

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/785

(11) 공개번호 특2001-0031822
(43) 공개일자 2001년04월16일

(21) 출원번호 10-2000-7004892
(22) 출원일자 2000년05월04일
 번역문제출일자 2000년05월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US 98/22605 (87) 국제공개번호 W0 99/22721
(86) 국제출원출원일자 1998년10월26일 (87) 국제공개일자 1999년05월14일
(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 짐바브웨 가나 감비아
EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드 사이프러스
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 기네비소
국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 유고슬라비아 짐바브웨 그레나다 가나 감비아 크로아티아 인도네시아 시에라리온

(30) 우선권주장 8/964,536 1997년11월05일 미국(US)
(71) 출원인 겔텍스 파마슈티컬스, 인코포레이티드 추후제출
미국 02451 매사추세츠 월탐 세컨드 애브뉴 153
(72) 발명자 허벌, 채드, 코리
미국02143매사추세츠서머빌월넛스트리트31아파트먼트#9
홍즈-파레이, 스티븐, 랜덜
미국02474매사추세츠알링턴노퍽스트리트20
피터센, 존, 에스.
미국01720매사추세츠액톤벨란토니드라이브1
달, 프래딕, 케이.
미국01720매사추세츠액톤그레이트로드#씨6284
(74) 대리인 남상선

심사청구 : 없음

(54) 비치환된 폴리디알릴아민으로 콜레스테롤과잉혈증을치료하는 방법

요약

본 발명은 치료 유효량의 비흡수성 폴리디알릴아민 중합체를 환자에게 투여하는 것을 포함하여 환자로부터 담즙산을 제거하는 방법에 관한 것이다.

명세서

기술분야

장으로부터의 담즙산의 흡수는 혈류중 리포단백질 콜레스테롤을 유지시킨다. 반대로, 혈류 콜레스테롤

수준은 담즙산의 흡수를 감소시키므로써 감소될 수 있다.

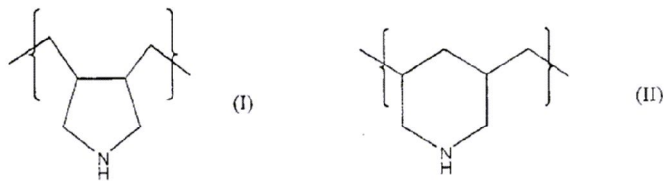
재흡수되는 담즙산의 양을 감소시켜 혈청 콜레스테롤을 감소시키는 방법 중 하나는 담즙산을 격리시키고, 그 자체는 흡수될 수 없는 화합물을 경구 투여하는 것이다.

담즙산 격리를 위해 제안된 화합물에는 여러 이온 교환 중합체가 포함된다. 이러한 중합체로는 콜레스티르아민, 디비닐벤젠과 트리메틸암모늄메틸 스티렌의 공중합체가 있다. 이러한 중합체는 맛이 좋지 않으며, 거끌하고, 변비에 걸리게 하는 것으로 오랫동안 알려져 있다. 보다 최근에는, 아민 중합체 주쇄에 치환된 소수성 치환기 및 4차 암모늄 라디칼에 의해 특징되는 여러 중합체가 제안되었다[참조: 본원에서 참고 문헌으로 인용되는 Ahlers, et al. U.S. Patent 5,428,112 및 5,430,110 및 McTaggart, et al., U.S. Patent 5,462,730]. 몇몇 경우에, 이들 중합체는 기대에 못 미치는 효능을 나타내며, 제조시 복잡한 과정을 요한다.

따라서, 우수한 담즙산 격리제를 발견하는 것이 여전히 요망되고 있다.

발명의 요약

본 발명은 새로운 류의 이온 교환 수지가 담즙염 격리 특성을 개선시킨다는 예견치 못한 발견에 관한 것이다. 본 발명에 사용되는 중합체 또는 수지는 비흡수성이고, 임의로 가교된 폴리디알릴아민을 포함한다. 본 발명의 폴리디알릴아민은 하나 이상의 하기 화학식의 단량체 단위 또는 이의 조합물 및 이의 염에 의해 특징된다:



상기 중합체는 하나 이상의 알킬화된 아민 단량체의 실질적 부재 및/또는 하나 이상의 트리알킬암모늄 알킬기의 실질적 부재에 의해 특징될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 중합체는 다작용기성 가교제에 의해 가교된다. 중합체는 또한 선형 또는 분지형인 것으로 특징될 수 있다.

본 발명은 환자에게서 담즙염을 제거하기 위한 효과적인 치료 방법을 제공한다(이로써 환자의 콜레스테롤 수준을 감소시킨다). 본 발명은 또한 본원에 기술된 중합체의 치료적 용도 또는 콜레스테롤과잉혈증의 치료 또는 담즙산 격리를 위한 약제의 제조 방법을 제공한다.

그 밖의 특징 및 이점은 하기 바람직한 구체예 및 청구의 범위로부터 알 수 있을 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 특징 및 그 밖의 상세한 내용이 보다 구체적으로 설명될 것이며, 청구의 범위에서 지적될 것이다. 본 발명 특정 구체예는 예시된 것이며, 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 본 발명의 기본 특징은 본 발명의 범위에서 출발하지 않고 여러 구체예에 사용될 수 있다.

본 발명은 디알릴아민 단량체 또는 반복 단위에 의해 특징되는 치료 유효량의 중합체를 환자에게 투여하는 것을 포함하여 환자에게서 담즙산을 제거하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 “치료 유효량”은 환자에게서 담즙산의 상당량을 제거하므로써 환자의 혈청 콜레스테롤 수준을 낮추는데 효과적인 양을 말한다. 환자는 동물, 예를 들어, 포유 동물 또는 사람일 수 있다.

상기 기재된 바와 같이, 본 발명에 사용되는 중합체는 상기 화학식에 의해 특징되는 비흡수성이고, 임의로 가교된 폴리디알릴아민을 포함한다. 중요하게는, 중합체는 아민 중합체의 알킬화시에 수득되는 것과 같은 단량체의 아미노기 상의 치환되거나 비치환된 알킬 치환기의 실질적 부재에 의해 특징될 수 있다. 즉, 중합체는 알킬화된 아민 단량체를 사실상 존재하지 않는 것으로 특징될 수 있다.

상기 중합체는 단일중합체 또는 공중합체일 수 있다. 공중합체가 디알릴아민 단량체로 제조되는 경우, 공단량체는 바람직하게는 불활성이고 비독성이고/이거나 담즙산 격리 특성을 갖는다. 추가의 공단량체의 적합한 예로는 치환되거나 비치환된 아크릴레이트, 치환되거나 비치환된 아크릴아미드, 치환되거나 비치환된 메타크릴레이트, 치환되거나 비치환된 메타크릴아미드, 알릴아민, 트리알릴아민, 알릴 알코올, 치환되거나 비치환된 비닐 아민 및 치환되거나 비치환된 비닐 알코올이 포함된다. 일 구체예에서, 추가의 단량체는 이산화황이다. 바람직하게는, 단량체는 지방족이다. 매우 바람직하게는, 중합체는 단일중합체, 즉 호모폴리디알릴아민이다.

바람직하게는, 중합체는 분지 및/또는 가교에 의해 수용성이 부여된다. 가교제는 단량체의 아미노기와 반응하는 작용기에 의해 특징될 수 있다. 다르게는, 가교기는 아민 단량체와 자유 라디칼 중합 반응을 수행하는 두개 이상의 비닐기에 의해 특징될 수 있다. 적합한 다작용기성 공단량체에는 트리알릴아민, 테트라알릴암모늄 염, 비스(디알릴아민)(예를 들어, 알킬렌 비스(디알릴아민)), 디아크릴레이트, 트리아크릴레이트 및 테트라아크릴레이트, 디메타크릴레이트, 디아크릴아미드, 디알릴아크릴아미드 및 디(메타크릴아미드)가 포함된다. 특정 예로는 에틸렌 비스(디알릴아민), 헥사메틸렌 비스(디알릴아민), 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디아크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 부틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 메틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸렌 비스(아크릴아미드), 에틸렌 비스(메타크릴아미드), 에틸리덴 비스(아크릴아미드), 에틸리덴 비스(메타크릴아미드), 펜타에리트리톨 테트라아크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 비스페놀 A 디메타크릴레이트 및 비스페놀 A 디아크릴레이트가 포함된다. 이외 적합한 다작용기성 단량체에는 폴리비닐아렌,

예를 들어 디비닐벤젠이 포함된다.

중합체는 다르게는 인접한 중합체 가닥의 아미노기를 연결시키는 브릿징(bridging) 단위에 의해 가교될 수 있다. 적합한 브릿징 단위에는 직쇄 또는 분지된, 치환되거나 비치환된 알킬렌기, 디아실알킬렌기, 디아실아렌기 및 알킬렌 비스(카르바모일)기가 포함된다. 적합한 브릿징 단위의 예로는 $-(CH_2)_n-$ (여기에서, n 은 약 2 내지 약 20이다), $-CH_2-CH(OH)-CH_2-$; $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$; $-CH_2-CH(OH)-O-(CH_2)_n-O-CH(OH)-CH_2-$ (여기에서, n 은 약 2 내지 약 4이다); $-C(O)-(C_6H_4(COOH)_2)-C(O)-$ 및 $-C(O)NH(CH_2)_pNHC(O)-$ (여기에서, p 는 약 2 내지 약 20이다)이 포함된다.

적합한 가교제의 예로는 아크릴로일 클로라이드, 에피클로히드린, 부탄디올디글리시딜 에테르, 에탄디올디글리시딜 에테르 및 디메틸 숙시네이트가 포함된다.

바람직한 가교제는 높은 이용성과 저렴한 비용으로 인해 에피클로히드린이다. 에피클로히드린은 또한 낮은 분자량 및 소수성으로 인해 폴리아민의 물-팽윤성을 증가시키기 때문에 유리하다.

가교제의 수준은 중합체를 불용성있게 하고, 흡수 및 분해에 대해 실질적으로 내성을 가지므로써, 중합체의 활성을 위장관내로 제한시킨다. 따라서, 이러한 조성물은 활성이 비전신적이며, 환자에게서 부작용을 감소시킬 것이다. 일반적으로, 가교제는 단량체와 가교제를 합한 총중량을 기준으로 하여 약 0.5 내지 50중량%(보다 바람직하게는, 약 0.5 내지 30중량%, 매우 바람직하게는 약 2 내지 20중량%)의 양으로 존재한다.

비가교된 형태로 사용되는 경우, 본 발명의 방법에서 사용되는 중합체는, 중합체가 위장관내 도달하여 상당량의 하나 이상의 담즙산이 결합하기에 충분한 시간 동안 위장관내 머무르게 하는 분자량인 것이 바람직하다. 따라서, 이들 중합체는 위장관내에서 인체의 다른 영역으로 부분적으로 또는 완전히 흡수되지 않도록 하는 충분히 높은 분자량이어야 한다. 이후, 형성되는 중합체/담즙염 착물은 인체에서 배설되어야 한다. 적합한 선행(가교되지 않은) 중합체의 분자량은 약 2,000 달톤 내지 약 500,000 달톤, 바람직하게는 약 5,000 달톤 내지 약 150,000 달톤이다. 그러나, 가교된 중합체는 일반적으로 분자량에 의해 특징되지 않는다. 본원에서 논의되는 가교된 중합체는 위장관내로부터 흡수되지 않도록 충분히 가교되어야 한다.

상기 기재된 바와 같이, 중합체는 염의 형태로, 또는 부분 염으로서 투여될 수 있다. "염"은 모든 또는 일부 반복 단위에서의 질소기가 양성자화되어 음전하의 대이온에 대해 양전하의 질소 원자를 생성시키는 것을 의미한다.

음이온 대이온은 환자에게 부작용을 최소화시키는 것으로 선택될 수 있으며, 하기에서 보다 구체적으로 기술될 것이다. 적합한 대이온의 예로는 Cl^- , Br^- , $CH_3OSO_3^-$, HSO_4^- , SO_4^{2-} , 니트레이트, HCO_3^- , CO_3^{2-} , 아세테이트, 락테이트, 포스페이트, 히드로포스페이트, 메탄술폰네이트, 푸마레이트, 말레이트, 피루베이트, 말로네이트, 벤조에이트, 글루쿠로네이트, 옥살레이트, 아세틸글리시네이트, 숙시네이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 아스코르베이트, 시트레이트, 타르테이트, 말레에이트, 폴레이트, 아미노산 유도체, 뉴클레오타이드, 지질 또는 인지질이 포함된다. 대이온은 서로 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 반응 생성물은 두개의 상이한 유형의 대이온을 함유할 수 있다.

본 발명에 따르는 중합체는 약 1mg/kg/일 내지 약 10g/kg/일, 바람직하게는 약 1mg/kg/일 내지 약 200mg/kg/일의 투여량으로 환자에게 경구적으로 투여될 수 있으며, 특정 투여량은 환자 개인(예를 들어, 환자의 체중 및 제거되어야 할 담즙염의 양)에 의존할 것이다. 중합체는 수화된 형태 또는 탈수화된 형태로 투여될 수 있으며, 경우에 따라 환자의 만족성을 증진시키기 위해 맛이 나게 하거나 식품 또는 음료에 첨가될 수 있다. 그 밖의 담즙산 격리제, 콜레스테롤과잉혈증을 치료하기 위한 약제, 아테롬성 동맥 경화증 또는 그 밖의 관련 증상, 또는 인공 착색제와 같은 불활성 성분 또한 첨가될 수 있다.

투여에 적합한 형태의 예로는 환약, 정제, 캡슐 및 분말(예를 들어, 식품에 뿌리기 위해)가 포함된다. 환약, 정제, 캡슐 또는 분말은 식도에서 분해되지 않도록 조성물을 보호할 수 있는 물질로 코팅되어 위에서 조성물이 분해되어 음식물과 섞여 환자의 소장으로 제공되도록 할 수 있다. 중합체는 단독으로 투여되거나 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형 물질, 예를 들어, 고체, 액체 또는 반고체 물질과 조합하여 투여될 수 있다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제의 예로는 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 감 아카시아, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 셀룰로오스, 예를 들어, 중합체가 함께 미셀을 형성할 수 있는 탄산마그네슘 또는 인지질이 포함된다.

본 발명에서 사용되는 중합체는 중합체 합성에 대한 당해 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다[참조 예: Shalaby et al., ed., Water-Soluble Polymers, American Chemical Society, Washington D.C.(1991)]. 예를 들어, 적합한 단량체(들)이 예컨대 자유 라디칼 부가 공정에 의해 당해 공지된 방법에 의해 중합될 수 있다. 이러한 경우에, 중합 혼합물은 자유 라디칼 개시제, 예를 들어 중합체 화학 분야에서 널리 공지된 개시제들 중에서 선택되는 자유 라디칼 개시제를 포함한다. 적합한 자유 라디칼 개시제에는 아조비스(이소부티로니트릴), 아조비스(4-시아노발레르산), 아조비스(아미디노프로판)디히드로클로라이드, 과황산칼륨, 과황산암모늄 및 과황산수소칼륨이 포함된다. 자유 라디칼 개시제는 바람직하게는 단량체에 대해 약 0.1 몰% 내지 약 5몰%의 양으로 반응 혼합물에 존재한다.

중합체는 예를 들어, 반응 혼합물 중의 가교제로서 다작용기성 공단량체를 포함시키므로써 가교될 수 있다. 다작용기성 공단량체는 두개 이상의 성장 중합체 사슬에 혼입되어 사슬을 가교시킬 수 있다. 적합한 다작용기성 공단량체에는 상기 논의된 것들이 포함된다.

중합체는 또한 가교된 후, 중합체를, 아미노기와 반응하여 공유 결합을 형성하는 전자친화성 기와 같은 두개 이상의 작용기를 가지는 하나 이상의 가교제와 반응시키므로써 중합시킬 수 있다. 이러한 경우에 가교는 예를 들어 전자친화성 기 상의 중합체 아미노기의 친핵성 공정에 의해 일어날 수 있다. 이는 상

이한 중합체 가닥으로부터의 두 개 이상의 질소 원자를 결합시키는 브릿징 단위의 형성을 초래한다. 이러한 유형의 적합한 가교제는 아실-X, 에폭사이드 및 알킬-X(여기에서, X는 적합한 이탈기로서 예컨대, 할로, 토실, 메실, 아실 또는 글리시딜 기이다) 중에서 선택된 두개 이상의 기를 갖는 화합물을 포함한다. 이러한 화합물의 예로는 에피클로로히드린, 숙시닐 디클로라이드, 부탄디올디글리시딜 에테르, 에탄디올디글리시딜 에테르, 피로멜리트산 이무수물 및 디할로알칸이 포함된다. 가교제는 또한 α, ω -알킬렌 디이소시아네이트, 예를 들어 $\text{OCN}(\text{CH}_2)_p\text{NCO}$ (여기에서, p는 약 2 내지 약 20의 정수이다)일 수 있다.

중합체는 또한 중합화 사슬에 혼입시키는 하나의 작용기와 제 2 중합체 사슬에서 아민기와 반응할 수 있는 제 2 작용기를 혼입시키는 가교제를 사용하여 가교될 수 있다. 예로는, 글리시딜 메타크릴레이트, 글리시딜 아크릴레이트, 아크릴로일 클로라이드, 메타크릴로일 클로라이드, 3-브로모프로필아크릴레이트, 3-브로모프로필메틸디알릴암모늄 클로라이드 및 3-클로로프로필디알릴아민이 포함된다.

본 발명은 하기 실시예에 의해 보다 상세히 기술될 것이다.

실시예

실시예 1

폴리(디알릴암모늄 클로라이드)의 제조

진한 염산(507.0g; 37%)을 5ℓ 들이 삼목 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 기계식 교반기로 교반시켰다. 플라스크를 5℃ 미만으로 냉각시켰다. 디알릴아민(635.0ml)을 천공된 고무 격벽으로 캡핑된 부가 깔대기를 사용하여 3시간 동안 교반중인 염산에 적가하였다. 교반중인 용액의 온도를 10℃ 미만으로 유지시켰다. 첨가가 완료된 후, 냉각을 제거하고, 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였다. 진한 염산(7.3g)을 상기 용액에 첨가하였다. 물(368.7g)을 상기 용액에 첨가하고, 밤새 방치하였다.

교반 용액을 실온에서 30분 동안 질소 가스로 퍼어지시켰다. 2,2'-아조비스[2-아미디노프로판]디히드로클로라이드(6.87g)을 34.4g의 20% 수용액으로서 첨가하였다. 용액을 6시간 30분 동안 60 내지 80℃로 가열하였다. 2,2'-아조비스[2-아미디노프로판]디히드로클로라이드(6.87g)을 20% 수용액으로서 첨가하였다. 용액을 밤새(16시간) 교반 가열하였다.

2,2'-아조비스[2-아미디노프로판]디히드로클로라이드(6.87g)를 20% 수용액으로서 첨가하였다. 이 용액을 추가의 16시간 동안 교반 가열한 후, 실온으로 냉각시켰다.

수산화나트륨(53.8g)을 H_2O (2156ml)중에 용해시켰다. 이후, 폴리디알릴아민·HCl 용액을 수산화나트륨 용액에 첨가하고, 용해될 때까지 기계식 교반기로 교반하였다. 진한 염산(49.8g; 37%)을 첨가하였다.

실시예 2

폴리디알릴아민의 합성

39.3g의 디알릴암모늄 히드로클로라이드 수용액(68중량%), 5.3g의 트리알릴아민 히드로클로라이드 수용액(73중량%) 및 0.9g의 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드를 30분 동안 완만한 질소 스트림으로 버블링시켰다. 교반하면서, 이 반응 혼합물을 300ml의 톨루엔 중의 7g의 폴리비닐아세테이트 용액에 첨가하였다. 형성된 혼합물을 질소 분위기 하에서 45분 동안 실온에서 교반하였다. 교반하면서, 반응 혼합물의 온도를 60℃로 올리고, 이 온도를 24시간 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 중합체 입자를 여과에 의해 수거하였다. 깔대기에 있는 동안 여과된 입자를 300ml의 톨루엔 및 500ml의 메탄올로 연속해서 세척하였다. 중합체 입자를 500ml의 메탄올에 현탁시키고, 50분 동안 교반하고, 여과하였다. 이후, 입자를 400ml의 탈이온수에 현탁시키고, 30분 동안 교반하고 여과하였다. 여과된 입자를 24시간 동안 60℃에서 건조시켜 15g의 중합체를 수득하였다.

실시예 3

가교된 폴리디알릴아민

실시예 1의 중합체 용액을 하기와 같이 30몰%에서 가교시켰다:

에피클로로히드린(31.61ml)를 유리 비이커 중의 중화된 중합체 용액 900.0g에 첨가하고, 기계식 교반기로 교반하고, 폴리비닐 필름으로 덮었다. 겔을 22시간 동안 경화시켰다. 이후, 고체 겔을 키친 애드 그라인더(Kitchen Aid grinder)를 사용하여 분쇄하였다. 분쇄된 중합체를 안에 여과지를 맨 큰 플라스틱 뷰흐너 깔대기를 사용하여 정적 층 방식으로 세척하였다. 구멍 뚫린 또 다른 여과지를 중합체 케익의 상부 위에 놓아 세척수를 첨가하는 경우에 케익을 방해하지 않도록 하였다. 새로운 이온수(14ℓ)를 케익의 상부에 첨가하고 진공하에 배출시켰다. 이후, 세척된 중합체를 유리 건조 트레이에 옮기고, 수일 동안 60℃ 강제 공기 오븐에서 건조시켰다. 최종 건조 중량은 172.6g이었다.

실시예 4

가교된 폴리디알릴아민

실시예 3에서와 같은 절차를 사용하여 중화된 중합체 용액을 20몰%로 가교시켰다. 에피클로로히드린(21.07ml)를 900.0g의 중화된 중합체 용액에 첨가하였다. 최종 건조 중량은 163.3g이었다.

실시예 5

가교된 폴리디알릴아민

실시예 3에서와 같은 절차를 사용하여 중화된 중합체 용액을 10몰%로 가교시켰다.

에피클로로히드린(10.54ml)를 900.0g의 중화된 중합체 용액에 첨가하였다. 최종 건조 중량은 164.2g이었다.

실시예 6

가교된 폴리디알릴아민

실시예 3에서와 같은 절차를 사용하여 중화된 중합체 용액을 4.5몰%로 가교시켰다. 에피클로로히드린(4.74ml)를 900.0g의 중화된 중합체 용액에 첨가하였다. 최종 건조 중량은 176.2g이었다.

실시예 7

디알릴아민과 메틸렌비스아크릴아미드의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(73.53g의 68% 수용액), 메틸렌비스아크릴아미드(2.93g, 0.019몰), 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(V50)(0.5g) 및 물(27ml)의 용액을 질소 분위기하에 70℃에서 가열하였다. 물(100ml)을 반응 15분 후에 첨가하였다. 추가의 0.5g의 V50을 3시간 후에 첨가하고, 다시 4시간 후에 첨가하였다. 반응을 총 72시간 동안 70℃에서 유지시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 형성된 물질은 여과시키고, 2M NaCl(400ml)로 세척하고, 여과시키고, 물(2.5ℓ)로 세척하고, 다시 여과시켰다. 세척된 중합체를 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 18.8g의 고체(0.36g/g 수율, IPS = 18.4)를 수득하였다.

실시예 8

디알릴아민 및 아크릴아미드의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(73.53g의 68% 수용액), 메틸렌비스아크릴아미드(2.93g, 0.019몰), 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(0.5g) 및 물(27ml)의 용액을 질소 분위기하에 70℃에서 3일 동안 가열하였다. 물(100ml)을 반응 15분 후에 첨가하였다. 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(0.5g)을 3시간 및 7시간 후에 첨가하였다. 형성된 물질을 여과시키고, 2M NaCl(400ml) 및 물(2.5ℓ)로 세척하였다. 세척된 중합체를 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 18.8g의 고체를 수득하였다.

실시예 9

디알릴아민, 아크릴아미드 및 메틸렌비스아크릴아미드의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(14.7g의 68% 수용액), 아크릴아미드(5.33g), 메틸렌비스아크릴아미드(2.31g), MeOH(50ml) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(0.07g의 18.8% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 65℃에서 20시간 동안 가열하였다. 형성된 물질을 메탄올(500ml)에 현탁시키고, 15분 동안 교반하고 여과시켰다. 이 메탄올 세척을 2회 더 반복하였다. 세척된 중합체를 물(500ml)에 현탁시키고, 이 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 2.4로 산성화시켰다. 여과시키고, 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 9.8g의 고체를 수득하였다.

실시예 10

디알릴아민, 작용기화된 아크릴산 에스테르 및 아크릴산 에스테르 가교 단량체의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(14.7g의 68% 수용액), 2-히드록시메틸메타크릴레이트(9.76g), 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트(2.97g), MeOH(25ml) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(0.07g의 18.8% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 65℃에서 20시간 동안 가열하였다. 형성된 물질을 메탄올(500ml)에 현탁시키고, 15분 동안 교반하고 여과시켰다. 유사하게, 중합체를 물(500ml)로 3회 세척하였다. 이 메탄올 세척과 여과를 2회 더 반복하였다. 세척된 중합체를 물(500ml)에 현탁시키고, 이 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 2.1로 산성화시켰다. 여과시키고, 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 13.9g의 고체를 수득하였다.

실시예 11

디알릴아민, 작용기화된 아크릴산 에스테르 및 아크릴산 에스테르 가교 단량체의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(22.06g의 68% 수용액), 테트라히드로푸르푸릴 메타크릴레이트(18.72g), 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트(4.36g) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(2.03g의 18.8% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 65℃에서 24시간 동안 가열하였다. 형성된 물질을 메탄올(300ml)에 현탁시키고, 15분 동안 교반하고 여과시켰다. 이 메탄올 세척 및 여과를 2회 더 반복하였다. 유사하게, 중합체를 물(500ml)로 3회 세척하였다. 이 물질을 물(500ml)에 현탁시키고, 이 혼합물을 진한 HCl을 사용하여 pH 2.0로 산성화시켰다. 여과시키고, 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 19.9g의 고체를 수득하였다.

실시예 12

디알릴아민과 글리시딜메타크릴레이트의 공중합체

디알릴암모늄 클로라이드(29.04g의 68% 수용액), 글리시딜메타크릴레이트 (2.13g), MeOH(25ml) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드 (1.18g의 18.8% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 65℃에서 12시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 메탄올(25ml)을 첨가하고, 용액의 pH를 50% NaOH 수용액을 첨가하여 10으로 조정하고, 실온에서 교반하였다. 반응 용액은 약 2시간 후에 고체 덩어리로 변하였고, 22시간 동안 방치시켰다. 형성된 겔을 MeOH(300ml)에 현탁시키고, 교반하고 여과시켰다. 이 메탄올 세척 및 여과를 2회 더 반복하였다. 이후, 중합체를 물(1ℓ)에 현탁시켰다. 진한 HCl을 pH 2.0

이 될 때까지 이 현탁액에 첨가하고, 0.5시간 교반하였다. 여과시키고, 강제 공기 오븐에서 60℃에서 건조시켜 6.0g의 고체를 수득하였다.

실시예 13

알릴아민, 디알릴아민, 트리알릴아민 및 비스(디알릴아미노)알킬렌 염의 공중합체

알릴암모늄 클로라이드(25.0g의 60% 수용액), 디알릴암모늄 클로라이드(66.81g의 67% 수용액), 트리알릴암모늄 클로라이드(40.87g의 68% 수용액), 1,6-비스(디알릴메틸암모늄)헥산 디브로마이드(5.0g) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드 (4.28g의 20% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 55℃에서 18시간 동안 그리고, 2시간 동안 80℃에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 겔을 MeOH(500ml)에 현탁시키고, 15분간 교반하고 여과시켰다. 이 방법을 반복하였다. 중합체를 물(1.0ℓ)에 현탁시키고, 적어도 15분 교반하고, 여과시켰다. 60℃ 강제 공기 오븐에서 건조시킨 후, 31.9g의 고체가 분리되었다.

실시예 14

알릴아민과 디알릴아민의 공중합체

알릴암모늄 클로라이드(54.71g의 57% 수용액), 디알릴암모늄 클로라이드(132.96g의 67% 수용액) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(6.01g의 20% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 55℃에서 36시간 동안 가열하였다. 또 다른 부분의 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(6.01g의 20% 수용액)를 처음 18시간 후에 첨가하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용액을 서서히 IPA(3ℓ)에 첨가시키고, IPA 층을 따라낸 후, 침전물을 IPA(3ℓ)로 세척하고 여과시켰다. 침전물을 60℃에서 강제 공기 오븐에서 건조시켜 106.9g의 고체를 수득하였다.

실시예 15

알릴아민, 디알릴아민 및 비스(디알릴아미노)알킬렌의 공중합체

알릴암모늄 클로라이드(27.36g의 57% 수용액), 디알릴암모늄 클로라이드(66.48g의 67% 수용액), 1,6-비스(디알릴메틸암모늄)헥산 디브로마이드(10.0g) 및 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(3.01g의 20% 수용액)의 용액을 질소 분위기하에 55℃에서 36시간 동안 가열하였다. 또 다른 부분의 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드(3.01g의 20% 수용액)를 처음 18시간 후에 첨가하였다. 가열 24시간 후에 겔이 형성되었다. 실온으로 냉각시킨 후에, 이 물질을 MeOH(500ml)로 세척하고, 상기 기재된 바와 같이 3회 여과시켰다. 이후, 중합체를 현탁시키고, 물(2.5ℓ)로 세척하였다. 여과 후, 습윤 물질을 60℃에서 강제 공기 오븐에서 건조시켜 24.8g의 고체를 수득하였다.

실시예 16

생체내 시험

골든 시리안 햄스터(Golden Syrian Hamster) 수컷을 신발 상자 우리에 그룹으로 수용하고, 약 1 주일 동안 동물 우리에 익숙하도록 하였다. 동물에게 설치 동물용 먹이(갈색) 및 임의로 물을 공급하였다. 이후, 햄스터를 대사작용 우리에 옮기고, 개별적으로 수용시켰다. 24시간 단식(임의로 물)시킨 후에, 동물에게 10% 지방이 첨가된 카제인 기재 정제된 규정식(백색)과 평가하려는 약제를 제공하였다. 카제인 기재 규정식을 추가의 39 시간에 제공한 다음 9시간째에 변을 수거하였다. 백색 변의 펠릿(약제 함유 카제인 기재 규정식)을 동결건조시키고, 균질한 분말로 분쇄시켰다. 분쇄된 변 펠릿 1g을 메탄올 및 500mM 수성 NaOH(4:1; v/v)로 이루어진 용액 중에서 100℃ 및 1500psi에서 15분 동안 추출하였다. 500μℓ 분취액의 추출물을 증발시키고, 1500μℓ의 송아지 혈청:0.9% 염수(1:1) 중에서 재구성시켜, 담즙산 농도를 위한 담즙산용 시험 키트(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)를 사용하여 효소적으로 분석하였다.

표

중합체	투여량(공급물중 %)	변 담즙산(μ몰/g)
없음	없음	1.34
실시예 6	0.10	2.19
실시예 6	0.15	3.44
실시예 6	0.20	3.72
실시예 6	0.25	3.48
콜레스티르아민	0.30	3.00
콜레스티폴	0.30	2.81

상기 실시예는 가교 폴리디알릴아민이 매우 효능있는 담즙산 격리제이며, 현재 통상의 생성물인 콜레스티폴 및 콜레스티르아민에 비해 생체 활성이 크다는 것을 보여준다.

등가물

당해 기술자들은 단지 통상의 시험을 사용하여 본 발명에 기술된 본 발명의 특정 구체예의 많은 등가물이 있음을 인지하거나 확인할 수 있을 것이다. 이들 및 그 밖의 등가물도 첨부되는 청구의 범위에 의해 포함되는 것으로 의도된다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

치료 유효량의 폴리디알릴아민 중합체를 환자에게 투여하는 것을 포함하여 환자에게서 담즙산을 제거하는 방법에 있어서, 중합체가 알킬화된 아민 단량체를 사실상 함유하지 않음을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 중합체가 다작용기성 가교제에 의해 가교되고, 가교제가 단량체와 가교제를 합한 중량을 기준으로 하여 약 0.5 내지 50중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 가교제가 단량체와 가교제를 합한 중량을 기준으로 하여 약 2.5 내지 20중량%의 양으로 존재함을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 가교제가 에피클로로히드린을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 2 항에 있어서, 가교제가 비스(디알릴암모늄)디알킬렌 이온임을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 중합체가 단일중합체임을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 중합체가 공중합체임을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 공중합체가 단량체인 디알릴아민, 알릴아민 및 트리알릴아민을 포함함을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 7 항에 있어서, 공중합체가 단량체인 디알릴아민 및 알릴아민을 포함함을 특징으로 하는 방법.