文中所使用，術語「疾病」及「病狀」可互換使用，且不同之處可能在於特定疾病或病狀可能不具有已知的病原體(故尚未找出病因)，且因此尚未公認為疾病而僅作為不理想之病狀或症候群，其中臨床醫師已鑑別出一組程度不同的特定症狀。

## 製造鉀結合交聯聚合物之方法

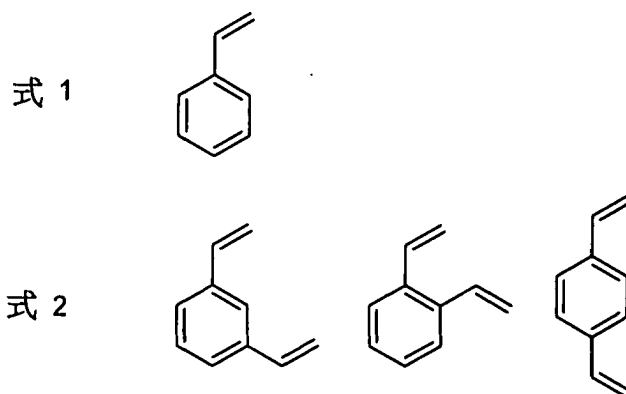
### 流程 1.



顯示單一烯烴之有機單體「 $R_1-X$ 」與呈現兩個烯烴之「交聯劑」有機單體「 $R_2-Y$ 」共聚

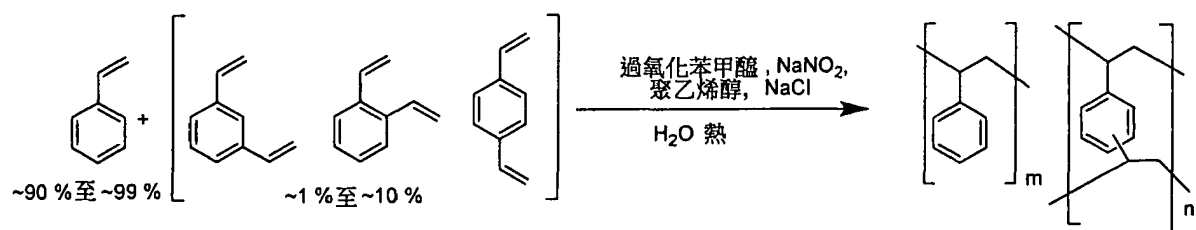
[0221] 流程 1 說明顯示單一烯烴之有機單體( $R_1-X-CH=CH-R_3$ )與呈現兩個烯烴基團之第二有機單體( $R_2-Y-(CH=CH-R_3)_2$ ; 交聯劑)的共聚。 $R_1$  及  $R_2$  可為-H、諸如磺酸基、硫酸基、羧酸基、膦酸基、磷酸基或胺磺醯基之酸性官能基或其組合，或經取代或未經取代之烷基或芳基基團。 $R_3$  可為-H、鹵素、諸如磺酸基、硫酸基、羧酸基、膦酸基、磷酸基或胺磺醯基之酸性官能基或其組合，或經取代或未經取代之烷基或芳基基團。 $X$  及  $Y$  可相同或不同，且可為經取代或未經取代之烷基或芳基。更佳地， $R_1-X$  表示芳族基團，且  $R_2-Y$  表示芳族基團。更佳地， $R_1-X$  為苯基且  $R_2-Y$  為苯基，且  $R_3$  為-H，因此  $R_1-X-CH=CH-R_3$  為苯乙烯且  $R_2-Y-(CH=CH-R_3)_2$  為二乙烯基苯。二乙烯基苯可為鄰二乙烯基苯、間二乙烯基苯或對二乙烯基苯，且最通常為此等異構體中之兩種或三種的混合物。當  $R_1-X$  為苯基、 $R_2-Y$  為苯基且  $R_3$  為-H時，所得聚合物經進一步改性以顯示能夠結合鉀離子之酸性官能度。在一較佳實施例中，該聚合物係藉由用濃硫酸處理，視情況使用諸如硫酸銀之催化劑而磺化。所得磺醯化物質可保留其酸形式，或替代地用碱處理且轉化成鹽形式。此鹽形式可包括金屬鹽，諸如鈉、鈣、鎂或鐵鹽。此等亦可為有機鹽，包括胺或胺基酸及其類似物之鹽。在一較佳實施例中，形成鈣鹽。在此較佳實施例中，流程 1 中之(I)由  $X = Y =$  苯基

(Ph)、 $R_1 = R_2 = -SO_3^-[0.5 Ca^{2+}]$ 及  $R_3 = -H$  組成。在此較佳實施例中， $m$  與  $n$  之比( $m:n$ )為約 11:1 至約 120:1，更佳為約 14:1，更佳為約 40:1，且最佳為約 50:1、約 60:1 及約 70:1。



[0222] 在一個實施例中，該聚合物係由式 1 之結構單元(例如苯乙烯)及式 2 之結構單元(例如二乙烯基苯)製備，由此得到聚苯乙烯二乙烯基苯共聚物中間物。式 1 之結構單元與式 2 之結構單元的重量比使得該聚合物由約 90%式 1 及 10%式 2 組成。應指出，在大部分情況下，式 2 可為混合物。在二乙烯基苯之情況下，可存在鄰位、間位及對位異構體。最佳組合物以重量計包括約 97.5%式 1 及 2.5%式 2、98%式 1 及 2%式 2 以及 98.2%式 1 及 1.8%式 2。流程 2 說明此描述之共聚，其中產物中之「 $m$ 」及「 $n$ 」體現不同量之苯乙烯( $m$ )及二乙烯基苯( $n$ )。

流程2.



[0223] 在一個實施例中，用於懸浮液聚合之聚合引發劑在聚合物粒子之品質(包括產率、形狀及其他物理屬性)中起作用。不受特定理論束縛，使用諸如過氧化苯甲醯之水不溶性自由基引發劑主要在含有該等單體之相內引發聚合。此種反應策略提供聚合物粒子而非整體聚合物凝膠。其他適合之自由基引發劑包括其他過氧化物，諸如過氧化月桂醯(LPO)、第三丁基過氧化氫及其類似物。偶氮型引發劑通常包括偶氮二異丁腈(AIBN)，但亦使用 2,2'-偶氮二(2-甲基-丙酸)二甲酯、2,2''-偶氮二(2,4-二甲基戊腈)及其類似物。此等試劑引發聚合過程。

[0224] 不意欲併入聚合物中之加成聚合組分包括添加劑，諸如界面活性劑、溶劑、鹽、緩衝劑、水相聚合抑制劑及/或熟習此項技術者已知的其他組分。當以懸浮液模式進行聚合時，其他組分可包含在水相中，而單體及引發劑可包含在有機相中。界面活性劑可選自由以下各項組成之群：陰離子性、陽離子性、非離子性、兩性或兩性離子性或其組合。陰離子性界面活性劑典型地基於硫酸根、磺酸根或羧酸根陰離子且包括十二烷基硫酸鈉(SDS)、月桂基硫酸銨、其他烷基硫酸鹽、月桂醚硫酸鈉(或月桂基

醚硫酸鈉(SLES))、N-月桂醯肌胺酸鈉鹽、月桂基二甲基胺氧化物(LDAO)、乙基三甲基溴化銨(CTAB)、雙(2-乙基己基)磺基丁二酸鈉鹽、烷基苯磺酸鹽、肥皂、脂肪酸鹽或其組合。舉例而言，陽離子性界面活性劑含有四級銨陽離子。此等界面活性劑為鯨蠟基三甲基溴化銨(CTAB 或十六烷基三甲基溴化銨)、鯨蠟基氯化吡啶(CPC)、聚乙氧基化牛脂胺(POEA)、氯化苳二甲烴銨(BAC)、氯化本索寧(BZT)或其組合。兩性離子性或兩性界面活性劑包括十二烷基甜菜碱、十二烷基二甲基胺氧化物、椰油醯胺基丙基甜菜碱、可可兩性甘胺酸鹽或其組合。非離子性表面活性劑包括烷基聚(氧化乙烯)、聚(氧化乙烯)與聚(氧化丙烯)之共聚物(市面上稱為泊洛沙姆或泊洛沙胺)、烷基聚葡萄糖苷(包括辛基葡萄糖苷、癸基麥芽糖苷)、脂肪醇、鯨蠟醇、油醇、椰油醯胺 MEA、椰油醯胺 DEA 或其組合。其他醫藥學上可接受之界面活性劑在此項技術中為眾所周知的且描述於 McCutcheon's Emulsifiers and Detergents 北美版(2007)中。

[0225] 聚合反應穩定劑可選自由有機聚合物及無機顆粒穩定劑組成之群。實例包括聚乙醇-乙酸乙烯酯共聚物及其水解產物範圍、聚乙酸乙烯酯、聚乙醇吡咯啉酮、聚丙烯酸鹽、纖維素醚、天然樹膠或其組合。緩衝劑可選自由以下各項組成之群：4-2-羥乙基-1-哌嗪乙磺酸、2-{[參(羥甲基)甲基]胺基}乙磺酸、3-(N-嗎啉基)丙磺酸、哌嗪-N,N'-雙(2-乙磺酸)、七水合磷酸氫二鈉、單水合磷

酸二氫鈉或其組合。

[0226] 一般而言，使單體與添加劑之混合物經歷聚合條件。此等條件可包括懸浮聚合條件以及整體、溶液或乳液聚合法。聚合條件典型地包括聚合反應溫度、壓力、混合及反應器幾何形狀、聚合混合物之添加順序及速率及其類似物。聚合溫度典型地在約 50°C 至 100°C 之範圍內。聚合典型地在大氣壓力下進行，但可在較高壓力(例如 130 PSI 氮氣)下進行。混合視聚合規模及所使用之設備而定，但可包括用反應器之葉輪攪拌或使用能够在某些條件下產生較小液滴之浸漬式或管路式均質器。

[0227] 在一個實施例中，聚合可使用懸浮液聚合法來達成。懸浮液聚合為非均質自由基聚合法。在此方法中，使用機械攪拌將單體或單體混合物混合在諸如水之不混溶性液相中。在單體聚合時，其保留其接近球形之懸浮形狀，從而形成聚合物之球體。可使用諸如聚乙烯醇之懸浮液穩定劑來預防粒子在聚合過程期間凝聚。諸如單體與交聯劑之比、攪拌速度、液相之離子強度、懸浮液穩定劑之性質等因素促成聚合物之產率、形狀、尺寸及其他物理性質。

[0228] 在一個實施例中，可經由 Ugelstad 改編之多步驟方法(Ugelstad\_1979)產生高度均勻尺寸化之粒子。在此方法中，首先藉由使用諸如 AIBN 之引發劑且使用水/醇聚合介質在諸如聚乙烯吡咯啉酮之立體化學穩定劑存在下進行苯乙烯之分散聚合來製備「種子」。分離該等種子，隨

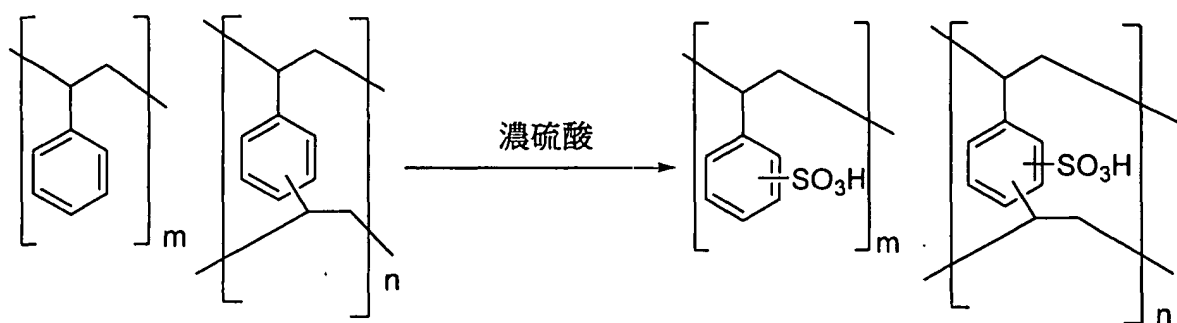


後用含有額外苯乙烯以及二乙烯基苯及 BPO 之單體-引發劑溶液使其膨脹，隨後聚合，得到高度均勻之苯乙烯-二乙烯基苯珠粒。替代地，使用振動噴嘴之噴射法亦可用於產生單體之微分散液滴，且以此種方式允許合成高度均勻之交聯聚合物珠粒(Dow Chemical，美國專利第 4,444,961 號)。

[0229] 在另一實施例中，本發明之交聯苯乙烯磺酸鹽粒子可藉由逆相懸浮法來產生，其中使苯乙烯磺酸鹽、水溶性交聯劑及自由基引發劑之溶液分散在有機溶劑中且轉化成交聯珠粒。

[0230] 最佳對流程 1 及流程 2 中所說明之聚合物進行磺醯化，且將所得磺酸轉化成醫藥學上可接受之鹽。流程 3 說明較佳實施例之磺化。所得磺酸可用乙酸鈣進一步處理，以得到鈣鹽。在有需要之個體之胃腸道內之生理 pH 值下，磺酸之共軛碱可順利地與鉀離子相互作用。順利地相互作用意謂結合或以其他方式螯合鉀陽離子以便隨後經糞便消除。

流程3.



## 聚合物磺醯化

[0231] 可獲得包含聚苯乙烯磺酸鹽與二乙烯基苯交聯之一般結構的樹脂且在臨床上使用，例如 Kayexalate®、Argamate®、Kionex® 及 Resonium®。然而，此等樹脂並不如本文中所描述之新穎聚合物般具有優化之交聯、粒子形狀、粒度分佈及膨脹性質。舉例而言，與諸如 Kayexalate 之樹脂相比，本發明中所描述之交聯陽離子交換聚合物一般對活體內鉀具有較高效力。當向健康啮齒動物投與本發明之聚合物時，經糞便排洩之鉀比當以類似方式(相同給藥及糞便收集條件)給與例如 Resonium 時所達成者多出大約 1.4 至 1.5 倍。在一些實施例中，經糞便排洩之鉀比當以類似方式(相同給藥及糞便收集條件)給與例如 Na-PSS USP (例如 Kayexylate)時所達成者多出大約 2.0 倍。本發明聚合物之較高容量可使得能夠投與較低劑量之聚合物。典型地，臨床上用於獲得所要治療及/或預防效益之 Na-PSS 或 Ca-PSS 劑量為約 10 至 60 公克/天且可高達 120 g/天。典型劑量範圍為 10 至 20 g、30 至 40 g 及 45 至 120 g，其可分成一個、兩個或三個劑量/天 (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014)。本發明之聚合物可允許顯著減少患者之藥物負荷。

## 使用鉀結合交聯聚合物之方法

[0232] 罹患 CKD 及/或 CHF 之患者可能尤其需要鉀移除，此係因為用於治療此等病狀之藥劑可能造成鉀滯留

之故。此等個體中許多亦服用干擾鉀排洩之醫藥，例如保鉀利尿劑、RAAS 抑制劑、 $\beta$  阻斷劑、醛甾酮合成酶抑制劑、非類固醇消炎藥、肝素或曲美普林。在某些特定實施例中，本發明之聚合物可基於週期投與以治療慢性高血鉀症。此種治療將使得患者能夠持續使用可能導致高血鉀症之藥物。又，使用本文中所描述之聚合物組合物將使得先前不能夠使用以上所列出之醫藥的患者群體能夠用此等有益治療劑加以治療。

[0233] 本文中所描述之陽離子交換聚合物可使用多種投與途徑或模式遞送至患者。最佳途徑為經口、腸(例如經由胃腸管)或直腸。直腸投與途徑對於熟習此項技術者為已知的。最佳投與途徑為經口。

[0234] 本文中所描述之聚合物可呈淨乾燥粉末形式或呈醫藥組合物形式投與，其中該聚合物呈與一或多種醫藥學上可接受之賦形劑的混合物形式。此等可包括載劑、稀釋劑、黏合劑、崩解劑及設計用於提供呈便於患者服用之形式的活性成分的其他此類一般認為安全(GRAS)之賦形劑。此等賦形劑之性質及組成視所選投與途徑而定。

[0235] 對於經口投與，可藉由將聚合物粒子與此項技術中眾所周知的醫藥學上可接受之賦形劑組合來調配聚合物。此等賦形劑可使得聚合物能夠調配為懸浮液(包括觸變懸浮液)、錠劑、膠囊、糖錠、凝膠(包括樹膠或糖果)、糖漿、漿液、粉片、液體及其類似物，以便由患者經口攝入。在一個實施例中，經口組合物不具有腸衣。可

獲得呈固體賦形劑形式之經口使用之醫藥製劑，視情況研磨成所得混合物，且在需要時添加適合之助劑之後處理顆粒混合物，以獲得錠劑或糖錠核心。特定言之，適合之賦形劑為填充劑，諸如糖，包括乳糖或蔗糖；纖維素製劑，諸如玉米澱粉、麥澱粉、米澱粉、馬鈴薯澱粉、明膠、黃蓍樹膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)；及此項技術中已知的各種調味劑。需要時，可添加崩解劑，諸如交聯聚乙烷基吡咯啉酮、瓊脂或海藻酸或其鹽，諸如海藻酸鈉。

[0236] 在各種實施例中，活性成分(例如聚合物)構成超過經口劑型之重量的約 10%，更特定言之超過約 30%，甚至更特定言之超過約 60%，且最特定言之超過約 80%，其餘包含適合之賦形劑。

[0237] 在某一調配物中，將選擇賦形劑以使得本發明之聚合物充分分散並懸浮，使得顆粒物質在上顎上之任何感覺均顯著變鈍或消除。此種調配物可包括例如呈凝膠形式之懸浮液或瓊脂或明膠或果膠或角叉菜膠或此等試劑之混合物處於水性基質中之糊劑。此種調配物將具有足以使聚合物粒子懸浮於非沈降基質中之密度。可添加諸如甜味劑之調味劑，且此等甜味劑可包括可產生令人愉悅之口味的營養性劑(麥芽萃取物、高果糖玉米糖漿及其類似物)及非營養劑(例如阿斯巴甜(aspartame)、努特拉甜(nutrasweet)及其類似物)。諸如三棕櫚精、蓖麻油、氫化蓖麻油及其類似物之脂質可用於使粒子以避免上顎異物感

之方式懸浮，且亦可產生適宜之風味性質。可組合乳固體、可可脂及巧克力產品以產生可使本發明聚合物懸浮且亦可遮蔽其在上顎上之接觸的布丁或蛋撻型混合物。本文中所描述之調配物類型應具有對於患者而言容易攝入之外觀。

### 實例

[0238] 藉由以下實例進一步說明本發明，其不應被視為將本發明之範疇或精神限制於本文中所描述之特定程序。應理解，提供該等實例以說明某些實施例且從而不意欲限制本發明之範疇。此外應理解，熟習此項技術者可利用在不背離本發明之精神及/或所附申請專利範圍之範疇的情況下想到之各種其他實施例、其修改及等效物。

**實例 1：**用 8% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0239] 呈酸形式(H<sup>+</sup>)之交聯(8%)聚苯乙烯磺酸鹽珠粒(200 至 400 目大小)係獲自 Sigma-Aldrich (目錄號 217514)。使該等珠粒(100 g，濕重)懸浮於 NaOH 水溶液(1 M，300 mL)中且在 27°C 下振盪 20 小時，隨後過濾混合物，且用水(2×300 mL)洗滌濕珠粒。使該等珠粒懸浮於 CaCl<sub>2</sub> 水溶液(0.5 M，700 mL)中且在 37°C 下振盪 2 天。隨後過濾該等珠粒且懸浮於新鮮 CaCl<sub>2</sub> (0.5 M，700 mL)中，並且在 37°C 下振盪 2 天。隨後過濾該等珠粒，依序

用水 (3×400 mL) 洗滌，且在減壓下乾燥，得到 56.9 g 呈淡棕色細砂形式之實例 1。藉由數位可視顯微術測定近似粒度範圍為 30 至 120  $\mu\text{m}$ 。

**實例 2：**用 4% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0240] 使用實例 1 中所描述之程序，由 100 g 獲自 Sigma-Aldrich 之交聯 (4%) 聚苯乙烯磺酸鹽珠粒 (200 至 400 目， $\text{H}^+$ 形式) (目錄號 217484) 製備實例 2，得到 37.1 g 呈淡棕色細粉狀之實例 2。藉由數位可視顯微術測定近似粒度範圍為 30 至 120  $\mu\text{m}$ 。

**實例 3：**用 2% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0241] 使用實例 1 中所描述之程序，由 100 g 獲自 Sigma-Aldrich 之交聯 (2%) 聚苯乙烯磺酸鹽珠粒 (200 至 400 目， $\text{H}^+$ 形式) (目錄號 217476) 製備實例 3，得到 21.8 g 呈淡棕色砂狀之實例 3。粒度： $d_v(0.1) = 90 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 120 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 170 \mu\text{m}$ 。

**實例 4：**用 2% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0242] 呈酸形式 ( $\text{H}^+$ ) 之交聯 (2%) 聚苯乙烯磺酸鹽珠粒 (200 至 400 目大小) 係獲自 Sigma-Aldrich (目錄號

217476)。使該等珠粒(400 g，濕重)懸浮於  $\text{CaCl}_2$  水溶液(200 g  $\text{CaCl}_2$ ，1.8 L 水)中且在  $38^\circ\text{C}$  下振盪 24 小時，隨後過濾混合物。使該等珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(166 g，2 L 水)中且在  $37^\circ\text{C}$  下振盪 2 天。隨後過濾該等珠粒，用水(1 L)洗滌且在減壓下乾燥，得到呈淡棕色砂狀之實例 4。藉由數位可視顯微術測定近似粒度範圍為 40 至 160  $\mu\text{m}$ 。

**實例 5：**用 4% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0243] 使用實例 4 中所描述之程序，由 400 g 獲自 Sigma-Aldrich 之交聯(4%)聚苯乙烯磺酸鹽珠粒(200 至 400 目， $\text{H}^+$ 形式)(目錄號 217484)製備實例 5，得到呈淡棕色砂狀之實例 5。藉由數位可視顯微術測定近似粒度範圍為 30 至 130  $\mu\text{m}$ 。

**實例 6：**用 8% DVB，200 至 400 目大小製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0244] 使用實例 4 中所描述之程序，由 400 g 獲自 Sigma-Aldrich 之交聯(8%)聚苯乙烯磺酸鹽珠粒(200 至 400 目， $\text{H}^+$ 形式)(目錄號 217514)製備實例 6，得到呈淡棕色砂狀之實例 6。藉由數位可視顯微術測定近似粒度範圍為 30 至 120  $\mu\text{m}$ 。

**實例 7：**用 0.96%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0245] **中間物聚苯乙烯珠粒(0.96% DVB)：**向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙烯醇(10 g)、NaCl (10 g)、NaNO<sub>2</sub> (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至 70℃ 後維持 1 小時以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯(75 mL)、二乙烯基苯(0.94 mL，80%工業級)及過氧化苯甲醯(3 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至 85℃ 後維持 18 小時，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水(700 mL)中且在 85℃ 下加熱 1 小時。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於甲醇(700 mL)中，並在回流下加熱 1 小時。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 61 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。藉由可視顯微術估計粒度  $d(50) = 40 \mu\text{m}$ 。

[0246] **實例 7：**向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至 80℃ 以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100℃ 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(3 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且



允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值  $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液 (20 wt%，0.5 L) 中且在  $37^\circ\text{C}$  下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液 (20 wt%，0.5 L) 中並在  $37^\circ\text{C}$  下再次振盪 24 小時。隨後依序用水 ( $3 \times 150$  mL) 洗滌該等珠粒，且在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥，得到 27.4 g 呈淡棕色砂狀之實例 7 Ca-PSS 樹脂。DI 水中膨脹比： $9.1$  g/g，相對離心力  $2000 \times g$ ；殘餘苯乙烯：未檢出 ( $<0.1$  ppm)。

**實例 8：**用 1.12% 二乙烯基苯 (DVB) 製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0247] 使用實例 7 中所描述之程序，由苯乙烯 (75 mL) 及二乙烯基苯 (1.1 mL，80% 工業級) 製備實例 8，得到大約 25 g 呈淡棕色砂狀之實例 8 Ca-PSS 樹脂。DI 水中膨脹比： $7.9$  g/g，相對離心力  $2000 \times g$ ；殘餘苯乙烯：未檢出 ( $<0.1$  ppm)。

**實例 9：**用 1.6% 二乙烯基苯 (DVB) 製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0248] 中間物聚苯乙烯珠粒 (1.6% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙烯醇 (10 g)、 $\text{NaCl}$  (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g) 及

水(1 L)。攪拌混合物且加熱至 70°C 後維持 1 小時以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯(75 mL)、二乙基苯(1.5 mL，80%工業級)及過氧化苯甲醯(3 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至 85°C 後維持 18 小時，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水(1 L)中且在 85°C 下加熱 1 小時。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於甲醇(1 L)中，並在回流下加熱 1 小時。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 61 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d(0.1) = 27 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 40 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 60 \mu\text{m}$ 。

[0249] 實例 9：向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至 80°C 以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(3 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沉降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值 >4，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使濕珠粒樣品懸浮於 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%，1 L)中且在 37°C 下振盪 24

小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液 (20 wt%，1 L) 中並在  $37^\circ\text{C}$  下再次振盪 24 小時。隨後依序用水 ( $3 \times 150 \text{ mL}$ )、50% EtOH-水 ( $2 \times 150 \text{ mL}$ )、75% EtOH-水 ( $2 \times 150 \text{ mL}$ ) 及 100% EtOH ( $2 \times 150 \text{ mL}$ ) 洗滌該等珠粒，且在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥，得到 31 g 呈淡棕色粉末狀之實例 9 Ca-PSS 樹脂。粒度： $d(0.1) = 51 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 75 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 105 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽 (8.53 wt%，藉由滴定)；殘餘苯乙烯：未檢出 ( $<0.1 \text{ ppm}$ )。

**實例 10：**用 1.8% 二乙烯基苯 (DVB) 製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0250] 中間物聚苯乙烯珠粒 (1.8% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙烯醇 (10 g)、 $\text{NaCl}$  (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g) 及水 (1 L)。攪拌混合物且加熱至  $70^\circ\text{C}$  後維持 1 小時以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯 (150 mL)、二乙烯基苯 (3.5 mL，80% 工業級) 及過氧化苯甲醯 (6 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至  $91^\circ\text{C}$  至  $94^\circ\text{C}$  後維持 18 小時，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水 (1 L) 中且在  $90^\circ\text{C}$  下加熱 1 小時。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於異丙醇 (「IPA」) (1 L) 中，並

在回流下加熱 1 小時。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 134 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d_v(0.1) = 30 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 40 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 60 \mu\text{m}$ 。

[0251] **實例 10**：向配備有頂置式攪拌器、 $\text{N}_2$  入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.44 g)及硫酸(98%，330 mL)。使混合物升溫至  $80^\circ\text{C}$  以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(22 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至  $100^\circ\text{C}$  後維持 2 小時，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 3.5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值  $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中且在  $37^\circ\text{C}$  下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中並在  $37^\circ\text{C}$  下再次振盪 24 小時。隨後依序用水( $2 \times 1 \text{ L}$ )、50%乙醇-水(「EtOH-水」)( $2 \times 150 \text{ mL}$ )、75% EtOH-水( $2 \times 150 \text{ mL}$ )及 100% EtOH( $2 \times 150 \text{ mL}$ )洗滌該等珠粒，且在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥，得到 35.5 g 呈淡棕色細粉狀之**實例 10** Ca-PSS 樹脂。粒度： $d(0.1) = 53 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 78 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 114 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽(7.80 wt%，藉由滴定)； $\text{K}^+$ 交換容量 1.6 毫當量/g (根據 BP)；殘餘苯乙烯(2.1 ppm)。

**實例 11：**用 2.0%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0252] 中間物聚苯乙烯珠粒(2.0% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $N_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙烯醇(10 g)、NaCl (10 g)、 $NaNO_2$  (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至  $70^\circ C$  後維持 1 小時以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯(75 mL)、二乙烯基苯(1.9 mL，80%工業級)及過氧化苯甲醯(3 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至  $85^\circ C$  後維持 24 小時，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水(700 mL)中且在  $85^\circ C$  下加熱 1 小時。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於 IPA (700 mL)中，並在回流下加熱 1 小時。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 41.9 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。

[0253] **實例 11：**向配備有頂置式攪拌器、 $N_2$  入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至  $80^\circ C$  以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至  $100^\circ C$  後維持 3 h，隨後傾入冰冷 50%  $H_2SO_4$  水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且允

許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值 $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於乙酸鈣(「 $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ 」)水溶液(20 wt%，2 L)中且在  $37^\circ\text{C}$  下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，2 L)中並在  $37^\circ\text{C}$  下再次振盪 24 小時。隨後依序用水( $4\times 200\text{ mL}$ )及 100% MeOH ( $2\times 1500\text{ mL}$ )洗滌該等珠粒，且在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥，得到 29.8 g 呈淡棕色細粉狀之實例 11 Ca-PSS 樹脂。粒度： $d_v(0.1) = 32\text{ }\mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 49\text{ }\mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 69\text{ }\mu\text{m}$  (可視顯微術)。Ca 鹽(8.6% wt/wt，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量(1.4 mE/g，根據 BP)。

**實例 12：**用 2.2%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0254] 中間物聚苯乙烯珠粒(2.2% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙醇(10 g)、NaCl (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至  $70^\circ\text{C}$  後維持 1 h 以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯(150 mL)、二乙烯基苯(3.5 mL，80%工業級)及過氧化苯甲醯(6 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至  $91^\circ\text{C}$  至  $94^\circ\text{C}$

℃ 後維持 18 h，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水(1 L)中且在 90℃ 下加熱 1 h。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於 IPA (1 L)中，並在回流下加熱 1 h。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 134 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d_v(0.1) = 30 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 45 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 70 \mu\text{m}$ 。

[0255] **實例 12**：向配備有頂置式攪拌器、 $\text{N}_2$  入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至 80℃ 以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 90℃ 後維持 1.5 h，隨後升溫至 100℃ 後維持 1 h，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 4 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值 >4，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中且在 37℃ 下振盪 24 h，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中並再次在 37℃ 下振盪 24 h。隨後依序用水(2×1 L)、50% EtOH-水(2×150 mL)、75% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH(2×150 mL)洗滌該等珠粒，且在 50℃ 下在減壓下乾燥，得到 36.9 g 呈淡棕色細粉狀之**實例 12** Ca-PSS 樹脂。粒度：

$d(0.1) = 53 \mu\text{m}$  ;  $d(0.5) = 76 \mu\text{m}$  ;  $d(0.9) = 108 \mu\text{m}$  ; Ca 鹽 (8.3% wt/wt, 藉由滴定) ; K<sup>+</sup>交換容量 (1.3 毫當量/g, 根據 BP) ; 殘餘苯乙烯 (6 ppm) 。

**實例 13：**用 2.08%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0256] 中間物聚苯乙烯珠粒(2.08% DVB)：向配備有加熱套、頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之圓底燒瓶中添加聚乙烯醇(1 g)、NaCl (10 g)、NaNO<sub>2</sub> (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至 70℃ 後維持 1 小時以便溶解，隨後冷卻至 20℃。在單獨容器中，混合苯乙烯(147 g)、二乙烯基苯(3.9 g, 80%工業級)及過氧化苯甲醯(6.5 g, 98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至水溶液中且在 6000 rpm 下均質化 5 min (IKA Ultra-Turrax T50 基本型, S50N-G45F)。在 300 rpm 下攪拌混合物且加熱至 92℃ 後維持 21 小時。冷卻懸浮液且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。依序用水(2×350 mL)、丙酮(2×350 mL)及 IPA (2×350 mL)洗滌固體聚苯乙烯珠粒，且在真空烘箱中乾燥，得到 135 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d(0.1) = 6.17 \mu\text{m}$  ;  $d(0.5) = 10.1 \mu\text{m}$  ;  $d(0.9) = 17.1 \mu\text{m}$  。

[0257] **實例 13：**向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%, 300 mL)。使混合物升溫至 85℃ 以便溶解，隨後添加聚苯



乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(700 mL)中。隨後用水將混合物稀釋至 3000 L 之最終體積且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值 >4，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1.4 L)中且在 37 °C 下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1.4 L)中並在 20°C 下再次振盪 24 小時。隨後依序用水(4×200 mL)、70% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒，且在 50°C 下在減壓下乾燥，得到 28.6 g 呈淡棕色粉末狀之**實例 13** Ca-PSS 樹脂。使用 270 目(53  $\mu\text{m}$  曬網)對該物質進行過篩，得到粉末，其粒度： $d_v(0.1) = 2 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 15 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 30 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽(9.1 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量(1.46 mE/g，根據 BP)；殘餘苯乙烯：未檢出(<0.1 ppm)。

**實例 14：**用 2.5%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0258] 中間物聚苯乙烯珠粒(2.5% DVB)：向配備有加熱套、頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之圓底燒瓶中添加聚乙烯醇(1 g)、NaCl (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至 70°C 後維持 1 小時以便溶解，隨後冷卻至 20°C。在單獨容器中，混合苯乙烯 DVB (147

g)、二乙烯基苯(4.7 g, 80%工業級)及過氧化苯甲醯(6.5 g, 98%), 以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至水溶液中且在 6000 rpm 下均質化 5 分鐘(IKA Ultra-Turrax T50 基本型, S50N-G45F)。在 300 rpm 下攪拌混合物且加熱至 92°C 後維持 21 小時。冷却懸浮液且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。依序用水(2×350 mL)、丙酮(2×350 mL)及 IPA (2×350 mL)洗滌固體聚苯乙烯珠粒, 且在真空烘箱中乾燥, 得到 133 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度:  $d(0.1) = 4 \mu\text{m}$ ;  $d(0.5) = 8 \mu\text{m}$ ;  $d(0.9) = 15 \mu\text{m}$ 。

[0259] **實例 14:** 向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%, 300 mL)。使混合物升溫至 85°C 以便溶解, 隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時, 隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(800 mL)中。隨後用水將混合物稀釋至 3000 L 之最終體積且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值>4, 如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%, 1.4 L)中且在 37°C 下振盪 24 小時, 隨後過濾混合物, 且使該等珠粒懸浮於新的 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%, 1.4 L)中並在 20°C 下再次振盪 24 小時。隨後依序用水(4×200 mL)、70% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒, 且在 50°C 下在減壓下乾燥, 得到 30 g 呈淡棕色粉末狀之**實例**

14 Ca-PSS 樹脂。使用 270 目 (53  $\mu\text{m}$  曬網) 對該物質進行過篩，得到粉末，其粒度： $d(0.1) = 3 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 15 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 27 \mu\text{m}$ ；Ca 鹽 (9.05 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量 (1.41 mE/g，根據 BP)；殘餘苯乙烯：未檢出。

**實例 15：**用 4% 二乙烯基苯 (DVB) 製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0260] 中間物聚苯乙烯珠粒 (4% DVB)：向配備有加熱套、頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之圓底燒瓶中添加聚乙烯醇 (1 g)、NaCl (10 g)、NaNO<sub>2</sub> (0.2 g) 及水 (1 L)。攪拌混合物且加熱至 70°C 後維持 1 小時以便溶解，隨後冷卻至 20°C。在單獨容器中，混合苯乙烯 (143.4 g)、二乙烯基苯 (7.5 g，80% 工業級) 及過氧化苯甲醯 (6.5 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至水溶液中且在 8000 rpm 下均質化 5 分鐘 (IKA Ultra-Turrax T50 基本型，S50N-G45F)。在 300 rpm 下攪拌混合物且加熱至 92°C 後維持 21 小時。冷卻懸浮液且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。依序用水 (2×350 mL)、丙酮 (2×350 mL) 及 IPA (2×350 mL) 洗滌固體聚苯乙烯珠粒，且在真空烘箱中乾燥，得到 132 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d_v(0.1) = 2 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 7 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 11 \mu\text{m}$ 。

[0261] **實例 15：**向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀 (0.4 g) 及硫酸 (98%，

300 mL)。使混合物升溫至 80℃ 以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100℃ 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(3 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 4 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值  $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1.4 L)中且在 37℃ 下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1.4 L)中並在 37℃ 下再次振盪 24 小時。隨後依序用水(4×200 mL)、70% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒，且在 50℃ 下在減壓下乾燥，得到 34 g 呈淡棕色粉末狀之**實例 15** Ca-PSS 樹脂。粒度： $d(0.1) = 3 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 12 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 21 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽(9.05 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量(1.32 mE/g，根據 BP)；殘餘苯乙烯(0.1 ppm)。

**實例 16：**用 8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0262] 中間物聚苯乙烯珠粒(8% DVB)：向配備有加熱套、頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之圓底燒瓶中添加聚乙醇(1 g)、NaCl (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g)及水(1 L)。攪拌混合物且加熱至 70℃ 後維持 1 小時以便溶解，隨後冷卻至 20℃。在單獨容器中，混合苯乙烯(98 g)、二乙烯

基苯(10.7 g, 80%工業級)及過氧化苯甲醯(4.5 g, 98%), 以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發劑溶液添加至水溶液中且在 8000 rpm 下均質化 5 min (IKA Ultra-Turrax T50 基本型, S50N-G45F)。在 300 rpm 下攪拌混合物且加熱至 92°C 後維持 4 小時, 隨後在 85°C 隔夜。冷卻懸浮液且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。依序用水(2×350 mL)、丙酮(2×350 mL)及 IPA (2×350 mL)洗滌固體聚苯乙烯珠粒, 且在真空烘箱中乾燥, 得到 91 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度:  $d_v(0.1) = 3 \mu\text{m}$ ;  $d_v(0.5) = 7 \mu\text{m}$ ;  $d_v(0.9) = 11 \mu\text{m}$ 。

[0263] 實例 16: 向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%, 300 mL)。使混合物升溫至 80°C 以便溶解, 隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時, 隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(3 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 4 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液, 且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值 >4, 如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%, 1.4 L)中且在 37°C 下振盪 24 小時, 隨後過濾混合物, 且使該等珠粒懸浮於新的 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%, 1.4 L)中並在 37°C 下再次振盪 24 小時。隨後依序用水(4×200 mL)、70% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒, 且在 50°C

下在減壓下乾燥，得到 32.4 g 呈淡棕色粉末狀之實例 16 Ca-PSS 樹脂。粒度： $d_v(0.1) = 2 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 11 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 17 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽(8.58 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量(1.43 mE/g，根據 BP)。

#### 實例 17：由加種聚合製備聚苯乙烯磺酸鈣

[0264] 藉由分散聚合得到中間物聚苯乙烯種子粒子(2  $\mu\text{m}$ )：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加苯乙烯(136 mL，依原樣使用)、聚乙炔吡咯啉酮(「PVP」)(12 g，MW 40,000)及無水 EtOH (784 mL)。在 200 rpm 下攪拌混合物且加熱至 70°C 以獲得完全溶液。30 min 之後，將溶解於無水 EtOH (224 mL)中之 AIBN (1.2 g)添加至該溶液中。在 70°C 下將混合物攪拌 24 小時，隨後冷卻至 20°C。藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘來分離 PS 種子粒子，丟棄上清液且藉由振盪 15 分鐘使固體懸浮於 EtOH (2×150 mL)中，並藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘來分離固體。在 50°C 下在減壓下乾燥固體，得到 73.9 g 呈白色粉末狀之種子粒子。 $d_v(0.1) = 0.6 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 2 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 3 \mu\text{m}$ 。

[0265] 由加種聚合得到中間物 PS 珠粒：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加 PS 種子粒子(5 g)及十二烷基硫酸鈉水溶液(0.25% (w/w)，500 mL)，且將混合物攪拌隔夜(35°C，120 rpm)。隨後，向含有 BPO (1.5 g)、苯乙烯(50 mL)、二乙基苯

(3.62 g, 以苯乙烯計 6.4%) (藉由使 10 g 工業級 DVB 通過 10 g 鹼性鋁土對二乙烯基苯進行純化)之單體-引發劑溶液中添加含有 PS 種子之混合物。在 17500 rpm 下將混合物均質化(VWR 均質器, VDI 25 型) 30 分鐘。將混合物攪拌隔夜(35°C, 120 rpm)以使種子粒子膨脹。藉由光學顯微術監測膨脹。20 小時之後, 再次將混合物均質化(VWR 均質器, VDI 25 型)。單獨地將 PVP (2.5 g, MW 350,000)溶解於去離子水(250 mL)中且添加至膨脹之種子混合物中。在 400 rpm 下攪拌混合物且加熱至 75°C 後維持 24 小時, 隨後冷卻至 20°C。藉由在 5300 G 下離心 10 min 來分離 PS 珠粒。藉由振盪使固體懸浮於水(200 mL)中 10 分鐘, 且藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘加以分離。藉由振盪使固體懸浮於 EtOH (2×150 mL)中 15 分鐘, 且藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘加以分離, 並丟棄上清液。在 50°C 下在減壓下乾燥固體, 得到 32.1 g 呈白色粉末狀之珠粒粒子。

[0266] 實例 17: 向配備有頂置式攪拌器、N<sub>2</sub> 入口及熱電偶之圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%, 300 mL)。使混合物升溫至 80°C 以便溶解, 隨後添加得自於加種聚合之中間物 PS 珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時, 隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液, 且藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒層; 丟棄上清液且用水洗滌珠粒, 直至濾液之 pH 值>4, 如藉由 pH 值指

示條所量測。隨後使濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液 (20 wt%, 2 L) 中且在  $37^\circ\text{C}$  下振盪 24 小時，隨後藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒。丟棄上清液，且使珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液 (20 wt%, 2 L) 中並且在  $37^\circ\text{C}$  下再次振盪 24 小時。藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒。隨後依序用甲醇 ( $2 \times 150$  mL) 洗滌該等珠粒並離心，且在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥，得到 36.9 g 實例 17 Ca-PSS 樹脂。用水 (700 mL)、70% EtOH ( $2 \times 250$  mL) 及 100% EtOH ( $2 \times 250$  mL) 藉由連續懸浮及在  $3400 \times g$  下離心來進一步洗滌該等珠粒之一部分 (19 g)。隨後在  $50^\circ\text{C}$  下在減壓下乾燥所分離之固體，得到 18.8 g 呈淡棕色粉末狀之實例 17。粒度： $d_v(0.1) = 1 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 6 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 10 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽 (7.55 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量 1.0 毫當量/g (根據 BP)；殘餘苯乙烯 0.4 ppm。

**實例 18：**用 2.0% 二乙烯基苯 (DVB) 製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0267] 中間物聚苯乙烯珠粒 (2.0% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加聚乙烯醇 (10 g)、NaCl (10 g)、 $\text{NaNO}_2$  (0.2 g) 及水 (1 L)。攪拌混合物且加熱至  $70^\circ\text{C}$  後維持 1 小時以形成稍微混濁之溶液。在單獨容器中，混合苯乙烯 (150 mL)、二乙烯基苯 (3.8 mL，80% 工業級) 及過氧化苯甲醯 (6 g，98%)，以形成單體與引發劑之均質溶液。將該單體-引發



劑溶液添加至熱水溶液中且在 600 RPM 攪拌下，在 1 至 2 分鐘內獲得均勻白色懸浮液。將混合物加熱至 91°C 至 94°C 後維持 18 小時，隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾。使固體聚苯乙烯珠粒懸浮於水(1 L)中且在 90°C 下加熱 1 小時。隨後在熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且使聚苯乙烯珠粒懸浮於 IPA (1 L)中，並在回流下加熱 1 h。隨後在仍熱時使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾混合物，且在真空烘箱中乾燥，得到 136 g 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d_v(0.1) = 30 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 40 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 60 \mu\text{m}$ 。

[0268] 實例 18：向配備有頂置式攪拌器、 $\text{N}_2$  入口及熱電偶之 1 L 圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至 80°C 以便溶解，隨後添加聚苯乙烯珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 3.5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且使用粗粒燒結玻璃漏斗過濾珠粒層。用水洗滌珠粒直至濾液之 pH 值  $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使該等濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中且在 37°C 下振盪 24 小時，隨後過濾混合物，且使該等珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，1 L)中並在 37°C 下再次振盪 24 小時。隨後依序用水(4×200 mL)、70% EtOH-水(2×150 mL)及 100% EtOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒，且在 50°C

下在減壓下乾燥，得到 35.7 g 呈淡棕色細粉狀之**實例 18** Ca-PSS 樹脂。粒度： $d_v(0.1) = 57 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 80 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 110 \mu\text{m}$ 。

**實例 19：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0269] 使用實例 10 中所描述之程序，由 40 g 交聯(1.8%)聚苯乙烯磺酸鹽珠粒製備實例 19，得到 69.4 g 呈淡棕色粉末狀之**實例 19**：粒度 30-130  $\mu\text{m}$  (可視顯微術)。殘餘苯乙烯：未檢出。

**實例 20：**由加種聚合製備聚苯乙烯磺酸鈣

[0270] 藉由分散聚合得到中間物聚苯乙烯種子粒子(2  $\mu\text{m}$ )：按照實例 17 中所描述之程序來製備種子。

[0271] 由加種聚合得到中間物 PS 珠粒：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加 PS 種子粒子(5 g)、十二烷基硫酸鈉水溶液(0.25% (w/w)，500 mL)。將混合物攪拌隔夜(35°C，120 rpm)。隨後，向含有 BPO (1.5 g)、苯乙烯(50 mL)、二乙烯基苯(0.91 g，以苯乙烯計 1.8%) (藉由使 10 g 工業級 DVB 通過 10 g 鹼性鋁土對二乙烯基苯進行純化)之單體-引發劑溶液中添加含有 PS 種子之混合物。在 2000 rpm 下將混合物均質化(IKA 均質器，T50 Digital 型) 30 分鐘。將混合物攪拌隔夜(35°C，120 rpm)以使種子粒子膨脹。藉由光學顯微

術監測膨脹。20 小時之後，在 2000 rpm 下將混合物再次均質化 30 分鐘(IKA 均質器，T50 Digital 型)。單獨地將 PVP (2.5 g，MW 350,000)溶解於去離子水(250 mL)中且添加至膨脹之種子混合物中。在 400 rpm 下攪拌混合物且加熱至 75℃ 後維持 24 小時，隨後冷卻至 20℃。藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘來分離 PS 珠粒。藉由振盪使固體懸浮於 MeOH (200 mL)中 15 min，且藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘加以分離，並丟棄上清液。在 50℃ 下在減壓下乾燥固體，得到 27.74 g 呈白色粉末狀之珠粒粒子。藉由可視顯微術得到近似粒度範圍為 6 至 8  $\mu\text{m}$ 。

[0272] **實例 20：**向配備有頂置式攪拌器、 $\text{N}_2$  入口及熱電偶之圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.4 g)及硫酸(98%，300 mL)。使混合物升溫至 80℃ 以便溶解，隨後添加得自於加種聚合之中間物 PS 珠粒(20 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100℃ 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒層；丟棄上清液且用水洗滌珠粒，直至濾液之 pH 值  $>4$ ，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使濕珠粒懸浮於  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，2 L)中且在 37℃ 下振盪 24 小時，隨後藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒。丟棄上清液，且使珠粒懸浮於新的  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$  水溶液(20 wt%，2 L)中並且在 37℃ 下再次振盪 24 小時。藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離

珠粒。隨後依序用水(200 mL)及 70% MeOH (2×150 mL)洗滌該等珠粒並離心，且在 50℃ 下在減壓下乾燥，得到 33.2 g 呈深棕色塊狀之**實例 20** Ca-PSS 樹脂。隨後依序用水(700 mL)、70% EtOH (500 mL)及 100% IPA (200 mL)懸浮該等珠粒並離心，且在 50℃ 下在減壓下乾燥，得到 27.8 g 呈深棕色塊狀之**實例 20** Ca-PSS 樹脂。依序用水(2×2 L)及 70% EtOH (500 mL)及 100% EtOH (500 mL)懸浮該等珠粒之一部分並離心。在減壓(50℃)下乾燥該物質，得到 16.3 g 呈淡棕色粉末狀之**實例 20** Ca-PSS 樹脂：粒度  $d_v(0.1) = 4 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 7 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 12 \mu\text{m}$ ；Ca 鹽 (7.53 wt%，藉由滴定)； $\text{K}^+$ 交換容量 1.4 毫當量/g (根據 BP)；殘餘苯乙烯 0.09 ppm。

#### **實例 21：由加種聚合製備聚苯乙烯磺酸鈣**

[0273] 藉由分散聚合得到中間物聚苯乙烯種子粒子 (4  $\mu\text{m}$ )：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加苯乙烯 (68 mL，依原樣使用)、聚乙烯吡咯啉酮 PVP (6 g，MW 40,000)及 IPA (392 mL)。在 200 rpm 下攪拌混合物且加熱至 70℃ 以獲得完全溶液。30 分鐘之後，將溶解於 IPA (112 mL)中之偶氮二異丁腈(「AIBN」) (0.6 g)添加至該溶液中。在 70℃ 下將混合物攪拌 24 小時，隨後冷卻至 20℃。藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘來分離 PS 種子粒子，丟棄上清液且藉由振盪 15 分鐘使固體懸浮於 EtOH (150 mL)中，並藉由在 5300 G

下離心 10 分鐘來分離固體。在 50℃ 下在減壓下乾燥固體，得到 55.28 g 呈白色粉末狀之種子粒子。粒度  $d_v(0.1) = 2 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.5) = 4 \mu\text{m}$ ； $d_v(0.9) = 6 \mu\text{m}$ 。

[0274] 由加種聚合得到中間物 PS 珠粒：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套莫頓式圓柱形容器中添加 PS 種子粒子(3 g)、十二烷基硫酸鈉水溶液(0.25% (w/w)，300 mL)。將混合物攪拌隔夜(35℃，120 rpm)。隨後，向含有 BPO (1.5 g)、苯乙烯(30 mL)、二乙烯基苯(0.54 g，以苯乙烯計 1.8%) (藉由使 10 g 工業級 DVB 通過 10 g 鹼性鋁土對二乙烯基苯進行純化)之單體-引發劑溶液中添加含有 PS 種子之混合物。在 2000 rpm 下將混合物均質化(IKA 均質器，T50 Digital 型) 30 分鐘。將混合物攪拌隔夜(35℃，120 rpm)以使種子粒子膨脹。藉由光學顯微術監測膨脹。單獨地將 PVP (1.5 g，MW 350,000)溶解於去離子水(150 mL)中且添加至膨脹之種子混合物中。在 400 rpm 下攪拌混合物且加熱至 75℃ 後維持 24 小時，隨後冷卻至 20℃。藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘來分離 PS 珠粒。藉由振盪使固體懸浮於水(200 mL)中 10 分鐘，且藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘加以分離。隨後藉由振盪使固體懸浮於 EtOH ( $2 \times 150 \text{ mL}$ )中 15 分鐘，且藉由在 5300 G 下離心 10 分鐘加以分離，並丟棄上清液。在 50℃ 下在減壓下乾燥固體，得到 16 g 呈白色粉末狀之珠粒粒子。

[0275] 實例 21：向配備有頂置式攪拌器、 $\text{N}_2$  入口及熱電偶之圓底燒瓶中添加硫酸銀(0.32 g)及硫酸(98%，240

mL)。使混合物升溫至 80°C 以便溶解，隨後添加得自於加種聚合之中間物 PS 珠粒(16 g)並攪拌混合物以形成懸浮液。使混合物升溫至 100°C 後維持 3 小時，隨後傾入冰冷 50% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(2 kg)中。隨後用水將混合物稀釋至 5 L 之最終體積且允許靜置隔夜以沈降。丟棄深色上清液，且藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒層；丟棄上清液且用水洗滌珠粒，直至濾液之 pH 值>4，如藉由 pH 值指示條所量測。隨後使濕珠粒懸浮於 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%，1 L)中且在 37°C 下振盪 24 小時，隨後藉由在 3400 G 下離心 10 分鐘來分離珠粒。丟棄上清液，且使珠粒懸浮於新的 Ca(OAc)<sub>2</sub> 水溶液(20 wt%，1 L)中並且在 37°C 下再次振盪 24 小時。藉由在 3400×g 下離心 10 min 來分離珠粒。依序用水(200 mL)、70% EtOH (350 mL)及 100% EtOH (350 mL)懸浮該等珠粒並離心，且在減壓下乾燥。

[0276] 藉由在 150 rpm 下振盪隔夜使物質之一部分(19.5 g)懸浮於水(2000 mL)中，且藉由在 3400 G 下離心 10 min 加以分離。用水(2000 mL)再次洗滌該等珠粒並依序與 70% EtOH (2×250 mL)及 100% EtOH (2×250 mL)一起離心，在 50°C 下在減壓下乾燥，得到呈淡棕色粉末狀之實例 21。Ca 鹽(8.56 wt%，藉由滴定)；殘餘苯乙烯 0.21 ppm。

**實例 22：**用 8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)，≤43 μm 粒度

[0277] 使大約 15 g 英國藥典(BP)等級之 Ionex Ca-PSS (Phaex Polymers, India)沈積於 320 目曬網(43  $\mu\text{m}$  孔徑)上且在軌道振盪器上機械攪拌大約 30 分鐘，並收集過篩之部分(固體 $\leq 43 \mu\text{m}$ ) (大約 3 g)。粒度  $d_v(0.1) = 9 \mu\text{m}$  ;  $d_v(0.5) = 30 \mu\text{m}$  ;  $d_v(0.9) = 60 \mu\text{m}$  ; Ca 鹽(8.69 wt%，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量 1.35 毫當量/g (根據 BP)；殘餘苯乙烯 0.2 ppm。

實例 23：用 8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈉(Ca-PSS)

[0278] 使 Na SPS (8% DVB)於水/山梨醇懸浮液中之大約 20 g 水性懸浮液(Carolina Medical Products)沈積於燒結玻璃漏斗上且用 DI 水洗滌若干次以移除山梨醇，隨後乾燥，得到褐色固體。

實例 24：製備不溶性交聯(2-氟丙烯酸鈣)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物

[0279] 在具有適當攪拌及其他設備之適當尺寸反應器中，藉由分別以約 120:1:1 之莫耳比混合 2-氟丙烯酸甲酯、1,7-辛二烯及二乙烯基苯來製備單體有機相之混合物。添加大約一份過氧化月桂醯作為聚合反應之引發劑。由水、聚乙醇醇、磷酸鹽、氯化鈉及亞硝酸鈉製備穩定水相。在大氣壓下在氮氣下將水相與單體相混合在一起，同時維持溫度在 30℃ 以下。逐漸加熱反應混合物，同時連

續攪拌。在聚合反應開始後，允許反應混合物之溫度升至最高 95°C。

[0280] 聚合反應完畢之後，冷卻反應混合物且移除水相。添加水，攪拌混合物且藉由過濾分離固體物質。隨後用水洗滌固體，產生交聯(2-氟丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。在 90°C 下用過量氫氧化鈉水溶液使(2-氟丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物水解 24 小時，產生(2-氟丙烯酸鈉)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。水解之後，過濾固體且用水洗滌。在室溫下將(2-氟丙烯酸鈉)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物暴露於過量氯化鈣水溶液，產生不溶性交聯(2-氟丙烯酸鈣)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。鈣離子交換之後，用水洗滌產物並乾燥。

**實例 25：**由 30 微米單分散聚苯乙烯珠粒製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0281] 使用實例 7 中所描述之程序，由 20 g 聚苯乙烯珠粒(Amberchrom™ XT30；獲自 Octochemstore.com)製備實例 25，得到呈棕色粉末狀之實例 25 (29.6 g)。粒度： $dv(0.1) = 25 \mu m$ ； $dv(0.5) = 34 \mu m$ ； $dv(0.9) = 48 \mu m$ 。

**實例 26：**用於觸覺測試之程序

[0282] 第 1 號觸覺測試實驗。藉由在 20°C 下在琥珀色瓶中使 2.1 g 乾聚苯乙烯磺酸鹽樹脂粉末(鈣及或鈉形



式)懸浮於 DI 水(15 mL)中來製備觸覺測試樣品。用手將混合物用力振盪 1 min，隨後允許靜置隔夜。在將樣品分配於測試個體前立即使用臺式渦旋混合器將小瓶攪拌大約 20 秒。測試個體在開始前用肥皂及水洗手。將 150  $\mu$ L 觸覺測試樣品分配於一隻手之魚際上，且指導測試個體在兩隻手之魚際之間摩擦測試樣品。測試個體基於以下兩個感覺對其經歷進行分級：砂性(表 1)及黏著性(表 2)。將感覺分級為 1 至 5，其中 1 =無感覺且 5 =強感覺。各樣品之後，測試個體用肥皂及水洗手。

表 1. 第 1 號觸覺測試實驗之砂性資料

實例編號 樹脂識別號	22 1	N/A <sup>1</sup> 2	12 3	11 4	10 5	9 6	4 7	23 8
交聯 粒度(Dv50) 形態	~8% 45 μm 碎片	~8% N/A 碎片	2.2% 76 μm 球體	2.0% 44 μm 球體	1.8% 77 μm 球體	1.6% 75 μm 球體	2.0% 120 μm 球體	~8% 69 μm 碎片
個體識別號	砂性							
個體 1	4	5	4	2	1	3	5	5
個體 2	3	2	2	1	1	2	3	3
個體 3	5	4	2	1	2	2	4	5
個體 4	3	3	3	1	2	2	4	4
個體 5	4	4	1	1	2	1	2	4
個體 6	4	3	3	1	2	2	4	4
個體 7	3	3	1	1	1	1	3	2
個體 8	2	3	2	1	1	2	2	3
個體 9	4	4	4	1	1	1	3	4
個體 10	3	3	2	1	1	2	4	5
個體 11	5	2	1	1	2	2	3	3
個體 12	4	2	1	1	1	2	3	3
個體 13	5	4	3	2	1	1	1	5
個體 14	5	4	2	2	1	1	3	4
個體 15	5	4	2	2	1	1	4	5
個體 16	3	3	2	1	2	1	3	4
個體 17	5	2	2	1	1	2	3	5
個體 18	5	4	3	2	1	2	4	5
平均值	4.0	3.3	2.2	1.3	1.3	1.7	3.2	4.1
標準偏差	1.0	0.9	0.9	0.5	0.5	0.6	0.9	0.9
總計	72	59	40	23	24	30	58	73

<sup>1</sup> RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS , Sanofi-Aventis

表 2. 第 1 號觸覺測試實驗之黏性資料.

實例編號 樹脂識別號	22	N/A <sup>1</sup>	12	11	10	9	4	23
1	1	2	3	4	5	6	7	8
交聯 粒度(Dv50) 形態	~8% 45 μm 碎片	~8% N/A 碎片	2.2% 76 μm 球體	2.0% 44 μm 球體	1.8% 77 μm 球體	1.6% 75 μm 球體	2.0% 120 μm 球體	~8% 69 μm 碎片
個體識別號	黏性							
個體 1	1	1	1	1	1	1	1	1
個體 2	1	1	1	1	1	2	3	1
個體 3	1	2	1	1	2	2	1	1
個體 4	1	1	1	2	1	1	1	1
個體 5	1	1	1	1	1	2	1	1
個體 6	1	1	1	1	1	2	1	1
個體 7	2	1	2	2	3	3	2	2
個體 8	1	1	2	3	4	3	2	1
個體 9	1	1	1	2	3	4	3	1
個體 10	1	2	1	3	2	3	1	2
個體 11	1	1	1	1	1	1	1	1
個體 12	1	1	2	2	1	3	1	2
個體 13	1	1	1	2	3	3	3	1
個體 14	3	2	2	3	2	1	2	3
個體 15	1	1	1	1	5	5	1	1
個體 16	1	1	1	1	1	2	1	1
個體 17	3	2	2	1	2	3	3	3
個體 18	1	1	1	1	3	3	2	2
平均	1.3	1.2	1.3	1.6	2.1	2.4	1.7	1.4
標準偏差	0.7	0.4	0.4	0.8	1.2	1.1	0.8	0.7
總計	23	22	23	29	37	44	30	26

<sup>1</sup> RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS , Sanofi-Aventis

[0283] 第 2 號觸覺測試實驗。藉由在 20°C 下在琥珀色瓶中使 3 g 乾聚苯乙烯磺酸鹽樹脂粉末(鈣及或鈉形式)懸浮於 DI 水(15 mL)中來製備觸覺測試樣品。用手將混合物用力振盪 1 分鐘，隨後允許靜置隔夜。在將樣品分配於測試個體前立即使用臺式渦旋混合器將小瓶攪拌大約 20 秒。測試個體在開始前用肥皂及水洗手。將 150  $\mu$ L 觸覺測試樣品分配於一隻手之魚際上，且指導測試個體在兩隻手之魚際之間摩擦測試樣品。測試個體基於以下兩個感覺對其經歷進行分級：砂性(表 3)及黏性(表 4)。將感覺分級為 1 至 5，其中 1 =低感覺且 5 =高感覺。各樣品之後，測試個體用肥皂及水洗手。

表 3. 得自於第 2 號觸覺測試實驗之砂性資料

實例編號	N/A <sup>1</sup>	4	13	14	15	16	17	18	19	22	25	11
交聯	N/A	2.0%	2.08%	2.5%	4.0%	8.0%	6.5%	2.0%	1.8%	N/A	N/A	2.0%
粒度(Dv50)	N/A	120 μm	13 μm	14 μm	12 μm	11 μm	7 μm	81 μm	N/A	31 μm	N/A	44 μm
形態	碎片	球體	球體	球體	球體	球體	球體	球體	球體	碎片	球體	球體
樹脂識別號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
個體識別號	砂性											
個體 1	5	5	2	3	3	2	1	4	3	4	4	4
個體 2	2	3	1	1	1	2	1	2	3	1	2	1
個體 3	2	1	1	1	2	1	2	1	1	3	2	1
個體 4	4	3	2	3	2	1	2	1	3	1	2	1
個體 5	4	3	1	1	2	2	2	1	3	1	2	2
個體 6	5	3	1	2	2	2	1	1	1	3	1	3
個體 7	4	5	1	1	2	3	1	1	2	3	2	1
個體 8	4	5	1	2	5	3	3	4	2	2	2	2
個體 9	4	2	2	2	1	1	1	1	1	3	3	2
個體 10	4	3	1	3	2	2	3	1	4	1	1	3
個體 11	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2
個體 12	4	3	1	1	2	2	3	1	3	3	3	2
個體 13	5	4	2	2	1	2	3	3	3	4	4	2
平均值	3.8	3.2	1.3	1.8	2.0	1.8	1.8	1.7	2.3	2.3	2.2	2.0
標準偏差	1.0	1.2	0.5	0.8	1.1	0.7	0.9	1.2	1.0	1.2	1.0	0.9
總計	50	42	17	24	26	24	24	22	30	30	29	26

<sup>1</sup> RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis

表 4. 得自於第 2 號觸覺測試實驗之黏性資料

實例編號	N/A <sup>1</sup>	4	13	14	15	16	17	18	19	22	25	11
交聯	N/A	2.0%	2.08%	2.5%	4.0%	8.0%	6.5%	2.0%	1.8%	N/A	N/A	2.0%
粒度(Dv50)	N/A	120 μm	13 μm	14 μm	12 μm	11 μm	7 μm	81 μm	N/A	31 μm	N/A	44 μm
形態	碎片	球體	球體	球體	球體	球體	球體	球體	球體	碎片	球體	球體
樹脂識別號	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
個體識別號	砂性											
個體 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
個體 2	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1	2
個體 3	1	3	3	3	2	1	1	5	2	1	1	2
個體 4	1	4	2	1	1	1	1	2	4	1	2	1
個體 5	1	1	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2
個體 6	1	1	4	3	3	2	4	4	5	1	4	3
個體 7	1	1	2	1	1	1	1	2	2	1	1	1
個體 8	1	1	3	3	1	2	2	2	2	1	3	3
個體 9	1	2	3	2	2	1	2	3	4	1	2	3
個體 10	1	2	3	4	1	1	2	3	4	1	1	2
個體 11	1	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1
個體 12	2	1	2	3	3	2	2	3	2	1	4	3
個體 13	1	2	2	2	1	1	2	3	3	2	1	2
平均值	1.1	1.6	2.3	2.1	1.5	1.2	1.8	2.6	2.7	1.1	1.8	2.0
標準偏差	0.3	0.9	0.8	1.0	0.7	0.4	0.8	1.0	1.2	0.3	1.1	0.8
總計	14	21	30	27	20	16	23	34	35	14	24	26

<sup>1</sup> RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis

**實例 27：聚苯乙烯磺酸鈣樹脂之膨脹比之量測**

[0284] 使用以下程序藉由離心法來量測膨脹比：精確稱取大約 1 g 聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)樹脂於 50 mL 預稱重之離心管中。添加大約 10 至 15 mL 去離子水(或 0.9%生理鹽水溶液)至浸沒樹脂，且振盪最少 30 分鐘。在  $2000\times g$  或  $2500\times g$  之相對離心力(RCF)下離心 30 分鐘且小心地移除上清液。測定濕樣品重量且計算濕樣品重量相對於乾樣品重量之間的比率。Ca-PSS 之膨脹比與 DVB 交聯百分比相關。當 DVB 交聯%在 1.0%以上時，在水中量測之膨脹比相對於在 0.9%生理鹽水中測定者之間無顯著差異(圖 1 及表 1)。

**實例 28：聚苯乙烯磺酸鈣及鈉樹脂之粒度分析**

[0285] 使用 Malvern Mastersizer 2000，藉由雷射繞射來量測粒度。將樣品作為於 DI 水中之懸浮液引入 hydro2000S 取樣器中，必要時進行超音處理以破壞聚集，且允許 5 至 10 分鐘循環以便平衡，隨後量測。結果提供於圖 11 (圖 11)中。

表 5. 在水及 0.9%生理鹽水中之膨脹比比較

CA-PSS 樹脂	在水中之膨脹比 (RCF=2000×g)	在 0.9%生理鹽水 中之膨脹比 (RCF=2000×g)
Phaex SC40，BP 等級；8% DVB 交聯 <sup>1</sup>	2.18	2.26
Phaex SC47，JP 等級；8%交聯 <sup>2</sup>	2.25	2.27
SKK Argamate 89.29%粉末；8%交聯 <sup>3</sup>	2.11	2.11
實例 1；8% DVB 交聯	2.10	2.08
實例 2；4% DVB 交聯	2.92	2.82
實例 3；2% DVB 交聯	4.03	3.72
實例 8；1.12% DVB 交聯	7.87	7.80
實例 7；0.96% DVB 交聯	9.08	8.11

<sup>1</sup>Ca-PSS，英國藥典(BP)等級，由 Phaex Polymers PVT LTD (Maharashtra, India)製造；

<sup>2</sup>Ca-PSS，日本藥典(JP)等級，由 Phaex Polymers PVT LTD (Maharashtra, India)製造；

<sup>3</sup>Ca-PSS，JP 等級，由 Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd. (Japan)製造。

實例 29：用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0286] 中間物聚苯乙烯珠粒(1.8% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套圓柱形容器中添加聚乙烯醇(0.1 kg)、NaCl (1.0 kg)、NaNO<sub>2</sub> (0.02 kg)及水(100 kg)。攪拌混合物且加熱至 85℃ 以溶解固體，隨後冷卻至 25℃。向配備有頂置式攪拌器及 N<sub>2</sub> 入口之單獨容器中添加苯乙烯(14.7 kg)、二乙烯基苯(0.34 kg，80%工業級)及過氧化苯甲醯(0.85 kg，75%，用水穩定)，且攪拌混合物以合併單體與引發劑。隨後將水溶液與單體液體混合成四份(約 25 至 30 L 水溶液，約 5 L 單體)且使用斜葉式鋼攪拌器(600 至 800 RPM)及高速混合器(IKA T-50 Ultra



Turrax, 3000 RPM)均質化。將所得混合物轉移至配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $N_2$  入口之夾套圓柱形容器中，且加熱至  $92^\circ\text{C}$  後維持 16 小時，隨後冷卻至  $45^\circ\text{C}$  以便分離。

[0287] 過濾聚苯乙烯珠粒懸浮液，且使珠粒再懸浮於水(70 kg)中，攪拌並加熱至  $80^\circ\text{C}$  後維持 20 分鐘，隨後過濾。使珠粒再懸浮於 2-丙醇(55 kg)中，攪拌並加熱至  $75^\circ\text{C}$  後維持 20 分鐘，隨後過濾，且在真空下乾燥，得到 11 kg 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒，其不經進一步純化即用於下一步驟中。

[0288] **實例 29**：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $N_2$  入口之夾套圓柱形容器中添加聚苯乙烯珠粒(7 kg)及硫酸(98%，156 kg)。攪拌混合物以形成懸浮液且升溫至  $100^\circ\text{C}$  至  $105^\circ\text{C}$  後維持 16 小時。將深色混合物冷卻至  $45^\circ\text{C}$ ，且緩慢轉移至冷水(90 kg)中。過濾混合物，且在約  $50^\circ\text{C}$  下用水重複洗滌磺化珠粒為漿液，並且過濾，直至流出物含有  $< 0.05 \text{ M}$  硫酸。在  $50^\circ\text{C}$  下用乙酸鈣水溶液(34 kg 水，8.4 kg  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ )洗滌珠粒，攪拌 2 小時，隨後過濾。在  $50^\circ\text{C}$  下用乙酸鈣水溶液(34 kg 水，8.4 kg  $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ )再次洗滌珠粒，攪拌 2 小時並過濾。用水洗滌珠粒，直至流出物中之鈣含量  $< 1000 \text{ ppm}$ 。隨後在真空下乾燥濾餅，得到 12.76 kg 呈棕色固體狀之實例 29。粒度： $d(0.1) = 13 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 29 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 52 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽 8.8 wt% (以乾物質計，藉由滴定)； $\text{K}^+$ 交換容量 1.3 毫當量/g (根據

BP，以乾物質計)；殘餘苯乙烯 <1 ppm；水含量 5.6% (Karl Fisher)；膨脹比 5.7 (以乾物質計)。

**實例 30：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈉 (Na-PSS)

[0289] 向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套式容器中添加 Ag<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 g)及濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (1050 mL)。使混合物升溫至 80℃ 以溶解。添加根據**實例 29**製備之中間物聚苯乙烯珠粒(100 g)且使懸浮液升溫至 100℃ 後維持 4 小時。將混合物冷卻至 60℃，且向混合物中緩慢添加等體積之 30% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 水溶液(1050 mL)，從而保持溫度在 85℃ 以下。隨後過濾混合物。在約 50℃ 下用水重複洗滌此濾餅之一部分(大約 1/3)且過濾為漿液，直至流出物 pH > 4。隨後，在過濾器上用 IPA (2×150 mL)洗滌濾餅。使珠粒懸浮於 NaOH 水溶液(200 mL 水、2 g NaOH)中且攪拌 2 小時，隨後過濾。隨後再次使該物質懸浮於 NaOH 水溶液(200 mL 水、2 g NaOH)中且攪拌 2 小時，隨後過濾。隨後依序用熱水(3×250 mL)、IPA (2×75 mL)及乙醇(50 mL)洗滌該物質。隨後在真空烘箱中在 50℃ 下乾燥該等珠粒，得到 17.2 g 呈棕色固體狀之**實例 30**。Na 鹽 8.9 wt%；在水中之粒度 20-135 μm (可視顯微術)。

**實例 31：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣 (Ca-PSS)

[0290] 在約 50°C 下用水重複洗滌得自**實例 30**之磺化樹脂的一部分(大約 1/3)且過濾為漿液，直至流出物 pH > 4。隨後，在過濾器上用 IPA (2×150 mL)洗滌濾餅。在環境溫度下使該等珠粒懸浮於乙酸鈣水溶液(180 g 水，20 g Ca(OAc)<sub>2</sub>)中，攪拌 2 小時，隨後過濾。在環境溫度下再次使該等珠粒懸浮於乙酸鈣水溶液(180 g 水，20 g Ca(OAc)<sub>2</sub>)，攪拌 2 小時，隨後過濾。用水重複洗滌該等珠粒以移除可溶性鈣。隨後用 IPA (2×75 mL)及乙醇(50 mL)洗滌該等珠粒。隨後在真空烘箱中在 50°C 下乾燥該等珠粒，得到 16.7 g 呈棕色固體狀之**實例 31**。Ca 鹽 7.45 wt%；在水中之粒度 12-94 μm (可視顯微術)。

**實例 32：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0291] 中間物聚苯乙烯珠粒(1.8% DVB)：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之夾套圓柱形容器中添加聚乙烯醇(0.51 kg)、NaCl (5.1 kg)、NaNO<sub>2</sub> (0.10 kg)及水(470 kg)。攪拌混合物且加熱至 75°C 以形成稍微混濁之溶液，隨後冷卻至 25°C。向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及 N<sub>2</sub> 入口之單獨夾套圓柱形容器中添加苯乙烯(75 kg)、二乙烯基苯(1.8 kg，80%工業級)及過氧化苯甲醯(4.3 kg，75%，用水穩定)，且攪拌混合物以合併單體與引發劑。將單體-引發劑混合物添加至含有水溶液之容器中且攪拌 0.5 小時以形成粗粒懸浮液。隨後藉由泵吸此粗粒懸

浮液經由高剪切混合器兩次而將該液體均質化。將所得均質化混合物加熱至 92°C 後維持 5 小時，隨後冷卻至 20°C 至 30°C 以便分離。

[0292] 藉由離心-傾析來分配聚苯乙烯珠粒之懸浮液以移除小粒子並洗滌該等珠粒。藉由過濾或離心來分離最終漿液，且在真空下乾燥，得到 55 kg 呈白色粉末狀之聚苯乙烯珠粒。粒度： $d(0.1) > 5 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = <40 \mu\text{m}$ 。

[0293] **實例 32**：向配備有頂置式攪拌器、熱電偶及  $\text{N}_2$  入口之夾套圓柱形容器中添加聚苯乙烯珠粒(15 kg)及硫酸(98%，345 kg)。攪拌混合物以形成懸浮液，隨後升溫至 100°C 至 105°C 後維持 3.5 至 4 小時。將深色混合物冷卻至 35°C，且用冷水(150 kg)緩慢稀釋。在攪拌式 Neutsche 型過濾器上過濾混合物，且用水洗滌磺化之珠粒。添加乙酸鈣水溶液(180 kg，10 wt%)，將混合物攪拌 2 小時，隨後過濾。添加乙酸鈣水溶液(180 kg，10 wt%)，將混合物攪拌 2 小時，隨後過濾。用水洗滌珠粒。用丙酮洗滌濾餅，隨後在真空下乾燥，得到 25 kg 呈淡棕色粉末狀之**實例 32**。粒度： $d(0.1) = 19 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 35 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 54 \mu\text{m}$ 。Ca 鹽 9.5 wt% (以乾物質計，藉由滴定)；K<sup>+</sup>交換容量 1.5 毫當量/g (根據 BP，以乾物質計)；殘餘苯乙烯 <1 ppm；膨脹比 5.6 (原樣)。

**實例 33**：用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0294] 實例 33 係以 10 kg 規模製備，使用類似於針對實例 32 所描述之方法且進行以下修改：聚合引發劑為過氧基乙基己酸第三丁酯；經由噴射法達成 50 微米之粒度控制(Dv0.5) (參見例如 Dow Chemical, 美國專利第 4,444,961 號)。在磺化及鈣交換之後，經由流化床乾燥器達成 Ca-PSS 之乾燥。粒度(乾)： $d(0.1) = 38$ ； $d(0.5) = 51$ ； $d(0.9) = 62$ 。Ca 鹽 9.7 wt% (藉由滴定)；K+交換容量 1.5 毫當量/g (根據 BP)。

實例 34：用 2.5%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0295] 實例 34 係以 500 g 規模製備，使用類似於針對實例 33 所描述之方法且併入 2.5%二乙烯基苯。粒度： $d(0.1) = 54 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 75 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 104 \mu\text{m}$ 。K+交換容量 1.7 毫當量/g (根據 BP)；膨脹比 3.7。

實例 35：用 1.5%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0296] 實例 35 係以 500 g 規模製備，使用類似於針對實例 33 所描述之方法且併入 1.5%二乙烯基苯。粒度： $d(0.1) = 54 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 78 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 114 \mu\text{m}$ 。K+交換容量 1.4 毫當量/g (根據 BP)；膨脹比 4.5。

實例 36：用 1.6%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣

(Ca-PSS)

[0297] 實例 36 係以 500 g 規模製備，使用類似於針對實例 33 所描述之方法且併入 1.6%二乙烯基苯。粒度： $d(0.1) = 53 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 75 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 106 \mu\text{m}$ 。K+交換容量 1.5 毫當量/g (根據 BP)；膨脹比 4.5。

**實例 37：**用 1.7%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0298] 實例 37 係以 500 g 規模製備，使用類似於針對實例 33 所描述之方法且併入 1.7%二乙烯基苯。粒度： $d(0.1) = 53 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 74 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 105 \mu\text{m}$ 。K+交換容量 1.5 毫當量/g (根據 BP)；膨脹比 4.3。

**實例 38：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0299] 實例 38 係以 500 g 規模製備，使用類似於針對實例 33 所描述之方法且併入 1.8%二乙烯基苯。粒度： $d(0.1) = 51 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) = 77 \mu\text{m}$ ； $d(0.9) = 114 \mu\text{m}$ 。K+交換容量 1.5 毫當量/g (根據 BP)；膨脹比 4.1。

**實例 39：**用 1.8%二乙烯基苯(DVB)製備聚苯乙烯磺酸鈣(Ca-PSS)

[0300] 實例 39 係以 5.6 kg 規模製備，使用類似於針對實例 29 所描述之方法。粒度： $d(0.1) = 30 \mu\text{m}$ ； $d(0.5) =$

56  $\mu\text{m}$  ;  $d(0.9) = 91 \mu\text{m}$  。  $\text{K}^+$ 交換容量 1.4 毫當量 /g (根據 BP) ; 膨脹比 5.1 。

**實例 40 :** 經口懸浮液用粉劑 (POS)「草莓冰沙」風味及稠度 , 無鈉

[0301] 在無懸浮劑之情況下 , 本發明之一些實例在數分鐘內自水中沈降析出 , 從而突出對增黏系統之需要。親水膠體藉由增加黏度而延遲粒子沈降 ; 然而 , 在過高黏度下 , 調配物變得無法飲用。為了測定可飲用液體之最高黏度 , 量測市售液體產品之黏度 (下表 6) 。使用 Brookfield EV-I 黏度計產生資料 , 使用具有測桿 18 之小樣品小量樣品適配器 , 以 60 RPM 開始且視需要降低速度以獲得降低。對於可飲用產品 , 選擇小於 400 cps 之目標黏度 , 類似於以水果為主之混合冰沙。

表 6. 市售液體產品之黏度

產品黏度(cps)*	產品黏度(cps)*
Hershey 之巧克力糖漿	7528
Vermont Maid 糖漿	635
Odwalla 草莓香蕉冰沙	302
Pepto Bismol	195
Syrpalta (經口給與之媒劑)	86
重奶油	18
輕奶油	7

\* 注意 : 熟習此項技術者應理解黏度量測為複雜科學領域 , 且單一數值可能為對該系統之過度簡化。

[0302] 其他準則包括可容易分散約 5 g 聚合物於少於

35 mL 水中之調配物及產生針對預期服用持續時間(大約 5 分鐘)之穩定懸浮液。最後，需要自調配物中消除鈉，此係因為腎衰竭患者忌過量服用此電解液之故。另外，選擇 pH 約 3-3.5 以便與水果為主之調配物的穩定性及風味性質相容。表 7 中由實例 39 製備之組合物達成以上設計考慮，且當添加至約 28 至 30 mL 水中時容易潤濕，並且在短暫而又和緩之混合(在密閉容器中倒置 4 至 5 次)之後懸浮。

表 7. 實例 40 之組合物「草莓冰沙」經口懸浮液用粉末

成分	g/30 mL 懸浮液
四水合檸檬酸鈣	0.049
無水檸檬酸	0.150
三氯蔗糖	0.030
Michaelock N&A 草莓味 2342 號	0.075
甲基纖維素 A4C	0.150
FD&C 紅 3 號(0.1%溶液)	0.430
二氧化鈦	0.060
實例 39	5.00
水	適量至 30 mL (產生 pH 3.41)

實例 41：即用型(RTU)「草莓冰沙」可飲用懸浮液

[0303] 實例 41，實例 40 之即用型變化形式，係由實例 39 藉由在復原調配物中包括防腐劑系統，用苯甲酸(0.030 g)置換無水檸檬酸而製備。此調配物亦不含鈉。

實例 42：即用型(RTU)可匙取調配物，巧克力味，無鈉

[0304] 發現較高黏度調配物會削弱砂感且改良本文中所揭示之一些實例的口感特徵(參見生物學實例 14)。實



例 42 為用巧克力「濃郁」風味主題開發之「基於凝乳/凝膠之可匙取調配物」(表 8)。此調配物亦避免含鈉賦形劑且具有接近中性之 pH 值(5.0)，從而符合調味劑之風味及穩定性要求。

表 8. 實例 42 之組合物，「可匙取」巧克力主題調配物

成分	g/30 mL 懸浮液
四水合檸檬酸鈣	0.003
無水檸檬酸	0.004
三氯蔗糖	0.030
黃原膠	0.165
天然巧克力味 37620 號	0.120
山梨酸	0.015
實例 39	5.00
水	25 g (產生 pH 5.0)

實例 43：即用型(RTU)「可匙取」調配物，草莓味，無鈉

[0305] 實例 43 係應用實例 40 至 42 及生物實例 14 中所描述之原則製備，得到水果主題之較低 pH 值可匙取調配物(表 9)。

表 9. 實例 43 之組合物，「可匙取」草莓味無鈉調配物

成分	g/30 mL 懸浮液
四水合檸檬酸鈣	0.042
無水檸檬酸	0.130
三氯蔗糖	0.030
黃原膠	0.135
Michaelock N&A 草莓味 2342 號	0.075
FD&C 紅 3 號(0.1%溶液)	0.430
二氧化鈦	0.060
苯甲酸	0.025
實例 39	5.00
水	25 g (產生 pH 3.3)

實例 44：可嚼錠劑調配物，檸檬味

[0306] 藉由首先確定適用於可嚼劑型之錠劑硬度來設計可嚼錠劑：錠劑必須足夠硬以便在處理及運輸全程中固持在一起，同時仍維持咀嚼質感。相應地，量測若干種市售可嚼 OTC 產品之硬度(表 10)，此後設定大約 9 至 15 kp 之錠劑硬度目標。

表 10. OTC 可嚼錠劑之硬度

產品	硬度(kp)
Tums Kids Antacid	7.4
Tums Smoothies	10.4
Spectravite Senior Chewable	11.9
Tums Regular	12.4
Centrum Children’s Chewable Vitamins	12.9
CVS Children’s Complete Chewable Vitamins	15.7
Flintstones Chewable Vitamins with Iron	16.4

[0307] 除活性成分以外，可嚼錠劑主要(而非排他性地)包含錠劑黏合劑，因此在試驗製錠練習中研究多種錠劑黏合劑。此等包括直接壓製乳糖(Supertab 11SD-DSM)、直接壓製甘露醇(Pearlitol 100SD-Roquette)、蔗糖(Di-Pac-Domino)、澱粉羥基乙酸鈉一體式藥劑(ProSolv Easytab SP-JRS)及基於甘露醇之一體式藥劑(ProSolv ODT G2-JRS)。以達成高百分比為目標來研究藥物負荷。在以上所列出之許多黏合劑系統中對實例 39 進行迭代篩選，且以可嚼錠劑形式達成大約 30%負荷。基於 3 g 總錠劑重量產生錠劑，每個錠劑含 900 mg 實例 39。將摻合物裝載至 25 mm 直徑錠劑模中，且使用 Carver 液壓手動壓機(3912 型)壓製摻合物達 15,000 磅之最大力，以得到錠

劑。

[0308] ProSolv Easytab SP 具有極其類似於白堊之口感且不予考慮，而 ProSolv ODT G2 及 Pearlitol 100SD 具有類似之滑潤口感且得以推進。再研究活性成分負荷，且在 41.66%藥物負荷不能得到足夠硬之錠劑時，33.3%之負荷為可接受的。接下來，測定錠劑之甜/酸性質。由於三氯蔗糖及檸檬酸已被證明為懸浮液調配物中之有效配對，故在兩種黏合劑系統(Pearlitol 100SD w/添加劑及 ProSolv ODT G2)中不同濃度之此等物質。最終三氯蔗糖濃度 0.15%及檸檬酸 1.5%提供所要甜/酸平衡。最後，在兩種主要基質黏合劑系統中篩選調味劑候選物，且包括水果味主題，諸如檸檬、柑橘、混合漿果、草莓及潘趣飲料。將此等物質併入模擬(賦形劑)基質中，以 0.25%起始，且視情況上下調節。當並行比較最終模擬(賦形劑)調味劑系統(Pearlitol 100 SD 與添加劑及 ProSolv)時，顯而易見 Pearlitol (基於甘露醇之)系統總體上具有較佳口感，且選擇為較佳系統。此調配物實例 44 示於以下表 11 中。

表 11. 實例 44 之組合物，可嚼錠劑調配物

成分	基於甘露醇之調配物 g/100 g
實例 39	33.33
膠體二氧化矽，NF-M-5P	0.85
三氯蔗糖 NF	0.15
硬脂酸鎂 NF	1.35
交聯羧甲纖維素鈉，NF Ac-DI-Sol SD-711 NF	2.80
Avicel CE-15	5.30
無水檸檬酸	1.50
天然柑橘味 SC356177 號	0.45
甘露醇，USP Pearlitol 100 SD	54.27

實例 45：即用型(RTU)「冰沙」可飲用懸浮液，柑橘及香草味

[0309] 使用實例 40 及實例 41 中所描述之程序及原理將實例 37 調配成柑橘味及香草味即用型可飲用「冰沙」。兩種調配物均不含鈉。

表 12. 實例 45 之組合物，柑橘味及香草味可飲用「冰沙」

成分	柑橘調配物 (g/30 mL 懸浮液)	香草調配物 (g/30 mL 懸浮液)
四水合檸檬酸鈣	0.149	0.066
苯甲酸	0.030	--
山梨酸	--	0.015
無水檸檬酸	0.150	0.004
三氯蔗糖	0.030	0.030
Natural Orange WONF FV7466	0.150	--
SuperVan Art 香草 VM36	--	0.150
甲基纖維素 A4C	0.165	0.165
二氧化鈦	--	0.120
實例 37	5.624	5.624
水	25.72	25.68

實例 46：經口懸浮液用粉末(POS)，「冰沙」稠度，柑橘味

及香草味，無鈉

[0310] 使用實例 40 中所描述之程序及原理將實例 37 調配成柑橘味及香草味經口懸浮液用粉末。兩種調配物均不含鈉，且在添加至 1 盎司水並短暫攪拌後復原成具有基於水果之「冰沙」之稠度的可飲用懸浮液。

表 13. 實例 46 之組合物，經口懸浮液用粉末，柑橘味及香草味

成分	柑橘調配物(g/30 mL 懸浮液)	香草調配物(g/30 mL 懸浮液)
四水合檸檬酸鈣	0.149	0.066
無水檸檬酸	0.150	0.013
三氯蔗糖	0.030	0.030
人造柑橘味粉末 FV653	0.150	--
香草精粉末	--	0.060
甲基纖維素 A4C	0.165	0.165
二氧化鈦	--	0.120
實例 37 (包括 11.1%水(KF))	5.624	5.624

實例 47：「可匙取」調配物，柑橘味及香草味，無鈉

[0311] 使用實例 42 及實例 43 中所描述之程序及原理將實例 37 調配成即用型「可匙取」柑橘味及香草味調配物。兩種調配物均不含鈉，且其組成說明於表 14 中。

表 14. 實例 47 之組合物，RTU 柑橘味及香草味「可匙取」懸浮液

成分	柑橘配方(g/30 mL 懸浮液)	香草配方(g/30 mL 懸浮液)
四水合檸檬酸鈣	0.149	0.066
苯甲酸	0.030	--
山梨酸	--	0.015
無水檸檬酸	0.150	0.004
三氯蔗糖	0.030	0.030
天然柑橘 WONF FV7466	0.150	--
SuperVan Art 香草 VM36	--	0.150
黃原膠 CP	0.210	0.180
二氧化鈦	--	0.120
實例 37 (包括 11.1%水(KF))	5.624	5.624
水	25.0	25.0

生物學實例 1：製備活體內動物研究用小鼠

[0312] 研究準備：將約 25 至 35 公克之雄性 CD-1 小鼠 (Charles River) 用於此等研究。在到達後，允許動物在標準籠中適應標準食物，隨後開始研究。飲食適應開始當天獲得體重且將小鼠置於代謝籠中。該等動物在研究期間隨意進食。向小鼠提供正常粉末狀食物或以指定百分比混入粉末狀食物中之研究化合物持續 48 小時(以確保研究飲食通過 GI 之長度且動物達到「穩定狀態」)。將動物置於代謝籠中後及每 24 小時記錄食物及水量測值直至研究完畢。適應 48 小時之後，24 小時收集期開始。將潔淨收集管置於籠子上。在收集時段期間向小鼠提供其指定研究飲食。在此 24 小時時段結束時收集尿液及糞便。再次對食物及水進行稱重以確定該研究時段內所消耗之量。

[0313] 樣品處理及分析：將尿液及糞便直接收集至置於代謝架上之預稱重之管中。在收集時，封蓋尿液管且

對尿液進行稱重。隨後將尿液吸移至一對 96 孔培養板中，其中向各培養板中添加 0.2 ml 各尿液樣品。對一個培養板進行酸化(每個樣品 20  $\mu$ l 6 N HCl)。將培養板冷凍儲存直至分析。自代謝籠中移除糞便，將廣口瓶封蓋，記錄濕重，隨後將樣品冷凍約 3 至 4 小時。隨後在凍乾器上將糞便乾燥至少 3 天，隨後獲取乾重且計算糞便流體含量。藉由微波電漿-原子發射光譜法(MP-AES)或離子層析法(IC)分析糞便及尿液之離子含量。

## 生物學實例 2：製備活體內動物研究用大鼠

[0314] 研究準備：將雄性 SD (Charles River)大鼠(約 200 至 250 g)用於此等研究。在到達後允許動物在標準籠中適應標準食物至少 2 天，隨後開始研究。置於代謝籠中前一天，獲得體重且在約 1:00 pm 開始(以確保研究飲食通過 GI 之長度)經由 J 形餵食器向大鼠提供正常粉末狀食物或含研究化合物之粉末狀食物。研究當天，在約 3:30 pm 將大鼠轉移至代謝籠中，在其中向其提供其指定研究飲食持續 16 小時。獲得食物及水之皮重，隨後將動物置於籠子中。約 16 小時後收集尿液及糞便。再次對食物及水進行稱重以確定該研究時段內所消耗之量。

[0315] 食物調配：稱出食物粉料(標準啮齒動物食物，2018C)於混合碗中且置於立式混合器(KitchenAid)上。稱出 PSS 且添加至食物中直至達到所要最終濃度(以重量計含 2%至 8%聚合物之食物)。設定混合器以低速攪

拌至少 10 分鐘，以便使該聚合物均勻分配在食物中。隨後將食物轉移至有標籤之拉鏈鎖儲存袋中。

[0316] 樣品處理及分析：將尿液直接收集於預稱重之置於代謝架上之尿液收集器內的 50 ml 錐形管中。在收集時，封蓋尿液管且對尿液進行稱重。隨後將尿液吸移至一對 96 孔培養板中，其中向各培養板中添加 0.5 ml 各尿液樣品。對一個培養板進行酸化(每個樣品 50  $\mu$ l 6 N HCl)。兩個培養板於同一天提交生物分析(或置於 -20°C 冷凍器中)。將糞便自代謝收集器中轉移至預稱重之封蓋廣口瓶中，記錄濕重，隨後將樣品冷凍約 3 至 4 小時。在凍乾器上將糞便乾燥至少 3 天，隨後獲取乾重且計算糞便流體含量。隨後將糞便置於均質器上且研磨成細粉。對於各樣品，稱出兩個等分試樣。稱取 500 mg 於 50 ml 錐形管中且稱取 50 mg 於 EP 管中。藉由 MP-AES 或 IC 分析糞便及尿液之離子含量。

**生物學實例 3：給與 Ca-PSS 後對大鼠之糞便鉀濃度的效應**

[0317] 使用生物學實例 2 中所描述之方法，向大鼠給與以 4%或 8% wt/wt 摻入食物中之 Ca-PSS。此等聚合物具有不同的交聯程度(2%、4%及 8% DVB 交聯)。在此實驗中，給與以 8% wt/wt 摻入飲食中之 Ca-PSS 的所有大鼠均具有顯著 K 排洩增加。當該聚合物以 8% wt/wt 存在於食物中時最高糞便 K 見於飼餵 2% DVB 交聯聚合物之



群組中。此增加顯著高於針對作為 8% wt/wt 摻合物於食物中以類似方式給與之其他聚合物所觀測者(圖 2)。

**生物學實例 4：**給與實例 4、實例 5、實例 6、Ca-PSS 及 BP 後對小鼠之鉀排洩的效應

[0318] 使用生物學實例 1 中所描述之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物(標準 2018 食物)中之 Ca-PSS (亦即，式(I)之聚合物或其醫藥學上可接受之鹽)。該等聚合物具有不同的交聯程度：2% DVB (實例 4)；4% DVB (實例 5)；8% DVB (實例 6)；且使用 Ca-PSS BP (具有 8% DVB 交聯之 Ca-PSS BP)作為對照。給與以 8% wt/wt 摻入飲食中之 Ca-PSS 的所有小鼠均具有顯著 K 排洩增加。最高 K 分泌水準見於 2% DVB 物質下(實例 4、圖 3)。

**生物學實例 5：**給與實例 4、實例 6、實例 9 及實例 10 後對小鼠之鉀排洩的效應

[0319] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之 Ca-PSS (亦即，式(I)之聚合物或其醫藥學上可接受之鹽)。測試製品包括以下：媒劑(2018 食物)；具有 2% DVB 交聯之 200 至 400 目 Ca-PSS (實例 4)；具有 8% DVB 交聯之 200 至 400 目 Ca-PSS (實例 6)、具有 1.6% DVB 交聯之 Ca-PSS 聚合物(實例 9)及具有 1.8% DVB 交聯之 Ca-PSS 物質(實例 10)。給與飲食中具有 8% wt/wtCa-PSS 的所有小鼠均具有顯著 K 排洩增加。最

高 K 分泌濃度見於具有 2%或更低 DVB 交聯程度之聚合物 (圖 4)。與媒劑或 8% DVB (實例 6)相比，在 1.6%、1.8% 及 2% DVB (實例 9、10 及 4)之情況下，糞便中之 K 濃度顯著較高。

**生物學實例 6：**給與實例 10、Na-PSS USP 及/或 CA-PSS BP 後對小鼠之糞便鉀濃度的效應

[0320] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之 Na-PSS USP、Ca-PSS BP 及實例 10。服用 Ca-PSS BP 或實例 10 之動物的糞便鉀顯著增加，其中最高糞便鉀見於實例 10 (圖 5)。

**生物學實例 7：**給與實例 10 後對小鼠之糞便及尿液磷酸鹽濃度的效應

[0321] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 4%及 8% wt/wt 摻入食物中之 Na-PSS USP 及實例 10。以 8% w/w 存在於食物中時，服用 Na-PSS USP 或實例 10 之動物的糞便鉀顯著增加，但僅實例 10 在以 4% wt/wt 存在於食物中時顯示顯著增加。另外，當此等測試製品以 8% wt/wt 存在於食物中時，相對於 Na-PSS USP，飼餵實例 10 之小鼠的糞便中存在顯著更多之 K (圖 6)。另外，用以 8% wt/wt 摻入食物中之實例 10 治療的群組與同樣給與 Na-PSS 之小鼠相比具有較高糞便磷酸鹽濃度，且與用 Na-PSS 或媒劑治療之群組相比具有較低尿液磷酸鹽濃度(圖

13)。

**生物學實例 8：**給與實例 10 後對小鼠之糞便鉀濃度的效應

[0322] 使用生物學實例 1 中之方法，對小鼠飼餵以 2%、4%、6% 及 8% wt/wt 之增加量摻入食物中之實例 10。向對照組飼餵標準啮齒動物食物 (Harlan Teklad 2018)。在向食物中添加實例 10 之情況下，糞便鉀含量存在劑量依賴性增加，其中最高糞便鉀見於 8% wt/wt 群組中(圖 7)。

**生物學實例 9：**給與實例 10、實例 13 及實例 18 後對小鼠之糞便鉀濃度的效應

[0323] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之 Ca-PSS。測試製品包括實例 10、實例 13 及實例 18；實例 6 充當對照。對於實例 32、實例 35 及實例 41，與實例 6 相比，糞便中之  $K^+$  濃度顯著較高(圖 8)。

**生物學實例 10：**給與實例 20 及實例 21 後對小鼠之糞便鉀濃度的效應

[0324] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之 Ca-PSS。測試製品包括作為對照之 Ca-PSS BP 以及實例 20 及實例 21，所有製品均以 8%

wt/wt 摻入食物中(圖 9)。最高糞便鉀濃度見於實例 21。

**生物學實例 11：**給與實例 30 及實例 31 後對小鼠之鉀輸出的效應

[0325] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之樹脂。測試製品群組包括 Na-PSS USP (美國藥典等級；Purolite, Inc.)、Ca-PSS BP (英國藥典等級；Purolite, Inc.)、實例 30 及實例 31。給與 Na-PSS USP 及實例 30 之群組具有顯著較低之糞便離子輸出，且具有約 8 mg/24 h 之平均 K<sup>+</sup>輸出。Ca-PSS BP 顯示 15 mg/24 h 之平均 K<sup>+</sup>輸出。實例 31 在此實例中具有最高 K<sup>+</sup>輸出 23 mg/24 h。實例 30 及實例 31 係由同一批磺化樹脂製備，且僅在鹽形式方面不同(圖 14)。

**生物學實例 12：**給與實例 32 及實例 33 後對小鼠之糞便鉀及磷濃度以及尿液鈉及鉀濃度的效應

[0326] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之樹脂。測試製品群組包括媒劑(無任何藥物之正常食物)、Na-PSS USP、實例 32 及實例 33。與 Na-PSS USP 相比，實例 32 及實例 33 均產生 1)顯著較高量之糞便鉀；2)顯著較高量之糞便磷；及 3)顯著較低量之尿液鈉及鉀(圖 15 及圖 16)。

**生物學實例 13：**給與實例 34、實例 36、實例 37 及實例

### 37 後對小鼠之糞便輸出的效應

[0327] 使用生物學實例 1 中之方法，向小鼠給與以 8% wt/wt 摻入食物中之樹脂。測試製品群組包括 Na-PSS USP、實例 34、實例 36、實例 37 及實例 38。所有實例之糞便鉀輸出相對於 Na-PSS USP 均顯著升高，而實例 36、實例 37 及實例 38 產生比實例 34 高之糞便鉀(圖 13)。

**生物學實例 14：**用於評估實例 29 及其調配物在健康個體中之口味及口感的總體使用者接受度的 I 期隨機化研究

[0328] 本研究之主要目標在於評估實例 29 之不同經口調配物與參考調配物(Resonium A；聚苯乙烯磺酸鈉[Na PSS]，Sanofi-Aventis)相比之總體接受度以及特定屬性、口味及口感之接受度。此為用於在健康個體中評估實例 29 之不同經口調配物之口味的單中心隨機化交叉研究。就診 1 為開放標記，且就診 2 對於方案 E 至 I 為單盲且對於最後測試之方案 J 為開放標記。調配物方案示於表 15 中，且包括對黏度(藉由改變黃原膠之量)及風味(香草、檸檬及薄荷)之系統性研究。

[0329] 篩選個體以包括在本研究中多達 28 天，隨後給藥。在投與第一方案前一晚(第-1 天)大約 21:00 將合格個體錄入團體中，且在最後一次口味測試後離開或留在現場直至初次品嘗後大約 24 小時，視何種情況對個體最方便而定。

表 15. 用於生物學實例 14 之調配物

方案	描述	調配物
A	根據患者說明書在水中復原之 Resonium A (3 mL-4 mL 水/g)	Resonium A 含有糖精(甜味劑)及香草精(調味劑)
B	與糖精及香草精一起復原(在水中)之實例 29	與方案 A 相同之賦形劑及等效之調配物
C	實例 29 懸浮液調配物，香草味	含有實例 29 (16.5%)、香草精(0.17%)、對羥基苯甲酸甲酯(0.18%)、對羥基苯甲酸丙酯(0.02%)、三氯蔗糖粉末(0.02%)及黃原膠(0.67%)之基於水之懸浮液
D	實例 29 膠狀調配物，香草味	與方案 C 相同，但黃原膠以 1.00% 存在
E	實例 29 膠狀調配物，香草味	與方案 D 相同
F	實例 29 膠狀調配物，檸檬味	與方案 D 相同，但用 N&A 柑橘味粉末(Flavor Producers，產品號 M680957M)置換香草精
G	實例 29 膠狀調配物，冬青留蘭香味	等效於方案 D，但用冬青留蘭香(FL Emul. N & A WS) (Sensient，產品號 SN2000016303)置換香草精
H	實例 29 懸浮液低黏度調配物，檸檬酸乳味	與方案 F 相同，但黃原膠以 0.37% 存在
I	實例 29 中等黏度調配物，檸檬味	與方案 F 相同，但黃原膠以 0.67% 存在
J	實例 29 復原調配物，檸檬味	與方案 B 相同，但用 N&A 柑橘味粉末(Flavor Producers，產品號 M680957M)置換香草精

[0330] 在兩次就診內進行口味測試。在第 1 次就診期間，各個體使用拉丁方格設計以隨機順序接受 1 g 方案 A、B、C 及 D 中之每一者。各方案作為 4 至 6 mL 調配物投與，且各個體品嚐所有 4 種方案。在第 2 次就診期間，各個體接受大約 5 mL 方案 E、F、G、H、I 及 J 中之每一者。所有調配物均經口投與。使用由 Sensory Research Ltd (Cork, Ireland)設計之調查表來評估口味。該調查表要求個體根據 9 點量表(自 1-完全不喜歡至 9-非常喜歡)對

若干參數(包括氣味、甜度、風味、口感/質感及砂性)之接受度以及總體接受度進行分級。

[0331] 對篩選或基線資料未進行正式統計測試。對於第 1 次就診及第 2 次就診，單獨藉由方案彙總得自於口味測試之結果的資料(平均值、中值、SD、CV (%)、最小值、最大值及 N)。亦分別藉由第 1 次就診及第 2 次就診之方案彙總分配至口味調查表上之接受度類別之各等級的個體的數目及百分比。在總體接受度方面具有最高中值評分之調配物被視為具有最可接受之口味概況及口感的調配物。

[0332] 第 1 次就診. 方案 A (Resonium A)在口味評估中一貫為效能最差之調配物，說明實例 29 及實例 29 之調配物提供優於 Resonium A 之接受度(表 16)。對於第 1 次就診，儘管方案 D (藉由香草精調味之「膠狀調配物」)具有最高總體中值評分，方案 C (藉由香草精調味之懸浮液調配物)產生類似之結果(表 16)。決定在第 2 次就診時再評估方案 D，包括風味變化。

表 16. 得自於第 1 次就診之口味測試結果

方案	中值評分(平均值)					
	氣味	甜度	風味	口感/質感	砂性	總體
方案 A	5.0 (5.5)	5.0 (5.9)	5.0 (5.4)	3.0 (3.4)	3.0 (2.8)	4.0 (4.3)
方案 B	5.5 (6.1)	6.0 (6.1)	5.5 (5.6)	4.5 (4.9)	3.5 (4.3)	5.0 (5.1)
方案 C	7.0 (7.0)	7.0 (7.0)	7.0 (6.6)	6.0 (5.4)	5.5 (5.9)	6.0 (6.2)
方案 D	7.5 (7.2)	7.0 (6.5)	7.0 (6.1)	6.0 (5.3)	6.0 (6.3)	7.0 (6.2)

每項評估之最高分以粗體顯示

[0333] 第 2 次就診. 方案 E (香草味膠狀調配物，與方案 D 相同)在總體口味評估中具有聯合最高中值評分及最高平均評分以及在大部分其他口味評估中具有最高評分(表 17)。方案 F 提供類似於方案 E 之反應但砂性評分較高。方案 E、F 及 G 均為膠狀調配物，用於研究不同的風味選擇：分別為香草、檸檬及冬青留蘭香。香草及檸檬具有相同中值風味評分，其中香草評分在個體間更具一致性，表明此為較佳風味。冬青留蘭香具有最低中值風味評分。方案 F、H、I 及 J 為具有不同黏度與相同檸檬風味之調配物。方案 F (膠狀調配物；1%黃原膠)與其他檸檬調配物相比具有最高中值評分，從而證實得自於第 1 次就診評估之結果(亦即，「膠狀」調配物為較佳濃度)(表 17)。

[0334] 在口味評估之所有態樣中，實例 29 之效能一貫優於 Resonium A。膠狀調配物為較佳黏度，且香草(藉由香草精調味)及檸檬之風味相當；然而，香草(藉由香草精調味)之評分一貫高於檸檬，表明其為較佳風味。

表 17. 得自於第 2 次就診之口味測試結果

方案	中值評分(平均值)					
	氣味	甜度	口味	口感/質感	砂性	總體
方案 E	<b>7.0 (6.9)</b>	<b>7.0 (7.0)</b>	<b>7.0 (6.9)</b>	<b>7.0 (6.5)</b>	6.0 (6.2)	<b>7.0 (6.8)</b>
方案 F	6.5 (6.4)	7.0 (6.8)	7.0 (6.5)	6.5 (6.4)	<b>6.5 (6.3)</b>	<b>7.0 (6.4)</b>
方案 G	5.0 (5.5)	6.0 (5.5)	6.0 (5.4)	5.0 (5.3)	5.5 (5.7)	5.0 (5.3)
方案 H	6.0 (5.7)	6.5 (6.1)	6.0 (5.9)	6.0 (5.8)	5.5 (5.7)	6.0 (5.7)
方案 I	6.0 (5.9)	6.0 (6.2)	6.0 (6.1)	6.0 (5.8)	5.0 (5.7)	6.0 (6.0)
方案 J	5.0 (4.9)	5.5 (5.2)	4.5 (4.6)	4.0 (4.1)	4.0 (4.0)	4.0 (4.1)

每項評估之最高評分以粗體顯示且最低評分呈斜體形式



### 等效方案

[0335] 熟習此項技術者僅使用常規實驗即能認識到或能够確定本文中特定描述之特定實施例的許多等效方案。該等等效方案意欲涵蓋在以下申請專利範圍之範疇內。

201628631

## 發明摘要

※申請案號：104143161

※申請日：104 年 12 月 22 日

※IPC 分類：

A61K  $\frac{31}{795}$  (2006.01)

C08L  $\frac{25}{68}$  (2006.01)

A61P  $\frac{31}{2}$  (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療高血鉀症之組合物及方法

Compositions and methods for treating hyperkalemia

### 【中文】

本發明係關於藉由投與具有低交聯之陽離子交換聚合物之醫藥組合物以便改良鉀排洩及獲得有益物理性質以增加患者順應性來移除鉀或治療高血鉀症的組合物及方法。

### 【英文】

The present invention is directed to compositions and methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of cation exchange polymers with low crosslinking for improved potassium excretion and for beneficial physical properties to increase patient compliance.

【代表圖】

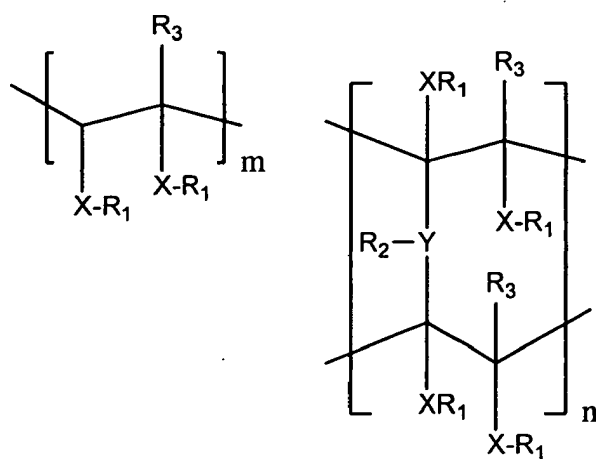
【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

.....

.....

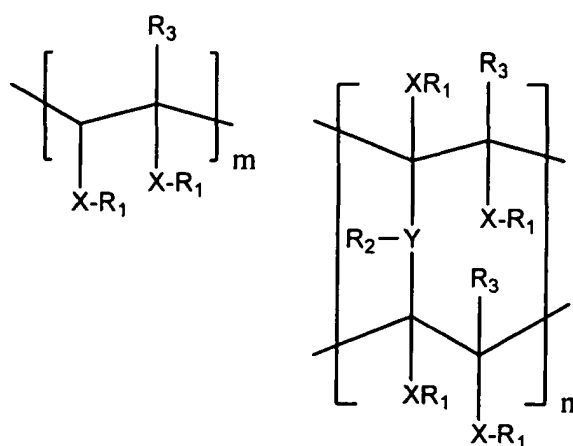
【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式 I



(I)

# 申請專利範圍

1. 一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 ( $C_1-C_6$ ) 烷基及經取代或未經取代之 ( $C_6-C_{18}$ ) 芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 ( $C_1-C_6$ ) 烷基及經取代或未經取代之 ( $C_6-C_{18}$ ) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

2. 如申請專利範圍第 1 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

3. 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

4. 如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

5. 如申請專利範圍第 1 項至第 4 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

6. 如申請專利範圍第 1 項至第 5 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

7. 如申請專利範圍第 1 項至第 6 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

8. 如申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_3$  為 H。

9.如申請專利範圍第 1 項至第 6 項及第 8 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

10.如申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

11.如申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

12.如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

13.如申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

14.如申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物進一步包含具有約 5  $\mu m$  至約 130  $\mu m$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子。

15.如申請專利範圍第 14 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 80  $\mu m$  至約 130  $\mu m$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

16.如申請專利範圍第 14 項或第 15 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 90  $\mu m$  至約 120  $\mu m$  之

間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

17.如申請專利範圍第 14 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $40\ \mu\text{m}$  至約  $70\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

18.如申請專利範圍第 14 項或第 17 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $50\ \mu\text{m}$  至約  $60\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

19.如申請專利範圍第 14 項至第 18 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $60\ \mu\text{m}$  至約  $90\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

20.如申請專利範圍第 14 項至第 19 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $70\ \mu\text{m}$  至約  $80\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

21.如申請專利範圍第 14 項至第 18 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $20\ \mu\text{m}$  至約  $50\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

22.如申請專利範圍第 14 項至第 18 項及第 21 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $30\ \mu\text{m}$  至約  $40\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

23.如申請專利範圍第 14 項至第 22 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $20\ \mu\text{m}$  至約  $70\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

24.如申請專利範圍第 14 項至第 23 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $30\ \mu\text{m}$  至約

60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

25.如申請專利範圍第 14 項至第 22 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 30  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

26.如申請專利範圍第 14 項至第 22 項及第 25 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

27.如申請專利範圍第 1 項至第 26 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

28.如申請專利範圍第 1 項至第 27 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

29.如申請專利範圍第 1 項至第 28 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

30.如申請專利範圍第 1 項至第 29 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

31.如申請專利範圍第 1 項至第 30 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

32.如申請專利範圍第 1 項至第 31 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感



評分。

33.如申請專利範圍第 1 項至第 32 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 3% 之交聯。

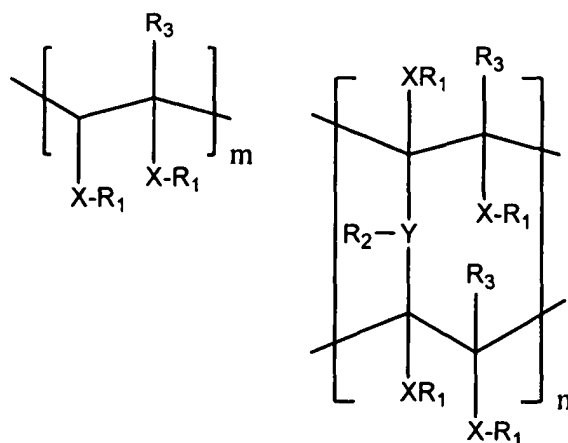
34.如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 $\pm 20\%$ 。

35.如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

36.如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 $\pm 5\%$ 。

37.如申請專利範圍第 1 項至第 33 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於 1.8% 之交聯。

38.一種具有式 (I) 之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ -

C<sub>18</sub>)芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基及經取代或未經取代之(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 130 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

39.如申請專利範圍第 38 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

40.如申請專利範圍第 38 項或第 39 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

41.如申請專利範圍第 38 項至第 40 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

42.如申請專利範圍第 38 項至第 41 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

43.如申請專利範圍第 38 項至第 42 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

44.如申請專利範圍第 38 項至第 43 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當 XR<sub>1</sub> 連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且 R<sub>1</sub> 為 H。

45.如申請專利範圍第 38 項至第 44 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 R<sub>3</sub> 為 H。

46.如申請專利範圍第 38 項至第 43 項及第 45 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

47.如申請專利範圍第 38 項至第 46 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

48.如申請專利範圍第 38 項至第 47 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

49.如申請專利範圍第 38 項至第 48 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

50.如申請專利範圍第 38 項至第 49 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 80  $\mu m$  至約 130  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

51.如申請專利範圍第 38 項至第 50 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 90  $\mu m$  至約 120  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

52.如申請專利範圍第 38 項至第 49 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 40  $\mu m$  至約 70  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

53.如申請專利範圍第 38 項至第 49 項及第 52 項中任

一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 50  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

54.如申請專利範圍第 38 項至第 53 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

55.如申請專利範圍第 38 項至第 54 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

56.如申請專利範圍第 38 項至第 53 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

57.如申請專利範圍第 38 項至第 53 項及第 56 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

58.如申請專利範圍第 38 項至第 57 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

59.如申請專利範圍第 38 項至第 58 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

60.如申請專利範圍第 38 項至第 57 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 30  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

61.如申請專利範圍第 38 項至第 57 項及第 60 項中任

一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

62.如申請專利範圍第 38 項至第 61 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

63.如申請專利範圍第 38 項至第 62 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

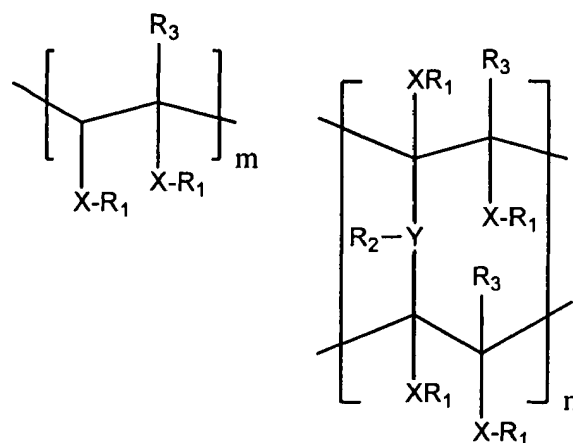
64.如申請專利範圍第 38 項至第 63 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

65.如申請專利範圍第 38 項至第 64 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

66.如申請專利範圍第 38 項至第 65 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

67.如申請專利範圍第 38 項至第 66 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

68.一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 ( $C_1-C_6$ ) 烷基及經取代或未經取代之 ( $C_6-C_{18}$ ) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 25  $\mu m$  至約 125  $\mu m$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂  $\pm 10\%$ 。

69. 如申請專利範圍第 68 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

70. 如申請專利範圍第 68 項或第 69 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

71. 如申請專利範圍第 68 項至第 70 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

72. 如申請專利範圍第 68 項至第 71 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

73. 如申請專利範圍第 68 項至第 72 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

74. 如申請專利範圍第 68 項至第 73 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

75. 如申請專利範圍第 68 項至第 74 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_3$  為 H。

76. 如申請專利範圍第 68 項至第 73 項及第 75 項中任



一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

77.如申請專利範圍第 68 項至第 76 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

78.如申請專利範圍第 68 項至第 77 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

79.如申請專利範圍第 68 項至第 78 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

80.如申請專利範圍第 68 項至第 79 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 80  $\mu m$  至約 130  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

81.如申請專利範圍第 68 項至第 80 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 90  $\mu m$  至約 120  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

82.如申請專利範圍第 68 項至第 81 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 60  $\mu m$  至約 90  $\mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.5)$ 。

83.如申請專利範圍第 68 項至第 82 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 70  $\mu m$  至約

80  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

84.如申請專利範圍第 68 項至第 83 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

85.如申請專利範圍第 68 項至第 84 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

86.如申請專利範圍第 68 項至第 85 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

87.如申請專利範圍第 68 項至第 86 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

88.如申請專利範圍第 68 項至第 87 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

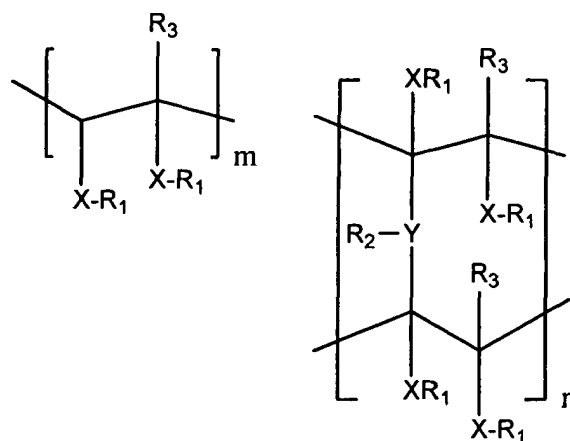
89.如申請專利範圍第 68 項至第 88 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

90.如申請專利範圍第 68 項至第 89 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

91.如申請專利範圍第 68 項至第 90 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口

感評分。

92. 一種具有式 (I) 之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、經取代或未經取代之 ( $C_6$ - $C_{18}$ ) 芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、經取代或未經取代之 ( $C_6$ - $C_{18}$ ) 芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之 ( $C_1$ - $C_6$ ) 烷基、經取代或未經取代之 ( $C_6$ - $C_{18}$ ) 芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、

-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5 μm 至約 70 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

93. 如申請專利範圍第 92 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

94. 如申請專利範圍第 92 項或第 93 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

95. 如申請專利範圍第 92 項至第 94 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

96. 如申請專利範圍第 92 項至第 95 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

97. 如申請專利範圍第 92 項至第 96 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

98. 如申請專利範圍第 92 項至第 97 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當 XR<sub>1</sub> 連接於經 Y 取代之碳原子

時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

99.如申請專利範圍第 92 項至第 98 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_3$  為 H。

100.如申請專利範圍第 92 項至第 97 項及第 99 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

101.如申請專利範圍第 92 項至第 100 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

102.如申請專利範圍第 92 項至第 101 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

103.如申請專利範圍第 92 項至第 102 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

104.如申請專利範圍第 92 項至第 103 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 40  $\mu m$  至約 70  $\mu m$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

105.如申請專利範圍第 92 項至第 104 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 50  $\mu m$  至約 60  $\mu m$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

106.如申請專利範圍第 92 項至第 105 項中任一項之

交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

107.如申請專利範圍第 92 項至第 106 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

108.如申請專利範圍第 92 項至第 107 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 25  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

109.如申請專利範圍第 92 項至第 108 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

110.如申請專利範圍第 92 項至第 109 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

111.如申請專利範圍第 92 項至第 110 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

112.如申請專利範圍第 92 項至第 111 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

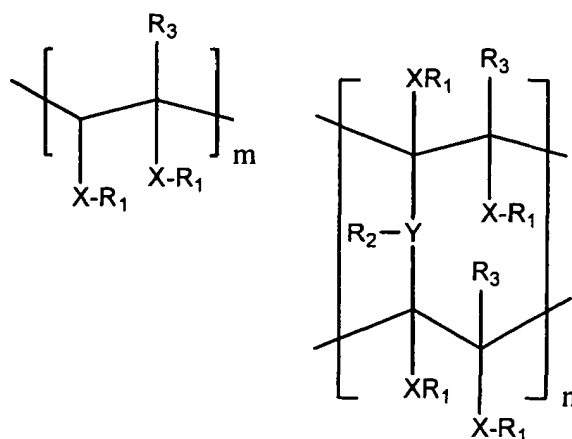
113.如申請專利範圍第 92 項至第 112 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

114.如申請專利範圍第 92 項至第 113 項中任一項之

交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

115.如申請專利範圍第 92 項至第 114 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

116.一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、

-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>3</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基及經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 20 μm 至約 130 μm 之中值直徑的實質上呈球形之粒子，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂 ±10%。

117. 如申請專利範圍第 116 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

118. 如申請專利範圍第 116 項或第 117 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

119. 如申請專利範圍第 116 項至第 118 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

120. 如申請專利範圍第 116 項至第 119 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。



121.如申請專利範圍第 116 項至第 120 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

122.如申請專利範圍第 116 項至第 121 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

123.如申請專利範圍第 116 項至第 122 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_3$  為 H。

124.如申請專利範圍第 116 項至第 121 項及第 123 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

125.如申請專利範圍第 116 項至第 124 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

126.如申請專利範圍第 116 項至第 125 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

127.如申請專利範圍第 116 項至第 126 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

128.如申請專利範圍第 116 項至第 127 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $80\ \mu m$  至約  $130\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

129.如申請專利範圍第 116 項至第 128 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 90  $\mu\text{m}$  至約 120  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

130.如申請專利範圍第 116 項至第 129 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

131.如申請專利範圍第 116 項至第 130 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

132.如申請專利範圍第 116 項至第 131 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

133.如申請專利範圍第 116 項至第 132 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

134.如申請專利範圍第 116 項至第 133 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

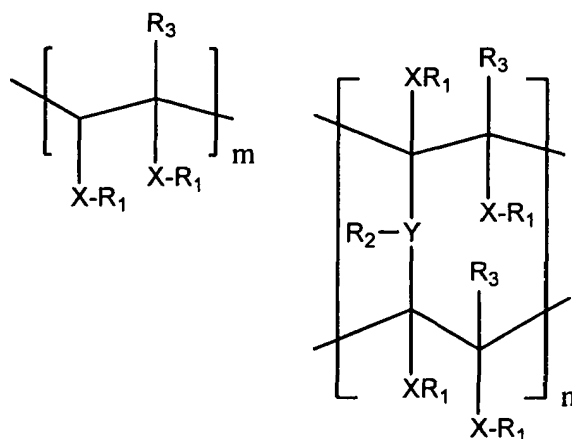
135.如申請專利範圍第 116 項至第 134 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

136.如申請專利範圍第 116 項至第 135 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

137.如申請專利範圍第 116 項至第 136 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

138.如申請專利範圍第 116 項至第 137 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

139.一種具有式(I)之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $\text{R}_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  芳基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$  及  $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{OH}$ ；

各  $\text{R}_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$

芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5  $\mu m$  至約 70  $\mu m$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂  $\pm 10\%$ 。

140. 如申請專利範圍第 139 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

141. 如申請專利範圍第 139 項或第 140 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

142. 如申請專利範圍第 139 項至第 141 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

143. 如申請專利範圍第 139 項至第 142 項中任一項之

交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

144.如申請專利範圍第 139 項至第 143 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

145.如申請專利範圍第 139 項至第 144 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

146.如申請專利範圍第 139 項至第 145 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_3$  為 H。

147.如申請專利範圍第 139 項至第 144 項及第 146 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

148.如申請專利範圍第 139 項至第 147 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

149.如申請專利範圍第 139 項至第 148 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

150.如申請專利範圍第 139 項至第 149 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

151.如申請專利範圍第 139 項至第 150 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 40  $\mu m$  至約

70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

152.如申請專利範圍第 139 項至第 151 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 50  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

153.如申請專利範圍第 139 項至第 152 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

154.如申請專利範圍第 139 項至第 153 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

155.如申請專利範圍第 139 項至第 154 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 25  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

156.如申請專利範圍第 139 項至第 155 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

157.如申請專利範圍第 139 項至第 156 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

158.如申請專利範圍第 139 項至第 157 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

159.如申請專利範圍第 139 項至第 158 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量

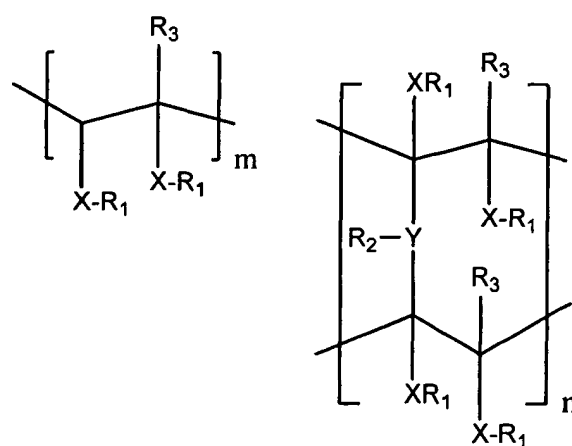
至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

160.如申請專利範圍第 139 項至第 159 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.0 之口感評分。

161.如申請專利範圍第 139 項至第 160 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

162.如申請專利範圍第 139 項至第 161 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

163.一種具有式 (I) 之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、  
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OH})_3$

及  $\text{-NHS(O)}_2\text{OH}$  ；

各  $\text{R}_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基、經取代或未經取代之  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  芳基、 $\text{-S(O)}_2\text{OH}$ 、 $\text{-OS(O)}_2\text{OH}$ 、 $\text{-C(O)OH}$ 、 $\text{-PO(OH)}_2$ 、 $\text{-OP(OH)}_3$  及  $\text{-NHS(O)}_2\text{OH}$  ；

各  $\text{R}_3$  為 H ；

各 X 不存在或為經取代或未經取代之  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  芳基 ；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(\text{C}_6\text{-C}_{18})$  芳基 ； 且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1 ； 且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 20  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂  $\pm 10\%$ 。

164. 如申請專利範圍第 163 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

165. 如申請專利範圍第 163 項或第 164 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

166. 如申請專利範圍第 163 項至第 165 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

167. 如申請專利範圍第 163 項至第 166 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

168. 如申請專利範圍第 163 項至第 167 項中任一項之



交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

169.如申請專利範圍第 163 項至第 168 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

170.如申請專利範圍第 163 項至第 168 項之交聯鉀結合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

171.如申請專利範圍第 163 項至第 170 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

172.如申請專利範圍第 163 項至第 171 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

173.如申請專利範圍第 163 項至第 172 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

174.如申請專利範圍第 163 項至第 173 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $80\ \mu m$  至約  $130\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

175.如申請專利範圍第 163 項至第 174 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $90\ \mu m$  至約  $120\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

176.如申請專利範圍第 163 項至第 175 項中任一項之

交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

177.如申請專利範圍第 163 項至第 176 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

178.如申請專利範圍第 163 項至第 177 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

179.如申請專利範圍第 163 項至第 178 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

180.如申請專利範圍第 163 項至第 179 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

181.如申請專利範圍第 163 項至第 180 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

182.如申請專利範圍第 163 項至第 181 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

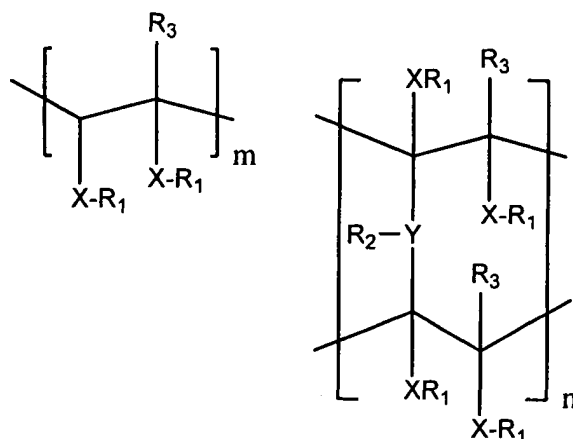
183.如申請專利範圍第 163 項至第 182 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

184.如申請專利範圍第 163 項至第 183 項中任一項之

交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

185.如申請專利範圍第 163 項至第 184 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

186.一種具有式 (I) 之結構的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



(I)

或其醫藥學上可接受之鹽，

其中：

各 R<sub>1</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、  
-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、-OP(OH)<sub>3</sub>  
及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各 R<sub>2</sub> 係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代  
或未經取代之 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、經取代或未經取代之 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)  
芳基、-S(O)<sub>2</sub>OH、-OS(O)<sub>2</sub>OH、-C(O)OH、-PO(OH)<sub>2</sub>、  
-OP(OH)<sub>3</sub> 及 -NHS(O)<sub>2</sub>OH；

各  $R_3$  為 H；

各 X 不存在或為經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之  $(C_1-C_6)$  烷基及經取代或未經取代之  $(C_6-C_{18})$  芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物包含具有約 5  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8% 之交聯，其中術語約意謂  $\pm 10\%$ 。

187. 如申請專利範圍第 186 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

188. 如申請專利範圍第 186 項或第 187 項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

189. 如申請專利範圍第 186 項至第 188 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

190. 如申請專利範圍第 186 項至第 189 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 Y 為苯基。

191. 如申請專利範圍第 186 項至第 190 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中 X 不存在或為苯基。

192. 如申請專利範圍第 186 項至第 191 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

193. 如申請專利範圍第 186 項至第 191 項之交聯鉀結

合聚合物，其中  $R_1$  及  $R_2$  各自獨立地為 H 或  $-S(O)_2OH$ 。

194.如申請專利範圍第 186 項至第 193 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

195.如申請專利範圍第 186 項至第 194 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

196.如申請專利範圍第 186 項至第 195 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

197.如申請專利範圍第 186 項至第 196 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $40\ \mu m$  至約  $70\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

198.如申請專利範圍第 186 項至第 197 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $50\ \mu m$  至約  $60\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.9)$ 。

199.如申請專利範圍第 186 項至第 198 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $20\ \mu m$  至約  $50\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.5)$ 。

200.如申請專利範圍第 186 項至第 199 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $30\ \mu m$  至約  $40\ \mu m$  之間的平均粒度  $Dv(0.5)$ 。

201.如申請專利範圍第 186 項至第 200 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $5\ \mu\text{m}$  至約  $25\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

202.如申請專利範圍第 186 項至第 201 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $6\ \mu\text{m}$  至約  $23\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

203.如申請專利範圍第 186 項至第 202 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

204.如申請專利範圍第 186 項至第 203 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

205.如申請專利範圍第 186 項至第 204 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

206.如申請專利範圍第 186 項至第 205 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

207.如申請專利範圍第 186 項至第 206 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

208.如申請專利範圍第 186 項至第 207 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

209.一種醫藥組合物，其包含如申請專利範圍第 1 項至第 208 項中任一項之交聯鉀結合聚合物及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

210.一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交聯，且其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子且實質上不含內毒素。

211.如申請專利範圍第 210 項之組合物，其中該等實質上呈球形之粒子當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

212.如申請專利範圍第 211 項之組合物，其中該中值直徑為約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$ 。

213.如申請專利範圍第 211 項或第 212 項之組合物，其中該等粒子具有約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

214.如申請專利範圍第 211 項至第 213 項中任一項之組合物，其中該中值直徑為約 75  $\mu\text{m}$ 。

215.如申請專利範圍第 211 項或第 212 項之組合物，其中該中值直徑為約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$ 。

216.如申請專利範圍第 215 項之組合物，其中該中值直徑為約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$ 。

217.如申請專利範圍第 215 項或第 216 項之組合物，

其中該中值直徑為約 35  $\mu\text{m}$ 。

218.如申請專利範圍第 210 項至第 217 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 3%之交聯。

219.如申請專利範圍第 210 項至第 218 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 20\%$ 。

220.如申請專利範圍第 210 項至第 218 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

221.如申請專利範圍第 210 項至第 218 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 5\%$ 。

222.如申請專利範圍第 210 項至第 218 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於 1.8%之交聯。

223.如申請專利範圍第 210 項至第 222 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

224.如申請專利範圍第 210 項至第 223 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

225.一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比及小於 5%之交



聯。

226.如申請專利範圍第 225 項之組合物，其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子。

227.如申請專利範圍第 226 項之組合物，其中該等實質上呈球形之粒子當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

228.如申請專利範圍第 227 項之組合物，其中該中值直徑為約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$ 。

229.如申請專利範圍第 227 項或第 228 項之組合物，其中該等粒子具有約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

230.如申請專利範圍第 227 項至第 229 項中任一項之組合物，其中該中值直徑為約 75  $\mu\text{m}$ 。

231.如申請專利範圍第 227 項或第 228 項之組合物，其中該中值直徑為約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$ 。

232.如申請專利範圍第 231 項之組合物，其中該中值直徑為約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$ 。

233.如申請專利範圍第 231 項或第 232 項之組合物，其中該中值直徑為約 35  $\mu\text{m}$ 。

234.如申請專利範圍第 225 項至第 233 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 3%之交聯。

235.如申請專利範圍第 225 項至第 234 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 20\%$ 。

236.如申請專利範圍第 225 項至第 234 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

237.如申請專利範圍第 225 項至第 234 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 5\%$ 。

238.如申請專利範圍第 225 項至第 234 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於 1.8%之交聯。

239.如申請專利範圍第 225 項至第 238 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

240.如申請專利範圍第 225 項至第 239 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

241.一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯及約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

242.如申請專利範圍第 241 項之組合物，其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子。

243.如申請專利範圍第 242 項之組合物，其中該等實質上呈球形之粒子當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

244.如申請專利範圍第 243 項之組合物，其中該中值

直徑為約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$ 。

245.如申請專利範圍第 243 項或第 244 項之組合物，其中該等粒子具有約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之中值直徑。

246.如申請專利範圍第 243 項至第 245 項中任一項之組合物，其中該中值直徑為約 75  $\mu\text{m}$ 。

247.如申請專利範圍第 243 項或第 244 項之組合物，其中該中值直徑為約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$ 。

248.如申請專利範圍第 247 項之組合物，其中該中值直徑為約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$ 。

249.如申請專利範圍第 247 項或第 248 項之組合物，其中該中值直徑為約 35  $\mu\text{m}$ 。

250.如申請專利範圍第 241 項至第 249 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

251.如申請專利範圍第 241 項至第 250 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

252.如申請專利範圍第 231 項至第 251 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

253.一種醫藥組合物，其包含具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量的交聯鉀結合聚合物的鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。

254.如申請專利範圍第 253 項之組合物，其中該聚合物包含實質上呈球形之粒子。

255.如申請專利範圍第 254 項之組合物，其中該等實質上呈球形之粒子當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $120\ \mu\text{m}$  之中值直徑。

256.如申請專利範圍第 255 項之組合物，其中該中值直徑為約  $60\ \mu\text{m}$  至約  $90\ \mu\text{m}$ 。

257.如申請專利範圍第 255 項或第 256 項之組合物，其中該中值直徑為約  $70\ \mu\text{m}$  至約  $80\ \mu\text{m}$ 。

258.如申請專利範圍第 255 項至第 257 項中任一項之組合物，其中該中值直徑為約  $75\ \mu\text{m}$ 。

259.如申請專利範圍第 255 項或第 256 項之組合物，其中該中值直徑為約  $20\ \mu\text{m}$  至約  $50\ \mu\text{m}$ 。

260.如申請專利範圍第 259 項之組合物，其中該中值直徑為約  $30\ \mu\text{m}$  至約  $40\ \mu\text{m}$ 。

261.如申請專利範圍第 259 項或第 260 項之組合物，其中該中值直徑為約  $35\ \mu\text{m}$ 。

262.如申請專利範圍第 253 項至第 261 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 2%之交聯。

263.如申請專利範圍第 253 項至第 262 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

264.如申請專利範圍第 253 項至第 263 項中任一項之

組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

265.如申請專利範圍第 253 項至第 264 項中任一項之組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

266.一種醫藥組合物，其包含交聯鉀結合聚合物之鈣鹽及醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑，其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯且其中當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時中值直徑為約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$ 。

267.如申請專利範圍第 266 項之組合物，其中該組合物一旦膨脹後包含 3 至 5 公克水/公克聚合物。

268.如申請專利範圍第 210 項至第 267 項中任一項之組合物，其中該聚合物為苯乙烯聚合物。

269.如申請專利範圍第 210 項至第 268 項中任一項之組合物，其中該聚合物係與二乙烯基苯交聯。

270.如申請專利範圍第 269 項之組合物，其中該二乙烯基苯為二乙烯基苯磺酸鹽。

271.如申請專利範圍第 210 項至第 270 項中任一項之組合物，其中該聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。

272.如申請專利範圍第 210 項至第 271 項中任一項之組合物，其中該組合物進一步實質上具有作為磷酸鹽結合劑之活性。

273.如申請專利範圍第 272 項之組合物，其中該聚合物具有增加個體之糞便磷輸出的能力。

274.如申請專利範圍第 272 項之組合物，其中該聚合

物具有減少個體之尿液磷輸出的能力。

275.一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，其包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物之鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物至少包含一種單體及一種交聯劑，該交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳%至約 3 莫耳%且其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯。

276.如申請專利範圍第 275 項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%至約 2.0 莫耳%。

277.如申請專利範圍第 276 項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%至約 1.6 莫耳%。

278.如申請專利範圍第 275 項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%。

279.如申請專利範圍第 275 項至第 278 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑為二乙烯基苯磺酸鹽。

280.如申請專利範圍第 275 項至第 279 項中任一項之方法，其中該至少一種單體為苯乙烯磺酸鹽。

281.如申請專利範圍第 275 項至第 280 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。

282.如申請專利範圍第 275 項至第 281 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

283.如申請專利範圍第 275 項至第 282 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物進一步包含實質上呈球形之粒子，當該等粒子呈其鈣鹽形式且在水中膨脹時，其具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $120\ \mu\text{m}$  之中值直徑。

284.如申請專利範圍第 283 項之方法，其中該中值直徑為約  $60\ \mu\text{m}$  至約  $90\ \mu\text{m}$ 。

285.如申請專利範圍第 283 項或第 284 項之方法，其中該中值直徑為約  $70\ \mu\text{m}$  至約  $80\ \mu\text{m}$ 。

286.如申請專利範圍第 283 項至第 285 項中任一項之方法，其中該中值直徑為約  $75\ \mu\text{m}$ 。

287.如申請專利範圍第 283 項或第 284 項之方法，其中該中值直徑為約  $20\ \mu\text{m}$  至約  $50\ \mu\text{m}$ 。

288.如申請專利範圍第 287 項之方法，其中該中值直徑為約  $30\ \mu\text{m}$  至約  $40\ \mu\text{m}$ 。

289.如申請專利範圍第 287 項或第 288 項之方法，其中該中值直徑為約  $35\ \mu\text{m}$ 。

290.如申請專利範圍第 275 項至第 289 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

291.如申請專利範圍第 275 項至第 290 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

292.如申請專利範圍第 275 項至第 291 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量

/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

293.如申請專利範圍第 275 項至第 292 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 2%之交聯。

294.如申請專利範圍第 275 項至第 292 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

295.如申請專利範圍第 275 項至第 294 項中任一項之方法，其中該患者正經歷高血鉀症。

296.如申請專利範圍第 275 項至第 295 項中任一項之方法，其中該患者為人類。

297.一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，其包括向該患者投與交聯鉀結合聚合物之鈣鹽或其鹽，其中該鉀結合聚合物至少包含一種單體及一種交聯劑，其中該鉀結合聚合物包含具有約  $1\ \mu\text{m}$  至約  $25\ \mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子，且其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯。

298.如申請專利範圍第 297 項之方法，其中該中值直徑為約  $10\ \mu\text{m}$  至約  $20\ \mu\text{m}$ 。

299.如申請專利範圍第 297 項或第 298 項之方法，其中該中值直徑為約  $15\ \mu\text{m}$ 。

300.如申請專利範圍第 297 項至第 299 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。



301.如申請專利範圍第 297 項至第 300 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

302.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳%至約 11 莫耳%。

303.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳%至約 7 莫耳%。

304.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1 莫耳%至約 3 莫耳%。

305.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%至約 2.0 莫耳%。

306.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%至約 1.6 莫耳%。

307.如申請專利範圍第 297 項至第 301 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑構成該鉀結合聚合物之約 1.5 莫耳%。

308.如申請專利範圍第 297 項至第 307 項中任一項之方法，其中該至少一種交聯劑為二乙烯基苯磺酸鹽。

309.如申請專利範圍第 297 項至第 308 項中任一項之

方法，其中該至少一種單體為苯乙烯磺酸鹽。

310.如申請專利範圍第 297 項至第 309 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物為交聯聚苯乙烯磺酸鹽。

311.如申請專利範圍第 297 項至第 310 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

312.如申請專利範圍第 297 項至第 311 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

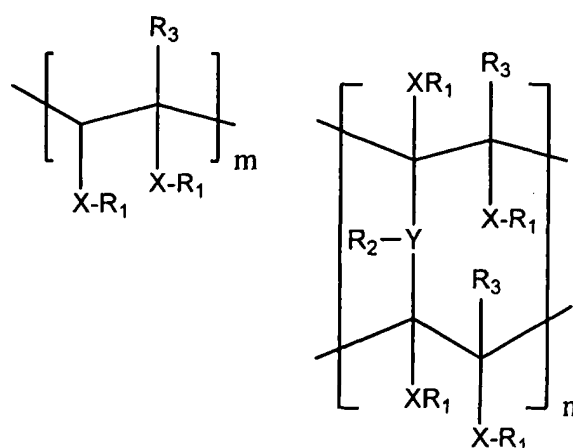
313.如申請專利範圍第 297 項至第 312 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 2%之交聯。

314.如申請專利範圍第 297 項至第 312 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

315.如申請專利範圍第 297 項至第 314 項中任一項之方法，其中該患者正經歷高血鉀症。

316.如申請專利範圍第 297 項至第 315 項中任一項之方法，其中該患者為人類。

317.一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，其包括向該患者投與鉀結合聚合物之鈣鹽或其鹽，其中該交聯鉀結合聚合物具有式(I)之結構：



(I)

其中：

各  $R_1$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_2$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各  $R_3$  係獨立地選自由以下各項組成之群：H、鹵素、經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基、經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基、 $-S(O)_2OH$ 、 $-OS(O)_2OH$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-OP(OH)_3$  及  $-NHS(O)_2OH$ ；

各 X 不存在或獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之( $C_1$ - $C_6$ )烷基及經取代或未經取代之( $C_6$ - $C_{18}$ )芳基；

各 Y 係獨立地選自由以下各項組成之群：經取代或未經取代之 ( $C_1-C_6$ ) 烷基及經取代或未經取代之 ( $C_6-C_{18}$ ) 芳基；且

m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

318. 如申請專利範圍第 317 項之方法，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

319. 如申請專利範圍第 317 項或第 318 項之方法，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

320. 如申請專利範圍第 317 項至第 319 項中任一項之方法，其中該 m 與 n 之比為約 68:1。

321. 如申請專利範圍第 317 項至第 320 項中任一項之方法，其中 Y 為苯基。

322. 如申請專利範圍第 317 項至第 321 項中任一項之方法，其中 X 不存在或為苯基。

323. 如申請專利範圍第 317 項至第 322 項中任一項之方法，其中當  $XR_1$  連接於經 Y 取代之碳原子時 X 不存在且  $R_1$  為 H。

324. 如申請專利範圍第 317 項至第 323 項中任一項之方法，其中  $R_1$  及  $R_2$  為  $-S(O)_2OH$ 。

325. 如申請專利範圍第 317 項至第 324 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

326.如申請專利範圍第 317 項至第 325 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

327.如申請專利範圍第 317 項至第 326 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物進一步包含具有約 1  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子。

328.如申請專利範圍第 327 項之方法，其中該中值直徑為約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$ 。

329.如申請專利範圍第 327 項或第 328 項之方法，其中該中值直徑為約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$ 。

330.如申請專利範圍第 327 項至第 329 項中任一項之方法，其中該中值直徑為約 75  $\mu\text{m}$ 。

331.如申請專利範圍第 327 項之方法，其中該中值直徑為約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$ 。

332.如申請專利範圍第 327 項或第 331 項之方法，其中該中值直徑為約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$ 。

333.如申請專利範圍第 327 項、第 331 項及第 332 項中任一項之方法，其中該中值直徑為約 35  $\mu\text{m}$ 。

334.如申請專利範圍第 317 項至第 333 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

335.如申請專利範圍第 317 項至第 334 項中任一項之方法，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

336.如申請專利範圍第 317 項至第 335 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

337.如申請專利範圍第 317 項至第 336 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 2%之交聯。

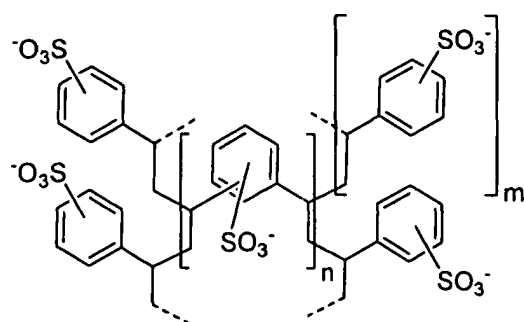
338.如申請專利範圍第 317 項至第 337 項中任一項之方法，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

339.如申請專利範圍第 317 項至第 338 項中任一項之方法，其中該患者正經歷高血鉀症。

340.如申請專利範圍第 317 項至第 339 項中任一項之方法，其中該患者為人類。

341.一種用於自顯示高血鉀症之臨床徵象或疑似患有高血鉀症之患者的胃腸道中移除鉀的方法，其包括向該患者投與如申請專利範圍第 1 項、第 38 項、第 68 項、第 92 項、第 116 項、第 139 項、第 163 項及第 186 項之交聯鉀結合聚合物或其鹽。

342.一種具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中  $m$  與  $n$  之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5% 之交聯。

343.如申請專利範圍第 342 項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $m$  與  $n$  之比為約 70:1 至約 50:1。

344.如申請專利範圍第 342 項或第 343 項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $m$  與  $n$  之比為約 70:1 至約 60:1。

345.如申請專利範圍第 342 項至第 344 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $m$  與  $n$  之比為約 68:1。

346.如申請專利範圍第 342 項至第 345 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

347.如申請專利範圍第 342 項至第 346 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

348.如申請專利範圍第 342 項至第 347 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

349.如申請專利範圍第 342 項至第 347 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

350.如申請專利範圍第 342 項至第 349 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物進一步包含具有約  $5\ \mu\text{m}$  至約  $130\ \mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子。

351.如申請專利範圍第 350 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $80\ \mu\text{m}$  至約  $130\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

352.如申請專利範圍第 350 項或第 351 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $90\ \mu\text{m}$  至約  $120\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

353.如申請專利範圍第 350 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $40\ \mu\text{m}$  至約  $70\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

354.如申請專利範圍第 350 項或第 353 項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $50\ \mu\text{m}$  至約  $60\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

355.如申請專利範圍第 350 項至第 354 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $60\ \mu\text{m}$  至約  $90\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

356.如申請專利範圍第 350 項至第 355 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $70\ \mu\text{m}$  至約  $80\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

357.如申請專利範圍第 350 項至第 354 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約  $20\ \mu\text{m}$  至約  $50\ \mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。



358.如申請專利範圍第 350 項至第 354 項及第 357 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

359.如申請專利範圍第 350 項至第 358 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

360.如申請專利範圍第 350 項至第 359 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

361.如申請專利範圍第 350 項至第 358 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 30  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

362.如申請專利範圍第 350 項至第 358 項及第 361 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

363.如申請專利範圍第 342 項至第 362 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

364.如申請專利範圍第 342 項至第 363 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

365.如申請專利範圍第 342 項至第 364 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

366.如申請專利範圍第 342 項至第 365 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

367.如申請專利範圍第 342 項至第 366 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

368.如申請專利範圍第 342 項至第 367 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

369.如申請專利範圍第 342 項至第 368 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 3%之交聯。

370.如申請專利範圍第 342 項至第 368 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 20\%$ 。

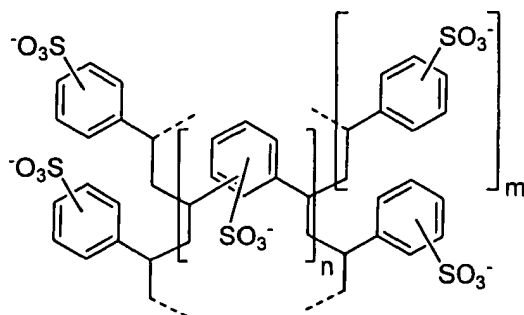
371.如申請專利範圍第 342 項至第 368 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

372.如申請專利範圍第 342 項至第 368 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 5\%$ 。

373.如申請專利範圍第 342 項至第 368 項中任一項之交聯鉀結合聚合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於 1.8%之交聯。

374.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 86.5%至約 91%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

ii)約 2.0%至約 3.0%四水合檸檬酸鈣；

iii)約 2.0%至約 3.0%無水檸檬酸；

iv)約 0.1%至約 1.0%三氯蔗糖；

v)約 2.0%至約 3.0%人造柑橘味粉末；及

vi)約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C。

375.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 86.5%至約 91%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其醫藥學上可接受之鹽；

ii)約 2.0%至約 3.0%四水合檸檬酸鈣；

iii)約 2.0%至約 3.0%無水檸檬酸；

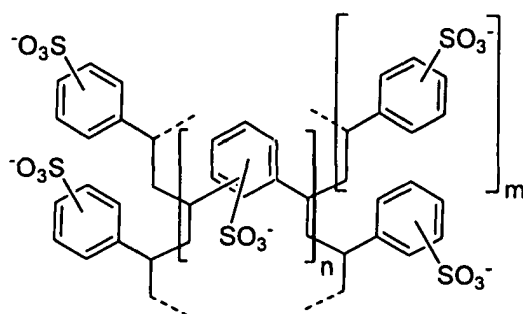
iv)約 0.1%至約 1%三氯蔗糖；

v)約 2.0%至約 3.0%人造柑橘味粉末；及

vi)約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C。

376.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 89%至約 94.5%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

ii)約 0.6%至約 1.6%四水合檸檬酸鈣；

iii)約 0.02%至約 0.5%無水檸檬酸；

iv)約 0.1%至約 1%三氯蔗糖；

v)約 0.6%至約 1.6%香草精粉末；

vi)約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C；及

vii)約 1.6%至約 2.6%二氧化鈦。

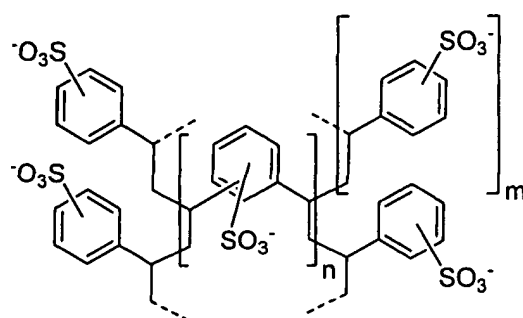
377.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 89%至約 94.5%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其醫藥學上可接受之鹽；

- ii)約 0.6%至約 1.6%四水合檸檬酸鈣；
- iii)約 0.02%至約 0.5%無水檸檬酸；
- iv)約 0.1%至約 1%三氯蔗糖；
- v)約 0.6%至約 1.6%香草精粉末；
- vi)約 2.5%至約 3.5%甲基纖維素 A4C；及
- vii)約 1.6%至約 2.6%二氧化鈦。

378.一種醫藥組合物，其包含：

- i)約 10%至約 26%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交聯；

- ii)約 0.1%至約 1.0%四水合檸檬酸鈣；
- iii)約 0.015%至約 0.15%苯甲酸；
- iv)約 0.1%至約 1%無水檸檬酸；
- v)約 0.015%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi)約 0.1%至約 1.0%天然柑橘 WONF FV7466；

vii)約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；及

viii)約 73.7%至約 85.57%水。

379.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 10%至約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其醫藥學上可接受之鹽；

ii)約 0.1%至約 1.0%四水合檸檬酸鈣；

iii)約 0.015%至約 0.15%苯甲酸；

iv)約 0.1%至約 1%無水檸檬酸；

v)約 0.015%至約 0.15%三氯蔗糖；

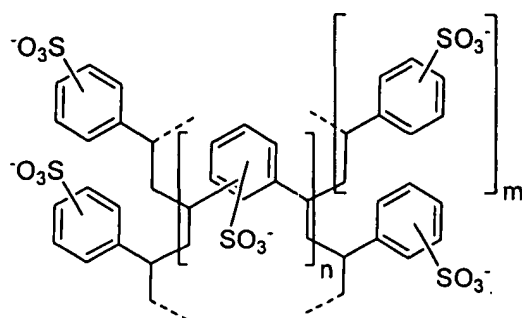
vi)約 0.1%至約 1.0%天然柑橘 WONF FV7466；

vii)約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；及

viii)約 73.7%至約 85.57%水。

380.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 10%至約 26%具有以下結構之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽：



或其醫藥學上可接受之鹽，

其中 m 與 n 之莫耳比為約 120:1 至約 40:1；且

其中該交聯鉀結合聚合物之特徵在於小於 5%之交

聯；

- ii)約 0.01%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣；
- iii)約 0.01%至約 0.1%山梨酸；
- iv)約 0.001%至約 0.1%無水檸檬酸；
- v)約 0.05%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi)約 0.1%至約 1.0% SuperVan art 香草 VM36；
- vii)約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；
- viii)約 0.1%至約 1.0%二氧化鈦；及
- ix)約 73.2%至約 86.65%水。

381.一種醫藥組合物，其包含：

i)約 10%至約 26%具有式(I)之交聯鉀結合聚合物的鈣鹽或其醫藥學上可接受之鹽；

- ii)約 0.01%至約 0.5%四水合檸檬酸鈣；
- iii)約 0.01%至約 0.1%山梨酸；
- iv)約 0.001%至約 0.1%無水檸檬酸；
- v)約 0.05%至約 0.15%三氯蔗糖；
- vi)約 0.1%至約 1.0% SuperVan art 香草 VM36；
- vii)約 0.1%至約 1.0%黃原膠 cp；
- viii)約 0.1%至約 1.0%二氧化鈦；及
- ix)約 73.2%至約 86.65%水。

382.如申請專利範圍第 374 項至第 381 項中任一項之醫藥組合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 50:1。

383.如申請專利範圍第 374 項至第 382 項中任一項之醫藥組合物，其中該 m 與 n 之比為約 70:1 至約 60:1。

384.如申請專利範圍第 374 項至第 383 項中任一項之醫藥組合物，其中該  $m$  與  $n$  之比為約 68:1。

385.如申請專利範圍第 374 項至第 384 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 8 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

386.如申請專利範圍第 374 項至第 385 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3 公克水/公克聚合物至約 4.5 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

387.如申請專利範圍第 374 項至第 386 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 3.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

388.如申請專利範圍第 374 項至第 386 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 4.3 公克水/公克聚合物之水中膨脹比。

389.如申請專利範圍第 374 項至第 388 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物進一步包含具有約 5  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之中值直徑的實質上呈球形之粒子。

390.如申請專利範圍第 374 項至第 389 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 80  $\mu\text{m}$  至約 130  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

391.如申請專利範圍第 374 項至第 390 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 90  $\mu\text{m}$  至約 120  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

392.如申請專利範圍第 374 項至第 388 項中任一項之



醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 40  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

393.如申請專利範圍第 374 項至第 388 項及第 392 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 50  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.9)$ 。

394.如申請專利範圍第 374 項至第 393 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 60  $\mu\text{m}$  至約 90  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

395.如申請專利範圍第 374 項至第 394 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 70  $\mu\text{m}$  至約 80  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

396.如申請專利範圍第 374 項至第 393 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 50  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

397.如申請專利範圍第 374 項至第 393 項及第 396 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 40  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.5)$ 。

398.如申請專利範圍第 374 項至第 397 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 20  $\mu\text{m}$  至約 70  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

399.如申請專利範圍第 374 項至第 398 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 30  $\mu\text{m}$  至約 60  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

400.如申請專利範圍第 374 項至第 397 項中任一項之

醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 5  $\mu\text{m}$  至約 30  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

401.如申請專利範圍第 374 項至第 397 項及第 400 項中任一項之醫藥組合物，其中該等粒子具有介於約 6  $\mu\text{m}$  至約 23  $\mu\text{m}$  之間的平均粒度  $D_v(0.1)$ 。

402.如申請專利範圍第 374 項至第 401 項中任一項之醫藥組合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比為約 2 或更小且該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比為約 5 或更小。

403.如申請專利範圍第 374 項至第 402 項中任一項之醫藥組合物，其中該  $D_v(0.9):D_v(0.5)$  之比及該  $D_v(0.5):D_v(0.1)$  之比各自獨立地為約 2 或更小。

404.如申請專利範圍第 374 項至第 403 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物具有約 1 毫當量至約 4 毫當量/公克鉀結合聚合物之鉀交換容量。

405.如申請專利範圍第 374 項至第 404 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 3.5 之口感評分。

406.如申請專利範圍第 374 項至第 405 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 4.5 之口感評分。

407.如申請專利範圍第 374 項至第 406 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物具有大於 5.0 之口感評分。

408.如申請專利範圍第 374 項至第 407 項中任一項之

醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於小於 3%之交聯。

409.如申請專利範圍第 374 項至第 408 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 20\%$ 。

410.如申請專利範圍第 374 項至第 408 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 10\%$ 。

411.如申請專利範圍第 374 項至第 408 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於約 1.8%之交聯，其中術語約意謂 $\pm 5\%$ 。

412.如申請專利範圍第 374 項至第 408 項中任一項之醫藥組合物，其中該鉀結合聚合物之特徵在於 1.8%之交聯。





































