



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년03월16일
(11) 등록번호 10-1839038
(24) 등록일자 2018년03월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08F 20/22 (2006.01) C08F 2/00 (2006.01)
C08F 2/01 (2006.01) C08F 212/36 (2006.01)
C08F 220/24 (2006.01) C08F 36/04 (2006.01)
C08J 3/12 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7026246
(22) 출원일자(국제) 2011년03월18일
심사청구일자 2016년03월11일
(85) 번역문제출일자 2012년10월08일
(65) 공개번호 10-2013-0016252
(43) 공개일자 2013년02월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/028950
(87) 국제공개번호 WO 2011/119422
국제공개일자 2011년09월29일
(30) 우선권주장
61/315,937 2010년03월20일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP05194611 A*
W02010022383 A2*
W02010022382 A2
W02010022380 A2
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
리립사, 인크.
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 카르디날
웨이 100
(72) 발명자
타이슨 조지
미국 95054 캘리포니아주 로스 알토스 힐즈 로블
레다 로드 13472
(74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 12 항

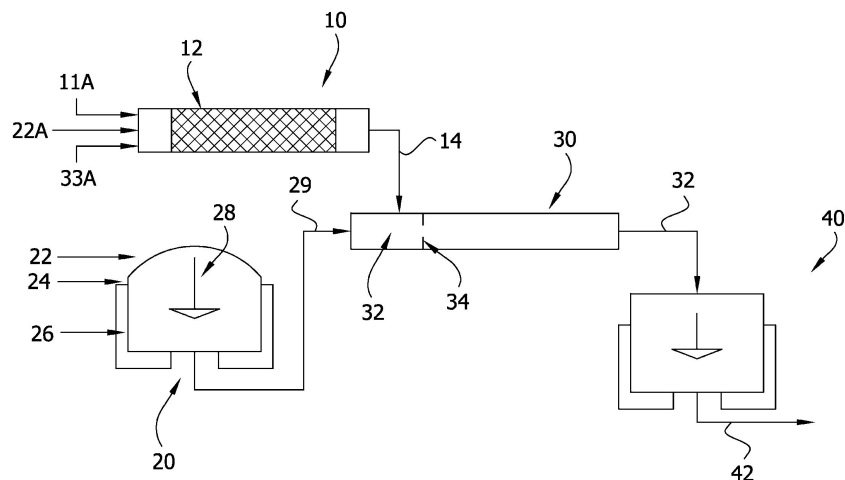
심사관 : 송미현

(54) 발명의 명칭 폴리플루오로아크릴레이트 입자를 제조하기 위한 연속식 방법

(57) 요약

본 발명은 플루오로 기를 포함하는 가교결합된 중합체를 제조하기 위한 연속식 공정에 관한 것이다.

대표도



명세서

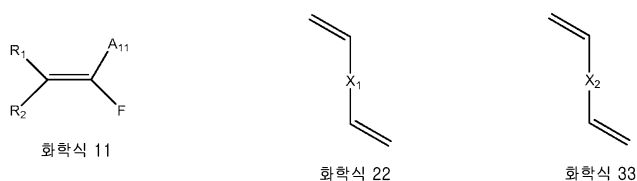
청구범위

청구항 1

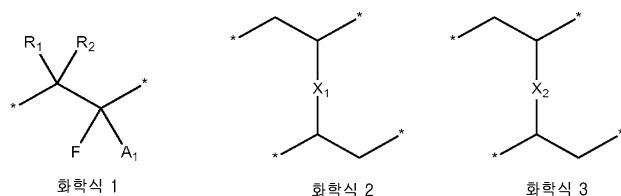
(i) 하기 화학식 11 및 22, (ii) 하기 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 하기 화학식 11, 22 및 33의 단량체를 포함하는 중합 혼합물을 연속 공정으로 반응시켜 하기 화학식 1 및 2, 하기 화학식 1 및 3, 또는 하기 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조적 단위체를 포함하는 가교결합된 중합체를 형성하는 것을 포함하는, 가교결합된 중합체를 제조하기 위한 연속 방법으로서,

연속 공정은 중합 혼합물을 연속식 반응기에서 반응시키는 공정을 포함하고, 수성 상 및 유기 상이 상기 반응기에 공급되고,

화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33이 하기 구조로 나타내어지고:



화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3이 하기 구조로 나타내어지고:



여기서

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고;

A₁은 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이고;

A₁₁은 보호되지 않은 또는 보호된 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이고;

X₁은 아릴렌이며;

X₂는 알킬렌, 에테르 모이어티, 또는 아미드 모이어티이며,

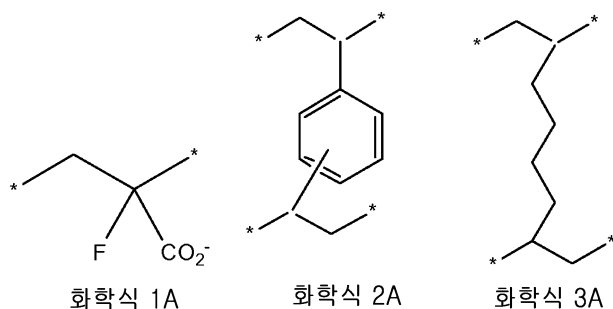
가교결합된 중합체는 입자의 형태이고, 5 부피% 이하의 입자가 30 μm 미만의 직경을 갖고[D(0.05) < 30 μm], 5 부피% 이하의 입자가 250 μm 초과와 직경을 가지며[D(0.05) > 250 μm], 50 부피% 이상의 입자가 70 내지 150 μm 범위의 직경을 갖고,

유기 상이 상기 반응기에 공급되기 전에 혼합기에서 혼합된 단량체의 혼합물을 포함하고, 유기 상 공급물 및 수성 상 공급물이 반응기 구멍(reactor orifice)의 상류에서 도입되고 혼합되는 방법.

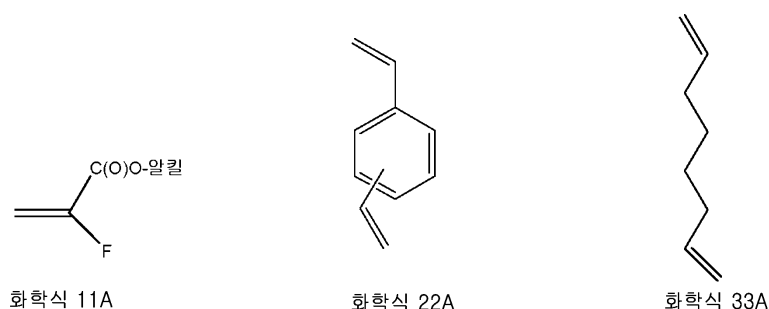
청구항 2

제1항에 있어서,

화학식 1, 2, 및 3으로 나타내어지는 구조적 단위체는 하기 구조로 나타내어지고:



화학식 11, 22, 및 33의 단량체는 하기 구조로 나타내어지는 방법:



여기서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, sec-펜틸, 또는 tert-펜틸이다.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중합체는 화학식 1, 2 및 3에 해당하는 구조적 단위체를 포함하는 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

- (i) 화학식 1에 해당하는 구조적 단위체가, 중합 반응에서 사용된 단량체의 양으로부터 계산된 중합체 내 화학식 1, 2, 및 3의 구조적 단위체의 총 중량을 기준으로 85 중량% 이상을 구성하고, 화학식 2에 해당하는 구조적 단위체 대 화학식 3에 해당하는 구조적 단위체의 중량비는 4:1 내지 1:4이거나,
- (ii) 중합체 내의 화학식 1의 구조적 단위체의 몰 분율이, 중합 반응에서 사용된 단량체의 양으로부터 계산된 화학식 1, 2, 및 3의 구조적 단위체의 총 몰 수를 기준으로 0.87 이상이고, 화학식 2의 구조적 단위체 대 화학식 3의 구조적 단위체의 몰비는 0.2:1 내지 7:1인 방법.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중합 혼합물은 중합 개시제를 더 포함하는 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 상은 반응기에 공급되기 전에 혼합된 물, 계면활성제 및 염의 혼합물을 포함하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 반응기는 관류 흐름 반응기(plug flow reactor)인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 관류 흐름 반응기는 부가적으로 구멍 플레이트(orifice plate)를 포함하는 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 구멍 플레이트는 실질적으로 구형인 중합체 입자를 생성하기 위한 크기 및 형태인 하나 이상의 구멍을 가지는 방법.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 반응기로부터 배출류를 받기 위해 연속 교반되는 탱크 반응기를 부가적으로 포함하는 방법.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 중합체는 가교결합된 (2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 중합체인 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 가교결합된 중합체는 0.5 내지 1의 입자 분포 경간을 갖는 입자의 형태인 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 플루오로 기 및 산 기를 포함하는 가교결합된 중합체를 제조하는 공정에 관한 것이다. 상기 공정은 상기 중합체를 상업적 규모로 만들 수 있도록 허용하고, 상기 중합체는 위장관에서 칼륨을 결합시키기에 유용하다.

배경 기술

[0002] 칼륨 (K^+)은 가장 풍부한 세포내 양이온 중 하나이다. 신장 분비의 조절을 통해 칼륨 항상성이 대부분 유지된다. 다양한 의학적 병태, 가령 감소된 신장 기능, 비뇨생식기 질환, 암, 극심한 당뇨병, 울혈성 심부전증 및/또는 이들 병태의 치료는 환자들을 칼륨과잉혈증(Hyperkalemia)으로 이끌거나 칼륨과잉혈증에 취약하게 한다. 칼륨

과잉혈증은 WO 2005/097081, W02010/022381, W02010/022382, 및 W02010/022383에 개시된 바와 같이, 폴리플루오로아크릴산 (폴리FAA)을 포함하는 다양한 양이온 교환 중합체로 치료될 수 있고, 각각의 문헌은 그 전체가 참고문헌으로 본 명세서에 포함된다.

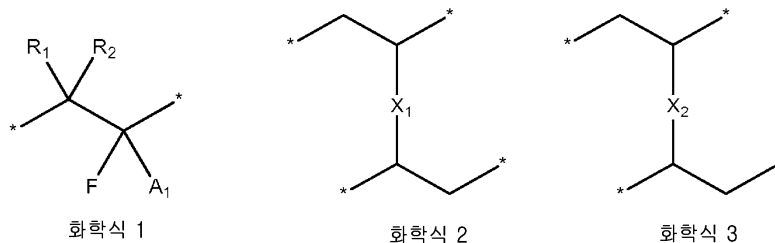
[0003] 종래의 제조 방법에서는, 배치식(batch) 또는 반-연속식 공정이 사용되었다. 그러나, 그러한 공정들은 증가된 비용으로 인해 이러한 중합체의 상업적 생산에 적합하지 않으며, 따라서 본 발명의 목적은 공업적 규모로의 생산 공정에 적합한, 가교-결합된 (2-플루오로아크릴레이트)-디비닐벤젠-1,7-옥타디엔 중합체 입자의 제조 방법을 찾는 것이다. 목적은 특히 품질 요건(가능한 적은 부산물의 생성) 및 고 수율을 보장하는 가능한 간단한하고 효율적인 제조 공정에 최종적으로 도달하기 위하여, 미정제 입자의 공업적인 제조 공정(가교결합), 이들의 세척, 건조, 염의 제조, 및 이들 공정의 서로간의 일정한 배열이었다.

발명의 내용

[0004] 발명의 개요

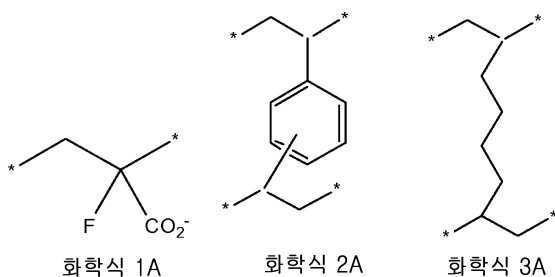
[0005] 본 발명은 가교결합된 중합체를 제조하기 위한 연속식 공정을 제공한다.

[0006] 상기 가교결합된 중합체는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조적 단위체를 포함하고, 여기서 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조를 나타낸다:



[0007]

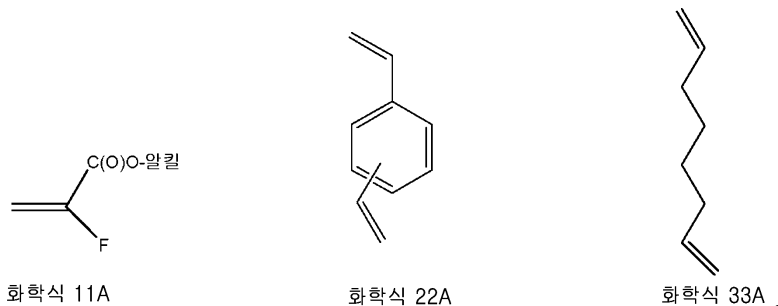
[0008] 여기서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고; A_1 은 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이고; X_1 은 아릴렌이며; X_2 는 알킬렌, 에테르 모이어티, 또는 아마이드 모이어티이다. 어떤 예에서, 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조를 나타낸다:



[0009]

[0010] 또다른 양태는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조적 단위체를 포함하는 가교결합된 중합체이다. 어떤 예에서, 화학식 1, 화학식 2 및 화학식 3의 구조적 단위체는 각각 화학식 1A, 화학식 2A, 및 화학식 3A에 해당한다.

[0011] 어떤 예에서, 화학식 11, 화학식 22, 및 화학식 33은 하기 구조를 나타낸다:



[0012]

[0013] 상기 공정은 일반적으로 연속 반응기, 바람직하게는 전방에 구멍을 가진 재킷 관류형 반응기(jacketed plug flow reactor)를 사용하고, 이들 전체는 원하는 물리적 특성을 가진 입자를 생산하기 위해 크기조절된다.

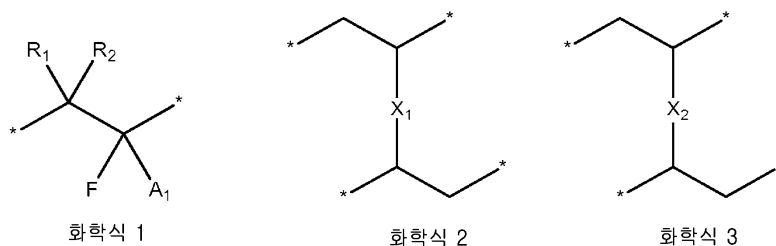
도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 본 발명의 공정의 도식이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 가교결합된 중합체를 제조하기 위한 연속식 공정이다. 배치식 현탁 중합은 W02010/022380에 기술되어 있고, 상기 문헌은 모든 목적을 위해 참고로서 본 명세서에 포함된다. 예를 들면, 배치식 공정은 사양에 맞는 제품을 생산하나, 상기 공정은 시간 소모적이고, 많은 양의 반응물을 함유하고, 배치 변동성이 초래될 수 있다. 연속식 반응기 및 공정은 다음을 포함하는 여러 중요한 가능한 이점을 가진다: (1) 연속식 반응기 및 공정은 배치식 반응기보다 고 용적 효율로 작동할 수 있고, 더 적은 공간을 차지하며, 더 적은 자본 비용이 요구된다; (2) 연속식 반응기 및 공정 내에서 반응물에 대한 냉각제의 고 표면적은 더 나은 온도 조절을 허용하여, 임의의 소정의 시간 또는 장소에서 반응 성분의 양을 최소화하면서 더 나은 반응 전환을 제공하고, 이는 안전성을 향상한다; (3) 원료 물질의 공급 뿐만 아니라 온도 조절이, 시간이 지남에 따라 제품 내에서 변동성이 최소화되도록 최적화될 수 있어, 더욱 균일한 제품의 생산을 유발한다; 그리고 (4) 연속적 설비의 높은 자동화도는 감소된 인력 비용을 유발할 수 있다. 상기 연속식 공정의 이러한 이점은 당해 분야의 숙련가에 의해 예를 들면, 관류형 반응기 또는 연속 교반 탱크 반응기를 포함하는 다양한 반응기 설계를 생성하는데 활용될 수 있다. 이들 반응기 중 어느 하나는 원하는 가교-결합된 중합체의 생산을 위해 연속식 공정에서 활용될 수 있다.

[0016] 상기 가교결합된 중합체는 화학식 1 및 2, 화학식 1 및 3, 또는 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 구조적 단위체를 포함하며, 여기서 화학식 1, 화학식 2, 및 화학식 3은 하기 구조를 나타낸다:



[0017]

[0018] 여기서 R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고; A_1 은 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이고; X_1 은 아릴렌이며; X_2 는 알킬렌, 에테르 모이어티, 또는 아마이드 모이어티이다. 더욱 상세하게는, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴이고; A_1 은 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이고; X_1 은 아릴렌이며; X_2 는 알킬렌, 에테르 모이어티, 또는 아마이드 모이어티이다.

[0019] X_2 가 에테르 모이어티인 경우, 상기 에테르 모이어티는 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ 또는 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ 일 수 있고, 여기서 d 및 e는 독립적으로 1 내지 5의 정수이다. 어떤 예에서, d는 1 내지 2의 정수이고 e는 1 내지 3

의 정수이다. X_2 가 아미드 모이어티인 경우, 상기 아미드 모이어티는 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ 일 수 있고, 여기서 p 는 1 내지 8의 정수이다. 어떤 예에서, p 는 4 내지 6의 정수이다.

[0020] 화학식 2에 해당하는 단위체는 화학식 $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ 를 가지는 이관능성 가교결합 단량체로부터 유도될 수 있고, 여기서 X_1 은 화학식 2와 관련하여 정의된 바와 같다. 나아가, 화학식 3에 해당하는 단위체는 화학식 $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ 를 가지는 이관능성 가교결합 단량체로부터 유도될 수 있고 여기서 X_2 는 화학식 3과 관련하여 정의된 바와 같다.

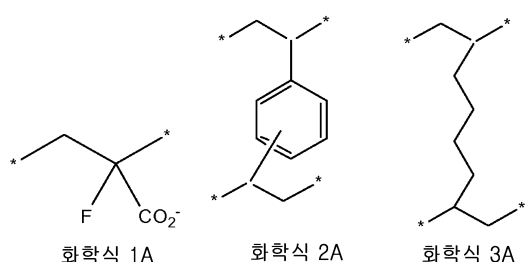
[0021] 화학식 1과 관련하여, 일 구체예에 있어서, R_1 및 R_2 는 수소이고 A_1 은 카복실릭이다. 화학식 2와 관련하여, 일 구체예에 있어서, X_1 은 임의로 치환된 페닐렌이고, 바람직하게는 페닐렌이다. 화학식 3과 관련하여, 일 구체예에 있어서, X_2 는 임의로 치환된 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 또는 헥실렌이고; 더욱 상세하게는, X_2 는 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 또는 헥실렌이며; 바람직하게 X_2 는 부틸렌이다. 일 특정 구체예에 있어서, R_1 및 R_2 는 수소이고, A_1 은 카복실릭이고, X_1 은 페닐렌이며, X_2 는 부틸렌이다.

[0022] 일 구체예에 있어서, 상기 가교결합된 중합체는 (i) 화학식 1 및 2, (ii) 화학식 1 및 3, 또는 (iii) 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 중합 반응에서 사용되는 구조적 단위체의 총 중량을 기준으로, 적어도 약 80 중량%, 특히 적어도 약 85 중량%, 및 더욱 특히 적어도 약 90 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량% 또는 약 85 중량% 내지 약 95 중량%의, 화학식 1에 해당하는 구조적 단위체를 포함한다. 부가적으로, 상기 중합체는 (i) 화학식 1 및 2, (ii) 화학식 1 및 3, 또는 (iii) 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 단위체의 총 몰 수를 기준으로, 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94 또는 약 0.90 내지 약 0.92의 몰 분율을 가지는 화학식 1의 단위체를 포함할 수 있다.

[0023] 일 구체예에 있어서, 상기 중합체는 화학식 1, 2, 및 3의 구조적 단위체를 함유하고, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1의 화학식 2에 해당하는 구조적 단위체 대 화학식 3에 해당하는 구조적 단위체의 중량비를 가진다. 부가적으로, 이러한 중합체는 약 0.2:1 내지 약 7:1; 약 0.2:1 내지 약 3.5:1; 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8 내지 약 0.9; 또는 0.85:1의 화학식 2의 구조적 단위체 대 화학식 3의 구조적 단위체의 몰 비를 가질 수 있다.

[0024] 일반적으로, 삼량체의 화학식 1, 2 및 3 구조적 단위체는 특정 비를 가지며, 예를 들면, 중합 반응에서 사용된 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 양을 기준으로 계산된, 상기 중합체 내 화학식 1, 2, 및 3의 구조적 단위체의 총 중량을 기준으로, 여기서 화학식 1에 해당하는 구조적 단위체는 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량%, 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%를 구성하며, 화학식 2에 해당하는 구조적 단위체 대 화학식 3에 해당하는 구조적 단위체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4, 또는 약 1:1이다. 나아가, 상기 중합체 내 화학식 1의 구조적 단위체의 몰 분율로 표현되는 경우 화학식 1, 2, 및 3의 구조적 단위체의 총 몰 수를 기준으로, 구조적 단위체의 비는 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94, 또는 약 0.9 내지 약 0.92이고, 화학식 2의 구조적 단위체 대 화학식 3의 구조적 단위체의 몰 비는 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1; 또는 약 0.8 내지 약 0.9; 또는 0.85:1이고; 이들 계산은 중합 반응에 사용된 화학식 11, 22, 및 33의 단량체의 양을 사용하여 다시 수행된다. 이것은 변환하여 계산할 필요가 없다.

[0025] 어떤 양태에 있어서, 상기 가교결합된 중합체는 (i) 화학식 1A 및 2A, (ii) 화학식 1A 및 3A, 또는 (iii) 화학식 1A, 2A, 및 3A에 해당하는 단위체를 포함하고, 여기서 화학식 1A, 2A 및 3A는 일반적으로 하기 구조를 나타낸다.



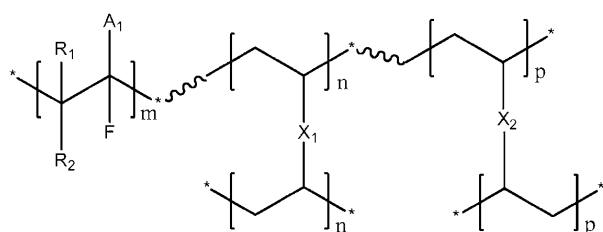
[0026]

[0027] 삼량체의 구조적 단위체는 특정 비를 가질 수 있으며, 예를 들면, 중합 반응에서 사용된 화학식 11A, 22A, 및

33A의 단량체의 양을 기준으로 계산된, 화학식 1A, 2A, 및 3A의 구조적 단위체의 총 중량을 기준으로, 여기서 화학식 1A에 해당하는 구조적 단위체는 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 내지 약 95 중량%, 약 85 중량% 내지 약 93 중량%, 또는 약 88 중량% 내지 약 92 중량%를 구성하고, 화학식 2A에 해당하는 구조적 단위체 대 화학식 3A에 해당하는 구조적 단위체의 중량비는 약 4:1 내지 약 1:4, 또는 약 1:1이다. 나아가, 상기 중합체 내 화학식 1A의 구조적 단위체의 몰 분율로 표현되는 경우, 중합 반응 내 사용된 화학식 11A, 22A, 및 33A의 단량체의 양으로부터 계산된 화학식 1A, 2A, 및 3A의 구조적 단위체의 총 몰 수를 기준으로, 구조적 단위체의 비는 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94, 또는 약 0.9 내지 약 0.92이고, 화학식 2A의 구조적 단위체 대 화학식 3A의 구조적 단위체의 몰 비는 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1이다.

[0028] 본 명세서에 기술된 상기 중합체는 일반적으로 랜덤(random) 중합체이고, 여기서 화학식 1, 2, 또는 3 (화학식 11, 22, 또는 33의 단량체로부터 유도됨), 또는 1A, 2A, 또는 3A (화학식 11A, 22A, 또는 33A의 단량체로부터 유도됨)의 구조적 단위체의 정확한 순서는 예정되어있지 않다.

[0029] 화학식 11, 22, 및 33의 단량체로부터 유도되고, 이후 가수분해되는 중합체는 하기와 같이 나타나는 구조를 가질 수 있다:

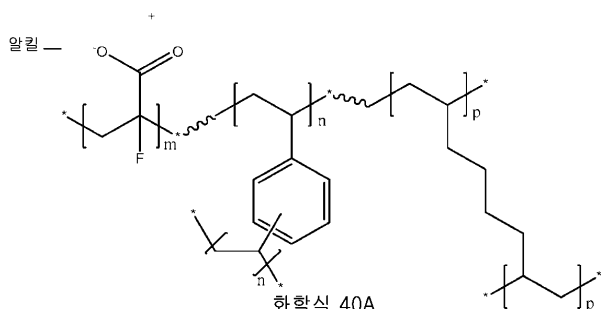


화학식 40

[0030]

[0031] 여기서 R_1 , R_2 , A_1 , X_1 , 및 X_2 는 화학식 1, 2, 및 3과 관련하여 정의된 바와 같고, 중합 혼합물에 첨가된 단량체의 비를 기준으로 계산된, m 은 약 85 내지 약 93 몰%의 범위이고, n 은 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이며, p 는 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이다. 화학식 40의 중합체 구조에서 과형 결합은 화학식 1의 구조적 단위체가 또다른 화학식 1의 구조적 단위체, 화학식 2의 구조적 단위체, 또는 화학식 3의 구조적 단위체에 부착될 수 있고; 화학식 2 및 3의 구조적 단위체는 동일한 범위의 부착 가능성을 가지는, 서로간에 구조적 단위체의 랜덤 부착을 나타내는 것에 포함된다.

[0032] 본 명세서에서 기술된 중합 공정을 이용하여, 일반적으로 화학식 11A, 22A 및 33A으로 나타낸 단량체로 이하에 나타낸 일반 구조식으로 표시되는 중합체를 도출한다:



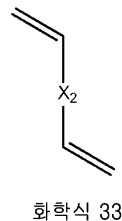
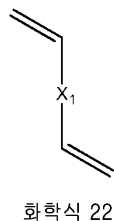
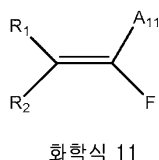
화학식 40A

[0033]

[0034] 여기서 중합 혼합물에 첨가된 단량체의 비를 기준으로 계산된, m 은 약 85 내지 약 93 몰%의 범위이고, n 은 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이며, p 는 약 1 내지 약 10 몰%의 범위이다. 화학식 40A의 중합체 구조에서 과형 결합은 화학식 1의 구조적 단위체가 또다른 화학식 1의 구조적 단위체, 화학식 2의 구조적 단위체, 또는 화학식 3의 구조적 단위체에 부착될 수 있고; 화학식 2 및 3의 구조적 단위체는 동일한 범위의 부착 가능성을 가지는, 서로간에 구조적 단위체의 랜덤 부착을 나타내는 것에 포함된다.

[0035] 상기 가교결합된 중합체는 일반적으로 중합 조건의 대상인 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 상기 중합 혼합물은 또한 상기 중합체에 화학적으로 포함되지 않는 성분을 함유할 수 있다. 상기 가교결합된 중합체는 전형적으로 플루오로 기 및 보호된 산 기를 포함하고, 즉, 한 단량체는 플루오로 기 및 보호된 산 기를 포함하고 다른

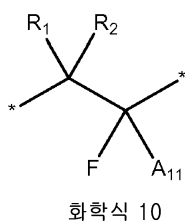
단량체는 이관능성 아릴렌 단량체 또는 이관능성 알킬렌, 에테르- 또는 아마이드-함유 단량체, 또는 이의 조합인, 적어도 두 개, 및 선택적으로 세 개의 상이한 단량체 단위체의 중합의 생성물이다. 더욱 상세하게는, 상기 가교결합된 중합체는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물일 수 있다. 화학식 11, 22, 및 33의 단량체는 일반적으로 다음으로 나타낸다:



[0036]

[0037]

여기서 R_1 및 R_2 는 화학식 1과 관련하여 정의된 바와 같고, X_1 은 화학식 2와 관련하여 정의된 바와 같고, X_2 는 화학식 3과 관련하여 정의된 바와 같으며, A_{11} 은 임의로 보호된 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이다. 바람직한 구체예에 있어서, A_{11} 은 보호된 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이다. (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 포함하는 중합 반응의 생성물은 임의로 보호된 산 기를 가지고, 화학식 10에 해당하는 단위체 및 화학식 2 및 3에 해당하는 단위체를 포함하는 중합체를 포함한다. 보호된 산 기를 가지는 중합체 생성물은 가수분해되어 보호되지 않은 산 기를 가지고, 화학식 1, 2, 및 3에 해당하는 단위체를 포함하는 중합체를 형성할 수 있다. 일반적으로 화학식 10으로 표시되는 구조적 단위체는 다음 구조를 가지고:



[0038]

[0039]

여기서 R_1 , R_2 , 및 A_{11} 은 화학식 11과 관련하여 정의된 바와 같다.

[0040]

상기 가교결합된 중합체가 단량체의 중합 혼합물의 반응 생성물인 본 발명의 방법 중 어느 하나의 바람직한 구체예에 있어서, A_{11} 은 보호된 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭이다. 상기 중합 반응에서 형성된 중합체는 보호된 카복실릭, 포스포닉, 또는 포스포릭 기를 함유한다.

[0041]

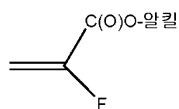
일 구체예에 있어서, 반응 혼합물은 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총 중량을 기준으로, 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%의 화학식 11에 해당하는 단량체를 포함한다. 부가적으로, 반응 혼합물은 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33에 해당하는 단량체의 총 몰 수를 기준으로, 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94의 몰 분율을 가지는 화학식 11의 단위체를 포함할 수 있다.

[0042]

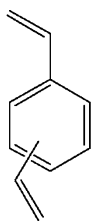
일 구체예에 있어서, 중합 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 함유하고, 화학식 22에 해당하는 단량체 대 화학식 33에 해당하는 단량체의 중량비를 약 4:1 내지 약 1:4, 약 2:1 내지 1:2, 또는 약 1:1로 가진다. 부가적으로, 이 혼합물은 화학식 22의 단량체 대 화학식 33의 단량체의 몰비를 약 0.2:1 내지 약 7:1, 0.2:1 내지 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1로 가질 수 있다.

[0043]

특정 가교결합된 중합체는 (i) 화학식 11 및 22, (ii) 화학식 11 및 33, 또는 (iii) 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 포함하는 중합 혼합물의 반응 생성물이다. 상기 단량체는 일반적으로 다음 구조를 가지는 화학식 11A, 22A, 및 33A로 표시된다:



화학식 11A



화학식 22A



화학식 33A

[0044]

[0045]

여기서 알킬은 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-펜틸, sec-펜틸, 또는 tert-펜틸로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 알킬 기는 메틸 또는 tert-부틸이다. 이하에 더욱 상세하게 기술되는 바와 같이, 상기 -O-알킬 모이어티는 중합 반응 동안 카복실 모이어티를 다른 반응성 모이어티와의 반응으로부터 보호하고, 가수분해에 의해 제거될 수 있다. 화학식 11A에서 상기 알킬은 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0046]

나아가, 상기 중합 반응 혼합물은 일반적으로 (i) 화학식 11A 및 22A, (ii) 화학식 11A 및 33A, 또는 (iii) 화학식 11A, 22A, 및 33A로 표시되는 단량체의 총 중량을 기준으로, 적어도 약 85 중량% 또는 약 80 중량% 내지 약 95 중량%의 화학식 11A에 해당하는 단량체를 함유한다. 부가적으로, 반응 혼합물은 일반적으로 (i) 화학식 11A 및 22A, (ii) 화학식 11A 및 33A, 또는 (iii) 화학식 11A, 22A, 및 33A로 표시되는 중합체 내에 존재하는 단량체의 총 몰 수를 기준으로, 적어도 약 0.87 또는 약 0.87 내지 약 0.94 또는 약 0.9 내지 약 0.92의 몰 분율을 가지는 화학식 11A의 단량체를 포함할 수 있다.

[0047]

어떤 예에서, 반응 혼합물은 화학식 11, 22, 및 33의 단량체를 약 4:1 내지 약 1:4 또는 약 1:1의 일반적으로 화학식 22A로 표시되는 단량체 대 일반적으로 화학식 33A로 표시되는 단량체의 중량비로 포함한다. 또한, 이 혼합물은 약 0.2:1 내지 약 7:1, 약 0.2:1 내지 약 3.5:1, 약 0.5:1 내지 약 1.3:1, 약 0.8:1 내지 약 0.9:1, 또는 약 0.85:1의 화학식 22A의 단량체 대 화학식 33A의 단량체의 몰 비를 가진다.

[0048]

중합 혼합물 내에 상기 중합체에 포함되는 것으로 의도되지 않는 부가적인 성분을 함유하는 그런 중합 반응들에 대하여, 그런 부가적인 성분들은 전형적으로 계면활성제, 용매, 염, 완충액, 수성 상 중합 저해제 및/또는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 다른 성분들을 포함한다. 중합 개시제가 사용될 수 있고, 다양한 부류의 개시제에서 선택될 수 있다. 예를 들면, 열에 노출시 중합체 모방 라디칼을 발생시키는 개시제는 과산화물, 과황산염 또는 아조형(azo type) 개시제 (예컨대, 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴), 라우로일퍼옥사이드, tert-부틸 히드로퍼옥사이드, 디메틸-2,2'-아조비스(2-메틸프로피오네이트), 2,2'-아조비스(2-메틸-N-(2-히드록시에틸)프로피온아미드), 2,2'-아조비스(2-(2-이미다졸린-2-일)프로판), (2,2'-아조비스(2,4-디메틸발러로니트릴), t-부틸-퍼옥시 피발라텔라우로일 퍼옥사이드 (LPO), 또는 이의 조합을 포함한다. 중합체 개시 라디칼의 또다른 부류는 산화환원 반응으로부터 발생하는 라디칼, 가령 과황산염 및 아민이다. 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비이온성, 양쪽성, 쌍성이온성, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 음이온성 계면활성제는 전형적으로 설페이트, 설포네이트 또는 카복실레이트 음이온을 기반으로 한다. 이들 계면활성제는 나트륨 도데실 설페이트 (SDS), 암모늄 라우릴 설페이트, 기타 알킬 설페이트 염, 나트륨 라우레스 설페이트 (또는 나트륨 라우릴 에테르 설페이트 (SLES)), N-라우로일사르코신나트륨 염, 라우릴디메틸아민-옥사이드 (LDAO), 에틸 트리메틸암모늄브로마이드 (CTAB), 비스(2-에틸헥실)설포숙시네이트 나트륨 염, 알킬 벤젠 설포네이트, 비누, 지방산 염, 또는 이의 조합을 포함한다. 양이온성 계면활성제는, 예를 들면, 사차 암모늄 양이온을 함유한다. 이들 계면활성제는 세틸 트리메틸암모늄 브로마이드 (CTAB 또는 헥사데실 트리메틸 암모늄 브로마이드), 세틸피리디늄 클로라이드 (CPC), 폴리에톡실화된 수지 아민 (POEA), 벤즈알코늄 클로라이드 (BAC), 벤즈에토늄 클로라이드 (BZT), 또는 이의 조합이다. 쌍성이온성 또는 양쪽성 계면활성제는 도데실 베타인, 도데실 디메틸아민 옥사이드, 코카미도프로필 베타인, 코코 암포 글리시네이트, 또는 이의 조합을 포함한다. 비이온성 계면활성제는 알킬 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 옥사이드) 및 폴리(프로필렌 옥사이드)의 공중합체(상표명으로 폴록사머 또는 폴록사민으로 불림), 알킬 폴리글루코시드 (옥틸 글루코시드, 데실 말토시드, 지방 알콜, 세틸 알콜, 올레일 알콜, 코카미드 MEA, 코카미드 DEA 포함), 또는 이의 조합을 포함한다.

[0049]

중합 반응 안정화제는 유기 중합체 및 무기 입자성 안정화제로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 예는 폴리비닐 알콜-코-비닐아세테이트 및 이의 다양한 가수분해 생성물, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산의 염, 셀룰로오스 에테르, 천연 고무, 또는 이의 조합을 포함한다. 완충액은 예를 들면, 4-2-히

드록시에틸-1-피페라진에탄설펜산, 2-[[트리스(히드록시메틸)메틸] 아미노]에탄설펜산, 3-(N-모르폴리노)프로판설펜산, 피페라진-N,N'-비스(2-에탄설펜산), 또는 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 중합 반응 염은 염화 칼륨, 염화 칼슘, 브롬화 칼륨, 브롬화 나트륨, 중탄산 나트륨, 암모늄 퍼옥소디설페이트, 또는 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0050] 일반적으로, 연속식 공정은 도 1에 나타낸 방식으로 수행된다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 반응기 30에 추가하기 전에 유기 상 (예컨대, 단량체)을 혼합하는 혼합기 10가 있다. 상기 혼합기 10는 고정 믹서와 같은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 설계로 이루어질 수 있으며, 상기 고정 믹서는 이동 부품이 없고, 공간 고려에 대하여 가장 우수하기 때문에 바람직하다. 상기 혼합기 10 내에는 상기에서 기술된 바와 같은 단량체 11A, 22A 및 33A와 같은 다양한 투입물이 있다. 다른 투입물은 상기에서 기술된 개시제 12, 및/또는 당해 분야에 공지된 다른 유기 성분을 포함할 수 있다. 혼합기 10 및 반응기 30 사이에 펌프, 필터, 등과 같은 부가적인 설비가 있을 수 있으며, 이들은 도시되지 않는다. 또한, 상기 단량체 11A, 22A 및 33A는 혼합기 10 내에서 펌핑될 수 있으나, 그런 펌프는 나타나지 않는다.

[0051] 도 1은 또한 용기 20를 나타내며, 상기 용기는 반응기 30에 들어가는 수성 공급물을 혼합하기 위한 용기이다. 용기 20는 도면부호 22, 24 및 26을 포함하는 다양한 공급물을 가지며, 상기 공급물은 물, 중합 염, 계면활성제, 및 안정화제를 포함하고, 이들 모두는 상기에서 나열된다. 또한, 교반기 28는 반응기 30에 도입되기 전에 양호한 혼합을 위해 용기 20 내에 제시된다. 용기 20 및 반응기 30 사이에 펌프, 필터, 등과 같은 부가적인 설비가 있을 수 있으며, 이들은 도시되지 않는다.

[0052] 반응기 30은 혼합기 10 및 용기 20로부터의 공급물과 함께 도 1에 나타난다. 상기 공급물은 도입되고 구멍 34의 상류 32와 혼합된다. 일 구체예에 있어서, 반응기 30은 관류 흐름 반응기이다. 반응기 30과 관련된 설계 요소는 정확한 비의 용기 20로부터 수성 상 29 및 혼합기 10로부터 유기 상 14의 정확한 공급을 포함하고, 이는 상기에 상세하다. 펌프, 압력 조절기, 등을 포함하는 다양한 설비가 공급물 14, 29을 적절히 계측할 수 있다. 관류 흐름 반응기는 중합체 생성물에 대하여 분산된(또는 현탁된) 입자가 적절한 크기로 분포 (이하에 논의됨) 되도록 수성 상 내에 유기 상을 분산시킬 수 있는 크기로 조절된, 구멍 34을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 관류 흐름 반응기는 부가적으로 구멍 플레이트(orifice plate)를 포함할 수 있다. 관류 흐름 반응기는 현탁된 유기물이 현탁된 상태를 유지하고 중합이 완료되기 전에 응집되지 않도록 난류를 유발하는 정확한 범위에 있는 파이프 직경을 포함한다. 그런 파이프 직경은 공지된 화학공학 방법을 이용하여 당해 분야의 숙련자에 의해 계산될 수 있다. 관류 흐름 반응기는 또한 현탁액이 상당히 완벽한 반응 진행을 얻기 위한 시간/온도 프로파일 에 도달하도록 반응 열이 조절되도록 재킷 온도 조절기(미도시)를 포함할 수 있다.

[0053] 반응기 30의 특정 예는 다음을 포함한다: 약 20 kg/hr의 중합체를 생산하는 미니-플랜트 반응기, 이는 100 마이크론의 평균 입자를 제공하기 위해 4.09 mm의 구멍 직경을 가진 1/8" 튜브(스케줄 80)를 기반으로 한다. 또 다른 특정 예는 약 295 kg/hr의 중합체 (또는 220만 kg/yr)를 생산하는 전체-규모(full-scale) 반응기이고, 이는 100 마이크론의 평균 입자를 제공하기 위해 14.5 mm의 구멍 직경을 가진 3/4" 파이프 (스케줄 40)를 기반으로 한다. 세번째 예는 477 kg/hr의 중합체 (또는 355만 kg/yr)를 생산하는 확장된 전체 규모(expanded full-scale) 반응기이고, 이는 100 마이크론의 평균 입자를 제공하기 위해 18.2 mm의 구멍 직경을 가진 1" 파이프 (스케줄 40)를 기반으로 한다.

[0054] 구멍 설계는 총 구멍 크기를 포함하는 하나 이상의 홀(holes)을 포함하여 당해 분야의 숙련자에게 공지이다. 구멍 홀은 당해 분야의 숙련자가 전단 및 방울 크기의 조절을 기초로 이해할 수 있는 바와 같이, 폭이 점점 가늘어지거나 평평한 것과 같은 모양일 수 있다. 반응기 30는 다발로 된 다중 파이프를 포함하는 하나 이상의 파이프를 포함할 수 있다. 반응기 30는 입자 형성 및 열 이동을 위해 특정 난류를 유지하도록 설계될 수 있다. 바람직한 일 구체예에 있어서, 관류 흐름 반응기는 외피 내에 동봉한 단일 반응기를 형성하는 튜브 다발을 포함할 수 있다.

[0055] 도 1은 또한 반응기 30로부터 교반 탱크 반응기 40로 이동하는 배출류 32를 나타낸다. 상기 배출류 32는 선택되는 반응기에 따라 원하는 중합체를 포함하는 슬러리일 수 있다. 상기 교반 탱크 반응기 40는 중합체 입자가 응집하는 것을 방지하도록 반응의 완료를 허용할 수 있다. 상기 교반 탱크반응기 40는 또한 출구 42를 통해 부가적인 하류 설비 (미도시)로 더 많은 연속적인 공급을 허용할 수 있고; 상기 하류 설비는 배치식 또는 연속식 공정일 수 있다.

[0056] 상기 중합은 일반적으로 약 0℃ 내지 약 100℃의 범위, 더욱 바람직하게는 약 50-70℃의 범위의 온도를 포함하는 중합 조건 하에서, 최대 90℃의 반응후 온도와 함께 수행된다. 반응 압력은 당해 분야의 숙련자에게 공지되

고, 일반적으로 상기 반응 온도를 고려하여 상기 단량체가 액체 상을 유지하는 것을 보장하는 데 충분한 (예컨대, 대기압보다 큰) 표준 중합 조건이다. 고정식 혼합기 및 연속 반응기 모두의 제작 재료가 처리 유체에 의해 부식이 일어나지 않는 재료로 이루어져야 한다.

[0057] 상기 가교결합된 중합체는 실질적으로 구형 입자의 형태이다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "실질적으로"는 일반적으로 약 1.0 내지 약 2.0의 평균 종횡비(aspect ratio)를 가지는 둥근 입자를 의미한다. 종횡비는 입자의 가장 큰 길이 대 입자의 가장 작은 길이의 비이다. 종횡비는 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 이러한 정의는 정의에 의해 1.0의 종횡비를 가지는 구형 입자를 포함한다. 어떤 구체예에 있어서, 상기 입자는 약 1.0, 1.2, 1.4, 1.6, 1.8 또는 2.0의 평균 종횡비를 가진다. 상기 입자는 확대하여 관찰하는 경우, 둥글거나 타원형일 수 있고, 여기서 시야는 상기 입자의 직경의 적어도 두 배이다.

[0058] 상기 가교결합된 중합체 입자는 약 20 μm 내지 약 200 μm 의 평균 직경을 가진다. 특정 범위는 가교결합된 입자가 약 20 μm 내지 약 200 μm , 약 20 μm 내지 약 150 μm , 또는 약 20 μm 내지 약 125 μm 의 평균 직경을 가지는 것이다. 다른 범위는 약 35 μm 내지 약 150 μm , 약 35 μm 내지 약 125 μm , 또는 약 50 μm 내지 약 125 μm 를 포함한다. 평균 직경, 분포, 등을 포함하는 입자 크기는 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들면, U.S. Pharmacopeia (USP) <429>는 입자 크기를 결정하는 방법을 개시한다.

[0059] 다양한 가교결합된 중합체 입자는 또한 약 10 μm 미만의 직경을 가지는 약 4 부피% 미만의 입자; 특히, 약 10 μm 미만의 직경을 가지는 약 2 부피% 미만의 입자; 더욱 특히, 약 10 μm 미만의 직경을 가지는 약 1 부피% 미만의 입자; 및 더욱더 특히, 약 10 μm 미만의 직경을 가지는 약 0.5 부피% 미만의 입자를 갖는다. 다른 경우, 특정 범위는 약 20 μm 미만의 직경을 가지는 약 4 부피% 미만의 입자; 20 μm 미만의 직경을 가지는 약 2 부피% 미만의 입자; 20 μm 미만의 직경을 가지는 약 1 부피% 미만의 입자; 20 μm 미만의 직경을 가지는 약 0.5 부피% 미만의 입자; 30 μm 미만의 직경을 가지는 약 2 부피% 미만의 입자; 30 μm 미만의 직경을 가지는 약 1 부피% 미만의 입자; 30 μm 미만의 직경을 가지는 약 1 부피% 미만의 입자; 40 μm 미만의 직경을 가지는 약 1 부피% 미만의 입자; 또는 40 μm 미만의 직경을 가지는 약 0.5 부피% 미만의 입자이다. 다양한 구체예에 있어서, 상기 가교결합된 중합체는 약 30 μm 미만의 직경을 가지는 약 5 부피% 이하의 입자 (즉, $D(0.05) < 30 \mu\text{m}$), 약 250 μm 초과인 직경을 가지는 약 5 부피% 이하의 입자 (즉, $D(0.05) > 250 \mu\text{m}$), 및 약 70 내지 약 150 μm 의 범위의 직경을 가지는 적어도 약 50 부피%의 입자인 입자 크기 분포를 가진다.

[0060] 가교결합된 중합체의 입자 분포는 경간(span)으로 기술될 수 있다. 입자 분포의 경간은 $(D(0.9)-D(0.1))/D(0.5)$ 로 정의되고, 여기서 $D(0.9)$ 는 레이저 회절로 측정할 때 90%의 입자가 상기 값 이하의 직경을 가지는 값이고, $D(0.1)$ 은 10%의 입자가 상기 값 이하의 직경을 가지는 값이며, $D(0.5)$ 는 50%의 입자는 상기 값 이상의 직경을 가지고 50%의 입자는 상기 값 이하의 직경을 가지는 값이다. 입자 분포의 경간은 전형적으로 약 0.5 내지 약 1, 약 0.5 내지 약 0.95, 약 0.5 내지 약 0.90, 또는 약 0.5 내지 약 0.85이다. 입자 크기 분포는 Malvern Mastersizer를 사용하여 GEA Niro, 덴마크, 에서 시판되는 Niro Method No. A 8 d(2005년 9월에 개정됨)를 이용하여 측정될 수 있다.

[0061] 본 발명에 사용되는 가교결합된 중합체는 또한 건조 분말의 형태일 경우 바람직한 압축성 및 벌크 밀도를 가진다. 건조 형태인 가교결합된 중합체의 일부의 입자는 약 0.8 g/cm^3 내지 약 1.5 g/cm^3 , 약 0.82 g/cm^3 내지 약 1.5 g/cm^3 , 약 0.84 g/cm^3 내지 약 1.5 g/cm^3 , 약 0.86 g/cm^3 내지 약 1.5 g/cm^3 , 약 0.8 g/cm^3 내지 약 1.2 g/cm^3 , 또는 약 0.86 g/cm^3 내지 약 1.2 g/cm^3 의 벌크 밀도를 가진다.

[0062] 상기 건조 형태인 가교결합된 중합체의 입자의 압축된 분말은 약 3 내지 약 15, 약 3 내지 약 14, 약 3 내지 약 13, 약 3 내지 약 12, 약 3 내지 약 11, 약 5 내지 약 15, 약 5 내지 약 13, 또는 약 5 내지 약 11의 압밀성 지수(compressibility index)를 가진다. 상기 압밀성 지수는 $100 \times (TD-BD)/TD$ 로 정의되며, 여기서 BD 및 TD는 각각 벌크 밀도 및 가공 밀도(tap density)이다. 나아가, 상기 중합체의 분말 형태는 종래 칼륨과잉혈증을 치료하기 위해 사용된 중합체보다 더욱 쉽게 이의 최소 부피에 이른다. 이는 벌크 밀도 및 가공 밀도 (설정 횟수의 테이핑 후 측정된 분말 밀도)간에 차이를 약 3% 내지 약 14%, 약 3% 내지 약 13%, 약 3% 내지 약 12%, 약 3% 내지 약 11%, 약 3% 내지 약 10%, 약 5% 내지 약 14%, 약 5% 내지 약 12%, 또는 약 5% 내지 약 10%의 벌크 밀도로 만든다.

[0063] 일반적으로 입자 형태의 상기 중합체는 위장관에서 흡수되지 않는다. 용어 "비-흡수된" 및 이의 문법적 동등물은 투여된 중합체의 전체 양이 흡수되지 않음을 의미하는 것으로 의도되지는 않는다. 이것은 특정 양의 상기 중합체가 흡수될 수 있음으로 예상된다. 특히, 약 90% 이상의 상기 중합체가 흡수되지 않고, 더욱 특히 약 95%

이상이 흡수되지 않고, 더욱더 특히 약 97% 이상이 흡수되지 않고, 가장 특히 약 98% 이상의 상기 중합체가 흡수되지 않는다.

[0064] 위장관을 대표하는 생리적인 등장성 완충액 내 상기 중합체의 팽윤비(swelling ratio)는 전형적으로 약 1 내지 약 7, 특히 약 1 내지 약 5, 더욱 특히 약 1 내지 약 3, 및 더욱 상세하게는, 약 1 내지 약 2.5이다. 어떤 구체에 있어서, 본 발명의 가교결합된 중합체는 5 미만, 약 4 미만, 약 3 미만, 약 2.5 미만, 또는 약 2 미만의 팽윤비를 갖는다. 본 명세서에서 사용된, "팽윤비"는 수성 환경에서 평형을 유지할 때 1 그램의 다른경우 용매화되지 않는 가교결합된 중합체에 의해 점유되는 용매의 그램 수를 말한다. 소정의 중합체에 대하여 팽윤의 하나 이상의 측정치가 얻어진다면, 측정치들의 평균이 팽윤비가 되도록 취해진다. 상기 중합체 팽윤은 또한 용매를 취할 때 다른경우 용매화되지 않는 중합체의 백분율 중량을 증가에 의해 계산될 수 있다. 예를 들면, 1의 팽윤비는 100%의 중합체 팽윤에 해당한다.

[0065] 유리한 표면 모폴로지(morphology)를 가지는 가교결합된 중합체는 실질적으로 부드러운 표면을 가진 실질적으로 구형 입자의 형태의 중합체이다. 실질적으로 부드러운 표면은 여러 상이한 표면 특성 상에서 및 여러 상이한 입자 상에서 무작위로 결정된 표면 형상의 가장 높은 부분에서 가장 낮은 부분까지의 평균 거리가 약 2 μm 미만, 약 1 μm 미만, 또는 약 0.5 μm 미만인 표면이다. 전형적으로, 표면 형상의 가장 높은 부분에서 가장 낮은 부분 간의 평균 거리는 약 1 μm 미만이다.

[0066] 표면 모폴리지는 거칠기를 측정하는 것을 포함하는 여러 기술을 이용하여 측정될 수 있다. 거칠기는 표면의 질감의 척도이다. 이것은 표면의 이상적인 형태로부터 실제 표면의 수직 편차에 의해 정량화된다. 만일 이들 편차가 크면, 표면은 거칠고; 만일 이들이 작으면 표면은 부드럽다. 거칠기는 전형적으로 측정된 표면의 높은 진동수, 짧은 파장 성분이 있는 것으로 고려된다. 예를 들면, 거칠기는 접촉 또는 비접촉 방법을 이용하여 측정될 수 있다. 접촉 방법은 표면을 따라 측정 바늘을 드래깅(dragging)하는 것을 포함하고; 이들 도구는 조면계 및 원자 힘 현미경(AFM)을 포함한다. 비접촉 방법은 간섭법, 공초점 현미경, 전기 정전용량 및 전자 현미경을 포함한다. 이들 방법은 Surface Characterization, 편집자 D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O.Hunderi, Wiley-VCH, 1997에서 L. Mattson이 저술한 Chapter 4: Surface Roughness and Microtopography에 더욱 상세하게 기술되어 있다.

[0067] 3차원 측정을 위해, 탐침은 상기 표면 상의 2차원 영역 위를 스캔하도록 명령받는다. 데이터 점들 간의 간격은 양 방향에서 동일하지 않을 수 있다. 표면 거칠기를 측정하기 위한 또다른 방법은 시료 입자를 부수어 SEM 현미경 사진을 얻는 것이다. 이런 방식으로, 상기 표면의 측면도를 얻을 수 있고, 표면의 입체감이 측정될 수 있다.

[0068] 상기 중합체를 다양한 공인된 시험 절차를 이용하여 이들의 특징 및 특성에 대하여 시험할 수 있다. 예를 들면, 유기 불소의 백분율은 조성물의 건조된 시료를 C-왁스와 정의된 비율로 혼합하여, 이를 알루미늄 컵에서 약 40kN의 힘으로 압축하여 펠렛을 만들어서 시험할 수 있다. 백분율 불소 함량은 당해 분야의 숙련자에게 공지된 방식으로, 예를 들면, Bruker AXS SRS 3400 (Bruker, Wisconsin)을 이용하여 X-선 형광에 의해 분석된다. 일반적으로, 조성물 내 유기 불소의 양은 조성물의 총 중량을 기준으로 25 중량% 미만 및 바람직하게는 20 중량% 미만이다.

[0069] 또한 예를 들면, 칼륨 결합 능력은 중합체 또는 조성물 특성에 사용될 수 있다. 이런 예에 있어서, 상기 칼륨 결합 능력은 시험관 내(in vitro)에서 대략 300 mg의 중합체의 건조 시료를 40 mL 스크루-탑(screw-top) 바이알에 칭량하여 넣고, 이후 200 mM의 계산된 부피의 KCl 용액을 부가하여 20 mg/mL의 농도의 시험 물질을 달성함으로써 수행된다. 상기 바이알을 2시간 동안 격렬하게 흔들고, 상청액을 0.45 μm 필터로 여과시킨 후 물 내 1:20 이 되도록 희석한다. 상청액을 ICP-OES를 통해 칼륨 농도에 대하여 분석하고, 칼륨 결합을 하기 식을 이용하여 계산한다.

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

[0070]

[0071] 이를 필요로 하는 환자와 관련하여 사용되는 용어 "치료하는"은 치료적 이익을 달성하는 것을 포함한다. 치료적 이익은 치료되는 근본적인 장애의 근절, 개선, 또는 예방을 의미한다. 예를 들면, 칼륨과잉혈증 환자에서, 치료적 이익은 근본적인 칼륨과잉혈증의 근절 또는 개선을 포함한다. 또한, 환자가 근본적인 장애에 의해 여전히 고통을 받을 것임에도 불구하고, 근본적인 장애와 관련된 하나 이상의 생리적 증상의 근절, 개선 또는 예방

으로 환자에게서 개선이 관찰되는 것으로도 치료적 이익은 달성된다. 예를 들면, 칼륨과잉혈증을 겪는 환자에게 칼륨-결합 중합체의 투여는 환자의 혈중 칼륨 수준이 감소되는 것 뿐만 아니라, 신부전증과 같은 칼륨 과잉혈증을 동반하는 다른 장애에 관하여 환자에게 개선이 관찰되는 치료적 이익을 제공한다. 일부 치료 계획에 있어서, 칼륨과잉혈증의 진단이 이루어지지 않았음에도 불구하고, 칼륨과잉혈증의 발생 위험이 있는 환자에게 또는 칼륨과잉혈증의 생리적 증상 중 하나 이상이 보고된 환자에게, 본 발명의 가교결합된 중합체 또는 조성물이 투여될 수 있다.

[0072] 달리 지시되지 않은 한, 단독 또는 또다른 기의 일부로서 본 명세서에서 기술된 알킬기는 1 내지 20개의 탄소 원자 및 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 선형의 포화된 일가의 탄화수소 라디칼, 또는 3개 내지 20개의 탄소 원자, 및 바람직하게는 3개 내지 8개의 탄소 원자를 포함하는 임의로 치환된 분지형 포화된 일가의 탄화수소 라디칼이다. 치환되지 않은 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 등을 포함한다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 용어 "아미드 모이어티"는 적어도 하나의 아미도 연결기 (즉, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}\text{N---}$), 가령 $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{---}\text{NR}_\text{A}\text{---}\text{R}_\text{C}\text{---}\text{NR}_\text{B}\text{---}\text{C}(\text{O})\text{---}$ 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소 또는 알킬이고 R_C 는 알킬렌임,을 포함하는 이가의 (즉, 이관능성) 기를 나타낸다. 예를 들면, 아미드 모이어티는 $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{---}\text{NH---}(\text{CH}_2)_p\text{---}\text{NH---}\text{C}(\text{O})\text{---}$ 일 수 있고, 여기서 p는 1 내지 8의 정수이다.

[0074] 단독 또는 또다른 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴"은 임의로 치환된 일가의 방향족 탄화수소 라디칼, 바람직하게는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 치환된 페닐, 치환된 바이페닐 또는 치환된 나프틸과 같이 고리 부분 내 6 내지 12개의 탄소를 함유하는 일가의 단환식 또는 이환식 기를 가리킨다. 페닐 및 치환된 페닐은 더욱 바람직한 아릴 기이다. 용어 "아릴"은 또한 헤테로아릴을 포함한다.

[0075] 용어 "카복실산 기", "카복실릭" 또는 "카복실"은 일가의 라디칼 $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 를 가리킨다. pH 조건에 따라, 상기 일가의 라디칼은 $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{O}^- \text{X}^+$ 여기서 X^+ 는 양이온임,의 형태일 수 있거나, 아주 근접한 두 개의 상기 일가의 라디칼은 이가의 양이온 X^{2+} 과 결합할 수 있거나, 이들 일가의 라디칼 및 $\text{---}\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 의 조합이 존재한다.

[0076] 본 명세서에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 하나의 고리내 3개 내지 8개의 탄소 원자 및 다중 고리 기 내 최대 20개의 탄소 원자를 함유하는 임의로 치환된 환형의 포화된 일가의 가교된 또는 비-가교된 탄화수소 라디칼을 선택적으로 가리킨다. 예시적인 비치환된 시클로알킬 기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸, 아다만틸, 노보닐, 등을 포함한다.

[0077] 또다른 기의 일부로서 접미사로 사용되는 용어 "-엔"은 상기 기의 두 말단 탄소들의 각각으로부터, 또는 상기 기가 환형인 경우, 고리 내 두 상이한 탄소 원자들의 각각으로부터 수소 원자가 제거된 이가의 라디칼을 가리킨다. 예를 들면, 알킬렌은 메틸렌($\text{---}\text{CH}_2\text{---}$) 또는 에틸렌($\text{---}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{---}$)과 같은 이가의 알킬 기를 가리키고, 아릴렌은 o-페닐렌, m-페닐렌, 또는 p-페닐렌과 같은 이가의 아릴 기를 가리킨다.

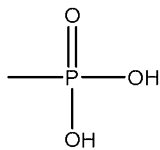
[0078] 본 명세서에서 사용된 용어 "에테르 모이어티"는 적어도 하나의 에테르 연결기 (즉, $\text{---}\text{O---}$)를 포함하는 이가의 (즉, 이관능성) 기를 나타낸다. 예를 들면, 본 명세서에서 정의된 화학식 3 또는 33에서, 상기 에테르 모이어티는 $\text{---}\text{R}_\text{A}\text{OR}_\text{B}\text{---}$ 또는 $\text{---}\text{R}_\text{A}\text{OR}_\text{C}\text{OR}_\text{B}\text{---}$ 일 수 있고, 여기서 R_A , R_B 및 R_C 는 독립적으로 알킬렌이다.

[0079] 단독 또는 또다른 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴"은 하나 이상의, 바람직하게는 하나, 둘, 또는 세 개의, 고리 원자가 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 탄소인 5 내지 10개의 고리 원자의 임의로 치환된 일가의 단환식 또는 이환식 방향족 라디칼을 가리킨다. 예시적인 헤테로아릴 모이어티는 벤조퓨란일, 벤조[d]티아졸릴, 이소퀴놀린일, 퀴놀린일, 티오펜일, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 퀴놀린일, 퓨란일, 티아졸릴, 피리딘일, 퓨릴, 티에닐, 피리딜, 옥사졸릴, 피롤릴, 인돌릴, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 등을 포함한다.

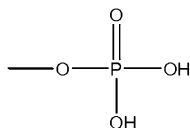
[0080] 단독 또는 또다른 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로시클로"는 하나 또는 두개의 고리 원자가 독립적으로 N, O, 및 S로부터 선택되는 헤테로원자(들)이고, 나머지 고리 원자는 탄소 원자인 4 내지 8개의 고리 원자의 포화된 또는 불포화된 일가의 단환식 기를 가리킨다. 부가적으로, 헤테로시클릭 고리는 전체 헤테로시클릭 고리가 완전히 방향족이지 않으면 페닐 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 예시적인 헤테로시클

로 기는 상기 기술된 헤테로아릴 기, 피롤리디노, 피페리디노, 모르폴리노, 피페라지노, 등을 포함한다.

[0081] 본 명세서에서 사용된 용어 "탄화수소"는 배타적으로 원소 탄소 및 수소로 이루어지는 화합물 또는 라디칼을 기술한다.



[0082] 용어 "포스포닉" 또는 "포스포닐"은 일가의 라디칼 을 가리킨다.



[0083] 용어 "포스포릭" 또는 "포스포릴"은 일가의 라디칼 을 가리킨다.

[0084] 또다른 기의 일부로서 본 명세서에서 사용된 용어 "보호된"은 상기 화합물의 다른 치환기를 방해하지 않도록 화합물의 보호된 부분에서 반응을 차단하나, 충분히 온화한 조건 하에서 쉽게 제거될 수 있는 기를 가리킨다. 예를 들면, 보호된 카복실산 기 -C(O)OP_g 또는 보호된 포스포릭 산 기 -OP(O)(OH)OP_g 또는 보호된 포스포닉 산 기 -P(O)(OH)OP_g 는 각각 산 기의 산소와 관련된 보호기 P_g 를 가지고 여기서 P_g 는 알킬 (예컨대, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, s-펜틸, t-펜틸, 등), 벤질, 실릴 (예컨대, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), 트리아이소프로필실릴 (TIPS), 트리페닐실릴 (TPS), t-부틸디메틸실릴 (TBDMS), t-부틸디페닐실릴 (TBDPS) 등일 수 있다. 다양한 보호기 및 이의 합성은 "Protective Groups in Organic Synthesis" 저자 T.W. Greene 및 P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999에서 찾을 수 있다. 용어 "보호된"을 가능한 보호된 기의 목록에 도입하는 경우, 상기 용어는 그 기의 모든 구성원에 적용하는 것으로 의도된다. 즉, 문구 "보호된 카복실릭, 포스포닉 또는 포스포릭"은 "보호된 카복실릭, 보호된 포스포닉 또는 보호된 포스포릭"으로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 문구 "임의로 보호된 카복실릭, 포스포릭 또는 포스포닉"은 "임의로 보호된 카복실릭, 임의로 보호된 포스포닉 또는 임의로 보호된 포스포릭"으로 이해되어야 한다.

[0085] "치환된 아릴," "치환된 알킬," 등에서 용어 "치환된"은 문제의 기에서 (즉, 상기 알킬, 아릴 또는 용어에 뒤따르는 다른 기), 탄소 원자에 결합된 적어도 하나의 수소 원자가 하나 이상의 치환기 가령 히드록시 (-OH), 알킬티오, 포스피노, 아미도 ($\text{-CON(R}_A\text{)(R}_B\text{)}$), 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬, 또는 아릴임), 아미노 ($\text{-N(R}_A\text{)(R}_B\text{)}$), 여기서 R_A 및 R_B 는 독립적으로 수소, 알킬 또는 아릴임), 할로 (플루오로, 클로로, 브로모, 또는 요오도), 실릴, 니트로 (-NO_2), 에테르 (-OR_A 여기서 R_A 는 아릴 또는 알킬임), 에스테르 (-OC(O)R_A 여기서 R_A 는 아릴 또는 알킬임), 케토 (-C(O)R_A 여기서 R_A 는 아릴 또는 알킬임), 헤테로시클로, 등으로 대체됨을 의미한다. 용어 "치환된"이 가능한 치환된 기의 목록에 도입되는 경우, 상기 용어는 그 기의 모든 구성원에 적용하는 것으로 의도된다. 즉, 문구 "임의로 치환된 알킬 또는 아릴"은 "임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴"로 이해되어야 한다.

[0086] 본 발명을 상세하게 기술했다면, 첨부된 청구항에서 정의된 본 발명의 범위를 벗어남 없이 변형 및 변화가 가능함이 명백할 것이다. 본 발명의 범위를 벗어남 없이 상기 방법에서 다양한 변화가 만들어질 수 있기 때문에, 상기 설명에서 포함된 모든 기술은 예시적인 것으로 이해되어야 하며, 제한하는 의미는 아니다.

도면

도면1

