



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년08월09일
(11) 등록번호 10-1295204
(24) 등록일자 2013년08월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C01B 33/40 (2006.01) B01J 20/12 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7018246
(22) 출원일자(국제) 2010년01월08일
심사청구일자 2011년08월04일
(85) 번역문제출일자 2011년08월04일
(65) 공개번호 10-2011-0114618
(43) 공개일자 2011년10월19일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2010/000032
(87) 국제공개번호 WO 2010/078833
국제공개일자 2010년07월15일
(30) 우선권주장
200910001369.3 2009년01월08일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
W02007090355 A1
전체 청구항 수 : 총 33 항

(73) 특허권자
하이리성 파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88
(72) 발명자
정 하이휘
중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88
엘브이 광리
중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

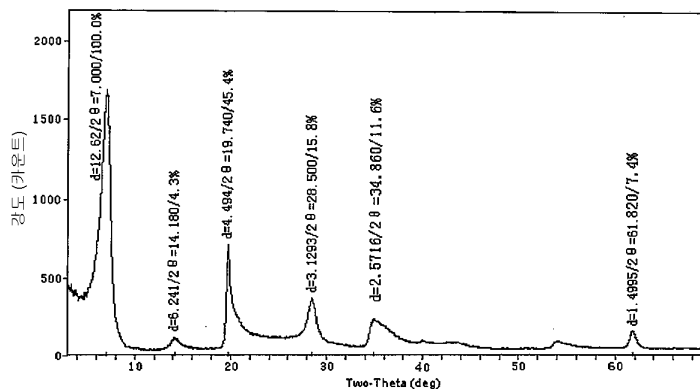
심사관 : 임도경

(54) 발명의 명칭 개질된 소듐-몬모릴로나이트, 그의 제조 방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 의 함량이, Na_2O 로 환산한 값으로, 2.0% 이상인 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 제공한다. 상기 개질된 Na-몬모릴로나이트는 보다 합리적인 미세구조, 높은 성능 및 양호한 품질을 가진다. 본 발명은 또한, 개질된 Na-몬모릴로나이트로부터 개질된 나노미터급 Na-몬모릴로나이트를 제조하는 방법, 및 그 방법에 의해 얻어지는 개질된 나노미터급 Na-몬모릴로나이트를 제공한다. 또한 개질된 Na-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 Na-몬모릴로나이트의 용도 및 약제학적 조성물이 제공된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

시아 지궤

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

수 니안

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

레 성

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

마 종차오

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

치 위펑

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

첸 원보

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

첸 지신

중국 316021 저장 저우산 린청 뉴 디스트릭트 하
이리성 로드 넘버 88

특허청구의 범위

청구항 1

개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 의 함량이, Na_2O 로 환산한 값으로, 2% 이상이고, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 요변성 지수(thixotropic index)가 2 이상인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 요변성 지수가 3 이상인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼에서의 d_{002} 피크에 대응하는 d-값이 $5.50 \text{ \AA} \sim 7.00 \text{ \AA}$ 인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 순도가 97% 이상인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Ca^{2+} 의 함량이, CaO 로 환산한 값으로, 1.0% 이하인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 g당 스트리크닌 설페이트(strychnine sulfate)의 흡착량이 $0.30 \sim 0.75 \text{ g}$ 인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 팽윤 용량(swelling capacity)이 7.0 ml/g 이상인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중의 중금속 함량이 10ppm 이하인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법으로서,

1) 90% 이상의 순도를 가진 몬모릴로나이트와 $0.1 \sim 10 \text{ mol/L}$ 의 산을 1:1~100의 중량비로 혼합한 다음, 몬모릴로나이트의 중량 기준으로 0.05~3.5%의 분산제를 첨가하고, 상기 혼합물을 비등시켜 산을 제거하고, 세척하여 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻는 단계; 및

2) 상기 단계 1)에서 얻어진 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액의 고체 함량을 0.5~10%로 조절하고, 몬모틸로나이트를 소듐 개질 처리하기 위해 소듐 개질제를 상기 몬모틸로나이트의 양이온 교환 용량 이상의 양으로 첨가하는 단계

를 포함하는 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 몬모틸로나이트의 순도가 93% 이상인, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 11

제9항에 있어서,

상기 분산제가 소듐 헥사메타포스페이트, 소듐 트리메타포스페이트, 소듐 디메타포스페이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 암모니아수, 소듐 피로포스페이트, 소듐 폴리포스페이트, 아크릴산, 소듐 아크릴레이트, 소듐 실리케이트, 트리소듐 포스페이트, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , NaCl , NaF , 황산나트륨, 실리카 졸, 우레아, 폴리소르베이트, 염산, 아세트산 및 옥살산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나인, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 12

제9항에 있어서,

사용되는 상기 분산제의 양이 사용된 상기 몬모틸로나이트의 양 기준으로, 0.05~3.0%인, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 13

제9항에 있어서,

단계 2)에 있어서, 상기 개질된 수소-몬모틸로나이트 분산액의 고체 함량이 1~9%인, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 14

제9항에 있어서,

사용된 상기 소듐 개질제의 양이 상기 몬모틸로나이트의 양이온 교환 용량을 0.5~10% 만큼 초과하는 양인, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 15

제9항에 있어서,

소듐 개질화 후 얻어진 슬러리를 세척하고 농축시키는 단계를 추가로 포함하는, 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 16

고체 함량이 0.5~60%인, 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 수용액을 제조하는 단계; 고속 전단(shearing) 효과에 의해 상기 수용액을 분산 및 균질화하는 단계; 건조하는 단계; 및 미분하는 단계

를 포함하는, 개질된 나노미터급(nanometered) 소듐-몬모틸로나이트의 제조 방법.

청구항 17

제16항에 따른 방법에 의해 제조된 개질된 나노미터급 소듐-몬모틸로나이트.

청구항 18

제17항에 있어서,
1 μ m 이하의 입자 크기를 가진, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 19

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어로 이루어지는, 소화관 질병의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 20

제17항에 따른 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트, 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어로 이루어지는, 소화관 질병의 치료용 약제학적 조성물.

청구항 21

제19항에 있어서,
상기 소화관 질병이 소화관 궤양, 설사 및 위염으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,
약제 제조에 사용되는 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 23

제22항에 있어서,
상기 약제가 소화관 질병의 예방 및/또는 치료용 약제인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 24

제23항에 있어서,
상기 소화관 질병이 위염 또는 급성이나 만성 설사병인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 25

제23항에 있어서,
상기 약제가 비스무트 포타슘 시트레이트의 생체결합성 제제(bioadhesive preparation)인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 26

제22항에 있어서,
상기 약제가 갑상선 기능 항진증, 만성 신부전증, 구취(halitosis), 피부병, 헬리코박터 파일로리 감염에 의해 유도된 위장관 질병 또는 에탄올-유도 간 손상의 예방 및/또는 치료용 약제인, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 27

제17항에 있어서,
약제 제조에 사용되는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 28

제27항에 있어서,
상기 약제가 소화관 질병의 예방 및/또는 치료용 약제인, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 소화관 질병이 위염 또는 급성이나 만성 설사병인, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 30

제28항에 있어서,

상기 약제가 비스무트 포타슘 시트레이트의 생체결합성 제제(bioadhesive preparation)인, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 31

제27항에 있어서,

상기 약제가 갑상선 기능 항진증, 만성 신부전증, 구취(halitoses), 피부병, 헬리코박터 파일로리 감염에 의해 유도된 위장관 질병 또는 에탄올-유도 간 손상의 예방 및/또는 치료용 약제인, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 32

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

건축재, 살충제 및 비료의 캐리어, 사료 첨가제, 사료 해독제, 공업적 촉매, 공업적 캐리어, 흡착제, 의료용 보조제 또는 식품 보조제의 제조에 사용되는, 개질된 소듐-몬모릴로나이트.

청구항 33

제17항에 있어서,

건축재, 살충제 및 비료의 캐리어, 사료 첨가제, 사료 해독제, 공업적 촉매, 공업적 캐리어, 흡착제, 의료용 보조제 또는 식품 보조제의 제조에 사용되는, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트.

명세서**기술분야**

[0001] 본 발명은 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법, 그 방법에 의해 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및 그것의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 중국 특허출원 CN200610054632.1과 WO2007090355A, CN200610055117.5와 CN2006800247.8(WO2007051427A), CN200610005685.4 및 CN2008101096824는 각각, "몬모릴로나이트의 정제 방법, 정제된 몬모릴로나이트 및 그의 조성", "개질된 몬모릴로나이트, 그의 제조 방법 및 용도", "약제의 제조에서의 나노몬모릴로나이트의 용도 및 그의 약제학적 조합물" 및 "전기영동에 의한 몬모릴로나이트의 정제 방법, 그 방법에 의해 제조된 몬모릴로나이트 및 그의 용도"를 개시하였다. 이들 특허 출원서는 각각 몬모릴로나이트의 미세구조와 성능을 향상시키고, 그의 품질을 높이며, 벤토나이트의 응용 분야, 특히 몬모릴로나이트의 의학적 용도를 현저히 넓히며, 그의 치료 효과를 높이기 위해서, 벤토나이트 중의 불순물을 제거하기 위한 정제, 개질, 나노-처리 또는 전기영동 처리의 공정을 이용한다. 그러나, 몬모릴로나이트는 보다 양호한 효과를 제공하기 위해서, 품질 및 미세구조의 측면에서 더욱 향상시킬 필요가 있다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0003] 본 발명의 목적 중 하나는, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 함량(Na_2O 로 환산한 값)이 2% 이상, 바람직하게는 3% 이상, 보다 바람직하게는 4% 이상, 가장 바람직하게는 5% 이상인 것을 특징으로 하는 새로운 형태의 개질

된 소듐-몬모릴로나이트를 제공하는 것이다.

[0004] 본 발명의 또 다른 목적은,

[0005] 1) 몬모릴로나이트의 산성화 또는 산처리를 위해, 90% 이상의 순도를 가진 몬모릴로나이트와 0.1~10mol/L의 산을 1:1~100의 중량비로 혼합한 다음, 몬모릴로나이트의 중량 기준으로 0.05~3.5%의 분산제를 첨가하고, 상기 혼합물을 비등시켜 산을 제거하고, 세척하여 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻는 단계; 및

[0006] 2) 상기 단계 1)에서 얻어진 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액의 고체 함량을 0.5~10%로 조절하고, 몬모릴로나이트를 소듐 개질 처리하기 위해 소듐 개질제를 상기 몬모릴로나이트의 양이온 교환 용량 이상의 양으로 첨가하는 단계

[0007] 를 포함하는 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은, 개질된 나노미터급(nanometered) 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 함량(Na_2O 로 환산한 값)이 2% 이상, 바람직하게는 3% 이상, 보다 바람직하게는 4% 이상, 가장 바람직하게는 5% 이상인 것을 특징으로 하는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은, 하기 단계를 포함하는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법을 제공하는 것이다: 고체 함량이 0.5~60%인, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 수용액을 제조하는 단계; 예를 들면 고속 전단기(shearing machine), 고속 분산기, 볼밀 또는 고압 균질화기 내에서의 고속 전단 효과에 의해 상기 수용액을 분산 및 균질화하는 단계; 건조하는 단계; 및 미분하는 단계.

[0010] 본 발명은 또한, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 약제의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

[0011] 또한, 본 발명은 소화관 질환의 예방과 치료에 이용되는 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도 및 그것을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0012] 본 발명은 또한, 약제 또는 식품의 보조제의 제조, 및 석유 공업, 건설, 살충제, 비료 등의 분야에서의 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 목적 중 하나는, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 함량(Na_2O 로 환산한 값)이 2% 이상, 바람직하게는 3% 이상, 보다 바람직하게는 4% 이상, 가장 바람직하게는 5% 이상인 것을 특징으로 하는 새로운 형태의 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 제공하는 것이다.

[0014] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼의 d_{002} 피크에 대응하는 d 의 값이 $5.50\text{\AA} \sim 7.00\text{\AA}$, 바람직하게는 $5.75\text{\AA} \sim 6.75\text{\AA}$, 보다 바람직하게는 $6.00\text{\AA} \sim 6.5\text{\AA}$, 가장 바람직하게는 6.25\AA 이다.

[0015] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중 Ca^{2+} 함량(CaO 로 환산한 값)이 1% 이하, 바람직하게는 0.5% 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 이하, 가장 바람직하게는 0.05% 이하이다.

[0016] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 요변성 지수(thixotropic index)가 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 보다 바람직하게는 3 이상, 가장 바람직하게는 4 이상이다.

[0017] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 순도가 97% 이상, 바람직하게는 98% 이상, 보다 바람직하게는 99% 이상, 가장 바람직하게는 99.5% 이상이다.

[0018] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 양이온 교환 용량(cation exchange capacity; CEC)이 $90 \sim 150\text{mmol}/100\text{g}$, 바람직하게는 $100 \sim 145\text{mmol}/100\text{g}$, 보다 바람직하게는 $110 \sim 140\text{mmol}/100\text{g}$, 가장 바람직하게는 $115 \sim 135\text{mmol}/100\text{g}$ 이다.

[0019] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 팽윤 용량(swelling capacity)이 $7.0\text{ml}/\text{g}$ 이상, 바람직하게는 $9.0\text{ml}/\text{g}$ 이상, 보다 바람직하게는 $10.0\text{ml}/\text{g}$ 이상, 가장 바람직하게는 $12.0\text{ml}/\text{g}$ 이상이다.

- [0020] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 1g당 스트리크닌 설페이트(strychnine sulfate)의 흡착량이 0.30~0.75g, 바람직하게는 0.40~0.70g, 보다 바람직하게는 0.45~0.65g, 가장 바람직하게는 0.50~0.60g이다.
- [0021] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 중의 중금속 함량이 10ppm 이하, 바람직하게는 7ppm 이하, 보다 바람직하게는 5ppm 이하, 가장 바람직하게는 3~4ppm 이하이다.
- [0022] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 불순물 레벨이 3% 이하, 바람직하게는 2% 이하, 보다 바람직하게는 1% 이하, 가장 바람직하게는 0.5% 이하이다.
- [0023] 예시적인 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 다음과 같은 단계에 의해 제조된다: 원재료로서 정제된 몬모릴로나이트를 산성화하고, 여러 번 세척함으로써, 몬모릴로나이트는 이온층(즉, 칼슘 이온, 수소 이온 또는 마그네슘 이온)과 산-용해성 불순물 사이에 양이온을 포함하지 않게 되어, 개질된 수소-몬모릴로나이트가 얻어지며, 동시에 몬모릴로나이트의 스택킹층(stacking layer)은 개방되고 두께가 감소됨으로써, 몬모릴로나이트층에 매입된 α -석영이 노출되고 물리적 방법에 의해 제거되어 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트가 얻어지고; 이어서, 상기 개질된 수소-몬모릴로나이트는 소듐 개질 처리되어 개질된 소듐-몬모릴로나이트가 얻어지고, 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 양호한 현탁성(suspendability)과 개질된 몬모릴로나이트와 개질되지 않은 몬모릴로나이트 사이의 커다란 비중차로 인해, 세척에 의해(멤브레인 분리 기술) 염기-가용성 불순물이 제거된다.
- [0024] 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 보다 적절한 미세구조, 보다 양호한 성능과 품질, 층들 사이의 보다 높은 Na^+ 함량, 보다 양호한 치료 효과 및 보다 넓은 치료 용도를 가진다. 천연 소듐-몬모릴로나이트, 천연 칼슘-몬모릴로나이트(예; Smecta), 및 특허 문헌 CN200610055117.5 및 CN200680028247.8(WO2007051427A)에 따라 제조되는 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 비교하여, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 다음과 같은 성질을 가진다:
- [0025] 1. 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 종래 기술에 비해, 높은 순도, 낮은 불순물 함량, 큰 양이온 교환 용량, 층들 사이의 현저히 높은 Na^+ 함량, 및 양호한 수화 팽윤성을 가진다;
- [0026] 2. 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 종래 기술에 비해, 구조 단위층의 얇은 중첩층을 가지므로, 양호한 현탁성, 분산성과 요변성, 및 현저한 겔화 성질을 가진다. 예를 들면, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 인공 위액(gastric juice)과 인공 장액(intestinal juice)에서 그물형 구조와 요변성을 가진 겔형 물질을 형성할 수 있다.
- [0027] 본 발명은 다음 단계를 포함하는 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법을 제공한다:
- [0028] 1) 90% 이상의 순도를 가진 몬모릴로나이트와 0.1~10mol/L의 산을 1:1~100의 중량비로 혼합하여 산성화 또는 산 처리를 수행한 다음, 몬모릴로나이트의 중량 기준으로 0.05~3.5%의 분산제를 첨가하고, 상기 혼합물을 비등시켜 산을 제거하고, 세척하여 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻는 단계; 및
- [0029] 2) 상기 단계 1)에서 얻어진 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액의 고체 함량을 0.5~10%로 조절하고, 몬모릴로나이트를 소듐 개질 처리하기 위해 소듐 개질제를 상기 몬모릴로나이트의 양이온 교환 용량 이상의 양으로 첨가하는 단계.
- [0030] 문맥상, 90% 이상의 순도를 가진 몬모릴로나이트는 해당 기술 분야에서, 정제된 몬모릴로나이트, 또는 "고순도 몬모릴로나이트" 또는 "고품위 몬모릴로나이트"로도 지칭되는데, 이것은 예를 들어 특허 문헌 CN200610054632.1, WO2007090355A, CN200610055117.5 및 CN200680028247.8(WO2007051427A)에 개시되어 있는 바와 같이, 정제 공정에 의해 제조된 정제된 몬모릴로나이트를 의미한다. 상대적으로 적은 양의 실리카 불순물을 가진 정제된 몬모릴로나이트가 본 발명에서의 출발 물질로서 바람직하게 사용되고, 그 결과 클레이 실리케이트를 제외한 무기질 불순물이 후속 공정에 유입되는 것이 효과적으로 방지될 수 있으며, 따라서 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 품질이 향상된다.
- [0031] 본 발명에 따른 "개질된 소듐-몬모릴로나이트"는 소듐 개질을 거친 정제된 몬모릴로나이트를 의미한다.
- [0032] 여기서, "양이온 교환 용량"(즉, CEC)은 교환가능한 염 라디칼과 교환가능한 수소를 포함하는 양이온을 몬모릴로나이트가 흡착하고 교환할 수 있는 정도(단위; mmol/100g)로 정의된다. 본 발명에 있어서, 양이온 교환 용

량(CEC)은 코발티렉사민 클로라이드 이온교환법, 즉 교환가능한 양이온으로서 $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]^{3+}$ 를 사용하여 몬모틸로 나이트의 양이온 교환 용량을 판정하는 방법에 의해 결정된다. 그 방법은 다음과 같다: 몬모틸로나이트 샘플을 미분하고, 300메쉬 체를 통과시킨 다음, 60°C에서 3시간 동안 건조하고, 추후 사용을 위해 보관한다; 얻어진 몬모틸로나이트 샘플을 한정된 양의 0.025mol/L $[\text{Co}(\text{NH}_3)_6]\text{Cl}_3$ 용액과 혼합하고, 얻어지는 혼합물의 pH를 7~8로 조절하고 진탕하여 균질화한다; 이온 교환이 평형 상태에 도달한 후, 혼합물의 흡수율을 474.0nm에서 측정한다; 이온 교환 후 대응하는 농도 C를, 이온 교환 이후 혼합물과 이온 교환 이전 혼합물 사이의 흡수율 차(ΔA)로부터 계산하고, 몬모틸로나이트의 양이온 교환 용량을 식 $\text{CEC} = 300\text{CV}/W$ (식에서, V는 이온 교환에 사용된 용액의 체적이고, W는 샘플의 중량임)로부터 계산한다. 여기서, 몬모틸로나이트의 Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ 함량은 플라즈마 방출 분광법에 의해 측정된다. 전술한 방법은 제한적인 것은 아니다.

- [0033] 문맥상 사용되는 퍼센트 값은 달리 명시되지 않는 한 중량%를 나타낸다.
- [0034] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 정제된 몬모틸로나이트는 정제된 소듐-몬모틸로나이트, 정제된 소듐-칼슘-몬모틸로나이트, 정제된 수소-몬모틸로나이트, 정제된 마그네슘-몬모틸로나이트, 천연 소듐-몬모틸로나이트 및 정제된 칼슘-몬모틸로나이트 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 정제된 몬모틸로나이트의 순도는 93% 이상, 바람직하게는 95% 이상, 보다 바람직하게는 97% 이상이다.
- [0035] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 산은 무기산 및 유기산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 무기산은 제한되지는 않지만, 1산, 2산 또는 3산을 포함한다. 1산은 염산, 질산, 브롬화수소산, 및 불화수소산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 2산은 황산과 셀폰산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 3산은 인산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 무기산은 바람직하게는 1산이고, 가장 바람직하게는 염산 또는 질산이다. 유기산은, 제한되지는 않지만, 하이드록실산, 케토산 또는 알파-하이드록실산, 또는 이것들의 임의의 조합을 포함한다. 유기산은 바람직하게는, 아세트산, 옥살산, 시트르산, 숙신산, 포름산, 프로판산, 부티르산, 프로판디오산, 부탄디오산, 피루브산, 글루탐산, 타르타르산, 말산, 락트산, 푸마르산, 이타콘산, 아스코르브산, 푸마르산 및 α -케토글루타르산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, 보다 바람직하게는 아세트산, 옥살산, 시트르산, 숙신산, 프로판산, 부티르산, 부탄디오산, 및 프로판디오산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 산의 농도는 0.5~8mol/L, 바람직하게는 0.8~6mol/L, 보다 바람직하게는 1~5mol/L, 가장 바람직하게는 2~4mol/L일 수 있다.
- [0036] 몇몇 구현예에서, 상기 산 중의 무기산 대 유기산의 몰비는 5~150:5~200, 바람직하게는 10~120:10~150, 보다 바람직하게는 20~100:20~120, 가장 바람직하게는 30~80:30~100이다.
- [0037] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 몬모틸로나이트 대 산의 질량비는 1:2~50, 바람직하게는 1:2.5~25, 보다 바람직하게는 1:3~10이다.
- [0038] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 단계 1)에서의 산성화 또는 산 처리는 여러 번 수행될 수 있고, 바람직하게는 1~10회, 보다 바람직하게는 2~8회, 더욱 바람직하게는 3~6회, 가장 바람직하게는 4~5회 수행된다. 산은 바람직하게는 원심분리 또는 여과에 의해 제거된다.
- [0039] 본 발명에서 사용되는 "분산제"는, 해당 기술 분야에서 "선풍제(ore-dressing agent)", "고순도제", 또는 "고순도 처리제"로도 지칭된다.
- [0040] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 분산제는 소듐 헥사메타포스페이트, 소듐 트리메타포스페이트, 소듐 디메타포스페이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 암모니아수, 소듐 피로포스페이트, 소듐 폴리포스페이트, 아크릴산, 소듐 아크릴레이트, 소듐 실리케이트, 트리소듐 포스페이트, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , NaCl , NaF , 황산나트륨, 실리카 졸, 우레아, 폴리소르베이트, 염산, 아세트산 및 옥살산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, 바람직하게는 소듐 헥사메타포스페이트, 소듐 피로포스페이트, 소듐 폴리포스페이트, 소듐 트리메타포스페이트, 소듐 디메타포스페이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 트리소듐 포스페이트, 시트르산나트륨, Na_2HPO_4 , NaCl , NaF , 우레아, NaH_2PO_4 , 암모니아수, 황산나트륨, 염산, 아세트산 및 옥살산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.
- [0041] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 사용되는 분산제의 양은 정제된 몬모틸로나이트의 사용량을 기준으로,

0.05~3.0%, 바람직하게는 0.15~2.5%, 보다 바람직하게는 0.25~2.0%, 가장 바람직하게는 0.35~1.5%이다.

- [0042] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 단계 1)에서의 비등의 지속 시간은 0.5~100시간, 바람직하게는 2~70시간, 보다 바람직하게는 3~40시간, 가장 바람직하게는 5~20시간이다.
- [0043] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 단계 1)에서의 비등 온도는 30~100℃, 바람직하게는 40~95℃, 보다 바람직하게는 50~90℃, 더욱 바람직하게는 60~85℃, 가장 바람직하게는 70~80℃이다.
- [0044] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 단계 2)에서의 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액의 고체 함량은 1~9%, 바람직하게는 2~8%, 보다 바람직하게는 3~6%, 가장 바람직하게는 4~5%이다.
- [0045] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 소듐 개질제는 해당 분야에서 통상적으로 사용되는 가용성 나트륨염이며, 소듐 헥사메타포스페이트, 소듐 트리메타포스페이트, 소듐 디메타포스페이트, 소듐 폴리아크릴레이트, 소듐 피로포스페이트, 소듐 폴리포스페이트, 소듐 아크릴레이트, 소듐 실리케이트, 인산나트륨, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 중탄산나트륨, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , NaCl , NaF , 황산나트륨 및 시트르산나트륨, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이고, 바람직하게는 소듐 헥사메타포스페이트, 소듐 피로포스페이트, 소듐 폴리포스페이트, 소듐 트리메타포스페이트, 소듐 디메타포스페이트, 인산나트륨, 시트르산나트륨, Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , NaCl , NaF , 황산나트륨, 수산화나트륨, 탄산나트륨 및 중탄산나트륨, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.
- [0046] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 사용되는 소듐 개질제의 양은 몬모틸로나이트의 양이온 교환 용량을 약간 초과하는 양으로서, 예를 들면 0.5~10%, 바람직하게는 1~8%, 보다 바람직하게는 2~6%, 가장 바람직하게는 3~5%이다.
- [0047] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 사용되는 소듐 개질제의 양은 개질된 수소-몬모틸로나이트의 사용량 기준으로, 1~20%, 바람직하게는 2~15%, 보다 바람직하게는 3~10%, 가장 바람직하게는 4~7.5%이다.
- [0048] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 소듐 개질 슬러리의 고체 함량은 1~8%, 바람직하게는 1.5~6%, 보다 바람직하게는 2~5%이다.
- [0049] 종래의 고체-액체 원심 분리 장치(예를 들면 3-컬럼 원심분리기 또는 튜브형 원심분리기)는 몬모틸로나이트 슬러리의 높은 점도로 인해 완벽한 고체-액체 분리를 달성하기 어렵고, 그러한 장치의 높은 가격, 낮은 안전성, 짧은 가동 수명 및 낮은 생산 효율로 인해 대규모 제조의 요건을 충족시키기 어렵다. 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 몬모틸로나이트 슬러리는 멤브레인 여과 기술 또는 원심 분리 세척 기술, 바람직하게는 멤브레인 여과 기술에 의해 세척되거나 농축된다. 멤브레인 여과 기술("투석(dialysis) 멤브레인 세정"이라고도 함)은 몬모틸로나이트 제조의 효율을 현저히 향상시킬 뿐 아니라, 낮은 설비 투자, 낮은 에너지 소비, 및 높은 순도와 생성물의 수율과 같은 이점을 가지며, 대규모 제조에 적합하다. 또한, 멤브레인 여과 기술은, 세척으로부터 생성되는 폐수가 역삼투 멤브레인에 의해 처리된 후에는 재순환될 수 있어서, 환경 친화적 분리 기술이다.
- [0050] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 멤브레인 여과는 세척되거나 농축된 슬러리를 기계적으로, 또는 압축 공기의 효과를 이용하여 교반한 다음, 이것을 순환 펌프 또는 공기압에 의해 투석 멤브레인에 공급하여 압력차에 의해 여과 멤브레인의 기공 크기보다 작은 여과액을 제거한다.
- [0051] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 투석 멤브레인은 세라믹 멤브레인으로서, 산화지르코늄 및 산화알루미늄, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 임의의 물질로 만들어진다.
- [0052] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 투석 멤브레인의 기공 크기는 20nm~200nm, 바람직하게는 50nm~150nm이다.
- [0053] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 투석 멤브레인은 0~14의 pH 범위에서 적용가능하다.
- [0054] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 투석 멤브레인은 높은 유체 속도와 낮은 압력 하에서 물리적 세척, 화학적 세척 또는 물리화학적 세척에 의해 재생될 수 있다. 물리적 세척이란 오염물을 제거하기 위해, 예를 들면, 고속의 물의 흐름, 메커니즘 또는 그러한 것의 임의의 조합에 의한 투석 멤브레인의 세척을 의미한다. 화학적 세척이란, 예를 들면, 멤브레인 물질은 파괴하지 않고 오염물을 용해시키거나 대체할 수 있는 화학적 물질에 의한 투석 멤브레인의 세척을 의미한다. 예를 들면, 불용성 오염물을 가용성 물질로 변환시키는 무기 강산, 무기 염 침전물을 제거하기 위한 유기산, 오염물 중의 착화성 무기 이온을 위한 킬레이트제, 또는 유기 오염물을 제거하기 위한 계면활성제를 사용하여, 멤브레인 표면 및 기공 내에 퇴적되어 있는 염을 감소시킴으로써, 멤브레

인 표면 및 기공 내에 흡착된 오염물을 제거하고, 멤브레인 플럭스(flux)를 회복시킬 수 있다.

[0055] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 심하게 오염된 투석 멤브레인은, 멤브레인 플럭스를 회복시키기 위해서, 강산과 강염기 및 필요할 경우, 부가적 산화제(예컨대, 소듐 하이포클로라이트) 및 계면활성제로 교대 방식으로 세척하거나, 또는 높은 유체 속도와 낮은 압력 하에서 추가로 백 플러싱(back flushing) 및 물 행균에 의해 세정된다.

[0056] 본 발명의 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, 농축된 소듐 개질 슬러리는 건조되고 미분된다.

[0057] 따라서, 본 발명에 따른 제조 방법은 높은 생성물의 수율, 낮은 제조 비용 및 공업화의 용이성과 같은 이점을 가진다.

[0058] 본 발명은 또한 전술한 방법에 의해 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 제공한다.

[0059] 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 물리적 및 화학적 성질을 더욱 향상시키기 위해서, 앞에서 얻어진 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 고속 전단, 고압 균질화, 기류 미분(air flow pulverizing) 등의 공정으로 추가로 처리되어 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 형성할 수 있다.

[0060] 본 발명은 또한 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중 Na^+ 함량(Na_2O 로 환산한 값)이 2% 이상, 바람직하게는 3% 이상, 보다 바람직하게는 4% 이상, 가장 바람직하게는 5% 이상인 것을 특징으로 하는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 제공한다.

[0061] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중 Ca^{2+} 함량(CaO 로 환산한 값)이 1% 이하, 바람직하게는 0.5% 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 이하, 가장 바람직하게는 0.05% 이하이다.

[0062] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼의 d_{002} 피크에 대응하는 d 의 값이 $5.50\text{\AA} \sim 7.00\text{\AA}$, 바람직하게는 $5.75\text{\AA} \sim 6.75\text{\AA}$, 보다 바람직하게는 $6.00\text{\AA} \sim 6.5\text{\AA}$, 가장 바람직하게는 6.25\AA 이다.

[0063] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 입자 크기가 $1\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 $0.8\mu\text{m}$ 이하, 보다 바람직하게는 $0.6\mu\text{m}$ 이하, 더욱 바람직하게는 $0.4\mu\text{m}$ 이하, 가장 바람직하게는 $0.2\mu\text{m}$ 이하이다.

[0064] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 양이온 교환 용량(CEC)이 $90 \sim 150\text{mmol}/100\text{g}$, 바람직하게는 $100 \sim 145\text{mmol}/100\text{g}$, 보다 바람직하게는 $110 \sim 140\text{mmol}/100\text{g}$, 가장 바람직하게는 $115 \sim 135\text{mmol}/100\text{g}$ 이다.

[0065] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 팽윤 용량이 4.0 이상, 바람직하게는 5.0 이상, 보다 바람직하게는 7.0 이상, 더욱 바람직하게는 9.0 이상, 보다 더 바람직하게는 10.0 이상, 가장 바람직하게는 12.0 이상이다.

[0066] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 1g당 스트리크닌 설페이트의 흡착량이 $0.30 \sim 0.70\text{g}$, 바람직하게는 $0.40 \sim 0.65\text{g}$, 보다 바람직하게는 $0.5 \sim 0.6\text{g}$ 이다.

[0067] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중의 중금속 함량이 10ppm 이하, 바람직하게는 7ppm 이하, 보다 바람직하게는 5ppm 이하, 가장 바람직하게는 $3 \sim 4\text{ppm}$ 이하이다.

[0068] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 불순물 레벨이 5% 이하, 바람직하게는 4% 이하, 보다 바람직하게는 3% 이하, 더욱 바람직하게는 2% 이하, 보다 더 바람직하게는 1% 이하, 가장 바람직하게는 0.5% 이하이다.

[0069] 본 발명의 몇몇 구현예에 있어서, 상기 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 요변성 지수가 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 보다 바람직하게는 3 이상, 가장 바람직하게는 4 이상이다.

[0070] 본 발명은 또한 다음과 같은 단계를 포함하는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법을 제공한다: 95% 이상의 순도를 가지고 고체 함량이 $0.5 \sim 60\%$ 인, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 수용액을 제조하는 단계; 예를 들면 고속 전단기, 고속 분산기, 볼밀 또는 고압 균질화기 내에서의 고속 전단 효과에 의해 상기 수용액을 분산 및 균질화하는 단계; 건조하는 단계; 및 미분하는 단계.

- [0071] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 순도는 96% 이상, 바람직하게는 97% 이상, 보다 바람직하게는 98% 이상, 가장 바람직하게는 99% 이상이다.
- [0072] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 수용액의 농도는 5~50%, 바람직하게는 10~40%, 보다 바람직하게는 15~30%, 가장 바람직하게는 20~25%이다.
- [0073] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 균질화 압력은 10MPa 이상, 바람직하게는 20~800MPa, 보다 바람직하게는 30~600MPa, 보다 더 바람직하게는 50~500MPa, 가장 바람직하게는 80~300MPa이다.
- [0074] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 고압 균질화기는 중간 고압 균질화기, 초고압 균질화기, 나노미트 초고압 균질화기, 나노미터 램(ram) 기계 및 고압 마이크로-젯 균질화기, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.
- [0075] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 미분은 굵은(coarse) 미분 후 기류 미분에 의해 수행된다.
- [0076] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 미분된 입자의 분말도(fineness)는 300메쉬 이상, 바람직하게는 500메쉬 이상, 보다 바람직하게는 1000메쉬 이상, 더욱 바람직하게는 3000메쉬 이상, 가장 바람직하게는 5000메쉬 이상이다.
- [0077] 예시적인 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 고체 입자는 고속 분산기의 강한 전단에 의해 수중에 예비 분산되고, 이어서 연속적으로 또는 저압으로부터 고압까지 다단계 방식으로 고압 균질화("충분리(delamination)"라고도 함) 처리되어 평균 직경이 1 μ m 이하인 입자를 형성한다. 그러한 강제 미분 공정에 의해서, 다음과 같은 효과, 즉 입자의 증가된 에지(edge), 향상된 수화 충분리 성능, "캐리지(carriage)"의 증가된 수, 향상된 흡착 성능, 요변성 및 겔화 성질, 그에 따른 증강된 효능을 얻을 수 있다.
- [0078] 본 발명은 또한 전술한 방법에 의해 제조된 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 제공한다.
- [0079] 본 발명에 따른 "개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트"는 "나노미터급 개질된 소듐-몬모릴로나이트"로 지칭되기도 한다.
- [0080] 본 발명은 또한, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트와 약제학적으로 허용가능한 캐리어로 구성되는, 소화관 질환의 처리에 사용되는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0081] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 소화관 질환은 소화관 궤양, 설사 또는 위염으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 위염은 바람직하게는 만성 위염, 보다 바람직하게는 만성 위축위염이다.
- [0082] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 순도는 95% 이상, 바람직하게는 96% 이상, 보다 바람직하게는 97% 이상, 더욱 바람직하게는 98% 이상, 보다 더 바람직하게는 99% 이상, 가장 바람직하게는 99.5% 이상이다.
- [0083] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 대 보조제들의 중량비(건조 기준)는 (0.001~99):(1~99), 바람직하게는 (0.001~90):(1~95), 보다 바람직하게는 (0.001~80):(1~90), 가장 바람직하게는 (0.001~70):(1~85)이다.
- [0084] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 함량은 1~99%, 바람직하게는 5~95%, 보다 바람직하게는 10~90%, 더욱 바람직하게는 15~85%, 가장 바람직하게는 20~80%이다.
- [0085] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 양이온 교환 용량(CEC)이 90~150mmol/100g, 바람직하게는 100~145mmol/100g, 보다 바람직하게는 110~140mmol/100g, 가장 바람직하게는 115~135mmol/100g이다.
- [0086] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 팽윤 용량이 4.0 이상, 바람직하게는 5.0 이상, 보다 바람직하게는 7.0 이상, 더욱 바람직하게는 9.0 이상, 보다 더 바람직하게는 10.0 이상, 가장 바람직하게는 12.0 이상이다.
- [0087] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 1g당 스트리크닌 설페이트의 흡착량이 0.30~0.70g, 바람직하게는 0.40~0.65g, 보다 바람직하게는 0.5~0.6g이다.

- [0088] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중의 중금속 함량이 10ppm 이하, 바람직하게는 7ppm 이하, 보다 바람직하게는 5ppm 이하, 가장 바람직하게는 3~4ppm 이하이다.
- [0089] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조성물 중의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 불순물 레벨이 5% 이하, 바람직하게는 4% 이하, 보다 바람직하게는 3% 이하, 더욱 바람직하게는 2% 이하, 보다 더 바람직하게는 1% 이하, 가장 바람직하게는 0.5% 이하이다.
- [0090] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중의 Ca^{2+} 함량(CaO 로 환산한 값)이 1% 이하, 바람직하게는 0.5% 이하, 보다 바람직하게는 0.1% 이하, 가장 바람직하게는 0.05% 이하이다.
- [0091] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 중의 Na^+ 함량(Na_2O 로 환산한 값)이 2% 이상, 바람직하게는 3% 이상, 보다 바람직하게는 4% 이상, 가장 바람직하게는 5% 이상이다.
- [0092] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 요변성 지수가 1 이상, 바람직하게는 2 이상, 보다 바람직하게는 3 이상, 가장 바람직하게는 4 이상이다.
- [0093] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼의 d_{002} 피크에 대응하는 d 의 값이 $5.50\text{\AA} \sim 7.00\text{\AA}$, 바람직하게는 $5.75\text{\AA} \sim 6.75\text{\AA}$, 보다 바람직하게는 $6.00\text{\AA} \sim 6.5\text{\AA}$, 가장 바람직하게는 6.25\AA 이다.
- [0094] 본 발명에 따른 조성물은 해당 기술 분야에서 통상적인 제조 기술에 의해 제조되는, 잘 알려져 있는 제제(formulation)의 다양한 형태로 되어 있을 수 있다. 본 발명에 있어서 적합한 제제는 경구용 제제, 또는 국소용 제제이고, 바람직하게는 경구용 제제이다.
- [0095] 경구용 제제는 정제, 현탁액, 캡슐, 과립, 환약(pill), 분말, 드롭 필, 시럽, 혼합물, 증류액, 발포제(effervescent agent), 페이스트, 에멀전, 다제(medicinal tea), 등으로부터 선택되고; 바람직하게는 분말, 현탁액, 과립, 정제, 캡슐 또는 발포제이다.
- [0096] 본 발명에 있어서 적합한 국소용 제제는 겔, 경고(emplastrum), 스트래핑, 크림, 연고, 도포제(liniment), 로션, 좌약, 바르는 제제, 페이스트, 석고 등으로부터 선택되고, 바람직하게는 겔이다.
- [0097] 약제학적으로 허용가능한 캐리어는 전술한 제제의 제조용으로 잘 알려져 있는 통상적 부형제 또는 보조제를 포함하고, 그러한 것들로는, 제한되지는 않지만, 충전제(회석제라고도 함), 윤활제(유동 보조제 또는 점착성 방지제라고도 함), 분산제, 습윤제, 접착제, 조절제, 가용화제, 산화방지제, 세균발육 저지제(bacteriostat), 유효제, 방향제, 향료 등이 포함된다. 접착제는, 예를 들면, 시럽, 아라비아 검, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트 검, 셀룰로스 및 그의 유도체, 젤라틴 사이즈, 시럽, 전분 페이스트 또는 폴리비닐피롤리돈일 수 있고, 바람직한 셀룰로스 유도체는 마이크로결정질 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로스이다. 충전제는, 예를 들면, 락토스, 분말화 당, 텍스트린, 전분과 그의 유도체, 셀룰로스와 그의 유도체, 무기 칼슘염, 소르비톨 또는 글리신일 수 있고, 바람직한 무기 칼슘염은 황산칼슘, 인산칼슘, 인산수소칼슘 또는 침전형 탄산칼슘이다. 윤활제는, 예를 들면, 초미세 실리카 겔, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 분말, 수산화알루미늄, 붕산, 수소첨가 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜일 수 있다. 봉해제는, 예를 들면, 전분과 그의 유도체, 폴리비닐피롤리돈, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈 또는 마이크로결정질 셀룰로스일 수 있고, 바람직한 전분 유도체는 소듐 카르복시메틸 전분, 소듐 전분 글리콜레이트, 프리젤라틴화 전분, 변형 전분, 하이드록시프로필 전분 또는 옥수수 전분이다. 습윤제는, 예를 들면, 소듐 도데실설페이트, 물 또는 알코올 등일 수 있다.
- [0098] 또한, 활성 성분들은 제조 요건에 따라 약제학적으로 허용가능한 서방형(sustained-release) 또는 제어-방출형(controlled-release) 캐리어와 혼합된 다음, 예를 들면 서방형 또는 제어-방출형 제제에 있어서 공지된 방법들에 따른 지연제 또는 마이크로캡슐화제로 코팅함으로써, 서방형 펠릿 또는 제어-방출형 펠릿과 같은 펠릿으로서 제조될 수 있다. 서방형 또는 제어-방출형 캐리어는, 제한되지는 않지만, 그리스 혼합체, 친수성 콜로이드, 코팅 지연제 등을 포함한다. 그리스 혼합체는 글리세롤 모노스테아레이트, 수소첨가 피마자유, 광유, 폴리실록산 및

디메틸 실록산, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 친수성 콜로이드는 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, PVP, 아라비아 검, 트라가칸트 검 및 카르보폴, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다. 코팅 지연제는 에틸 셀룰로스(EC), 하이드록실프로필 메틸 셀룰로스(HMPC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트(CAP) 및 아크릴 수지, 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0099] 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 또는 그의 약제학적 조성물에 있어서, 전술한 구현예에서의 여러 가지 선호되는 등급의 기술적 특징은 선택적으로 서로 조합될 수 있다.

[0100] 본 발명은 또한, 하기와 같은 치료적 용도를 가진 약제의 제조에서의, 개질된 소듐-몬모릴로나이트, 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 또는 그의 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0101] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 의학적 용도는 다음으로부터 선택된다: (1) 제한되지는 않지만, 급성 또는 만성 설사, 역류성 식도염, 급성 또는 만성 위염, 위궤양, 과민성 대장 증후군, 염증성 장질환, 위염 등을 포함하는 소화관 질환의 치료용 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도, 여기서 바람직하게는 위염은 만성 위염이고, 보다 바람직하게는 만성 위축성 위염이고, 가장 바람직하게는 상기 약제는 만성 위축성 위염에 대해 가역적 치료 효과를 가짐; (2) 갑상선 기능 항진증의 예방용 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도; (3) 만성 신부전증의 치료용 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도; (4) 구취(halitosis)의 예방 및/또는 치료용 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도; (5) 의료용 캐리어 또는 의료용 보조제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도, 예를 들면 특정한 향생제 또는 효소와 조합되어 복합 약제, 예컨대 스트렙토마이신-몬모릴로나이트 착체를 형성하는 의료용 캐리어 또는 의료용 보조제로서, 바람직하게는 경구용 제제, 국소용 제제, 서방형 제제 또는 제어 방출형 제제로서, 보다 바람직하게는 정제, 현탁액, 캡슐, 과립, 환약, 분말, 드롭 필, 시럽, 혼합물, 증류액, 발포제, 페이스트, 다제, 생체결합성(bioadhesive) 제제, 젤, 연고, 크림, 좌약, 에멀전, 페이스트, 무기 소독제, 경피 제제, 도포제, 로션, 바르는 제제, 석고, 화장품 또는 현탁액의 매트릭스로서 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 용도, 상기 약제는 경구용 제제, 국소용 제제, 서방형 제제 및 제어 방출형 제제 또는 이것들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 어느 하나임; (6) 피부병의 치료용 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도; (7) 만취상태의 완화하고 간을 보호하여 에탄올 유도 간 손상을 방지하는 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도; 및 (8) 위궤양, 십이지장궤양 등과 같은 헬리코박터 파일로리에 의한 감염으로 초래되는 위장관 질환을 제어하기 위한 헬리코박터 파일로리의 제거 또는 살균의 효과를 가진 약제의 제조에서의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 용도.

[0102] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 1일 투여량은 0.5~10g, 바람직하게는 1~8g, 보다 바람직하게는 1.5~6g, 더욱 바람직하게는 2~4g, 가장 바람직하게는 2~3g이다. 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 정확한 1일 투여량은 환자의 질환, 물리적 적합성, 체중, 나이, 성별 등과 같은 인자에 따라 적절히 조절될 수 있다.

[0103] 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트는 CEC, 흡착성 및 팽창성 측면에서 천연 몬모릴로나이트보다 양호하다. 또한, 그것은 연조직(soft tissue)(예를 들면, 위와 장 사이의 점막, 피부층들 사이의 점막, 구강 점막)과의 훨씬 더 긴 접촉 시간, 연조직 내 활성 성분의 더 긴 체류 시간, 신체와 활성 성분들의 더 긴 교환 시간 및 더 높은 교환 빈도, 및 활성 성분들의 표적화 투여 및 제어된 방출을 특징으로 하고, 이러한 특징은 활성 성분들의 생물학적 이용성 및 약제 안전성을 높여줄 수 있다. 결론적으로, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트는 하기와 같은 의학적 또는 식품 보조제의 제조에 사용될 수 있다:

[0104] 1) 약제 방출을 제어하고, 피부에 대한 표면 활성 물질의 자극을 감소하기 위한 생체결합성 제제의 캐리어로서, 생체결합성 제제는 구강의 생체결합성 제제, 코의 생체결합성 제제, 눈의 생체결합성 제제, 질의 생체결합성 제제, 직장의 생체결합성 제제, 위장의 생체결합성 제제 등으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 예를 들면,

노녹시놀(nonoxynol)의 질의 점막 결합성 약제 전달 시스템(AmDDS)에 사용된 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 질의 점막의 무친 폴리머(mucin polymer)와 약제의 상호작용을 증강시키고 약제 방출의 지속 시간을 연장시킬 수 있다. 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는, 비스무트 포타슘 시트레이트와 위의 생체결합제로 조제될 때, 위장관 내 비스무트 포타슘 시트레이트의 체류 시간을 연장시킬 뿐 아니라, 헬리코박터 파일로리의 제거 또는 살균에 있어서 상승 효과를 나타낼 수 있고, 비스무트의 급격한 방출을 대폭 감소시킬 수 있으므로, 약제 안전성을 높여준다. 항종양 약제(항-결장암 약제)와 함께 위장관(결장) 표적화 방출 제제 중에 제조될 때, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 위장관에서의 유효 시간을 연장시키고, 방출 속도를 제어하고, 생물학적 이용성 및 약제 안전성을 향상시키고, 항종양 약제의 부작용을 감소시킬 수 있다.

[0105] 2) 겔의 캐리어로서. 소정 범위의 농도를 가진 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 수용액은 피부와 점막에 대한 기름 느낌과 자극을 주지않으면서 수 분산성 매트릭스의 성질과 양호한 접착성, 막 형성 능력과 박테리아 배제형 흡착성을 가지기 때문에 겔의 양호한 매트릭스로서 사용될 수 있다. 이것은 피부에 용이하게 코팅되어 접착될 수 있고, 조직 삼출물을 흡착 및 제거할 수 있다. 따라서, 그것은 심전도 진단용 겔, 초음파 진단용 겔, 치과용 겔, 상아질 시멘트, 구강 질환 치료용 치분, 치약용 증점제 또는 경피 겔의 우수한 약제학적으로 허용가능한 캐리어로서 사용될 수 있다.

[0106] 3) 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트의 현탁 능력, 접착성 및 유동성을 향상시키는 능력으로 인한, 수용성 연고, 크림, 좌약 등과 같은 반고체 제제의 매트릭스로서. 예를 들면, 적당량의 구아이어 검, CMC, 한천, PVP, 올레산, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 증류수와 조합을 이룬 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트로부터 제조된 좌약은 상온에서 변형이나 액화가 어려우므로, 약제의 확산 및 흡수에 유리하다.

[0107] 4) 의약 페이스트, 무기 소독제, 경피 연고 또는 에멀전의 매트릭스로서. 예를 들면, MgO가 혼입되어 있는 개질된 소듐-몬모릴로나이트 또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트는 양호한 친수성 및 분산성을 가지므로, 바실루스 아에루기노수스에 대해 양호한 효과를 가지는 무기 소독제가 얻어진다.

[0108] 5) 현탁제로서. 소듐 하이드록시메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 전분 및 소듐 알기네이트보다 실질적으로 양호한 현탁 효과를 가진다.

[0109] 6) 페이스 마스크, 페이스 파우더, 메이크업, 선 스크린 화장품 등과 같은 화장품의 매트릭스로서.

[0110] 본 발명은 또한, 비스무트 포타슘 시트레이트, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 및 다른 약제학적 보조제로 구성되는 비스무트 포타슘 시트레이트의 새로운 생체결합성 제제를 제공한다.

[0111] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 제제 내 각 성분들의 중량%로 나타낸 함량은 다음과 같다: 비스무트 포타슘 시트레이트 1~98%; 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 1~98%; 나머지 양의 다른 약제학적 보조제.

[0112] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 제제 내 각 성분들의 중량%로 나타낸 함량은 다음과 같다: 비스무트 포타슘 시트레이트 5~90%; 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 5~90%; 나머지 양의 다른 약제학적 보조제.

[0113] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 제제 내 각 성분들의 중량%로 나타낸 함량은 다음과 같다: 비스무트 포타슘 시트레이트 7.5~85%; 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트 7.5~85%; 나머지 양의 다른 약제학적 보조제.

[0114] 또한, 본 발명에 따른 제제의 각각의 투여량에는 50~2500mg의 비스무트 포타슘 시트레이트와 10~2500mg의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 함유하고, 바람직하게는 100~2000mg의 비스무트 포타슘 시트레이트와 50~2000mg의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 함유하고, 보다 바람직하게는 150~1500mg의 비스무트 포타슘 시트레이트와 100~1500mg의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 함유하고, 가장 바람직하게는 200~1200mg의 비스무트 포타슘 시트레이트와 200~1200mg의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트를 함유한다.

[0115] 본 발명은 또한 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 함유하는 화장품으로서, 1~90%의 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트와 잔여량의 다른 보조제, 바람직하게는 5~85%의 개질된 소듐-

몬모틸로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모틸로나이트, 보다 바람직하게는 7.5~80%, 가장 바람직하게는 10~75%의 개질된 소듐-몬모틸로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모틸로나이트를 포함하는 화장품을 제공한다.

[0116] 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모틸로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모틸로나이트는 또한 다음과 같은 건축재를 제조하는 데 사용될 수 있다:

[0117] 1) 우수한 방수 재료. 이것은 높은 수분 흡수 능력 및 팽윤 능력을 가지는데, 자신의 체적의 8~15배의 물을 흡수할 수 있고, 원 체적의 10~30배까지 팽윤될 수 있다. 또한, 수화된 후 점성이고 비교적 안정한 겔을 형성할 수 있는데, 이것은 강한 수분 유지 능력을 가지며 장기간의 보관 후에 자연적으로 수분을 상실했더라도 물을 흡수함으로써 다시 겔을 형성할 수 있다. 이것이 건조하고 수축된 상태에서부터 물의 흡수에 의해 다시 팽윤되면, 0.15MPa에 달하는 팽윤 압력 및 요변성을 생성할 수 있다. 이것은 또한 양호한 내수성, 방수형 자체 밀봉성 및 긴 내구성을 가지며, 동절기에 사용될 수 있다.

[0118] 2) 유기 코팅의 무기질 증점제(예를 들면, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 아세테이트, 아크릴산, 카르복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 등). 이것은 현저한 증점 효과를 가지며, 따라서 사용되는 셀룰로스 증점제 및 에멀전 증점제 또는 다른 충전제(예를 들면, 경질 탄산칼슘, 폴리비닐 알코올)의 양을 대폭 감소시킬 수 있다. 또한, 코팅 멤브레인의 세척성과 내수성에 대해 역효과를 갖지 않으므로, 안료와 충전제가 침전되지 않도록 유리하게 방지할 수 있다. 따라서, 코팅의 제조 비용을 현저히 감소시킬 수 있다.

[0119] 3) 접착 보조제의 제조용 물질.

[0120] 4) 현탁용 침강 방지제. 이것은 수성 매체에서 양호한 현탁성, 요변성 및 분산성을 가진다.

[0121] 5) 유정 시추용 슬러리, 석유 정제 공정의 촉매 또는 탈색제, 또는 현장에서의 시추 유체의 포물레이션용 물질 등.

[0122] 또한, 본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모틸로나이트 및/또는 개질된 나노미터급 소듐-몬모틸로나이트는 다음과 같은 분야에서 사용될 수 있다:

[0123] 1) 비료의 생산, 수송, 저장 및 적용을 촉진시키기 위해, 칼슘 퍼포스페이트에 함유된 수분 또는 유리 산(free acie)의 높은 함량 및 복합 비료의 제조시 출발 물질의 화학적 반응에 의해 생성되는 과다한 물에 의해 야기되는 블로킹을 방지하고, 비료의 과립도를 증가시키거나 또는 과립화 공정에서의 문제를 해결하기 위해 비료의 수분 함량을 감소시키기 위한 살충제 및 비료에서의 캐리어.

[0124] 2) 고체 컨디셔너(conditioner). 이것은 약 120mmol/100g에 달하는 높은 양이온 교환 능력, 200%보다 높은 수분 흡수율, 6kg/cm² 이하의 건조 압축 강도를 가진다. 또한, 이것은 양호한 수분 보유 능력과 양호한 접착성을 가진다. 따라서, 이것은 토양에서의 고체, 액체 및 기체의 비율을 변화시킬 수 있고, 토양 환경을 오염시키지 않고서 토양의 습기와 비옥도(fertility)를 유지하기 위한 토양의 열수 조건(hydrothermal condition) 및 구조를 개선할 수 있다. 또한, 이것은 토양의 비파 용량을 증강시키고, 토양 중의 유해한 요소들을 흡수할 수 있다.

[0125] 3) 사료 첨가제. 이것은 가축의 식욕을 증진시키고, 소화를 촉진시키며, 신체의 균형을 조절하고, 면역성을 높이고, 질병을 예방하고, 적합성을 유지시킬 수 있다. 또한, 이것은 사료의 변환율을 증가시키고 그의 제조 비용을 감소시킬 수 있다. 이것은 안전하고, 신뢰성 있고, 맛이 좋으며, 실질적으로 사료의 저장 수명을 연장시킬 수 있다.

[0126] 4) 프리믹스의 캐리어. 이것은 양호한 유동성, 낮은 분진 방출성을 가진다. 가공될 때, 이것은 쉽게 충분리되지 않고, 쉽게 균일하게 혼합될 수 있다. 또한, 이것은 여러 가지 비타민과 마이크로엘리먼트에 대해 강한 흡착성을 가지며, 습기, 곰팡이, 좀(moth), 열화 등을 방지할 수 있다.

[0127] 5) 카르복실 셀룰로스 및 밀 미들링(wheat middling)과 같은 통상 사용된 성형 접착제를 완전히 대체하기 위한 과립화 사료와 수경재배 사료의 접착제. 이것은 양호한 접착 효과와 성형성을 가지므로, 사료는 낮은 비용으로 성형될 수 있고, 규칙적인 과립 형상, 매끄러운 표면 및 양호한 외관을 가질 수 있다.

[0128] 6) 과다한 미세 사료의 급식에 의해 야기되는 산증(acidosis) 또는 소화불량을 예방하고, 사료에 함유된 독소(toxin) 또는 사료의 저장시 생성되는 마이신(mycin)에 의해 야기되는 상해로부터 가축을 보호하기 위한 해독제.

- [0129] 7) 발효 사료의 저장 수명을 연장시키기 위한 발효 사료의 희석제.
- [0130] 8) 매립지(landfill)용 불침투성 재료. 이것은 유해 물질이 지하수를 오염시키는 것을 방지하기 위해, 콘크리트의 방수 효과 및 불침투성을 증강시킬 수 있다.
- [0131] 9) 원자력 발전소로부터의 핵 폐기물을 폐기하기 위한 물질, 방사성 폐기물의 확산을 방지하고 완충시켜, 방사성 오염물로부터 환경과 인간을 보호하기 위한 고위험성 폐기물용 쿠션(cushion) 물질 또는 되메움(backfill) 물질
- [0132] 10) 공기 정화를 위해 대기 중의 황 산화물과 질소 산화물을 흡착하기 위한 공기 정화 제제.
- [0133] 11) 일반적 마크로복합체(macrocomposite)와는 상이한 기계적, 열적, 전기적, 자기적 및 광학적 성질을 가진 나노복합체(nanocomposite)의 제조용 물질.
- [0134] 12) 다양한 오일의 탈색 공정, 또는 와인과 주스용, 동물성 및 식물성 오일의 탈색, 탈취 및 불순물 처리용 청정제(clarificant).
- [0135] 13) 다량의 폐산에 의해 야기되는 환경 오염 문제, 장치의 부식, 산(예; H_2SO_4 , $AlCl_3$) 촉매분해 공정에서의 생성물 분리 문제를 해결하기 위한 공업적 촉매, 캐리어 또는 흡착제.

발명의 효과

- [0136] 본 발명에 의하면, 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 제조 방법, 그 방법에 의해 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 및 그것의 용도가 제공된다.

도면의 간단한 설명

- [0137] 도 1은 실시예 1에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 2는 실시예 2에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-2의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 3은 실시예 3에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-3의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 4는 실시예 4에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-4의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 5는 실시예 5에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-5의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 6은 실시예 6에서 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-6의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 7은 특허 문헌 CN200680028247.8에 개시된 방법에 의해 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트 A의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 8은 천연 소듐-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 9는 특허 문헌 CN200680028247.8에 개시된 방법에 의해 제조된 개질된 칼슘-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 10은 천연 칼슘-몬모릴로나이트의 X-선 분말 회절 스펙트럼이다.
- 도 11은 랫트 전정위염 지수(antral gastritis index)에 대한 각 실험 샘플의 효과를 나타내는 도표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0138] 이하의 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기로 한다. 본 발명에 따른 실시예는 본 발명의 기술적 해법을 설명하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명의 대상과 범위를 제한하는 것은 아니다.
- [0139] 여기서, 본 발명에 따라 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 "개질된 소듐-몬모릴로나이트 B"로 지칭되고, 특허 문헌 CN200610055117.5 및 CN200680028247.8 (WO2007051427A)에 기재된 방법에 의해 제조된 개질된 소듐-몬모릴로나이트는 "개질된 소듐-몬모릴로나이트 A"로 지칭된다.
- [0140] 달리 명시되지 않는 한, "본 발명에 따른 개질된 소듐-몬모릴로나이트"는 여기에 언급된 바와 같이 "개질된 소듐-몬모릴로나이트 B" 및 또는 그것으로부터 제조된 "개질된 나노미터급 소듐-몬모릴로나이트"을 포함한다.

[0141] 실시예에서 출발 물질로서 사용된 몬모릴로나이트를 표 1에 나타낸다.

표 1

출발 물질로서의 몬모릴로나이트	
몬모릴로나이트의 명칭	물리적 및 화학적 성질
정제된 칼슘-몬모릴로나이트	CEC는 110mmol/100g, 팽윤 용량 > 4, 2.8% CaO
정제된 마그네슘-몬모릴로나이트	CEC는 110mmol/100g, 팽윤 용량 > 4, 7.5% MgO
정제된 소듐-칼슘-몬모릴로나이트	CEC는 110mmol/100g, 팽윤 용량 > 4, 1% CaO, 1.9% MgO
천연 소듐-몬모릴로나이트	CEC는 105mmol/100g, 팽윤 용량 > 4, 2.5% Na ₂ O

[0143] 실시예 1 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1의 제조

[0144] 1) 혼합산(염산:옥살산:아세트산의 몰비 4:10:6으로 구성됨) 3.0mol/L를 넣고, 정제된 칼슘-몬모릴로나이트와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 2%(정제된 칼슘-몬모릴로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70℃에서 추가로 4시간 교반한 후, 제1 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제1 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투성 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척한 다음, 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인(crude) 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액으로서 조제했다.

[0145] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 염산 및 아세트산을 가하여 1.8mol/L의 염산과 0.4mol/L의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제2 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투성 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척한 다음, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.

[0146] 3) 교반하면서, 단계 2)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 황산을 가하여 0.9mol/L의 황산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제3 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제3 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투성 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척한 다음, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.

[0147] 4) 단계 3)에서 얻어진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 수산화나트륨을 가하여 0.35mol/L의 수산화나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70℃까지 가열하고 계속해서 36시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투성 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하여 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다. 이어서, 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리하여 필터 케익을 얻고, 이것을 건조 및 미분하여 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1을 얻었다.

[0148] 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca²⁺ 함량(CaO로서 환산)은 0.04%; 2) 중금속 함량 < 5ppm; 3) Na⁺ 함량(Na₂O로서 환산)은 3.6%; 4) 시뮬레이션된 위액 중의 요변성 지수는 6.0; 5) CEC는 135mmol/100g임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 1에 나타나 있다.

[0149] 실시예 2 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-2의 제조

[0150] 1) 혼합산(황산:옥살산:아세트산의 몰비 10:5:4로 구성됨) 3.5mol/L를 넣고, 천연 소듐-몬모릴로나이트(이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼을 도 8에 나타냄)와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 1%(천연 소듐-몬모릴로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70℃에서 추가로 4시간 교반한 후, 혼합물을 프레스 여과했다. 필터 케익을 탈이온수로 중성이 되도록 세척한 다음, 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액으로서 조제했다.

[0151] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 염산을 가하여 1.8mol/L의 염산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 프레스 여과하고,

탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 15%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다.

[0152] 3) 단계 2)에서 얻어진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액에 탄산나트륨을 가하여 0.30mol/L의 탄산나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70℃까지 가열하고 계속해서 12시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 프레스 여과하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하여 조생성물인 개질된 소듐-몬모틸로나이트를 얻었다. 상기 조생성물인 개질된 소듐-몬모틸로나이트에 물을 가하여 3%의 농도를 가진 조생성물인 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다. 상기 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리했다. 얻어진 필터 케익을 세척하고, 105℃에서 건조한 다음, 미분하여 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-2를 얻었다.

[0153] 상기 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-2의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.1%; 2) 중금속 함량 <5ppm; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 3.5%; 4) 시뮬레이션된 위액 중의 요변성 지수는 5.5; 5) CEC는 130mmol/100g임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 2에 나타나 있다.

[0154] 실시예 3 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-3의 제조

[0155] 1) 질산 2.5mol/L를 넣고, 정제된 칼슘-몬모틸로나이트와 1:3(몬모틸로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 1.5%(천연 소듐-몬모틸로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70℃에서 추가로 4시간 교반한 후, 제1 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제1 산성화 분산액을 원심분리하고 탈이온수로 중성이 되도록 세척했다. 이어서 물을 가하여 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다.

[0156] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액에 염산과 아세트산을 가하여 0.8mol/L의 염산과 0.8mol/L의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 제2 산성화 분산액을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다.

[0157] 3) 단계 2)에서 얻어진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액에 수산화나트륨을 가하여 0.30mol/L의 수산화나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70℃까지 가열하고 계속해서 40시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척했다. 얻어진 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 분산액을 분무 건조하고, 미분하여 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-3를 얻었다.

[0158] 상기 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-3의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.21%; 2) 중금속 함량 <10ppm; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 3.3%; 4) 시뮬레이션된 위액 중의 요변성 지수는 4.5; 5) CEC는 126mmol/100g임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 3에 나타나 있다.

[0159] 실시예 4 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-4의 제조

[0160] 1) 혼합산(염산:옥살산:아세트산의 몰비 10:5:5로 구성됨) 2.5mol/L를 넣고, 정제된 마그네슘-몬모틸로나이트와 1:3(몬모틸로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 1%(정제된 마그네슘-몬모틸로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70℃까지 가열하고 추가로 5시간 교반한 후, 혼합물을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다.

[0161] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액에 염산을 가하여 0.8mol/L의 염산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 제2 산성화 분산액을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다.

[0162] 3) 단계 2)에서 얻어진 정제된 개질된 수소-몬모틸로나이트의 분산액에 염화나트륨을 가하여 0.3mol/L의 염화나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70℃까지 가열하고 계속해서 36시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척했다. 얻어진 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리한 다음, 농축하여 약 50%의 고체 함량을 가진 개질된 소듐-몬모틸로나이트의 분산액을 얻었다. 이것을 115℃에서 건조하고 미분하여 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-4를 얻었다.

- [0163] 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-4의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.3%; 2) 중금속 함량 $<5\text{ppm}$; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 3.1%; 4) 시플레이션된 위액 중의 요변성 지수는 4.0; 5) CEC는 $128\text{mmol}/100\text{g}$ 임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 4에 나타나 있다.
- [0164] 실시예 5 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-5의 제조
- [0165] 1) 혼합산(염산:아세트산의 몰비 10:3으로 구성됨) $3.0\text{mol}/\text{L}$ 를 넣고, 정제된 소듐-칼슘-몬모릴로나이트와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 2%(정제된 소듐-칼슘-몬모릴로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70°C 까지 가열하고 추가로 4시간 교반한 후, 제1 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제1 산성화 분산액을 기공 크기가 80nm 인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 7%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0166] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 염산과 아세트산을 가하여 $0.6\text{mol}/\text{L}$ 의 염산과 $0.2\text{mol}/\text{L}$ 의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제2 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm 인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0167] 3) 단계 2)에서 얻어진 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 수산화나트륨을 가하여 $0.2\text{mol}/\text{L}$ 의 수산화나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70°C 까지 가열하고 계속해서 36시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 기공 크기가 50nm 인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척했다. 얻어진 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리한 다음, 농축하여 약 6%의 고체 함량을 가진 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다. 이것을 분무 건조하고 미분하여 개질된 소듐 몬모릴로나이트 B-5를 얻었다.
- [0168] 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-5의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.4%; 2) 중금속 함량 $<10\text{ppm}$; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 2.9%; 4) 시플레이션된 위액 중의 요변성 지수 <3.5 ; 5) CEC는 $128\text{mmol}/100\text{g}$ 임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 5에 나타나 있다.
- [0169] 실시예 6 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-6의 제조
- [0170] 1) 황산 $0.6\text{mol}/\text{L}$ 를 넣고, 정제된 칼슘-몬모릴로나이트와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 헥사메타포스페이트 1.5%(정제된 칼슘-몬모릴로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70°C 까지 가열하고 추가로 4시간 교반한 후, 제1 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제1 산성화 분산액을 고속 원심분리기에 넣고 고체-액체 분리한 다음, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 8%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0171] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 황산과 아세트산을 가하여 $0.2\text{mol}/\text{L}$ 의 황산과 $0.3\text{mol}/\text{L}$ 의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50°C 에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제2 산성화 분산액을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 15%의 고체 함량을 가진 정제된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0172] 3) 단계 2)에서 얻어진 정제된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 물을 가하여 고체 함량이 6%인 분산액을 얻었다. 상기 분산액에 수산화나트륨을 가하여 $0.3\text{mol}/\text{L}$ 의 수산화나트륨을 함유하는 분산액을 만들었다. 70°C 까지 가열하고 계속해서 36시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 원심분리하고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하여 고체 함량이 약 2%인 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다. 상기 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리했다. 얻어진 현탁액을 기공 크기가 50nm 인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고 농축하여 약 4%의 고체 함량을 가진 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다. 이것을 분무 건조하고 미분하여 개질된 소듐 몬모릴로나이트 B-6를 얻었다.
- [0173] 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-6의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.5%; 2) 중금속 함량 $<10\text{ppm}$; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 2.7%; 4) 시플레이션된 위액 중의 요변성 지수 <3.5 ; 5) CEC는 $130\text{mmol}/100\text{g}$ 임. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼이 도 6에 나타나 있다.

- [0174] 실시예 7 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-6의 제조
- [0175] 1) 염산 2mol/L를 넣고, 정제된 칼슘-몬모릴로나이트와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 이어서, 소듐 핵사메타포스페이트 2%(정제된 칼슘-몬모릴로나이트의 중량 기준)을 가했다. 70℃까지 가열하고 추가로 4시간 교반한 후, 제1 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제1 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척한 다음, 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액으로서 조제했다.
- [0176] 2) 교반하면서, 단계 1)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 염산을 가하여 1.5mol/L의 염산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 60℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제2 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제2 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0177] 3) 교반하면서, 단계 2)에서 얻어진 조생성물인 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 염산을 가하여 0.8mol/L의 염산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제3 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제3 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0178] 4) 교반하면서, 단계 3)에서 얻어진 분산액에 아세트산을 가하여 0.5mol/L의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제4 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제4 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0179] 5) 교반하면서, 단계 4)에서 얻어진 분산액에 아세트산을 가하여 0.4mol/L의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제5 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제5 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0180] 6) 교반하면서, 단계 5)에서 얻어진 분산액에 아세트산을 가하여 0.3mol/L의 아세트산을 함유하는 혼합물을 만들었다. 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 제6 산성화 분산액을 얻었다. 상기 제6 산성화 분산액을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척하고, 농축하여 약 5%의 고체 함량을 가진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액을 얻었다.
- [0181] 7) 단계 6)에서 얻어진 정제된 개질된 수소-몬모릴로나이트의 분산액에 수산화나트륨을 가하여 0.5mol/L의 수산화나트륨을 함유하는 혼합물을 만들었다. 70℃까지 가열하고 계속해서 36시간 동안 교반한 후, 얻어진 혼합물을 기공 크기가 50nm인 멤브레인 투석 여과 장치에 넣고, 탈이온수로 중성이 되도록 세척했다. 얻어진 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 분산액을 원심 분리 장치에 넣고 고체-액체 분리했다. 얻어진 필터 케익을 건조하고 미분하여 개질된 소듐 몬모릴로나이트 B-7을 얻었다.
- [0182] 상기 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-7의 성능 파라미터는 다음과 같다: 1) Ca^{2+} 함량(CaO 로서 환산)은 0.05%; 2) 중금속 함량 <5ppm; 3) Na^+ 함량(Na_2O 로서 환산)은 3.65%; 4) 시물레이션된 위액 중의 요변성 지수는 5.6; 5) CEC는 125mmol/100g임.
- [0183] 실시예 8 개질된 소듐-몬모릴로나이트 A의 제조
- [0184] 혼합산(염산:옥살산:아세트산의 몰비 4:10:6로 구성됨) 2mol/L를 넣고, 정제된 칼슘-몬모릴로나이트와 1:3(몬모릴로나이트:산)의 질량비로 혼합했다. 혼합물을 100℃에서 5~6시간 동안 비등시킨 다음, 여과하여 혼합산을 제거했다. 필터 케익을 pH≥4가 되도록 탈이온수로 세척한 다음, 100℃에서 건조하고 300~500메쉬로 미분하여 개질된 수소-몬모릴로나이트를 얻었다..
- [0185] 얻어진 개질된 수소-몬모릴로나이트를, 0.5N 염산 용액을 사용하여 고체 함량이 20%인 슬러리로서 조제하고, 6시간 동안 교반한 후, 여과하여 산을 제거했다. 필터 케익을 60℃에서 약 5의 pH 값이 되도록 물로 세척한 다음, 프레스 여과하여 고체 함량이 약 50%인 필터 케익을 얻었다. 탄산나트륨을 양이온 교환 능력에 대응하는 양으로 첨가했다(예를 들면, 개질된 칼슘-몬모릴로나이트의 사용량의 4.5~5%). 이어서, pH 값이 7~8에 도달할 때까지 34시간 동안 혼합물을 교반하여 소듐 개질을 수행했다. 이어서, 혼합물을 120℃에서 건조하고, 300

~500메쉬로 미분하여 개질된 소듐-몬모릴로나이트 A를 얻었다. 이것의 X-선 분말 회절 스펙트럼을 도 7에 나타낸다.

- [0186] 실시예 9 개질된 소듐-몬모릴로나이트 분말의 제조
- [0187] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 1000g
- [0188] 글루코스 2500g
- [0189] 만들어진 것 1000개의 백(bag)
- [0190] 제조 공정:
- [0191] 규정된 양의 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 규정된 양의 글루코스를 균일하게 혼합하고, 사양에 따른 알루미늄-플라스틱 적층된 포장 백에 채워서 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 얻었다.
- [0192] 실시예 10 개질된 소듐-몬모릴로나이트 과립체의 제조
- [0193] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 500g
- [0194] 글루코스 800g
- [0195] 포비돈 K-30의 10% 용액 500g
- [0196] 만들어진 것 1000개의 백
- [0197] 제조 공정:
- [0198] 1) 규정된 양의 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 규정된 양의 글루코스를 건조 혼합물로서 균일하게 혼합하였다.
- [0199] 2) 규정된 양의 포비돈 K-30 용액을 단계 1)에서 제조된 건조 혼합물에 첨가하고, 균일하게 혼합하여 연질 물질을 얻었다.
- [0200] 3) 상기 연질 물질을 24메쉬의 체(sieve)를 사용하여 습윤 과립체로 만들었다. 상기 과립체를 60℃에서 건조하고, 20메쉬의 체를 사용하여 과립화하여 건조 과립체를 얻었다.
- [0201] 4) 상기 건조 과립체를 사양에 따른 알루미늄-플라스틱 적층된 포장 백에 채워서 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 과립체를 얻었다.
- [0202] 실시예 11 개질된 소듐-몬모릴로나이트 캡슐의 제조
- [0203] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 1000g
- [0204] 글루코스 200g
- [0205] 포비돈 K-30의 10% 용액 200g
- [0206] 만들어진 것 1000개의 백
- [0207] 제조 공정:
- [0208] 1) 규정된 양의 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 규정된 양의 글루코스를 건조 혼합물로서 균일하게 혼합하였다.
- [0209] 2) 규정된 양의 포비돈 K-30 용액을 상기 건조 혼합물에 첨가하고, 균일한 혼합을 통해 연질 물질을 얻었다.
- [0210] 3) 상기 연질 물질을 24메쉬의 체를 사용하여 습윤 과립체로 만들었다. 상기 과립체를 60℃에서 건조하고, 20메쉬의 체를 사용하여 과립화하여 건조 과립체를 얻었다.
- [0211] 4) 상기 건조 과립체를 사양에 따른 빈 캡슐에 채워서 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 캡슐을 얻었다.
- [0212] 실시예 12 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 장용성 캡슐(enteric capsule)의 제조
- [0213] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 500g
- [0214] 글루코스 200g
- [0215] 만들어진 것 1000개의 백

- [0216] 제조 공정:
- [0217] 1) 규정된 양의 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 규정된 양의 글루코스를 건조 혼합물로서 균일하게 혼합하였다.
- [0218] 2) 상기 건조 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 건조한 다음, 80메쉬의 체를 통과시켰다.
- [0219] 3) 상기 건조 분말 혼합물을 사양에 따른 빈 장용성 캡슐에 채워서 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 장용성 캡슐을 얻었다.
- [0220] 실시예 13 개질된 소듐-몬모릴로나이트 겔의 제조
- [0221] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 80g
- [0222] 벤조산 0.1g
- [0223] 정제수 1200g
- [0224] 제조 공정:
- [0225] 1) 원재료와 보조제의 조제량(formulating amount)의 무게를 달았다.
- [0226] 2) 초기에 개질된 소듐-몬모릴로나이트를 정제수에 가하고, 혼합물을 균일하게 혼합했다. 이어서, 벤조산을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 다시 균일하게 혼합했다. 이렇게 얻어진 혼합물을 진단기에서 15분 동안 진단하여 겔을 얻었다.
- [0227] 3) 멸균을 위해 상기 겔을 15분 동안 끓인 다음, 분할하고 포장하여 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 겔을 얻었다.
- [0228] 실시예 14 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 발포성(effervescent) 정제의 제조
- [0229] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 500g
- [0230] 중탄산나트륨 150g
- [0231] 시트르산 50g
- [0232] 제조된 것 1000개의 정제
- [0233] 제조 공정:
- [0234] 규정된 양의 개질된 소듐-몬모릴로나이트와 규정된 양의 중탄산나트륨 및 시트르산을 균일하게 혼합하고, 사양에 따라 직접 정제화하여 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 발포성 정제를 얻었다.
- [0235] 본 발명에 다른 개질된 소듐-몬모릴로나이트의 치료적 용도는 다음과 같은 실험예에 의해 검증될 수 있다. 실험에 사용된 몬모릴로나이트의 물리적 및 화학적 파라미터를 표 2에 나타낸다.

표 2

[0236]

천연 몬모릴로나이트 및 개질된 몬모릴로나이트의 물리적 및 화학적 성질 파라미터					
샘플	천연 칼슘- 몬모릴로 나이트	천연 소듐- 몬모릴로 나이트	개질된 칼슘-몬모릴 로나이트	개질된 소듐-몬모릴로나 이트 A	개질된 소듐-몬모 릴로나이트 B-1
파라미터					
양이온 교환 능력(mmol/100g)	110	89	128	130	135
접착성(g/g)	0.45	0.31	0.46	0.45	0.55
장액 중 팽윤 능력(ml)	7.0	분홍색 반 겔	12	오프 화이트 현탁액	오프 화이트 겔
위액 중 팽윤 능력(ml)	12.0	분홍색 현탁액	21	오프 화이트 현탁액	오프 화이트 겔
Ca ²⁺ % (CaO로 환산)	2.5	0.1	2.8	0.18	0.04

Na ⁺ % (Na ₂ O로 환산)	0.1	2.6	0.02	3.8	3.6
요변성 지수	0	0.5	0.5	3	6

- [0237] 실험예 1 래트의 위점막에서의 에탄올-유도 손상에 대한 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1의 보호 효과
- [0238] 중국 보건성의 약물 투여규에 의해 1993년 7월에 발행된 "A collection of guidelines for preclinical investigations of new drugs(western medicine)"에 기재된 급성 위점막 손상 약역학(pharmacodynamics)에 관한 일반적 요건에 따라 실험을 수행했다.
- [0239] 1. 실험 방법
- [0240] 체중이 200~220g 범위인 SD 래트(SINO-BRITISH SIPPR-BK LAB. ANIMAL LTD. CO, SCXK Shanghai 2008-0016) 90마리를 암수 동일한 수로 다음과 같이 1군에 10마리씩 9개의 군으로 나누었다: 모델군(이중 증류수 1ml/100g), 포지티브군(수크랄페이트 300mg/kg), 천연 칼슘-몬모릴로나이트(300mg/kg)군, 개질된 칼슘-몬모릴로나이트(300mg/kg)군, 천연 소듐-몬모릴로나이트(300mg/kg)군, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 A(300mg/kg)군, 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1 낮은 투여량군(75mg/kg), 중간 투여량군(150mg/kg), 및 높은 투여량군(300mg/kg). 각 군의 래트는 1ml/100g의 투여 체적으로 위내 방식으로(intragastrically) 투여되었다.
- [0241] 1차 위내 투여 후, 래트는 48시간 동안 금식시켰다(배설물을 먹지 못하도록 케이지의 바닥을 들어올렸다). 그 시간 동안, 래트에게 24시간 마다 위내 방식으로 투여했다. 최종 투여하고 15분 후, 래트에게 무수 알코올(래트 1마리당 1ml)을 위내 방식으로 투여했다. 모델을 확립하고 1시간 후, 모든 래트를 죽이고 해부했다. 위를 포집하고, 위의 큰 만곡부를 따라 절개한 다음, 1% 포르말린 용액 중에 10분간 고정시켰다. 손상의 정도를 평가하고, 궤양 지수(ulcer index)로 표시했다. 줄무늬 형태의 손상의 길이가 1mm를 넘는지 측정하고, 1mm 마다 1점으로 카운트했다. 폭이 1mm를 넘는 경우, 점수는 2배로 된다. 총점이 그 동물의 궤양 지수였다. 상기 데이터를 t-테스트를 이용하여 분석했다. 궤양 억제율은 다음 식에 의해 계산되었다:
- [0242] 궤양 억제율 = [(대조군의 궤양 지수-처리된 군의 궤양 지수)/(대조군의 궤양 지수)]×100%
- [0243] 2. 실험 결과
- [0244] 표 3에 나타난 실험 결과로부터, 빈 위에 무수 알코올을 위내 방식으로 투여한 후, 모델군의 래트는 위점막이 심하게 손상되어 있다. 수크랄페이트는 위점막을 뚜렷이 보호하고, 궤양 억제율이 54.5%에 달하도록 에탄올에 의해 유도된 손상을 완화시킬 수 있다. 수크랄페이트군과 모델군 사이에는 매우 뚜렷한 차이가 있다($P < 0.01$). 테스트 샘플인 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1군도 에탄올에 의해 위점막이 손상되는 것을 효과적으로 방지할 수 있다. 모델군에 비해서, 75mg/kg 투여군은 현저한 차($P < 0.05$)를 가지고, 150mg/kg 투여군 및 300mg/kg 투여군은 매우 현저한 차($P < 0.01$)를 가진다. 궤양 억제율은 42.7~72.8%이다. 보호 효과는 투여량과 긍정적으로 관련된다.
- [0245] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1군과 수크랄페이트군의 비교에서, 75mg/kg 투여군의 궤양 억제율은 수크랄페이트군에 비해 더 낮고, 150mg/kg 투여군 및 300mg/kg 투여군의 궤양 억제율은 수크랄페이트군에 비해 더 높다. 300mg/kg 투여군과 수크랄페이트군 사이에서, P 는 0.079이다. 칼슘-몬모릴로나이트군은 모델군에 비해 유의적 차이를 갖지 않는다.
- [0246] 3. 실험상 결론
- [0247] 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1군은 금식중인 래트에 있어서, 에탄올-유도 위점막 손상에 대해 현저한 보호 효과를 가진다. 150mg/kg 및 300mg/kg의 투여에 의해, 궤양 억제율은 각각 70%보다 높고, 위점막에 대한 보호 효과는 수크랄페이트보다 약간 양호하다.
- [0248] 표 3; 래트에 있어서 에탄올-유도 위점막 손상에 대한 개질된 소듐-몬모릴로나이트 B-1의 보호 효과 ($\bar{x} \pm s$)

표 3

군	투여량 (mg/kg)	동물의 수	궤양 지수	궤양 억제율(%)
모델군	1(ml/100g)	10	110.3±46.6	/
수크랄페이트군	300	10	54.0±25.3**	51.0
천연 칼슘- 몬모틸로나이트군	300	10	102.5±28.8	6.8
개질된 칼슘- 몬모틸로나이트군	300	10	98.3±22.6	10.8
개질된 소듐- 몬모틸로나이트 A군	300	10	65.8	40.2
천연 소듐- 몬모틸로나이트군	300	10	88.2	19.8
개질된 소듐- 몬모틸로나이트 B-1군	70	10	63.3±33.5*	42.7
	150	10	32.2±26.8*	70.7
	300	10	29.9±19.0***	72.8

[0250] 모델군과의 비교: * P<0.05, ** P<0.01;

[0251] 수크랄페이트군과의 비교: # P=0.079.

[0252] 실험예 2 래트의 염산-유도 위점막 손상에 대한 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1의 보호 효과

[0253] 중국 보건성의 약물 투여국에 의해 1993년 7월에 발행된 "A collection of guidelines for preclinical investigations of new drugs(western medicine)"에 기재된 급성 위점막 손상 약역학에 관한 일반적 요건에 따라 실험을 수행했다.

[0254] 1. 실험 방법

[0255] 체중이 200~220g 범위인 SD 래트(SINO-BRITISH SIPPR-BK LAB. ANIMAL LTD. CO, SCXK Shanghai 2008-0016) 90마리를 암수 동일한 수로 다음과 같이 1군에 10마리씩 9개의 군으로 나누었다: 모델군(이중 증류수 1ml/100g), 포지티브군(수크랄페이트 300mg/kg), 천연 칼슘-몬모틸로나이트(300mg/kg)군, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트(300mg/kg)군, 천연 소듐-몬모틸로나이트(300mg/kg)군, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A(300mg/kg)군, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1 낮은 투여량군(75mg/kg), 중간 투여량군(150mg/kg), 및 높은 투여량군(300mg/kg). 각 군의 래트는 1ml/100g의 투여 체적으로 위내 방식으로 투여되었다.

[0256] 1차 위내 투여 후, 래트는 48시간 동안 금식시켰다(배설물을 먹지 못하도록 케이지의 바닥을 들어올렸다). 그 시간 동안, 래트에게 24시간 마다 위내 방식으로 투여했다. 최종 투여하고 15분 후, 래트에게 0.6mol/L의 염산(래트 1마리당 1ml)을 위내 방식으로 투여했다. 모델을 확립하고 1시간 후, 모든 래트를 죽이고 해부했다. 위를 포집하고, 위의 큰 만곡부를 따라 절개한 다음, 1% 포르말린 용액 중에 10분간 고정시켰다. 손상의 정도를 평가하고, 궤양 지수로 표시했다. 줄무늬 형상의 손상의 길이가 1mm를 넘는지 측정하고, 1mm 마다 1점으로 카운트했다. 폭이 1mm를 넘는 경우, 점수는 2배로 된다. 총점이 그 동물의 궤양 지수였다. 상기 데이터를 t-테스트를 이용하여 분석했다. 궤양 억제율은 다음 식에 의해 계산되었다:

[0257]
$$\text{궤양 억제율} = [(\text{대조군의 궤양 지수} - \text{처리된 군의 궤양 지수}) / (\text{대조군의 궤양 지수})] \times 100\%$$

[0258] 2. 실험 결과

[0259] 표 4 참조.

[0260] 표 4: 래트에 있어서 염산-유도 위점막 손상에 대한 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1의 보호 효과 ($\bar{x} \pm s$)

표 4

[0261]

군	투여량 (mg/kg)	동물의 수	퀘양 지수	퀘양 억제율(%)
모델군	1(ml/100g)	10	48.0±14.0	/
수크랄페이트군	300	10	8.4±5.0 ^{**}	82.5
천연 칼슘- 몬모틸로나이트군	300	10	45.8±3.5	4.5
개질된 칼슘- 몬모틸로나이트군	300	10	42.6±4.2	11.2
개질된 소듐- 몬모틸로나이트 A군	300	10	15.3	68.1
천연 소듐- 몬모틸로나이트군	300	10	37.6	21.7
개질된 소듐- 몬모틸로나이트 B-1군	70	10	16.1±8.3 ^{***}	66.5
	150	10	7.0±3.3 ^{**}	85.4
	300	10	3.6±3.2 ^{***}	92.5

[0262] 모델군과의 비교: * P<0.05, ** P<0.01;

[0263] 수크랄페이트군과의 비교: # P<0.05, ### P<0.01.

[0264] 표 4로부터, 0.6mol/L의 염산을 빈 위에 위내 방식으로 투여한 후, 모델군의 래트는 위점막에 퀘양 지수가 40을 넘는 심각한 손상을 가지는 것을 알 수 있다. 수크랄페이트는 위점막을 뚜렷이 보호하고, 퀘양 억제율이 82.5%에 달하도록 염산에 의해 유도된 손상을 완화시킬 수 있다. 수크랄페이트군과 모델군 사이에는 매우 뚜렷한 차이가 있다(P<0.01). 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군도 위점막이 염산에 의해 손상되는 것을 효과적으로 방지할 수 있다. 제어군에 비해서, 75mg/kg 투여군은 현저한 차(P<0.05)를 가지고, 150mg/kg 투여군 및 300mg/kg 투여군은 매우 현저한 차(P<0.01)를 가진다. 상기 보호 효과는 투여량과 긍정적으로 관련된다.

[0265] 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군과 양성 약물 수크랄페이트군의 비교에서, 75mg/kg 투여군의 퀘양 지수는 수크랄페이트군에 비해 현저히 더 높다(P<0.01). 150mg/kg 투여군과 300mg/kg 투여군의 퀘양 지수는 수크랄페이트군의 퀘양 지수보다 낮다. 300mg/kg 투여군과 수크랄페이트군 사이에는 현저한 차이가 있다(P<0.05).

[0266] 3. 실험상 결론

[0267] 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군은 금식중인 래트에 있어서, 0.6mol/L의 염산에 의해 유도된 위점막 손상에 대해 현저한 보호 효과를 가진다. 150mg/kg 및 300mg/kg의 투여에 의해, 퀘양 억제율은 각각 80%보다 높고, 투여량이 높은 군의 위점막에 대한 보호 효과는 수크랄페이트군 및 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A군보다 양호하다.

[0268] 실험예 3 시험관내 헬리코박터 파일로리에 대한 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1의 성장 억제 효과

[0269] 1. 샘플, 반응제 및 방법

[0270] 1.1 샘플

[0271] 천연 칼슘-몬모틸로나이트, 천연 소듐-몬모틸로나이트, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1 및 생리 식염수

[0272] 1.2 박테리아 및 배지의 소스

[0273] 헬리코박터 파일로리(HP) 균주 NCTC11637 및 균주 SS1. HP 균주는 광학 현미경에 의해 나타난 바와 같이, 그림-양성 및 아크-형상 또는 갈매기(seagull)-형상의 바실러스이다. 이것들은 속성 우레아제(urease) 테스트에서 양성을 나타냈다.

[0274] 배지로서, 7% 응집방지성 양의 혈액을 함유하는 콜럼비아 한천(bioMerieux)이 사용되었고, 10mg/L 반코마이신

(Sigma), 5mg/L TMP(Sigma) 및 5mg/L 암포테리신 B(Sigma)가 첨가되었다. 박테리아는 75% N₂, 12% CO₂ 및 8% O₂를 포함하는 분위기 하에 37℃에서 4~5일간 배양되었다.

[0275] 1.3 MIC의 판정

[0276] 순차적 이중 한천 희석법(serial two-fold agar dilution method)에 의해, 천연 칼슘-몬모틸로나이트, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트 및 천연 소듐-몬모틸로나이트를 각각 145mg/ml, 72.5mg/ml, 36.25mg/ml, 18.13mg/ml, 9.06mg/ml 또는 4.53mg/ml의 최종 농도를 가진 의약 용액으로 조제했다. 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A 및 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1을 각각 80mg/ml, 40mg/ml, 20mg/ml, 10mg/ml, 5mg/ml 또는 2.5mg/ml의 최종 농도를 가진 의약 용액으로 조제했다.

[0277] 맥팔랜드 비탁법(McFarland's turbidimetry)을 이용하여, 각 HP 균주의 새 배지를 1×10^8 /ml 현탁액으로 조제했다. 각각의 경우에, 0.1ml의 현탁액을 채취하고, 희석도가 상이한 의약 용액 중 하나와 균일하게 혼합했다. 교반을 계속하면서, 상기 혼합물을 37℃에서 30분간 배양했다. 이어서, 혼합물을 2000rpm으로 4분간 원심분리했다. 현탁액 0.01ml를 채취하고, 콜럼비아 혈액 한천 플레이트 상에 접종하고, 85% N₂, 10% CO₂ 및 5% O₂를 포함하는 분위기 하에 37℃에서 4~5일간 배양한 후, 결과를 관찰했다. 상기 실험에서, 여러 가지 대조군도 설정했는데, 여기에는 상이한 희석도를 가진 의약 용액이 각각 박테리아 현탁액과 혼합되고 얻어진 혼합물이 배양되지만 원심분리되지는 않은 직접 접종 대조군, 및 상청액과의 혼합, 배양, 원심분리 및 접종 공정이 의약이 첨가되지 않은 것 이외에는 동일하게 수행되는 정상적 HP 대조군이 포함된다.

[0278] 2. 결과

[0279] 직접 접종 대조군과 정상적 HP 대조군 모두는 박테리아의 성장을 나타냈다. 상이한 샘플들이 박테리아 현탁액과 혼합되고 얻어진 혼합물이 배양되고 원심분리로부터의 상청액을 사용함으로써 접종된 군 중에는 HP의 성장에 커다란 차이가 있다: 농도가 145mg/ml인 천연 칼슘-몬모틸로나이트는 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있었고 그것의 MIC₁₀₀은 145mg/ml이고; 농도가 145mg/ml인 개질된 칼슘-몬모틸로나이트는 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있었고 그것의 MIC₁₀₀은 123mg/ml이고; 농도가 72.5mg/ml인 천연 소듐-몬모틸로나이트는 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있었고 그것의 MIC₁₀₀은 72.5mg/ml이고; 농도가 20mg/ml인 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A는 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있었고 그것의 MIC₁₀₀은 20mg/ml이고; 농도가 2.5mg/ml인 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1은 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있었고 그것의 MIC₁₀₀은 2.5mg/ml이다. 그 결과를 표 5에 나타낸다.

표 5

시험관내 헬리코박터 파일로리에 대한 몬모틸로나이트의 성장 억제 효과			
군	균주	MIC(mg/ml)	
		MIC의 범위	MIC ₁₀₀
천연 칼슘-몬모틸로나이트균	HP NCTC11637	145	145
	HP SS1	145	145
개질된 칼슘-몬모틸로나이트균	HP NCTC11637	123	123
	HP SS1	123	123
천연 소듐-몬모틸로나이트균	HP NCTC11637	72.5-145	72.5
	HP SS1	72.5-145	72.5
개질된 소듐-몬모틸로나이트 A균	HP NCTC11637	20-50	20
	HP SS1	20-50	20
개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1균	HP NCTC11637	2.5-50	2.5
	HP SS1	2.5-50	2.5
생리식염수군*	HP NCTC11637	/	/
	HP SS1	/	/

[0281] /: 억제 효과 없음

[0282] 표 5로부터, 천연 소듐-몬모틸로나이트, 천연 칼슘-몬모틸로나이트, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A 및 개질된

칼슘-몬모틸로나이트와 비교하면, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1은 헬리코박터 파일로리에 대해 우수한 억제 효과를 가지며, 현저한 차이를 가진다.

[0283] 3. 결론

박테리아 현탁액과 혼합되고, 배양되고, 원심분리로부터의 상청액을 사용하여 접종된 후, 천연 칼슘-몬모틸로나이트, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트 및 천연 소듐-몬모틸로나이트는 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 억제할 수 있고, MIC₁₀₀은 각각 145mg/ml, 123mg/ml 및 72.5mg/ml이다. 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A 및 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1은 HP 균주 NCTC11637 및 SS1의 성장을 현저히 억제할 수 있고, MIC₁₀₀ 및 MIC₉₀은 각각 20mg/ml 및 2.5mg/ml이다. 그러나, 염수는 HP 균주 각각에 대해 억제 효과가 없다.

실험예 4 만성 위축성 위염에 대한 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1의 가역적 치료 효과

평균 체중이 250±50g인 8주령의 건강하고 성숙한 수컷 SD 래트 80마리(Experimental Animal Center of Zghejiang Province, SCXK Zh3 2003-0001)를 24±2℃ 및 55±5%의 습도에서, 12시간 밝음/12시간 암흑의 사이클 조건 하에, 혼합 사료를 급식했다.

CAG 모델을 확립하기 위해, 60% 알코올, 20mmol/L 소듐 데옥시콜레이트 및 0.1% 암모니아수를 Si-Shi 모델링 방법에 따라 24주일간 조합하여 투여했다. 구체적으로는, 래트에게 매일 20mmol/L의 소듐 데옥시콜레이트를 위내 방식으로 투여하고, 화요일과 금요일에는 금식시켰다(월요일과 목요일에는 저녁 9시에 사료를 치우고, 위내 방식으로 투여하고, 다음 날 아침 9시에 금식시켰다). 투여량은 다음과 같았다: 체중이 <200g인 래트에 대해서 매번 1ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 200~250g인 래트에 대해서 매번 1.5ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 >200g인 래트에 대해서 매번 2ml를 위내 방식으로 투여함. 소듐 데옥시콜레이트와 동일한 조건 및 투여량 하에, 화요일과 금요일에 금식시키고 60% 알코올을 위내 방식으로 투여했다. 0.1% 암모니아수를 자유롭게 제공하고, 그 양을 기록했다. 24주 후에 래트를 죽였다.

80마리의 SD 래트를 다음과 같이 각 군당 10마리씩 8개의 군으로 나누었다: 모델군, 생리 식염수군(위약 대조군), 수크랄페이트군, 천연 칼슘-몬모틸로나이트군, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트군, 천연 소듐-몬모틸로나이트군, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A군, 및 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군. 모델군에 있어서, 래트 CAG 모델 확립 후, 래트를 제24주의 주말에 죽였다. 생리 식염수군에 있어서, 래트 CAG 모델 확립 후, 시플레이션을 중단하고, 하루에 한 번씩 생리 식염수를 위내 방식으로 투여했고, 그 래트를 제28주의 주말에 죽였다. 수크랄페이트군에 있어서, 래트 CAG 모델 확립 후, 시플레이션을 중단하고, 수크랄페이트 현탁액(100mg/ml)을 다음과 같은 투여량으로 위내 방식으로 투여했다: 체중이 <200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 200~250g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1.5ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 >200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 2ml를 위내 방식으로 투여함. 천연 칼슘-몬모틸로나이트군, 개질된 칼슘-몬모틸로나이트군, 천연 소듐-몬모틸로나이트군, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A군, 및 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군에 있어서, 래트 CAG 모델 확립 후, 시플레이션을 중단하였고, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A, 천연 칼슘-몬모틸로나이트 및 천연 소듐-몬모틸로나이트 현탁액(100mg/ml)을 각각 다음과 같은 투여량으로 위내 방식으로 투여했다: 체중이 <200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 200~250g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1.5ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 >200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 2ml를 위내 방식으로 투여함. 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군에 있어서, 투여량 처방계획은 수크랄페이트군과 동일했다. 즉, 래트 CAG 모델 확립 후, 시플레이션을 중단하였고, 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1 현탁액(50mg/ml)을 각각 다음과 같은 투여량으로 위내 방식으로 투여했다: 체중이 <200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 200~250g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 1.5ml를 위내 방식으로 투여함; 체중이 >200g인 래트에 대해서 매번 래트 1마리당 2ml를 위내 방식으로 투여함. 그 래트를 제28주의 주말에 죽였다.

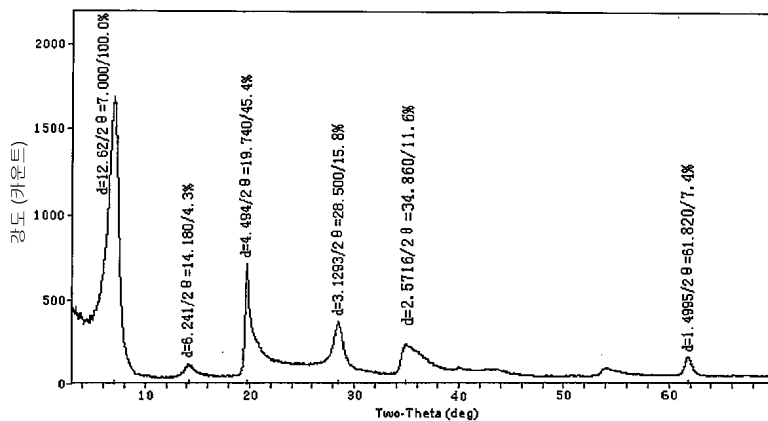
식수 이외에는 금식시킨 24시간 후, 래트를 1% 펜타바르비톤(40mg/kg)으로 위내 방식으로 마취시켜 고정시켰다. 래트를 즉시 해부하여 위 전체를 드러냈다. 위 전체를 심장과 유문(pylorus)으로부터 1.5cm에서 채취하고, 위의 큰 만곡부를 따라 절단하고, 얼음 냉각된 생리 식염수로 세척하고, 여과지로 수분을 흡수한 후 전개했다. 위장(gastric antrum)의 1/2로부터 위 점막을 유리 슬라이드로 채취하고, 액체 질소로 냉동시키고 -70℃에서 보관했다. 위 점막 표본의 나머지는 10% 중성 포르말데히드 용액으로 고정시켰다. 줄무늬 형태의 샘플을 위의 큰 만곡부를 따라 포집하고, 통상적 방식으로 탈수하고, 파라핀으로 둘러쌌다. 이어서, 샘플을 5μm의 두께로 연속적으로 슬라이스(slice)로 절단하고, 폴리-L-리신으로 탈출방지 처리되고 헤마톡실린-에오신(HE)으로 염색

되어 있는 슬라이드에 올려 놓았다. 각 군의 위 점막 염증을 준-정량적 방법으로 평가했다. 전체 위 점막을 저전력 현미경으로 관찰했는데, 각 위 점막은 위강과 위 몸통에서 10개의 시야로 관찰되었다. 염증 세포 전이의 정도는 1994년 미국 휴스턴에서 발생된 위염의 진단 기준에 따라 0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0의 7 등급으로 나누었다. 10개의 시야의 염증 정도를 상기 방법을 이용하여 기록하고, 평균하여 각각의 래트의 위강 및 위 몸통의 염증 지수를 얻었다.

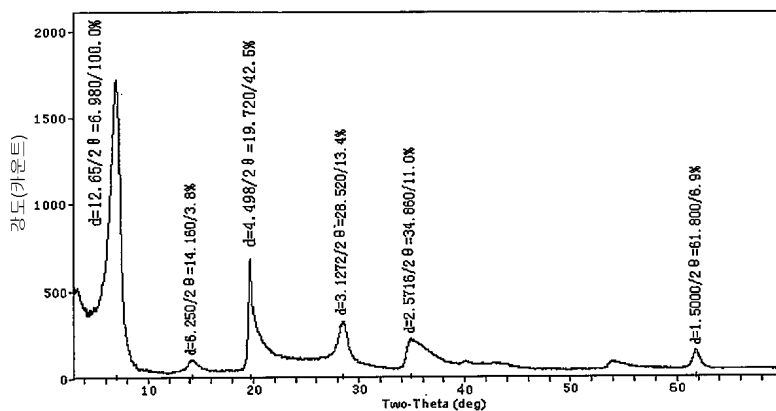
[0290] 상기 실험 결과는 SPSS11.0 통계적 소프트웨어에 의해 완전 무작위 디자인(One-Way ANOVA)의 분산 분석법 (analysis of variance)을 이용하여 분석된다. 그 결과를 도 11에 나타낸다. 래트에서의 위강 점막의 염증 지수에 관하여, 몬모틸로나이트 처리군은 CAG 모델 대조군 및 위약 대조군보다 훨씬 양호하고; 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군과 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A군은 수크랄페이트군($P<0.05$)보다 훨씬 양호하고; 개질된 소듐-몬모틸로나이트 B-1군은 개질된 소듐-몬모틸로나이트 A군($P<0.05$)보다 양호하고, 천연 몬모틸로나이트군($P<0.01$)보다 현저히 더 양호하다.

도면

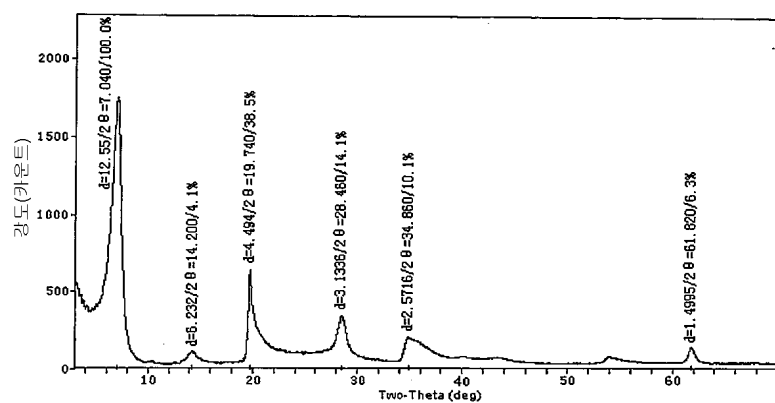
도면1



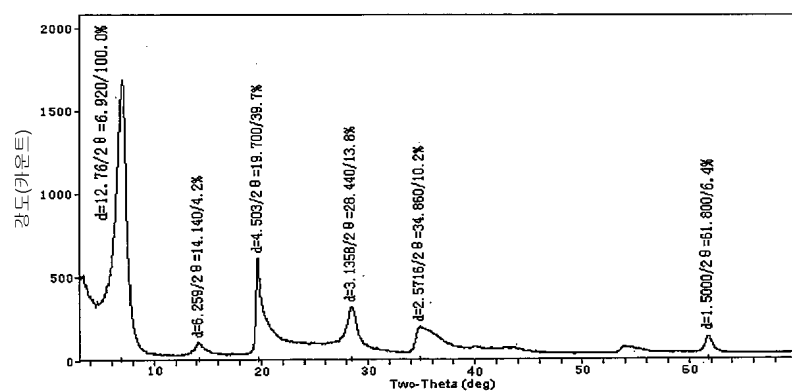
도면2



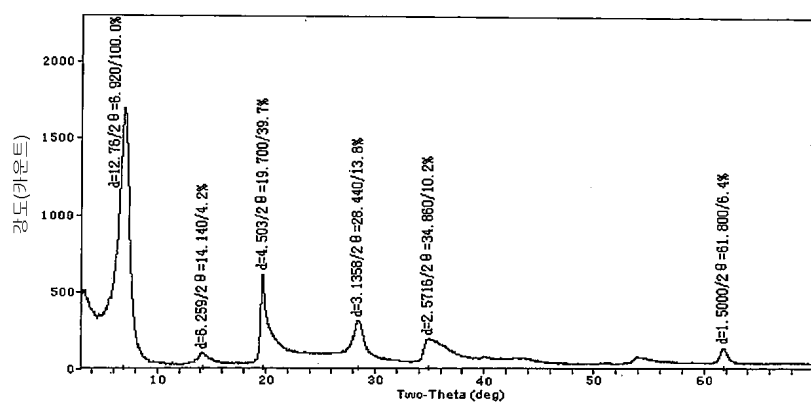
도면3



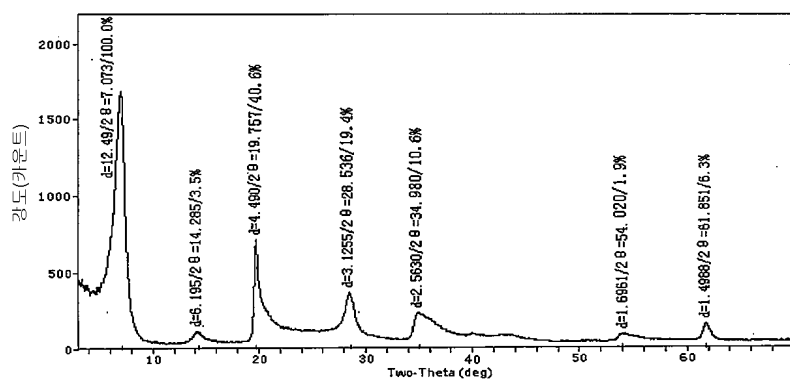
도면4



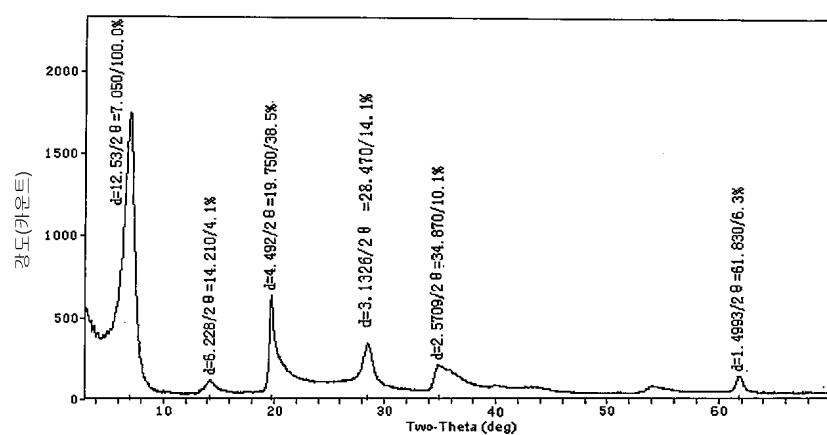
도면5



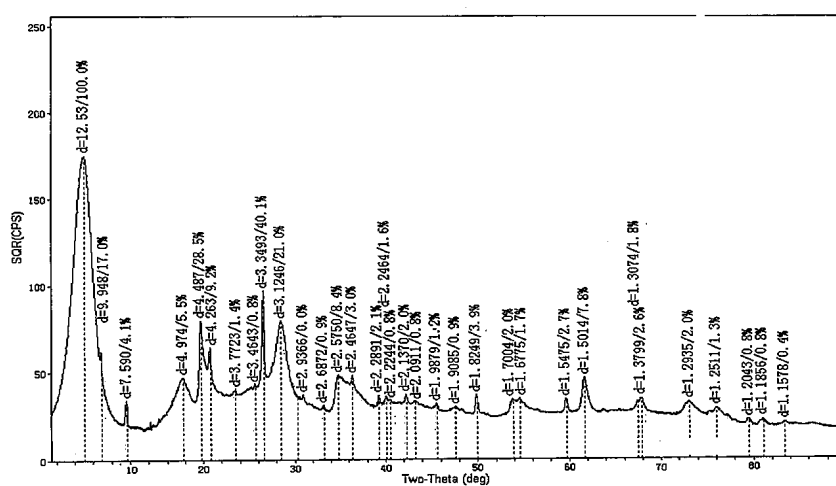
도면6



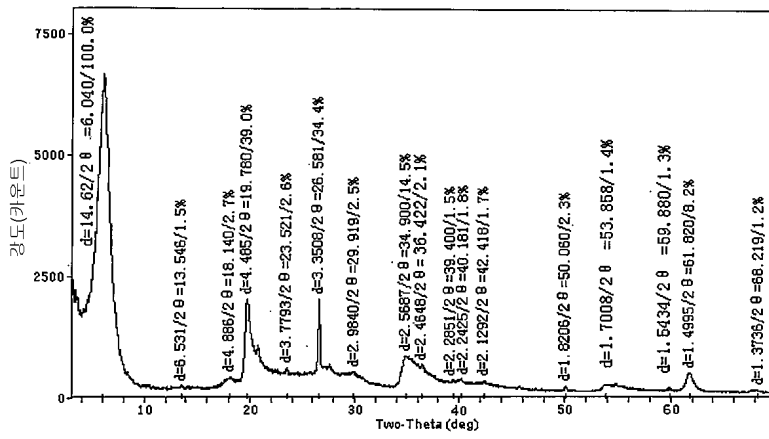
도면7



도면8



도면9



도면10

