



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0086262
(43) 공개일자 2013년07월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/32 (2006.01) *A61K 47/48* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/74* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7017864(분할)
 (22) 출원일자(국제) 2005년03월30일
 심사청구일자 없음
 (62) 원출원 특허 10-2012-7026913
 원출원일자(국제) 2005년03월30일
 심사청구일자 2012년11월13일
 (85) 번역문제출일자 2013년07월08일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2005/010978
 (87) 국제공개번호 WO 2005/097081
 국제공개일자 2005년10월20일
 (30) 우선권주장
 10/813,872 2004년03월30일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
리립사, 인크.
 미국 캘리포니아주 95054 산타 클라라 패트릭 헨리 드라이브 5301
 (72) 발명자
샤르모 도미니끄
 미국 캘리포니아주 95008 캠벨 브레이크스브리지 코트 1238
창한 텡
 미국 캘리포니아주 94550 리버모어 가네트 드라이브 220
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김진희, 김성기

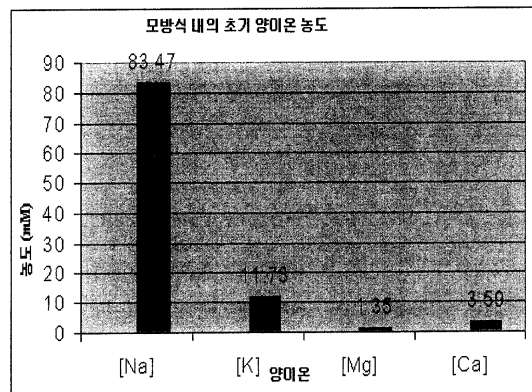
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 **이온 결합 중합체 및 이의 용도**

(57) 요약

본 발명은 이온 불균형 치료에 대한 방법과 조성물을 다룬다. 특히, 본 발명에서는 칼륨 결합 중합체와 중합체의 약학 조성물을 다룬다. 치료 및/또는 예방 효과를 위한 중합체 및 약학 조성물의 사용 방법이 본 출원에서 명시되어 있다. 이러한 방법의 예에는 신부전증 및/또는 고칼륨혈증을 유발하는 약물 사용에 의한 고칼륨혈증과 같은 고칼륨혈증의 치료법이 포함된다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

클라에르네르 게리트

미국 캘리포니아주 95124 산 호세 페론 드라이브 5456

코프 마이클 제임스

미국 캘리포니아주 94702 버클리 러셀 스트리트 1111

리우 밍준

미국 캘리포니아주 95050 산타 클라라 아파트먼트 393 몬로에 스트리트 2250

리우 후티앙

미국 캘리포니아주 94040 마운틴 뷰 아파트먼트 2 보란다 애비뉴 1025

몽 토니 콕-콩

미국 캘리포니아주 94085 서니베일 아파트먼트 512 에스카논 애비뉴 955

(30) 우선권주장

10/814,527 2004년03월30일 미국(US)

10/814,749 2004년03월30일 미국(US)

10/965,274 2004년10월13일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염을 포함하는 코어, 및
장용 코팅을 포함하는 셸
을 포함하는 코어-셸 입자.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 셸은 하나 이상의 유드라짓 아크릴 중합체를 포함하는 것인 코어-셸 입자.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 셸은 유드라짓 RL 100, 또는 유드라짓 RS 100, 또는 유드라짓 RL 100 및 유드라짓 RS 100
을 포함하는 것인 코어-셸 입자.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 코어는 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염으로 이루어지고, 상기 셸은 하
나 이상의 유드라짓 아크릴 중합체를 포함하는 것인 코어-셸 입자.

청구항 5

제2항 또는 제3항에 있어서, 상기 코어는 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염으로 이루어지고, 상기 셸은 하
나 이상의 유드라짓 아크릴 중합체로 이루어진 것인 코어-셸 입자.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리-2-플루오로아크릴산 또는 이의 염은 폴리-2-플루오로아크
릴산인 코어-셸 입자.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 코어-셸 입자를 포함하는 고칼슘혈증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 8

고칼슘혈증을 치료하는데 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 코어-셸 입자.

청구항 9

코어 상에 셸을 침착시켜 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 코어-셸 입자를 형성하는 단계를 포함하는, 코어-
셸 입자의 제조 방법.

명세서

기술분야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2004년 10월 13일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/965,274의 일부계속출원으로 이는 2004년 3월 30
일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,527, 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/814,749, 그리
고 2004년 3월 30일에 출원된 미국 출원 일련번호 10/813,872의 일부계속출원이며, 기존 출원은 여기에 참고 문
헌으로 전문이 포함되어 있다.

배경기술

- [0003] 칼륨 (K^+)은 가장 풍부한 세포내 양이온으로 인간 체내에서 ~ 35-40 mEq/kg을 이룬다. Agarwal, R, et al. (1994) Gastroenterology 107: 548-571; Mandal, AK (1997) Med Clin North Am 81: 611-639를 참조한다. 이 중 1.5-2.5%만이 세포외에 존재한다. 칼륨은 주로 야채, 과일, 육류 및 유제품의 섭취를 통해 얻어지며, 특히 감자, 콩, 바나나, 소고기 및 칠면조 고기와 같은 특정 음식에 이 원소가 풍부하다. Hunt, CD and Meacham, SL (2001) J Am Diet Ass^o 101: 1058-1060; Hazell, T (1985) World Rev Nutr Diet 46: 1-123를 참조한다. 미국의 경우 섭취량은 하루에 ~80 mEq이다. 이 섭취량의 약 80%가 위장관으로부터 흡수되고 땀, 대변으로 배설되는 것과 균형을 이루면서 소변으로 배설된다. 따라서, 칼륨 항상성은 주로 콩팥 배출의 조절을 통하여 유지된다. K^+ 의 콩팥 배출이 손상된 경우에는, 혈청 K^+ 농도의 상승이 일어날 것이다. 고칼륨혈증은 혈청 칼륨이 약 5.0 mEq/L보다 높은 상태이다.
- [0004] 약 5.0-6 mEq/L의 혈청 칼륨으로 정의되는 경증의 고칼륨혈증은 보통 생명을 위협하지는 않는 반면, 중간 내지 중증의 고칼륨혈증(약 6.1 mEq/L이상의 혈청 칼륨을 가진)은 심각한 영향을 끼칠 수 있다. 심장부정맥과 변형된 ECG 파형이 고칼륨혈증의 증상이다. Schwartz, MW (1987) Am J Nurs 87: 1292-1299를 참조한다. 혈청 칼륨 농도가 약 9 mEq/L 이상으로 증가하는 경우, 방실 해리, 심실성빈맥, 또는 심실세동이 일어날 수 있다.
- [0005] 고칼륨혈증은 건강한 개인의 일반 집단에서는 드물다. 그러나, 일정 그룹은 뚜렷하게 높은 고칼륨혈증 발병률을 보인다. 입원한 환자들 중, 고칼륨혈증 발병률은 고칼륨혈증을 어떻게 정의하는가에 따라 약 1-10%의 범위이다. 조산아거나 노인과 같이 인생의 양극단에 있는 환자들의 위험률이 높다. 또한 감소된 콩팥 기능, 비뇨생식기 질환, 암, 심한 당뇨병 및 다중약물요법으로 인해 환자들 이 고칼륨혈증에 걸리기 쉽다.
- [0006] 고칼륨혈증에 대한 대부분의 현재 치료법은 병원에서만 사용되고 있다. 예를 들어, 카이엑살레이트 (Kayexalate)와 같은 교환 수지는 매우 낮은 환자 순응도를 초래하는 높은 용량, 심한 위장관 부작용 및 상당한 양의 나트륨 유입(잠재적으로 고나트륨혈증 및 관련 액체 잔류 그리고 고혈압을 초래할 수 있는)으로 인해 외래 환자나 만성 치료에는 적합하지 않다. 환자로부터 콩팥을 통하여 나트륨과 칼륨을 제거할 수 있는 이뇨제는 선행 콩팥 질환과 빈번하게 관련되는 이뇨제 저항성으로 인하여 흔히 제한된 효능을 가진다. 이뇨제는 또한 혈압 저하와 용적체액상실을 원하지 않는 경우(예를 들어 저혈압을 가진 CHF 환자들은 흔히 ACE 억제제와 고칼륨혈증을 유도할 수 있는 스피로노락톤(spironolactone)과 같은 칼륨보존성 이뇨제(potassium sparing diuretic)와 같은 약물을 함께 복용한다)의 환자에게는 금기시된다.
- [0007] 종합적으로 보아, 고칼륨혈증 치료를 위한 높은 결합 용량 물질, 바람직하게는 생리적 pH 범위에서 칼륨에 대한 결합성이 크며, 또한 비분해성, 비흡수성이고, 감소된 중독 작용을 가지는 물질을 얻는 것이 바람직할 것이다.

발명의 내용

- [0008] **발명의 개요**
- [0009] 본 발명은 위장관으로부터 칼륨 이온을 제거하는 조성물과 방법을 다룬다. 한 실시예에서, 칼륨 결합 중합체의 유효량을 인간을 포함하여 동물 실험 대상에게 투여하며, 이때 중합체는 중합체 1그램당 평균 1.5 mmol 또는 그 이상의 칼륨에 결합하여 제거할 수 있다. 또 다른 실시예에서, 중합체는 약 5.5보다 높은 pH에서 중합체의 약 5 mmol/g보다 높은 평균 생체의 결합 용량을 가진다. 또 다른 실시예에서, 칼륨 결합 중합체는 또한 물리적 또는 화학적으로 중합체에 연결된 셀을 가진다.
- [0010] 칼륨 결합 중합체는 바람직하게는 폴리-플루오로아크릴산 중합체, 폴리-디플루오로말레산 중합체, 폴리-술폰산 또는 이 화합물들의 조합이다. 또 다른 실시예에서, 중합체는 디비닐벤젠, 에틸렌 비스아크릴아미드, N,N'-비스(비닐술폰)에틸렌 디아민, 1,3-비스(비닐술폰) 2-프로판올, 비닐술폰, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드 폴리비닐 에테르, 폴리알릴에테르, 또는 이들의 조합으로 가교된 2-플루오로아크릴산을 포함한다. 셀은 비닐아민, 에틸렌아민, 프로필렌아민, 알릴아민, 메탈릴아민, 비닐피리딘, 알키아미노알킬(메트)아크릴레이트, 알키아미노알킬(메트)아크릴아미드, 아미노메틸스티렌, 키토산, 지방족 아민 또는 방향족 아민과 에피클로로히드린, 알킬할라이드 또는 에폭시드와 같은 친전자체와의 생성물의 공중합체로 구성되는 것이 바람직하며, 여기에서 아민은 선택적으로 사차화된 형태이다. 선택적으로, 셀은 에피클로로히드린, 알킬 디이소시아테이트, 알킬 디할라이드 또는 디에스테르와 같은 무수물, 에폭시드, 할라이드, 에스테르, 또는 이소시아네이트로 가교될 수 있다.
- [0011] 바람직한 실시예에서, 칼륨 결합 중합체는 디비닐 벤젠으로 가교된 α -플루오로아크릴레이트 중합체이다. 바람직한 코어-셀 조성물은 코어가 디비닐 벤젠으로 가교된 폴리스티렌 술포네이트 또는 α -플루오로아크릴레이트

중합체이고, 셸은 Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, 이들의 조합물, 벤질화 폴리에틸렌이민 또는 N-도데실폴리에틸렌이민이다. 바람직하게 코어 셸 조성물은 Wurster 유동층 코팅법이나 조절 코팅 침전법에 의해 합성된다. 적합한 조절 코팅 침전법에는 용매 코아세르베이션(coacervation)법, pH 유발 침전법, 또는 온도 유발 침전법이 포함된다.

[0012] *본 출원에서 기술된 조성물은 고칼륨혈증의 치료에 있어 치료적 및/또는 예방적 용도에 적합하다. 한 실시예에서, 칼륨 결합 조성물은 칼륨보존성 이뇨제, 안지오텐신 변환 효소 억제제 (ACEI), 안지오텐신 수용체 차단제 (ARB), 비스테로이드성 소염제, 헤파린 또는 트리메토프림과 같은 칼륨 잔류를 초래하는 약물과 함께 사용된다.

[0013] 동물 실험 대상으로부터 칼륨을 제거하는 바람직한 방법은 칼륨 결합 중합체인 디비닐 벤젠과 가교된 α-플루오로아크릴레이트 중합체를 실시하는 것을 포함한다. 또 다른 방법에서, 코어가 디비닐 벤젠으로 가교된 폴리스티렌 술포네이트 또는 α-플루오로아크릴레이트 중합체이고, 셸이 Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, 이들의 조합물, 벤질화 폴리에틸렌이민 또는 N-도데실폴리에틸렌이민으로 이루어진 코어-셸 조성물로 환자로부터 칼륨을 제거한다.

도면의 간단한 설명

- [0014] 도 1은 모방식 내의 초기 양이온 농도를 나타낸다.
- 도 2은 모방식 내의 수지에 의한 양이온의 결합을 나타낸다.
- 도 3은 피험자 2명의 대변에서의 초기 양이온 농도를 나타낸다.
- 도 4는 인간 대변 추출물 내 양이온의 양이온 교환 수지에 대한 결합을 나타낸다.
- 도 5은 이온 투과성 측정을 위한 막 조제를 나타낸다.
- 도 6는 여러 양이온에 대한 여러 폴리에틸렌이민 코팅된 비드의 결합 데이터를 나타낸다.
- 도 7는 마그네슘과 칼륨 결합에 대한 Eudragit RL 100 셸의 효과를 나타낸다.
- 도 8은 벤질화 폴리에틸렌이민 코팅된 Dowex (K) 비드에 대한 마그네슘의 결합을 나타낸다.
- 도 9은 위장 내의 산성 조건을 대표하는 산성 조건 하에 Ben(84)-PEI 코팅된 Dowex (K) 비드의 안정성을 나타낸다.
- 도 10은 벤질화 폴리에틸렌이민으로 코팅된 Dowex 비드에 의한 칼륨과 마그네슘의 결합을 나타낸다.
- 도 11은 벤질화 폴리에틸렌 이민 셸을 가진 플루오로아크릴산 비드에 의한 마그네슘의 결합을 나타낸다.
- 도 12은 막 투과성 측정을 위한 장치를 나타낸다.
- 도 13은 벤질화 폴리에틸렌이민 막의 투과성을 나타낸다.
- 도 14는 Eudragit RL100과 Eudragit RS 100의 혼합물로 구성된 막의 투과성 및 투과선택성을 나타낸다.
- 도 15은 폴리에틸렌이민으로 코팅된 Dowex(Li) 비드에 의한 칼륨 결합에 대한 담즙산의 영향을 나타낸다.
- 도 16은 α-플루오로아크릴레이트-아크릴산 공중합체에 대한 pH의 영향을 나타낸다.
- 도 17은 플루오로아크릴레이트 중합체와 카이엑살레이트의 투여 후에 쥐에서의 양이온 배설 농도를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0015] **발명의 상세한 설명**
- [0016] 본 발명은 동물 실험 대상의 치료를 위한 방법, 중합체 약학 조성물 및 키트를 다룬다. 본 출원에서 사용된 "동물실험 대상" 및 "동물"에는 다른 포유동물과 인간이 포함된다. 특히, 본 발명에서는 칼륨 이온 제거를 위한 중합체 조성물을 다룬다. 바람직하게, 이 조성물은 동물 실험 대상의 위장관으로부터 칼륨 이온을 제거하는 데 사용된다.
- [0017] 이 발명의 한 측면은 칼륨 결합 중합체 조성물로 칼륨 이온을 제거하는 방법이다. 한 실시예에서, 칼륨 결합 중합체 조성물은 고용량 및/또는 칼륨과의 결합에 대한 선택성을 가지며, 결합된 칼륨을 위장관에서 현저하게

방출하지 않는다. 중합체 조성물이 칼륨 이온에 대하여 선택적인 결합을 보이는 것이 바람직하다.

[0018] 본 발명의 중합체 조성물이 칼륨에 대하여 고용량 및/또는 선택성을 나타내는 것이 바람직하다. 본 출원에서 사용된 용어 "고용량"은 중합체 1그램 당 1.5 mmol 또는 그 이상의 칼륨의 평균 생체내 결합을 포함한다. 전형적으로, 이 생체내 결합 용량은 인간에서 결정된다. 인간에서 생체내 칼륨 결합 용량을 측정하는 기술은 현 기술상 잘 알려져 있다. 예를 들어, 환자에게 칼륨 결합 중합체를 투여한 후, 대변에 있는 칼륨의 양을 생체내 칼륨 결합 용량을 계산하는 데 사용할 수 있다. 평균 생체내 결합은 일군의 정상 인간 실험 대상에서 계산하는 것이 바람직하며, 이때 일군은 약 5명의 인간 실험 대상이고, 바람직하게는 약 10명의 인간 실험 대상, 더욱 바람직하게는 약 25명의 인간 실험 대상, 그리고 가장 바람직하게는 약 50명의 인간 실험 대상이다.

[0019] 일부 실시예에서, 생체내 칼륨 결합 용량은 인간에게서 중합체 1그램 당 약 1.5 mmol 이거나 그 이상이다. 바람직하게 인간에게서의 생체내 칼륨 결합 용량은 그램 당 약 2 mmol 또는 그 이상이며, 더 바람직하게는 그램 당 약 3 mmol 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 그램 당 약 4 mmol 또는 그 이상, 그리고 가장 바람직하게는 그램 당 약 6 mmol 또는 그 이상이다. 바람직한 실시예에서, 인간의 생체내 칼륨 결합 용량은 그램 당 약 2 mmol 내지 약 6 mmol이다.

[0020] 칼륨 결합 중합체의 용량은 또한 시험관내에서도 측정할 수 있다. 시험관내 칼륨 결합 용량은 위장관의 생리적 조건, 특히 결장에서와 유사한 조건에서 측정하는 것이 바람직하다. 일부 실시예에서, 시험관내 칼륨 결합 용량은 pH가 약 5.5 또는 그 이상인 용액에서 측정한다. 다양한 실시예에서, 약 5.5 또는 그 이상의 pH에서 시험관내 칼륨 결합 용량은 중합체 1그램 당 6 mmol 이거나 그 이상이다. 약 5.5 또는 그 이상의 pH에서 시험관내 칼륨 결합 용량의 바람직한 범위는 중합체 1그램 당 약 6 mmol에서 약 12 mmol이다. 바람직하게 약 5.5 또는 그 이상의 pH에서 인간의 시험관내 칼륨 결합 용량은 그램 당 약 6 mmol 또는 그 이상이며, 더 바람직하게는 그램 당 약 8 mmol 또는 그 이상, 더욱 바람직하게는 그램 당 약 10 mmol 또는 그 이상, 그리고 가장 바람직하게는 그램 당 약 12 mmol 또는 그 이상이다.

[0021] 중합체 조성물의 용량이 높을수록 조성물의 투여량이 낮아지는 것이 가능하다. 전형적으로 원하는 치료 및/또는 예방 효과를 얻기 위해 사용하는 중합체 조성물의 용량은 하루에 약 0.5 그램에서 약 25 그램이다. 가장 바람직한 용량은 하루에 약 15 그램 또는 그 이하이다. 바람직한 용량의 범위는 하루에 약 5그램에서 약 20그램, 더 바람직하게는 하루에 약 5그램에서 약 15그램, 더욱 바람직하게는 하루에 약 10그램에서 약 20그램, 그리고 가장 바람직하게는 하루에 약 10그램에서 약 15그램이다. 용량은 하루에 3번 식사와 함께 복용하는 것이 바람직하고, 하루에 1번 복용하는 것이 가장 바람직하다.

[0022] 본 출원에서 기술된 조성물이 결합된 칼륨의 상당한 양을 보유하는 것 또한 바람직하다. 바람직하게는, 결장에서 중합체에 결합된 칼륨이 중합체가 대변으로 배설되기 전에 방출되지 않는다. 본 출원에서 사용된 용어 "상당한 양"은 결합된 칼륨의 전체량이 보유되는 것을 의미하지는 않는다. 치료 및/또는 예방 효과를 얻을 수 있도록, 적어도 결합된 칼륨의 일부가 보유되는 것이 바람직하다. 보유될 수 있는 결합된 칼륨의 바람직한 범위는 약 5%에서 약 100%이다. 바람직하게는 중합체 조성물이 결합된 칼륨의 약 25%를 보유하고, 더 바람직하게는 약 50%, 더욱 바람직하게는 약 75%, 그리고 가장 바람직하게는 결합된 칼륨의 100%를 보유하는 것이다. 보유 기간은 바람직하게는 조성물이 치료적으로 그리고/또는 예방적으로 사용되는 기간이다. 조성물이 칼륨에 결합하고 위장관으로부터 칼륨을 제거하는 데 사용되는 실시예에서, 보유 기간은 조성물이 위장관에 머무르는, 특히 결장에서 머무르는 평균 시간이다.

[0023] 칼륨 결합 중합체가 위장관으로부터 흡수되지 않는 것이 바람직하다. 용어 "흡수되지 않음"과 이의 문법적 동의어는 투여된 중합체의 전체량이 흡수되지 않음을 의미하는 것이 아니다. 중합체의 일정량은 흡수될 수 있다고 예상된다. 중합체의 약 90% 또는 그 이상이 흡수되지 않는 것이 바람직하며, 바람직하게는 약 95% 또는 그 이상이 흡수되지 않고, 더욱 바람직하게는 약 97% 또는 그 이상이 흡수되지 않고, 그리고 가장 바람직하게는 중합체의 약 98% 또는 그 이상이 흡수되지 않는다.

[0024] **칼륨결합 중합체**












[0025] 일부 실시예에서, 칼륨결합 중합체는 술포산 이온 ($-SO_3^-$), 황산 이온 ($-OSO_3^-$), 카르복실산 이온 ($-CO_2^-$), 포스폰산 이온 ($-PO_3^-$), 인산 이온 ($-OPO_3^-$), 또는 술폰산 이온 ($-NHSO_3^-$)과 같은 양성자화되거나 이온화된 형태의 산기(酸基)로 구성된다. 바람직하게는, 결장 내 생리적 pH에서 산기의 이온화 비율이 75%보다 크며 칼륨 결합 용량은 약 5 mmol/g보다 크다. 바람직하게는 산기의 이온화는 약 80% 이상이며, 더 바람직하게는 약 90%

이상이고, 그리고 가장 바람직하게는 약 100%이다. 일정 실시예에서 중합체를 포함하는 산은 1가지 종류 이상의 산기를 포함한다. 일정 실시예에서 중합체를 포함하는 산은 산의 무수물 형태로 투여되고 생리 수액과 접촉할 때 이온화 형태로 된다.

[0026] 일부 다른 실시예에서, 바람직하게 전자 끄는 치환체와 같은 pK_a 를 감소시키는 기(pK_a -decreasing group)가 산기에 인접해 있으며, 바람직하게는 산기의 알파 또는 베타 위치에 있다. 바람직한 전자 끄는 치환체는 수산화기, 에테르기, 에스테르기, 또는 할라이드 원자, 그리고 가장 바람직하게는 불소이다. 바람직한 산기는 술폰산 이온 ($-SO_3^-$), 황산 이온 ($-OSO_3^-$), 카르복실산 이온 ($-CO_2^-$), 포스폰산 이온 ($-PO_3^{--}$), 인산 이온 ($-OPO_3^{--}$), 또는 술폰산 이온 ($-NHSO_3^-$)이다. 다른 바람직한 중합체는 알파-플루오로아크릴산, 디플루오로말레산, 또는 그의 무수물로부터 얻어진다.

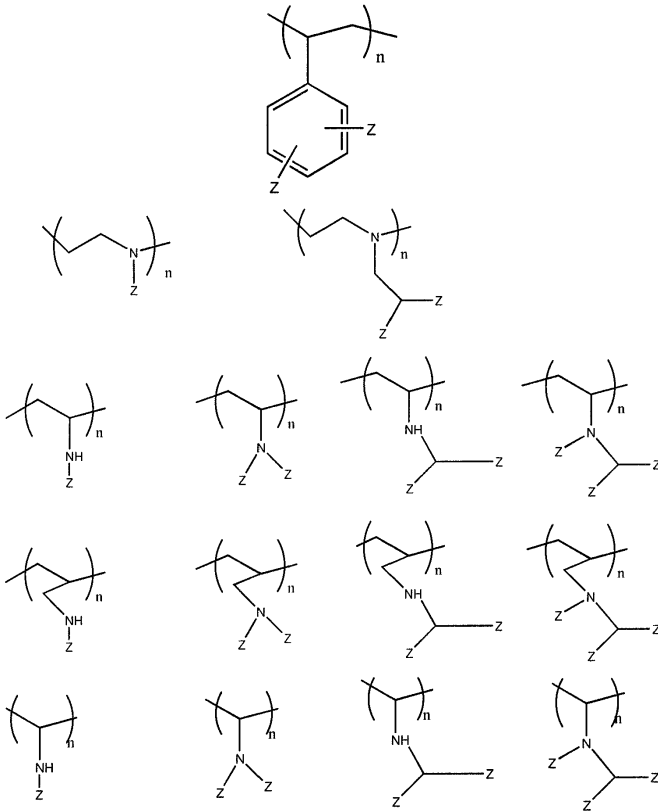
[0027] 칼륨결합 중합체에 적합한 단량체의 예가 표 1에 포함되어 있다.

[0028] 표 1 : 양이온 교환 부분의 예 - 구조와 이론 결합 용량

| 전하 당 몰 결합량 | 이론 용량 | pH 3에서 적정 가능한 H 분율 | pH 6에서 적정 가능한 H 분율 | pH 3에서 기대 용량 | pH 6에서 기대 용량 | |
|---|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|-------|
|  | 71 | 14.1 | 0.05 | .35 | 0.70 | 4.93 |
|  | 87 | 11.49 | 0.2 | 0.95 | 2.3 | 10.92 |
|  | 53 | 18.9 | 0.25 | 0.5 | 4.72 | 9.43 |
|  | 47.5 | 21.1 | 0.25 | 0.5 | 5.26 | 10.53 |
|  | 57 | 17.5 | 0.1 | 0.5 | 1.75 | 8.77 |
|  | 107 | 9.3 | 1 | 1 | 9.35 | 9.35 |
|  | 93 | 10.8 | 1 | 1 | 10.75 | 10.75 |
|  | 63 | 15.9 | 0 | 0.4 | 0 | 6.35 |
|  | 125 | 8 | 1 | 1 | 8 | 8 |
|  | 183 | 5.5 | 1 | 1 | 5.46 | 5.46 |
|  | 87 | 11.49 | .1 | .6 | 1.14 | 6.89 |

[0029]

[0030] 다른 적합한 양이온 교환 부분으로는 다음이 포함된다:



[0031]

[0032] 여기에서 n은 1과 같거나 그 이상이고 Z는 SO₃H나 PO₃H를 나타낸다. 바람직하게 n은 약 50 이상, 더 바람직하게는 n은 약 100 이상, 더욱 바람직하게는 n은 약 200 이상, 그리고 가장 바람직하게는 n은 약 500 이상이다.

[0033] 적합한 인산염 단량체에는 비닐 인산염, 비닐 1,1-비스포스포네이트, 그리고 포스폰카르복실레이트 에스테르의 에틸렌 유도체, 올리고(메틸렌포스포네이트), 그리고 히드록시에탄-1,1-디포스포산이 포함된다. 이러한 단량체의 합성 방법은 현 기술상 잘 알려져 있다.

[0034] 술폰산 (즉 Z = SO₃H 일 때) 또는 포스포라미드 (즉 Z = PO₃H 일 때) 중합체는 아민 중합체 또는 단위 전구체를 각각 삼산화 황/아민 첨가 생성물과 같은 술폰화체나 또는 P₂O₅와 같은 포스폰화체와 반응시킴으로써 얻을 수 있다. 전형적으로, 포스폰기의 산성 양성자는 약 6 내지 약 7의 pH에서 나트륨이나 칼륨과 같은 양이온과 교환 가능하다.

[0035] 비닐 술폰산염, 비닐인산염, 또는 비닐술폰산염과 같은 단량체로부터 유도된 자유 라디칼 중합체 또한 사용될 수 있다.

[0036] 본 출원의 용도에 바람직한 단량체는 α-플루오로아크릴레이트와 디플루오로말레산이며, α-플루오로아크릴레이트가 가장 바람직하다. 이 단량체는 다양한 경로를 통해 조제될 수 있으며 예를 위해서는 Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036를 참조한다. 디플루오로말레산이 불화방향족 화합물(Bogachev et al, Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), 또는 불화 퓨란 유도체(미국 특허 5,112,993를 참조할 것)의 산화에 의해 선호된다. α-플루오로아크릴레이트의 바람직한 합성 방법은 EP 415214에 나와 있다.

[0037] 다른 방법에는 포스폰산염, 카르복실, 인산염, 술폰네이트, 황산염 및 술폰산염 작용기를 갖는 화합물로부터 단계 성장 중합화 반응이 포함된다. Rhodi에 의해 시판되는 Briquest와 같은 고밀도 폴리포스폰산염이 특히 유용하다.

[0038] 본 발명의 중합체에는 또한 사카라이드 중합체와 같은 천연 중합체와 뼈대 또는 매달린 잔기에 이온 교환 자리를 만들기 위해 선택적으로 기능화시킨 반합성 중합체로부터 합성된 이온 교환 수지가 포함된다. 관심 있는 다당류의 예에는 셀룰로오스 물질, 헤미셀룰로오스, 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스, 카르복시메틸셀

룰로오스, 술포에틸셀룰로오스, 녹말, 크실란, 아밀로펙틴, 콘드로이틴, 히아룰로네이트, 헤파린, 구아, 크산탄, 만난, 갈락토만난, 키틴 및 키토산과 같은 식물 또는 동물로부터 얻어진 물질이 포함된다. 가장 바람직한 중합체는 카르복시메틸셀룰로오스, 키토산 및 술포에틸셀룰로오스와 같이 위장관의 생리적 조건 하에서 분해하지 않고 흡수되지 않은 채로 남아 있는 중합체이다.

[0039] 칼륨 결합 중합체는 투석막, 종이막, 미세 다공성 기질, 중합체 겔, 속빈 섬유, 막소포, 캡슐, 정제 또는 필름에 둘러싸일 수 있다.

[0040] 중합체는 균일 방식 또는 불균일 방식을 이용하는 중합화 공정에 의해 형성될 수 있다: 전자의 경우, 가용성 중합체 사슬을 가교제와 반응시켜 벌크 겔을 형성함으로써 가교 겔이 얻어지는데, 벌크 겔은 압출되고 미분화되거나 또는 더 작은 입자로 분쇄된다. 전자의 경우, 입자는 가용성 중합체 선구 물질의 에멀전화 또는 분산에 의해 얻어진 후 이어서 가교된다. 또 다른 방법에서, 입자는 에멀전, 현탁, 미니에멀전 또는 분산법으로 단량체의 중합화 반응에 의해 조제된다. 연속상은 수성 운반체 또는 유기 용매이다. 현탁법이 사용되는 경우, "주형 중합", "단단계 시딩 현탁"과 같은 방법을 포함하여 모든 적절한 변형이 가능한데, 이 모든 경우에 대개 단순분산 입자가 생성된다. 한 특정 실시예에서, 비드는 "제팅(jetting)"법(미국 특허 4,427,794를 참조할 것)을 이용하여 형성되는데, 이 방법은 단량체와 개시제 혼합물을 포함하는 액체 튜브를 진동하는 분사구를 통하여 연속상으로 통과시키는 것이다. 분사구는 액체를 원심력을 부과하기 위해 회전함으로써 배열될 수 있다.

[0041] 알파-플루오로아크릴레이트 비드를 생성하는 바람직한 공정은 직접 현탁 중합화 반응이다. 전형적으로, 반응 중 입자의 유착을 방지하기 위해 폴리비닐 알코올과 같은 현탁 안정제가 사용된다. 수상 내에 NaCl를 가하는 것이 유착과 입자 응집을 감소시키는 것이 관찰되었다. 이 목적을 위한 다른 적절한 염에는 수상에서 가용화하는 염이 포함된다. 이 실시예에서, 중량%로 약 0.1에서 약 10 사이를 이루는 수용성 염을 첨가하고, 바람직하게는 약 2에서 약 5 사이를 이루고 더욱 바람직하게는 약 3과 약 4 사이를 이룬다.

[0042] 알파-플루오로아크릴레이트 에스테르(예: MeFA)의 현탁 중합화 반응의 경우, 자유 라디칼 개시제의 성질이 입자 안정성, 비드 수율, 구형 보존의 면에서 현탁의 질에 한 역할을 하는 것이 관찰되었다. 로틸 과산화물과 같은 수용성 자유 라디칼 개시제를 사용하면 겔이 준(準)부재하여 높은 수율로 비드가 생성된다. 0.1 g/L보다 낮은, 바람직하게는 0.01 g/L보다 낮은 수용성을 가진 자유 라디칼 개시제가 최적의 결과를 가져옴이 밝혀졌다. 바람직한 실시예에서, 폴리MeFA 비드는 낮은 수용성의 자유 라디칼 개시제와 수상에서 NaCl과 같은 염의 존재의 조합으로 생성된다.

[0043] 칼륨 결합 중합체가 셀 없이 사용되는 일부 실시예에서, 칼륨 결합 중합체는 폴리스티렌 술포산 나트륨인 카이엑살레이트가 아니며 또한 폴리스티렌 술포산 염의 암모늄 형태도 아니다.

[0044] 일부 실시예에서, 크라운 에테르와 크라운 에테르형 분자가 칼륨 결합 중합체로 사용된다. 크라운 에테르는 구멍 크기와 금속의 크기에 근거하여, 다른 금속보다 특정 알칼리 금속에 대한 선택성을 보인다. 표 2, 3 및 4 그리고 Pedersen, C.J. 1987. Charles J. Pederson - Nobel Lecture. The discovery of crown ethers. In Nobel Lectures, Chemistry 1981-1990. T. Frangsmyr, editor. World Scientific Publishing Co., Singapore를 참조한다.

[0045] 또 다른 실시예에서, 크라운 에테르가 나트륨, 망간, 칼슘 및 코어에 대한 다른 간섭 분자의 통과를 감소시키고, 그 결과로 코어 중합체의 생체내 결합 용량을 증가시키기 위해 셀 물질로 사용된다.

[0046] 표 2: 시료 크라운 에테르의 구성의 지름 (단위:옹스트롬)

| 거대고리 다중에테르 | 지름 |
|-------------|---------|
| 모든 14-크라운-4 | 1.2-1.5 |
| 모든 15-크라운-5 | 1.7-2.2 |
| 모든 18-크라운-6 | 2.6-3.2 |
| 모든 21-크라운-7 | 3.4-4.3 |

[0047]

[0048] 표 3: 착물화할 수 있는 양이온 및 지름 (단위: 옹스트롬)

| 1군 | 2군 | 3군 | 4군 |
|----------------------|-------------|------------|-------------|
| Li 1.36 | | | |
| Na 1.94 | | | |
| K 2.66 | Ca 1.98 | | |
| Cu(I) 1.92 | Zn 1.48 | | |
| Rb 2.94 | Sr 2.26 | | |
| Ag 2.52 | Cd 1.94 | | |
| Cs 3.34 | Ba 2.68 | La 2.30 | |
| Au(I) 2.88 | Hg(II) 2.20 | Tl(I) 2.80 | Pb(II) 2.40 |
| Fr 3.52 | Ra 2.80 | | |
| NH ₄ 2.86 | | | |

[0049] 표 4: 시료 크라운 에테르에 의한 시료 알칼리 금속 이온의 상대 결합

| 폴리에테르 | Li ⁺ | Na ⁺ | K ⁺ | Cs ⁺ |
|-------------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| 디시클로hex실-14-크라운-4 | 1.1 | 0 | 0 | 0 |
| 시클로hex실-15-크라운-5 | 1.6 | 19.7 | 8.7 | 4.0 |
| 디벤조-18-크라운-6 | 0 | 1.6 | 25.2 | 5.8 |
| 디시클로hex실-18-크라운-6 | 3.3 | 25.6 | 77.8 | 44.2 |
| 디시클로hex실-21-크라운-7 | 3.1 | 22.6 | 51.3 | 49.7 |
| 디시클로hex실-24-크라운-8 | 2.9 | 8.9 | 20.1 | 18.1 |

[0051] 칼륨 결합 중합체에는 전형적으로 양이온성 상대 이온이 포함된다. 양이온은 금속, 비금속, 또는 이들의 조합물 일 수 있다. 금속 이온의 예에는 Ca²⁺-형태, H⁺-형태, NH₄⁺-형태, Na⁺-형태 또는 이들의 조합물이 포함되나, 이에 국한되지는 않는다. 비금속 이온의 예에는 알킬암모늄, 히드록시알킬암모늄, 콜린, 타우린, 카르니틴, 구아니딘, 크레아틴, 아데닌 및 아미노산 또는 그 유도체가 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.

[0053] 바람직한 실시예에서, 본 출원에서 기술된 칼륨 결합 중합체는 유해 이온을 방출함으로써 고나트륨혈증과 산증과 같은 부작용을 초래하는 경향이 감소되었다. 여기에서 사용된 용어 "유해 이온"은 본 출원에서 기술된 조성물의 사용 기간 동안 조성물에 의해 체내로 방출되는 것이 바람직하지 않은 이온을 일컫는다. 전형적으로, 조성물에 대한 유해 이온은 치료 대상의 상태, 화학적 성질 및/또는 조성물의 결합 성질에 따라 달라진다. 예를 들어, 유해 이온은 산증을 초래할 수 있는 H⁺일 수 있고 또는 고나트륨혈증을 초래할 수 있는 Na⁺일 수 있다. 결합된 칼륨 대 도입되는 유해 이온의 비율은 1:약 2.5 내지 약 4인 것이 바람직하다.

[0054] 코어-셸 조성물

[0055] 이 발명의 한 측면에서, 코어-셸 조성물이 칼륨의 제거를 위해 사용된다. 전형적으로 코어-셸 조성물에서, 코어는 칼륨 결합 중합체로 이루어지고, 바람직하게는 중합체는 높은 결합 용량으로 칼륨에 결합할 수 있다. 본 출원에서 기술된 다양한 칼륨 결합 중합체는 코어-셸 조성물의 코어 구성 성분으로 사용될 수 있다. 일부 실시예에서, 셸은 마그네슘과 칼슘과 같은 경쟁 용질이 셸을 지나 코어 구성 성분으로 들어가는 것을 조절한다. 한 실시예에서, 이가 양이온에 대한 막의 투과성은 알칼리 토금속 이온과 같은 큰 수화 양이온에 대한 다공성을 감소시키고, 상기 다가 양이온과의 정전기적 반발력을 생성하는 양전하를 도입시킴으로써 감소된다. 코어-셸 조성물의 셸이 위장관에서 머무르는 동안 그리고 위장관을 통과하는 동안 본질적으로 분해되지 않는 것이 바람직하다.

[0056] 본 출원에서 사용된 용어 "경쟁 용질"은 코어 구성 성분에 결합하기 위해 칼륨과 경쟁하지만 코어 구성 성분에 접촉하고/하거나 결합하지는 않는 용질을 의미한다. 전형적으로, 코어-셸 조성물에 대한 경쟁 용질은 코어의 결합 특성 및/또는 셸 구성 성분의 투과성 특징에 따라 달라진다. 경쟁 용질이 코어-셸 입자에 접촉 및/또는 결합하는 것은 코어 구성 성분의 우선적 결합 특성 및/또는 외부 환경으로부터 경쟁 용질에 대한 셸 구성 성분의 감소된 투과성에 의해 방지될 수 있다. 전형적으로, 경쟁 용질은 외부 환경으로부터 셸을 통과하는 투과성이 칼륨 이온의 투과성에 비교하여 낮다. 경쟁 용질의 예에는 Mg⁺⁺, Ca⁺⁺ 및 양성자화된 아민이 포함되나, 이에 국한되지는 않는다.

[0057] 일부 실시예에서, 셸 부분은 단가 및 이가 양이온 모두를 투과시킨다. 셸이 단가 및 이가 양이온 모두를 투과시키는 일부 실시예에서, 코어의 결합 특성으로 인하여 코어는 바람직하게 단가 양이온, 바람직하게는 칼륨에만 결합한다. 또 다른 실시예에서, 셸은 칼륨 이온에 대한 투과성 선호를 나타낸다.

[0058] 본 출원에서 기술된 코어 구성 조성물과 칼륨 결합 중합체 조성물이 결합체에서와 같이 상대적으로 높은 칼륨 농도를 가진 위장관 부분에서 칼륨에 결합하는 것이 특히 바람직하다. 이렇게 결합된 칼륨은 조성물에 결합된 채로 체외로 배설되는 것이 바람직하다.

[0059] 한 실시예에서, 셀 물질은 코어 구성 성분을 외부 위장 환경으로부터 보호한다. 일부 실시예에서 셀 물질은 코어 중합체의 산기(酸基)를 보호하고 위장 환경에 산기가 노출되는 것을 막는다. 한 실시예에서, 코어 구성 성분은 장용피를 포함하는 셀 구성 성분으로 보호된다. 장용피의 적절한 예가 현 기술상 기술되어 있다. 예를 위해서는 Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A.R. Gennaro (Editor), 20th Edition, 2000을 참조한다.

[0060] 또 다른 실시예에서 셀 물질은 높은 원자가 양이온에 대해 더 낮은 투과성을 부여하도록 고안된다. 알칼리 토금속에 대한 셀의 투과성은 평균 동공 크기, 전하 밀도 및 막의 소수성을 변화시킴으로써 달라진다. 아래 표 5에 나타난 바와 같이 K^+ 와 Na^+ 같은 단가 양이온에 비교하여 Mg^{++} 와 Ca^{++} 의 수화 이온의 크기가 더 크다 (Nightingale E.R., J. Phys. Chem., 63, (1959), 1381-89).

[0061] 표 5

| 금속 이온 | 수화 반경 (옹스트롬) |
|-----------|--------------|
| K^+ | 3.31 |
| NH_4^+ | 3.31 |
| Na^+ | 3.58 |
| Mg^{++} | 4.28 |
| Ca^{++} | 4.12 |

[0062]

[0063] 이가 양이온에 대한 투과성을 감소시키는 방법은 전기투석을 위한 양이온 교환 막에 대한 기존의 연구(예: Sata et al, J.Membrane Science, 206 (2002), 31-60)에서 알려져 있다. 이러한 방법은 보통 동공 크기 배제와 정전기적 상호작용 및 그의 조합에 근거한다.

[0064] 일부 실시예에서, 이에 따라서 투과성 차이가 성립되도록 셀 구성 성분의 여러 가지 특성이 조정된다. 예를 들어, 셀 물질의 메쉬 크기가 용질 크기와 같은 크기 범위에 있는 경우, 셀 구성 성분을 통과하는 크기가 더 큰 이가 양이온의 임의의 보행(random walk)은 상당히 느려진다. 예를 들어, 이온성 및 비이온성 용질 모두에 대해 메쉬 크기가 용질의 크기에 가까워지는 경우에 셀룰로오스 에스테르나 가교 키토산 겔 막의 투과 계수가 느려지는 것이 실험 연구(Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47)에서 보고된다. 팽윤 수치 내의 중합체 부피 분율이 조성물 내 메쉬 크기의 좋은 척도이며, 이론적 연구에 의하면 예를 들어 메쉬 크기가 대개 $\phi^{-3/4}$ 에 비례하는데, 여기에서 ϕ 는 용액 내에서 팽윤한 경우 셀 구성 성분 내의 중합체 부피 분율이다. 막 팽윤율은 소수성, 가교 밀도, 전하 밀도 및 용매 이온 세기에 따라 달라진다.

[0065] 예를 들어, 피롤의 제자리(in-situ) 중합화 반응으로 양이온 교환 물질 위에 층을 이룬 폴리피롤은, 단가 양이온보다 상대적으로 큰 이가 양이온 확산을 방해하는 매우 밀접한 다공성 막을 생성함으로써 투과선택성을 유발하는 것이 보여진다.

[0066] 또는, Mg^{++} 와 Ca^{++} 같이 전하량이 큰 양이온을 밀어내는 강한 전기장을 만들기 위하여 양이온성 여러자리 전해질의 얇은 층을 물리적으로 흡착시킨다. 적절한 양이온성 여러자리 전해질에는 비닐아민, 에틸렌이민, 프로필렌이민, 알릴아민, 비닐피리딘, 알키아미노알킬(메트)아크릴레이트, 알키아미노알킬(메트)아크릴아미드, 아미노메틸스티렌, 키토산, 지방족 아민 또는 방향족 아민과 에피클로로히드린, 알킬 할라이드 또는 에폭시드와 같은 친전자체와의 생성물로부터 선택한 반복 단위를 가지는 공중합체가 포함되나 이에 국한되지는 않으며, 이때 아민은 선택적으로 사차화된 형태이다. 또한 지방족 아민 또는 방향족 아민과 알킬디할라이드와의 생성물은 이오넨(ionene)이라 불린다. 중합체 투과선택성은 또한 pH에 의해 조절될 수 있으며, 여기에서 중합체 전하 밀도와 팽윤율은 양성자 첨가(제거) 반응 속도에 따라 달라진다.

[0067] pH 조절 결합 선택성은 중합체 내에 원래 채워진 상대 이온이 치환되어 결국에는 칼륨으로 대체되어야만 하는 경우 중요한 수단이다. 중합체가 카르복실기 또는 술폰기에 대해 높은 결합 상수를 가지는 이가 양이온인 Ca^{++} 으로 먼저 조절된 경우, 원래 채워진 상대 이온(즉 Ca^{++})을 대체할 수 있도록 중합체의 결합 자리를 양성자화하는

데 위장 내에 겪게 될 산성 환경을 이용할 수 있다. 그 맥락에서, 국부 pH에 따라 달라지는 이온 교환 성질을 가지는 중합체, 더 바람직하게는 위(胃)의 pH에서 낮은 결합 용량을 가지고 약 5.5 이상의 pH에서는 높은 용량을 가지는 중합체를 고안하는 것이 유리하다. 바람직한 한 실시예에서, 본 발명의 중합체는 약 3보다 낮은 pH에서 가능한 용량의 일부인, 최대 용량 (즉, 약 12의 pH에서 측정)의 약 0-10%, 그리고 약 4 이상의 pH에서 약 50% 이상인 용량을 가진다.

[0068] 일부 실시예에서, Mg^{++} 와 Ca^{++} 같이 전하량이 큰 양이온을 밀어내는 강한 전기장을 만들기 위하여 양이온성 여러 자리 전해질의 셀을 물리적으로 흡착시킨다. 적절한 양이온성 여러자리 전해질에는 비닐아민, 에틸렌이민, 프로필렌이민, 알릴아민, 비닐피리딘, 알키아미노알킬(메트)아크릴레이트, 알키아미노알킬(메트)아크릴아미드, 아미노메틸스티렌, 키토산, 지방족 아민 또는 방향족 아민과 에피클로로히드린, 알킬 할라이드 또는 에폭시드와 같은 친전자체와의 생성물로부터 선택한 반복 단위를 가지는 공중합체가 포함되나 이에 국한되지는 않으며, 이때 아민은 선택적으로 사차화된 형태이다. 또한 지방족 아민 또는 방향족 아민과 알킬디할라이드와의 생성물은 이오넨(ionene)이라 불린다. 중합체 투과선택성은 또한 pH에 의해 조절될 수 있으며, 여기에서 중합체 전하 밀도와 팽윤율은 양성자 첨가(제거) 반응 속도에 따라 달라진다. 중합체는 물리적 결합, 화학적 결합 또는 이 2가지의 조합을 통해 코어 위에 결합된다. 전자의 경우, 음으로 하전된 코어과 양으로 하전된 셀 간의 정전기적 상호작용이 위장관을 통과하는 동안 코어-셀 조합을 유지시킨다. 후자의 경우, 셀 물질의 "탈아민화"를 방지하기 위해 코어-셀 경계면에서 화학 반응을 수행한다.

[0069] 조성물이 대장에서 머무르는 동안 셀이 일정 값 이상의 투과선택성 인자(즉, K^+ 대 다른 경쟁 이온의 결합 속도)를 가지는 것이 바람직하다. 1가지의 작용 메커니즘에 제한시키고자 하는 것은 아니지만, 선택성 메커니즘은 반응속도론적 효과(코어 내의 결합에 대한 순수한 열역학적 메커니즘과는 대조적으로)에 따라 정해진다고 믿어진다. 즉, 본 발명의 코어-셀 입자를 결합 내에서 얼마의 시간 동안 평형에 이르도록 두면, 코어-셀은 결국 코어 단독에 대해 비슷한 프로필을 가지는 양이온에 결합할 것이라고 예측된다. 그러므로, 한 실시예에서, 셀 물질은 표적 이온(예: K^+)에 대한 투과 속도를 충분히 빠르게 하여 결합 내에서의 평균 머무름 시간 동안 상기 표적 이온이 완전히 평형에 이르도록 하는 반면, 경쟁 양이온(예: Mg^{2+} , Ca^{2+})에 대한 투과 속도는 느리다. 이 특징을 투과선택성의 시간 지속성으로 정의한다. 이 실시예에서, 시간 지속성은 결합의 전해질 프로필을 반영하는 조건의 평형 상태에서 반응 용량의 약 20%와 약 80% 사이(즉, t_{20} 내지 t_{80})에 이르는 데 필요한 시간일 수 있다. 전형적으로 K^+ (및 일반적으로 단가 양이온)에 대한 t_{80} 는 바람직하게는 약 5시간보다 낮으며, 더 바람직하게는 약 2시간보다 낮다. 반면 Mg (및 일반적으로 다가 양이온)에 대한 t_{20} 는 바람직하게는 약 24시간보다 크며, 더 바람직하게는 약 40시간보다 크다.

[0070] 또 다른 실시예에서, 양전하를 가진 셀과 일부 소수성 음이온과의 상호작용은 위장관이 더 높은 농도의 지속성 (Mg^{2+} 와 Ca^{2+} 에 대한 t_{80} 의 증가로 측정됨)을 얻을 수 있음을 나타낸다. 그러한 소수성 음이온에는 담즙산, 지방산 및 음이온성 단백질 소화물이 포함된다. 또는 음이온성 계면 활성제도 같은 효과를 제공할 수 있다. 이 실시예에서, 코어-셀 물질은 그 자체로 투여되거나, 또는 지방산 또는 담즙산염, 또는 알킬 황산염, 알킬 술폰산염 및 알킬아릴 술폰산염 등의 합성 음이온성 계면 활성제와 함께 제제된다.

[0071] 양전하와 소수성을 결합한 시스템에서, 바람직한 중합체에는 위에서 명시된 바와 같은 아민 작용기성 중합체가 포함되며, 이 중합체는 소수화제로 선택적으로 알킬화된다.

[0072] 알킬화에는 중합체의 질소 원자와 알킬화제 (대개 아민 반응성의 친전자체를 가진 알킬, 알킬아릴기) 간의 반응이 포함된다. 그 이외에, 알킬화제(들)과 반응하는 질소 원자는 사차 암모늄 이온을 형성하는 다중 알킬화를 억제하기 때문에 알킬화 반응 종결 시에 질소 원자의 10 mol % 미만이 사차 암모늄 이온을 형성한다.

[0073] 바람직한 알킬화제는 할라이드, 에폭시드, 에스테르, 무수물, 이소시아네이트, 또는 $\alpha\beta$ -불포화 카르보닐 같은 작용기를 가진 화합물과 같은 친전자체이다. 이 화합물들은 화학식 RX를 가지는데, 여기에서 R은 C1-C20 알킬 (바람직하게는 C4-C20), C1-C20 히드록시-알킬 (바람직하게는 C4-C20 히드록시알킬), C6-C20 아랄킬, C1-C20 알킬암모늄 (바람직하게는 C4-C20 알킬 암모늄), 또는 C1-C20 알킬아미도 (바람직하게는 C4-C20 알킬 아미도) 기이고, X는 1개 또는 그 이상의 친전자성기를 포함한다. "친전자성기"라 함은 알킬화 반응 중에 중합체 내의 질소 원자에 의해 치환되거나 반응하는 기를 의미한다. 바람직한 친전자성기 X의 예에는 할라이드, 에폭시, 토실레이트 (tosylate) 및 메실레이트 (mesylate) 기가 포함된다. 예를 들어 에폭시기의 경우, 알킬화 반응은 삼

원자 에폭시 고리가 열리도록 한다.

- [0074] **바람직한 알킬화제의 예에는 C3-C20 알킬 할라이드 (예: n-부틸 할라이드, n-헥실 할라이드, n-옥틸 할라이드, n-데실 할라이드, n-도데실 할라이드, n-테트라데실 할라이드, n-옥타데실 할라이드 및 이 화합물들의 조합); C1-C20 히드록시알킬 할라이드 (예: 11-할로-1-운데카놀); C1-C20 아랄킬 할라이드 (예: 벤질 할라이드); C1-C20 알킬 할라이드 암모늄 염 (예: (4-할로부틸) 트리메틸암모늄 염, (6-할로헥실)트리메틸-암모늄 염, (8-할로옥틸)트리메틸암모늄 염, (10-할로데실)트리메틸암모늄 염, (12-할로도데실)-트리메틸암모늄 염 및 이 화합물들의 조합); C1-C20 알킬 에폭시 암모늄 염 (예: (글리시딜프로필)-트리메틸암모늄 염), 그리고 C1-C20 에폭시 알킬아미드 (예: N-(2,3-에폭시프로판)부티라미드, N-(2,3-에폭시프로판)헥사나미드, 그리고 이 화합물들의 조합)이 포함된다. 벤질 할라이드와 도데실 할라이드가 더 바람직하다.
- [0075] **폴리아민 셸 선구 물질에 대한 알킬화 단계는 셸을 코어 비드에 반응시키기에 앞서 별개의 반응에서 실행될 수 있다. 또는 폴리아민 셸 선구 물질이 코어 비드에 입혀지고 난 후 알킬화 반응을 시킬 수 있다. 후자의 경우, 알킬화 반응이 또한 셸 층 내에서 가교를 유도할 수 있도록 알킬화 반응은 바람직하게는 적어도 2개의 친전자성기 X를 포함하는 알킬화제와 함께 수행된다. 바람직한 폴리작용기성 알킬화제로는 디-할로 알칸, 디할로 폴리에틸렌 글리콜 및 에피클로로히드린이 있다. 아실 클로라이드, 이소시아네이트, 티오시아네이트, 클로로숄 포닐, 활성화된 에스테르 (N-히드록시숙시니미드), 카보디이미드 중간체를 포함하는 다른 가교제 또한 적합하다.
- [0076] 전형적으로, 알킬화 수준은 폴리아민 선구 물질의 본질과 알킬화 반응에 사용된 알킬기의 크기에 따라 조절된다. 알킬화 수준에 영향을 주는 인자에는 다음이 포함된다:
- [0077] 가) 위장관 환경 하에서 셸 중합체의 불용성. 특히, 위에서 보편적인 낮은 pH는 이온화 pH가 5 이상인 알킬화 폴리아민 중합체를 가용화시키는 경향이 있다. 그러한 이유로 인해 빠른 알킬화 속도와 긴 알킬 사슬이 바람직하다. 대안으로서, 산성 pH로부터 셸 물질을 보호하는 장용피를 이용할 수 있는데, 상기 장용피는 코어-셸 비드가 하부 장기로 이동함에 따라 방출된다.
- [0078] 나) 투과선택성 프로필: 알킬화 비율이 낮은 경우, 경쟁 이온(예: Mg^{2+} , Ca^{2+})에 대한 투과선택성의 지속성은 결장에서의 전형적인 머무름 시간보다 짧을 수 있다. 역으로 알킬화 비율(또는 소수 물질의 무게 분율)이 높은 경우에는 물질이 대부분의 무기 양이온에 대해 거의 불투과성으로 되고 따라서 K^+ 에 대한 평형화 속도가 느려진다.
- [0079] 바람직하게는, 위에 언급된 2가지 변수를 모니터링하는 반복접근법에 의해 알킬화 정도를 선택한다.
- [0080] 투과성 계수를 결정하는 방법은 알려져 있다. 예를 위해서는 W. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*, Acad.Press, New-York, 1960를 참조한다. 예를 들어, 셸 중합체 내에서의 이온 투과성 계수는, 중합체를 고체 다공성 물질 위의 막으로 씌우고, 그 후 이 막이 관심 있는 용질을 포함하는 생리적 용액(공여자)과 접촉하며, 수용체 용액 내에서 막을 통과하는 상기 이온의 안정 상태 투과 속도를 측정함으로써 측정할 수 있다. 그리고 나서 막 특성을 선택성 및 투과 속도 역학의 측면에서 최고의 원조를 얻을 수 있도록 최적화할 수 있다. 막의 구조적 특성은 예를 들어 중합체 부피 분율 (팽윤막 내에서), 중합체(들)의 화학적 본질과 그 성질 (소수성, 가교 밀도, 전하 밀도), 중합체 혼합 조성 (1가지 이상의 중합체가 사용되는 경우), 습윤제, 가소제와 같은 첨가제의 제제, 그리고/또는 제조 공정을 변경함으로써 달라질 수 있다.
- [0081] 본 발명의 투과선택적 막은 투과선택성 프로필을 중합체 조성물과 물리적 특성의 함수로서 연구함으로써 최적화한다. 투과선택성은 사용 환경(예: 결장)에서 보편적인 조건에 가까운 조건에서 측정하는 것이 바람직하다. 전형적인 실험에서, 공여액은 이온성 조성, 삼투질 농도 및 결장액을 모방하는 pH를 가진 합성액이거나 또는 회장 창념술이나 결장창념술을 통하여 수집된 동물 체액이다. 또 다른 실시예에서, 막은 위장관의 여러 부분, 즉 위, 십이지장, 공장, 그리고 회장에서 발견되는 조건을 본뜬 액체와 순차적으로 접촉한다. 또 다른 실시예에서, 셸을 미세 캡슐화 법에 의해 양성자 형태로 양이온 교환 수지 비드 위에 씌우고 수산화 나트륨 수용액과 접촉시킨다. pH 또는 전도율을 모니터링함으로써 막을 통과하는 NaOH의 투과 속도를 계산한다. 또 다른 실시예에서 수지 리튬 양이온으로 먼저 채우고 리튬의 방출과 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 및 암모늄의 흡수를 이온 크로마토그래피로 모니터링한다. 바람직한 실시예에서, 앞서 말한 조건에서 측정된 칼륨 및 Mg^{++} 와 Ca^{++} 같은 이가 양이온의

투과성 비율은 약 1:0.5에서 약 1:0.0001 사이로 구성되며, 바람직하게는 약 1:0.2와 약 1:0.01 사이이다.

[0082] 또 다른 실시예에서, 코어-셸 조성물의 셸은 상부 위장관을 통과하는 동안 수동적 흡수에 의한 투과성 선택성을 나타낸다. 식사 성분, 대사물, 분비물 등을 포함하여 위장관에 존재하는 많은 성분들은 준(準)비가역적으로 셸 위와 안에 흡착될 수 있으며 셸의 투과성 패턴을 크게 변화시킬 수 있다. 이러한 가용성 물질의 대다수는 음으로 하전되어 있으며 다양한 정도의 소수성을 보인다. 이런 화학종의 일부는 지방산, 인산 지방질, 담즙산 염과 같이 전형적인 양쪽 친매성 특징을 가지며 계면 활성제로 작용할 수 있다. 계면 활성제는 소수성 상호작용, 이온성 상호작용 및 이 두 가지의 조합을 통해 표면에 비특정적으로 흡착할 수 있다. 이 실시예에서, 이러한 현상은 칼륨 이온과 결합하는 과정에서 중합체 조성물의 투과성을 변화시키는 데 사용된다. 한 실시예에서는 셸의 투과성을 변화시키는 데 지방산이 사용될 수 있고, 또 다른 실시예에서는 담즙산이 사용될 수 있다. 지방산과 담즙산 둘 다 응집체(미셀 또는 막소포)를 형성하며 또한 양으로 하전된 중합체와 섞일 경우 불용성 착물을 형성할 수 있다 (예로 Kaneko et al, *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792을 참조할 것). 지방산과 담즙산 모두 합성 음이온 계면 활성제와 유사성을 나타내며, 음이온 계면 활성제와 양이온으로 하전된 중합체 간의 불용성 착물 형성이 다수의 연구에서 보고되어 있다 (예: Chen, L. et al, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794). 이 실시예에서, 셸이 담즙산, 지방산, 빌리루빈 및 관련 화합물과 같이 위장관에서 전형적으로 발견되는 음이온성으로 하전된 소수기와 착물을 형성하도록 셸 물질은 소수성기와 양이온성기 둘 다를 포함하는 공중합체로부터 선택된다. 적합한 조성물에는 또한 미국 특허5,607,669; 6,294,163 및5,374,422 그리고 Figuly et al, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184에서 보고된 바와 같이 담즙산 격리제로 기술된 중합체 물질도 포함된다. 착물 형성은 셸막 붕괴를 유도하고 이는 바람직하게는 칼륨의 투과는 변하지 않은 채로 두면서 크기가 큰 이가 양이온의 확산을 저하시킨다.

[0083] 또 다른 실시예에서, 코어-셸 조성물의 투과성은 위장관에서의 효소 활동에 의해 조절될 수 있다. 흔한 결합체 균종에 의해 생성되어 분비된 효소가 많이 있다. 예를 들어 *박테로이드(Bacteroides)*, *프레보텔라(Prevotella)*, *포르피로모나스(Porphryomonas)* 및 *푸소박테리움(Fusobacterium)*은 콜라게나제 (collagenase), 뉴라미니다제 (neuraminidase), 디옥시리보뉴클레아제 (deoxyribonuclease [DNase]), 헤파리나제 (heparinase) 및 프로테아제 (proteinase)를 포함하여 다양한 분비 효소를 생성한다. 이 실시예에서 셸은 친수성 부분이 매달린 소수성 뼈대로 구성되는데 친수성 부분은 창자 내에서 효소 반응을 통해 잘려나간다. 효소 반응이 진행함에 따라, 중합체 막은 점점 더 소수성이 되고, 고펡윤 상태, 고투과성 속도 물질에서부터 Mg^{++} 와 Ca^{++} 같은 크기가 큰 수화 양이온에 대해 최소 투과성을 가진 완전히 붕괴된 저수화막으로 변한다. 친수성 부분은 위장관 내에 흔히 분비되는 효소의 기질로부터 선택될 수 있다. 그러한 부분에는 아미노산, 펩티드, 탄수화물, 에스테르, 인산염 에스테르, 옥시인산염 모노에스테르, 0- 및S-포스포로티오에이트, 포스포라미데이트, 티오포스페이트, 아조기 및 기타 같은 종류가 포함된다. 셸 중합체를 화학적으로 변화시킬 수 있는 장용 효소의 예에는 리파제 (lipase), 포스포리파제 (phospholipase), 카르복실에스테라제 (carboxylesterase), 글리코시다제 (glycosidase), 아조리덕타제 (azoreductase), 포스파타제 (phosphatase), 아미다제 (amidase) 및 프로테아제 (protease)가 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 근위결장에 들어갈 때까지 셸은 칼륨 이온을 통과시킬 수 있으며, 그리고 나서 근위결장에 존재하는 효소가 화학적으로 셸과 반응하여 이가 양이온에 대한 투과성을 감소시킬 수 있다.

[0084] 일부 실시예에서, 셸 두께는 약 0.002 미크론에서 약 50 미크론 사이일 수 있으며, 바람직하게는 약 0.005 미크론에서 약 20 미크론 사이이다. 바람직하게 셸 두께는 약 0.5 미크론 이상, 더 바람직하게는 약 2 미크론 이상, 더욱 바람직하게는 약 5 미크론 이상이다. 바람직하게 셸 두께는 약 30 미크론 이하, 더 바람직하게는 약 20 미크론 이하, 더욱 바람직하게는 약 10 미크론 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 5 미크론 이하이다.

[0085] 코어-셸 입자의 크기 범위는 전형적으로 약 200 nm 내지 약 2 mm이고, 바람직하게는 약 100미크론이다. 바람직하게 코어-셸 입자의 크기는 약 1 미크론 이상, 더 바람직하게는 약 10 미크론 이상, 더욱 바람직하게는 약 20 미크론 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 40 미크론 이상이다. 바람직하게 코어-셸 입자의 크기는 약 250 미크론 이하, 더 바람직하게는 약 150 미크론 이하, 더욱 바람직하게는 약 100 미크론 이하, 그리고 가장 바람직하게는 약 50 미크론 이하이다.

[0086] 코어-셸 입자의 합성

[0087] 바람직한 실시예에서, 바람직하게는 바늘 구멍이나 과대다공성 없이 코어 물질에 비해 가벼운 무게로 셸이 코어 물질 위에 균일하게 코팅된다 (예를 들어, 약 20 중량%까지). 셸은 코어에 고정될 수 있으며, 바람직하게는 정제 제제 동안 생기는 팽윤 및 압축과 같은 기계적 압박을 견딜 만큼 충분히 내성이 있다.

[0088] 셸은 화학적 또는 비화학적 공정에 의해 형성될 수 있다. 비화학적 공정에는 스프레이 코팅, 유동층 코팅, 유기

용매 내에서의 용매 코아세르베이션 또는 초임계 CO₂, 용매 증발, 스프레이 건조, 회전원판(spinning disc) 코팅, 압출 (환상 분사) 또는 적층 형성이 포함된다. 화학적 공정의 예에는 계면 중합화 반응, 그래프팅 프럼 (grafting from), 그래프팅 언투(grafting unto) 및 코어-셸 중합화 반응이 포함된다.

[0089] 유동층 코팅의 경우, 전형적으로 코어 비드를 재순환되는 유동층 (Wurster형)에 놓고 코팅 용액이나 현탁으로 분무한다. 코팅 중합체는 알코올, 에틸 아세테이트, 케톤 또는 다른 적절합 용매의 용액으로 또는 라텍스로 사용될 수 있다. 조건은 전형적으로 밀접하고 균일한 막 층을 형성하고 입자가 수성 운반체와 접촉하여 팽윤할 때 틈이 생기지 않도록 최적화된다. 막 중합체는 부피 팽창에 따른 크기 변화를 수용할 수 있도록 늘어나는 것이 바람직하다. 중합체 막은 10% 이상, 바람직하게는 30% 이상의 파단 신장율을 가진다. 이 접근법의 예는 Ickekawa H. et al, International Journal of Pharmaceuticals, 216(2001), 67-76에 보고되어 있다.

[0090] 용매 코아세르베이션은 현 기술상 기술되어 있다. 예를 위해서는, Leach, K. et al., J. Microencapsulation, 1999, 16(2), 153-167을 참조한다. 이 과정에서는 전형적으로 코어 중합체와 셸 중합체를 용매에 용해시키고 이를 수상(水相)에서 작은 방울로 에멀전화시킨다. 작은 방울 내부는 전형적으로 균일한 이성분 중합체 용액이다. 그리고 나서 용매를 증류법으로 조심스럽고 천천히 제거한다. 중합체의 부피 분율이 증가함에 따라 각 작은 방울 내의 중합체 용액에는 상(相) 분리가 일어난다. 중합체 중 하나가 물/작은 방울 경계면으로 이동하여 거의 완벽한 코어-셸 입자(또는 이중벽 소형구체(小形球體))를 형성한다.

[0091] 용매 코아세르베이션은 코어 위로 셸 중합체의 조절된 막이 입혀지도록 하는 데 선호되는 방법 중 하나이다. 한 실시예에서, 코아세르베이션법은 가용성 형태의 셸 물질을 포함하고 있는 연속 액상 내에 코어 비드를 분산시키는 것을 포함한다. 그리고 코아세르베이션법은 셸 물질이 점점 더 불용성이 되도록 연속상의 용해력을 점차로 변화시키는 것을 포함한다. 침전이 시작될 때에는, 셸 물질 일부가 비드 표면에서 미세한 침전이나 막으로 된다. 용해력의 변화는 pH, 이온 세기 (즉, 삼투질 농도), 용매 조성 (용매 첨가 또는 증류를 통하여), 온도 (예를 들어, LCST(하한 임계 용액 온도)를 가진 셸 중합체가 사용되는 경우), 압력(특히 초임계 유체가 사용되는 경우)의 변화와 같은 다양한 물리적 화학 방법에 의해 유발될 수 있으나 이에 국한되지는 않는다. pH나 용매 조성에 의해 유발되는 경우에는 용매 코아세르베이션법이 더 바람직하다. 전형적으로 pH유발 현상이 사용되고 중합체가 아민형 물질에서 선택된 경우, 셸 중합체는 먼저 낮은 pH에서 가용화된다. 두번째 단계에서, pH를 점진적으로 증가시켜 불용성 한계에 도달하도록 하여 셸 석출을 유도한다; pH는 흔히 세게 교반시키면서 염기를 가함으로써 변화시킨다. 또 다른 방법은 선구 물질의 열 가수분해 (예를 들어, 요소를 열 처리하여 암모니아를 생성하는 것)에 의해 염기를 생성하는 것이다. 셸 물질과 셸 물질의 용매/비용매 혼합물로 구성된 삼성분계가 사용되는 경우에는 코아세르베이션법이 가장 바람직하다. 코어 비드를 그 균일 용액에서 분산시키고, 용매를 증류법으로 점진적으로 제거한다. 셸 코팅 정도는 연속상 내의 셸 중합체 농도를 온라인 또는 오프라인 모니터링으로 조절할 수 있다. 셸 물질이 코어 표면으로부터 콜로이드 형태 또는 분리된 입자로서 침전되어 나오는 경우가 가장 흔한 경우로, 코어-셸 입자는 단순 여과 및 체 거르기로 편리하게 분리된다. 셸의 두께는 전형적으로 초기 코어 대 셸 무게 비율 그리고 앞서 기술된 셸 중합체 코아세르베이션의 정도에 의해 조절된다. 그리고 나서 코어-셸 비드는 경쟁 결합으로 측정된 외부막의 완전성을 향상시키기 위해 가열 냉각될 수 있다.

[0092] 초임계 CO₂ 코팅은 현 기술상 기술되어 있다. 예를 위해서는 Benoit J.P. et al, J. Microencapsulation, 2003, 20(1)87-128를 참조한다. 이 방법은 용매 코아세르베이션이 다소 변형된 것이다. 먼저 셸 코팅 물질을 초임계 CO₂에 녹이고 나서, 활성은 초임계 조건 하에 그 액체 내에서 분산시킨다. 반응기를 액체 CO₂ 조건으로 냉각시키고, 이때 셸 물질은 더 이상 가용성이 없으므로 코어 비드 위로 침전된다. 밀랍과 파라핀과 같은 소분자로부터 선택된 셸 물질이 이 공정의 예이다. 코어-셸 물질은 분말로 회수된다.

[0093] 회전원판 코팅법은 코어 물질의 현탁을 코팅 내에 형성하고 나서 회전하는 원판을 이용하여 여분의 코팅액을 작은 방울의 형태로 제거하는 데 바탕을 두며, 이때 잔류 코팅은 코어 입자 주변에 남아 있다. 미국 특허 번호 4,675,140를 참조한다.

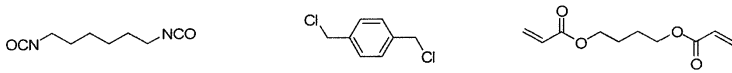
[0094] 적층 공정의 경우, 하전된 코어 물질을 반대 전하의 여러자리 전해질 이온과 접촉시켜 중합체 착물을 형성한다. 코어 표면에 여러 층이 쌓일 때까지 이 과정을 반복한다. 그 후 이 층을 가교하는 것은 선택 사항이다.

[0095] 계면 중합화 반응은 1가지의 반응 단량체를 포함하는 코어 물질을 함께 반응하는 단량체를 포함하는 연속상 내에서 분산시키는 것으로 이루어진다. 중합화 반응은 셸 중합체를 생성하는 코어 계면에서 일어난다. 코어는 친수성이거나 소수성일 수 있다. 이 목적으로 사용되는 대표적인 단량체에는 디아실클로라이드/디아민, 디이소시아네이트/디아민, 디이소시아네이트/디올, 디아실클로라이드/디올 및 비스클로로포메이트와 디아민 또는 디올이

포함될 수 있다. 삼작용기성 단량체 또한 다공성 정도와 막의 단단함을 조절하는 데 사용될 수 있다.

- [0096] 또 다른 실시예에서, 셸은 이온 교환 물질을 반대 전하의 중합체 분산과 접촉시키고(즉, 코어 물질은 전형적으로 음으로 하전되고 셸은 양으로 하전된다), 비드 입자를 여과하고 나서 셸 중합체의 전이 온도 (또는 연화점) 보다 높은 온도의 유동층에서 가열 냉각시킴으로써 형성된다. 이 실시예에서 중합체 분산은 라텍스이거나 마이크론에서 서브 마이크론 범위에 있는 입자 크기의 중합체 콜로이드 분산이다.
- [0097] 뒤이은 한 실시예에서, 셸 물질은 반응성 단량체 또는 중합체를 코어 물질 또는 메틸 에스테르나 아실 클로라이드와 같은 그 유도체를 포함하는 산으로 처리하는 것을 포함한다. 바람직하게는 산 반응성 물질이 중합체이고 더 바람직하게는 폴리아민이다: 예를 들어 카르복실화 코어 중합체를 유기 용매에서 높은 온도로 폴리에틸렌이민과 처리하여 COOH기와 NH 및 NH₂기 사이에 아마이드 결합을 생성한다. 아마이드 결합 형성을 촉진하기 위하여 산 기능을 활성화시키는 것 또한 유용한데, 예를 들어 COOH 또는 SO₃H기를 티오닐클로라이드 또는 클로로술폰산으로 처리하여 상기 기를 산 염화물 형태로 전환시키는 것이다. Sata et al., Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (1989) 101-117(Nr2794)을 참조한다.
- [0098] "그래프팅 프롬(Grafting from)" 법에는 중합화 반응을 개시할 수 있는 활성 자리가 포함되고, 중합체 사슬은 표면으로부터 단층으로 자란다. 니트록시드 중개의 리빙 중합화 반응과 같은 리빙 중합화법, ATRP, RAFT, ROMP 이 가장 적합하나, 리빙 중합화가 아닌 방법 또한 적용된 바 있다.
- [0099] "그래프팅 언투(Grafting unto)" 공정의 경우, 소분자(전형적으로 에폭시, 이소시아네이트, 무수물 등과 같은 친전자체)를 중합체 코어 물질과 접촉시키며 이때 상기 코어는 반응중(전형적으로 아민, 알코올 등과 같은 친핵체)을 가지고 있다. 그렇게 생성되는 셸의 두께는 셸 소분자 선구 물질의 확산 속도 및 코어과의 반응 속도에 의해 조절된다. 느린 확산/높은 반응성의 종(種)이 반응을 코어 표면으로부터의 가까운 거리에 제한하여 얇은 셸을 생성하는 경향이 있다. 반면, 빠른 확산/느리게 반응하는 종(種)은 정의된 셸이 없이 코어 전체를 침범하여 코어 경계에 대해 뚜렷한 셸을 생성하기보다는 기울기를 형성하는 경향이 있다.
- [0100] 코어-셸 중합화 반응은 에멀전 중합화, 현탁/미니에멀전 중합화, 또는 분산 중합화 반응일 수 있다. 이 모든 방법은 자유 라디칼 중합화 반응을 이용한다. 에멀전 중합화 반응의 경우, 중합화 반응은 계면 활성제, 수용성이 낮은 단량체, 그리고 수용성인 자유 라디칼 개시제를 가지고 수성 매질에서 일어난다. 중합체 입자는 미셀 또는 균일한 코어 핵 또는 이 둘 다로 형성된다. 코어 셸 입자는 이론적으로 단량체가 공급되면서 자발적으로 소비되는 한 ("끓주린 체제") 코어 단량체를 먼저 공급하고 나중에 셸 단량체를 공급함으로써 형성될 수 있다. 칼륨 형성 코어 비드는 바람직하게는 물에 불용성인 단량체(예: α-플루오로-아크릴산의 알킬에스테르)로부터 만든다.
- [0101] 현탁/미니 에멀전 중합화 반응의 경우, 자유 라디칼 개시제는 단량체에 가용성이다. 단량체와 개시제를 미리 용해시키고 나서 계면 활성제나 양쪽 친매성 중합체로 안정화된 작은 방울로 에멀전화시킨다. 이 방법으로 미리 형성된 중합체 (예: 셸 중합체) 역시 용해시킬 수 있다. 반응이 진행할 때, 셸 중합체와 코어 중합체 상이 원하는 코어-셸 입자를 형성하기 위하여 분리된다.
- [0102] 분산 중합화 반응의 경우, 단량체와 개시제 둘 다 연속상(대개 유기 용매)에서 가용성이다. 블록 공중합체를 입체 안정제로 사용한다. 중합체 입자는 균일한 코어 형성과 뒤이은 성장에 의해 형성된다. 입자 크기는 1 내지 10 마이크론 범위에 있으며 단순 분산된다.
- [0103] 바람직한 분산 공정에서, 중합화 반응은 Stover H. et al, Macromolecules, 1999, 32, 2838-2844에 보고된 정제법을 사용하며, 아래에 기술된다. 셸 단량체는 1,4 디비닐벤젠과 같은 디비닐 단량체의 큰 비율을 포함하는 반면, 코어 입자는 표면에 중합화할 수 있는 얼마의 이중 결합이 존재한다; 셸 중합체 메커니즘은 연속상에서 짧은 올리고라디칼의 형성에 기본을 두며, 이 올리고라디칼은 입자 표면에 존재하는 이중 결합에 의해 포착된다. 소중합체 자체는 반응성 이중 결합 내에 표면을 채우는 반응하지 않는 비포화 (insaturation)를 포함한다. 알짜 결과로 셸 및 코어 물질과 뚜렷한 경계를 가지는 가교 셸이 형성된다.
- [0104] 한 실시예에서, 이 발명의 코어-셸 조성물은 적합한 단량체를 이용한 관례적인 역상 현탁법으로 양이온 교환 코어를 형성하고; 입자 코어에 존재하는 산기(酸基)와의 후반응에 의해 입자 표면을 반응성 이중 결합으로 장식하고; 그리고 아세토니트릴(예: 양이온 교환 코어 중합체에 대해서는 비용매)과 같은 전형적인 분산 중합화 반응 용매에서 분산시키고 그리고 DVB 또는 EGDMA의 중합 혼합물을 작용기성 단량체와 함께 가함으로써 합성한다.
- [0105] 바람직한 한 실시예에서, 셸은 예를 들어 Eudragit RL 100이나 RS 100 또는 이들의 조합물과 같은 Eudragit, 또

는 폴리에틸렌이민(PEI)으로 형성된다. 이러한 셸은 용매 코아세르베이션법으로 입혀질 수 있다. PEI는 선택적으로 벤질화될 수 있고 또한 선택적으로 가교될 수 있다. 적합한 가교제의 예는 다음과 같으나 이에 국한되지는 않는다:



[0106]

[0107] **치료 방법**

[0108] 본 출원에서 기술된 방법 및 조성물은 질환 및/또는 일정 약물의 사용에 의해 야기된 고칼륨혈증의 치료에 적합하다.

[0109] 이 발명의 일부 실시예에서, 본 출원에서 기술된 조성물 및 방법은 특히 섭취량이 감소하지 않는 경우에 감소된 칼륨 배출에 의해 야기된 고칼륨혈증의 치료에 사용된다. 감소된 콩팥 칼륨 배출의 흔한 원인은 신부전증(특히 사구체 여과율 감소를 동반한)이며, 예를 들어 칼륨보존성 이뇨제, 안지오텐신 변환 효소 억제제 (ACEI), 비스테로이드성 소염제, 헤파린 또는 트리메토프림과 같은 칼륨 배출을 방해하는 약물의 섭취와 흔히 연결된다. 예를 들어 낮은혈구병과 당뇨병 그리고/또는 만성 일부 요로쇄폐에서 관찰되는 제IV형 콩팥세뇨관산증에서와 같이 알도스테론에 대한 원위세관의 반응 손상이 감소된 칼륨 분비의 또 다른 원인이다. 또한 광범위 부신결절부족 또는 애디슨씨 병 그리고 선택적 저알도스테론증에서도 분비가 억제된다. 당뇨병이 저레닌성(hypoteninemic) 저알도스테론증 또는 신기능부전을 발생시킬 때 고칼륨혈증이 흔하다 (Mandal, A.K. 1997. Hypokalemia and hyperkalemia. Med Clin North Am. 81:611-39).

[0110] 일부 바람직한 실시예에서, 본 출원에서 기술된 칼륨 결합 중합체는 장기간에 걸쳐 투여된다. 전형적으로, 그러한 장기간 치료는 환자가 칼륨보존성 이뇨제, ACEI, 비스테로이드성 소염제, 헤파린 또는 트리메토프림과 같은 고칼륨혈증을 야기하는 약물을 계속해서 이용할 수 있도록 할 것이다. 또한, 본 출원에서 기술된 중합체 조성물의 사용은 고칼륨혈증을 초래하는 약물을 사용할 수 없었던 일정 환자 집단으로 하여금 그러한 약물을 사용할 수 있게 할 것이다.

[0111] 일정 만성적 사용 환경에 있어, 사용되는 바람직한 칼륨 결합 중합체는 하루에 5 mmol 미만의 칼륨 또는 하루에 약 5 - 약 10 mmol 범위의 칼륨을 제거할 수 있는 중합체이다. 급성 조건의 경우, 사용되는 칼륨 결합 중합체는 하루에 약 15 -약 60 mmol의 칼륨을 제거할 수 있는 것이 바람직하다.

[0112] 일정의 다른 실시예에서, 본 출원에서 기술된 조성물 및 방법은 세포내에서 세포외로의 이동에 의해 야기된 고칼륨혈증의 치료에 사용된다. 세포 과열, 특히 황문근용해 또는 근육 세포(주요 칼륨 저장소)의 용해, 그리고 종양 용해를 초래하는 감염이나 외장은 급성 고칼륨혈증을 초래할 수 있다. 더 흔하게는, 칼륨의 세포내 이동의 경증 내지 중간 정도의 손상은 당뇨병 케톤산증, 급성 산증, 대사 알칼리증 치료를 위한 은유사 또는 라이신 클로라이드의 주입, 또는 50% 텍스트로스나 만니톨과 같은 고장액 주입과 함께 발생한다. β-수용체 차단제 약물도 에피네프린 효과를 억제함으로써 고칼륨혈증을 유발할 수 있다.

[0113] 일정의 다른 실시예에서, 본 출원에서 기술된 조성물 및 방법은 과도한 칼륨 섭취에 의해 야기된 고칼륨혈증의 치료에 사용된다. 과도한 칼륨 섭취 자체가 고칼륨혈증의 원인인 경우는 드물다. 더 흔하게는, 칼륨의 세포내 이동 또는 콩팥의 칼륨 방출의 메커니즘이 손상된 환자의 무차별적인 칼륨 소비에 의해 야기된다. 예를 들어, 식이요법을 따르지 않은 투석 환자의 급사는 고칼륨혈증 때문일 수 있다.

[0114] 본 발명에서, 칼륨 결합 중합체와 코어-셸 조성물은 다른 약학적 활성 성분과 공동 투여될 수 있다. 이러한 공동 투여에는 같은 투여 형태의 2가지 성분의 동시 투여, 다른 투여 형태의 동시 투여, 그리고 분리 투여가 포함될 수 있다. 예를 들어, 고칼륨혈증의 치료의 경우, 칼륨 결합 중합체와 코어-셸 조성물은 칼륨보존성 이뇨제, 안지오텐신 변환 효소 억제제, 비스테로이드성 소염제, 헤파린 또는 트리메토프림과 같은 고칼륨혈증을 유발하는 약물과 공동 투여될 수 있다. 공동 투여되는 약물은 같은 투여 형태로 함께 제제되어 동시에 투여될 수 있다. 또는, 2가지 약물이 각각의 제제로 존재하는 상태로 동시에 투여될 수 있다. 또 다른 방법으로, 약물이 따로 투여된다. 분리 투여 프로토콜에서, 약물은 몇 분 간격, 또는 몇 시간 간격, 또는 며칠 간격으로 투여될 수 있다.

[0115] 본 출원에서 사용된 용어 "치료"에는 치료 효과 및/또는 예방 효과 성취가 포함된다. 치료 효과라 함은 치료 대상인 선행 장애의 박멸, 개선 또는 예방을 의미한다. 예를 들어, 고칼륨혈증 환자에 있어 치료 효과에는 선행 고칼륨혈증의 박멸 또는 개선이 포함된다. 또한, 치료 효과는 환자가 여전히 선행 장애를 앓고 있다 하더라도

환자에 있어 증진이 관찰되는 것과 같이 선행 장애와 관련된 1개 또는 그 이상의 생리적 증상의 박멸, 개선 또는 예방으로 성취된다. 예를 들어, 칼륨 결합 중합체를 고칼륨혈증 환자에게 투여하면 환자의 혈청 칼륨 농도가 감소할 때뿐 아니라 또한 환자에게서 신부전증과 같이 고칼륨혈증에 수반되는 다른 장애와 관련된 증진이 관찰될 때에도 치료 효과를 제공한다. 예방 효과를 위해서, 고칼륨혈증 진단이 내려지지 않았다 하더라도, 고칼륨혈증 발병의 위험이 있는 환자 또는 고칼륨혈증의 1개 또는 그 이상의 생리적 증상을 보고하는 환자에게 칼륨 결합 중합체를 투여할 수 있다.

[0116] 본 발명의 약학 조성물에는 칼륨 결합 중합체가 유효량, 즉 치료 또는 예방 효과를 성취하기에 유효량으로 존재하는 조성물이 포함된다. 특정 용도에 효과적인 실제 양은 환자(예: 연령, 체중 등), 치료 대상의 상태, 그리고 투여 방법에 의해 좌우될 것이다. 유효량의 결정은 특히 본 출원에 포함된 명세의 견지에서 볼 때 충분히 당업자의 능력 내에 있다.

[0117] 인간에게 사용될 유효량은 동물 모델로부터 결정될 수 있다. 예를 들어, 인간에 대한 용량은 동물에게 효과적으로 밝혀진 위장 농도를 성취하도록 제제될 수 있다.

[0118] 동물에 있어 칼륨 결합 중합체의 복용량은 치료 대상인 병, 투여 경로, 그리고 치료 받는 환자의 신체적 특성에 따라 좌우된다. 치료적 및/또는 예방적 용도를 위한 칼륨 결합 중합체의 복용량 농도는 하루에 약 0.5 그램에서 약 30 그램까지일 수 있다. 이러한 중합체는 식사와 더불어 투여되는 것이 바람직하다. 조성물은 하루에 1번, 하루에 2번, 또는 하루에 3번 투여될 수 있다. 가장 바람직한 용량은 하루에 약 15 그램 또는 그 이하이다. 바람직한 용량의 범위는 하루에 약 5그램에서 약 20그램, 더 바람직하게는 하루에 약 5그램에서 약 15그램, 더욱 바람직하게는 하루에 약 10그램에서 약 20그램, 그리고 가장 바람직하게는 하루에 약 10그램에서 약 15그램이다.

[0119] 일부 실시예에서, 코어 구성 성분, 즉 칼륨 결합 중합체가 셀의 부재 하에 사용되는 경우, 코어-셀 조성물에 의해 결합된 칼륨의 양이 더 많다. 그러므로, 일부 실시예에서 코어가 셀 없이 사용될 때 코어 구성 성분의 용량이 셀과 함께 사용될 때보다 낮다. 따라서, 코어-셀 약학 조성물의 일부 실시예에서, 코어-셀 약학 조성물 내에 존재하는 코어 구성 성분의 양은 셀 구성 성분의 부재 하에 동물에게 투여하는 양보다 적다.

[0120] 본 출원에서 기술된 조성물은 음식 제품 및/또는 음식 첨가물로 사용될 수 있다. 조성물은 칼륨 농도를 낮추기 위하여 소비 전 또는 포장 과정에서 음식에 첨가될 수 있다. 조성물은 또한 K^+ 농도를 낮추기 위하여 동물 사료에 사용될 수 있는데, 이는 예를 들어 수분 배설을 낮추기 위하여 돼지와 가금류 사료에 바람직하다.

[0121] **투여의 제제 및 경로**

[0122] 본 출원에서 기술된 중합체 조성물과 코어-셀 조성물 또는 약학적으로 허용되는 이 화합물들의 염을 아주 다양한 경로 또는 방식으로 환자에게 투여할 수 있다. 가장 바람직한 투여 경로는 경구, 창자, 직장이다.

[0123] 필요한 경우, 중합체 및 코어-셀 조성물을 다른 치료제와 병용하여 투여할 수도 있다. 이 발명의 화합물과 공동 투여할 수 있는 치료제의 선택은 부분적으로는 치료 대상의 상태에 좌우된다.

[0124] 중합체(또는 약학적으로 허용되는 중합체의 염)는 그 자체로 또는 약학 조성물의 형태로 투여할 수 있는데 여기에서 약학 조성물의 활성 화합물(들)은 1개 또는 그 이상의 약학적으로 허용되는 운반체, 부형제 또는 희석제와 함께 섞인 혼합물 내에 있다. 본 발명에 따른 용도에 대한 약학 조성물은, 활성 화합물의 처리를 촉진시키는 부형제와 보조제를 포함하는 1개 또는 그 이상의 생리학적으로 허용되는 운반체를 약학적으로 이용될 수 있는 조제법으로 사용하는 관례적인 방법으로 제제될 수 있다. 적절한 제제법은 선택한 투여 방법에 의해 좌우된다.

[0125] 경구 투여를 위해서는, 현 기술상 잘 알려진 약학적으로 허용되는 운반체를 가진 활성 화합물(들)을 결합하여 쉽게 화합물을 조제할 수 있다. 그러한 운반체를 사용하여 치료 대상의 환자가 경구 섭취할 수 있도록 정제, 환약, 당의정, 캡슐, 액체, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액, 박판 및 기타 같은 종류로 이 발명의 화합물을 조제할 수 있다. 한 실시예에서, 경구 제제에는 장용피가 없다. 경구 용도를 위한 약학적 조제는, 얻어지는 혼합물을 선택적으로 분쇄하고, 혼합물을 과립으로 만들고, 정제 또는 당의정 코어를 얻기 위해 필요한 경우 적절한 보조제를 가함으로써 고품 부형제로서 얻을 수 있다. 적합한 부형제는 특히 락토오스, 수크로스, 만니톨, 또는 소르비톨을 포함하는 당(糖)과 같은 충전제, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸스 수액, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸-셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨과 같은 셀룰로오스 조제, 그리고/또는 폴리비닐 피롤리돈(PVP)이다. 필요한 경우, 가교 폴리비닐 피롤리돈, 우무, 또는 알기닌산 또는 알기닌산 나트륨과 같은 알기닌 산의 염 등의 분해제가 첨가될 수도 있다.

- [0126] 당의정 코어는 적절한 코팅과 함께 제공될 수 있다. 이 목적을 위해 농축된 당 용액이 사용될 수도 있는데, 이 용액은 선택적으로 아라비아 고무액, 활석 가루, 폴리비닐 피롤리돈, 카르보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜, 그리고/또는 이산화 티타늄, 래커 용액, 그리고 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 포함할 수 있다. 감식을 위해 또는 활성 화합물 용량의 다른 조합을 표시하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 염료 또는 색소를 가할 수도 있다.
- [0127] 경구 투여의 경우, 화합물을 서방형 제제로 제제할 수도 있다. 서방형 제제를 위한 다수의 기술이 현 기술상 알려져 있다.
- [0128] 경구로 사용될 수 있는 약학적 조제에는 젤라틴으로 만드는 푸쉬-핏(push-fit) 캡슐, 글리세롤이나 소르비톨과 같은 가소제와 젤라틴으로 만드는 연질의 밀봉된 캡슐이 포함된다. 푸쉬-핏 캡슐에는 락토오스와 같은 충전제, 녹말과 같은 결합제, 그리고/또는 활석 가루 또는 스테아린산 마그네슘과 같은 윤활제, 그리고 선택적으로 안정제로 이루어진 혼합물 내에 활성 성분을 포함할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방유, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 녹이거나 현탁화시킬 수 있다. 그 이외에, 안정제를 첨가할 수도 있다. 경구 투여를 위한 모든 제제는 투여에 적절한 용량이어야 한다.
- [0129] 일부 실시예에서 이 발명의 중합체는 씹어먹는 정제의 형태의 약학 조성물로 제공된다. 활성 성분 이외에, 다음 종류의 부형제가 흔히 사용된다: 필요한 기호도를 제공하기 위한 감미제, 그리고 감미제가 충분한 정제 경도를 제공하는 데 불충분한 경우에는 결합제, 틀벽(die wall)에서의 마찰 효과를 최소화하고 정제 거부를 용이하게 하기 위한 윤활제, 그리고 일부 제제에서는 씹기를 용이하게 하기 위하여 소량의 붕괴제가 가해진다. 일반적으로 현재 시판되고 있는 씹어먹는 정제에서의 부형제 농도는 활성 성분(들)의 약 3-5배이며, 감미제가 비활성 성분의 대부분을 차지한다.
- [0130] 본 발명은 발명의 중합체 또는 중합체들과 씹어먹는 정제의 제제에 적합한 1개 또는 그 이상의 약학 부형제를 포함하는 씹어먹는 정제를 다룬다. 이 발명의 씹어먹는 정제에 사용되는 중합체의 팽윤율은 바람직하게는 구강과 식도를 통과하는 동안 약 5 미만, 바람직하게는 약 4 미만, 더 바람직하게는 약 3 미만, 더욱 바람직하게는 약 2.5 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 2 미만이다. 적절한 부형제와 더불어 중합체로 이루어진 정제는 식감, 맛 및 치아 틈 메우기와 같은 감각 수용성이 만족스럽고, 동시에 씹기 및 타액과의 접촉 후에 식도를 차단하는 위험을 지니지 않는다.
- [0131] 이 발명의 일부 측면에서, 중합체(들)는 보통 부형제에 의해 나타나는 역학적 특성 및 열 특성을 가지므로, 제제에 필요한 부형제의 양이 감소한다. 일부 실시예에서 활성 성분(예: 중합체)은 무게비로 씹어먹는 정제의 약 30% 이상, 더 바람직하게는 약 40% 이상, 더욱 바람직하게는 약 50% 이상, 그리고 가장 바람직하게는 약 60% 이상을 차지하고, 나머지는 적합한 부형제(들)로 구성된다. 일부 실시예에서, 중합체는 정제의 총 무게의 약 0.6그램 내지 약 2.0그램, 바람직하게는 약 0.8그램 내지 약 1.6그램을 차지한다. 일부 실시예에서, 중합체는 정제의 약 0.8그램 이상, 바람직하게는 정제의 약 1.2그램 이상, 그리고 가장 바람직하게는 정제의 약 1.6그램 이상을 차지한다. 중합체는 적당한 경도, 좋은 식감, 압축성 및 기타 같은 종류와 같은 부형제가 사용되는 목적과 같은 특성을 제공하기 위해 적절한 강도/무름 그리고 입자 크기를 가지도록 생성된다. 본 발명의 씹어먹는 정제에 사용되는 팽윤되지 않은 중합체의 입자 크기는 평균 지름이 약 80, 70, 60, 50, 40, 30 또는 20 마이크론 미만이다. 바람직한 실시예에서, 팽윤되지 않은 입자 크기는 약 80 마이크론 미만, 더 바람직하게는 약 60 마이크론 미만, 그리고 가장 바람직하게는 약 40 마이크론 미만이다.
- [0132] 이 발명의 씹어먹는 정제에 유용한 약학 부형제에는 미세결정성 셀룰로오스, 콜로이드 실리카 및 이들의 조합물(Prosolv 90), 카보폴, 프로비돈 및 크산 검과 같은 결합제, 수크로스, 만니톨, 크실리톨, 말토덱스트린, 과당 또는 소르비톨과 같은 방향제, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산, 스테아릴푸마르산 나트륨 그리고 야채 기반의 지방산과 같은 윤활제, 그리고 선택적으로 크로스카르멜로스 나트륨, 겔란 검, 셀룰로오스의 저치환도 히드록시프로필 에테르, 나트륨 전분 글리코산염과 같은 붕괴제가 포함된다. 다른 첨가제로 가소제, 색소, 활석 가루 및 기타 같은 종류가 포함될 수 있다. 그러한 첨가제 및 다른 적합한 성분은 현 기술상 잘 알려져 있으며, 예를 위해서는 Gennaro AR (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition를 참조한다.
- [0133] 일부 실시예에서 이 발명은 본 출원에서 기술된 중합체와 적합한 부형제로 구성된 씹어먹는 정제로 제제된 약학 조성물을 다룬다. 일부 실시예에서 이 발명은 본 출원에서 기술된 중합체와 충전제, 그리고 윤활제로 구성된 씹어먹는 정제로 제제된 약학 조성물을 다룬다. 일부 실시예에서 이 발명은 본 출원에서 기술된 중합체, 충전제 및 윤활제로 구성된 씹어먹는 정제로 제제된 약학 조성물을 다루며, 여기에서 충전제는 수크로스, 만니톨, 크실리톨, 말토덱스트린, 과당 및 소르비톨로 구성된 군에서 선택되고, 윤활제는 스테아린산 마그네슘과 같은 마그

네슘 지방산염이다.

[0134] 정제는 씹을 수 있음 및 구강 붕괴에 적합한 어떠한 크기와 형태일 수 있지만, 약 10 mm 내지 약 40 mm의 지름과 약 2 mm 내지 약 10 mm의 높이, 가장 바람직하게는 약 22 mm의 지름과 약 6 mm의 높이를 가지는 원통형이 바람직하다.

[0135] 한 실시예에서, 중합체는 중합체와 부형제가 밀접하게 섞이는 고체 용액을 형성하도록 하기 위해 만니톨, 소르보스, 수크로스과 같은 높은 Tg / 높은 녹는점 저분자량의 부형제와 초기 제제된다. 압출, 분무 건조, 냉각 건조, 동결건조 또는 습식 제법법과 같은 혼합 방법이 유용하다. 혼합 농도의 표시는 시차주사열량계 또는 동적기계분석기와 같은 알려진 물리적 방법에 의해 얻는다.

[0136] 중합체를 포함하여 약학적 성분을 포함하는 씹어먹는 정제를 제조하는 방법은 현 기술상 알려져 있다. 여기에 참조 문헌으로 전문이 포함된 유럽 특허 번호 EP373852A2와 미국 특허 번호 6,475,510 그리고 Remington's Pharmaceutical Sciences를 참조한다.

[0137] 일부 실시예에서 본 발명의 중합체는 액상 제제 형태의 약학 조성물로 제공된다. 일부 실시예에서 약학 조성물은 적합한 액체 부형제에 분산된 이온결합 중합체를 포함한다. 적합한 액체 부형제는 현 기술상 알려져 있다. 예를 위해서는 Remington's Pharmaceutical Sciences를 참조한다.

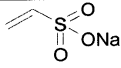

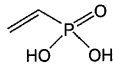
[0138] [실시예]

[0139] 실시예 1: 높은 결합 용량을 가진 중합체의 합성

[0140] 물질:

[0141] 모든 화학 약품은 시판용을 구입하였으며 그대로 사용하였다. 모든 반응은 질소 하에서 실행하였다. 화학 구조와 사용되는 약어는 아래의 표 6과 7에 실려 있다.

[0142] 표 6: 단량체 약어와 구조

| 약어 | 화학명 | 구조 | 분자량 | CAS# |
|--------|--|---|--------|-----------|
| Na-VSA | 비닐술폰산 나트륨염 |  | 130.1 | 3039-83-6 |
| FAA | 2-플루오로아크릴산 또는 α-플루오로아크릴산 또는 2-플루오로프로펜산 |  | 90.05 | 430-99-9 |
| VPA | 비닐포스폰산 |  | 108.03 | 1746-03-8 |

[0143]

[0144] 표 7: 가교제 약어와 구조

| 약어 | 화학명 | 구조 | 분자량 | CAS# |
|-------|-------------------------|----|--------|------------|
| X-V-1 | 에틸렌비스아크릴아미드 | | 168.2 | 2956-58-3 |
| X-V-2 | | | 310.36 | |
| X-V-3 | | | 254.33 | |
| X-V-4 | N,N'-비스(비닐술포닐아세틸)에틸렌디아민 | | 324.38 | 66710-66-5 |
| X-V-5 | 1,3-비스(비닐술포닐)2-프로판올 | | 240.3 | 67006-32-0 |
| X-V-6 | 비닐술포논 | | 118.15 | 77-77-0 |
| X-V-7 | N,N'-메틸렌비스아크릴아미드 | | 154.17 | 110-26-9 |
| ECH | 에피클로로하이드린 | | 92.52 | |

[0145]

[0146] 개시제: VA-044: 2,2'-아조비스[2-(2-이미다졸린-2-일)프로판] 디히드로클로라이드; K₂S₂O₈, 과황산 칼륨

[0147] FAA로부터의 겔 조제를 위한 일반 절차:

[0148] 15 ml짜리 시험관에 FAA, X-V-1 및 물을 채우고, 자석 젓기 막대를 넣었다. 혼합물을 45°C 에서 20분간 교반하고 VA-044 (물을 용매로 한 100 mg/ml 용액)을 가하였다. 용액이 겔화하였고 45 °C에서 4시간 동안 두고 난 후, 상온으로 식혔다.

[0149] 겔을 50 ml짜리 폴리프로필렌 튜브에 옮기고 총 부피가 30 ml가 되도록 물을 가하였다. 겔을 약주격으로 분쇄하고 Ultra-Turrax로 더 분쇄하였다. 튜브의 마개를 닫고 3000 rpm에서 30분간 원심분리한 후 상층액을 따라 버렸다. 겔에 총 부피가 45 ml가 되도록 1.0M HCl을 가하고, 튜브의 마개를 닫은 후 30분간 흔들었다. 튜브를 3000 rpm에서 30분간 원심분리한 후 상층액을 따라 버렸다. 이와 같은 흔들기-원심분리 절차를 1.0M HCl로 1번 반복하고 초순수 물로 3번 반복하였다. 겔을 3일간 동결건조시켰다. 반응 용액 조성과 겔 수율이 표 8에 나와 있다.

[0150] 표 8: FAA 겔의 합성

| 시료 # | 반응 용액 조성 | | | | 수율 (mg) |
|------|----------|------------|--------|-------------|---------|
| | FAA (mg) | X-V-1 (mg) | 물 (mL) | VA-044 (mL) | |
| 628A | 757 | 19 | 0.757 | 0.038 | 740 |
| 628B | 737 | 37 | 0.737 | 0.037 | 760 |
| 628C | 730 | 73 | 0.730 | 0.037 | 760 |
| 628D | 691 | 138 | 0.691 | 0.035 | 780 |

[0151]

[0152] NaVSA로부터의 겔 조제를 위한 일반 절차:

[0153] 시판되는 NaVSA를 Breslow 등 (*J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6399-6401)에 의해 기술된 방법에 따라 산 형태로 전환시키고 진공 증류로 정제하였다. 그리고 나서 순수한 산을 물에 녹이고 NaOH 용액으로 0°C에서 조심스럽게 중화시켰다. 무색의 염 용액을 진공 증류를 이용하여 56 중량%의 농도로 농축시켰다.

[0154] 15 ml짜리 시험관에 NaVSA 용액, 가교제 그리고 자석 젓기 막대를 가하고, 혼합물을 45°C에서 20분간 교반하였다. VA-044 (물을 용매로 한 50 mg/mL 용액) 또는 K₂S₂O₈ (물을 용매로 한 50 mg/mL 용액)을 가하였다. 용액을 45°C (VA-044가 사용된 경우) 또는 50°C (K₂S₂O₈가 사용된 경우)에서 16시간 동안 교반하고 나서 상온으로 식혔다. 겔을 FAA 겔에 대해 사용한 바와 같은 절차에 따라 정제하였다. 반응 용액 조성과 겔 수율이 표 9에 나와 있다.

[0155] 표 9: NaVSA 겔의 합성

| 시료 # | 반응 용액 조성 | | | | | 수율 (mg) |
|----------|------------|------------|------------|-------------|---|---------|
| | NaVSA (mL) | X-V-1 (mg) | X-V-5 (mg) | VA-044 (mL) | K ₂ S ₂ O ₈ (mL) | |
| 100851A1 | 1.493 | 28 | 0 | 0.056 | 0 | 0 |
| 100851A2 | 1.493 | 56 | 0 | 0.056 | 0 | 400 |
| 100851A3 | 1.493 | 112 | 0 | 0.056 | 0 | 740 |
| 100851A4 | 1.493 | 225 | 0 | 0.056 | 0 | 590 |
| 100851B1 | 1.493 | 0 | 28 | 0.056 | 0 | 550 |
| 100851B2 | 1.493 | 0 | 56 | 0.056 | 0 | 830 |
| 100851B3 | 1.493 | 0 | 112 | 0.056 | 0 | 890 |
| 100851B4 | 1.493 | 0 | 225 | 0.056 | 0 | 800 |
| 100851C1 | 1.493 | 28 | 0 | 0 | 0.056 | 0 |
| 100851C2 | 1.493 | 56 | 0 | 0 | 0.056 | 420 |
| 100851C3 | 1.493 | 112 | 0 | 0 | 0.056 | 760 |
| 100851C4 | 1.493 | 225 | 0 | 0 | 0.056 | 730 |
| 100851D1 | 1.493 | 0 | 28 | 0 | 0.056 | 390 |
| 100851D2 | 1.493 | 0 | 56 | 0 | 0.056 | 540 |
| 100851D3 | 1.493 | 0 | 112 | 0 | 0.056 | 890 |
| 100851D4 | 1.493 | 0 | 225 | 0 | 0.056 | 720 |

[0156]

[0157] NaVSA와 FAA의 공중합화 반응으로부터의 겔 조제를 위한 일반 절차:

[0158] 15 ml짜리 시험관에 FAA와 NaVSA 용액을 채우고, 자석 젓기 막대를 넣었다. 혼합물을 상온에서 10분간 교반하였고 모든 FAA가 용해되었다. X-V-1를 가하고 혼합물을 상온에서 10분간 교반하고 나서, 45℃에서 20분간 교반하였다. VA-044 (물을 용매로 한 100 mg/ml 용액)을 가하고 용액을 45℃에서 3시간 동안 교반하고 나서 상온으로 식혔다. 겔을 FAA 겔에 대해 사용한 바와 같은 절차에 따라 정제하였다. 반응 용액 조성표와 겔 수율이 표 10에 나와 있다.

[0159] 표 10: NaVSA/FAA 겔의 합성

| 시료 # | 반응 용액 조성 | | | | 수율 (mg) |
|----------|----------|------------|------------|-------------|---------|
| | FAA (mg) | NaVSA (mL) | X-V-1 (mg) | Va-044 (mL) | |
| 101028A1 | 0 | 1.328 | 100 | 0.100 | 600 |
| 101028A2 | 100 | 1.195 | 100 | 0.100 | 630 |
| 101028A3 | 200 | 1.062 | 100 | 0.100 | 720 |
| 101028A4 | 300 | 0.930 | 100 | 0.100 | 780 |
| 101028A5 | 400 | 0.797 | 100 | 0.100 | 730 |
| 101028A6 | 500 | 0.664 | 100 | 0.100 | 700 |

[0160]

[0161] AA와 FAA의 공중합화 반응으로부터의 겔 조제를 위한 일반 절차:

[0162] 자석 젓기 막대를 포함한 15 ml 짜리 시험관에 FAA, X-V-1 및 물을 채우고, 모든 고체가 용해될 때까지 혼합물을 교반하였다. AA를 가하고 VA-044 (물을 용매로 한 100 mg/ml 용액)를 가하였다. 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반하고 나서 상온으로 식혔다. 겔을 FAA 겔에 대해 사용한 바와 같은 절차에 따라 정제하였다. 반응 용액 조성표와 겔 수율이 표 11에 나와 있다.

[0163] 표 11: FAA/AA 겔의 합성

| 시료# | 반응 용액 조성 | | | | | 수율 (mg) |
|----------|----------|---------|------------|--------|-------------|---------|
| | FAA (mg) | AA (mL) | X-V-1 (mg) | 물 (mL) | VA-044 (mL) | |
| 100982A1 | 800 | 0 | 80 | 0.764 | 0.040 | 770 |
| 100982A2 | 720 | 0.076 | 80 | 0.764 | 0.040 | 700 |
| 100982A3 | 640 | 0.152 | 80 | 0.764 | 0.040 | 730 |
| 100982A4 | 560 | 0.228 | 80 | 0.764 | 0.040 | 740 |
| 100982A5 | 480 | 0.304 | 80 | 0.764 | 0.040 | 740 |
| 100982A6 | 400 | 0.380 | 80 | 0.764 | 0.040 | 730 |

[0164]

[0165] 폴리(비닐술폰파메이트)겔 조제를 위한 일반 절차:

[0166] 폴리비닐아민 염산(PVAm.HCl)을 Badesso 등 (*Hydrophilic Polymers: Performance with Environmental acceptance*, P489-504)에 의한 문헌 절차에 따라 조제하였다. PVAm.HCl과 에피클로로히드린의 가교 반응으로 PVAm gel 겔을 조제하였다. 절차는 다음과 같다: 100 ml짜리 둥근바닥 플라스크에 33 중량% PVAm.HCl 수용액 (15 g, 62.9 mmol)을 넣고, 50 중량% NaOH 용액(2.63 g)을 가하여 50 mol%의 PVAm.HCl을 중화시켰다. 에피클로로히드린 (1.0 g)을 가하고 겔 형성에 의해 교반이 멈춰질 때까지 자기적으로 교반하였다. 겔을 65°C에서 12시간 동안 더 경화시키고 50 ml짜리 폴리프로필렌 튜브에 옮긴 다음, 총 부피가 30 ml가 되도록 물을 가하였다. 겔을 약주격으로 분쇄하고 Ultra-Turrax로 더 분쇄하였다. FAA 겔에 대해 기술한 절차에 따라 겔을 1M HCl과 초순수 물로 세척하였다. 마지막으로, PVAm 겔을 3일간 동결건조시켰다.

[0167] 폴리(비닐술폰파메이트)겔 조제를 위한 일반 절차:

[0168] 20 ml짜리 바이알에 0.5 g의 PVAm 겔과 10 ml의 용매를 가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열하고 나서 0.5 g의 삼산화황 트리메틸아민(SO₃.N(CH₃)₃)을 가하였다. pH를 9 이상으로 유지하기 위하여 무기 염기인 Na₂CO₃나 2M NaOH 용액을 반응 혼합물에 가하였다. 혼합물을 60°C에서 일정 시간 동안 가열하였다. 혼합물을 원심분리하고, 상층액을 따라 버렸다. pH가 7에 이를 때까지 겔을 초순수 물로 세척하고, 동결건조시켰다. 반응 조건 및 아민기에서 술폰파메이트기로의 전환율이 표 12에 나와 있다.

[0169] 표 12: 폴리(비닐술폰파메이트) 겔 제조

| 시료# | (CH ₃) ₃ SO ₃ 대 NH ₂ 의 비율 | 염기 | 반응 시간 (시간) | 용매 | 전환율 (%) |
|-----|--|-----------------------------------|------------|--|---------|
| 001 | 1:1 | 없음 | 3 | 물 | 22.4 |
| 002 | 1:1 | 없음 | 10 | 물 | 37.1 |
| 003 | 1:1 | 없음 | 22 | 물 | 40.8 |
| 008 | 1:1.5 | (CH ₃) ₃ N | 22 | (CH ₃) ₃ N/물 (20 부피%) | 65.5 |
| 010 | 1:1.5 | 피리딘 | 22 | 피리딘/물 (20 wt%) | 4.84 |
| 013 | 1:1 | Na ₂ CO ₃ | 22 | 물 | 80.5 |
| 014 | 1:1.5 | Na ₂ CO ₃ | 22 | 물 | 86.1 |
| 015 | 1:1 | NaOH | 22 | 물 | 72.5 |
| 016 | 1.5 | NaOH | 22 | 물 | 73.5 |

[0170]

[0171] 실시예 2: 결합 용량 선별 프로토콜

[0172] 모든 실험은 중복하여 수행하였다. 각 중합체의 약 30 mg을 16x100mm짜리 유리 시험관에 두 벌씩 분취하였다. 각 실험에 Dowex 50W와 Amberlite CG-50를 내부 대조군으로서 포함시켰다. 적절한 시험 결합 완충액(아래의 완충액 1, 완충액 2 또는 완충액 3)을 가하여 최종 수지 농도가 2.5 mg/ml가 되도록 하였다. 테프론 막을 이용하여 시험관을 봉하고 상온에서 일정한 엔드 오버 엔드 로테이션(end-over-end rotation)으로 1시간 이상 동안 배양하여 양이온이 중합체와 결합 평형을 이루도록 하였다. 그리고 나서 시험관을 500 g에서 30분간 원심분리하

여 수지를 분리하였다. 상층액의 시료를 취하여 칼륨 (K_{eq}^+)과 나트륨 (Na_{eq}^+)의 평형 농도를 이온 크로마토그래피 (IC)로 측정하였다. K_{eq}^+ 와 Na_{eq}^+ 를 중합체 부재 하에 완충액 1, 완충액 2 또는 완충액 3에서 칼륨의 농도($K_{개시}^+$ 및 $Na_{개시}^+$)와 비교함으로써, 양이온의 양(mmoles의 양이온/gram의 중합체)을 계산하였다. 중합체에 결합한 나트륨과 칼륨의 비율 또한 이 방법으로 계산하였다.

[0173] 나트륨과 칼륨에 대한 각 수지의 용량을 다음 조건의 일부 또는 전부에 대해 시험하였다.

- [0174] 1. 75mM NaOH, 75mM KOH (pH 조정되지 않음)
- [0175] 2. 50mM 시트르산, 75mM KOH, 75mM NaOH, pH6.35 (HCl 사용)
- [0176] 3. 50mM 시트르산, 75mM KOH, 75mM NaOH, pH 3 (HCl 사용)

[0177] 표 13: 포스폰, 카르복실 및 술폰산 중합체의 결합 용량

| 시료명 | 구성 | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH12.5 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH6.25 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH3 | |
|-------|-------------------------------------|--|--|--|--|---|---|
| | | pH12.5에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH12.5에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH6.25에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH6.25에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH3에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH3에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 |
| 616B3 | NaVSA + 20 wt% X-V-1 | | | | | | |
| 624B | NaVSA + 5 wt% X-V-2 | | | | | | |
| 624C | NaVSA + 10 wt% X-V-2 | 6.91 | 0.76 | 6.35 | 0.78 | 6.43 | 0.76 |
| 624D | NaVSA + 20 wt% X-V-2 | 6.50 | 0.78 | 6.20 | 0.84 | 5.95 | 0.81 |
| 628A | FAA + 2.5 wt% X-V-1 | 10.44 | 0.96 | 9.76 | 0.98 | 2.92 | 0.50 |
| 628A | FAA + 2.5 wt% X-V-1 | | | 9.85 | 0.97 | 3.45 | 0.50 |
| 628B | FAA + 5.0 wt% X-V-1 | 10.22 | 1.01 | 9.61 | 1.01 | 2.93 | 0.48 |
| 628C | FAA + 10 wt% X-V-1 | 10.05 | 1.02 | 9.36 | 1.02 | 2.84 | 0.47 |
| 628C | FAA + 10 wt% X-V-1 | 10.68 | 0.98 | 9.18 | 0.97 | 2.85 | 0.42 |
| 628C | FAA + 10wt% X-V-1 | 9.87 | 0.93 | 9.63 | 0.85 | 2.13 | 0.27 |
| 628D | FAA + 2 wt% X-V-1 | 9.12 | 1.03 | 8.52 | 1.02 | 2.59 | 0.50 |
| 629A | FAA + 25mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 9.59 | 1.02 | 9.18 | 1.00 | 2.87 | 0.44 |
| | | 10.27 | 0.99 | 9.52 | 0.98 | 2.79 | 0.41 |
| 629B | FAA + 50mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 9.58 | 1.02 | 9.05 | 1.02 | 2.69 | 0.38 |
| 629B | FAA + 50mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 10.06 | 0.93 | 9.01 | 0.85 | 1.68 | 0.14 |
| 629C | FAA + 75mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 9.41 | 0.98 | 9.33 | 1.01 | 3.19 | 0.54 |
| 629D | FAA + 100mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 9.55 | 0.98 | 9.43 | 1.00 | 3.05 | 0.54 |
| 636A2 | NaVSA + 5 wt% X-V-3 | | | 6.43 | 0.72 | 7.15 | 0.75 |
| 636A3 | NaVSA + 10 wt% X-V-3 | 7.93 | 0.77 | 6.70 | 0.76 | 7.07 | 0.77 |

[0178]

| 시료명 | 구성 | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH12.5 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 6.25 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 3 | |
|----------|------------------------------------|--|---|---|--|--|------|
| | | pH12.5에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH 6.25에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH 6.25에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | pH 3에 시 Na ⁺ :K ⁺ 비율 | | |
| 636A4 | NaVSA + 20 wt% X-V-3 | 7.41 | 0.76 | 6.29 | 0.76 | 6.28 | 0.75 |
| 636B3 | NaVSA + 10 wt% X-V-3 | 9.52 | 0.81 | 6.49 | 0.74 | 7.03 | 0.77 |
| 636B4 | NaVSA + 20 wt% X-V-3 | 7.76 | 0.79 | 6.10 | 0.77 | 6.53 | 0.78 |
| 639A | FAA + 10wt% X-V-1 | 9.72 | 0.92 | 8.75 | 0.84 | 3.20 | 0.41 |
| 639A | FAA + 10wt% X-V-1 | 10.38 | 0.90 | 9.45 | 0.85 | 1.92 | 0.22 |
| 639B | FAA + 50mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 8.97 | 0.92 | 8.85 | 0.85 | | |
| 639B | FAA + 50mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 9.46 | 0.95 | 8.68 | 0.83 | 1.73 | 0.17 |
| 639B | FAA + 50mol% NaOH + 12.5 wt% X-V-1 | 8.447 | 0.87 | 8.192 | 0.834 | | |
| 616B3 | NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 5.87 | 0.71 | 6.14 | 0.72 | 6.57 | 0.78 |
| 100851A2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-1 | 5.92 | 0.67 | 6.68 | 0.70 | 5.58 | 0.69 |
| 100851A2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-1 | 7.42 | 0.79 | 7.08 | 0.74 | 5.99 | |
| 100851A2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-1 | 6.57 | 0.77 | 6.45 | 0.71 | 5.87 | 0.74 |
| 100851A3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-1 | 6.27 | 0.07 | 6.84 | 0.72 | 6.17 | 0.72 |
| 100851A3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-1 | 6.97 | 0.75 | 7.50 | 0.74 | 6.78 | 0.77 |
| 100851A4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 5.84 | 0.71 | 6.53 | 0.73 | 5.21 | 0.70 |
| 100851A4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 6.28 | 0.81 | 6.28 | 0.75 | | |
| 100851A4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 6.22 | 0.76 | 6.82 | 0.75 | 5.48 | 0.74 |
| 100851B1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-5 | 6.42 | 0.65 | 6.50 | 0.65 | 6.09 | 0.65 |
| 100851B2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-5 | 5.76 | 0.62 | 6.72 | 0.64 | 6.27 | 0.65 |
| 100851B2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-5 | 6.77 | 0.73 | 7.27 | 0.67 | 6.48 | 0.71 |
| 100851B3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-5 | 5.83 | 0.61 | 7.07 | 0.64 | 5.57 | 0.60 |
| 100851B3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-5 | 6.66 | 0.80 | 7.27 | 0.69 | 6.05 | 0.68 |
| 100851B4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-5 | 6.50 | 0.65 | 6.25 | 0.61 | 5.22 | 0.59 |
| 100851B4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-5 | 5.50 | 0.66 | 6.59 | 0.66 | 5.82 | 0.66 |
| 100851C2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-1 | 6.52 | 0.70 | 6.40 | 0.68 | 5.52 | 0.67 |
| 100851C2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-1 | 7.23 | 0.78 | 7.03 | 0.75 | | |

[0179]

| 시료명 | 구성 | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 | | pH | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 | |
|----------|---|--|------------|--|------------|-------------------|----------------|--|----------------|
| | | mmole 수 /gm 의 수치, pH12.5 | 석 Na:K' 비율 | mmole 수 /gm 의 수치, pH 6.25 | 석 Na:K' 비율 | 6.25 에 석 Na:K' 비율 | 3 에 석 Na:K' 비율 | 석 Na:K' 비율 | 3 에 석 Na:K' 비율 |
| 100851C3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-1 | 6.77 | 0.72 | 7.02 | 0.72 | 0.72 | 5.90 | 0.71 | |
| 100851C4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 6.05 | 0.72 | 6.08 | 0.71 | 4.66 | 0.68 | | |
| 100851C4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-1 | 6.51 | 0.78 | 8.07 | 0.80 | | | | |
| 100851D1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-5 | 7.07 | 0.74 | 7.28 | 0.71 | 5.87 | 0.69 | | |
| 100851D1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-5 | 7.65 | 0.73 | 7.40 | 0.72 | | | | |
| 100851D2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-5 | 6.83 | 0.66 | 7.17 | 0.71 | 5.42 | 0.64 | | |
| 100851D2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-5 | 7.91 | 0.75 | 7.37 | 0.70 | | | | |
| 100851D3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-5 | 6.70 | 0.67 | 6.87 | 0.66 | 5.21 | 0.64 | | |
| 100851D4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-5 | 6.24 | 0.67 | 6.46 | 0.67 | 6.63 | 0.58 | | |
| 100851D4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-5 | 7.01 | 0.68 | 6.61 | 0.70 | | | | |
| 100982A1 | FAA + 10wt% X-V-1 | 9.66 | 0.89 | 9.02 | 0.86 | 3.40 | 0.50 | | |
| 100982A1 | FAA + 10wt% X-V-1 | | | 8.47 | 0.86 | | | | |
| 100982A2 | 90 wt% FAA + 10 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | 9.81 | 0.92 | 8.49 | 0.86 | 2.98 | 0.52 | | |
| 100982A2 | 90 wt% FAA + 10 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | | | 8.00 | 0.86 | | | | |
| 100982A3 | 80 wt% FAA + 20 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | 10.00 | 0.95 | 7.97 | 0.86 | 2.89 | 0.56 | | |
| 100982A3 | 80 wt% FAA + 20 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | | | 7.74 | 0.87 | | | | |
| 100982A4 | 70 wt% FAA + 30 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | 9.92 | 0.97 | 8.52 | 0.85 | 2.42 | 0.54 | | |
| 100982A4 | 70 wt% FAA + 30 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | | | 7.49 | 0.88 | | | | |
| 100982A5 | 60 wt% FAA + 40 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | 10.00 | 1.00 | 7.48 | 0.86 | 2.01 | 0.53 | | |
| 100982A5 | 60 wt% FAA + 40 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | | | 7.10 | 0.89 | | | | |
| 100982A6 | 50 wt% FAA + 50 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | 10.41 | 1.03 | 7.56 | 0.87 | 2.11 | 0.61 | | |
| 100982A6 | 50 wt% FAA + 50 wt% 아크릴산 + 10 wt% X-V-1 | | | 7.11 | 0.90 | | | | |

[0180]

| 시료명 | 구성 | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH12.5 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 6.25 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 3 | |
|----------|--|--|-------------------|---|--------------------|--|-----------------|
| | | pH12.5에 식 Na:K 비율 | pH12.5에 식 Na:K 비율 | pH 6.25에 식 Na:K 비율 | pH 6.25에 식 Na:K 비율 | pH 3에 식 Na:K 비율 | pH 3에 식 Na:K 비율 |
| 101012A1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-2 | | | | | | |
| 101012A2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-2 | 7.50 | 0.74 | 7.70 | 0.74 | 6.49 | 0.74 |
| 101012A3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-2 | 7.04 | 0.74 | 7.31 | 0.74 | 6.27 | 0.74 |
| 101012A4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-2 | 6.52 | 0.75 | 6.88 | 0.75 | 6.01 | 0.76 |
| 101012B1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-4 | | | | | | |
| 101012B2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-4 | 7.53 | 0.71 | 7.64 | 0.71 | 6.93 | 0.72 |
| 101012B3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-4 | 6.88 | 0.70 | 7.19 | 0.71 | 6.24 | 0.70 |
| 101012B4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-4 | 6.34 | 0.68 | 6.78 | 0.70 | 6.08 | 0.70 |
| 101012D1 | 정제된 NaVSA + 2.5 wt% X-V-7 | 7.02 | 0.73 | 6.68 | 0.73 | 4.86 | 0.67 |
| 101012D2 | 정제된 NaVSA + 5 wt% X-V-7 | 7.35 | 0.74 | 7.24 | 0.74 | 6.58 | 0.73 |
| 101012D3 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-7 | 7.17 | 0.74 | 7.30 | 0.74 | 6.64 | 0.75 |
| 101012D4 | 정제된 NaVSA + 20 wt% X-V-7 | 6.33 | 0.72 | 6.64 | 0.74 | 5.83 | 0.74 |
| 101028A1 | 정제된 NaVSA + 10 wt% X-V-1 | 6.47 | 0.76 | 5.69 | 0.75 | 5.47 | 0.77 |
| 101028A2 | 90 wt% 정제된 NaVSA + 10 wt% FAA + 10 wt% X-V-1 | 6.67 | 0.81 | 6.01 | 0.79 | 4.67 | 0.72 |
| 101028A3 | 80 wt% 정제된 NaVSA + 20 wt% FAA + 10 wt% X-V-1 | 7.17 | 0.82 | 6.50 | 0.80 | 4.25 | 0.68 |
| 101028A4 | 70 wt% 정제된 NaVSA + 30 wt% FAA + 10 wt% X-V-1 | 7.33 | 0.84 | 6.77 | 0.81 | 4.12 | 0.66 |
| 101028A5 | 60 wt% 정제된 NaVSA + 40 wt% FAA + 10 wt% X-V-1 | 7.69 | 0.85 | 7.00 | 0.83 | 3.43 | 0.60 |
| 101028A6 | 50 wt% 정제된 NaVSA + 50 wt% FAA + 10 wt% X-V-1 | 8.25 | 0.87 | 7.29 | 0.85 | 3.80 | 0.63 |
| 101029A2 | VPA + 5 wt% X-V-1 | | | | | | |
| 101029A3 | VPA + 10 wt% X-V-1 | 11.38 | 1.49 | 5.70 | 1.00 | 2.37 | 0.89 |
| 101029A4 | VPA + 20 wt% X-V-1 | 10.15 | 1.66 | 4.90 | 1.03 | 2.27 | 0.88 |
| 101029B2 | VPA + 50mol% NaOH + 5 wt% X-V-1 | | | | | | |
| 101029B3 | VPA + 50 mol% NaOH + 10 wt% X-V-1 | 10.97 | 1.50 | 5.27 | 0.98 | 2.63 | 0.91 |

[0181]

| 시료명 | 구성 | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH12.5 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 6.25 | | 결합된 총 (Na ⁺ + K ⁺)의 mmole 수 /gm의 수지, pH 3 | |
|----------|----------------------------------|--|-------------------|---|--------------------|--|-----------------|
| | | pH12.5에 식 Na:K 비율 | pH12.5에 식 Na:K 비율 | pH 6.25에 식 Na:K 비율 | pH 6.25에 식 Na:K 비율 | pH 3에 식 Na:K 비율 | pH 3에 식 Na:K 비율 |
| 101029B4 | VPA + 50mol% NaOH + 20 wt% X-V-1 | 10.23 | 1.62 | 5.10 | 1.01 | 2.06 | 0.88 |
| 684A | FAA + 5wt% X-V-1 | 10.7 | 0.91 | 10.30 | 0.84 | nm | nm |
| 684B | FAA + 5wt% X-V-1 | 9.80 | 0.83 | 9.70 | 0.82 | nm | nm |
| | Dowex 50WX4-200 (평균 15 회 실험) | 5.37 | 0.77 | 5.51 | 0.77 | 4.92 | 0.76 |
| | Dowex 50W (15 회 실험의 표준 편차) | 0.77 | 0.06 | 0.81 | 0.08 | 0.80 | 0.06 |

nm: 측정 안 함 wt%: 중량%

[0182]

[0183] nm: 측정 안 함, wt%: 중량%

[0184] 이 실시예들은 본 발명의 중합체가 생리적 pH에서 높은 칼륨 결합 용량을 가짐을 보여 준다. 특히 2-플루오로아크릴산으로부터 조제된 중합체는 술폰화 폴리스티렌 수지 Dowex보다 최대 2배까지의 칼륨과 결합할 수 있다.

[0185] **표 11의 아크릴산과 알파-플루오로아크릴레이트의 공중합체의 적정 곡선**

[0186] 이 프로토콜은 Helfferich, F. "Ion Exchange" (1962) McGraw-Hill, New York)에 따른 것이었다.

[0187] 1. 약 50mg의 중합체(산 형태)를 15x100mm짜리 유리 시험관에 넣었다.

[0188] 2. 필요한 mEq를 생성하기 위하여 요구되는 1M NaOH의 부피를 계산하였고, 용액 부피 대 수지 무게 상수

비율을 유지하기 위하여 충분한 물을 가하였다.

[0189] 3. 1M NaOH 저장 용액으로부터 필요한 mEq의 NaOH를 중합체에 가하였다.

[0190] 4. 시험관을 봉하고 4일간 회전시켜 평형에 이르도록 하였다.

[0191] 5. 계속 섞으면서 평형에 이른 때의 pH를 측정하였다.

[0192] 결과는 도 16에 나타나 있다. 이 실시예는 폴리알파-플루오로아크릴레이트가 Amberlite CG50과 같은 이온 교환 수지를 포함하는 메타크릴레이트보다 낮은 pKa (반 중화점에서의 pH와 같음)를 갖는다는 것을 보여 준다. FAA 겔 물질(표 11의 100982A1)에 대한 pKa값은 도 16에서 5.6이고 Amberlite CG50에 대한 값은 8로 추정될 수 있다. 아크릴산의 병합으로 인해 FAA-아크릴산 공중합체 내 아크릴산의 중량%에 대해 비례하여 pKa가 증가하는 경향이 있다. 이는 COOH에 대해 알파 위치에 있는 불소와 같은 전자 끄는기가 pKa를 감소시키고 전형적인 생리적 pH 범위 5-7 내에서 전반적 결합 용량을 증가시킨다는 것을 나타낸다.

[0193] **실시예 3: 인간 위장관 내에서의 양이온 결합을 예측하는 절차**

[0194] 이 과정은 인산 결합체 약물의 사용 조건을 모델로 하여, 다른 경쟁 양이온의 존재 하에 칼륨(과녁 용질)에 대한 중합체의 결합 특성을 측정하는 데 사용되었다. 조제된 모방식이 펩신과 췌액의 존재 하에 인공적으로 소화되었다. 소화 과정이 공장(빈창자) 수준까지 모방되도록 효소 첨가 순서와 pH 프로필을 조절하였다. 리튬으로 미리 채워진 시험 중합체를 소화된 모방식에 가하고 정해진 시간 동안 평형에 이르도록 두었다; 그리고 나서 혼합물을 원심분리하여 상층액을 이온 크로마토그래피로 Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} 및 Mg^{2+} 에 대하여 분석하였다. 방출된 리튬을 총 양이온 교환으로 계산하였고, 반면 다른 양이온의 농도 감소를 서양 식사에서의 결합 변화를 계산하는 데 사용하였다.

[0195] **수지 제조**

[0196] 수지 (시험 수지, 또는 비교로 사용된 Dowex 50WX4-200)를 1M HCl로 철저히 세척하여 H-형태로 전환시켰다. 그리고 나서 1M LiOH로 철저히 세척하였다. 여분의 LiOH는 ddH₂O로 세척함으로써 제거하였다. 수지를 동결건조시키고 건조 용기에 저장하였다.

[0197] 도 1은 모방식 내의 초기 양이온 농도를 나타내고, 도 2는 모방식 내에서 수지에 의한 양이온의 결합을 나타낸다.

[0198] **맹장 및 대변 추출물의 결합 용량 측정**

[0199] 얼음으로 식힌 ddH₂O의 두 용적(w/v)을 인간 대변과 정상 토끼 맹장 함유물에 가하였다. 이를 1시간 이상 동안 엔드-오버-엔드 로테이션(end-over-end rotation)으로 회전시키면서 4°C에서 배양하여 가용성의 양이온을 추출하였다. 녹은 모방식과 아울러 대변 및 맹장 추출물을 2000g에서 10분간 원심분리하여 맑게 하였다. 약 50mg의 Li-형 Dowex 50W를 16x100mm짜리 유리 시험관에 취하였다. 수지를 포함하지 않는 대조군 시험관도 포함시켰다. 정화된 추출물 또는 모방액을 최종 수지 농도인 2.5mg/ml에 가하였다. 5-10ml의 추출물 또는 모방액을 대조군 시험관에 가하였다. 시험관을 봉하고 4°C에서 90분간 회전시켰다. 시험관을 500g에서 30분간 원심분리하여 수지를 침전시켰다. 상층액 시료를 취하였다. 그리고 나서 이온 크로마토그래피를 위한 시료를 13,000g에서 10분간 회전시키고, 상층액을 취하여 3000Da 차단 투석막을 원심분리로 빠르게 통과시킴으로써 조제하였다. 추출물을 IC 컬럼에 가하기 전에 ddH₂O 내에서 1:5 (v/v)로 더 희석시켰다. Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{++} 및 Mg^{++} 의 초기(수지 없음) 및 평형 (수지 있음) 농도를 측정하였고, 방출된 Li^+ 의 양(양이온의 mmoles/수지의 g)과 결합된 Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{++} 및 Mg^{++} 을 계산하였다.

[0200] **수지에 의한 인간 대변 추출물 내 양이온 결합 측정에 대한 절차**

[0201] 수지와 대변은 다음과 같이 조제하였다. 수지를 1M HCl로 철저히 세척하여 H-형태로 전환시켰다. 여분의 HCl은 ddH₂O로 세척함으로써 제거하였다. 수지를 동결건조시키고 건조 용기에 저장하였다. 2명의 인간 피험자로부터 얻은 대변 시료를 즉시 동결시키고 -80°C에서 저장하여 탈체 암모늄 생성을 최소화하였다.

[0202] 모든 실험은 3번 반복하여 수행하였다. 도 3과 도 4의 오차 막대는 표준 편차 값을 나타낸다. 대변 시료는 얼음으로 식힌 ddH₂O의 두 용적(w/v)에서 재현탁시키고 4°C에서 하룻밤 동안 배양하여 가용성의 양이온을 추출하였다.

다. 그리고 나서 추출물을 2000g에서 10분간 원심분리하여 정화시켰다. H-형 수지를 일회용 15ml 용량 컬럼에 취하였다. 그리고 나서 수지를 150mM LiOH로 철저히 세척하여 Li-형으로 전환시켰다. 수지를 ddH₂O로 세척하여 여분의 LiOH를 제거하였다. 정화된 대변 추출물을 2.5mg/ml의 추출물의 최종 수지 농도로 컬럼에 가하였다. 수지 부재 하의 수지 농도를 계산하기 위한 시료를 남겨 두었다. 컬럼의 마개를 닫고 4 °C에서 3시간 동안 회전시켰다. 그리고 나서 원심분리로 50ml짜리 폴리프로필렌 관에 용출시켰다. 용출된 추출물과 정화된 대변 추출물의 pH를 측정하였다 (변하지 않았다: 시료 1의 pH는 6.75였고, 시료 2의 pH는 7.1이었다). 그리고 나서 이온 크로마토그래피를 위한 시료를 13,000g에서 10분간 회전시키고, 상층액을 취하여 3000Da 차단 투석막을 원심분리로 빠르게 통과시킴으로써 조제하였다. 추출물을 IC 컬럼에 가하기 전에 ddH₂O 내에서 1:5 (v/v)로 더 희석시켰다. Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺의 초기(수지 없음) 및 평형 (수지 있음) 농도를 측정하였고, 방출된 Li⁺의 양(mmoles의 양이온/g의 수지)과 결합된 Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ 및 Mg⁺⁺을 계산하였다. 도 4에서 "차지된 총 자리"는, Ca⁺⁺와 Mg⁺⁺의 이가성을 고려하여, 다른 양이온에 의해 차지된 Li⁺ (즉, 단가) 결합 자리의 총량을 일컫는 것이다.

[0203] 도 4에 제시된 데이터는 인간 대변 추출물 내 FAA 기본 물질에 대한 칼륨의 탈체 결합이 Dowex 50WX4-200(칼륨 결합제 카이엑살레이트와 조성면에서 본질적으로 동일한 물질)보다 약 2배라는 것을 보여 준다. Dowex 수지에 의한 칼륨의 탈체 결합은 인간 임상 연구에서 폴리스티렌 술폰산 수지에 대하여 보고된 바와 본질적으로 동일하며, 이는 이 방법이 생체내 결합 성능에 대한 좋은 예측 장치임을 증명한다. 이는 또한 다른 양이온, 특히 마그네슘과 칼슘은 중합체의 결합 자리에 대해 칼륨과 경쟁함을 나타낸다. 도 3은 피험자 1과 피험자 2의 대변 내 양이온의 초기 농도를 나타낸다. 도 4는 인간 대변 추출물의 양이온의 양이온 교환 수지에 대한 결합을 나타낸다.

[0204] **실시예 4: 마그네슘과 칼슘에 대해서보다 높은 칼륨 결합 선택성을 가지는** 반투과성 막의 선택 방법

[0205] 이 프로토콜은 중합체의 이온 투과선택성에 관한 중합체 물질을 최적화하는 방법을 다루며, 이 중합체 물질은 칼륨 선택적 코어-셸 이온 교환 입자를 만들기 위한 셸 구성 성분으로 사용될 수 있다.

[0206] **중합체 합성 및 막 조제:**

[0207] 여러 조성을 가진 중합체 막 물질을 장갑 상자 안에서 라이브러리 포맷의 소형 반응조를 이용하여 DBA (N, N'-디부틸 아크릴아미드)와 DEAEMA (N,N'-디에틸아미노에틸메타크릴레이트)의 라디칼 공중합화 반응으로 조제하였다. AIBN을 개시제로, 에탄올을 용매로 사용하였다. 중합체를 물에서 침전시켜 분리하고, 동결건조시킨 후, GPC와 H-NMR로 구조 결정을 하였다. 아래 보여진 바와 같이 중합체의 조성(DBA mol%) 범위는 30%부터 70%이고, 분자량 범위는 200K에서 300K이다.

[0208] **표 14**

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

[0209]

[0210] 중합체 막은 DBA-co-DEAEMA의 2-중량% 톨루엔 용액을 재생된 셀룰로오스 투석막(MWCO가 14 K인 RC 막)에 입힘으로써 조제하였다. 톨루엔을 증발시킨 후, 투석막 위로 중합체 막이 생성되었다. 그리하여 중합체 막과 RC막의 복합물 막을 조제하였다.

[0211] **양이온에 대한 투과성 연구**

[0212] 우선 복합물 막을 지름이 13 mm인 유리관 위로 덮어 씌우고 나서, 2 L의 양이온 공여액에 담갔다. 유리관을 10 ml의 수용체 용액(공여액과 같은 삼투질 농도(240mM)를 가진 락토오스 용액)으로 채웠다. 수용체 용액을 특정 시간 간격으로 시료를 채취하여 이온 크로마토그래피로 분석하였다. 도 5를 참조한다.

[0213] 공여액은 NaCl, KCl, CaCl₂·2H₂O 및 MgSO₄·7H₂O의 수용액을 섞음으로써 조제하였다. 이 용액을 14 mM의 MES (2-[N-몰폴린]에탄술폰산)용액을 이용하여 pH 6으로 완충화하였다. IC로 측정된 여러 양이온의 농도는 다음과 같다: [Na⁺], 40.46 mM; [K⁺], 31.44 mM; [Mg²⁺], 33.25 mM; [Ca²⁺], 22.324 mM.

[0214] 여러 양이온에 대한 투과성 계수(P) 측정: 측정 장치에서 언급한 바대로, 수용체 용액을 특정 시간 간격으로 시료를 채취하여 IC로 분석하였다. 픽(Fick)의 확산 제1법칙을 가정하여, P는 G. Van den Mooter, C. Samyn, and R. Kinget, International Journal of Pharmaceutics, 111, 127-136(1994)에 실린 방정식 1에서 보고된 계산 방법을 따라, 데이터를 선형화함으로써 쉽게 얻어진다. 그리하여 이 선형 관계의 기울기로부터 여러 양이온의 투과성 계수를 계산하였다.

[0215]
$$-\ln\left(\frac{C_0 - C_a}{C_0}\right) = \frac{PS}{V_a} t$$
 (방정식 1)

[0216] 여기에서 C₀는 공여자 구획에서 용질의 초기 농도이고 C_a는 시간 t에서 수용체 구획에서의 농도이며, V_a는 수용체 구획의 부피이고, 그리고 S는 막의 표면이다.

[0217] 투과선택성: 상술된 바대로, 선택성 계수를 각 양이온에 대하여 계산하였다. Na⁺의 투과성 계수를 1로 정규화시킴으로써, 양이온 M1과 M2에 대한 투과선택성은 다음과 같이 계산할 수 있다: P_{M1}^{M2} = P(M2)/P(M1)

[0218] **여러 막을 통과하는 여러 양이온의 투과성 계수**

[0219] 여러 막에서 여러 양이온의 투과성 계수가 표 14에 나타나 있다. 중합체가 더 친수성인 경우 (각각 48.5%와 56.1%의 DBA%를 가진 중합체 D3와 D4), Na⁺, K⁺, Mg²⁺ 및 Ca²⁺와 같은 모든 양이온의 투과성이 높아져서 이들의 투과성 계수가 공투석막 (RC막)을 통과하는 투과성 계수와 비슷하여 양이온의 자기확산계수를 반영한다. 그러나, 중합체 막의 DBA가 증가함에 따라 (표 15에서 D5와 D6을 볼 것), 공막에 비교하여 다른 양이온의 투과성 계수가 감소하며, 이는 중합체 막의 소수성이 소수성 장벽에 대한 양이온의 투과성을 낮게 할 수 있다는 것을 의미한다.

[0220] **표 15: 여러 막에 대한 여러 양이온의 투과성 계수**

| 중합체 ID | DBA (mol%) | PNa ⁺ (cm/sec) | PK ⁺ (cm/sec) | PMg ²⁺ (cm/sec) | PCa ²⁺ (cm/sec) |
|--------|------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| D3 | 48.5 | 2.41(±0.26)E-4 | 3.11(±0.34)E-4 | 6.50(±0.08)E-5 | 6.0(±0.07)E-5 |
| D4 | 56.1 | 4.28(±0.44)E-5 | 6.11(±0.61)E-4 | 1.13(±0.11)E-5 | 1.04(±0.05)E-5 |
| D5 | 64.4 | 4.32(±0.20)E-6 | 5.79(±3.59)E-6 | 5.42(±4.11)E-7 | 3.32(±3.33)E-7 |
| D6 | 68.5 | 1.50(±0.05)E-7 | - | - | - |

[0221] 여러 양이온의 투과성에 대한 또 다른 특징은 양이온들의 투과선택성이다. P_{Na+} 값을 1로 정규화시킴으로써, 다른 양이온들의 투과선택성을 계산할 수 있고 그 결과가 표 16에 나타나 있다. P_{Mg}/P_{Na}와 P_{Ca}/P_{Na}의 투과선택성은 중합체 막의 DBA 함량이 증가함에 따라 감소하는데, 이는 중합체 막의 소수성이 강할수록 여러 양이온에 대한 선택성이 높아질 수 있다는 것을 의미한다. 여러 양이온에 대한 선택성의 향상을 위해서는 전하 밀도와 막 소수의 2가지 요소가 고려되어야 한다.

[0223] **표 16**

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

[0224] **

[0225] **실시예 5: 폴리-2-플루오로아크릴산 비드의 합성**

[0226] 무게 비율로 90/9/1인 2-플루오로아크릴 메틸 에스테르/디비닐벤젠/과산화 벤조일 혼합물을 현탁화제인 폴리비

닐알코올과 함께 고전단 하에 물에서 분산시키는 직접 현탁법으로 비드를 조제한다. 현탁물을 80℃에서 10 시간 동안 교반하고 가열한다. 잔류 단량체를 증기 탈기법으로 제거한다. 그리고 나서 비드를 여과하고 중합체를 가수분해하기 위해 3M NaOH 수용액으로 처리한 다음 세척하고 HCL로 처리하고 물로 세척하고, 마지막으로 건조하여 원하는 폴리- α -플루오로아크릴산 입자를 형성한다. Master Sizer (Malvern UK)로 측정된 평균 입자 지름은 250 미크론이다.

[0227] **실시예 6: 폴리-2-플루오로아크릴산/ 코어-(DBA-DEAEMA)/ 셸 입자의 조제**

[0228] 중합체 D2를 Wurster 코터를 이용하여 실시예 5에서 조제한 폴리-2-플루오로아크릴산 비드에 코팅함으로써 코어-셸 입자를 조제한다. 실시예 4에서 조제한 셸 중합체를 먼저 20 중량% 톨루엔에서 용해시키고 나서 얻어진 용액을 물에서 1:4의 무게 비율로 분산시키는데, 이때CTAB(헥사테실트리메틸-암모늄 브로마이드)의 유기상에 근거해서 2중량%를 계면 활성제로 첨가하고, Ultra-Turrax 고전단 균질화기를 사용한다. 그리고 나서 톨루엔을 감압 증발시켜 제거한다. 동적광산란(Dynamic Light Scattering)으로 측정된 분산 입자의 평균 지름은 0.3 마이크로미터이다. 폴리-2-플루오로아크릴산 비드를 Wurster 유동층 코터 -2"- 4"/6" 휴대용 장치를 이용하여 중합체 셸로 스프레이 코팅을 한다. 코어 입자에 평균 5 미크론 두께로 코팅이 되도록 유동층 장치를 작동한다.

[0229] 실시예 3에서 기술된 바대로 대변 추출물에서 측정했을 때의 칼륨 결합 용량은 폴리- α -플루오로아크릴산 비드가 코팅되지 않은 채로 측정했을 때보다 2배 높을 것으로 예상된다.

[0230] **실시예 7: Na⁺와 K⁺에 선택적 결합성을 가진 폴리스티렌 술폰산/코어-폴리에틸렌이민 셸 입자의 조제**

[0231] Dowex비드에 PEI를 코팅하는 절차

[0232] 시판되는 PEI (폴리(에틸렌이민), 분자량 10,000)와 Dowex 비드(H-형태, X4-200)을 구매하였다. PEI를 초순수 물에 직접 용해시켜 여러 가지 농도를 가진 PEI 수용액을 조제하였다.

[0233] 건조 Dowex 비드의 무게를 재고 라이브러리 포맷의 유리관에서 PEI 수용액과 혼합하였다. 특정 반응 시간 후에, 관을 밀봉하고 1000 rpm에서 15분간 원심분리하고, 상층액을 따라 버렸다. 각 관의 비드에 초순수 물을 총 부피가 10 ml가 되도록 가하고, 모든 관을 밀봉한 다음 30분간 흔들었다. 이와 같은 흔들기-원심분리 과정을 3번 반복하였다. 일정한 무게가 될 때까지 비드를 동결건조시켰다.

[0234] 반응 용액 조성과 겔 무게 증가가 표 17에 나와 있다.

[0235] **표 17: Dowex비드에 PEI를 코팅하는 조건**

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

*무게 증가가 관찰되지 않았음.

[0236]

[0237] 결합 연구 방법

[0238] NaCl, KCl, MgCl₂ 및 CaCl₂의 혼합물을 완충액에 용해시켰다 (pH6.0) (MES, 2-[N-몰폴린]에탄술폰산). 각 양이온에 대한 농도를 IC로 측정하였다. Na⁺, K⁺, Mg²⁺ 및 Ca²⁺의 농도가 각각 26.4 mM, 9.75 mM, 4.75 mM 그리고 4.16 mM이다.

[0239] NaCl, KCl, MgCl₂ 및 CaCl₂의 MES 완충액 5 ml를 포함하는 시험관에 무게를 잰 PEI가 코팅된 건조된 비드를 넣었다. 시험관을 밀봉하고 흔들었다. 도 6에 나타난 바대로 일정 시간이 지난 후에, 시험관을 원심분리하였다. 상층액으로부터 100마이크로리터의 용액을 IC 분석을 위해 취하였다. 여러 양이온에 대한 PEI 코팅된 비드의 결합량을 용액 내 농도 변화로부터 계산하였다.

[0240] 계산식은 다음과 같다:

[0241] 비드에 결합한 이온 (mmol/g) = $[V \times (C_0 - C_t) / \{[\text{비드의 무게}] \times 1000\}]$

[0242] C_0 : 금속 이온의 초기 농도 (단위 mM)

[0243] C_t : 비드 결합 후 일정 시간에서의 금속 이온의 농도 (t 시간) (단위 mM)

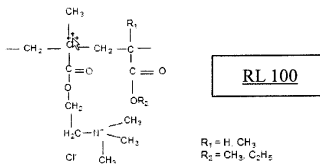
[0244] V: 용액 부피 (5 ml)

[0245] 비드 무게 (g)

[0246] 여러 양이온에 대한 여러 PEI 코팅된 비드의 결합 데이터가 도 6에 나와 있다. PEI 코팅된 Dowex 비드가 코팅되지 않은 비드(셀 없는 비드)보다 Na^+ 와 K^+ 에 대해 높은 결합을 보인다. 코팅된 비드가 코팅되지 않은 비드보다 훨씬 더 선택적인 결합을 보인다. PEI 코팅이 두꺼울수록 (예: Dowex (2.5중량-6h), 2.5 중량% PEI 용액으로부터 6시간 동안 코팅됨) 여러 양이온에 대해 더 선택적이다. 결합 반응속도 연구로부터 양이온의 결합은 얇게 코팅된 비드와 코팅되지 않은 비드에 대해 더 빨리 평형에 이른다는 것이 밝혀졌다.

[0247] **실시예 8: Eudragit 셸을 가진 폴리스티렌 술폰산 비드**

[0248] 셸 물질: Eudragit RL100 (Rohm), 아크릴산과 8.85-11.96% 양이온성 암모니오 메타크릴레이트 유닛, 에탄올에서 10 중량% 및 10 중량% 트리아세틴을 가진 메타크릴산 에스테르의 공중합체. 코어: Lewatit (나트륨 형태로 된 가교 폴리스티렌 술폰산), 크기 - 300 μm .



[0249]

[0250] FluidAir Wurster 코터를 이용하여 셸을 입혔다.

[0251] 다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0252] 공여액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl_2

[0253] 비드 농도: 4 mg/ml

[0254] 시간: 6시간

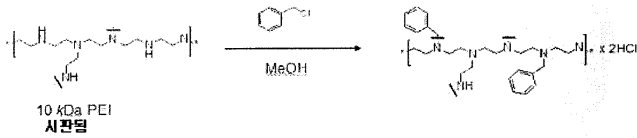
[0255] Mg^{2+} 과 K^+ 결합에 대한 셸의 영향이 도 7에 나타나 있다. 셸 대 코어의 비율이 증가함에 따라 Mg^{2+} 결합은 감소하였고 K^+ 결합은 증가하였다. 20 중량% 셸 코팅으로 1.65 meq/g의 K^+ 결합 용량을 얻었는데, 이는 코팅되지 않은 Dowex보다 약 3배 높은 것이다.

[0256] **실시예 9: 벤질화 폴리에틸렌 이민 셸을 가진 폴리스티렌 술폰산 비드**

[0257] 벤질화 폴리에틸렌 이민(PEI)의 합성

[0258] 250 ml의 둥근 바닥 플라스크에 15.6 g의 PEI (NH_2 의 363 mmol)와 125 ml의 에탄올을 채우고, 이 혼합물을 PEI가 완전히 용해될 때까지 자기적으로 교반하였다. 그리고 나서 30 g의 NaHCO_3 (FW, 84; 256 mmol)와 40 ml의 염화 벤질(363 mmol)을 이어서 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 환경 하에 하룻밤 동안 55°C에서 반응시켰다. 이 염화메탄을 끈적의 반응 혼합물에 가하고 나서 여과법으로 무기염을 제거하였다. 거른 액에 있는 용매를 진공으로 제거하였다. 이 염화메탄을 다시 사용하여 반응 생성물을 다시 용해시키고, 무기염을 여과법으로 더 제거하였다. 거른 액에 있는 용매를 다시 진공 하에 제거하였다. 마지막으로, 생성물을 헥산에서 분말화시키고, 헥산으로 여과, 세척하고 진공 하에서 건조시켰다. ^1H NMR로 측정된 바에 따르면 벤질화 정도는 84%였다. 염화 벤질 대 PEI의 비율을 조절함으로써 다양한 벤질화 정도(Ben(20)와 Ben(40)에 대해 각각 20%와 40%)를 가진 비슷한 물질을 조제하였다.

[0259] 벤질화 폴리에틸렌 이민(Ben-PEI)을 Dowex 비드 위에 코팅하였다.



[0260]

[0261] 용매 코아세르베이션을 이용하여 셸을 코팅하였다. 셸 Ben(84)-PEI을 pH 3에서 메탄올과 물 혼합물(3:1)에 용해시켰다. 셸과 코어를 5분간 섞고, 메탄올을 회전농축기(rotovap)로 제거하고(40분), 분리하고, 세척하고, 건조시켰다.

[0262] 다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0263] 공여액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0264] 비드 농도: 4 mg/ml

[0265] 시간: 6 및 24시간

[0266] 결합 측정의 결과가 도 8에 나타나 있다. Ben(84)-PEI는 코팅되지 않은 비드에 비교하여 낮은 Mg²⁺ 결합에 의해 밝혀진 바와 같이 6시간 및 24시간 후에 칼륨에 대해 선택적 결합을 보였다.

[0267] 도 9은 위장 내의 산성 조건을 대표하는 산성 조건 하에 Ben(84)-PEI 코팅된 Dowex (K) 비드의 안정성을 나타낸다. 비드를 6시간 동안 pH 2 HCl에 노출시키고, 분리하고, 건조시켰다. 사후 처리된 비드에 대해 결합 선택성을 시험하였다. 결합 조건은 다음과 같다:

[0268] 공여액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0269] 비드 농도: 4 mg/ml

[0270] 시간: 6 및 24시간

[0271] 코팅은 안정하였고 결합 선택성은 6시간과 24시간에서 유지되었다.

[0272] **실시예 10: 벤질화 폴리에틸렌 이민 셸을 가진 FAA 비드**

[0273] 용매 코아세르베이션으로 FAA 코어에 셸을 입혔다. 셸 Ben(84)-PEI을 pH 4.5에서 메탄올과 물 혼합물(3:1)에 용해시켰다. 셸과 코어를 5분간 섞고, 메탄올을 회전농축기(rotovap)로 제거하고(40분), 분리하고, 세척하고, 건조시켰다.

[0274] *다음의 조건 하에서 결합을 측정하였다:

[0275] 공여액: 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂

[0276] 비드 농도: 4 mg/ml

[0277] 시간: 6시간

[0278] 실제 마그네슘 흡수와 중합체의 전체 결합 용량 5.74 meq/g으로부터 칼륨 결합을 계산하였다. 결과는 도 10에 나타나 있다. 셸/코어 비율이 증가함에 따라 마그네슘 결합이 감소하였는데, 이는 칼륨 결합의 증가를 나타내는 것이다.

[0279] **실시예 11: pH 변화로 유도된 침전 조절에 의한 코팅**

[0280] 셸은 Dowex(K) 코어 위에 벤질화 PEI, Ben (~20%) 그리고 Ben (~40%)으로 구성되었다. 결합은 50 mM KCl과 50 mM MgCl₂에서 측정하였다.

[0281] 결합성 실험의 결과가 도 11에 나타나 있다. 40% 벤질화 PEI에 대한 조절침전법으로 더 나은 코팅이 얻어지고, 이 코팅 방법과 물질의 조합으로 더 높은 결합 선택성이 얻어진다.

[0282] **실시예 12: 셸 중합체의 막 선별**

[0283] 도 15에 나타난 바와 같이 확산 셸 내에서 코팅된 막을 장벽으로 이용하고 용매 주형법으로 평판형 막을 코팅함

으로써 셀 중합체를 선별하였다. 공여액은 50mM K^+ 와 Mg^{2+} 를 가진 pH6.5의 50mM 2-[몰폴리노]에탄 술폰산 (MES) 완충액이었다. 위의 실시예 4에서 기술한 대로 투과성 계수를 계산하였다. 이 방법을 이용하여 가교 B-PEI를 시험하였다. B-PEI(35mol%)를 1,4-부탄디올 디아크릴레이트로 가교하였다. 가교제를 건조 B-PEI위에서 4시간 동안 반응시켰다. 50 mM MES완충액 내의 50 mM KCl과 50 mM $MgCl_2$ 에서 선별을 실시하였다. 가교제(디아크릴레이트)는 B-PEI (35 mol%) 막과 반응하였다. 도 13에서 나타난 바대로, 가교제 첨가로 인해 투과성 계수가 감소하였고 또한 좋은 선택성을 보였다.

[0284] Eudragit RL 100과 RS 100의 혼합물을 도 12의 방법을 이용하여 평가하였다. 결과는 도 14에 나타나 있다. RS100을 RL100에 가함으로써 투과성을 감소시킬 수 있고 투과선택성은 같은 범위에 있다. 50 중량% 이상의 RS100을 가진 막은 선택성을 잃었다($[K^+]$ 은 같은 비율이나, $[Mg^{2+}]$ 은 다른 복합물보다 훨씬 높다).

[0285] **실시예 13: K^+ 결합에 대한 담즙산의 영향**

[0286] Dowex(Li) (~100 mm)를 먼저 PEI 수용액으로 코팅하였다. 상층액을 제거하고 외막을 1,2-비스(2-요오드하에톡시)-에탄 (BIEE)으로 더 가교시켰다. 결합은 50 mM KCl과 50 mM $MgCl_2$, pH 6.5의 MES 완충액에서 측정하였다. 2 mg/ml(돼지 담즙 추출액, 60% 담즙산과 40% 미지의 성분, 즉 자유 지방산, 인산 지방질 등)의 담즙산 추출액을 사용하였다. 시간: 6시간 및 24시간 그리고 비드 함량: 4 mg/ml. 결과는 도 15A와 도 15B에 나타나 있다. 담즙산, 지방산 및 지방질의 존재 하에 셀의 효율이 증가함이 관찰되었다.

[0287] **실시예 13: 메틸 2-플루오로아크릴산 비드의 합성**

[0288] 모든 화학 약품은 시판용을 구입하였으며 그대로 사용하였다. 모든 반응은 질소 하에서 실행하였다. 사용된 단량체는 메틸 2-플루오로아크릴레이트 (MeFA)였고; 가교제는 디비닐벤젠 (DVB)이었고; 개시제는: 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN)과 로로일 과산화물 (LPO); 현탁 안정제는 폴리비닐알코올 (PVA) - MW 85,000-146,000, 87-89% 가수분해됨; 그리고 염은 염화 나트륨(NaCl)이었다. MeFA와 DVB는 진공 증류하였다.

[0289] MeFA 비드 합성을 위한 일반 절차:

[0290] 교반기, 냉각기 및 고무 마개를 갖춘 3구 모튼(Morton)형 플라스크에 PVA (그리고 일부 경우에는 NaCl)를 포함하는 수용액을 채웠다. 이 용액을 교반하면서 질소로 20분간 씻어내었다. MeFA, DVB및 개시제를 포함하는 유기 용액을 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, 70-80°C의 기름 증탕으로 2-6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 다음 흰 고체를 물로 세척하였다. 고체를 현미경 및/또는 Malvern Master Sizer로 검사하였다. 고체를 동결건조법으로 분리하거나 또는 다음 단계(가수분해 반응)에서 직접 사용하였다.

[0291] FAA 비드 생성하기 위한 MeFA의 가수분해의 일반 절차:

[0292] MeFA비드를 10 중량%의 농도로 10 중량% NaOH (또는 KOH) 수용액에 현탁시켰다. 혼합물을 90°C 기름 증탕으로 20시간 동안 가열하고 나서 상온으로 식혔다. 고체를 물과 4M HCl로 세척한 다음 동결건조시켰다.

[0293] 수상에 NaCl이 없고 개시제로 AIBN을 사용하는 MeFA의 합성:

[0294] 교반기, 냉각기 및 고무 마개를 갖춘 250mL짜리 3구 모튼(Morton)형 플라스크에 1 중량% PVA를 포함하는 수용액 75 g을 채웠다. 이 용액을 605 rpm으로 교반하면서 질소로 20분간 씻어내었다. MeFA (13.5g), DVB (1.5g) 및 AIBN (0.075g)을 포함하는 유기 용액을 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, 70°C의 기름 증탕으로 6시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 다음 흰 고체를 물로 세척하였다. 불규칙한 큰 입자 (~1mm)가 현미경으로 관찰되었다.

[0295] 수상에 NaCl이 있고 개시제로 AIBN을 사용하는 MeFA의 합성:

[0296] 교반기, 냉각기 및 고무 마개를 갖춘 250mL짜리 3구 모튼(Morton)형 플라스크에 2 중량% PVA와 3.75 중량% NaCl를 포함하는 수용액 75g을 채웠다. 이 용액을 502 rpm으로 교반하면서 질소로 20분간 씻어내었다. MeFA (13.5g), DVB (1.5g) 및 AIBN (0.075g)을 포함하는 유기 용액을 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, 70 °C의 기름 증탕으로 6시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 다음 흰 고체를 물로 세척하였다. 구형 비드(~90nm)과 일부 큰 겔 입자가 현미경으로 관찰되었다.

[0297] 수상에 NaCl이 없고 개시제로 LPO를 사용하는 MeFA의 합성:

[0298] 교반기, 냉각기 및 고무 마개를 갖춘 250mL짜리 3구 모튼(Morton)형 플라스크에 2 중량% PVA를 포함하는 수용액

75g을 채웠다. 이 용액을 503 rpm으로 교반하면서 질소로 20분간 씻어내었다. MeFA (13.5g), DVB (1.5g) 및 LPO (0.15g)를 포함하는 유기 용액을 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, 70 °C의 기름 중탕으로 2시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 다음, 고체를 물로 세척하고 동결건조시켰다. 흰 분말 (11.85g)을 얻었다. 응집된 비드의 불규칙한 큰 입자(0.5-1mm)가 현미경으로 관찰되었다.

[0299] 수상에 NaCl이 있고 개시제로 LPO를 가지는 MeFA의 합성:

[0300] 교반기, 냉각기 및 고무 마개를 갖춘 1000mL짜리 3구 모튼(Morton)형 플라스크에 1 중량% PVA와 3.75 중량% NaCl을 포함하는 수용액 300g을 채웠다. 이 용액을 307 rpm으로 교반하면서 질소로 20분간 씻어내었다. MeFA (54g), DVB (6g) 및 LPO(0.6g)를 포함하는 유기 용액을 가하였다. 이 혼합물을 상온에서 20분간 교반하고, 70 °C의 기름 중탕으로 4시간동안 가열하였다. 반응 혼합물을 상온으로 식힌 다음, 고체를 물로 세척하고 동결건조시켰다. 흰 분말(56g)을 얻었다. 구형 비드(~100mm)이 현미경으로 관찰되었다.

[0301] 실시예 14: 카이엑살레이트 (폴리스티렌 술포네이트)에 비교한 플루오로아크릴레이트 (FAA) 중합체-NH₄ 형의 생체내 효능

[0302] *40마리의 수컷 쥐를 Harlan Teklad 식사 TD.04498에 3일간 순응시키고, 이때 무작위로 쥐를 10마리씩 4군으로 나누었다. 그리고 나서 이 4군에게 표 18에 따라 시험 또는 대조군 항목을 가지는 Harlan Teklad 식사 TD.04498의 혼합물로 4일간 더 먹이를 주었다.

[0303] 표 18

| 군 | 동물 마리 수 | 치료군 | 식사에서 시험 항목 농도 (g/kg) | (%식사 w/w) 용량 수준 |
|---|---------|--|----------------------|-----------------|
| 1 | 10 | 셀룰로오스 대조군 | 20 | 2% |
| 2 | 10 | 카이엑살레이트 :NH ₄ ⁺ -형 | 21.5 | 2.15% |
| 3 | 10 | FAA 중합체:NH ₄ ⁺ -형 | 23 | 2.3% |
| 4 | 10 | FAA 중합체:NH ₄ ⁺ -형 | 11.5 | 1.15% |

[0304]

[0305] 2.15% 카이엑살레이트:NH₄⁺-형은 2% 카이엑살레이트:H⁺-형에 상응하고, 2.3% FAA 중합체:NH₄⁺-형은 2% FAA 중합체:H⁺-형에 상응한다. 아래에 보고된 결합 용량 값은 H⁺-형에 상응한다. 이 생체내 연구에 사용된 FAA-중합체는 표 11의 중합체 번호 100982A1에 대한 절차와 같은 절차를 이용하여 합성하였고, 이 물질을 암모늄 이온으로 이온교환하였다.

[0306] 각 쥐로부터 대변을 수집하여 매 24시간마다 모았다. 대변을 동결건조하여 쥐 당 하루분의 건조 무게를 기록하였다. 대변 양이온을 1M HCl로 하룻밤 동안 추출하여 이온 크로마토그래피로 측정하였다. 각 쥐의 하루분의 대변으로 배출된 각 양이온(나트륨, 암모늄, 칼륨, 마그네슘 및 칼슘)의 총 물수를 계산하였다.

[0307] 대변 양이온에 대한 중합체의 효과는 치료 2일 후에 평형에 도달하는 것으로 측정되었다. 수집된 3일째 및 4일째에 대한 데이터가 표 17에 나와 있다. 치료 3일째 및 4일째의 데이터에 대한 통계 분석은 FAA 중합체:NH₄⁺-형이 카이엑살레이트보다 나트륨, 암모늄, 칼륨 및 칼슘에 훨씬 더 잘 결합하는 것을 보여준다.

[0308] H⁺-형 중합체 그램당 결합하는 각 양이온의 양(단위는 mEq)을 중합체의 식사 섭취와 2% 시험 항목을 포함하는 사료를 먹는 대조군 동물의 대변 내 양이온의 양 대 시험 동물의 대변 내 양이온의 양의 차이에 근거하여 계산하였다. 카이엑살레이트와 FAA 중합체:NH₄⁺-형의 계산된 생체내 결합 용량이 표 19에 나와 있다.

[0309] 표 19: 수지 그램 당 생체내 결합한 양이온의 mEq (사료 내에 2% 존재하는 경우)

| | Na | NH ₄ | K | Mg | Ca | 총 mEq |
|---|------|-----------------|------|------|------|-------|
| 카이엑살레이트 | 1.09 | 0.41 | 0.24 | 0.66 | 0.46 | 2.87 |
| FAA 중합체:NH ₄ ⁺ -형 | 2.11 | 1.10 | 0.44 | 1.13 | 1.30 | 6.07 |

[0310]

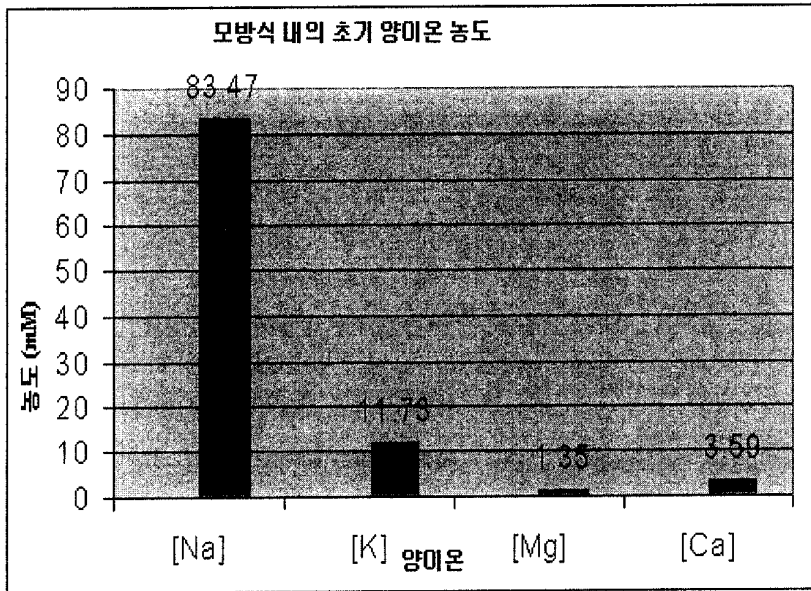
[0311] 본 발명의 바람직한 실시예에서 보여지고 본 출원에서 기술되긴 했지만, 이러한 실시예는 예의 수단으로서만 제

공된다는 사실이 당업자에게는 명백할 것이다. 이제 수많은 변형, 변화 및 치환이 본 발명으로부터 벗어남 없이 당업자에게 생각날 것이다. 본 출원에서 기술된 발명의 실시예에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실행함에 있어 사용될 수 있다. 다음의 청구항들로 본 발명의 범위를 정의하고, 청구항 범위 내의 방법과 구조 및 그에 상당하는 것을 다루고자 한다.

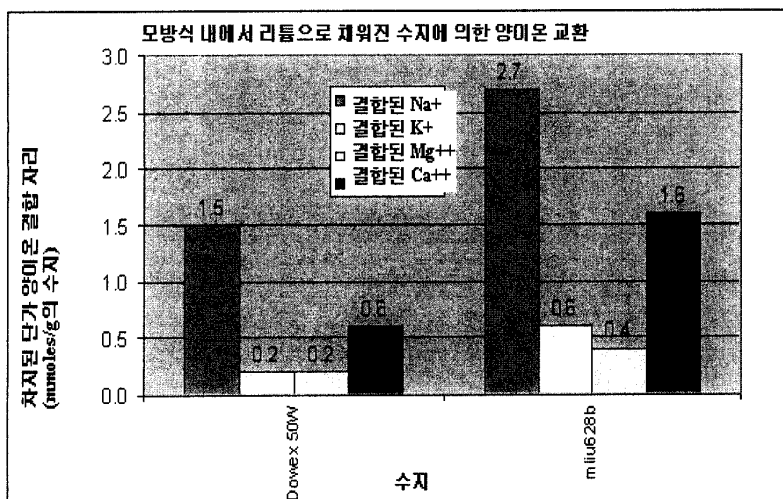
[0312] 본 명세서에 언급된 모든 발표문, 특허, 특허 출원은 각각의 발표문, 특허 또는 특허 출원이 특정적 개별적으로 참조 병합으로 나타낸 것과 같은 정도로 여기에 참조로 포함된다.

도면

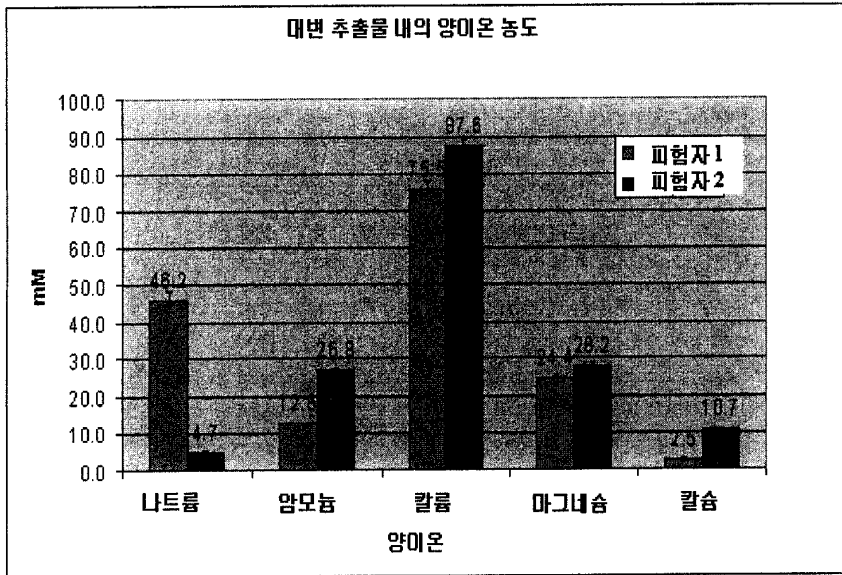
도면1



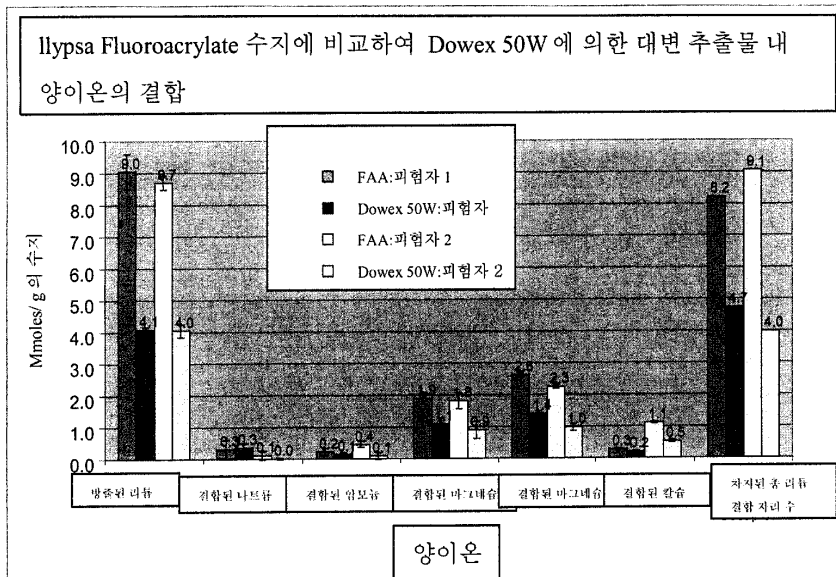
도면2



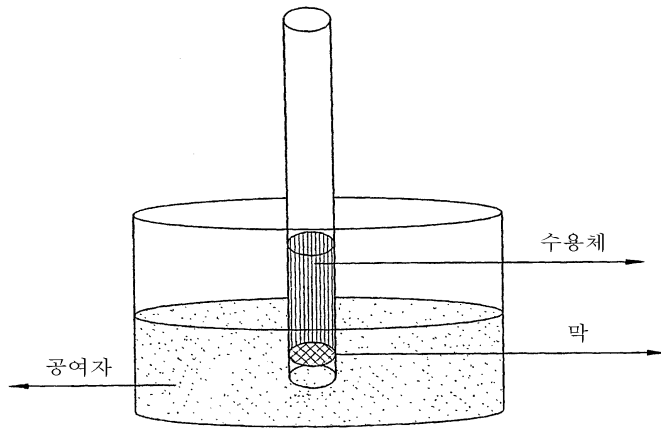
도면3



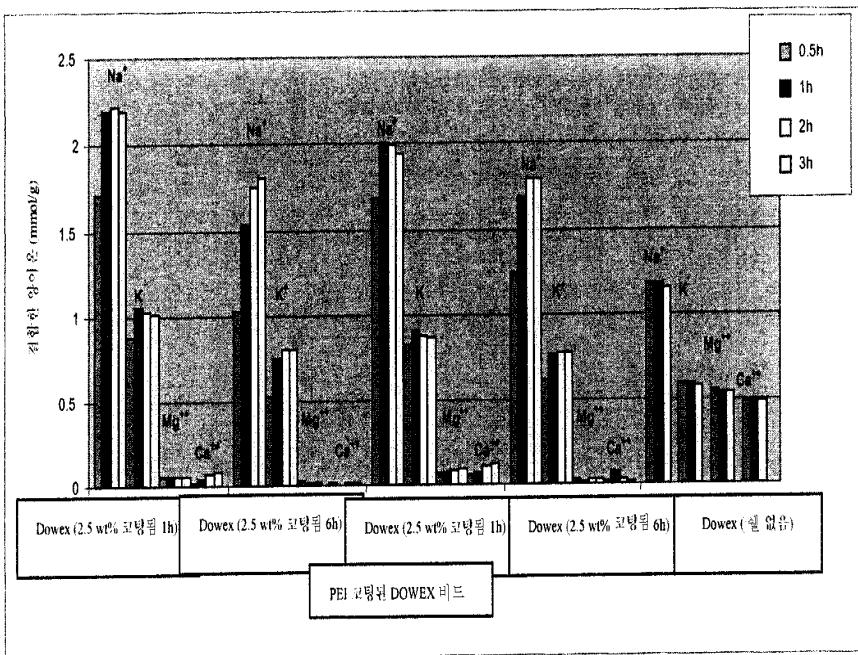
도면4



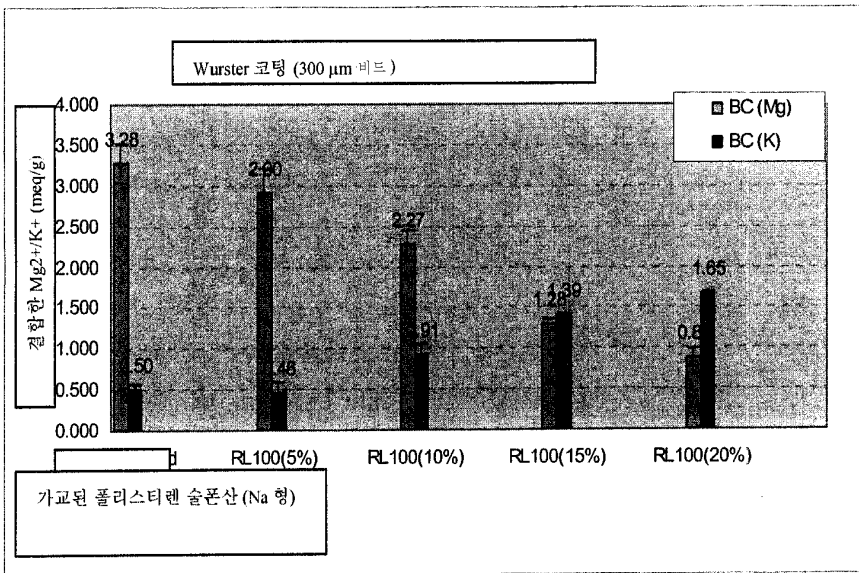
도면5



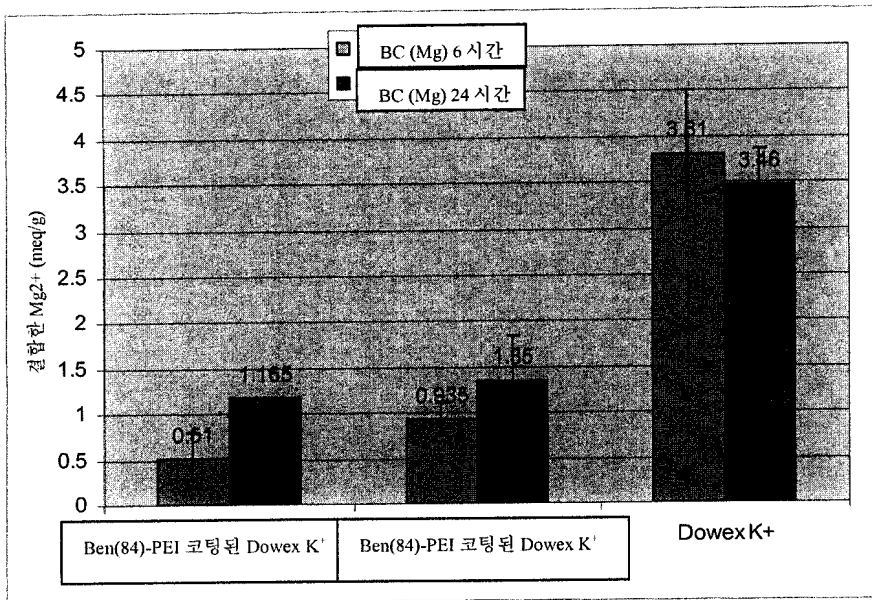
도면6



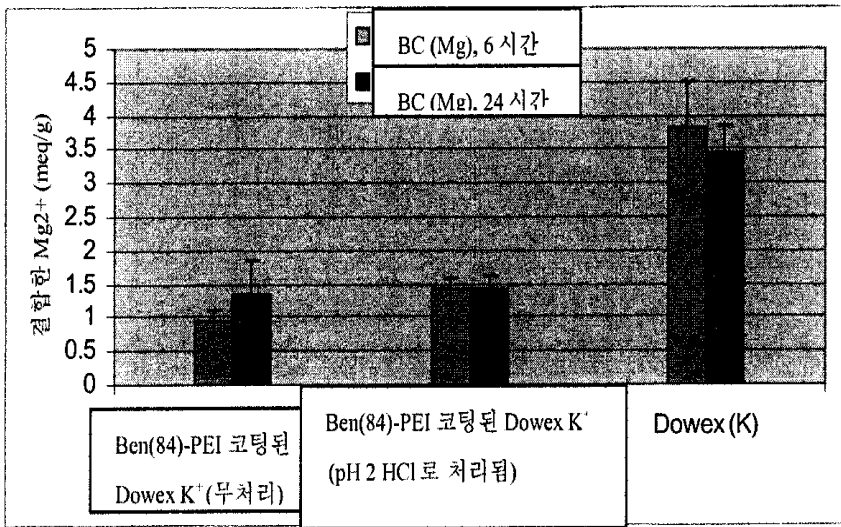
도면7



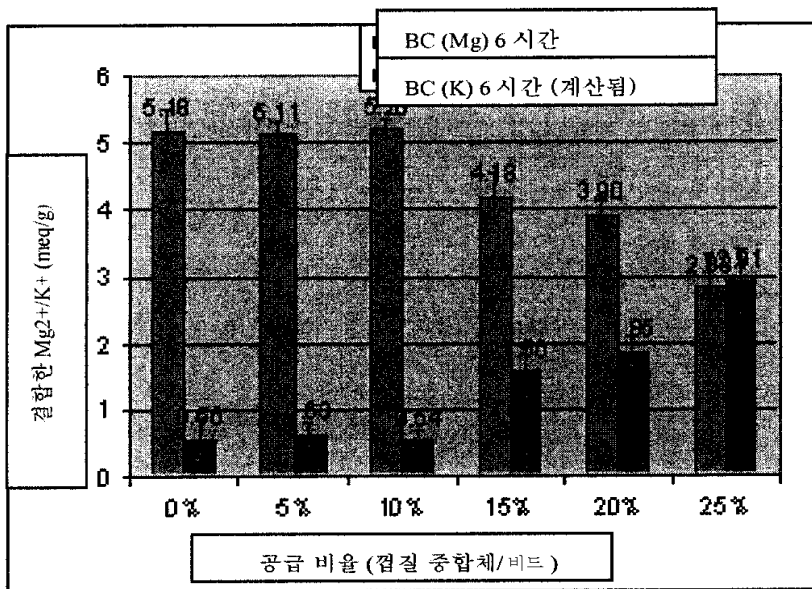
도면8



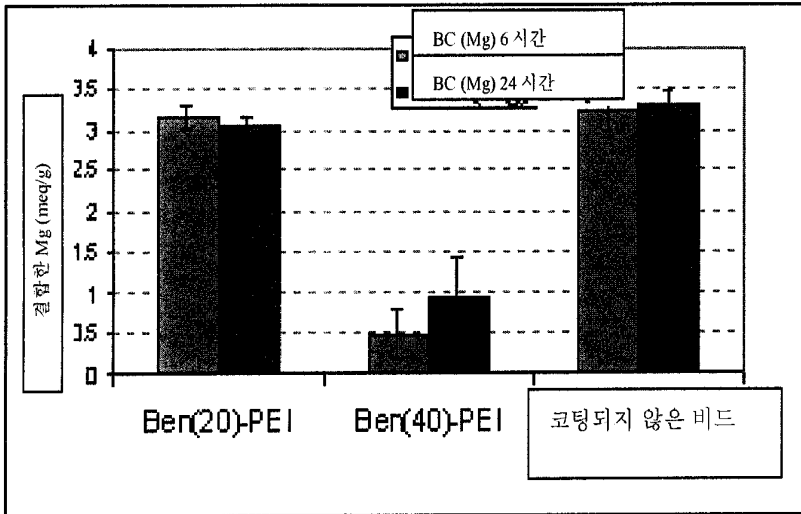
도면9



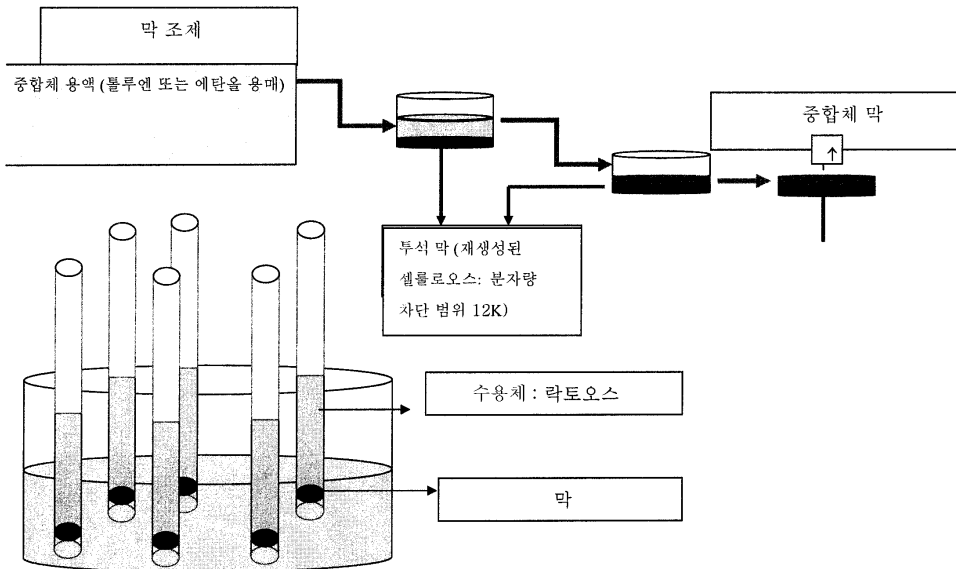
도면10



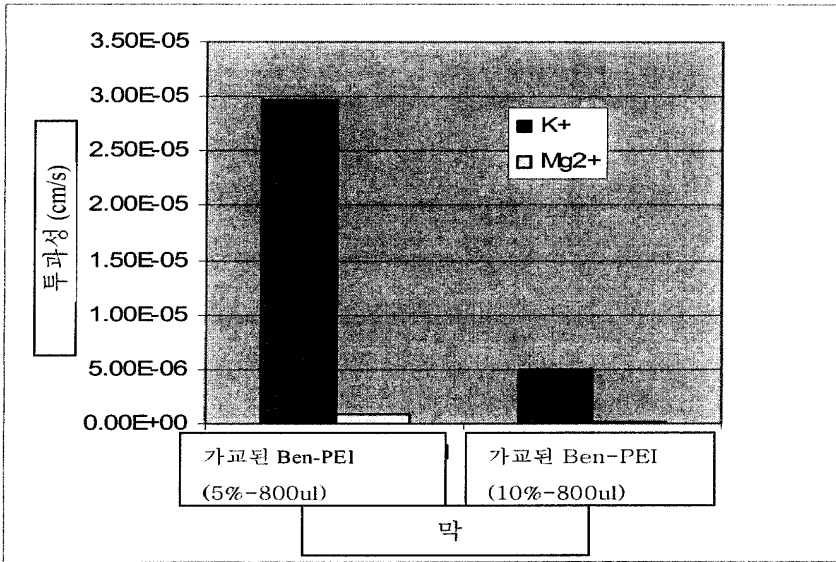
도면11



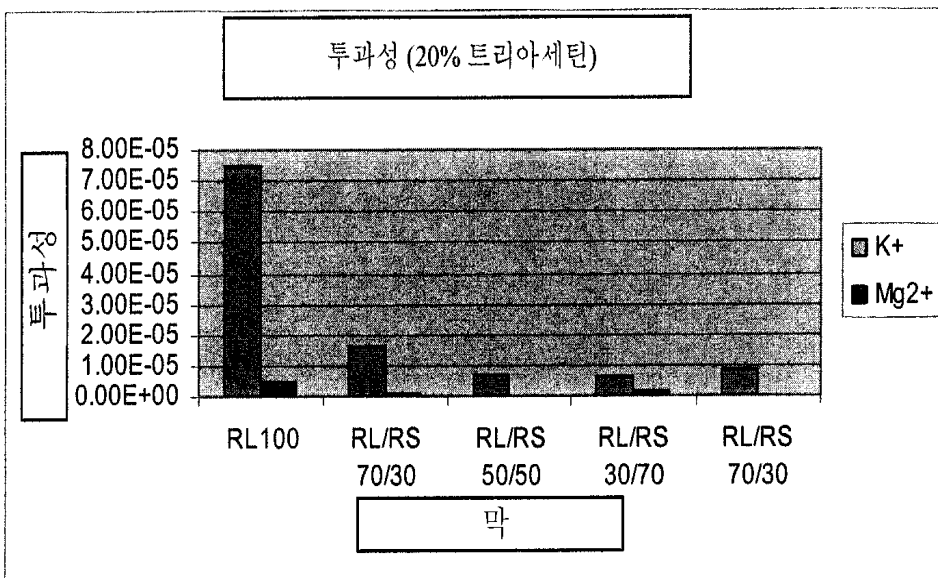
도면12



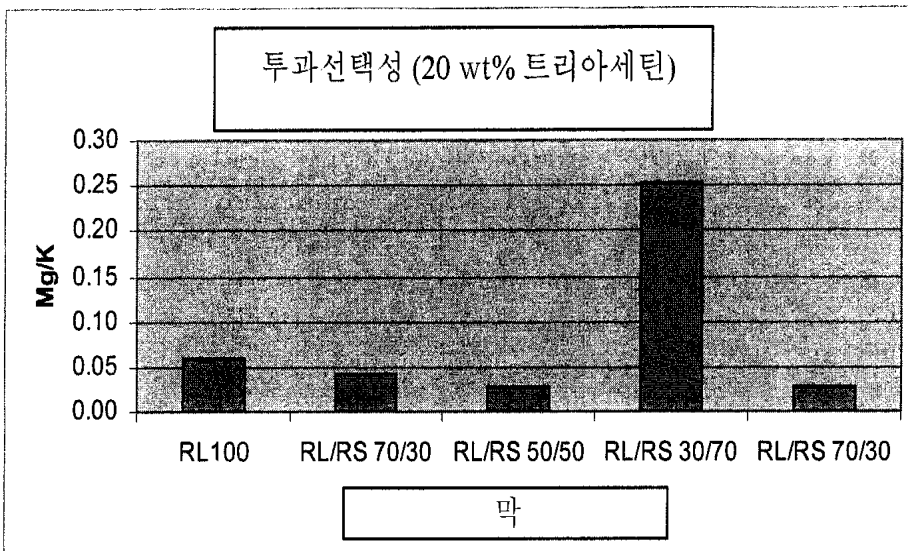
도면13



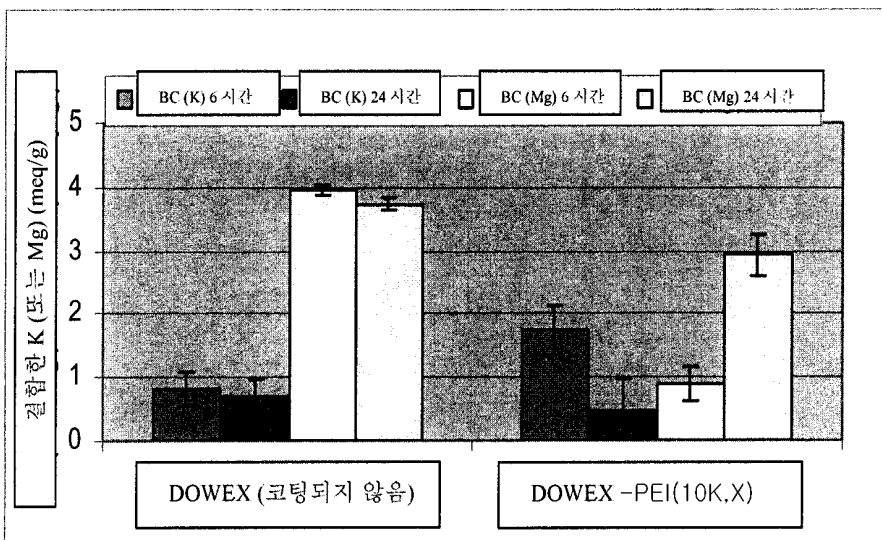
도면14a



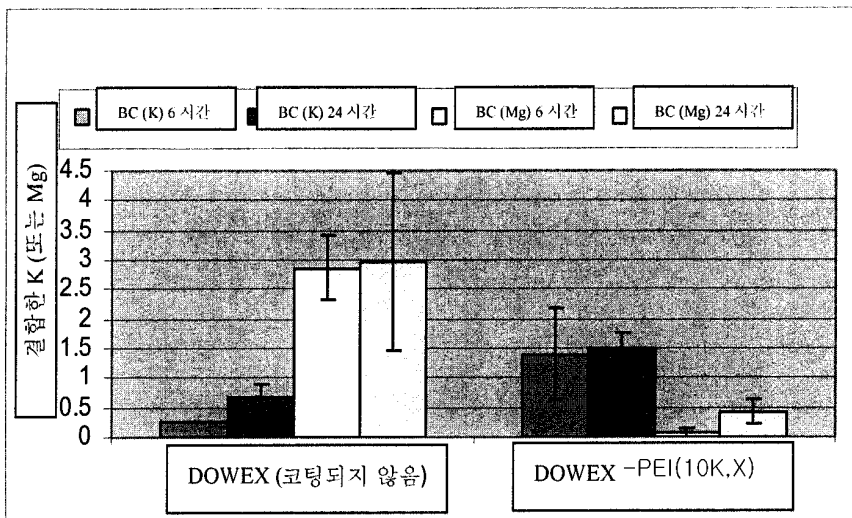
도면14b



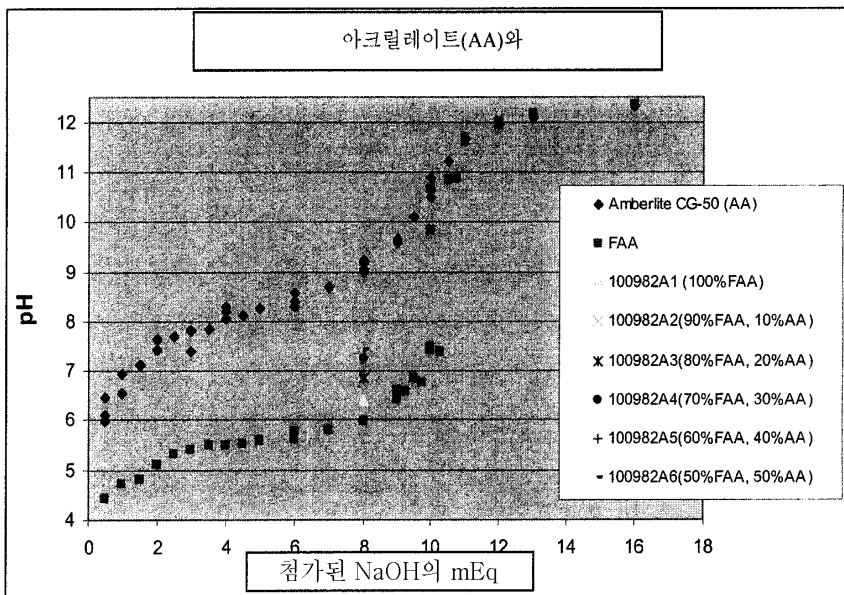
도면15a



도면15b



도면16



도면17

