



공개특허 10-2024-0152425



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152425
(43) 공개일자 2024년10월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/785 (2006.01) *A61P 3/12* (2006.01)
C08F 226/02 (2006.01) *C08G 73/02* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/785 (2013.01)
A61P 3/12 (2018.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7033799(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년06월05일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2024-7003745
원출원일자(국제) 2014년06월05일
심사청구일자 2024년03월04일
- (85) 번역문제출일자 2024년10월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/041152
- (87) 국제공개번호 WO 2014/197725
국제공개일자 2014년12월11일
- (30) 우선권주장
61/831,445 2013년06월05일 미국(US)

- (71) 출원인
트리시다, 잉크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌 프란시스코
쇼어라인 코트 7000 스위트 201
- (72) 발명자
클라에너, 캐리트
미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 잉크. 내
코너, 에릭, 에프.
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

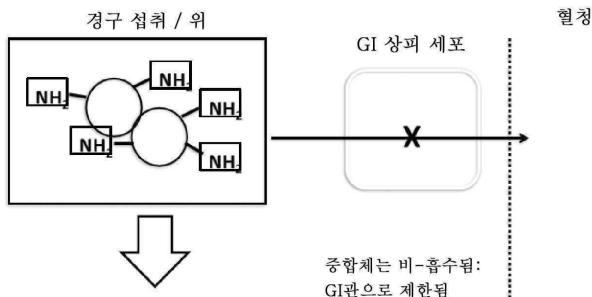
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 경구 투여를 위한 양성자-결합 중합체

(57) 요약

인간을 비롯한 동물을 치료하기 위한 제약 조성물 및 치료 방법, 및 이러한 조성물을 제조하는 방법. 제약 조성물은 가교 아민 중합체를 함유하고, 이는 예를 들어 위장관으로부터의 양성자 및/또는 클로라이드 이온의 제거가 인간을 비롯한 동물에서 생리학적 이익, 예컨대 혈청 비카르보네이트 농도 및 혈액 pH의 정상화를 제공할 질환 또는 다른 대사 상태를 치료하는데 사용될 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

C08F 226/02 (2013.01)

C08G 73/02 (2013.01)

C08G 73/024 (2013.01)

(72) 발명자

그버, 웬디, 케이.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내

케이드, 매튜, 제이.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내

키에르스테드, 폴, 에이취.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내

바이시, 제리, 엠.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내

코프, 마이클, 제이.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내
비야니, 칼페시, 엔.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내
옹우옌, 손, 에이취.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내
타바크맨, 스코트, 엠.

미국 94025 캘리포니아주 멘로 파크 스위트 에프
오브라이언 드라이브 1430 트리시다, 임크. 내

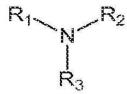
명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 양성자-결합, 가교 아민 중합체를 포함하고,

<화학식 1>



여기서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이고,

가교 아민 중합체는 5 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖고, 가교 아민 중합체는 37 °C의 간접 이온 완충제 중에서 각각 적어도 0.35:1의 클로라이드 이온 대 간접 이온의 몰비로 결합하고, 여기서 간접 이온은 포스페이트 이온이고, 간접 이온 완충체는 36mM 클로라이드 및 20mM 포스페이트의 pH 5.5의 완충 용액인,

제약 조성물의 경구 투여를 통해 대사성 산증을 치료하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본원은 2013년 6월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 61/831,445의 이익을 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0002]

본 발명은 일반적으로 대사성 산증의 치료에 사용될 수 있는 경구 투여를 위한 양성자-결합 중합체에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

대사성 산증은 다양한 질환 상태에서 비-휘발성 산이 체내 축적되는 조건을 생성하여 양성자 (H^+)의 순 첨가 또는 비카르보네이트 (HCO_3^-)의 손실을 유발하는 대사 및 식이 과정의 결과이다. 대사성 산증은 신체가 대사 및 식이 과정으로부터 산을 축적하고 과량의 산이 신장에 의해 신체로부터 완전히 제거되지 않을 때 발생한다. 만성 신장 질환은 여과된 비카르보네이트 (HCO_3^-)의 재활용, 암모니아 합성 (암모니아생성), 적정가능한 산의 배설 불능에 대해 속발성인, 수소 이온을 배설하는 신장의 감소된 능력으로 인해 종종 대사성 산증에 동반된다. 임상적 실시 가이드라인은 비-투석-의존성 만성 신장 질환 (CKD)을 갖는 환자에서 혈청 비카르보네이트 수준이 <22 mEq/L인 경우에 대사성 산증의 합병증을 예방하거나 치료하기 위해 알칼리 요법의 개시를 권고한다. (Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure, K/DOQI, National Kidney Foundation, Am. J. Kidney Dis. 2000; 35:S1-140; Raphael, KL, Zhang, Y, Wei, G, et al. 2013, Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III, Nephrol. Dial. Transplant 28: 1207-1213). 이를 합병증은 소아에서의 영양실조 및 성장 지연, 골 질환의 악화, 증가된 근육 분해, 감소된 알부민 합성, 및 증가된 염증을 포함한다. (Leman, J, Litzow, JR, Lennon, EJ. 1966. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis, J. Clin. Invest. 45: 1608-1614; Franch HA, Mitch WE, 1998, Catabolism in uremia: the impact of metabolic acidosis, J. Am. Soc. Nephrol. 9: S78-81; Ballmer, PE, McNurlan, MA, Hulter, HN, et al., 1995, Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans, J. Clin. Invest. 95: 39-45; Farwell, WR, Taylor, EN, 2010, Serum anion gap, bicarbonate and biomarkers of inflammation in healthy individuals in a national survey, CMAJ 182:137-141). 현성 대사성 산증은 추정 사구체 여과율이 $30 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ 미만인 경우에 환자의 큰 비율에서 존재한다. (KDOQI bone

guidelines: American Journal of Kidney Diseases (2003) 42:S1-S201. (suppl); Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ, Serum electrolyte and acid base composition: The influence of graded degrees of chronic renal failure, Arch Intern Med139:1099-1102, 1979; Dobre M, Yang, W, Chen J, et al., Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. Am. J. Kidney Dis. 62: 670-678, 2013; Yaqoob, MM. Acidosis and progression of chronic kidney disease. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 19: 489-492, 2010).

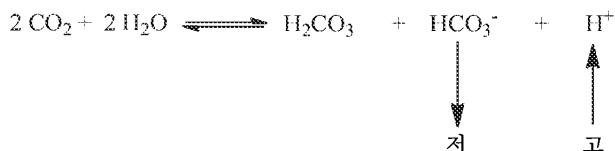
- [0004] 대사성 산증은, 병인에 관계없이, 세포외액 비카르보네이트를 낮추고, 따라서 세포외 pH를 감소시킨다. 혈청 pH와 혈청 비카르보네이트 사이의 관계는 핸더슨-하셀바흐 방정식에 의해 기재된다:
- [0005] $pH = pK' + \log [\text{HCO}_3^-]/[(0.03 \times \text{Paco}_2)]$
- [0006] 여기서 0.03은 CO_2 에 대한 물리적 용해도 계수이고, $[\text{HCO}_3^-]$ 및 PaCO_2 는 각각 비카르보네이트의 농도 및 이산화탄소의 분압이다.
- [0007] 대사성 산증을 정의하는데 사용될 수 있는 여러 실험실 시험이 존재한다. 시험은 근본적으로 정맥 또는 동맥 혈액을 비롯한 다양한 생물학적 샘플에서 비카르보네이트 (HCO_3^-) 또는 양성자 (H^+) 농도를 측정한다.
- [0008] 산증의 결정을 위한 가장 유용한 측정은 정맥 혈장 비카르보네이트 (또는 총 이산화탄소 [tCO_2]), 혈청 전해질 Cl^- , K^+ , 및 Na^+ 의 측정, 및 음이온 캡의 결정에 의존한다. 임상 실험실에서, 정맥 혈장 또는 혈청 전해질의 측정은 tCO_2 의 추정을 포함한다. 이러한 측정은 순환 CO_2 의 합계 [즉, 비카르보네이트 (HCO_3^-), 탄산 (H_2CO_3) 및 용존 CO_2 ($0.03 \times \text{Pco}_2$)로 나타내어지는 총 CO_2]를 반영한다. tCO_2 는 또한 단순화되고 표준화된 핸더슨-하셀바흐 방정식 형태: $\text{tCO}_2 = \text{HCO}_3^- + 0.03 \text{ PCO}_2$ 를 사용하는 것에 의해 HCO_3^- 와 관련될 수 있으며, 여기서 PCO_2 는 CO_2 의 측정된 분압이다. HCO_3^- 농도는 tCO_2 의 90% 초과이고, 소량의 H_2CO_3 이 존재하기 때문에, 정맥 tCO_2 는 종종 혈액 중 정맥 HCO_3^- 농도의 합리적인 근사치로서 사용된다. 특히 만성 신장 질환 동안, 비정상적 혈장 HCO_3^- 값 $<24-26 \text{ mEq/L}$ 은 일반적으로 대사성 산증을 나타낸다.
- [0009] 혈청 Cl^- 농도에서의 변화는, 특히 이것이 혈청 Na^+ 농도에서의 변화와 불균등한 경우에 가능한 산-염기 장애에 대한 추가의 통찰을 제공할 수 있다. 이것이 발생한 경우에, 혈청 Cl^- 농도에서의 변화는 전형적으로 혈청 비카르보네이트에서의 상호 변화와 연관된다. 따라서, 정상 음이온 캡을 갖는 대사성 산증에서, 혈청 비카르보네이트가 $<24-26 \text{ mEq/L}$ 로 감소됨에 따라 혈청 Cl^- 는 $>105 \text{ mEq/L}$ 로 증가된다.
- [0010] 음이온 캡의 계산 [$\text{혈청 } \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ 로 정의됨]은 대사성 산증의 진단의 중요한 측면이다. 대사성 산증은 정상 또는 상승된 음이온 캡으로 존재할 수 있다. 그러나, 상승된 음이온 캡은 통상적으로 혈청 HCO_3^- 에서의 변화와 관계없이 대사성 산증의 존재를 의미한다. 20 mEq/L 초과의 음이온 캡 (정상 음이온 캡은 8 내지 12 mEq/L 임)은 대사성 산증의 전형적 특징이다.
- [0011] 동맥 혈액 기체는 산-염기 장애의 유형을 식별하고 혼합 교란이 존재하는지 여부를 결정하는데 사용된다. 일반적으로, 동맥 혈액 기체 측정의 결과는 병력, 신체 검사 및 상기 열거된 상용 실험실 데이터와 조화되어야 한다. 동맥 혈액 기체는 동맥 이산화탄소압 (P_aCO_2), 산도 (pH), 및 산소압 (P_aO_2)을 측정한다. HCO_3^- 농도는 pH 및 Paco_2 로부터 계산된다. 대사성 산증의 특징은 pH <7.35 , $\text{P}_a\text{CO}_2 < 35 \text{ mm Hg}$ 및 $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/L}$ 이다. P_aO_2 의 값 (정상 80-95 mmHg)은 대사성 산증을 진단내리는 데 사용되지 않지만, 원인을 결정하는데 도움이 될 수 있다. 산-염기 교란은 먼저 호흡성 또는 대사성으로 분류된다. 호흡 교란은 CO_2 의 비정상적 폐 제거에 의해 유발되는 것으로, 세포외액 중에서 CO_2 (이산화탄소)의 과다 (산증) 또는 결핍 (알칼리증)을 생성한다. 호흡 산-염기 장애에서, 혈청 비카르보네이트 (HCO_3^-)에서의 변화는 처음에 Pco_2 에서의 변화의 직접 결과로, Pco_2 에서의

더 큰 증가는 HCO_3^- 에서의 증가를 야기한다. (Adrogue HJ, Madias NE, 2003, Respiratory acidosis, respiratory alkalosis, and mixed disorders, in Johnson RJ, Feehally J (eds): Comprehensive Clinical Nephrology. London, CV Mosby, pp. 167-182). 대사 교란은 세포외액 중에서 비휘발성 산 또는 염기의 과다 섭취, 또는 그의 대사적 생산 또는 손실에 의해 유발된 것이다. 이들 변화는 혈액 중 비카르보네이트 음이온 (HCO_3^-)의 농도에서의 변화에 의해 반영되고; 이러한 경우에 적응은 완충 (즉시), 호흡 (수일 내지 수시간) 및 신장 (수일) 대사 둘 다를 수반한다. (DuBose TD, MacDonald GA: renal tubular acidosis, 2002, in DuBose TD, Hamm LL (eds): Acid-base and electrolyte disorders: A companion to Brenner's and Rector's the Kidney, Philadelphia, WB Saunders, pp. 189-206).

혈액 중 전체적인 수소 이온 농도는 2종의 양, 혈청 HCO_3^- 함량 (신장에 의해 조절됨) 및 P_{CO_2} 함량 (폐에 의해 조절됨)의 비에 의해 정의되고, 하기와 같이 표현된다:

$$[\text{H}^+] \propto (\text{P}_{\text{CO}_2}/[\text{HCO}_3^-])$$

전체적인 수소 이온 농도에서의 증가의 결과는 주요 세포외 완충제, 비카르보네이트에서의 저하이다. 정상 혈액 pH는, 42 내지 38 nmol/L의 수소 이온 (H^+) 농도에 상응하는 7.38 내지 7.42이다 (Goldberg M: Approach to Acid-Base Disorders. 2005. In Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 104-109.). 비카르보네이트 (HCO_3^-)는 체내 pH 교란에 대해 완충시키는 작용을 하는 음이온이고, 혈장 비카르보네이트의 정상 수준은 22-26 mEq/L 범위이다 (Szerlip HM: Metabolic Acidosis, 2005, in Greenberg A, Cheung AK (eds) Primer on Kidney Diseases, National Kidney Foundation, Philadelphia, Elsevier-Saunders, pp. 74-89.). 산증은 혈액 pH의 감소를 유발하는 과정이고 (산혈증), 수소 이온 (H^+)의 축적 및 비카르보네이트 이온 (HCO_3^-)에 의한 그의 결과적 완충을 반영하며, 이는 혈청 비카르보네이트의 감소를 야기한다. 대사성 산증은 하기와 같이 나타내어질 수 있다:



(Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35:S1-140). 이러한 균형 방정식을 사용하면, 1개의 HCO_3^- 의 손실은 1개의 H^+ 의 첨가에 해당하고, 반대로 1개의 HCO_3^- 의 획득은 1개의 H^+ 의 손실에 해당한다. 따라서, 혈액 pH에서의 변화, 특히 H^+ 의 증가 (더 낮은 pH, 산증)는 혈청 HCO_3^- 를 증가시킴으로써, 또는 동등하게, 혈청 H^+ 를 감소시킴으로써 교정될 수 있다.

세포의 pH를 정상 범위 내로 유지시키기 위해, 매일 생산된 산은 신체로부터 배설되어야 한다. 신체에서의 산 생산은 식이 탄수화물, 지방 및 아미노산의 대사로 인한 것이다. 이들 대사 기질의 완전한 산화는 물 및 CO_2 를 생산한다. 이러한 산화에 의해 생성된 이산화탄소 (~20,000 mmol/일)는 폐에 의해 효율적으로 호기되고, 산-염기 균형의 휘발성 산 성분을 대표한다.

대조적으로, 비휘발성 산 (~50-100 mEq/일)이 술페이트- 및 포스페이트-함유 아미노산 및 핵산의 대사에 의해 생산된다. 추가의 비휘발성 산 (락트산, 부티르산, 아세트산, 다른 유기 산)이 지방 및 탄수화물의 불완전 산화로부터, 및 결장에서의 탄수화물 대사로부터 발생하고, 여기서 결장 내강에 상주하는 박테리아는 기질을 소형 유기 산으로 전환시키고, 이는 이어서 혈류 내로 흡수된다. 산증에 대한 단쇄 지방산의 영향은 예를 들어 장췌 지방산으로의 동화작용, 또는 물 및 CO_2 로의 이화작용에 의해 어느 정도 최소화된다.

신장은 2가지 메카니즘: 여과된 HCO_3^- 을 재활용하여 전체적인 비카르보네이트 고갈을 예방하고, 소변 내 비휘발

성 산의 제거를 통해 혈액 중 pH 균형을 유지시킨다. 둘 다의 메카니즘은 비카르보네이트 고갈 및 산증을 예방하는데 필요하다.

[0020] 제1 메카니즘에서, 신장은 사구체에 의해 여과된 HCO_3^- 를 재활용한다. 이러한 재활용은 근위 세관에서 발생하고, 재활용된 HCO_3^- 는 ~4500 mEq/일에 달한다. 이러한 메카니즘은 HCO_3^- 가 소변 내에서 손실되는 것을 예방하여, 대사성 산증을 예방한다. 제2 메카니즘에서, 신장은 단백질, 지방 및 탄수화물의 대사 및 산화를 통한 매일의 비휘발성 산 생산과 동등한 정도로 충분한 H^+ 를 제거한다. 이러한 산 부하의 제거는 H^+ 이온의 농동 분비 및 암모니아생성을 포함하는, 신장에서의 2개의 별개의 경로에 의해 달성된다. 이들 2가지 상호연결된 과정의 순 결과는 정상 대사에 의해 생성된 비휘발성 산의 50-100 mEq/일의 제거이다.

[0021] 따라서, 정상 신기능은 산-염기 균형을 유지하기 위해 필요하다. 만성 신장 질환 동안, HCO_3^- 의 여과 및 재활용은 암모니아의 생성 및 분비에 따라 손상된다. 이를 결핍은 만성 대사성 산증으로 신속하게 이어지고, 이는 그 자체가 말기 신질환의 강력한 선형징후이다. 대사로부터의 계속적인 산 생산으로, 산 제거의 감소는 $\text{H}^+/\text{HCO}_3^-$ 균형을 교란시켜 혈액 pH가 정상 값 pH = 7.38-7.42 미만으로 하락되게 할 것이다.

[0022] 알칼리 요법에 의한 대사성 산증의 치료는 통상적으로 혈장 pH를 7.20 초과로 상승 및 유지시키는 것으로 나타난다. 중탄산나트륨 (NaHCO_3)은 대사성 산증을 교정하기 위해 가장 통상적으로 사용되는 작용제이다. NaHCO_3 은 혈청 HCO_3^- 수준을 충분히 상승시켜 pH를 7.20 초과로 증가시키기 위해 정맥내 투여될 수 있다. 추가의 교정은 개개의 상황에 의존하고, 기저 과정이 치료가능한지 또는 환자가 무증상인지 여부가 나타내어지지 않을 수 있다. 이는 특히 특정 형태의 대사성 산증에서 그러하다. 예를 들어, 유기 산, 락트산 및 케톤의 축적에 속발성인 높은-음이온 캡 (AG) 산증에서, 동족 음이온은 결국 HCO_3^- 로 대사된다. 기저 장애가 치료되는 경우에 혈청 pH는 교정되고; 따라서, 이들 환자에서 알칼리를 제공하여 pH가 7.20을 훨씬 초과하여 상승된 경우에, 정상 범위 ($> 26 \text{ mEq/L}$)를 초과하는 비카르보네이트에서의 증가를 예방하기 위해 주의를 기울여야 한다.

[0023] 시트레이트는 간에 의해 대사되고 시트레이트의 각각의 물에 대해 3몰의 비카르보네이트의 형성이 유발되기 때문에, 칼륨 또는 나트륨 염으로서 경구 또는 IV로 제공되기에 적절한 알칼리 요법이다. IV 투여되는 시트르산 칼륨은 신장애의 존재 하에 조심스럽게 사용되어야 하고, 고칼륨혈증을 피하기 위해 엄밀하게 모니터링되어야 한다.

[0024] 정맥내 중탄산나트륨 (NaHCO_3) 용액은 대사성 산증이 중증인 경우에 또는 외인성 알칼리 투여없이는 교정이 일어날 가능성이 없는 경우에 투여될 수 있다. 경구 알칼리 투여는 만성 대사성 산증을 갖는 인간에서 바람직한 요법상 경로이다. 경구 요법을 위한 가장 흔한 알칼리 형태는 NaHCO_3 정제를 포함하고, 여기서 NaHCO_3 1 g은 HCO_3^- 11.9 mEq와 동등하다. 그러나, NaHCO_3 의 경구 형태는 의학적 용도로 승인되지 않았고, 정맥내 중탄산나트륨 용액의 포장 삽입물은 하기 금기, 경고 및 예방조치를 포함한다 (NDC 0409-3486-16에 대한 호스파라 (Hospira) 라벨):

[0025] 금기: 중탄산나트륨 주사, USP는 구토에 의해 또는 연속 위장 흡인으로부터 클로라이드 손실 중인 환자에서, 및 저염소혈증성 알칼리증을 생성하는 것으로 공지된 이뇨제를 제공받은 환자에서 금기된다.

[0026] 경고: 나트륨 이온을 함유하는 용액은, 조금이라도, 울혈성 심부전, 중증 신기능부전을 갖는 환자에서, 및 나트륨 저류에 의한 부종이 존재하는 임상 상태에서 매우 조심하여 사용해야 한다. 신기능이 감소된 환자에서, 나트륨 이온을 함유하는 용액의 투여는 나트륨 저류를 야기할 수 있다. 이들 용액의 정맥내 투여는 유체 및/또는 용질 과부하를 유발하여 혈청 전해질 농도의 희석, 과수화, 울혈 상태 또는 폐 부종을 야기할 수 있다.

[0027] 예방조치: [...] 비카르보네이트에 의해 제공되는 잠재적으로 많은 나트륨 부하는 울혈성 심부전 또는 다른 부종성 또는 나트륨-저류 상태를 갖는 환자, 뿐만 아니라 흡뇨 또는 무뇨를 갖는 환자에서의 중탄산나트륨의 사용에서 주의를 기울일 필요가 있다.

[0028] 산-염기 장애는 만성 신장 질환 및 심부전 환자에서 흔하다. 만성 신장 질환 (CKD)은 건강한 성인에서 생성된 수소 이온의 대략 1 mmol/kg 체중의 신장 배설을 점진적으로 손상시킨다 (Yaqoob, MM. 2010, Acidosis and

progression of chronic kidney disease, *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 19:489-492.). 체내 산 (H^+)의 축적 또는 염기 (HCO_3^-)의 고갈로부터 야기되는 대사성 산증은, 특히 사구체 여과율 (GFR, 신기능의 척도)이 $30 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ 미만으로 하락한 CKD를 갖는 환자의 흔한 합병증이다. 대사성 산증은 단백질 및 근육 대사, 골 전환 및 신장 콜이영양증의 발생에 매우 장기간의 효과를 갖는다. 또한, 대사성 산증은 다양한 주변분비 및 내분비 기능에 영향을 미쳐, 다시 증가된 염증 매개체, 감소된 렙틴, 인슐린 저항성, 및 증가된 코르티코스테로이드 및 부갑상선 호르몬 생산과 같은 장기간의 결과를 가져온다 (Mitch WE, 1997, Influence of metabolic acidosis on nutrition, *Am. J. Kidney Dis.* 29:46-48.). CKD 환자에서 지속적 대사성 산증의 순 효과는 골 및 근육 질량의 손실, 음의 질소 균형, 및 호르몬 및 세포 이상으로 인한 만성 심부전의 가속이다 (De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al., 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status, *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 2075-2084). 반대로, CKD 환자에서 알칼리 요법과 관련한 잠재적 관심사는 나트륨 섭취와 연관된 세포외액 부피의 팽창을 포함하며, 이는 고혈압의 발생 또는 악화, 혈관 석회화의 촉진, 및 기존 심부전의 대상부전을 야기한다. 중간 정도의 CKD 환자 (정상의 20-25%의 GFR)는 먼저 여과된 비카르보네이트의 재활용 및 양성자 및 암모늄 양이온의 배설 불능으로 인한, 정상 음이온 캡을 갖는 과염소혈증 산증이 발생한다. 이들이 CKD의 진행 병기로 진전됨에 따라, 배설되지 않은 양성자와 연관된 음이온을 배설하는 신장 능력의 계속적 열화를 반영하여 음이온 캡이 증가된다. 이들 환자에서 혈청 비카르보네이트는, 대략 20 mmol/L 의 최대 상승 음이온 캡을 가지며 드물게는 15 mmol/L 미만으로 내려간다. CKD에서 축적된 비-대사 가능한 음이온은 골로부터의 알칼리 염에 의해 완충된다 (Lemann J Jr, Bushinsky DA, Hamm LL Bone buffering of acid and base in humans. *Am. J. Physiol Renal Physiol.* 2003 Nov, 285(5):F811-32).

[0029]

만성 신장 질환을 갖는 환자의 대부분은 기저 당뇨병 (당뇨병성 신병증) 및 고혈압을 가지며, 이는 신기능의 열화로 이어진다. 고혈압을 갖는 거의 모든 환자에서 높은 나트륨 섭취는 고혈압을 악화시킬 것이다. 따라서, 신장, 심부전, 당뇨병 및 고혈압 가이드라인은 이들 환자에서 나트륨 섭취를 1일에 1.5 g 또는 65 mEq 미만으로 엄격하게 제한한다 (HFSA 2010 guidelines, Lindenfeld 2010, *J Cardiac Failure* V16 No 6 P475). 만성 항고혈압 요법은 종종 나트륨 배설을 유도하거나 (이뇨제) 또는 나트륨 및 물을 배설하도록 신장 기능을 변형시킨다 (예컨대, 예를 들어, 레닌 양자오텐신 알도스테론 시스템 억제 "RAASi" 약물). 그러나, 신장 기능이 열화됨에 따라, 세관의 반응 불능으로 인해 이뇨제는 덜 효과적이게 된다. RAASi 약물은 신장 칼륨 배설을 억제하기 때문에 생명을 위협하는 고칼륨혈증을 유발한다. 추가의 나트륨 부하를 고려하면, 총 1일 권고 나트륨 섭취를 종종 초과하는 나트륨-함유 염기의 양으로 대사성 산증 환자를 만성 치료하는 것은 합리적인 실시가 아니다. 따라서, 경구 중탄산나트륨은 이들 당뇨병성 신병증 환자에서 통상적으로 만성 처방되지 않는다. 중탄산칼륨은 또한, CKD를 갖는 환자가 용이하게 칼륨을 배설하지 못하여 중증 고칼륨혈증으로 이어지기 때문에 허용되지 않는다.

[0030]

이들 결점에도 불구하고, 경구 중탄산나트륨의 역할은 비-고혈압 CKD 환자의 소규모 하위집단에서 연구되어 왔다. 신장 연구 국민 대화의 일부로서, 알칼리 요법은 CKD의 진행을 느리게 할 뿐만 아니라, 대사성 산증을 교정하는 잠재력을 갖는 것으로서 확인되었다. 40세 이후 사구체 여과율 (GFR)에서의 매년 연령-관련 저하는 정상 개체에서 $0.75-1.0 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ 이다. 신속한 진행을 갖는 CKD 환자에서, 매년 $>4 \text{ ml/min}/1.73\text{m}^2$ 의 보다 가파른 저하를 관찰할 수 있다.

[0031]

한 결과 연구에서, 드 브리토-아슈urst(De Brito-Ashurst) 등은 비카르보네이트 보충이 CKD에서 신기능을 보존한다는 것을 제시하였다 (De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, et al., 2009, Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status, *J. Am. Soc. Nephrol.* 20: 2075-2084). 상기 연구는 CKD를 갖고 (1.73 m^2 당 크레아티닌 클리어런스 [CrCl] 15 내지 30 ml/min) 혈청 비카르보네이트가 16 내지 20 mmol/L 인 134명의 성인 환자를 2년 동안의 경구 중탄산나트륨 보충 또는 표준 치료로 무작위 할당하였다. 이 연구에서 비카르보네이트의 평균 용량은 $1.82 \text{ g}/\text{일}$, 이는 1일에 22 mEq 의 비카르보네이트를 제공한다. 1차 종점은 CrCl 저하 속도, CrCl 의 신속한 저하 ($1.73 \text{ m}^2/\text{yr}$ 당 $>3\text{ml/min}$) 및 말기 신질환 ("ESRD") ($\text{CrCl} <10 \text{ ml/min}$)을 갖는 환자의 비율이었다. 대조군과 비교하여, CrCl 의 저하는 비카르보네이트 보충에 의해 더 느려졌다 (비카르보네이트를 제공받은 환자의 경우에 1.73 m^2 당 1.88 ml/min 의 감소 대 대조군의 경우에 1.73 m^2 당 5.93 ml/min 의 감소; $P < 0.0001$). 비카르보네이트로 보충된 환자는 신속한 진행을 유의하게 덜 겪을 가능성이 있었다 (9% 대 45%; 상대 위험 0.15; 95% 신뢰 구간 0.06 내지 0.40; $P < 0.0001$). 유사하

계, 비카르보네이트로 보충된 더 적은 환자에서 ESRD가 발생하였다 (6.5% 대 33%; 상대 위험 0.13; 95% 신뢰 구간 0.04 내지 0.40; $P < 0.001$).

[0032] 고인산혈증은 CKD를 갖는 환자, 특히 진행성 또는 말기 신질환을 갖는 환자에서 흔한 동반질환이다. 세벨라마 히드로클로라이드는 혈청 포스페이트 농도를 감소시키는 통상적으로 사용되는 이온-교환 수지이다. 그러나, 이러한 작용제의 보고된 결점은 소장에서 포스페이트 결합 과정에서 HCl의 순 흡수로 인한 대사성 산증을 분명하게 포함한다. 혈액투석 또는 복막 투석을 받은 CKD 및 고인산혈증을 갖는 환자에서의 여러 연구는 세벨라마 히드로클로라이드의 사용에 의한 혈청 비카르보네이트 농도에서의 감소를 발견하였다 (Brezina, 2004 Kidney Int. V66 S90 (2004) S39-S45; Fan, 2009 Nephrol Dial Transplant (2009) 24:3794).

발명의 내용

[0033] 따라서, 본 발명의 다양한 측면 중에서, 인간을 비롯한 동물을 치료하기 위한 조성물 및 치료 방법, 및 이러한 조성물을 제조하는 방법이 주목될 수 있다. 조성물은 가교 아민 중합체를 포함하고, 예를 들어, 위장관으로부터 양성자 및/또는 클로라이드 이온의 제거가 생리학적 이익을 제공하는 질환 또는 다른 대사 상태를 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 중합체는 인간을 비롯한 동물에서 산-염기 관련 질환을 조절하는데 사용될 수 있다. 한 이러한 실시양태에서, 본원에 기재된 중합체는 인간을 비롯한 동물에서 혈청 비카르보네이트 농도 및 혈액 pH를 정상화하는데 사용될 수 있다. 추가의 예로서, 본원에 기재된 중합체는 산증의 치료에 사용될 수 있다. 이러한 불균형을 기재하고 있는 여러 별개의 생리학적 상태가 존재하고, 그 각각은 HCl에 결합하고 이를 제거하는 중합체에 의해 치료될 수 있다.

[0034] 산의 순 획득으로 인한 대사성 산증은 내인성 수소 이온 생산을 증가시키는 과정, 예컨대 케톤산증, L-락트산증, D-락트산증 및 살리실레이트 중독을 포함한다. 메탄올, 에틸렌 글리콜 및 파라알데히드와 같은 섭취된 독소의 대사도 또한 수소 이온 농도를 증가시킬 수 있다. 요독성 산증 및 원위 (제I형) 신세관성 산증에서와 같은 수소 이온의 감소된 신장 배설은 대사성 산증을 야기하는 체내 산의 순 획득의 또 다른 원인이다. 비카르보네이트의 손실로 인한 대사성 산증은 근위 (제II형) 신세관성 산증의 특징이다. 또한, 급성 또는 만성 설사에서 비카르보네이트의 위장 손실도 또한 대사성 산증을 야기한다. 원발성 또는 속발성 저알도스테론증은 고칼륨혈증 및 대사성 산증을 유발하는 공통 장애이고, 제IV형 신세관성 산증 분류의 기저를 이룬다. 저레닌성 저알도스테론증은 이러한 장애의 가장 빈번하게 치면하는 종류이다.

[0035] 대사성 산증을 기재하는 또 다른 방식은 음이온 캡의 관점이다. 높은 음이온 캡 산증의 원인은 당뇨병성 케톤산증, L-락트산증, D-락트산증, 알콜성 케톤산증, 고갈성 케톤산증, 진행성 신부전 (CKD 병기 4 - 5) 연관 요독성 산증, 살리실레이트 중독, 및 메탄올, 에틸렌, 프로필렌 글리콜 및 파라알데히드를 포함한 섭취로 인한 선택된 독소 노출을 포함한다. 정상 음이온 캡 산증의 원인은 초기 신부전 (CKD 병기 1 - 3), 급성 또는 만성 설사로 인한 비카르보네이트의 위장 손실, 원위 (제I형) 신세관성 산증, 근위 (제II형) 신세관성 산증, 제IV형 신세관성 산증, 대용량 정맥내 유체 투여와 연관된 희석성 산증, 및 소변에서 손실된 케톤으로 인한 당뇨병성 케톤산증의 치료를 포함한다.

[0036] 락트산 산증과 관련하여, 저산소 락트산 산증은 산소 균형 및 산소 공급 사이의 불균형으로 인한 것으로, 조직 혀혈, 발작, 극한 운동, 쇼크, 심장 정지, 낮은 심장 박출량 및 울혈성 심부전, 중증 빈혈, 중증 저산소혈증 및 일산화탄소 중독, 비타민 결핍 및 폐혈증과 연관된다. 다른 유형의 락트산 산증에서, 산소 전달은 정상이지만 종종 세포 미토콘드리아 결핍의 결과로 산화성 인산화가 손상된다. 이는 선천성 대사 이상에서 또는 약물 또는 독소의 섭취로부터 흔히 관찰된다. 튜브 섭식을 위해 또는 수술 동안 판개제로서 사용되는 환원당 (예를 들어, 프룩토스, 소르비톨)은 또한 락트산 산증을 촉발시키는 대사를 야기할 수 있다.

[0037] 3가지 주요 분류의 신세관성 산증이 존재하며, 각각은 별개의 병인을 갖고 여러 하위-유형을 갖는다. 원위 (제I형) 신세관성 산증은 유전 및 계통 변화, 특히 $\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ 교환체 (AE1) 또는 H^+/ATPase 에서의 돌연변이에 의해 유발될 수 있다. 후천성 원위 (제I형) 신세관성 산증의 예는 부갑상선기능항진증, 쇼그렌 증후군, 수질성 해면 신장, 한랭글로불린혈증, 전신 홍반성 루푸스, 신장 이식 거부, 만성 세관간질성 질환, 및 암포테리신 B, 리튬, 이포스파미드, 포스카르넷, 틀루엔 및 바나듐을 비롯한 다양한 약물에의 노출을 포함한다. 고칼륨혈증 동반 원위 (제IV형) 신세관성 산증의 특별한 분류가 루푸스 신염, 폐쇄성 신병증, 겹상 적혈구성 빈혈 및 전암 결함에서 발견된다. 유전의 예는 제I형 가성저알도스테론증 및 제II형 가성저알도스테론증 (고르돈병)을 포함하고, 특정 약물 (아밀로리드, 트리암테렌, 트리메토프립 및 웬타미딘)에 대한 노출은 또한 고칼륨혈증 동반 원위 (제IV형) 신세관성 산증을 야기할 수 있다. 근위 (제II형) 신세관성 산증은 유전 또는 후천성 원인에 의해 유발될

수 있다. 유전 원인은 월슨병 및 로웨 증후군을 포함한다. 후천성 원인은 시스틴축적증, 갈락토스혈증, 다발성 골수종, 경쇄 질환, 아밀로이드증, 비타민 D 결핍, 납 및 수은 섭취, 및 이포스파미드, 시도포비르, 아미노글리코시드 및 아세타졸아미드를 비롯한 특정 약물에 대한 노출을 포함한다. 비카르보네이트 재흡수에서 단리된 결함은 근위 (제II형) 신세관성 산증의 원인일 수 있고; 이러한 결함의 예는 탄산 안히드라제 억제제, 아세타졸아미드, 토피라메이트, 술파밀론에 대한 노출 및 탄산 안히드라제 결핍을 포함한다. 조합 근위 및 원위 신세관성 산증 (제III형)은 흔치 않고, 근위 비카르보네이트 재흡수 및 원위 양성자 분비 둘 다에서의 결함에서 기인한다. 시토졸 탄산 안히드라제에 대한 유전자에서의 돌연변이는 결함 뿐만 아니라 이포스파미드를 비롯한 특정 약물을 유발할 수 있다. 고칼륨혈증 동반 제IV형 신세관성 산증은 대사성 산증의 원인이다. 이러한 유형의 산증의 배후 주요 병인은 알도스테론 결핍이고; 저알도스테론증은 원발성 부신 부전, 고령 개체에서 흔히 관찰되는 저레닌성 저알도스테론증 증후군 (제IV형 RTA), 애디슨병, 및 미네랄로코르티코이드 저항성으로 인한 제I형 가성저알도스테론증에서 기인한다. 진통제성 신병증, 만성 신우신염, 폐쇄성 신병증 및 겹상 적혈구 질환으로 인한 만성 간질성 신염도 또한 고칼륨혈증 동반 산증을 생성할 수 있다. 마지막으로, 약물, 예컨대 아밀로리드, 스피로노락톤, 트리암테伦, 트리메토프림, 헤파린 요법, NSAID, 안지오텐신 수용체 차단제 및 안지오텐신-전환 효소 억제제가 고칼륨혈증을 동반하는 대사성 산증을 유발할 수 있다.

[0038] 대사성 산증의 모든 상기 원인 및 병인은 위장관에서 HCl에 결합하고 이를 제거하도록 설계된 중합체에 의해 치료될 수 있다.

[0039] 치료 방법은 일반적으로 동물, 예컨대 인간의 위장관으로부터 양성자 및 클로라이드 이온 제거 능력을 갖는 가교 아민 중합체의 치료 유효량을 투여하는 것을 수반한다. 일반적으로, 이러한 가교 아민 중합체는 비교적 낮은 팽윤, 비교적 높은 양성자 및 클로라이드 이온 결합, 및/또는 비교적 낮은 간섭 음이온, 예컨대 포스페이트, 시트레이트, 단쇄 지방산 및 담즙산 결합 중 2개 이상의 특징을 갖는다. 하기 실시예 및 실시양태에서, 달리 나타내지 않는 한, 가교 아민 중합체는 유리 아민 형태로 사용되고, 음이온 결합을 위해 아민의 양성자화를 필요로 한다. 이에 따라 많은 검정은 음이온 결합을 보고하고, 낮은 정도의 아민 4급화의 필요 조건으로 인해, 음이온 결합은 양성자 결합의 양을 대략화하는데 추정된다. 예를 들어, 한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 하기 특징 중 적어도 2개를 보유한다: (i) 인공 위액 ("SGF") 중에서 적어도 약 5 mmol/g의 양성자-결합 능력 및 클로라이드 결합 능력; (ii) 약 5 미만의 팽윤 비; (iii) 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 각각 적어도 약 0.35:1의 클로라이드 대 포스페이트 이온 결합 비, (iv) 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 다른 음이온에 우선한 클로라이드에 대한 선택성, (v) 약 80-120 마이크로미터의 평균 입자 크기, (vi) 클로라이드 저류 검정 ("CRA", 하기 정의됨) 적용 시 결합된 HCl의 약 50% 초과의 저류, (vii) 중합체의 주요 치료 작용을 구성하는 양성자 결합을 확실하게 하기 위해 인간을 비롯한 동물에게 투여 후 4급화 아민 검정 ("QAA")에서 측정 시, 약 40% 이하의 4급화 아민 기, (viii) "SOB" 중에서 각각 적어도 약 0.35:1의 클로라이드 대 간섭 음이온 결합 비, (ix) 50 내지 170 달톤의 질소당 분자량, 및/또는 (x) 25 내지 90%의 가교체 중량 페센트 범위. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 2종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 3종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 4종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 5종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 6종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 7종의 특징을 보유한다. 추가 예로서, 한 이러한 실시양태에서 가교 아민 중합체는 본 단락에서 확인되는 특징 "(i)" 내지 "(x)" 중 적어도 8종의 특징을 보유한다.

[0040] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 가교 아민 중합체 및, 임의로 생체내에서 가교 아민 중합체의 양성자 및/또는 클로라이드 결합 특징을 유의하게 방해하지 않는 제약상 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제, 또는 그의 조합을 포함하는 제약 조성물로서 투여된다. 임의로, 제약 조성물은 또한 추가의 치료제를 포함할 수 있다.

[0041] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 각각 적어도 0.35:1의 클로라이드 대 포스페이트 이온 결합 비, 및 (ii) 약 5를 초과하지 않는 팽윤 비를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0042] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 다른 음이온에 우선한 클로라이드에 대한 선택성, 및 (ii) 약 5를 초과하지 않는 팽윤 비를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0043] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 인공 위액 중에서 적어도 5 mmol/g의 양성자-결합 능력 및 클로라이드

결합 능력; 및 (ii) 약 2를 초과하지 않는 팽윤 비를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0044] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 인공 위액 중에서 적어도 5 mmol/g의 양성자-결합 능력 및 클로라이드 결합 능력; (ii) 5 미만의 팽윤 비, 및 (iii) 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 각각 적어도 0.35:1의 클로라이드 대 포스페이트 이온 결합 비를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

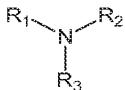
[0045] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 (i) 인공 위액 중에서 적어도 5 mmol/g의 양성자-결합 능력 및 클로라이드 결합 능력; (ii) 5 미만의 팽윤 비, 및 (iii) 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 다른 음이온에 우선한 클로라이드에 대한 선택성을 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 i) 인공 유기/무기 완충제 (SOB) 중에서 >2mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 ii) 클로라이드 저류 검정 (CRA)에서 평가 시 결합된 클로라이드의 >50% 저류를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0047] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 i) 인공 위액 (SGF) 중에서 >5mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 ii) 4급화 아민 검정 (QAA)에서 측정 시 40% 이하의 4급화 아민 기를 갖는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0049] <화학식 1>

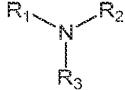


[0050]

[0051] 여기서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이고, 가교 아민 중합체는 (i) pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 5 mmol/g의 평형 양성자 결합 능력 및 적어도 5 mmol/g의 클로라이드 이온 결합 능력 및 (ii) 약 2 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는다.

[0052] 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 가교 아민 중합체를 포함한다.

[0053] <화학식 1>

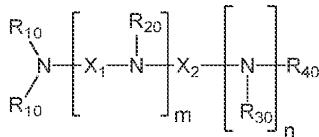


[0054]

[0055] 여기서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이고, 가교 아민 중합체는 약 5 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖고, 가교 아민 중합체는 간접 이온 완충제 중에서 37°C에서 각각 적어도 0.35:1의 클로라이드 이온 대 간접 이온의 몰비로 결합하고, 여기서 (i) 간접 이온은 포스페이트 이온이고, 간접 이온 완충제는 36mM 클로라이드 및 20mM 포스페이트의 pH 5.5의 완충 용액이거나, 또는 (ii) 간접 이온은 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트 이온이고, 간접 이온 완충제는 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액이다. 달리 말하면, 간접 이온 완충제가 36mM 클로라이드 및 20mM 포스페이트의 pH 5.5의 완충 용액인 실시양태에서 클로라이드 대 간접 이온의 비는 클로라이드 대 포스페이트 이온의 비이고, 간접 이온 완충제가 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액인 실시양태에서 클로라이드 대 간접 이온의 비는 클로라이드 이온 대 합한 (총) 양의 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트 이온의 비이다.

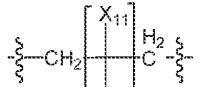
[0056] 일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2에 상응하는 아민의 중합으로부터 유래된다.

[0057] <화학식 2>



[0058]

여기서

[0060] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;[0061] R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고,[0062] X_1 은 X_2 이고,[0063] X_2 는 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;[0064] 각각의 X_{11} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록실, 아미노, 보론산 또는 할로이고;[0065] z 는 음이 아닌 수이다.

[0066] 본 개시내용의 추가 측면은 비교적 낮은 팽윤, 비교적 높은 양성자 및 클로라이드 이온 결합, 및/또는 비교적 낮은 간섭 이온으로부터의 방해의 특징 중 1종 이상을 제공하기 위해 양성자-결합 중간체를 다관능성 가교체와 가교시키는 방법이다. 양성자-결합 중간체는 예를 들어 (i) 치환 중합, (ii) 첨가 중합 또는 (iii) 중간체의 후-중합 가교에 의해 제조되는 아민 모이어티를 함유하는 올리고머 또는 중합체일 수 있다.

[0067] 다른 측면 및 특징은 부분적으로 분명해질 것이고, 부분적으로 이하에서 지적될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0068] 도 1a-1c는 경구 섭취/위로부터 (도 1a) 상부 GI 관 (도 1b)까지, 하부 GI 관/결장 (도 1c)까지 개체의 위장관을 통과할 때 중합체의 작용 메카니즘을 개략적으로 도시한 흐름도이다.

도 2는 SIB 중 본 개시내용의 중합체의 팽윤 비 대 클로라이드:포스페이트 결합 비 사이의 관계 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 약어 및 정의

[0070] 하기 정의 및 방법은 본 발명을 보다 잘 정의하고 본 발명의 실시에 있어서 통상의 기술자에게 지침이 되도록 제공된다. 달리 나타내지 않는 한, 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 통상의 용법에 따라 이해되어야 한다.

[0071] 용어 "아크릴아미드"는 구조 화학식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{NR}-*$ 를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 *는 분자의 나머지에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타내고, R은 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이다.[0072] 용어 "아크릴"은 구조 화학식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{C}(\text{O})\text{O}-*$ 를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 *는 분자의 나머지에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타낸다.

[0073] 용어 "지방족", "알리시클로" 또는 "알리시클릴"은 3 내지 8개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 기를 의미하고, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 포함한다.

[0074] 용어 "지방족"은 예를 들어 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 구체적 실시양태에서 1 내지 약 12개의 탄소 원자, 1 내지 약 10개의 탄소 원자, 1 내지 약 8개의 탄소 원자, 또는 심지어 1 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 및 비-방향족 불포화 히드로카르빌 모이어티를 나타낸다. 지방족 기는, 예를 들어 알킬 모이어티, 예컨대 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실 등 및 비

슷한 쇄 길이의 알케닐 모이어티를 포함한다.

[0075] 용어 "알칸올"은 적어도 1개의 히드록실 기로 치환되어 있는 알킬 모이어티를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 알칸올 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 포함하고 그 중 1개가 산소 원자에 부착된 "저급 알칸올" 기이다. 다른 실시양태에서, 저급 알칸올 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함한다.

[0076] 용어 "알케닐 기"는 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄소 라디칼을 포괄한다. 용어 "알케닐 기"는 접합 및 비-접합 탄소-탄소 이중 결합 또는 그의 조합을 포괄할 수 있다. 알케닐 기는, 예를 들어 이에 제한되는 것은 아니지만, 2 내지 약 20개의 탄소 원자 또는, 특정한 실시양태에서 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 포괄할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 약 4개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알케닐" 기이다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, 알릴, 비닐, 부테닐 및 4-메틸부테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알케닐 기" 및 "저급 알케닐 기"는 "시스" 또는 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로 "E" 또는 "Z" 배향을 갖는 기를 포괄한다.

[0077] 단독으로 또는 "할로알킬 기", "아미노알킬 기" 및 "알킬아미노 기"와 같은 다른 용어 내에서 사용된 용어 "알킬 기"는, 예를 들어 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 또는 구체적 실시양태에서 1 내지 약 12개의 탄소 원자를 갖는 포화 선형 또는 분지형 탄소 라디칼을 포괄한다. 다른 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 갖는 "저급 알킬" 기이다. 이러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소-아밀, 헥실 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 보다 구체적인 실시양태에서, 저급 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0078] 용어 "알킬아미노 기"는 아미노 기의 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 직접적으로 부착된 아미노 기를 지칭하며, 여기서 알킬아미노 기의 질소 원자는 1 또는 2개의 알킬 기에 의해 치환된다. 일부 실시양태에서, 알킬아미노 기는 질소 원자에 부착된, 1 내지 6개의 탄소 원자의 1 또는 2개의 알킬 기를 갖는 "저급 알킬아미노" 기이다. 다른 실시양태에서, 저급 알킬아미노 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 적합한 "알킬아미노" 기는 모노 또는 디알킬아미노, 예컨대 N-메틸아미노, N-에틸아미노, N,N-디메틸아미노, N,N-디에틸아미노, 펜타메틸렌아민 등일 수 있다.

[0079] 용어 "알릴"은 구조 화학식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ *를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 *는 분자의 나머지에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타내고, 부착 지점은 헤테로원자 또는 방향족 모이어티이다.

[0080] 용어 "알릴아민"은 구조 화학식 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{N}(\text{X}_8)(\text{X}_9)$ 를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 X_8 및 X_9 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이거나, 또는 X_8 및 X_9 는 함께, 각각 이러한 용어와 관련하여 정의된 바와 같이 전형적으로 고리 내에 3 내지 8개의 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 지환족, 아릴 또는 헤테로시클릭 모이어티를 형성한다.

[0081] 단독으로 또는 또 다른 기의 일부로서 사용되는 용어 "아민" 또는 "아미노"는 화학식 $-\text{N}(\text{X}_8)(\text{X}_9)$ 의 기를 나타내며, 여기서 X_8 및 X_9 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭이나, X_8 및 X_9 는 함께, 각각 이러한 용어와 관련하여 정의된 바와 같이 전형적으로 고리 내에 3 내지 8개의 원자를 갖는 치환 또는 비치환된 지환족, 아릴 또는 헤테로시클릭 모이어티를 형성한다.

[0082] 용어 "아미노알킬 기"는 1 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖고 그 중 어느 하나가 1개 이상의 아미노 기로 치환될 수 있는 선형 또는 분지형 알킬 기를 포괄하며, 이는 아민 기(들)의 질소 원자 이외의 원자를 통해 분자의 나머지에 직접적으로 부착된다. 일부 실시양태에서, 아미노알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1개 이상의 아미노 기를 갖는 "저급 아미노알킬" 기이다. 이러한 기의 예는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노프로필, 아미노부틸 및 아미노헥실을 포함한다.

[0083] 용어 "방향족 기" 또는 "아릴 기"는 1개 이상의 고리를 갖는 방향족 기를 의미하며, 여기서 이러한 고리는 펜던트 방식으로 함께 부착될 수 있거나 또는 융합될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 방향족 기는 1, 2 또는 3개의 고리이다. 모노시클릭 방향족 기는 고리 내에 5 내지 10개의 탄소 원자, 전형적으로 5 내지 7개의 탄소 원자, 및 보다 전형적으로 5 내지 6개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 전형적인 폴리시클릭 방향족 기는 2 또는 3개의 고리를 갖는다. 2개의 고리를 갖는 폴리시클릭 방향족 기는 고리 내에 전형적으로 8 내지 12개의 탄소 원자, 바람직하게는 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다. 방향족 기의 예는 폐닐, 나프탈, 테트라히드로나프탈, 인다닐, 비페닐, 폐난트릴, 안트릴 또는 아세나프틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0084]

용어 "비드"은 형상이 실질적으로 구형인 가교 중합체를 기재하는데 사용된다.

[0085]

중합체 및 1종 이상의 이온, 즉 양이온 (예를 들어, "양성자-결합" 중합체) 및 음이온과 관련하여 본원에 사용된 용어 "결합하다"는, 일반적으로 반드시 비-공유적 방식일 필요는 없지만, 적어도 이온 부분이 중합체가 사용되는 시험관내 또는 생체내 조건 하에서 용액으로부터 또는 신체로부터 이온의 제거를 달성하기에 충분한 시간 동안 결합된 채로 유지되게 하는 충분한 회합 강도를 갖는 "이온-결합" 중합체 및/또는 이온과 회합된 경우이다.

[0086]

용어 "클로라이드 저류 검정" 또는 "CRA"는 유리 아민 시험 중합체에 의한 클로라이드 및 다른 양이온의 저류, 뿐만 아니라 유리 아민 세밸라며 및 빅살로머 대조군 중합체에 의한 저류를, 그것을 결장 내강의 전형적인 경쟁 음이온 농도에 노출시키는 것에 의해 평가하는 검정을 나타낸다. 이들 조건 하에서 중합체로부터 방출된 음이온 및 중합체에 의해 저류된 음이온이 측정된다. 저류 검정에서 제1 단계는 본원의 다른 곳에 기재된 바와 같은 특정한 유기/무기 완충제 검정 (SOB 스크린)을 수행하는 것이다. 어떠한 중합체도 함유하지 않는 블랭크 투브를 포함시키고, 저류 스크린 동안 동일한 방식으로 처리한다. 검정 투브로부터 중합체 및 SOB 매트릭스를 폐기하는 대신에, 내용물을 20 마이크로리터 세공-크기 프릿이 피팅된 고체 상 추출 (SPE) 투브로 옮긴다. 과량의 SOB 매트릭스는 SPE 투브의 하부에 음압을 적용하거나, 또는 상부에 양압을 적용하여 제거한다. SOB 검정 투브를 탈이온수로 2회 세정하고, 가능한 한 많은 중합체가 회수되는 것이 보장되도록 내용물을 SPE 투브로 옮긴다. 이어서 저류 검정 매트릭스를 SPE 투브에 첨가한다. 저류 검정 매트릭스는 pH 6.2로 조정된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 100 mM 아세트산나트륨, 5mM 인산나트륨, 15mM 술페이트를 포함한다. 잠재적 경쟁 음이온의 농도는 전형적인 결장-하부 내강 농도를 반영한다 (Wrong, O et al. [1965] Clinical Science 28, 357-375). 목적이 클로라이드 저류를 측정하는 것이기 때문에 클로라이드는 생략되고, 비카르보네이트는 물 및 CO₂로의 전환으로 인해 불안정하기 때문에 생략된다. 2.5 mg/ml의 최종 중합체 농도를 달성하기 위해 저류 완충제가 첨가된다 (SOB 검정 투브 내로의 원래 칭량 아래 어떠한 중합체의 손실도 없는 것으로 가정함). SPE 투브를 캡핑하고, 밀봉하고, 37°C에서 대략 40시간 동안 인큐베이션한다. 600 마이크로리터 샘플을 제거하고, 여과하고, 필요한 경우에 희석하고, SOB에 대해 상기 기재된 바와 같이 음이온 함량을 검정한다. 각각의 시험된 중합체에 대해, 저류 매트릭스 내의 중합체로부터 방출된 클로라이드, 시트레이트 및 타우로콜레이트는 하기 계산을 사용하여 계산한다:

$$\text{mmol 방출된 이온/g 중합체} = \frac{[[\text{이온}] \text{저류} - [\text{이온}] \text{저류블랭크}] \times \text{희석 배율}}{2.5}$$

[0087]

[0088]

여기서 [이온]저류는 48시간 인큐베이션 말미의 저류 매트릭스 내의 이온의 농도에 상응하고, [이온]저류블랭크는 블랭크 SPE 투브로부터의 저류 매트릭스 내의 특정한 이온의 값에 상응하고, 희석 배율은 필요한 경우의 희석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다. 과량의 저류 매트릭스는 SPE 투브의 하부에 음압을 적용하거나, 또는 상부에 양압을 적용하여 제거한다. SPE 칼럼을 10ml의 탈이온수로 간단히 세척하고, 과량의 물을 제거한다. 중합체에 결합된 채로 있는 이온은, 2.5 mg/ml의 최종 중합체 농도를 달성하기 위해 0.2M NaOH를 SPE 투브에 첨가하고 (SOB 검정 투브 내로의 원래 칭량 아래 어떠한 중합체의 손실도 없는 것으로 가정함) 37°C에서 16-20시간 동안 인큐베이션함으로써 용리시킨다. 600 마이크로리터 샘플을 제거하고, 여과하고, 필요한 경우에 희석하고, SOB에 대해 상기 기재된 바와 같이 음이온 함량을 검정한다. 각각의 시험된 중합체에 대해, 저류 매트릭스 내의 중합체로부터 방출된 클로라이드, 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트는 하기 계산을 사용하여 계산한다:

$$\text{mmol 방출된 이온/g 중합체} = \frac{[[\text{이온}] \text{용리} - [\text{이온}] \text{용리블랭크}] \times \text{희석 배율}}{2.5}$$

[0089]

[0090]

여기서 [이온]용리는 16-20시간 인큐베이션 말미의 0.2M NaOH 용리 매트릭스 내의 이온의 농도에 상응하고, [이온]용리블랭크는 블랭크 SPE 투브로부터의 용리 매트릭스 내의 특정한 이온의 값에 상응하고, 희석 배율은 필요한 경우의 희석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다.

[0091]

용어 "가교 밀도"는 중합체의 나머지에 대한 아민 함유 반복 유닛의 연결의 평균 개수를 나타낸다. 연결의 개수는 2, 3, 4개 및 그 초과일 수 있다. 선형, 비 가교 중합체 내의 반복 유닛은 2개의 연결을 통해 혼입된다. 불용성 젤을 형성하기 위해, 연결의 개수는 2개를 초과해야 한다. 낮은 가교 밀도 물질, 예컨대 세밸라며는 반복 유닛 사이에 평균 약 2.1개의 연결을 갖는다. 보다 가교된 시스템, 예컨대 빅살로머는 아민-함유 반복 유닛

사이에 평균 약 4.6개의 연결을 갖는다. "가교 밀도"는 사용된 출발 물질의 비를 기반으로 한 반-정량적 척도를 나타낸다. 한계는 그것이 상이한 가교 및 중합 방법은 고려하지 않는다는 사실을 포함한다. 예를 들어, 소분자 아민 시스템은 가교체가 중합체 백본을 형성하기 위한 단량체로서의 역할을 또한 하기 때문에 보다 많은 양의 가교체를 필요로 하는 반면에, 라디칼 중합의 경우에 중합체 쇄는 가교 반응과 독립적으로 형성된다. 이는 라디칼 중합 가교 물질과 비교하여 치환 중합/소분자 아민에 대한 이러한 정의 하에서 내재적으로 보다 높은 가교 밀도로 이어질 수 있다.

[0092] 단독으로 또는 다른 용어 내에서 사용된 용어 "가교체"는 화학식 1에 기재된 바와 같은 임의의 기재된 단량체 또는 무한 중합체 네트워크와 1회를 초과하여 반응할 수 있는 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌, 선형 또는 분지형 분자를 포함한다. 가교체 내의 반응성 기는 알킬 할라이드, 에폭시드, 포스젠, 무수물, 카르바메이트, 카르보네이트, 이소시아네이트, 티오이소시아네이트, 에스테르, 활성화 에스테르, 카르복실산 및 유도체, 술포네이트 및 유도체, 아실 할라이드, 아지리딘, 알파-불포화 카르보닐, 케톤, 알데히드, 웬타플루오로알릴 기, 비닐, 알릴, 아크릴레이트, 메타크릴레이트, 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 스티렌, 아크릴로니트릴 및 그의 조합을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 한 예시적 실시양태에서, 가교체의 반응성 기는 알킬 할라이드, 에폭시드, 무수물, 이소시아네이트, 알릴, 비닐, 아크릴아미드 및 그의 조합을 포함할 것이다. 한 이러한 실시양태에서, 가교체의 반응성 기는 알킬 할라이드, 에폭시드 또는 알릴일 것이다.

[0093] 용어 "디알릴아민"은 2개의 알릴 기를 갖는 아미노 모이어티를 나타낸다.

[0094] 용어 "에테르계"는 구조 화학식 $-\text{H}_x\text{C}-\text{O}-\text{CH}_x-$ 에 도시된 바와 같이 2개의 개별 탄소 원자에 결합된 산소를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 *는 모이어티의 나머지에 대한 부착 지점을 나타내고, x는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이다.

[0095] 용어 "겔"은 불규칙한 형상을 갖는 가교 중합체를 기재하는데 사용된다.

[0096] 용어 "할로"는 할로겐, 예컨대 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘 원자를 의미한다.

[0097] 용어 "할로알킬 기"는 알킬 탄소 원자 중 어느 하나 이상이 상기 정의된 바와 같은 할로로 치환된 기를 포함한다. 구체적으로 모노할로알킬, 디할로알킬, 및 퍼할로알킬을 비롯한 폴리할로알킬 기가 포함된다. 모노할로알킬 기는, 예를 들어 기 내에 아이오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로 원자를 가질 수 있다. 디할로 및 폴리할로알킬 기는 2개 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. "저급 할로알킬 기"는 1-6개의 탄소 원자를 갖는 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 저급 할로알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 할로알킬 기의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 웬타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다.

[0098] 용어 "헤테로지방족"은 1개 이상의 헤테로원자, 예컨대 할로겐, 산소, 질소, 황, 인 또는 붕소를 함유하는, 포화 또는 불포화 (그러나 방향족은 아님)일 수 있는 1 내지 25개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 1 내지 10개의 탄소 원자, 가장 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 원자, 및 일부 실시양태에서 1 내지 4개의 탄소 원자의 쇄를 기재한다. 헤테로원자는 원자의 쇄에 부착된 웬던트 (또는 측) 기의 일부일 수 있거나 (예를 들어, $-\text{CH}(\text{OH})-$ $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$, 여기서 탄소 원자는 원자의 쇄의 구성원임), 또는 쇄 원자 중 하나일 수 있다 (예를 들어, $-\text{ROR}-$ 또는 $-\text{RNHR}-$, 여기서 각각의 R은 지방족임). 헤테로지방족은 헤테로알킬 및 헤테로시클로를 포함하지만, 헤테로아릴을 포함하지 않는다.

[0099] 용어 "헤테로알킬"은 완전 포화 헤테로지방족 모이어티를 기재한다.

[0100] 용어 "헤테로아릴"은, 달리 언급되지 않는 한, 1개 이상 (한 실시양태에서, 1, 2, 또는 3개)의 고리 원자가 N, O, 또는 S로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지 고리 원자는 탄소인, 5 내지 10개의 고리 원자의 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 라디칼을 의미한다. 대표적인 예는 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 푸라닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 본원에 정의된 용어 "헤테로아릴" 및 "아릴"은 상호 배타적이다. "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴 라디칼을 의미한다.

[0101] 용어 "헤테로원자"는 탄소 및 수소 이외의 원자를 의미한다. 전형적으로 헤테로원자는 할로겐, 황, 인, 질소, 붕소 및 산소 원자로 이루어진 군으로부터 선택되지만 전적으로 그러한 것은 아니다. 1개 초과의 헤테로원자를 함유하는 기는 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있다.

- [0102] 용어 "헵테로시클로", "헵테로시클릭" 또는 "헵테로시클릴"은 1 또는 2개의 고리 원자가 헵테로원자, 예컨대 N, O, B, P 및 S(0)_n이고, 여기서 n은 0 내지 2의 정수이고, 나머지 고리 원자는 탄소인, 4 내지 8개의 고리 원자의 포화 또는 불포화 기를 의미한다. 추가로 헵테로시클릴 고리 내의 1 또는 2개의 고리 탄소 원자는 임의로 -C(0)- 기에 의해 대체될 수 있다. 보다 구체적으로 용어 헵테로시클릴은 피롤리디노, 피페리디노, 호모피페리디노, 2-옥소피롤리디닐, 2-옥소피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지노, 테트라하이드로-피라닐, 티오모르폴리노 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 헵테로시클릴 고리가 불포화인 경우에, 이는 1 또는 2개의 고리 이중 결합을 함유할 수 있고, 단 고리는 방향족이 아니다. 헵테로시클릴 기가 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 경우에, 이는 또한 헵테로시클로아미노로서 본원에서 언급되고, 헵테로시클릴 기의 하위세트이다.
- [0103] 용어 "탄화수소 기" 또는 "히드로카르빌 기"는 1 내지 25개의 탄소 원자, 전형적으로 1 내지 12개의 탄소 원자, 보다 전형적으로 1 내지 10개의 탄소 원자, 가장 전형적으로 1 내지 8개의 탄소 원자의 쇄를 의미한다. 탄화수소 기는 선형 또는 분지형 쇄 구조를 가질 수 있다. 전형적인 탄화수소 기는 1 또는 2개의 분지, 전형적으로 1 개의 분지를 갖는다. 전형적으로, 탄화수소 기는 포화된다. 불포화 탄화수소 기는 1개 이상의 이중 결합, 1개 이상의 삼중 결합, 또는 그의 조합을 가질 수 있다. 전형적인 불포화 탄화수소 기는 1 또는 2개의 이중 결합 또는 1개의 삼중 결합을 갖고; 보다 전형적으로 불포화 탄화수소 기는 1개의 이중 결합을 갖는다.
- [0104] "개시제"는 중합을 개시시키는 시약을 기재하는데 사용되는 용어이다.
- [0105] 용어 "질소당 분자량" 또는 "MW/N"은 질소 원자당 계산된 중합체 내의 분자량을 나타낸다. 이는 가교 중합체 내의 존재하는 1개의 아민 관능기에 대한 평균 분자량을 나타낸다. 이는 중합체 샘플의 질량을 샘플 내에 존재하는 질소의 몰로 나눔으로써 계산된다. "MW/N"은 이론적 능력의 역수이고, 계산은 공급 비를 기초로 가교체 및 단량체의 완전한 반응을 가정하여 행한다. 질소당 분자량이 더 낮을 수록 가교 중합체의 이론적 능력은 더 높다.
- [0106] "임의적인" 또는 "임의로"는 후속 기재된 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 필수적인 것은 아니고, 기재내용이 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 발생하지 않은 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "알킬 기로 임의로 치환된 헵테로시클릴 기"는 알킬이 존재할 수 있지만 필수적인 것은 아니고, 기재내용은 헵테로시클릴기가 알킬 기로 치환된 실시양태 및 헵테로시클릴기가 알킬 기로 치환되지 않은 실시양태를 포함한다는 것을 의미한다.
- [0107] 담체, 희석제 또는 부형제와 관련하여 사용된 "제약상 허용되는"은 일반적으로 수의학적 용도 및/또는 인간 제약 용도로 안전하고, 비-독성이고, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌, 제약 조성물을 제조하는데 유용한 담체, 희석제 또는 부형제를 각각 의미한다.
- [0108] 용어 "후 중합 가교"는 이미 형성된 비드 또는 겔에 가교를 더 도입하여 증가된 양의 가교를 갖는 비드 또는 겔을 생성하는, 이미 형성된 비드 또는 겔에 대한 반응을 기재하는 용어이다.
- [0109] 용어 "후 중합 변형"은 반응 또는 처리가 추가의 관능기를 도입하는 것인, 이미 형성된 비드 또는 겔에 대한 변형을 기재하는 용어이다. 이러한 관능기는 이미 형성된 비드에 공유적으로 또는 비-공유적으로 연결될 수 있다.
- [0110] 용어 "4급화 아민 검정" ("QAA")은 주어진 가교 중합체 샘플 내에 존재하는 4급 아민의 양을 추정하는 방법을 기재한다. 이러한 검정은 pH 11.5에서 가교 아민 중합체의 클로라이드 결합을 측정한다. 이러한 pH에서, 1급, 2급 및 3급 아민은 실질적으로 양성자화되지 않고, 클로라이드 결합에 실질적으로 기여하지 않는다. 따라서, 이를 조건 하에 관찰된 임의의 결합은 영구적으로 하전된 4급 아민의 존재로 인한 것일 수 있다. QAA 검정에 사용되는 시험 용액은 pH 11.5의 100 mM 염화나트륨이다. 클로라이드 이온의 농도는 가교 아민 중합체의 총 결합 능력을 평가하는데 사용되는 SGF 검정에서의 농도와 유사하다. 존재하는 총 아민의 백분율로서 4급 아민 함량은 하기와 같이 계산된다:
- $$\% \text{ 4급 아민} = \frac{\text{QAA 중 결합된 클로라이드 (mmol/g)}}{\text{SGF 중 결합된 클로라이드 (mmol/g)}} \times 100$$
- [0111] QAA 검정을 수행하기 위해, 시험할 유리-아민 중합체를 10 mL의 QAA 완충제 중에서 2.5 mg/ml의 농도로 제조한다 (예를 들어 25 mg 건조 질량). 혼합물을 로티세리 혼합기 상에서 교반하면서 37°C에서 ~16시간 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 및 혼합 후에, 600 마이크로리터의 상청액을 제거하고, 800 마이크로리터, 0.45 마이크로미터 세공 크기, 96-웰 폴리 프로필렌 필터 플레이트를 사용하여 여과한다. 필터 플레이트 내에 어레이된 샘

풀 및 하부에 피팅된 수집 플레이트를 사용하여, 유닛을 1000Xg에서 1분 동안 원심분리하여 샘플을 여과한다. 수집 플레이트 내로의 여과 후에, 각각의 여과물을 적절하게 희석한 후 클로라이드 함량을 측정한다. 여과물 내의 클로라이드 함량의 분석을 위해 사용되는 IC 방법 (예를 들어 ICS-2100 이온 크로마토그래피, 써모 피셔 사이언티픽(Thermo Fisher Scientific))은 15 mM KOH 이동상, 주입 부피 5 마이크로리터, 구동 시간 3분, 세척/세정 부피 1000 마이크로리터, 및 유량 1.25 mL/min으로 이루어진다. 중합체에 결합된 클로라이드를 결정하기 위해, 하기 계산을 완성한다:

$$\text{mmol 클로라이드/g 건조 중합체로 표현된 결합 능력} = \frac{(\text{Cl 출발} - \text{Cl 평형})}{2.5}$$

[0113] 여기서 Cl출발은 QAA 중합체 중 클로라이드의 출발 농도에 상응하고, Cl평형은 시험 중합체에 노출시킨 후의 측정된 여과물 중 클로라이드의 평형 값에 상응하고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다.

[0114] "인공 위액" 또는 "SGF" 검정은 하기와 같이 위액의 내용물을 모의한 정의된 완충제를 사용하여 시험 중합체에 대해 총 클로라이드 결합 능력을 결정하는 시험을 기재하며: 인공 위액 (SGF)은 35 mM NaCl, 63 mM HCl, pH 1.2로 이루어진다. 상기 검정을 수행하기 위해, 시험할 유리-아민 중합체를 10 mL의 SGF 완충제 중에서 2.5 mg/ml의 농도로 제조한다 (25 mg 건조 질량). 혼합물을 로티세리 혼합기 상에서 교반하면서 37°C에서 밤새 ~12-16시간 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 및 혼합 후에, 중합체를 함유하는튜브를 500-1000Xg에서 2분 동안 원심분리하여 시험 샘플을 펠릿화한다. 대략 750 마이크로리터의 상청액을 제거하고, 적절한 필터, 예를 들어 0.45 마이크로미터 세공-크기 시린지 필터 또는 96-웰 2 mL 수집 플레이트 상에 피팅된 800 마이크로리터, 1 마이크로미터 세공-크기, 96-웰, 유리 필터 플레이트를 사용하여 여과한다. 후자의 배열을 사용하여, SGF 완충제 중에서 시험되는 다중 샘플을, 표준 대조군 유리 아민 세밸라며, 유리 아민 빅살로며 및 모든 검정 단계 전반에서 처리되는 블랭크 완충제를 함유하는 대조군 튜브를 포함시켜, 분석을 위해 제조할 수 있다. 필터 플레이트 내에 어레이된 샘플 및 하부에 피팅된 수집 플레이트를 사용하여, 유닛을 1000Xg에서 1분 동안 원심분리하여 샘플을 여과한다. 소형 샘플 세트의 경우에, 필터 플레이트 대신 시린지 필터를 사용하여 ~2-4 mL의 여과물을 15 mL 용기 내로 회수할 수 있다. 여과 후에, 각각의 여과물을 물로 4X 희석하고, 이온 크로마토그래피 (IC)를 통해 여과물의 클로라이드 함량을 측정한다. IC 방법 (예를 들어 디오넥스(Dionex) ICS-2100, 써모 사이언티픽)은 AS11 칼럼 및 15 mM KOH 이동상, 주입 부피 5 마이크로리터, 구동 시간 3분, 세척/세정 부피 1000 마이크로리터, 및 유량 1.25 mL/min으로 이루어진다. 중합체에 결합된 클로라이드를 결정하기 위해, 하기 계산을 완성한다:

$$\text{결합 능력} = \frac{(\text{Cl 출발} - \text{Cl 평형}) \times 4}{2.5}$$

[0115] 결합 능력은 mmol 클로라이드/g 중합체로 표현되며: 여기서 Cl출발은 SGF 완충제 중 클로라이드의 출발 농도에 상응하고, Cl평형은 시험 중합체에 노출시킨 후의 희석된 측정된 여과물 중 클로라이드의 평형 값에 상응하고, 4는 희석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다.

[0116] "인공 소장 무기 완충제" 또는 "SIB"는 선택적 특정 간접 완충제 검정 (SIB)에서 유리 아민 시험 중합체의 클로라이드 및 포스페이트 결합 능력을 결정하기 위한 시험이다. 유리 아민 시험 중합체의 클로라이드 및 포스페이트 결합 능력은, 유리 아민 세밸라며 및 빅살로며 대조군 중합체의 클로라이드 및 포스페이트 결합 능력과 함께, 하기와 같이 선택적 특정 간접 완충제 검정 (SIB)을 사용하여 결정하였으며: SIB 검정에 사용된 완충제는 pH 5.5로 완충된 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES)을 포함한다. SIB 완충제는 인간 십이지장 및 상부 위장관에 존재하는 클로라이드, 포스페이트 및 pH의 농도를 함유하고 (Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G, Van Lente F, Khandwala F, Purich E, et al. Electrolyte composition of endoscopically collected duodenal drainage fluid after synthetic porcine secretin stimulation in healthy subjects. Gastrointestinal endoscopy. 2004;60(3):351-5, Fordtran J, Locklear T. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. Digest Dis Sci. 1966;11(7):503-21), 중합체에 의한 포스페이트 결합과 비교한 클로라이드 결합의 선택성의 유효 척도이다. 검정을 수행하기 위해, 시험할 유리 아민 중합체를 10 mL의 SIB 완충제 중에서 2.5 mg/ml의 농도로 제조한다 (25 mg 건조 질량). 혼합물을 로티세리 혼합기 상에서 교반하면서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한다. 인큐베이션 및 혼합 후에, 중합체를 함유하는 튜브를 1000Xg에서 2분 동안 원심분리하여 시험 샘플을 펠릿화한다. 750 마이크로리터의 상청액을 제거하고, 96-웰 2 mL 수집 플레이트 상에 피팅된 800 마이크로리터, 1 마이크로미터

세공-크기, 96-웰, 유리 필터 플레이트를 사용하여 여과하고; 이러한 배열을 사용하여, SIB 완충제 중에서 시험되는 다중 샘플을, 표준 대조군 유리 아민 세밸라머, 유리 아민 빅살로머 및 모든 검정 단계 전반에서 처리되는 블랭크 완충제를 함유하는 대조군 투브를 포함시켜, 분석을 위해 제조할 수 있다. 필터 플레이트 내에 어레이된 샘플 및 하부에 피팅된 수집 플레이트를 사용하여, 유닛을 1000Xg에서 1분 동안 원심분리하여 샘플을 여과한다. 소형 샘플 세트의 경우에, 필터 플레이트 대신 시린지 필터 (0.45 마이크로미터)를 사용하여 ~2-4 mL의 여과물을 15 mL 바이알 내로 회수할 수 있다. 수집 플레이트 내로의 여과 후에, 각각의 여과물을 회석한 후 클로라이드 또는 포스페이트 함량을 측정한다. 클로라이드 및 포스페이트의 측정을 위해, 분석 하의 여과물을 물로 4X 회석한다. 여과물의 클로라이드 및 포스페이트 함량은 이온 크로마토그래피 (IC)를 통해 측정한다. IC 방법 (예를 들어 디오넥스 ICS-2100, 써모 사이언티픽)은 AS24A 칼럼, 45 mM KOH 이동상, 주입 부피 5 마이크로리터, 구동 시간 약 10분, 세척/세정 부피 1000 마이크로리터, 및 유량 0.3 mL/min으로 이루어진다. 중합체에 결합된 클로라이드를 결정하기 위해, 하기 계산을 완성한다:

$$\text{mmol 클로라이드/g 중합체로 표현된 결합 능력} = \frac{(\text{Cl}_{\text{출발}} - \text{Cl}_{\text{최종}}) \times 4}{2.5}$$

[0119] 여기서 $\text{Cl}_{\text{출발}}$ 은 SIB 완충제 중 클로라이드의 출발 농도에 상응하고, $\text{Cl}_{\text{최종}}$ 은 시험 중합체에 노출시킨 후의 측정된 회석된 여과물 중에서 클로라이드의 최종 값에 상응하고, 4는 회석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다. 중합체에 결합된 포스페이트를 결정하기 위해, 하기 계산을 완성한다:

$$\text{mmol 포스페이트/g 중합체로 표현된 결합 능력} = \frac{(\text{P}_{\text{출발}} - \text{P}_{\text{최종}}) \times 4}{2.5}$$

[0120] 여기서 $\text{P}_{\text{출발}}$ 은 SIB 완충제 중 포스페이트의 출발 농도에 상응하고, $\text{P}_{\text{최종}}$ 은 시험 중합체에 노출시킨 후의 측정된 회석된 여과물 중 포스페이트의 최종 값에 상응하고, 4는 회석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다.

[0121] "인공 소장 유기 및 무기 완충제" 또는 "SOB"는 위장관에서 흔히 발견되는 특정 유기 및 무기 간섭제의 존재 하에 측정되는, 클로라이드 결합 능력을 결정하기 위한 시험이다. 유리 아민 시험 중합체 및 유리 아민 세밸라머 및 빅살로머 대조군 중합체의 클로라이드 결합 능력, 뿐만 아니라 다른 음이온에 대한 결합 능력은 하기와 같이 위장관에서 흔히 발견되는 특정 유기 간섭제의 존재 하에 측정하였으며: GI 내강의 조건을 모방하기 위해, SOB 스크린을 사용하여 다른 잠재적 경쟁 음이온, 예컨대 담즙산, 지방산, 포스페이트, 아세테이트 및 시트레이트의 존재 하에 클로라이드에 노출시켰을 때 유리 아민 중합체의 클로라이드 결합 능력을 결정한다. SOB 검정을 위해 사용된 시험 완충제는 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술온산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 포함한다. 잠재적 경쟁 음이온의 농도는 GI 관의 다양한 지점에서 발견되는 전형적인 위장 내강 농도를 반영하고, pH는 십이지장 및 대장 둘 다에서 직면하는 대표적인 pH 값의 평균 값이다. 사용되는 클로라이드 농도는 SIB 스크린에서 사용되는 것과 동일하다. 검정을 수행하기 위해, 시험할 유리 아민 중합체를 액체-밀봉 스크류 캡을 갖는 16x100 mm 유리 투브 내에 정확하게 청량한다. 적절한 양의 SOB 완충제를 시험 투브에 첨가하여 2.5 mg/ml의 최종 중합체 농도를 달성한다. 혼합물을 로티세리 혼합기 상에서 교반하면서 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션 한다. 인큐베이션 및 혼합 후에, 600 마이크로리터의 상청액을 제거하고, 96-웰 유리 필터 플레이트를 사용하여 여과한다. 필터 플레이트 내에 어레이된 샘플 및 하부에 피팅된 수집 플레이트를 사용하여, 유닛을 1000Xg에서 1분 동안 원심분리하여 샘플을 여과한다. 소형 샘플 세트의 경우에, 필터 플레이트 대신 시린지 필터를 사용하여 ~2-4 mL의 여과물을 15 mL 바이알 내로 회수할 수 있다. 수집 플레이트 내로의 여과 후에, 각각의 여과물을 적절하게 회석한 후 음이온 함량을 측정한다. IC 방법 (예를 들어 디오넥스 ICS-2100, 써모 사이언티픽)은 AS24A 칼럼, 20mM에서 100mM까지의 KOH 구배, 주입 부피 5 마이크로리터, 구동 시간 약 30분, 세척/세정 부피 1000 마이크로리터, 및 유량 0.3 mL/min으로 이루어진다. 이 방법은 클로라이드, 포스페이트, 및 타우로콜레이트를 측량하는데 적합하다. 다른 적절한 방법으로 치환될 수 있다. 중합체에 결합된 이온을 결정하기 위해, 하기 계산을 완성한다:

$$\text{mmol 이온/g 중합체로 표현된 결합 능력} =$$

$$\frac{([\text{Ion}]_{\text{출발}} - [\text{Ion}]_{\text{최종}}) \times \text{회석 배율}}{2.5}$$

- [0125] 여기서 $[Ion]_{\text{출발}}$ 은 SOB 완충제 중 이온의 출발 농도에 상응하고, $[\text{이온}]_{\text{최종}}$ 은 시험 중합체에 노출시킨 후의 측정된 여과물 중 특정한 이온의 최종 값에 상응하고, 희석 배율은 희석 배율이고, 2.5는 mg/ml 단위의 중합체 농도이다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 "치환된 히드로카르빌", "치환된 알킬", "치환된 알케닐", "치환된 아릴", "치환된 헤테로시클로" 또는 "치환된 헤테로아릴"은 탄소 쇄 원자가 헤테로 원자, 예컨대 질소, 산소, 규소, 인, 붕소, 황 또는 할로겐 원자로 치환된 모이어티를 비롯하여, 탄소 및 수소 이외의 적어도 1개의 원자로 치환된 히드로카르빌, 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로시클로 또는 헤�테로아릴 모이어티를 나타낸다. 이를 치환기는 할로겐, 헤�테로시클로, 알콕시, 알켄옥시, 알킨옥시, 아릴옥시, 히드록시, 케토, 아실, 아실옥시, 니트로, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 티올, 케탈, 아세탈, 에스테르 및 에테르를 포함한다.
- [0127] "팽윤 비" 또는 간단히 "팽윤"은 중합체 분취물의 중량으로 나눈 주어진 양의 중합체에 의해 흡수된 물의 양을 기재한다. 팽윤 비는: 팽윤 = $(g \text{ 팽윤 중합체} - g \text{ 건조 중합체})/g \text{ 건조 중합체}$ 로 표현된다. 임의의 주어진 중합체에 대해 팽윤 비를 결정하는데 사용되는 방법은 하기를 포함한다:
- [0128] a. 50-100 mg의 건조 (물 함량 5 중량% 미만) 중합체를 공지된 중량 (튜브의 중량 = 중량 A)의 11 mL 밀봉가능한 시험 투브 (스크류 캡 있음)에 넣는다.
- [0129] b. 탈이온수 (10mL)를 중합체를 함유하는 투브에 첨가한다. 투브를 밀봉하고, 실온에서 16시간 동안 (밤새) 텁블링한다. 인큐베이션 후에, 투브를 3000xg에서 3분 동안 원심분리하고, 진공 흡인에 의해 상청액을 조심스럽게 제거한다. 매우 느슨한 침강물을 형성하는 중합체의 경우에, 또 다른 단계의 원심분리를 수행한다.
- [0130] c. 단계 (b) 후에, 팽윤 중합체 플러스 투브의 중량 (중량 B)을 기록한다.
- [0131] d. -40°C 에서 30분 동안 동결시킨다. 48시간 동안 동결건조시킨다. 건조된 중합체 및 시험 투브를 칭량한다 (중량 C로 기록함).
- [0132] e. 하기: $[(\text{중량 B}-\text{중량 A})-(\text{중량 C}-\text{중량 A})]/(\text{중량 C}-\text{중량 A})$ 와 같이 정의되는, 중합체 g당 흡수된 물 g을 계산한다.
- [0133] "표적 이온"은 중합체가 결합하는 이온이고, 통상적으로 중합체에 의해 결합되는 주요 이온, 또는 중합체에의 결합이 중합체의 치료 효과를 생성하는 것으로 생각되는 이온을 지칭한다 (예를 들어 HCl의 순 제거를 생성하는 양성자 및 클로라이드 결합).
- [0134] 용어 "이론적 능력"은 mmol/g 단위로 표현되는, "SGF" 검정에서 염산의 계산된, 예상 결합을 나타낸다. 이론적 능력은 단량체(들) 및 가교체(들)로부터의 아민 100%가 그의 각각의 공급 비에 기초하여 가교 중합체 내에 혼입된다는 가정을 기초로 한다. 따라서 이론적 능력은 중합체 내의 아민 관능기의 농도 (mmol/g)와 동등하다. 이론적 능력은 각각의 아민이 각각의 음이온 및 양이온에 결합하는데 이용가능하고, 형성된 아민의 유형에 대해 조정되지 않는 것으로 가정된다 (예를 들어 양성자 결합에 이용가능하지 않은 4급 아민의 능력을 차감하지 않음).
- [0135] "치료 유효량"은 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여한 경우에 질환에 대해 이러한 치료를 달성하는데 충분한 양성자-결합 가교 아민 중합체의 양을 의미한다. "치료 유효량"을 구성하는 양은 중합체, 질환의 중증도 및 치료할 포유동물의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.
- [0136] 질환을 "치료하는 것" 또는 "치료"는 (i) 질환을 억제하는 것, 즉 질환 또는 그의 임상 증상의 발생을 정지 또는 감소시키는 것; 또는 (ii) 질환을 완화시키는 것, 즉 질환 또는 그의 임상 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 질환을 억제하는 것은 예를 들어 예방을 포함할 것이다.
- [0137] 용어 "트리알릴아민"은 3개의 알릴 기를 갖는 아미노 모이어티를 나타낸다.
- [0138] 용어 "비닐"은 구조 화학식 $R_xH_yC=CH-*$ 를 갖는 모이어티를 나타내며, 여기서 *는 분자의 나머지에 대한 모이어티의 부착 지점을 나타내고, 여기서 부착 지점은 헤테로원자 또는 아릴이고, X 및 Y는 독립적으로 0, 1 또는 2로 $X+Y=2$ 이고, R은 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이다.
- [0139] 용어 "중량 퍼센트 가교체"는 가교체로부터 유도된, 중합체 샘플의 질량을 기준으로 계산된 백분율을 나타낸다. 중량 퍼센트 가교체는 중합의 공급 비를 사용하여 계산되고, 단량체 및 가교체(들)의 완전 전환을 가정한다. 가교체로 인한 질량은 반응 후의 무한 중합체 네트워크에서 분자량의 예상되는 증가와 동등하다 (예를 들어

1,3,-디클로로프로판은 113 amu이지만, 염소 원자가 이탈기로서 중합체 네트워크 내로 혼입되지 않기 때문에 DCP와의 가교 후에 중합체 네트워크에 단지 42 amu만이 첨가됨).

[0140] 본 발명의 요소 또는 그의 바람직한 실시양태(들)를 소개하는 경우에, 단수 표현 및 "상기"는 하나 이상의 요소가 존재함을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "포함하는", "비롯한" 및 "갖는"은 포괄적이고 배타적이지 않은 것으로 의도된다 (즉, 언급된 요소에 더하여 다른 요소가 존재할 수 있음).

[0141] 실시양태

[0142] 이전에 주목된 바와 같이, 본 개시내용의 다양한 측면 중에서 유리 아민 모이어티를 함유하는 비흡수, 가교 중합체를 포함하는 조성물을 사용한 치료 방법이 주목될 것이다. 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 치료 유효량 (즉, 유효 용량)의 가교 아민 중합체의 투여 시, 예를 들어 인간을 비롯한 동물의 위장관으로부터 임상적으로 유의한 양의 양성자 및 클로라이드 이온을 제거하여 치료 또는 예방적 이익을 달성하는 능력을 갖는다.

[0143] 본원에 개시된 치료 유효 용량의 가교 아민 중합체는, 적어도 부분적으로는, 치료할 질환, 가교 유리 아민 중합체의 능력, 및 의도되는 효과에 의존할 것이다. 한 실시양태에서, 가교 유리 아민 중합체의 1일 용량은 장기간에 걸쳐 혈청 비카르보네이트 수준의 감소 속도를 지연시키는데 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 가교 유리 아민 중합체의 1일 용량은 장기간에 걸쳐 혈청 비카르보네이트 수준을 유지시키는데 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 가교 유리 아민 중합체의 1일 용량은 장기간에 걸쳐 혈청 비카르보네이트 수준을 증가시키는데 충분하다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 1일 용량은 장기간에 걸쳐 적어도 약 20 mEq/L의 혈청 비카르보네이트 수준을 달성하거나 이를 유지시키는데 충분하다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, 1일 용량은 장기간에 걸쳐 적어도 약 21 mEq/L의 혈청 비카르보네이트 수준을 달성하거나 이를 유지시키는데 충분하다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, 1일 용량은 장기간에 걸쳐 적어도 약 22 mEq/L의 혈청 비카르보네이트 수준을 달성하거나 이를 유지시키는데 충분하다. 또 다른 실시양태에서, 1일 용량은 장기간에 걸쳐 적어도 약 24 mEq/L의 혈청 비카르보네이트 수준을 달성하거나 이를 유지시키는데 충분하다. 각각의 상기 실시양태에서, 장기간은 적어도 1개월; 예를 들어, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 또는 심지어 적어도 수개월의 기간이다.

[0144] 일반적으로, 치료 및/또는 예방적 사용을 위한 가교 아민 중합체의 투여량 수준은 약 0.5 g/일 내지 약 20 g/일의 범위일 수 있다. 환자 순응도를 용이하게 하기 위해, 일반적으로 용량은 약 1 g/일 내지 약 10 g/일 범위인 것이 바람직하다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서, 용량은 약 2 g/일 내지 약 7 g/일일 것이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, 용량은 약 3 g/일 내지 약 6 g/일일 것이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, 용량은 약 4 g/일 내지 약 5 g/일일 것이다. 임의로, 1일 용량은 단일 용량으로서 투여될 수 있거나 (즉, 1일 1회), 또는 1일 기간에 걸쳐 다중 용량으로 나눌 수 있다 (예를 들어, 2, 3 또는 그 초과 용량). 일반적으로 치료 및/또는 예방적 사용을 위한 가교 아민 중합체는 고정된 1일 용량으로서 투여될 수 있거나, 또는 치료를 필요로 하는 환자의 혈청 비카르보네이트 값 또는 다른 산증 지표에 기초하여 적정될 수 있다. 적정은 치료 개시 시 또는 필요에 따라 내내 일어날 수 있고, 출발 및 유지 투여량 수준은 기저 질환의 중증도에 기초하여 환자마다 상이할 수 있다.

[0145] 도 1a-1c에 개략적으로 도시한 바와 같이 한 실시양태에 따르면, 본 개시내용의 비-흡수 유리-아민 중합체는 경구로 섭취되고, 위장 ("GI") 관에서 HCl에 결합하고 분변을 통해 HCl을 제거함으로써 포유동물에서 대사성 산증을 치료하는데 (혈청 비카르보네이트를 증가시키고 혈액 pH를 정상화하는 것에 의하는 것을 포함) 사용된다. 유리-아민 중합체는 3 mEq/L의 임상적으로 의미있는 혈청 비카르보네이트에서의 증가를 가능하게 하는데 충분한 양의 HCl에 장기간 결합하도록 표적화된 용량을 증진시키는 순응도로 경구로 섭취된다 (도 1a). 위에서 (도 1b), 유리 아민은 H^+ 에 결합함으로써 양성자화된다. 중합체 상의 양전하는 이어서 Cl^- 에 결합하는데 이용가능하며; 가교 및 친수성/소수성 특성을 통해 결합 부위의 접근을 제어함으로써, 다른 보다 큰 유기 음이온 (예를 들어, X^- 및 Y^- 로 도시된 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트 등)은 조금이라도 더 낮은 정도로 결합된다. 따라서 순 효과는 HCl의 결합이다. 하부 GI 관/결장에서 (도 1c) Cl^- 는 방출되지 않고, 규칙적 장 운동 및 분변 배설을 통해 HCl이 신체로부터 제거되어, 혈청에서 순 알칼리화가 생성된다. 이러한 방식으로 결합된 Cl^- 는 Cl^- / HCO_3^- 역수송체 시스템을 통한 교환에 이용가능하지 않다.

[0146] 한 실시양태에서, 중합체는 동시에 효능을 최대화하고 (순 HCl 결합 및 배설) GI 부작용을 최소화하도록 (낮은 팽윤 입자 설계 및 입자 크기 분포를 통함) 설계된다. 최적화된 HCl 결합은 능력 (아민 결합 부위의 개수), 선

택성 (클로라이드 대 다른 음이온, 특히 결장 내의 유기 음이온의 바람직한 결합) 및 저류 (결장 및 장에서 Cl^- / HCO_3^- 교환체 [역수송체]의 활성을 피하기 위해 하부 GI 관에서 유의한 양의 클로라이드를 방출하지 않음; 클로라이드가 중합체에 치밀하게 결합되지 않은 경우에, Cl^- / HCO_3^- 교환체는 장 내강으로부터 클로라이드 이온의 흡수 및 혈청으로부터 비카르보네이트와의 상호 교환을 매개하여 혈청 비카르보네이트를 효과적으로 감소시킬 수 있음)의 철저한 균형을 통해 달성될 수 있다.

[0147] 클로라이드를 대체하는 경쟁 음이온은 하기 메카니즘을 통해 순 비카르보네이트에서의 감소를 야기한다. 먼저, GI 내강, 특히 결장 내강에서 중합체로부터 클로라이드의 대체는 혈청 내 비카르보네이트와의 수월한 교환을 제공한다. 결장은 분비된 비카르보네이트와 교환하여 내강 측으로부터 클로라이드를 이동시키는 음이온 교환체 (클로라이드/비카르보네이트 역수송체)를 갖는다. 유리 클로라이드가 GI 관에서 중합체로부터 방출되는 경우에 이는 비카르보네이트와 교환될 것이고, 이어서 이는 대변으로 소실되어 총 세포외 비카르보네이트의 감소를 유발할 것이다 (Davis, 1983; D'Agostino, 1953). 중합체 상의 결합된 클로라이드와 교환된 단쇄 지방산 (SCFA)의 결합은, 세포외 HCO_3^- 저장의 고갈을 야기할 것이다. 단쇄 지방산은 정상 소화 과정에 의해서는 이화되지 않는 복합 탄수화물의 박테리아 대사 산물이다 (Chemlarova, 2007). 결장에 도달한 단쇄 지방산은 흡수되고, 다양한 조직으로 분포되며, 흔한 대사 운명은 H_2O 및 CO_2 의 생성으로 이는 비카르보네이트 등가물로 전환된다. 따라서, 양성자 전하를 중성화시키기 위한 SCFA의 중합체에 대한 결합은 전체적인 비카르보네이트 저장 및 완충 능력에 유해할 것이고, SCFA 교환을 제한하는 중합체 내 화학적 및 물리적 특성의 설계가 필요하다. 마지막으로, 중합체에 대한 포스페이트 결합은, 만성 신질환에서 암모니아생성 및/또는 수소 이온 분비가 손상된 상황에 포스페이트는 완충 능력의 추가 공급원을 나타내기 때문에, 역시 제한되어야 한다.

[0148] 양성자의 각각의 결합에 대해, 양전하가 중성 중합체로서 인체로부터 이탈하고자 함에 따라 음이온이 바람직하게 결합된다. 이온의 "결합"은 최소 결합 초과, 즉 적어도 약 0.2 mmol 이온/gm 중합체, 일부 실시양태에서 적어도 약 1 mmol 이온/gm 중합체, 일부 실시양태에서 적어도 약 1.5 mmol 이온/gm 중합체, 및 일부 실시양태에서 적어도 약 3 mmol 이온/gm 중합체이다. 한 실시양태에서, 중합체는 음이온에 대한 선택성을 제공하는 것과 동시에 높은 양성자 결합 능력을 특징으로 하며; 클로라이드에 대한 선택성은 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트, 담즙산 및 지방산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 간접 음이온의 결합을 감소시키는 것에 의해 달성된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 중합체는 포스페이트에 약 5 mmol/gm 미만, 약 4 mmol/gm 미만, 약 3 mmol/gm 미만, 약 2 mmol/gm 미만 또는 심지어 약 1 mmol/gm 미만의 결합 능력으로 결합한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 중합체는 담즙 및 지방산에 약 5 mmol/g 미만, 약 4 mmol/g 미만, 약 3 mmol/g 미만, 약 2 mmol/g 미만, 일부 실시양태에서 약 1 mmol/gm 미만, 일부 실시양태에서 약 0.5 mmol/gm 미만, 일부 실시양태에서 약 0.3 mmol/gm 미만, 및 일부 실시양태에서 약 0.1 mmol/gm 미만의 결합 능력으로 결합한다.

[0149] 중합체의 유효성은 동물 모델, 또는 인간 지원자 및 환자에서 확립될 수 있다. 또한, HCl 결합을 확립하는데 시험관내, 생체외 및 생체내 접근법이 유용하다. 시험관내 결합 용액을 사용하여 상이한 pH에서 양성자, 클로라이드 및 다른 이온에 대한 결합 능력을 측정할 수 있다. 생체외 추출물, 예컨대 인간 지원자 또는 모델 동물로부터의 위장 내강 내용물이 유사한 목적으로 사용될 수 있다. 특정 이온에 대한 다른 것보다 우선적인 결합 및/또는 저류의 선택성이 또한 이러한 시험관내 및 생체외 용액에서 입증될 수 있다. 대사성 산증의 생체내 모델은 산/염기 균형을 정상화하는데 있어서 중합체의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다 - 예를 들어 카세인-함유 사료를 공급한 5/6마리의 신장적출 래트 (문헌 [Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. Kidney international. 2008;73(2):192-9]에 기재된 바와 같음).

[0150] 한 실시양태에서, 본 개시내용에 기재된 중합체는 인간을 비롯한 동물에게 가장 바람직하게는 1일에 5 g 이하의 1일 용량을 초과하지 않는 용량으로 1일 1회, 2회 또는 3회 제공되어 이들 1일 용량에서 대사성 산증을 치료하고 대략 3 mEq/L의 혈청 비카르보네이트의 임상적으로 유의하고 지속적인 증가를 달성한다. 중합체의 경구 투여에 의해 달성되는 HCl 결합의 양은 중합체 결합 능력에 의해 결정되며, 이는 일반적으로 중합체 1 g당 HCl 5 - 25 mEq의 범위 내이다. 추가로, 중합체는 양성자 결합을 균형잡하게 하기 위해 결합되는 음이온과 관련하여 바람직하게 선택되며, 클로라이드가 바람직한 음이온이다. 양성자 양전하를 중성화시키기 위해 결합되는 클로라이드 이외의 음이온은 포스페이트, 단쇄 지방산, 장쇄 지방산, 담즙산 또는 다른 유기 또는 무기 음이온을 포함한다. 클로라이드 이외의 이들 음이온의 결합은 세포내 및 세포외 구획에서 전체적인 비카르보네이트 저장에

영향을 미친다.

[0151]

한 실시양태에서, HCl 중합체성 결합체에 대한 작용 메카니즘은 하기를 포함한다. 위 또는 GI 관 내 다른 곳에서, 유리 아민 중합체는 양성자 (H^+) 결합에 의해 양성자화된다. 이러한 결합의 결과로서 형성된 양전하는 이어서 클로라이드 음이온 결합에 이용가능하다. 위를 빠져나간 후에, 중합체는 순차적으로 각각 별개의 유기 및 무기 음이온이 보완된 십이지장, 공장, 회장 및 결장 순서의 상이한 GI 관 환경과 직면한다. 중합체의 물리적 및 화학적 특성은 이러한 음이온의 수집에 대한 양성자화된 결합 부위의 접근을 제어하기 위해 설계된다. 물리적 장벽은 가교 (음이온 결합을 방지하기 위한 크기 배제) 및 화학적 모이어티 (보다 큰 유기 이온, 예컨대 아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트 또는 결장 내에 흔히 존재하는 다른 단쇄 지방산을 밀어내기 위함), 및 포스페이트, 디스프레이트 및 지방산 결합을 제한하기 위한 2가지 특성의 조합을 포함한다. 비드 가교 및 아민 결합 부위의 화학적 속성을 조정함으로써, 클로라이드는 하부 GI 관에서 다른 음이온과의 교환 및 방출이 감소되거나 제거되도록 치밀하게 결합될 수 있다. 이론에 얹매이지는 않지만, 클로라이드보다 큰 이온 및/또는 수화 반경을 갖는 음이온은 배제될 수 있거나, 또는 이들 특성을 HCl 결합 중합체 내에 혼입함으로써 그의 결합이 감소될 수 있다. 예를 들어, 수화 또는 비수화 형태의 클로라이드의 이온 반경은 GI 관 내강에서 흔히 직면하는 포스페이트 및 다른 음이온에 대한 상응하는 값보다 작다 (Supramolecular Chemistry, Steed, JW (2009) John Wiley and Sons, page 226; Kielland, J (1937), J. Am. Chem. Soc. 59:1675-1678). 보다 작은 이온의 선택적 결합을 위해, 중합체는 전형적으로 높은 가교 밀도를 나타내어 중합체 결합 부위에 대한 우선적 접근을 생성한다. 높은 가교 밀도 물질은, 그러나 전형적으로 낮은 팽윤 비를 특징으로 한다. 팽윤 비는 하기 조성물 및 공정 변수에 의해 영향을 받을 수 있다: 1) 아민 단량체 (또는 중합체) 및 가교제의 몰비, 2) 가교 반응에서 단량체+가교제 대 용매 비, 3) 중합체의 순 전하 (그것이 사용될 환경의 생리학적 pH 및 장성에서), 4) 백본 중합체의 친수성/소수성 균형 및/또는 5) 기존 물질의 후-가교.

[0152]

일반적으로, 본 개시내용의 가교 아민 중합체는 전형적으로 낮은 팽윤 비를 특징으로 한다. 한 실시양태에서, SIB 중 상대적 클로라이드 결합 대 포스페이트 결합 비는 클로라이드 대 보다 큰 음이온에 대한 본 개시내용의 가교 중합체의 선택성의 지표이다. 본 개시내용의 특정 중합체에 대한 팽윤 비 대 SIB 중 클로라이드:포스페이트 결합 비 사이의 관계 그래프를 도 2에 제시한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 0.35 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 0.5 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 1 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 2 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 0.35 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 1g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 0.5 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 1g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 1 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 1g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SIB 중 ≥ 2 의 클로라이드 대 포스페이트 결합 비 및 건조 중합체 g당 $\leq 1g$ 물의 팽윤 비를 갖는다.

[0153]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 가교 아민 중합체 대 SIB 중 클로라이드:포스페이트 결합 비가 도 2에 제시된다. 예를 들어, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 10 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 12 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 14 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 2g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 10 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 1.5g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 12 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 1.5g$ 물의 팽윤 비를 갖는다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 본 개시내용의 중합체는 SGF 중 ≥ 14 mmol/g의 클로라이드 결합 능력 및 건조 중합체 g당 $\leq 1.5g$ 물의 팽윤 비를 갖는다.

[0154]

일부 실시양태에서, 본 개시내용의 중합체의 이론적 클로라이드 결합 능력은 약 1 mmol/g 내지 약 25 mmol/g 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 중합체의 이론적 클로라이드 결합 능력은 약 3 mmol/g 내지 약 25 mmol/g이다. 또 다른 실시양태에서, 중합체의 이론적 클로라이드 결합 능력은 약 6 mmol/g 내지 약 20 mmol/g

이다. 또 다른 실시양태에서, 중합체의 이론적 클로라이드 결합 능력은 약 9 mmol/g 내지 약 17 mmol/g이다.

[0155] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 중합체의 질소당 분자량은 약 40 내지 약 1000 달톤의 범위일 수 있다. 한 실시양태에서, 중합체의 질소당 분자량은 약 40 내지 약 500 달톤이다. 또 다른 실시양태에서, 중합체의 질소당 분자량은 약 50 내지 약 170 달톤이다. 또 다른 실시양태에서, 중합체의 질소당 분자량은 약 60 내지 약 110 달톤이다.

[0156] 일부 실시양태에서, 가교제 중량 % 범위는 가교 아민 중합체의 약 10 내지 90 중량%일 것이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 가교제 중량 % 범위는 가교 아민 중합체의 약 15 내지 90 중량% 또는 심지어 가교 아민 중합체의 약 25 내지 90 중량%일 것이다.

[0157] 가교 아민 중합체는 예를 들어 (i) 다관능성 시약 중 적어도 1종이 아민 모이어티를 포함하는 것인 다관능성 시약의 치환 중합, (2) 적어도 1개의 아민 모이어티 또는 질소 함유 모이어티를 포함하는 단량체의 라디칼 중합, 및 (3) 아민-함유 중간체와, 임의로 아민 모이어티를 함유하는 다관능성 가교제의 가교를 포함하는 화학 범위를 사용하여 제조할 수 있다. 생성된 가교 중합체는 따라서, 예를 들어 가교 단독중합체 또는 가교 공중합체일 수 있다. 추가의 예로서, 생성된 가교 중합체는 전형적으로, 동일하거나 다양한 길이의 반복 링커 (또는 개재) 유닛에 의해 분리된, 유리 아민 모이어티를 포함하는 반복 유닛을 보유할 것이다. 일부 실시양태에서, 중합체는 아민 모이어티 및 개재 링커 유닛을 포함하는 반복 유닛을 포함한다. 다른 실시양태에서, 다중 아민-함유 반복 유닛은 1개 이상의 링커 유닛에 의해 분리된다. 추가로, 다관능성 가교제는 HCl 결합 관능기, 예를 들어 아민을 포함할 수 있거나 ("능동 가교제"), 또는 HCl 결합 관능기, 예컨대 아민이 결여되어 있을 수 있다 ("수동 가교제").

[0158] 일부 실시양태에서, 아민-함유 단량체는 중합되고, 중합체는 치환 중합 반응에서 공동으로 가교된다. 공동 중합 및 가교 반응에서 아민 반응물 (단량체)은 치환 중합에 대해 1회를 초과하여 반응할 수 있다. 한 이러한 실시양태에서, 아민 단량체는 치환 중합 반응에 참여하는 적어도 2개의 반응성 아민 모이어티를 보유하는 선형 아민이다. 또 다른 실시양태에서, 아민 단량체는 치환 중합 반응에 참여하는 적어도 2개의 반응성 아민 모이어티를 보유하는 분지형 아민이다. 공동 치환 중합 및 가교를 위한 가교제는 전형적으로 적어도 2개의 아민-반응성 모이어티, 예컨대 알킬-클로라이드 및 알킬-에폭시드를 갖는다. 중합체 내로 혼입되기 위해 1급 아민은 가교제와 적어도 1회 반응하고, 잠재적으로 최대 3회 반응할 수 있고, 2급 아민은 가교제와 최대 2회 반응할 수 있고, 3급 아민은 가교제와 단지 1회만 반응할 수 있다. 그러나 일반적으로, 본 개시내용의 한 측면에 따르면, 4급 아민은 양성자와 결합할 수 없기 때문에 유의한 개수의 4급 질소/아민의 형성은 일반적으로 바람직하지 않다.

[0159] 본원에 기재된 치환 중합 반응에 사용될 수 있는 예시적인 아민은 1,3-비스[비스(2-아미노에틸)아미노]프로판, 3-아미노-1-[2-(비스[2-[비스(3-아미노프로필)아미노]에틸]아미노)에틸](3-아미노프로필)아미노]프로판, 2-[비스(2-아미노에틸)아미노]에탄아민, 트리스(3-아미노프로필)아민, 1,4-비스[비스(3-아미노프로필)아미노]부탄, 1,2-에탄디아민, 2-아미노-1-(2-아미노에틸아미노)에탄, 1,2-비스(2-아미노에틸아미노)에탄, 1,3-프로판디아민, 3,3'-디아미노디프로필아민, 2,2-디메틸-1,3-프로판디아민, 2-메틸-1,3-프로판디아민, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민, N-메틸-1,3-디아미노프로판, 3,3'-디아미노-N-메틸디프로필아민, 1,3-디아미노펜탄, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄, 1,2-디아미노프로판, 1,10-디아미노데칸, 1,8-디아미노옥탄, 1,9-디아미노옥탄, 1,7-디아미노헵탄, 1,6-디아미노헥산, 1,5-디아미노펜탄, 3-브로모프로필아민 히드로브로마이드, N,2-디메틸-1,3-프로판디아민, N-이소프로필-1,3-디아미노프로판, N,N'-비스(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민, N,N'-비스(3-아미노프로필)에틸렌디아민, N,N'-비스(3-아미노프로필)-1,4-부탄디아민 테트라히드로클로라이드, 1,3-디아미노-2-프로판올, N-에틸에틸렌디아민, 2,2'-디아미노-N-메틸디에틸아민, N,N'-디에틸에틸렌디아민, N-이소프로필에틸렌디아민, N-메틸에틸렌디아민, N,N'-디-tert-부틸에틸렌디아민, N,N'-디이소프로필에틸렌디아민, N,N'-디메틸에틸렌디아민, N-부틸에틸렌디아민, 2-(2-아미노에틸아미노)에탄올, 1,4,7,10,13,16-헥사아자시클로옥타데칸, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸, 1,4,7-트리아자시클로노난, N,N'-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민, 피페라진, 비스(헥사메틸렌)트리아민, N-(3-히드록시프로필)에틸렌디아민, N-(2-아미노에틸)피페라진, 2-메틸피페라진, 호모피페라진, 1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸, 1,4,8,12-테트라아자시클로펜타데칸, 2-(아미노메틸)피페리딘, 3-(메틸아미노)피롤리딘을 포함한다.

[0160] 치환 중합 반응 및 후-중합 가교 반응에 사용될 수 있는 예시적인 가교제는 1종 이상의 다관능성 가교제, 예컨대: 디할로알칸, 할로알킬옥시란, 알킬옥시란 술포네이트, 디(할로알킬)아민, 트리(할로알킬) 아민, 디에폭시드, 트리에폭시드, 테트라에폭시드, 비스(할로메틸)벤젠, 트리(할로메틸)벤젠, 테트라(할로메틸)벤젠, 에피할로히드린, 예컨대 에피클로로히드린 및 에피브로모히드린 폴리(에피클로로히드린),

(아이오도메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤젠술포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1,3-디클로로프로판, 1,2-디클로로에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭시드, 1,5-헥사디엔 디에폭시드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 1,2-에탄디올디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세릴 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레조르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-시클로헥산디메탄을 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디히드록시프로필옥시)프로판, 1,2-시클로헥산디카르복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'에폭시프로필)페플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사히드로페롤로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-히드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4-h-크로멘-2-카르복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-술피드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오린, 트리에폭시이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산(S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산(R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐롤메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타시클로펜틸트리시클로[7,3,3,15,11]헵타실록산, 4,4'-페틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌, 톨루엔 디이소시아네이트, 아크릴롤 클로라이드, 메틸 아크릴레이트, 에틸렌 비스아크릴아미드, 피로메탈릭 이무수물, 숙시닐 디클로라이드, 디메틸숙시네이트, 3-클로로-1-(3-클로로프로필아미노-2-프로판올, 1,2-비스(3-클로로프로필아미노)에탄, 비스(3-클로로프로필)아민, 1,3-디클로로-2-프로판올, 1,3-디클로로프로판, 1-클로로-2,3-에폭시프로판, 트리스[(2-옥시라닐)메틸]아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0161]

라디칼 중합을 위해, 아민 단량체는 전형적으로 일관능성 비닐, 알릴 또는 아크릴아미드일 것이고 (예를 들어, 알릴아민), 가교체는 2개 이상의 비닐, 알릴 또는 아크릴아미드 관능기를 가질 것이다 (예를 들어, 디알릴아민). 공동 중합 및 가교는 일- 및 다관능성 알릴아민의 혼합물의 라디칼 개시된 중합을 통해 일어난다. 생성된 중합체 네트워크는 따라서 탄소 백본을 통해 가교된다. 각각의 가교 반응은 탄소-탄소 결합을 형성한다 (가교 동안 탄소-헤테로원자 결합이 형성되는 치환 반응과 대조됨). 공동 중합 및 가교 동안, 단량체의 아민 관능기는 가교 반응을 거치지 않고, 최종 중합체 내에 보존된다 (즉, 1급 아민은 1급으로 남고, 2급 아민은 2급으로 남고, 3급 아민은 3급으로 남음).

[0162]

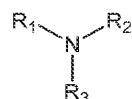
중합체의 제조가 라디칼 중합을 포함하는 그러한 실시양태에서, 양이온성 및 라디칼 개시제를 비롯한 넓은 범위의 개시제가 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 개시제의 일부 예는 자유 라디칼 퍼옥시 및 아조 유형 화합물, 예컨대 아조디이소부티로니트릴, 아조디이소발레로니트릴, 디메틸아조디이소부티레이트, 2,2'-아조비스(이소부티로니트릴), 2,2'-아조비스(N,N'-디메틸렌이소부티르아미딘)디히드로클로라이드, 2,2'-아조비스(2-아미디노프로판)디히드로클로라이드, 2,2'-아조비스(N,N'-디메틸렌이소부티르아미딘), 1,1'-아조비스(1-시클로헥산카르보니트릴), 4,4'-아조비스(4-시아노펜탄산), 2,2'-아조비스(이소부티르아미드)2수화물, 2,2'-아조비스(2-메틸프로판), 2,2'-아조비스(2-메틸부티로니트릴), 바조 67(VAZO 67), 시아노펜탄산, 퍼옥시피발레이트, 도데실벤젠퍼옥시드, 벤조일 퍼옥시드, 디-t-부틸 히드로퍼옥시드, t-부틸 퍼아세테이트, 아세틸 퍼옥시드, 디쿠밀 퍼옥시드, 쿠밀히드로퍼옥시드, 디메틸 비스(부틸퍼옥시)헥산을 포함한다.

[0163]

일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함한다.

[0164]

<화학식 1>



[0165]

여기서 R₁, R₂ 및 R₃은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이다. 달리 말하면, R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 1개는 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르

빌이고, R_1 , R_2 및 R_3 중 다른 것은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌이다. 한 실시양태에서, 예를 들어 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 아릴, 지방족, 헤테로아릴 또는 헤테로지방족이지만, 단 각각의 R_1 , R_2 및 R_3 은 수소가 아니다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 포화 탄화수소, 불포화 지방족, 불포화 헤테로지방족, 헤테로알킬, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴이지만, 단 각각의 R_1 , R_2 및 R_3 은 수소가 아니다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릭이지만, 단 각각의 R_1 , R_2 및 R_3 은 수소가 아니다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 아미노알킬, 알칸올, 아릴, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤테로아릴 또는 헤�테로시클릭이지만, 단 각각의 R_1 , R_2 및 R_3 은 수소가 아니다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 (이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어) 함께 고리 구조의 일부를 구성하여, 화학식 1로 기재된 바와 같은 단량체는 질소-함유 헤테로사이클 (예를 들어, 피페리딘)이 되고, R_3 은 수소 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알릴 또는 아미노알킬이다.

[0167] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 R_1 , R_2 , 및 R_3 이 독립적으로 수소, 헤�테로아릴, 아릴, 지방족 또는 헤�테로지방족이지만, 단 R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개가 아릴 또는 헤�테로아릴인 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함한다. 예를 들어, 이러한 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 포화 또는 불포화 질소-함유 헤�테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 추가의 예로서, R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 피롤리디노, 피롤, 피라졸리딘, 피라졸, 이미다졸리딘, 이미다졸, 피페리딘, 피페라진, 디아진 또는 트리아진 고리 구조의 일부를 구성할 수 있다. 추가의 예로서, R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 피페리딘 고리 구조의 일부를 구성할 수 있다.

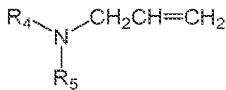
[0168] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 R_1 , R_2 , 및 R_3 이 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이지만, 단 R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개가 수소 이외의 것인 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함한다. 예를 들어, 이러한 실시양태에서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계 또는 헤�테로시클릭일 수 있지만, 단 R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개가 수소 이외의 것이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 포화 또는 불포화 질소-함유 헤�테로시클릭 고리를 형성할 수 있다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 피롤리디노, 피롤, 피라졸리딘, 피라졸, 이미다졸리딘, 이미다졸, 피페리딘, 피페라진 또는 디아진 고리 구조의 일부를 구성할 수 있다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 및 R_2 는 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어 피페리딘 고리 구조의 일부를 구성할 수 있다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 화학식 1에 상응하는 아민은 비-시클릭이고, R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개는 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 비닐, 지환족, 아미노알킬, 알칸올 또는 헤�테로시클릭이고, 단 R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이다.

[0169] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 1에 상응하는 아민과 다관능성 가교체 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합에 의해 제조되며, 여기서 R_1 , R_2 , 및 R_3 은 독립적으로 수소, 알킬, 아미노알킬 또는 알칸올이고, 단 R_1 , R_2 , 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이다.

[0170] 일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1a에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조된다.

[0171]

<화학식 1a>



[0172]

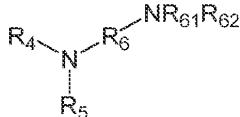
여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌이다. 한 실시양태에서, 예를 들어 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 포화 탄화수소, 불포화 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 불포화 헤테로지방족, 헤테로시클릭 또는 헤테로알킬이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 지방족, 헤�테로지방족, 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릭이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 아미노알킬, 알칸올, 아릴, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계 또는 헤�테로시클릭이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 (이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어) 함께 고리 구조의 일부를 구성하여, 화학식 1a로 기재된 바와 같은 단량체는 질소-함유 헤테로사이클(예를 들어, 피페리딘)이 된다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알릴 또는 아미노알킬이다.

[0174]

일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1b에 상응하는 아민과 다관능성 가교체(임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합에 의해 제조된다.

[0175]

<화학식 1b>



[0176]

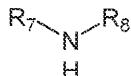
여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고, R_6 은 지방족이고, R_{61} 및 R_{62} 는 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 한 실시양태에서, 예를 들어 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 포화 탄화수소, 불포화 지방족, 아릴, 헤�테로아릴, 헤�테로알킬 또는 불포화 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 지방족, 헤�테로지방족, 아릴 또는 헤�테로아릴이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릭이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 아미노알킬, 알칸올, 아릴, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤�테로아릴 또는 헤�테로시클릭이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 (이들이 부착되어 있는 질소 원자와 조합되어) 함께 고리 구조의 일부를 구성하여, 화학식 1a로 기재된 바와 같은 단량체는 질소-함유 헤�테로사이클(예를 들어, 피페리딘)이 된다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 실시양태에서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 알릴 또는 아미노알킬이다. 추가의 예로서, 본 단락에서 언급된 각각의 실시양태에서, R_6 은 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌일 수 있고, R_{61} 및 R_{62} 는 독립적으로 수소, 알릴 또는 아미노알킬일 수 있다.

[0178]

일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 1c에 상응하는 아민의 잔기를 포함한다.

[0179]

<화학식 1c>

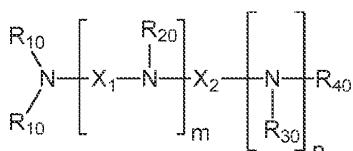


[0180]

[0181] 여기서 R_7 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이고, R_8 은 지방족 또는 헤테로지방족이다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 예를 들어 R_7 은 수소이고, R_8 은 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_7 및 R_8 은 독립적으로 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_7 및 R_8 중 적어도 1개는 알릴 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_7 및 R_8 중 적어도 1개는 아미노알킬 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_7 및 R_8 은 각각 알릴 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_7 은 알릴 모이어티를 포함하고, R_8 은 아미노알킬 모이어티를 포함한다.

[0182] 일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함한다.

[0183] <화학식 2>

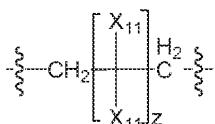


[0184]

[0185] 여기서

[0186] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;

[0187] R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;



[0188]

X_1 은 이고;

[0189] X_2 는 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;

[0190] 각각의 X_{11} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록실, 아미노, 보론산 또는 할로이고;

[0191] z 는 음이 아닌 수이다.

[0192] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (i) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, m 및 n 은 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, n 은 0 또는 1이다.

[0193] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (i) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 지방족, 아릴, 헤테로지방족 또는 헤테로아릴이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 비닐 또는 아미노알킬이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 비닐, $-(CH_2)_dNH_2$, $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ 이며, 여기서 d 및 e 는 독립적으로 2~4이다. 본 단락의 각각의 상기 예시적 실시양태에서, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3일 수 있고, n 은 0 또는 1이다.

[0194] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (i) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, X_2 는 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 예를 들어, 한

이러한 실시양태에서 X_2 는 지방족 또는 헤테로지방족이고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 지방족, 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 X_2 는 알킬 또는 아미노알킬이고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 X_2 는 알킬 또는 아미노알킬이고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 비닐 또는 아미노알킬이다. 본 단락의 각각의 상기 예시적 실시양태에서, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3일 수 있고, n 은 0 또는 1이다.

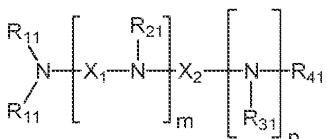
[0195] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (1) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, m 은 양의 정수이다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 m 은 양의 정수이고, z 는 0이고, R_{20} 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 m 은 양의 정수 (예를 들어, 1 내지 3)이고, z 는 양의 정수 (예를 들어, 1 내지 2)이고, X_{11} 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이고, R_{20} 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 m 은 양의 정수이고, z 는 0, 1 또는 2이고, X_{11} 은 수소 알킬, 알케닐 또는 아미노알킬이고, R_{20} 은 수소, 알킬, 알케닐 또는 아미노알킬이다.

[0196] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (1) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, n 은 양의 정수이고, R_{30} 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 n 은 0 또는 1이고, R_{30} 은 수소, 알킬, 알케닐 또는 아미노알킬이다.

[0197] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 (1) 화학식 2에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합 또는 (2) 화학식 2에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고, X_2 는 지방족 또는 헤테로지방족이다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 m 은 0 내지 2이고, n 은 0 또는 1이고, X_2 는 지방족 또는 헤테로지방족이고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 m 은 0 내지 2이고, n 은 0 또는 1이고, X_2 는 알킬 또는 아미노알킬이고, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐 또는 아미노알킬이다.

[0198] 일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2a에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합에 의해 제조된다.

[0199] <화학식 2a>



[0200]

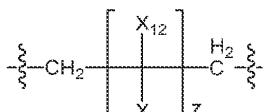
[0201] 여기서

[0202] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;

[0203] 각각의 R_{11} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 헤테로지방족 또는 헤테로아릴이고;

[0204] R_{21} 및 R_{31} 은 독립적으로 수소 또는 헤테로지방족이고;

[0205] R_{41} 은 수소, 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;



[0206] X_1 은 X_1 이고;

[0207] X_2 는 알킬 또는 치환된 히드로카르빌이고;

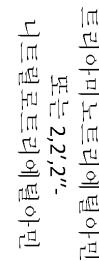
[0208] 각각의 X_{12} 는 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 보론산 또는 할로이고;

[0209] z 는 음이 아닌 수이다.

[0210] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 2a에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합에 의해 제조된다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, n 은 0 또는 1이다.

[0211] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 2a에 상응하는 아민과 다관능성 가교제 (임의로 또한 아민 모이어티를 포함함)의 치환 중합에 의해 제조되고, 각각의 R_{11} 은 독립적으로 수소, 지방족, 아미노알킬, 할로알킬 또는 헤테로아릴이고, R_{21} 및 R_{31} 은 독립적으로 수소 또는 헤테로지방족이고, R_{41} 은 수소, 지방족, 아릴, 헤테로지방족 또는 헤테로아릴이다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 각각의 R_{11} 은 수소, 지방족, 아미노알킬 또는 할로알킬이고, R_{21} 및 R_{31} 은 독립적으로 수소 또는 헤�테로지방족이고, R_{41} 은 수소, 알킬아미노, 아미노알킬, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 각각의 R_{11} 은 수소, 지방족, 아미노알킬 또는 할로알킬이고, R_{21} 및 R_{31} 은 수소 또는 아미노알킬이고, R_{41} 은 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 각각의 R_{11} 및 R_{41} 은 독립적으로 수소, 알킬, $-(CH_2)_dNH_2$, $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ 이고, 여기서 d 및 e 는 독립적으로 2-4이고, R_{21} 및 R_{31} 은 독립적으로 수소 또는 헤�테로지방족이다. 본 단락의 각각의 상기 예시적 실시양태에서, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3일 수 있고, n 은 0 또는 1이다.

[0212] 화학식 2a에 상응하는 반복 유닛을 포함하는 중합체의 합성을 위한 예시적인 아민은 하기 표 1에 제시된 아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

약어	IUPAC 명칭	다른 명칭	MW (g/mol)
C2A3BTA	1,3-비스[비-스(2-아민노에틸)아민노]프로판		288.48
C2A3G2	3-아민노-1-[2-(비-스[2-(비-스(3-아민노프로필)아민노)에틸]아민노)에틸][3-아민노프로필]아민노]프로판		488.81
C2PW	2-[H]-스(2-아민노에틸)아민노]에탄아민 트리아민노트리에틸아민 또는 2,2',2"- 나트릴로트리에틸아민		146.24

C3PW	트리[스(3-아민)노-프로필]아민		188.32
C4A3BTA	아민-노-프로필)아민-노]부탄 1,4-비[스[비[스(3-		316.54
EDA1	1,2-에탄디아민		60.1
EDA2	2-아민노-1-(2-아민)3-에틸아민노]아민 비[스(2-아민노-에틸)아민 또는 2,2'- 디아민노디에틸아민		103.17
EDA3	1,2-비[스(2-아민노-에틸아민노)에탄 아민노에틸)에탄-1,2-디아민		146.24
PDA1	1,3-프로판디아민		74.3
PDA2	3,3'-[아민노-프로필]아민		131.22

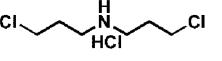
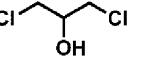
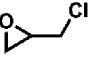
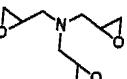
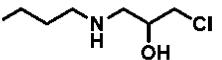
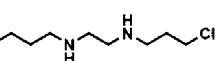
[0215]

[0216]

화학식 2a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 중합체의 합성을 위한 예시적인 가교체는 하기 표 2에 제시된 가교체를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0217]

<표 2>

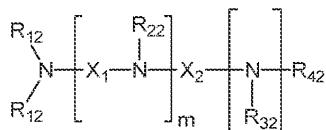
약어	일반 명칭	IUPAC 명칭		MW (g/mol)
BCPA	비스(3-클로로프로필)아민	비스(3-클로로프로필)아민		206.54
DC2OH	1,3-디클로로이소프로판올	1,3-디클로로-2-프로판올		128.98
DCP	디클로로프로판	1,3-디클로로프로판		112.98
ECH	에피클로로히드린	1-클로로-2,3-에폭시프로판		92.52
TGA	트리글리시딜 아민	트리스[(2-옥시라닐)메틸]아민		185.22
BCPOH	비스(3-클로로프로필)아민-OH	3-클로로-1-(3-클로로프로필아미노)-2-프로판올		186.08
BCPEDA	비스(클로로프로필)에틸렌디아민	1,2-비스(3-클로로프로필아미노)에탄		213.15

[0218]

[0219] 일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 하기 화학식 2b에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조된다.

[0220]

<화학식 2b>



[0221]

여기서

[0223]

m 및 n은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;

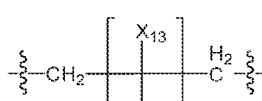
[0224]

각각의 R_{12} 는 독립적으로 수소, 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;

[0225]

 R_{22} 및 R_{32} 는 독립적으로 수소, 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;

[0226]

 R_{42} 는 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;

[0227]

 X_1 은 X_1 이고;

[0228]

 X_2 는 알킬, 아미노알킬 또는 알칸올이고;

[0229]

각각의 X_{13} 은 독립적으로 수소, 히드록시, 치환족, 아미노, 아미노알킬, 할로겐, 알킬, 헤테로아릴, 보론산 또는 아릴이고;

[0230]

z는 음이 아닌 수이고,

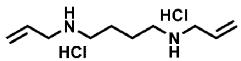
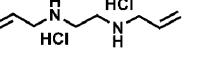
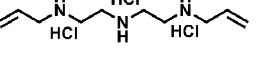
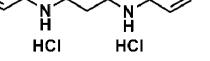
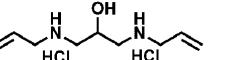
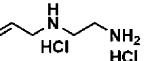
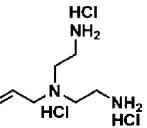
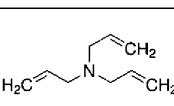
[0231]

화학식 2b에 상응하는 아민은 적어도 1개의 알릴기를 포함한다.

- [0232] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 2b에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, n 은 0 또는 1이다.
- [0233] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 1에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, (i) R_{12} 또는 R_{42} 는 독립적으로 적어도 1개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함하고/거나, (ii) m 은 양의 정수이고, R_{22} 는 적어도 1개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함하고/거나, (iii) n 은 양의 정수이고, R_{32} 는 적어도 1개의 알릴 모이어티를 포함한다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서, m 및 z 는 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고, n 은 0 또는 1이다. 예를 위해, 한 이러한 실시양태에서 R_{12} 또는 R_{42} 는 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, m 은 양의 정수이고, R_{12} , R_{22} 및 R_{42} 는 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, n 은 양의 정수이고, R_{12} , R_{32} 및 R_{42} 는 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서, m 은 양의 정수이고, n 은 양의 정수이고, R_{12} , R_{22} , R_{32} 및 R_{42} 는 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함한다.
- [0234] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 화학식 2b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체는 화학식 2b에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조되고, 각각의 R_{12} 는 독립적으로 수소, 아미노알킬, 알릴 또는 비닐이고, R_{22} 및 R_{32} 는 독립적으로 수소, 알킬, 아미노알킬, 할로알킬, 알케닐, 알칸올, 헤테로아릴, 지환족 헤테로시클릭 또는 아릴이고, R_{42} 는 수소 또는 치환된 히드로카르빌이다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 각각의 R_{12} 는 아미노알킬, 알릴 또는 비닐이고, R_{22} 및 R_{32} 는 독립적으로 수소, 알킬, 아미노알킬, 할로알킬, 알케닐 또는 알칸올이고, R_{42} 는 수소 또는 치환된 히드로카르빌이다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 각각의 R_{12} 및 R_{42} 는 독립적으로 수소, 알킬, 알릴, 비닐, $-(CH_2)_dNH_2$ 또는 $-(CH_2)_dN[(CH_2)_eNH_2]_2$ 이고, 여기서 d 및 e 는 독립적으로 2-4이고, R_{22} 및 R_{32} 는 독립적으로 수소 또는 헤테로지방족이다.
- [0235] 화학식 2b로 기재된 중합체의 합성을 위한 예시적인 아민 및 가교제 (또는 그의 염, 예를 들어 그의 염산, 인산, 황산 또는 브로민화수소산 염)는 하기 표 3의 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0236]

<표 3>

약어	일반 명칭	IUPAC 명칭		MW (g/mol)
DABDA1	디알릴부틸디아민	1,4-비스(알릴아미노)부탄		241.2
DAEDA1	디알릴에틸디아민	1,2-비스(알릴아미노)에탄		213.15
DAEDA2	디알릴디에틸렌트리아민	2-(알릴아미노)-1-[2-(알릴아미노)에틸아미노]에탄		292.67
DAPDA	디알릴프로필디아민	1,3-비스(알릴아미노)프로판		227.17
POHDA	디알릴아민이소프로판올	1,3-비스(알릴아미노)-2-프로판올		243.17
AAH	알릴아민	2-프로펜-1-일아민		93.5
AEAAH	아미노에틸알릴아민	1-(알릴아미노)-2-아미노에탄		173.08
BAEAAH	비스(2-아미노에틸)알릴아민	1-[N-알릴(2-아미노에틸)아미노]-2-아미노에탄		252.61
TAA	트리알릴아민	<i>N,N,N</i> -트리알릴아민		137.22

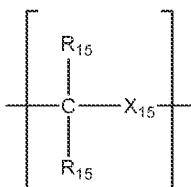
[0237]

[0238]

일부 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 임의의 화학식 1, 1a, 1b, 1c, 2, 2a 및 2b에 기재된 단량체를 사용하여 생성된 중합체 또는 하기 화학식 3으로 기재된 반복 유닛으로 구성된 선형 중합체와, 외부 가교제 또는 가교부위로서 역할을 할 수 있는 이미-존재하는 중합체 관능기의 반응으로부터 유래된다. 화학식 3은 X_{15} 가 랜덤, 교호, 또는 블록 공중합체인 공중합체 또는 삼원공중합체의 반복 유닛일 수 있다. 화학식 3의 반복 유닛은 또한 분지형 또는 과분지형인 중합체의 반복 유닛을 나타낼 수 있으며, 여기서 1차 분지 지점은 중합체의 주체 내의 임의의 원자로부터일 수 있다.

[0239]

<화학식 3>



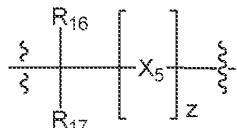
[0240]

여기서

[0241]

R₁₅, R₁₆ 및 R₁₇은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록실, 아미노, 보론산 또는 할로이

고;



[0243] X_{15} 는 X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 (-0-) 또는 아미노이고,

[0244] X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 (-0-) 또는 아미노이고,

[0245] z 는 음이 아닌 수이다.

[0246] 한 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 아릴 또는 헤테로아릴이고, X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 또는 아미노이고, m 및 z 는 음이 아닌 정수이다. 또 다른 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 지방족 또는 헤테로지방족이고, X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 (-0-) 또는 아미노이고, m 및 z 는 음이 아닌 정수이다. 또 다른 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 불포화 지방족 또는 불포화 헤테로지방족이고, X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 또는 아미노이고, z 는 음이 아닌 정수이다. 또 다른 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 알킬 또는 헤테로알킬이고, X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 또는 아미노이고, z 는 음이 아닌 정수이다. 또 다른 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 알킬아미노, 아미노알킬, 히드록실, 아미노, 보론산, 할로, 할로알킬, 알칸올 또는 에테르계이고, X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 또는 아미노이고, z 는 음이 아닌 정수이다. 또 다른 실시양태에서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록실, 아미노, 보론산 또는 할로이고, X_5 는 옥소, 아미노, 알킬아미노, 에테르계, 알칸올 또는 할로알킬이고, z 는 음이 아닌 정수이다.

[0247] 라디칼 중합 반응에 사용될 수 있는 예시적인 가교체는 1종 이상의 다관능성 가교체, 예컨대: 1,4-비스(알릴아미노)부탄, 1,2-비스(알릴아미노)에탄, 2-(알릴아미노)-1-[2-(알릴아미노)에틸아미노]에탄, 1,3-비스(알릴아미노)프로판, 1,3-비스(알릴아미노)-2-프로판올, 트리알릴아민, 디알릴아민, 디비닐벤젠, 1,7-옥타디엔, 1,6-헵타디엔, 1,8-노나디엔, 1,9-데카디엔, 1,4-디비닐옥시부탄, 1,6-헥사메틸렌비스아크릴아미드, 에틸렌 비스아크릴아미드, N,N'-비스(비닐술포닐아세틸)에틸렌 디아민, 1,3-비스(비닐술포닐) 2-프로판올, 비닐술폰, N,N'-메틸렌비스아크릴아미드 폴리비닐 에테르, 폴리알릴에테르, 디비닐벤젠, 1,4-디비닐옥시부탄, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0248] 화학식 1 내지 3의 단량체 및 중합체로부터 유래된 가교 중합체는 용액 또는 벌크 중에서, 또는 분산 매질 중에서 합성될 수 있다. 본 개시내용의 중합체의 합성에 적합한 용매의 예는 물, 저비접 알콜 (메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올), 디메틸포름아미드, 디메틸су포시드, 헵탄, 클로로벤젠, 톨루엔을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0249] 대안적 중합체 공정은 고립 중합 반응, 일련의 반응을 통한 개별 출발 물질 단량체의 단계적 첨가, 단량체 블록의 단계적 첨가, 조합 또는 임의의 다른 중합 방법, 예컨대 리빙 중합, 직접 중합, 간접 중합, 축합, 라디칼, 에멀젼, 침전 접근법, 스프레이 건조 중합 또는 일부 벌크 가교 반응 방법 및 크기 감소 공정, 예컨대 분쇄, 압축, 압출을 사용하는 것을 포함할 수 있다. 공정은 회분식, 반-연속식 및 연속식 공정으로 수행될 수 있다. 분산 매질에서의 공정의 경우에, 연속 상은 비-극성 용매, 예컨대 톨루엔, 벤젠, 탄화수소, 할로겐화 용매, 초임계 이산화탄소일 수 있다. 직접 혼탁액 반응에 의하면, 물이 사용될 수 있고, 염은 혼탁액의 특성을 조정하기 위해 사용될 수 있다.

[0250] 화학식 1 내지 3에 기재된 출발 분자는 본 발명의 1종 이상의 다른 단량체, 올리고머 또는 다른 중합성 기와 공중합될 수 있다. 이러한 공중합체 아키텍처는 블록 또는 블록-유사 중합체, 그라프트 공중합체, 및 랜덤 공중합체를 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 화학식 1 내지 3으로 기재된 단량체의 혼입은 1% 내지 99%의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 공단량체의 혼입은 20% 내지 80%이다.

[0251] 단독으로 또는 조합되어 사용될 수 있는 공단량체의 비제한적 예는 스티렌, 알릴아민 히드로클로라이드, 치환된 알릴아민 히드로클로라이드, 치환된 스티렌, 알킬 아크릴레이트, 치환된 알킬 아크릴레이트, 알킬 메타크릴레이트

트, 치환된 알킬 메타크릴레이트, 아크릴로니트릴, 메타크릴로니트릴, 아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-알킬아크릴아미드, N-알킬메타크릴아미드, N,N-디알킬아크릴아미드, N,N-디알킬메타크릴아미드, 이소프렌, 부타디엔, 에틸렌, 비닐 아세테이트, N-비닐 아미드, 말레산 유도체, 비닐 에테르, 알릴, 메트알릴 단량체 및 그의 조합을 포함한다. 이들 단량체의 관능화 버전이 또한 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 추가의 구체적인 단량체 또는 공단량체는 2-프로펜-1-일아민, 1-(알릴아미노)-2-아미노에탄, 1-[N-알릴(2-아미노에틸)아미노]-2-아미노에탄, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트 (모든 이성질체), 부틸 메타크릴레이트 (모든 이성질체), 2-에틸헥실 메타크릴레이트, 이소보르닐 메타크릴레이트, 메타크릴산, 벤질 메타크릴레이트, 페닐 메타크릴레이트, 메타크릴로니트릴, a-메틸스티렌, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 프로필 아크릴레이트 (모든 이성질체), 부틸 아크릴레이트 (모든 이성질체), 2-에틸헥실 아크릴레이트, 이소보르닐 아크릴레이트, 아크릴산, 벤질 아크릴레이트, 페닐 아크릴레이트, 아크릴로니트릴, 스티렌, 글리시딜 메타크릴레이트, 2-히드록시에틸 메타크릴레이트, 히드록시프로필 메타크릴레이트 (모든 이성질체), 히드록시부틸 메타크릴레이트 (모든 이성질체), N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, N,N-디에틸아미노에틸 메타크릴레이트, 트리에틸렌글리콜 메타크릴레이트, 이타콘산 무수물, 이타콘산, 글리시딜 아크릴레이트, 2-히드록시에틸 아크릴레이트, 히드록시프로필 아크릴레이트 (모든 이성질체), 히드록시부틸 아크릴레이트 (모든 이성질체), N,N-디메틸아미노에틸 아크릴레이트, N,N-디에틸아미노에틸 아크릴레이트, 트리에틸렌글리콜 아크릴레이트, 메타크릴아미드, N-메틸아크릴아미드, N,N-디메틸아크릴아미드, N-tert-부틸메타크릴아미드, N-N-부틸메타크릴아미드, N-메틸올메타크릴아미드, N-에틸올메타크릴아미드, N-tert-부틸아크릴 아미드, N-N부틸아크릴아미드, N-메틸올아크릴아미드, N-에틸올아크릴아미드, 4-아크릴로일모르폴린, 비닐 벤조산 (모든 이성질체), 디에틸아미노스티렌 (모든 이성질체), a-메틸비닐 벤조산 (모든 이성질체), 디에틸아미노 a-메틸스티렌 (모든 이성질체), p-비닐벤젠 술폰산, p-비닐벤젠 술폰산 나트륨 염, 트리메톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 트리에톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 트리부톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 디메톡시메틸실릴프로필 메타크릴레이트, 디에톡시메틸실릴프로필 메타크릴레이트, 디부톡시메틸실릴프로필 메타크릴레이트, 디이소프로록시메틸실릴프로필 메타크릴레이트, 디메톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 디에톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 디부톡시실릴프로필 메타크릴레이트, 디이소프로록시실릴프로필 메타크릴레이트, 트리메톡시실릴프로필 아크릴레이트, 트리에톡시실릴프로필 아크릴레이트, 트리부톡시실릴프로필 아크릴레이트, 디메톡시메틸실릴프로필 아크릴레이트, 디에톡시메틸실릴프로필 아크릴레이트, 디부톡시메틸실릴프로필 아크릴레이트, 디이소프로록시메틸실릴프로필 아크릴레이트, 디메톡시실릴프로필 아크릴레이트, 디에톡시실릴프로필 아크릴레이트, 디부톡시실릴프로필 아크릴레이트, 디이소프로록시실릴프로필 아크릴레이트, 말레산 무수물, N-페닐말레이미드, N-부틸말레이미드, N-비닐포름아미드, N-비닐 아세트아미드, 알릴아민, 메트알릴아민, 알릴알콜, 메틸-비닐에테르, 에틸비닐에테르, 부틸비닐에테르, 부타디엔, 이소프렌, 클로로프렌, 에틸렌, 비닐 아세테이트, 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

사전형성된 가교 중합체에 대한 추가의 변형은 아민 단량체, 추가의 가교체 및 중합체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 개질체의 첨가를 통해 달성될 수 있다. 변형은 공유적 또는 비-공유적 방법을 통해 달성될 수 있다. 이들 변형은, 사전형성된 가교 중합체의 표면에 편재된 변형을 비롯하여 사전형성된 중합체 물질 전반에 균등하게 또는 불균등하게 분산될 수 있다. 또한, 사전형성된 중합체 내의 나머지 반응성 기, 예컨대 할로알킬 기 및 알릴 기와 일어나는 반응을 포함하나 이에 제한되지는 않는, 사전형성된 가교 중합체의 물리적 특성을 변화시키기 위한 변형이 이루어질 수 있다. 사전형성된 가교 중합체에 대한 반응 및 변형은 산-염기 반응, 친핵성 치환 반응, 마이클 반응, 비-공유적 정전기적 상호작용, 소수성 상호작용, 물리적 상호작용 (가교) 및 라디칼 반응을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

실시예에 보다 상세하게 기재되어 있는 바와 같이, 가교 및/또는 얹힘이 증가된 종합체는 보다 낮은 가교 및/또는 얹힘을 갖는 것보다 낮은 팽윤을 갖는 것으로 발견되었지만, 또한 보다 낮은 가교 및/또는 얹힘 종합체만큼 크거나 그보다 더 큰 표적 이온 (예를 들어, 클로라이드)에 대한 결합 능력을 갖는 한편 포스페이트와 같은 간섭 이온의 결합은 유의하게 감소되었다. 선택성 효과는 2가지 상이한 방식으로 도입하였다: 1) 클로라이드 선택성을 위해 전체적 능력을 희생시켰다. 클로라이드 결합 부위를 포함하지 않는 가교체 (예를 들어 에피클로로히드린)는 증가된 가교를 가능하게 하는 한편 종합체 내로 혼입되는 가교체의 양에 비례하여 전체적 능력은 감소된다. 2) 클로라이드 선택성을 위해 전체적 능력을 보존시킨다: 클로라이드 결합 부위를 포함하는 가교체 (예를 들어 디알릴아민)는 증가된 가교를 가능하게 하는 한편 전체적 능력은 동일하게 유지되거나 단지 소량 감소된다.

본원에 기재된 중합체는 이온 결합 특성, 일반적으로 양전하를 형성하는 양성자 결합에 이어 음이온-결합을 나타낸다. 바람직한 실시양태에서, 중합체는 클로라이드 결합 특성을 나타낸다. 이온 (예를 들어, 클로라이드) 결합 능력을 이온 결합체가 주어진 용액 중에서 결합할 수 있는 특정한 이온의 양의 척도이다. 예를 들어, 이

온-결합 중합체의 결합 능력은 시험관내에서, 예를 들어 물 또는 염수 용액 중, 또는 위장 내강 조건을 대표하는 양이온 및 음이온을 함유하는 용액/매트릭스 중에서, 또는 생체내에서, 예를 들어 이온 (예를 들어, 비카르보네이트 또는 시트레이트) 요 배설물로부터, 또는 생체외에서, 예를 들어 흡인 액체, 예를 들어 실험실 동물, 환자 또는 지원자로부터 수득한 미즙/위장 내강 내용물을 사용하여 측정될 수 있다. 측정은 표적 이온만을 함유하거나, 또는 적어도 중합체에의 결합에 대해 표적 이온과 경쟁하는 다른 경쟁 용질이 없는 용액 중에서 이루어질 수 있다. 이들 경우에, 비-간접 완충제가 사용될 것이다 (예를 들어 추가의 염화나트륨의 존재 또는 부재 하의 염산 용액). 대안적으로, 측정은 다른 경쟁 용질, 예를 들어 수지에의 결합에 대해 표적 이온과 경쟁하는 다른 이온 또는 대사물을 함유하는 간접 완충제 중에서 이루어질 수 있다.

[0255]

일부 실시양태에서 중합체는 염산에 결합한다. 생체내 사용을 위해, 예를 들어 대사성 산증을 치료하는데 있어서, 중합체는 높은 양성자 및 클로라이드 결합 능력을 갖는 것이 바람직하다. 결합 능력의 시험관내 측정은 반드시 생체내 결합 능력으로 해석되지 않는다. 따라서, 시험관내 및 생체내 능력 둘 다의 면에서 결합 능력을 정의하는 것이 유용하다.

[0256]

HCl 중 본 발명의 중합체의 시험관내 클로라이드 결합 능력은 약 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15 mmol/g 초과일 수 있다. 일부 실시양태에서, 표적 이온에 대한 본 발명의 중합체의 시험관내 클로라이드 결합 능력은 약 5.0 mmol/g 초과, 바람직하게는 약 7.0 mmol/g 초과, 보다 바람직하게는 약 9.0 mmol/g 초과, 보다 더 바람직하게는 약 10.0 mmol/g 초과이다. 일부 실시양태에서, 클로라이드 결합 능력은 약 5.0 mmol/g 내지 약 25 mmol/g, 바람직하게는 약 7.5 mmol/g 내지 약 20 mmol/g, 보다 바람직하게는 약 10 mmol/g 내지 약 15 mmol/g의 범위일 수 있다. 클로라이드 결합 능력을 결정하기 위한 여러 기술이 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0257]

생체내 최대 결합 능력 (즉 인간의 GI 관에서 직면할 수 있는 조건에서 결합된 [양성자 및] 클로라이드의 최대 양)은 인공 위액 검정 ("SGF")에서 12-16시간 클로라이드 결합에 의해 평가될 수 있고, 이는 단량체 및 가교체가 얼마나 잘 혼입되었는지의 구조적 척도이다. SGF 값은 중합체의 이론적 최대 결합 능력의 실험적 확인을 나타내고, 출발 물질의 화학량론을 기반으로 계산된 능력과 동일한 범위 내에 속한다.

[0258]

양성자 결합과 균형잡히게 하기 위해, 클로라이드는 그의 제거가 혈청 비카르보네이트에 어떠한 부정적 영향도 미치지 않기 때문에 결합을 위해 선택되는 음이온이다. 양성자 양전하를 중성화하기 위해 결합되는 클로라이드 이외의 음이온은 포스페이트, 단쇄 지방산, 장쇄 지방산, 담즙산 또는 다른 유기 또는 무기 음이온을 포함한다. 이들 음이온의 결합은, 클로라이드를 제외하고, 세포내 및 세포외 구획에서 전체적 비카르보네이트 저장에 영향을 미친다.

[0259]

클로라이드 결합에 대한 중합체의 선택성은 GI 내강에서 직면하는 다양한 조건, 음이온 및 음이온 농도를 모방한 조건을 사용하여 시험관내에서 평가될 수 있다. 클로라이드 결합은 포스페이트 단독과 대비하여 (예를 들어 SIB [인공 장 완충제]; 또는 GI 관에서 발견되는 음이온의 범위와 대비하여 (예를 들어, SOB) 비교될 수 있다.

[0260]

일부 실시양태에서, 중합체를 37°C에서 시험 완충제에 1시간 노출시킨 후의 SIB 검정에서의 클로라이드 결합은 중합체 그램당 약 2.0 mmol 초과, 바람직하게는 약 2.5 mmol/g 중합체 초과, 보다 바람직하게는 약 3.0 mmol/g 중합체 초과, 보다 더 바람직하게는 약 3.5 mmol/g 중합체 초과, 가장 바람직하게는 약 4.0 mmol/g 중합체 초과이다.

[0261]

일부 실시양태에서, 중합체를 37°C에서 시험 완충제에 2시간 노출시킨 후의 SOB 검정에서의 클로라이드 결합은 중합체 그램당 약 1.0 mmol 초과, 바람직하게는 약 2.0 mmol/g 중합체 초과, 보다 바람직하게는 약 3.0 mmol/g 중합체 초과, 보다 더 바람직하게는 약 3.5 mmol/g 중합체 초과, 가장 바람직하게는 약 4.0 mmol/g 중합체 초과이다.

[0262]

일부 실시양태에서, 중합체를 37°C에서 시험 완충제에 48시간 노출시킨 후의 SOB 검정에서의 클로라이드 결합은 중합체 그램당 약 0.5 mmol 초과, 바람직하게는 약 1 mmol/g 중합체 초과, 보다 바람직하게는 약 2.0 mmol/g 중합체 초과, 보다 더 바람직하게는 약 3.0 mmol/g 중합체 초과, 가장 바람직하게는 약 4.0 mmol/g 중합체 초과이다. 37°C에서 48시간 노출 후의 SOB 중에서의 클로라이드 결합은 중합체가 GI 관을 통과할 때 클로라이드를 저류시키는 중합체의 능력의 한 척도이다.

[0263]

(양성자 및) 클로라이드 저류를 측정하는 또 다른 방식은 중합체를 SOB에 먼저 노출시켜 중합체를 단리한 다음, 예를 들어 "클로라이드 저류 검정" (CRA) 완충제를 사용하여 결장 내강의 전형적인 조건에 중합체를 노출시키는 것이다. 일부 실시양태에서, 37°C에서 SOB에의 2시간 노출에 이어 37°C에서 CRA에의 48시간 노출 후에 중합체

에 결합된 채로 남아있는 클로라이드의 양은 중합체의 그램당 약 0.2 mmol 초과, 바람직하게는 약 0.5 mmol/g 중합체 초과, 보다 바람직하게는 약 1.0 mmol/g 중합체 초과, 보다 더 바람직하게는 약 2.0 mmol/g 중합체 초과, 가장 바람직하게는 약 3.0 mmol/g 중합체 초과이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 중합체의 생체내 결합 성능은 정상 신기능을 갖는 인간을 비롯한 동물에게 투여한 후에 소변 산 수준에서의 변화를 측정함으로써 평가될 수 있다. 대사 평형에 이르기까지 충분한 시간으로 주어진 투여된 중합체의 작용에 의한 신체로부터의 추가의 HCl의 제거 (또는 HCl 평형)는 소변 비카르보네이트, 적정가능한 산, 시트레이트 또는 요 산 배설의 다른 지표에서의 변화에 반영된다.

[0265] 양성자를 결합시키기 위해, 중합체의 아민 구성성분은 1급, 2급 또는 3급 아민일 수 있지만, 4급 아민은 아니다. 4급 아민은 모든 생리학적 조건에서 실질적으로 하전된 채로 남아있고, 따라서 음이온이 결합되기 전에 양성자에 결합하지 않는다. 4급 아민의 백분율은 적정 및 역 적정 접근법을 비롯한 다수의 방식으로 측정될 수 있다. 또 다른 간단하지만 정확한 방법은 저 및 고 pH에서의 음이온 (예를 들어 클로라이드) 결합을 비교하는 것이다. 저 pH (예를 들어 SGF 완충제 조건; pH 1.2)에서의 클로라이드 결합은 4급 아민과 다른 아민을 구별하지 않는 반면에, 고 pH (예를 들어 QAA 완충제 조건; pH 11.5)에서의 클로라이드 결합 검정은 구별한다. 이러한 고 pH에서, 1급, 2급 및 3급 아민은 실질적으로 양성자화되지 않고, 클로라이드 결합에 기여하지 않는다. 따라서, 이들 조건 하에 관찰되는 임의의 결합은 영구적으로 하전된 4급 아민의 존재로 인한 것일 수 있다. 저 pH (예를 들어 SGF 조건) 대 고 pH (예를 들어 QAA 조건)에서의 클로라이드 결합의 비교는 4급화 정도의 척도이고, 나아가 클로라이드와 함께 결합된 양성자의 양의 척도이다. 본 개시내용의 중합체는 40%, 30%, 20%, 10%, 가장 바람직하게는 5% 이하의 4급 아민을 함유한다.

[0266] 본 개시내용의 중합체의 팽윤 비는 가교 정도, 나아가 중합체의 상대적 세공 크기 및 클로라이드보다 큰 (또는 클로라이드보다 큰 수화 비를 갖는) 음이온에 대한 접근성의 실험적 확인을 나타낸다. 일부 실시양태에서 팽윤은 탈이온수 중에서 측정되고, 건조 중합체의 그램당 물의 그램으로 표현된다. 본 개시내용의 중합체는 ≤ 5g/g, ≤4g/g, ≤3g/g, ≤2g/g 또는 ≤1g/g의 탈이온수 중 팽윤 비를 갖는다.

[0267] 중합체가 GI 내강 내에서 거치는 상이한 조건을 통과할 때 클로라이드를 저류시키는 (및 이를 방출하지 않아 다른 음이온과 교환되도록 함) 중합체의 능력은 상대적인 생체내 효능의 예측인자일 수 있는 중요한 특징이다. 클로라이드 저류 검정 (CRA)은 클로라이드 저류를 평가하는데 사용될 수 있다. SOB (인공 장 유기/무기 완충제) 스크린은 클로라이드 및 다른 음이온이 중합체에 결합되도록 하기 위해 먼저 수행되고, 중합체는 단리되고, 결장 내강을 모방한 조건 (예를 들어 저류 검정 매트릭스)에 40시간 동안 노출된다. 중합체가 다시 단리되고, 중합체에 결합된 채로 남아있는 음이온은 수산화나트륨 중으로 용리되고 측정된다. 본 개시내용의 중합체는 기재된 바와 같은 클로라이드 저류 검정에 적용된 후에 50%, 60%, 70%, 80% 초과 또는 가장 바람직하게는 90% 초과의 결합된 클로라이드를 저류시킨다.

[0268] 불균질 중합 공정을 사용하면, 중합체 입자는 직경이 5 내지 1000 마이크로미터 범위 내, 바람직하게는 10 내지 500 마이크로미터, 가장 바람직하게는 40 - 180 마이크로미터로 제어된 구형 비드로서 수득된다.

[0269] 일반적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 본원에 기재된 양성자-결합, 가교 아민 중합체를 포함한다. 바람직하게는, 가교 아민 중합체를 포함하는 제약 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 중합체가 투여되는 제약의 형태는 분말, 정제, 환제, 로젠지, 사쉐, 카쉐, 엘릭시르, 혼탁액, 시럽, 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 등을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 가교 아민 중합체만을 포함한다. 대안적으로, 제약 조성물은 가교 아민 중합체에 더하여 담체, 희석제 또는 부형제를 포함할 수 있다. 이들 제제에 사용될 수 있는 담체, 부형제 및 희석제 뿐만 아니라 기타의 예는 식품, 음료, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 검, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미세결정질 셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트 및 활석을 포함한다. 제약 조성물에 유용한 제약 부형제는 추가로 결합제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 콜로이드성 실리카 및 그의 조합 (프로솔브(Prosolv) 90), 카르보폴, 프로비돈 및 크산탄 검; 향미제, 예컨대 수크로스, 만니톨, 크실리톨, 말토덱스트린, 프룩토스 또는 소르비톨; 윤활제, 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 식물성 지방산; 및 임의로 붕해제, 예컨대 크로스카르멜로스 소듐, 젤란 검, 셀룰로스의 저치환 히드록시프로필 에테르, 소듐 스타치 글리콜레이트를 포함한다. 다른 첨가제는 가소제, 안료, 활석 등을 포함할 수 있다. 이러한 첨가제 및 다른 적합한 성분은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고; 예를 들어, 문헌 [Gennaro A R (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition]을 참조한다.

[0270] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 가교 아민 중합체를 포함하는 제약 조성물은 상대적으로 낮은 양의 나트륨을

함유한다. 예를 들어, 한 이러한 실시양태에서 제약 조성물은 용량당 1g 미만의 나트륨을 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 제약 조성물은 용량당 0.5 g 미만의 나트륨을 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 제약 조성물은 용량당 0.1 g 미만의 나트륨을 포함한다. 추가의 예로서, 한 이러한 실시양태에서 제약 조성물은 나트륨-무함유이다.

[0271] 한 실시양태에서, 신규 만성 대사성 산증 치료의 1일 용량은 순응도를 증진시키는 것이고 (대략 1일에 5 g 이하), 이들 1일 용량에서 대략 3 mEq/L의 혈청 비카르보네이트의 임상적으로 유의하고 지속적인 증가가 달성된다. 중합체의 비-흡수 속성 및 이러한 경구 약물에 대한 나트륨 부하 및/또는 다른 유해 이온의 도입의 부재는 혈압 악화 / 고혈압 없이 및/또는 증가된 체액 저류 및 체액 과부하를 유발함이 없이 대사성 산증의 안전한, 만성 치료를 처음으로 가능하게 한다. 또 다른 이익은 신장 질환의 진행 및 평생 신장 대체 요법의 개시까지의 시간 (1주에 3회 투석을 포함하는 말기 신질환 "ESRD") 또는 신장 이식에 대한 필요성을 추가로 늦추는 것이다. 둘 다는 유의한 사망률, 낮은 삶의 질 및 세계적으로 건강관리 시스템에 대한 유의한 부담과 연관된다. 미국에서만, 매년 400,000명의 ESRD 환자 중 대략 20%가 사망하고, 100,000명의 신규 환자가 투석을 시작한다.

[0272] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 HCl에 결합함으로써 포유동물에서 혈청 비카르보네이트를 증가시키고 혈액 pH를 정상화하는, 대사성 산증의 치료를 위한 나트륨-무함유, 비-흡수, 가교, 아민 중합체를 포함한다. 한 바람직한 실시양태는 위/상부 GI 관에서 H^+ 에 결합한 다음, 적어도 1.6 mEq/L, 보다 바람직하게는 적어도 2 mEq/L, 가장 바람직하게는 3 mEq/L 이상의 혈청 비카르보네이트의 임상적으로 의미있는 증가를 유발하는데 충분한 양으로 Cl^- 에 결합하는 중합체를 포함한다. HCl 결합의 양은 중합체의 능력 (중합체 1 g당 HCl 5 - 20 mEq의 표적화된 HCl 결합 능력 범위) 및 선택성에 의해 결정된다. 위에서, 유리 아민은 H^+ 결합에 의해 양성자화된다. 중합체 상에서 계내 형성된 양전하는 이어서 Cl^- 결합에 이용가능하고; 가교 (크기 배제, 메쉬 크기) 및 화학적 모이어티 (조정된 친수성/ 소수성을 통해 보다 큰, 유기 이온 (예컨대 아세테이트, 프로피오네이트 및 부티레이트 또는 결장에 흔히 존재하는 다른 단쇄 지방산), 포스페이트, 담즙 및 지방산을 밀어내기 위함)를 통해 결합 부위의 접근을 제어함으로써, 클로라이드 이외의 음이온은 조금이라도 더 낮은 정도로 결합된다. 비드 가교 및 아민 결합 부위의 화학적 속성을 조정함으로써, 클로라이드는 하부 GI 관에서 그것이 방출되지 않는 것이 보장되도록 치밀하게 결합될 수 있다. HCl은 규칙적 장 운동/분변을 통해 신체로부터 제거되어, 순 HCl 결합을 생성한다. 또 다른 실시양태에서, 중합체는 일부 4급화/양성자화 아민 기를 갖는 것으로 사전-형성되고, 클로라이드 결합은 시트레이트 또는 카르보네이트와의 이온 교환을 통해 달성되며, 여기서 중합체 상 양이온 결합 부위의 최대 90%는 반대-이온으로서 시트레이트 및/또는 카르보네이트로 사전-부하된다.

[0273] 한 실시양태에서, 포유동물에서 혈청 비카르보네이트를 증가시키고 혈액 pH를 정상화하는 대사성 산증의 치료를 위한 나트륨-무함유, 비-흡수, 아민 중합체의 주요 특성은, 이것이 당뇨병성 신장 질환 환자에서 특히 우려되는 혈압을 증가시키지 않거나 고혈압을 악화시키지 않는다는 것이다. 나트륨 비 도입의 추가의 이익은 심부전 환자에서 특히 우려되는 체액 과부하를 유발하는 체액 저류에서의 관련 증가의 부재이다. 유해 반대-이온의 도입 없이 대사성 산증을 안전하고 효과적으로 치료하는 중합체의 능력은 아직 투석을 진행하지 않은 만성 신장 질환 환자에서 특히 우려되는 신장 질환의 진행을 늦추는 것을 가능하게 한다. 투석의 개시는 적어도 3, 6, 9 또는 12개월 지연될 수 있다.

[0274] 대사성 산증의 치료를 위한 나트륨-무함유, 비-흡수, 아민 중합체의 또 다른 실시양태에서, 중합체는 (i) GI 관을 통한 수동 또는 능동 흡수를 피하도록 충분히 크고 (ii) 40 - 180 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는 분말, 사체 및/또는 츄어블 정제/투여 형태로서 섭취된 경우에 결끄럼거나 불쾌한 구강 촉감을 유발하지 않도록 충분히 작은 바람직한 입자 크기 범위를 갖는 가교 비드이다. 바람직하게는, 목적하는 입자 크기 형태는 불균질 중합 반응, 예컨대 혼탁액 또는 유화 중합을 통해 달성된다. GI 관을 통해 움직이는 대형 부피 중합체 젤과 종종 관련된 환자에서의 GI 부작용을 최소화하기 위해, 낮은 팽윤 비의 중합체가 바람직하다 (물 중 그 자체의 중량의 0.5 - 5배). 또 다른 실시양태에서, 중합체는 결장 및 장에서 Cl^-/HCO_3^- 교환체 (역수송체)를 차단하는 분자 엔티티를 중합체에 영구적으로/공유적으로 및/또는 일시적으로 부착된 채로 또는 그 자체로 운반한다. 역수송체를 차단하는 것의 순 효과는 장 내강으로부터 Cl^- 의 흡수 및 혈청으로부터 비카르보네이트의 관련 교환을 감소시켜 혈청 비카르보네이트를 효과적으로 증가시키는 것이다.

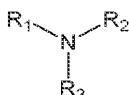
[0275] 한 실시양태에서, 가교 아민 중합체는 치료할 상태에 의존하여 다른 활성 제약 작용제와 공-투여될 수 있다. 이러한 공-투여는 2종의 작용제의 동일한 투여 형태로의 동시 투여, 개별 투여 형태로의 동시 투여, 및 개별 투

여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 대사성 산증의 치료를 위해, 가교 아민 중합체는 고혈압, 당뇨병, 비만, 심부전 및 만성 신장 질환의 합병증을 포함하나 이에 제한되지는 않는 기저 공-이환상태를 치료하는데 요구되는 통상의 치료와 공-투여될 수 있다. 이들 의약 및 가교 아민 중합체는 이들이 임의의 임상적으로 유의한 약물-약물-상호작용을 나타내지 않는 한 동일한 투여 형태 내에 함께 제제화될 수 있고 동시에 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 치료 및 가교 아민 중합체는 하나의 투여에 이어 다른 것이 투여되는, 개별적으로 및 순차적으로 투여될 수 있다.

[0276] 추가 실시양태에서, 본 발명은 하기 1 - 104로 넘버링된 것을 포함한다:

[0277] 실시양태 1. 하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 양성자-결합, 가교 아민 중합체를 포함하는 제약 조성물.

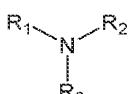
[0278] <화학식 1>



[0279] [0280] 여기서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 또는 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이고, 가교 아민 중합체는 (i) pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 5 mmol/g의 평형 양성자 결합 능력 및 적어도 5 mmol/g의 클로라이드 이온 결합 능력 및 (ii) 약 2 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는다.

[0281] 실시양태 2. 하기 화학식 1에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 양성자-결합, 가교 아민 중합체를 포함하는 제약 조성물.

[0282] <화학식 1>



[0283] [0284] 여기서 R_1 , R_2 및 R_3 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개는 수소 이외의 것이고, 가교 아민 중합체는 약 5 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖고, 가교 아민 중합체는 37°C에서 간섭 이온 완충제 중에서 각각 적어도 0.35:1의 클로라이드 이온 대 간섭 이온의 몰비로 결합하고, 여기서 (i) 간섭 이온은 포스페이트 이온이고, 간섭 이온 완충제는 36mM 클로라이드 및 20mM 포스페이트의 pH 5.5의 완충 용액이거나, 또는 (ii) 간섭 이온은 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트 이온 (합한 양)이고, 간섭 이온 완충제는 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액이다.

[0285] 실시양태 3. 실시양태 1에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 7.5 mmol/g의 평형 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.

[0286] 실시양태 4. 실시양태 1에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 10 mmol/g의 평형 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.

[0287] 실시양태 5. 실시양태 2에 있어서, 가교 아민 중합체가 간섭 이온 완충제 중에서 간섭 음이온 중 어느 하나보다 클로라이드에 더 결합하고, 간섭 이온이 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트 이온이고, 간섭 이온 완충제가 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액인 제약 조성물.

[0288] 실시양태 6. 실시양태 2에 있어서, 간섭 이온 완충제 중에서 가교 아민 중합체에 의해 결합된 클로라이드 및 간섭 이온의 합한 양의 적어도 66%가 클로라이드 음이온이고, 간섭 이온이 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트이고, 간섭 이온 완충제가 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액인 제약 조성물.

[0289] 실시양태 7. 실시양태 2에 있어서, 간섭 이온 완충제 중에서 가교 아민 중합체에 의해 결합된 클로라이드 및 간섭 이온의 합한 양의 90% 이상이 클로라이드 음이온이고, 간섭 이온이 포스페이트, 시트레이트 및 타우로콜레이트이고, 간섭 이온 완충제가 36mM 클로라이드, 7mM 포스페이트, 1.5mM 시트레이트, 및 5mM 타우로콜레이트를 포함하는 pH 6.2의 완충 용액인 제약 조성물.

[0290] 실시양태 8. 실시양태 2에 있어서, 가교 아민 중합체가 약 4 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는 것인 제약 조성물.

[0291] 실시양태 9. 실시양태 2에 있어서, 가교 아민 중합체가 약 3 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는 것인 제약 조성물.

[0292] 실시양태 10. 실시양태 2에 있어서, 가교 아민 중합체가 약 2 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는 것인 제약 조성물.

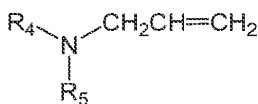
[0293] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 실시양태 10 중 어느 한 실시양태에 있어서 R_1 , R_2 및 R_3 이 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭이지만, 단 각각의 R_1 , R_2 및 R_3 이 수소가 아닌 것인 제약 조성물.

[0294] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 실시양태 11 중 어느 한 실시양태에 있어서, R_1 , R_2 및 R_3 이 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이지만, 단 R_1 , R_2 및 R_3 중 적어도 1개가 수소 이외의 것인 제약 조성물.

[0295] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 아민과, 임의로 또한 아민 모이어티를 포함하는 다관능성 가교체의 치환 중합에 의해 제조된 것인 제약 조성물.

[0296] 실시양태 14. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 1a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 1a에 상응하는 아민의 라디칼 중합에 의해 제조된 것인 제약 조성물.

[0297] <화학식 1a>



[0298]

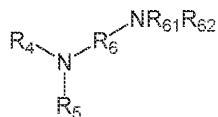
[0299] 여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이다.

[0300] 실시양태 15. 실시양태 14에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭인 제약 조성물.

[0301] 실시양태 16. 실시양태 14에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤테로지방족인 제약 조성물.

[0302] 실시양태 17. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 1b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하고, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 1b에 상응하는 아민과 다관능성 가교체의 치환 중합에 의해 제조된 것인 제약 조성물.

[0303] <화학식 1b>



[0304]

[0305] 여기서 R_4 및 R_5 는 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고, R_6 은 지방족이고, R_{61} 및 R_{62} 는 독립적으로 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이다.

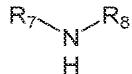
[0306] 실시양태 18. 실시양태 17에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소, 포화 탄화수소, 불포화 지방족, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬 또는 불포화 헤테로지방족인 제약 조성물.

[0307] 실시양태 19. 실시양태 17에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알릴, 비닐, 아릴, 아미노알킬, 알칸올, 할로알킬, 히드록시알킬, 에테르계, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릭인 제약 조성물.

[0308] 실시양태 20. 실시양태 17에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 수소, 알릴 또는 아미노알킬인 제약 조성물.

[0309] 실시양태 21. 실시양태 1 내지 실시양태 20 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 1c에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0310] <화학식 1c>

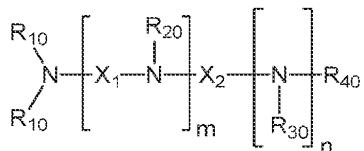


[0311]

[0312] 여기서 R_7 은 수소, 지방족 또는 헤테로지방족이고, R_8 은 지방족 또는 헤�테로지방족이다.

[0313] 실시양태 22. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 2에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0314] <화학식 2>

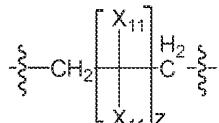


[0315]

[0316] 여기서

[0317] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;

[0318] R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;



[0319]

X_1 은 이고;

[0320] X_2 는 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;

[0321] 각각의 X_{11} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록시 또는 아미노이고;

[0322] z 는 음이 아닌 수이다.

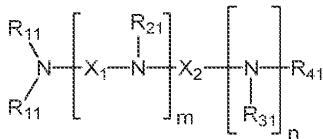
[0323] 실시양태 23. 실시양태 22에 있어서, R_{10} , R_{20} , R_{30} , 및 R_{40} 이 독립적으로 수소, 지방족, 아릴, 헤테로지방족 또는 헤�테로아릴이고, m 및 z 가 독립적으로 0-3이고, n 이 0 또는 1인 제약 조성물.

[0324] 실시양태 24. 실시양태 22 또는 실시양태 23에 있어서, X_2 가 지방족 또는 헤�테로지방족인 제약 조성물.

[0325] 실시양태 25. 실시양태 22 내지 실시양태 24 중 어느 한 실시양태에 있어서, m 이 1-3이고, X_{11} 이 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족인 제약 조성물.

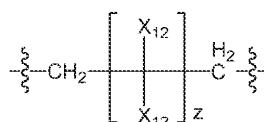
[0326] 실시양태 26. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 2a에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0327] <화학식 2a>



[0328]

여기서

[0330] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;[0331] 각각의 R_{11} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 헤테로지방족 또는 헤테로아릴이고;[0332] R_{21} 및 R_{31} 은 독립적으로 수소 또는 헤테로지방족이고;[0333] R_{41} 은 수소, 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;

[0334]

 X_1 은 X_2 이고;[0335] X_2 는 알킬 또는 치환된 히드로카르빌이고;[0336] 각각의 X_{12} 는 독립적으로 수소, 히드록시, 아미노, 아미노알킬, 보론산 또는 할로이고;[0337] z 는 음이 아닌 수이다.[0338] 실시양태 27. 실시양태 26에 있어서, m 및 z 가 독립적으로 0-3이고, $n \geq 0$ 또는 1인 제약 조성물.

[0339]

실시양태 28. 실시양태 26 또는 실시양태 27에 있어서, R_{11} 이 독립적으로 수소, 지방족, 아미노알킬, 할로알킬 또는 헤테로아릴이고, R_{21} 및 R_{31} 이 독립적으로 수소 또는 헤�테로지방족이고, R_{41} 이 수소, 지방족, 아릴, 헤테로지방족 또는 헤�테로아릴인 제약 조성물.

[0340]

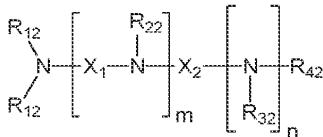
실시양태 29. 실시양태 26 또는 실시양태 27에 있어서, 각각의 R_{11} 이 수소, 지방족, 아미노알킬 또는 할로알킬이고, R_{21} 및 R_{31} 이 수소 또는 아미노알킬이고, R_{41} 이 수소, 지방족 또는 헤�테로지방족인 제약 조성물.

[0341]

실시양태 30. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 2b에 상응하는 아민의 잔기를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0342]

<화학식 2b>



[0343]

여기서

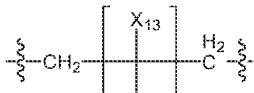
[0345] m 및 n 은 독립적으로 음이 아닌 정수이고;[0346] 각각의 R_{12} 는 독립적으로 수소, 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;

[0347]

 R_{22} 및 R_{32} 는 독립적으로 수소 치환된 히드로카르빌 또는 히드로카르빌이고;

[0348]

 R_{42} 는 수소, 히드로카르빌 또는 치환된 히드로카르빌이고;



[0349] X_1 은 X_2 는 z 이고;

[0350] X_2 는 알킬, 아미노알킬 또는 알칸올이고;

[0351] 각각의 X_{13} 은 독립적으로 수소, 히드록시, 치환족, 아미노, 아미노알킬, 할로겐, 알킬, 헤테로아릴, 보론산 또는 아릴이고;

[0352] z 는 음이 아닌 수이고;

[0353] 화학식 2b에 상응하는 아민은 적어도 1개의 알릴 기를 포함한다.

[0354] 실시양태 31. 실시양태 30에 있어서, m 및 z 가 독립적으로 0-3이고, n 이 0 또는 1인 제약 조성물.

[0355] 실시양태 32. 실시양태 30 또는 실시양태 31에 있어서, R_{12} 또는 R_{42} 가 독립적으로 적어도 1개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함하는 것인 제약 조성물.

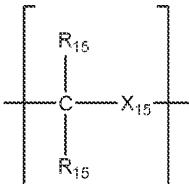
[0356] 실시양태 33. 실시양태 30 또는 실시양태 31에 있어서, (i) m 이 양의 정수이고, R_{12} , R_{22} 및 R_{42} 가 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함하거나, 또는 (ii) n 이 양의 정수이고, R_{12} , R_{32} 및 R_{42} 가 조합되어 적어도 2개의 알릴 또는 비닐 모이어티를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0357] 실시양태 34. 실시양태 30 또는 실시양태 31에 있어서, 가교 아민 중합체가 표 1에 제시된 아민 잔기를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0358] 실시양태 35. 실시양태 30, 실시양태 31 및 실시양태 34 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 표 2에 제시된 가교제와 가교된 것인 제약 조성물.

[0359] 실시양태 36. 실시양태 1 내지 실시양태 35 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 하기 화학식 3에 상응하는 반복 유닛을 포함하는 것인 제약 조성물.

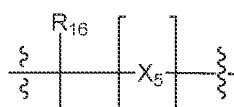
[0360] <화학식 3>



[0361]

[0362] 여기서

[0363] R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 은 독립적으로 수소, 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 히드록실, 아미노, 보론산 또는 할로이 고;



[0364] X_{15} 는 z 이고;

[0365] X_5 는 히드로카르빌, 치환된 히드로카르빌, 옥소 (-O-) 또는 아미노이고;

[0366] z 는 음이 아닌 수이다.

[0367] 실시양태 37. 실시양태 36에 있어서, R_{15} , R_{16} 및 R_{17} 이 독립적으로 지방족 또는 헤테로지방족인 제약 조성물.

[0368] 실시양태 38. 실시양태 36 또는 실시양태 37에 있어서, X_5 가 옥소, 아미노, 알킬아미노, 에테르계, 알칸올 또는

할로알킬인 제약 조성물.

- [0369] 실시양태 39. 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 (i) 다관능성 시약 중 적어도 1종이 아민 모이어티를 포함하는 것인 다관능성 시약의 치환 중합, (2) 적어도 1개의 아민 모이어티 또는 질소 함유 모이어티를 포함하는 단량체의 라디칼 중합, 또는 (3) 아민-함유 중간체와, 임의로 아민 모이어티를 함유하는 가교제의 가교에 의해 제조된 것인 제약 조성물.
- [0370] 실시양태 40. 실시양태 39에 있어서, 가교 아민 중합체가 가교 단독중합체 또는 가교 공중합체인 제약 조성물.
- [0371] 실시양태 41. 실시양태 39에 있어서, 가교 아민 중합체가 동일하거나 다양한 길이의 반복 링커 유닛에 의해 분리된 유리 아민 모이어티를 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0372] 실시양태 42. 실시양태 39에 있어서, 가교 아민 중합체가 치환 중합 반응에서 아민-함유 단량체와 가교제의 중합에 의해 제조된 것인 제약 조성물.
- [0373] 실시양태 43. 실시양태 42에 있어서, 아민-함유 단량체가 치환 중합 반응에 참여하는 적어도 2개의 반응성 아민 모이어티를 보유하는 선형 아민인 제약 조성물.
- [0374] 실시양태 44. 실시양태 42 또는 실시양태 43에 있어서, 아민-함유 단량체가
 1,3-비스[비스(2-아미노에틸)아미노]프로판,
 3-아미노-1-[2-(비스(2-[비스(3-아미노프로필)아미노]에틸)아미노)에틸](3-아미노프로필)아미노]프로판, 2-[비스(2-아미노에틸)아미노]에탄아민, 트리스(3-아미노프로필)아민, 1,4-비스[비스(3-아미노프로필)아미노]부탄, 1,2-에탄디아민, 2-아미노-1-(2-아미노에틸아미노)에탄, 1,2-비스(2-아미노에틸아미노)에탄, 1,3-프로판디아민, 3,3'-디아미노디프로필아민, 2,2-디메틸-1,3-프로판디아민, 2-메틸-1,3-프로판디아민, N,N'-디메틸-1,3-프로판디아민, N-메틸-1,3-디아미노프로판, 3,3'-디아미노-N-메틸디프로필아민, 1,3-디아미노펜탄, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-메틸-1,5-디아미노펜탄, 1,2-디아미노프로판, 1,10-디아미노데칸, 1,8-디아미노옥탄, 1,9-디아미노옥탄, 1,7-디아미노헵탄, 1,6-디아미노헥산, 1,5-디아미노펜탄, 3-브로모프로필아민 히드로브로마이드, N,2-디메틸-1,3-프로판디아민, N-이소프로필-1,3-디아미노프로판, N,N'-비스(2-아미노에틸)-1,3-프로판디아민, N,N'-비스(3-아미노프로필)에틸렌디아민, N,N'-비스(3-아미노프로필)-1,4-부탄디아민 테트라하드로글로라이드, 1,3-디아미노-2-프로판올, N-에틸에틸렌디아민, 2,2'-디아미노-N-메틸디에틸아민, N,N'-디에틸에틸렌디아민, N-이소프로필에틸렌디아민, N-메틸에틸렌디아민, N,N'-디-tert-부틸에틸렌디아민, N,N'-디이소프로필에틸렌디아민, N,N'-디메틸에틸렌디아민, N-부틸에틸렌디아민, 2-(2-아미노에틸아미노)에탄올, 1,4,7,10,13,16-헥사아자시클로옥타데칸, 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸, 1,4,7-트리아자시클로노난, N,N'-비스(2-히드록시에틸)에틸렌디아민, 피페라진, 비스(헥사메틸렌)트리아민, N-(3-히드록시프로필)에틸렌디아민, N-(2-아미노에틸)피페라진, 2-메틸피페라진, 호모피페라진, 1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸, 1,4,8,12-테트라아자시클로펜타데칸, 2-(아미노메틸)피페리딘, 또는 3-(메틸아미노)피롤리디노인 제약 조성물.
- [0375] 실시양태 45. 실시양태 39, 실시양태 41, 실시양태 43 및 실시양태 44 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교제가
 디할로알칸, 할로알킬옥시란, 알킬옥시란 술포네이트, 디(할로알킬)아민, 트리(할로알킬) 아민, 디에폭시드, 트리에폭시드, 테트라에폭시드, 비스(할로메틸)벤젠, 트리(할로메틸)벤젠, 테트라(할로메틸)벤젠, 에피할로히드린, 예컨대 에피클로로히드린 및 에피브로모히드린 폴리(에피클로로히드린), (아이오도메틸)옥시란, 글리시딜 토실레이트, 글리시딜 3-니트로벤zen술포네이트, 4-토실옥시-1,2-에폭시부탄, 브로모-1,2-에폭시부탄, 1,2-디브로모에탄, 1,3-디클로로프로판, 1,2-디클로로에탄, 1-브로모-2-클로로에탄, 1,3-디브로모프로판, 비스(2-클로로에틸)아민, 트리스(2-클로로에틸)아민, 및 비스(2-클로로에틸)메틸아민, 1,3-부타디엔 디에폭시드, 1,5-헥사디엔 디에폭시드, 디글리시딜 에테르, 1,2,7,8-디에폭시옥탄, 1,2,9,10-디에폭시데칸, 에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 프로필렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-부탄디올 디글리시딜 에테르, 1,2-에탄디올디글리시딜 에테르, 글리세롤 디글리시딜 에테르, 1,3-디글리시딜 글리세릴 에테르, N,N-디글리시딜아닐린, 네오펜틸 글리콜 디글리시딜 에테르, 디에틸렌 글리콜 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(글리시딜옥시)벤젠, 레조르시놀 디글리시딜 에테르, 1,6-헥산디올 디글리시딜 에테르, 트리메틸올프로판 디글리시딜 에테르, 1,4-시클로헥산디메탄올 디글리시딜 에테르, 1,3-비스-(2,3-에폭시프로필옥시)-2-(2,3-디히드록시프로필옥시)프로판, 1,2-시클로헥산디카르복실산 디글리시딜 에스테르, 2,2'-비스(글리시딜옥시)디페닐메탄, 비스페놀F 디글리시딜 에테르, 1,4-비스(2',3'에폭시프로필)페플루오로-n-부탄, 2,6-디(옥시란-2-일메틸)-1,2,3,5,6,7-헥사히드로페롤로[3,4-f]이소인돌-1,3,5,7-테트라온, 비스페놀 A 디글리시딜 에테르, 에틸 5-히드록시-6,8-디(옥시란-2-일메틸)-4-옥소-4-h-크로멘-2-카르복실레이트, 비스[4-(2,3-에폭시-프로필티오)페닐]-술페드, 1,3-비스(3-글리시독시프로필)테트라메틸디실록산, 9,9-비스[4-(글리시딜옥시)페닐]플루오린, 트리에폭시

이소시아누레이트, 글리세롤 트리글리시딜 에테르, N,N-디글리시딜-4-글리시딜옥시아닐린, 이소시아누르산 (S,S,S)-트리글리시딜 에스테르, 이소시아누르산 (R,R,R)-트리글리시딜 에스테르, 트리글리시딜 이소시아누레이트, 트리메틸올프로판 트리글리시딜 에테르, 글리세롤 프로폭실레이트 트리글리시딜 에테르, 트리페닐롤메탄 트리글리시딜 에테르, 3,7,14-트리스[[3-(에폭시프로폭시)프로필]디메틸실릴옥시]-1,3,5,7,9,11,14-헵타시클로펜틸트리시클로[7,3,3,15,11]헵타실록산, 4,4'-메틸렌비스(N,N-디글리시딜아닐린), 비스(할로메틸)벤젠, 비스(할로메틸)비페닐 및 비스(할로메틸)나프탈렌, 톨루엔 디이소시아네이트, 아크릴롤 클로라이드, 메틸 아크릴레이트, 에틸렌 비스아크릴아미드, 피로멜리트산 이무수물, 숙시닐 디클로라이드, 디메틸숙시네이트, 3-클로로-1-(3-클로로프로필아미노-2-프로판을, 1,2-비스(3-클로로프로필아미노)에탄, 비스(3-클로로프로필)아민, 1,3-디클로로-2-프로판을, 1,3-디클로로프로판, 1-클로로-2,3-에폭시프로판, 트리스[(2-옥시라닐)메틸]아민, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

- [0376] 실시양태 46. 실시양태 39에 있어서, 가교 아민 중합체의 제조가 적어도 1개의 아민 모이어티 또는 질소 함유 모이어티를 포함하는 아민 단량체의 라디칼 중합을 포함하는 것인 제약 조성물.
- [0377] 실시양태 47. 실시양태 1 내지 실시양태 46 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 약 1.5 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는 것인 제약 조성물.
- [0378] 실시양태 48. 실시양태 1 내지 실시양태 47 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 약 1 이하의 탈이온수 중 평형 팽윤 비를 갖는 것인 제약 조성물.
- [0379] 실시양태 49. 실시양태 1 내지 실시양태 48 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 5.5로 완충된 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 및 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES)을 함유하는 수성 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 37°C에서 각각 적어도 0.5:1의 클로라이드 이온 대 포스페이트 이온 결합 몰비를 갖는 것인 제약 조성물.
- [0380] 실시양태 50. 실시양태 1 내지 실시양태 49 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 5.5로 완충된 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 및 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES)을 함유하는 수성 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 37°C에서 각각 적어도 1:1의 클로라이드 이온 대 포스페이트 이온 결합 몰비를 갖는 것인 제약 조성물.
- [0381] 실시양태 51. 실시양태 1 내지 실시양태 50 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 5.5로 완충된 36 mM NaCl, 20 mM NaH₂PO₄, 및 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES)을 함유하는 수성 인공 소장 무기 완충제 ("SIB") 중에서 37°C에서 각각 적어도 2:1의 클로라이드 이온 대 포스페이트 이온 결합 몰비를 갖는 것인 제약 조성물.
- [0382] 실시양태 52. 실시양태 1 내지 실시양태 51 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 10 mmol/g의 양성자 결합 능력 및 적어도 10 mmol/g의 클로라이드 이온 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0383] 실시양태 53. 실시양태 1 내지 실시양태 52 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 12 mmol/g의 평형 양성자 결합 능력 및 적어도 12 mmol/g의 클로라이드 이온 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0384] 실시양태 54. 실시양태 1 내지 실시양태 53 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 1.2 및 37°C에서 35 mM NaCl 및 63 mM HCl을 함유하는 수성 인공 위액 완충제 ("SGF") 중에서 적어도 14 mmol/g의 평형 양성자 결합 능력 및 적어도 14 mmol/g의 클로라이드 이온 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0385] 실시양태 55. 실시양태 1 내지 실시양태 54 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 함유하는 수성 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 37°C에서 적어도 1 mmol/g의 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0386] 실시양태 56. 실시양태 1 내지 실시양태 55 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 함유하는 수성 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 37°C에서 적어도 2 mmol/g의 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.

- [0387] 실시양태 57. 실시양태 1 내지 실시양태 56 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 함유하는 수성 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 37°C에서 적어도 3 mmol/g의 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0388] 실시양태 58. 실시양태 1 내지 실시양태 57 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 함유하는 수성 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 37°C에서 적어도 4 mmol/g의 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0389] 실시양태 59. 실시양태 1 내지 실시양태 58 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 pH 6.2로 완충된 50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 50 mM 아세트산나트륨, 36 mM 염화나트륨, 7mM 인산나트륨, 1.5 mM 시트르산나트륨, 30 mM 올레산 및 5 mM 타우로콜산나트륨을 함유하는 수성 인공 소장 유기 및 무기 완충제 ("SOB") 중에서 37°C에서 적어도 5 mmol/g의 클로라이드 결합 능력을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0390] 실시양태 60. 실시양태 1 내지 실시양태 59 중 어느 한 실시양태에 있어서, 4급화 아민의 백분율이 40% 미만인 제약 조성물.
- [0391] 실시양태 61. 실시양태 1 내지 실시양태 60 중 어느 한 실시양태에 있어서, 4급화 아민의 백분율이 30% 미만인 제약 조성물.
- [0392] 실시양태 62. 실시양태 1 내지 실시양태 61 중 어느 한 실시양태에 있어서, 4급화 아민의 백분율이 20% 미만인 제약 조성물.
- [0393] 실시양태 63. 실시양태 1 내지 실시양태 62 중 어느 한 실시양태에 있어서, 4급화 아민의 백분율이 10% 미만인 제약 조성물.
- [0394] 실시양태 64. 실시양태 1 내지 실시양태 63 중 어느 한 실시양태에 있어서, 4급화 아민의 백분율이 5% 미만인 제약 조성물.
- [0395] 실시양태 65. 실시양태 1 내지 실시양태 64 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 40 내지 180 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는 젤 또는 비드인 제약 조성물.
- [0396] 실시양태 66. 실시양태 1 내지 실시양태 65 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 60 내지 160 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는 젤 또는 비드인 제약 조성물.
- [0397] 실시양태 67. 실시양태 1 내지 실시양태 66 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 80 내지 140 마이크로미터의 평균 입자 크기를 갖는 젤 또는 비드인 제약 조성물.
- [0398] 실시양태 68. 실시양태 65 내지 실시양태 67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 입자의 약 0.5 부피 퍼센트 미만이 약 10 마이크로미터 미만의 직경을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0399] 실시양태 69. 실시양태 65 내지 실시양태 67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 입자의 약 5 부피 퍼센트 미만이 약 20 마이크로미터 미만의 직경을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0400] 실시양태 70. 실시양태 65 내지 실시양태 67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 입자의 약 0.5 부피 퍼센트 미만이 약 20 마이크로미터 미만의 직경을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0401] 실시양태 71. 실시양태 65 내지 실시양태 67 중 어느 한 실시양태에 있어서, 입자의 약 5 부피 퍼센트 미만이 약 30 마이크로미터 미만의 직경을 갖는 것인 제약 조성물.
- [0402] 실시양태 72. 실시양태 1 내지 실시양태 71 중 어느 한 실시양태에 있어서, 투여 단위 형태인 제약 조성물.
- [0403] 실시양태 73. 실시양태 72에 있어서, 투여 단위 형태가 캡슐, 정제 또는 사쉐 투여 형태인 제약 조성물.
- [0404] 실시양태 74. 실시양태 1 내지 실시양태 73 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제약상 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물.
- [0405] 실시양태 75. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태의 제약 조성물의 경구 투여를 통해 HCl을 제거함으로써 인간을 비롯한 동물에서 산/염기 장애를 치료하는 방법.

- [0406] 실시양태 76. 실시양태 75에 있어서, 산/염기 장애가 대사성 산증인 치료 방법.
- [0407] 실시양태 77. 실시양태 75에 있어서, pH가 제어되거나 정상화되는 것인 치료 방법.
- [0408] 실시양태 78. 실시양태 75에 있어서, 혈청 비카르보네이트가 제어되거나 정상화되는 것인 치료 방법.
- [0409] 실시양태 79. 실시양태 75에 있어서, 1g 미만의 나트륨 또는 칼륨이 1일에 투여되는 것인 치료 방법.
- [0410] 실시양태 80. 실시양태 75에 있어서, 0.5g 미만의 나트륨 또는 칼륨이 1일에 투여되는 것인 치료 방법.
- [0411] 실시양태 81. 실시양태 75에 있어서, 0.1g 미만의 나트륨 또는 칼륨이 1일에 투여되는 것인 치료 방법.
- [0412] 실시양태 82. 실시양태 75에 있어서, 나트륨 또는 칼륨이 전혀 투여되지 않는 것인 치료 방법.
- [0413] 실시양태 83. 실시양태 75에 있어서, 투여되는 1일 용량이 20g 미만인 치료 방법.
- [0414] 실시양태 84. 실시양태 75에 있어서, 투여되는 1일 용량이 15g 미만인 치료 방법.
- [0415] 실시양태 85. 실시양태 75에 있어서, 투여되는 1일 용량이 10g 미만인 치료 방법.
- [0416] 실시양태 86. 실시양태 75에 있어서, 투여되는 1일 용량이 5g 미만인 치료 방법.
- [0417] 실시양태 87. 실시양태 75에 있어서, 투여된 1일 용량이 4g 미만인 치료 방법.
- [0418] 실시양태 88. 실시양태 75에 있어서, 투여되는 1일 용량이 3g 미만인 치료 방법.
- [0419] 실시양태 89. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 1일 1회 투여되는 것인 치료 방법.
- [0420] 실시양태 90. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 1일 2회 투여되는 것인 치료 방법.
- [0421] 실시양태 91. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 1일 3회 투여되는 것인 치료 방법.
- [0422] 실시양태 92. 실시양태 75에 있어서, 대사성 산증이 급성 대사성 산증인 치료 방법.
- [0423] 실시양태 93. 실시양태 75에 있어서, 투여가 만성인 치료 방법.
- [0424] 실시양태 94. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 $\geq 1.6 \text{ mEq/L}$ 의 지속적인 혈청 비카르보네이트 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0425] 실시양태 95. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 $\geq 2 \text{ mEq/L}$ 의 지속적인 혈청 비카르보네이트 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0426] 실시양태 96. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 $\geq 3 \text{ mEq/L}$ 의 지속적인 혈청 비카르보네이트 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0427] 실시양태 97. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 $\geq 5 \text{ mEq/L}$ 의 지속적인 혈청 비카르보네이트 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0428] 실시양태 98. 실시양태 75에 있어서, 1일 용량이 $\geq 10 \text{ mEq/L}$ 의 지속적인 혈청 비카르보네이트 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0429] 실시양태 99. 실시양태 75에 있어서, 1일에 10g 이하의 1일 용량이 $\geq 3 \text{ mEq/L}$ 의 혈청 비카르보네이트에서의 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0430] 실시양태 100. 실시양태 75에 있어서, 1일에 5g 이하의 1일 용량이 $\geq 3 \text{ mEq/L}$ 의 혈청 비카르보네이트에서의 증가를 생성하는 것인 치료 방법.
- [0431] 실시양태 101. 실시양태 83 내지 실시양태 99 중 어느 한 실시양태에 있어서, 용량이 산증의 치료를 필요로 하는 환자의 혈청 비카르보네이트 값 또는 다른 지표를 기초로 하여 적정되는 것인 치료 방법.
- [0432] 실시양태 102. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 GI 관을 통해 $\geq 1 \text{ mmol/g}$ 클로라이드를 저류시키는 것인 제약 조성물.
- [0433] 실시양태 103. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 GI 관을 통해 $\geq 2 \text{ mmol/g}$ 클로라이드를 저류시키는 것인 제약 조성물.

- [0434] 실시양태 104. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 GI 관을 통해 $\geq 4 \text{ mmol/g}$ 클로라이드를 저류시키는 것인 제약 조성물.
- [0435] 실시양태 105. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 가교 아민 중합체가 GI 관을 통해 $\geq 8 \text{ mmol/g}$ 클로라이드를 저류시키는 것인 제약 조성물.
- [0436] 실시양태 106. 실시양태 1 내지 실시양태 74 중 어느 한 실시양태에 있어서, 제약 조성물의 용량이 산증의 치료를 필요로 하는 환자의 혈청 비카르보네이트 값 또는 다른 지표를 기초로 하여 적정되는 것인 제약 조성물.
- [0437] 실시양태 107. 실시양태 1 내지 실시양태 101 중 어느 한 실시양태에 있어서, 지방족 모이어티가 알킬 또는 알케닐인 제약 조성물 또는 방법.
- [0438] 실시양태 108. 실시양태 1 내지 실시양태 101 중 어느 한 실시양태에 있어서, 헤테로지방족 모이어티가 헤테로 알킬 또는 헤테로알케닐 모이어티인 제약 조성물 또는 방법.
- [0439] 본 발명을 상세하게 기재하였지만, 첨부된 청구범위에 정의된 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 변형 및 변경이 가능하다는 것은 분명할 것이다. 또한, 본 개시내용에서 모든 실시예는 비제한적 실시예로서 제공되는 것임을 인식하여야 한다.
- [0440] 실시예
- [0441] 본 발명을 추가로 예시하기 위해 하기 비제한적 실시예를 제공한다. 통상의 기술자는, 하기 실시예에 개시된 기술이 본 발명자들이 본 발명의 실시에서 잘 기능하는 것으로 발견한 접근법을 대표하며, 따라서 실시예는 그의 실시를 위한 방식을 구성하는 것으로서 간주될 수 있다는 것을 인식하여야 한다. 그러나, 통상의 기술자는 본 개시내용에 비추어, 개시된 구체적 실시양태에서 많은 변화가 이루어질 수 있으며, 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않으면서 비슷하거나 유사한 결과를 여전히 얻을 수 있음을 인식하여야 한다.
- [0442] I. 대조군 중합체의 제조 및 합성
- [0443] A. 유리 아민 세벨라마
- [0444] 렌벨라(Renvela)는 상업적 공급원으로부터 수득하였다. 렌벨라 (세벨라마 카르보네이트)의 84개의 사웨 (즉 201.4 gm)를 5 L 플라스틱 비커에 부었다. 밀리-큐(Milli-Q) 물 4 리터를 비커에 첨가하고, 자기 교반 플레이트 및 교반 막대를 사용하여 내용물을 30분 동안 교반하였다. 이어서 내용물을 P8 와트만 여과지로 퍼팅된 여과 프릿으로 옮기고, 음의 진공을 적용하여 과량의 상청액을 제거하였다. 물 첨가, 교반, 여과 및 상청액 제거 단계를 총 3회 동안 반복하였다. 최종 물 세척 후에, 3리터의 1M 수산화나트륨을 비커에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서 진공 여과하여 과량의 수산화나트륨을 제거하였다. 수산화나트륨 첨가, 교반 및 진공 여과 단계를 총 2회의 수산화나트륨 세척 동안 반복하였다. 이어서 중합체를 밀리-큐 물로 세척하여 과량의 수산화나트륨을 제거하였다. 여과물의 pH를 pH 스트립을 사용하여 측정하고, 여과물의 pH가 7 이하일 때까지 중합체를 물로 세척하였다. 젖은 중합체를 유리 트레이로 옮기고, -40°C 에서 1시간 동안 동결시킨 다음, 3-5일 동안 동결건조시켜 중합체를 건조시켰다. 건조 중 중합체의 손실은 A&D MX-50 수분 분석기 (표준 모드, 130°C 로 램프 및 유지)를 사용하여 측정하였다.
- [0445] B. 빅살로머
- [0446] 키클린(Kiklin) (빅살로머) 캡슐은 상업적 공급원으로부터 수득하였고, 유리 아민 중합체를 캡슐로부터 추가의 정제없이 직접 단리하였다. 추가의 빅살로머 참조 물질을 키클린 제품 삽입물 내 정보 (처방 정보) 및 US 7,459,502에서의 절차에 따라 제조하였다. 하기 여러 실시예에서 비교물로서 사용되는 빅살로머 참조 물질은, 키클린 제품 삽입물에 기재된 허용가능한 2.4:1 내지 2:1의 범위에 속하는, 2.35 대 1의 에피클로로히드린 ("ECH") 대 1,4-비스[비스(3-아미노프로필)아미노]부탄 ("C4A3BTA") 물비를 사용하여 제조하였고, 상기 기재된 팽윤 및 SGF 검정에서 측정 시 키클린과 동등한 성능을 갖는 중합체를 수득하였다. 수성 원액은 C4A3BTA (25.06 g), HCl (15.58 g 진한 HCl), 및 칼리물스(Calimulse) EM-99 (분지형 도데실벤젠 술포네이트, 1.39 g)를 물 (17.99 g) 중에 용해시켜 제조하였다. 오버헤드 교반기, 딘 스타크 장치 및 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 4개의 측면 배플을 갖는 3구 등근 바닥 플라스크에 수성 원액 및 톨루엔을 채웠다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에 교반하고 80°C 로 가열하였다. ECH (17.47 g)를 톨루엔 중 40 중량% 용액으로서 도입하였고, 이는 시린지 펌프를 통해 1시간의 기간에 걸쳐 반-연속식으로 첨가되었다. 반응 혼합물을 80°C 에서 30-45분 동안 교반한 후에, 최종 탈수 단계 동안 조 온도를 110°C 로 증가시켰다. 물 24 mL가 수집되면, 플라스크를 실온으로 냉각시키고, 여과에 의해 톨루엔을 제거하였다. 생성된 중합체 비드를 톨루엔 (100 mL, 3회), 27 wt% HCl (50

mL, 3회), 물 (100 mL, 3회), 10:9:1 물:메탄올:NaOH의 용액 (100 mL, 2회), 물 (100 mL, 5회), 메탄올 (50 mL, 3회), 20 wt% NaOH (300 mL, 2회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 이어서 비드를 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다. 팽윤 및 SGF 검정을 사용하여, 합성된 중합체의 성능에 대한 참조로서 캡슐로부터 "있는 그대로" 사용된 상업적 키클린과 비교하여, 합성된 빅살로며 중합체의 동등한 성능을 결정하였다.

[0447] II. 화학 실시예

[0448] 하기 화학 실시예는 사용된 중합 폐카니즘에 기초하여 5개의 카테고리로 제시된다:

[0449] (a) 치환 중합 (축합/단계 성장) 겔

[0450] (b) 치환 중합 (축합/단계 성장) 비드

[0451] (c) 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장) 겔

[0452] (d) 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장) 비드

[0453] (e) 후-중합 가교

[0454] 각각의 경우에, 일반적 중합 절차가 기재되고, 구체적 실시예는 일반적 절차 내에서 변경된 합성 파라미터의 표를 참조하여 도출된다. 생성된 중합체의 물리화학적 성능 특징 (SGF 및 팽윤)의 표가 또한 제공된다.

[0455] A. 소분자 아민의 치환 중합

[0456] 교반 하에, 아민 단량체, 가교제, 용매, 및 염기 또는 산을 반응 용기에 첨가하였다. 혼합되면, 용액을 가열하고 교반하였다. 반응이 완료된 후에, 반응이 냉각되도록 하였다. 겔을 미세 분말로 기계적으로 분쇄하고, 정제하고, 일정 중량으로 건조시켰다. 본 실시예에 기재된 중합체의 합성에 적합한 아민 및 가교제의 예는 표 4에 제시된 아민 및 가교제의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 표 5는 표 4에 제시된 중합체 예의 주요 물리화학적 특성 (즉 SGF 결합 및 팽윤 비)을 기재한다.

[0457] 1. C2PW + DCP 겔에 대한 구체적 절차

[0458] 2-[비스(2-아미노에틸)아미노]에탄아민 ("C2PW") (1.00 g), 물 (1.00 g), 및 수산화나트륨 (1.64 g)을 교반 막대가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 첨가하였다. 격렬한 교반 하에, 1,3-디클로로프로판 ("DCP")의 단일 분취물 (2.32 g)을 첨가하였다. 혼합되면, 용액을 80°C로 가열하고, 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응물을 25°C로 냉각되도록 하고, 물 10 mL를 응고된 겔에 첨가하였다. 겔을 미세 분말로 기계적으로 분쇄하였다. 생성된 용액을 원심분리하고, 수성 상을 경사분리하였다. 생성된 분쇄된 중합체 겔을 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 최종적으로 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 이 중합체를 중합체# 37로서 표 4 및 표 5에 제시한다.

[0459] 2. EDA3 + BCPA 겔에 대한 구체적 절차

[0460] 1,2-비스(2-아미노에틸아미노)에탄 ("EDA3") (0.11 g), 물 (0.50 g), 비스(3-클로로프로필)아민 ("BCPA") (0.50 g), 및 수산화나트륨 (0.19 g)을 교반 막대가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 첨가하였다. 혼합되면, 용액을 80°C로 가열하고, 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응물을 25°C로 냉각되도록 하고, 물 10 mL를 응고된 겔에 첨가하였다. 겔을 미세 분말로 기계적으로 분쇄하였다. 생성된 용액을 원심분리하고, 수성 상을 경사분리하였다. 생성된 분쇄된 중합체 겔을 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 최종적으로 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 이 중합체를 중합체# 54로서 표 4 및 표 5에 제시한다.

[0461] 3. C2PW + TGA 겔에 대한 구체적 절차

[0462] C2PW (0.50 g) 및 물 (0.75 g)을 교반 막대가 구비된 20 mL 섬광 바이알에 첨가하였다. 격렬한 교반 하에, 트리스[(2-옥시라닐)메틸]아민 ("TGA")의 단일 분취물 (0.79 g)을 첨가하였다. 혼합되면, 용액을 80°C로 가열하고, 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응물을 25°C로 냉각되도록 하고, 물 10 mL를 응고된 겔에 첨가하였다. 겔을 미세 분말로 기계적으로 분쇄하였다. 생성된 용액을 원심분리하고, 수성 상을 경사분리하였다. 생성된 분쇄된 중합체 겔을 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 최종적으로 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 이 중합체를 중합체# 71로서 표 4 및 표 5에 제시한다.

[0463]

<표 4> 치환 중합 (축합/단계 성장) 겔의 합성

중합체 #	아민	가교체	용매	아민 (g)	가교체 (g)	용매 (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
1	PDA1	ECH	물	0.27	0.50	0.50	0.00	0.00
2	PDA1	ECH	물	0.23	0.50	0.50	0.00	0.00
3	PDA1	ECH	물	0.20	0.50	0.50	0.00	0.00
4	PDA1	ECH	물	0.18	0.50	0.50	0.00	0.00
5	PDA1	ECH	물	0.16	0.50	0.50	0.00	0.00
6	C4A3BTA	ECH	물	0.50	0.34	0.60	0.12	0.00
7	C4A3BTA	ECH	물	0.50	0.48	0.60	0.12	0.00
8	C4A3BTA	ECH	물	0.50	0.63	0.60	0.12	0.00
9	C4A3BTA	ECH	물	0.50	0.77	0.60	0.12	0.00
10	C4A3BTA	ECH	물	0.50	0.92	0.60	0.12	0.00

[0464]

중합체 #	아민	가교체	용매	아민 (g)	가교체 (g)	용매 (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
11	C4A3BTA	ECH	물	0.50	1.07	0.60	0.12	0.00
12	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.41	0.72	0.00	0.29
13	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.50	0.72	0.00	0.35
14	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.59	0.72	0.00	0.42
15	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.68	0.72	0.00	0.48
16	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.77	0.72	0.00	0.54
17	C4A3BTA	DCP	물	0.50	0.95	0.72	0.00	0.67
18	C4A3BTA	DCP	물	0.50	1.12	0.72	0.00	0.80
19	C4A3BTA	DCP	물	0.50	1.30	0.72	0.00	0.92
20	PDA1	DCP	물	0.29	0.50	0.50	0.00	0.35
21	PDA1	DCP	물	0.16	0.50	0.52	0.00	0.35
22	PDA1	DCP	물	0.11	0.50	0.46	0.00	0.35
23	PDA1	DCP	물	0.08	0.50	0.44	0.00	0.35
24	PDA1	DCP	물	0.07	0.50	0.42	0.00	0.35
25	PDA1	DCP	물	0.06	0.50	0.41	0.00	0.35
26	EDA1	DCP	물	0.50	1.41	0.72	0.00	1.00
27	EDA1	DCP	물	0.50	1.65	0.72	0.00	1.17
28	EDA1	DCP	물	0.50	1.88	0.72	0.00	1.33
29	EDA2	DCP	물	0.50	0.82	0.72	0.00	0.58
30	EDA2	DCP	물	0.50	0.96	0.72	0.00	0.68
31	EDA2	DCP	물	0.50	1.10	0.72	0.00	0.78
32	EDA3	DCP	물	1.00	1.55	1.00	0.00	1.09
33	EDA3	DCP	물	1.00	1.93	1.00	0.00	1.37
34	EDA3	DCP	물	1.00	2.32	1.00	0.00	1.64
35	EDA3	DCP	물	1.00	2.70	1.00	0.00	1.91
36	C2PW	DCP	물	1.00	1.93	1.00	0.00	1.37
37	C2PW	DCP	물	1.00	2.32	1.00	0.00	1.64
38	C2PW	DCP	물	1.00	2.70	1.00	0.00	1.91
39	C2PW	DCP	물	1.00	3.09	1.00	0.00	2.19
40	C2PW	DCP	물	1.00	3.48	1.00	0.00	2.46
41	C2PW	DCP	물	1.00	3.86	1.00	0.00	2.74
42	C4A3BTA	BCPA	물	0.26	0.50	0.50	0.00	0.19
43	C4A3BTA	BCPA	물	0.15	0.50	0.50	0.00	0.19
44	C4A3BTA	BCPA	물	0.11	0.50	0.50	0.00	0.19
45	C4A3BTA	BCPA	물	0.09	0.50	0.50	0.00	0.19
46	PDA1	BCPA	물/MeOH	0.06	0.50	0.23/0.03	0.00	0.19
47	PDA1	BCPA	물/MeOH	0.05	0.50	0.22/0.02	0.00	0.19
48	PDA1	BCPA	물/MeOH	0.04	0.50	0.21/0.02	0.00	0.19
49	C2PW	BCPA	물	0.09	0.50	0.50	0.00	0.19
50	C2PW	BCPA	물	0.06	0.50	0.50	0.00	0.19
51	C2PW	BCPA	물	0.04	0.50	0.50	0.00	0.19
52	C2PW	BCPA	물	0.04	0.50	0.50	0.00	0.19

[0465]

증합체 #	아민	가교제	용매	아민 (g)	가교제 (g)	용매 (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
53	EDA3	BCPA	물	0.17	0.50	0.50	0.00	0.19
54	EDA3	BCPA	물	0.11	0.50	0.50	0.00	0.19
55	EDA3	BCPA	물	0.08	0.50	0.50	0.00	0.19
56	EDA3	BCPA	물	0.07	0.50	0.50	0.00	0.19
57	C4A3BTA	BCPA	물	0.11	0.75	0.75	0.00	0.29
58	C4A3BTA	BCPA	물	0.10	0.75	0.75	0.00	0.29
59	C4A3BTA	BCPA	물	0.09	0.75	0.75	0.00	0.29
60	EDA3	BDE	물	0.50	1.13	0.50	0.00	0.00
61	EDA3	BDE	물	0.50	1.38	0.50	0.00	0.00
62	EDA3	BDE	물	0.50	1.63	0.50	0.00	0.00
63	EDA3	BDE	물	0.50	1.88	0.50	0.00	0.00
64	C4A3BTA	TGA	물	0.50	0.29	0.75	0.00	0.00
65	C4A3BTA	TGA	물	0.50	0.49	0.75	0.00	0.00
66	C4A3BTA	TGA	물	0.50	0.68	0.75	0.00	0.00
67	C4A3BTA	TGA	물	0.50	0.88	0.75	0.00	0.00
68	PDA1	TGA	물	0.33	0.50	0.50	0.00	0.00
69	PDA1	TGA	물	0.18	0.50	0.27	0.00	0.00
70	PDA1	TGA	물	0.13	0.50	0.19	0.00	0.00
71	C2PW	TGA	물	0.50	0.79	0.75	0.00	0.00
72	C2PW	TGA	물	0.50	1.11	0.75	0.00	0.00
73	C2PW	TGA	물	0.50	1.42	0.75	0.00	0.00
74	EDA3	BCPA	물	0.06	0.75	0.75	0.00	0.29
75	EDA3	BCPA	물	0.06	0.75	0.75	0.00	0.29
76	EDA3	BCPA	물	0.05	0.75	0.75	0.00	0.29
77	C2PW	BCPA	물	0.07	0.50	0.40	0.00	0.15
78	C3PW	DCP	물	0.42	0.50	0.77	0.00	0.35
79	C3PW	DCP	물	0.33	0.50	0.69	0.00	0.35
80	C3PW	DCP	물	0.28	0.50	0.63	0.00	0.35
81	C3PW	DCP	물	0.24	0.50	0.59	0.00	0.35
82	C2PW	DC2OH	DMF	1.00	1.32	3.00	0.00	0.00
83	C2PW	DC2OH	DMF	1.00	2.21	3.00	0.00	0.00
84	C2PW	DC2OH	DMF	1.00	2.64	3.00	0.00	0.00
85	C2PW	DC2OH	DMF	1.00	3.09	3.00	0.00	0.00
86	C2PW	ECH	물	1.00	1.58	1.50	0.00	0.00
87	C2PW	ECH	물	1.00	1.90	1.50	0.00	0.00
88	C2PW	ECH	물	1.00	2.21	1.50	0.00	0.00
89	C2A3BTA	ECH	물	0.50	0.51	0.21	0.39	0.00
90	C2A3BTA	ECH	물	0.50	0.66	0.21	0.39	0.00
91	C2A3BTA	ECH	물	0.50	0.82	0.21	0.39	0.00
92	C2A3G2	ECH	물	0.50	0.41	1.43	0.08	0.00
93	C2A3G2	ECH	물	0.50	0.55	1.43	0.08	0.00
94	C2A3G2	ECH	물	0.50	0.69	1.43	0.08	0.00

[0466]

[0467]

<표 5> 치환 중합 (축합/단계 성장) 겔의 특성

중합체 #	아민	가교체	가교체 종량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	팽윤
1	PDA1	ECH	54.7%	79.6	12.6	12.4	1.8
2	PDA1	ECH	58.5%	86.9	11.5	11.0	1.4
3	PDA1	ECH	61.7%	94.1	10.6	10.0	1.6
4	PDA1	ECH	64.4%	101.4	9.9	9.8	1.4
5	PDA1	ECH	66.8%	108.7	9.2	9.3	1.8
6	C4A3BTA	ECH	29.7%	74.9	13.3	13.4	1.9
7	C4A3BTA	ECH	37.8%	84.6	11.8	11.8	1.4
8	C4A3BTA	ECH	44.1%	94.3	10.6	10.7	1.5
9	C4A3BTA	ECH	49.3%	104.0	9.6	10.0	1.3
10	C4A3BTA	ECH	53.7%	113.7	8.8	9.2	1.6
11	C4A3BTA	ECH	57.3%	123.3	8.1	8.8	1.9
12	C4A3BTA	DCP	23.4%	68.8	14.5	14.7	1.7
13	C4A3BTA	DCP	27.2%	72.3	13.8	14.5	1.4
14	C4A3BTA	DCP	30.5%	75.8	13.2	13.5	1.7
15	C4A3BTA	DCP	33.6%	79.3	12.6	12.8	1.6
16	C4A3BTA	DCP	36.4%	82.8	12.1	11.9	1.8
17	C4A3BTA	DCP	41.4%	89.8	11.1	10.6	1.2
18	C4A3BTA	DCP	45.6%	96.9	10.3	10.9	1.8
19	C4A3BTA	DCP	49.3%	103.9	9.6	9.0	1.6
20	PDA1	DCP	50.5%	72.9	13.7	12.9	4.1
21	PDA1	DCP	53.9%	78.1	12.8	13.0	1.8
22	PDA1	DCP	63.6%	99.2	10.1	11.4	1.4
23	PDA1	DCP	70.0%	120.2	8.3	9.6	1.6
24	PDA1	DCP	74.5%	141.3	7.1	9.2	2.4
25	PDA1	DCP	77.8%	162.3	6.2	8.3	2.9
26	EDA1	DCP	51.2%	61.6	16.2	12.1	3.4
27	EDA1	DCP	55.1%	66.9	15.0	13.0	2.5
28	EDA1	DCP	58.3%	72.1	13.9	10.7	2.5
29	EDA2	DCP	41.6%	58.9	17.0	13.7	2.8
30	EDA2	DCP	47.9%	66.0	15.2	11.8	2.5
31	EDA2	DCP	52.9%	73.0	13.7	10.9	2.3
32	EDA3	DCP	36.5%	57.6	17.4	11.8	2.1
33	EDA3	DCP	41.8%	62.9	15.9	11.5	2.9
34	EDA3	DCP	46.3%	68.1	14.7	10.6	2.5
35	EDA3	DCP	50.2%	73.4	13.6	10.0	2.5

[0468]

증합체 #	아민	가교체	가교체 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF CI (mmol/g)	팽윤
36	C2PW	DCP	41.8%	62.9	15.9	13.2	2.2
37	C2PW	DCP	46.3%	68.1	14.7	12.1	2.4
38	C2PW	DCP	50.2%	73.4	13.6	11.1	2.0
39	C2PW	DCP	53.5%	78.6	12.7	10.1	1.6
40	C2PW	DCP	56.4%	83.9	11.9	9.4	1.6
41	C2PW	DCP	59.0%	89.2	11.2	8.8	2.1
42	C4A3BTA	BCPA	48.5%	68.2	14.7	15.2	3.4
43	C4A3BTA	BCPA	61.1%	73.8	13.5	13.5	2.3
44	C4A3BTA	BCPA	68.7%	77.7	12.9	12.9	2.0
45	C4A3BTA	BCPA	73.9%	80.6	12.4	11.6	1.8
46	PDA1	BCPA	80.5%	73.9	13.5	13.8	2.6
47	PDA1	BCPA	84.6%	78.1	12.8	12.9	2.4
48	PDA1	BCPA	87.3%	81.1	12.3	12.1	1.8
49	C2PW	BCPA	73.1%	67.9	14.7	12.7	2.0
50	C2PW	BCPA	80.3%	74.1	13.5	12.2	1.5
51	C2PW	BCPA	84.4%	78.3	12.8	11.4	1.3
52	C2PW	BCPA	87.2%	81.3	12.3	10.9	1.3
53	EDA3	BCPA	67.0%	63.4	15.8	10.0	3.3
54	EDA3	BCPA	75.3%	69.7	14.3	10.3	2.9
55	EDA3	BCPA	80.3%	74.1	13.5	12.2	3.3
56	EDA3	BCPA	83.6%	77.4	12.9	10.6	2.9
57	C4A3BTA	BCPA	76.7%	82.3	12.2	11.8	1.8
58	C4A3BTA	BCPA	79.0%	83.7	12.0	12.0	1.4
59	C4A3BTA	BCPA	80.9%	84.9	11.8	10.9	1.5
60	EDA3	BDE	57.0%	85.0	11.8	6.2	1.5
61	EDA3	BDE	61.8%	95.7	10.4	5.4	1.9
62	EDA3	BDE	65.7%	106.5	9.4	5.1	1.9
63	EDA3	BDE	68.8%	117.27	8.53	4.3	1.6
64	C4A3BTA	TGA	37.0%	71.60	13.97	12.4	3.1
65	C4A3BTA	TGA	49.3%	81.39	12.29	11.3	2.0
66	C4A3BTA	TGA	57.7%	89.74	11.14	9.6	1.7
67	C4A3BTA	TGA	63.7%	96.85	10.33	9.2	1.5
68	PDA1	TGA	60.7%	70.47	14.19	11.7	4.7
69	PDA1	TGA	73.9%	88.98	11.24	9.4	1.4
70	PDA1	TGA	80.4%	102.35	9.77	8.3	1.2
71	C2PW	TGA	61.3%	71.95	13.90	10.0	1.7
72	C2PW	TGA	68.9%	81.80	12.22	8.6	1.4
73	C2PW	TGA	74.0%	90.08	11.10	7.6	1.3
74	EDA3	BCPA	85.2%	79.14	12.64	10.3	1.6
75	EDA3	BCPA	86.6%	80.63	12.40	9.9	1.9
76	EDA3	BCPA	87.7%	81.90	12.21	9.3	1.6

[0469]

중합체 #	아민	가교제	가교제 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	팽윤
77	C2PW	BCPA	77.2%	71.35	14.02	11.5	2.2
78	C3PW	DCP	30.9%	68.10	14.70	16.0	2.2
79	C3PW	DCP	35.8%	73.40	13.60	15.3	1.9
80	C3PW	DCP	40.1%	78.60	12.70	14.8	1.9
81	C3PW	DCP	43.9%	83.90	11.90	14.3	2.0
82	C2PW	DC2OH	37.3%	58.34	17.14	11.5	4.2
83	C2PW	DC2OH	49.8%	72.86	13.73	10.1	3.4
84	C2PW	DC2OH	54.4%	80.12	12.48	9.4	3.1
85	C2PW	DC2OH	58.2%	87.38	11.44	9.1	3.6
86	C2PW	ECH	49.8%	72.86	13.73	9.1	1.7
87	C2PW	ECH	54.4%	80.12	12.48	8.5	1.6
88	C2PW	ECH	58.2%	87.38	11.44	7.8	1.8
89	C2A3BTA	ECH	40.0%	79.9	12.5	11.4	1.9
90	C2A3BTA	ECH	46.4%	89.6	11.2	10.9	1.8
91	C2A3BTA	ECH	51.7%	99.3	10.1	10.0	1.8
92	C2A3G2	ECH	33.8%	73.9	13.5	10.4	2.4
93	C2A3G2	ECH	40.8%	82.6	12.1	8.1	2.0
94	C2A3G2	ECH	46.4%	91.3	11.0	7.3	2.3

[0470]

B. 소분자 아민의 치환 중합에 의해 형성되는 비드에 대한 일반적 중합 절차

[0472]

아민 단량체 및 계면활성제를 물 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 일부 경우에, HCl을 수성 원액에 첨가하였다. 오버헤드 교반기가 구비된 반응기에 수성 원액 및 유기 용매를 채웠다. 가교제를 2가지 방법 중 하나로 도입하였다. 제1 방법에서는, 가교제를 수용액의 일부로서 도입한 후에 유기 용매와 혼합하였다. 제2 방법에서는, 수성 원액 및 유기 용매로 채워진 반응기의 가열을 시작한 후에, 가교제를 시린지 펌프를 통해 수시간의 기간에 걸쳐 반-연속식으로 도입하였다. 반응이 완료된 후에 유기 용매를 제거하고, 비드를 상이한 용매로 세척하여 비드를 정제하였다. 이어서, 비드를 동결건조기 내에서 일정 중량으로 건조시켰다. 이러한 절차를 선형 및 분지형 아민, 및 HCl 결합 관능기, 예컨대 아민의 존재 및 부재 하의 가교제 (각각 "능동" 및 "수동" 가교제)에 적용한다. 본 실시예에 기재된 중합체의 합성에 적합한 아민 및 가교제의 예는 표 6에 제시된 아민 및 가교제의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 표 7은 표 6에 제시된 중합체 예의 주요 물리화학적 특성 (즉 SGF 결합 및 팽윤 비)을 기재한다.

[0473]

1. C4A3BTA + ECH 비드에 대한 구체적 절차

[0474]

1,4-비스[비스(3-아미노프로필)아미노]부탄 ("C4A3BTA") (10.02 g), HCl (6.25 g 진한 HCl), 및 칼리물스 EM-99 (분지형 도데실벤젠 술포네이트, 0.56 g)를 물 (7.18 g) 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 오버헤드 교반기 및 응축기가 구비된 둥근 바닥 플라스크에 수성 원액 및 톨루엔을 채웠다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에 교반하고, 80°C로 가열하였다. 에피클로로히드린 ("ECH") (21.37 g)을 톨루엔 중 40 중량% 용액으로서 도입하였고, 이는 시린지 펌프를 통해 1시간의 기간에 걸쳐 반-연속식으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 16시간 동안 교반하고, 그 후에 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응기로부터 제거하였다. 톨루엔을 경사분리에 의해 제거하고, 생성된 중합체 비드를 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 이 중합체를 중합체 번호 21로서 표 6 및 표 7에 제시한다.

[0475]

<표 6> 치환 중합 (축합/단계 성장) 비드의 합성

증합계 #	이민 기교제	용매 계면 활성제 (g)	이민 기교제 (g)	용매 (g)	물 (g)	계면활성제 (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)			
1	EDA3	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	7.12	64.88	7.50	0.40	0.00	0.00
2	EDA3	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	8.30	64.88	7.50	0.40	0.00	0.00
3	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	5.93	64.88	7.50	0.40	0.00	0.00
4	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	7.12	64.88	7.50	0.40	0.00	0.00
5	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	8.30	64.88	7.50	0.40	0.00	0.00
6	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	7.49	51.90	6.00	0.32	0.00	0.00
7	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	8.43	51.90	6.00	0.32	0.00	0.00
8	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	9.36	51.90	6.00	0.32	0.00	0.00
9	PDA1	DC2OH	톨루엔	EM-99	3.00	10.44	74.74	18.36	0.53	0.00	6.46
10	PDA2	ECH	톨루엔	EM-99	4.00	4.23	69.20	8.00	0.43	0.00	0.00
11	PDA2	ECH	톨루엔	EM-99	4.00	7.05	69.20	8.00	0.43	0.00	0.00
12	PDA2	ECH	톨루엔	EM-99	4.00	8.46	69.20	8.00	0.43	0.00	0.00
13	EDA1	ECH	톨루엔	EM-99	2.00	6.15	52.02	6.00	0.21	0.00	0.00
14	EDA1	ECH	톨루엔	EM-99	2.00	7.70	52.02	6.00	0.21	0.00	0.00
15	C4A3B1A	ECH	톨루엔	EM-99	10.03	7.32	73.38	7.42	0.57	6.24	0.00

[0476]

증집체 #	아민	기교체	용매	제면 활성제	아민 (g)	기교체 (g)	용매 (g)	물 (g)	제면활성제 (g)	37% HCl (g)	NaOH (g)
16	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.05	8.48	75.12	7.23	0.57	6.26	0.00
17	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.02	9.08	86.61	7.17	0.56	6.27	0.00
18	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.00	11.40	93.43	6.58	0.56	6.22	0.00
19	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.01	15.52	85.68	7.20	0.56	6.27	0.00
20	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.02	18.44	90.06	7.15	0.56	6.26	0.00
21	C4A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	10.02	21.37	94.46	7.18	0.56	6.25	0.00
22	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	1.32	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00
23	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	1.72	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00
24	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	1.93	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00
25	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	2.13	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00
26	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	2.53	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00
27	C2A3BTA	ECH	톨루엔	EM-99	1.25	2.93	67.14	7.74	0.23	0.86	0.00

[0478]

<표 7> 치환 중합 (축합/단계 성장) 비드의 특성

증합체 #	요소	아민	가교제	가교제 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGFCI (mmol/g)	평균
1	A4	EDA3	ECH	54.4%	80.1	12.5	8.4	3.4
2	A5	EDA3	ECH	58.2%	87.4	11.4	7.9	2.9
3	A3	C2PN	ECH	49.8%	72.9	13.7	11.0	2.3
4	A4	C2PN	ECH	54.4%	80.1	12.5	9.8	1.8
5	A5	C2PN	ECH	58.2%	87.4	11.4	8.1	2.0
6	A4	PDA1	ECH	61.7%	94.1	10.6	10.9	1.6
7	A5	PDA1	ECH	64.4%	101.4	9.9	10.2	1.5
8	A6	PDA1	ECH	66.8%	108.7	9.2	9.9	1.4
9	A2	PDA1	DC2OH	61.7%	94.1	10.6	8.7	3.5
10	A1	PDA2	ECH	39.9%	72.8	13.7	11.9	3.2
11	A3	PDA2	ECH	52.5%	92.1	10.9	10.9	2.7
12	A4	PDA2	ECH	57.0%	101.8	9.8	10.1	2.9
13	A3	EDA1	ECH	65.9%	88.1	11.3	10.1	3.5
14	A4	EDA1	ECH	70.7%	102.7	9.7	9.0	2.0
15	A1	C4A3BTA	ECH	31.5%	76.9	13.0	12.6	2.0

[0479]

증합체 #	요소	아민	가교체	가교체 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	팽윤
16	A1	C4A3BTA	ECH	34.8%	80.7	12.4	13.4	1.9
17	A1	C4A3BTA	ECH	36.3%	82.7	12.1	11.7	1.6
18	A1	C4A3BTA	ECH	41.8%	90.4	11.1	12.2	1.9
19	A1	C4A3BTA	ECH	49.3%	104.0	9.6	11.0	0.9
20	A1	C4A3BTA	ECH	53.7%	113.7	8.8	8.9	1.1
21	A1	C4A3BTA	ECH	57.3%	123.3	8.1	8.2	1.2
22	A3	C2A3BTA	ECH	40.0%	79.9	12.5	12.8	3.5
23	A4	C2A3BTA	ECH	46.4%	89.6	11.2	12.4	2.9
24	A1	C2A3BTA	ECH	49.2%	94.5	10.5	12.3	3.7
25	A2	C2A3BTA	ECH	51.7%	99.3	10.1	11.5	3.1
26	A3	C2A3BTA	ECH	56.0%	109.0	9.2	11.4	1.8
27	A4	C2A3BTA	ECH	59.5%	118.7	8.4	10.6	1.8

[0480]

C. 라디칼 증합 (첨가/쇄 성장)에 의해 형성되는 겔에 대한 일반적 증합 절차

[0481]

모노알릴아민 히드로클로라이드, 멀티알릴아민 가교체 및 라디칼 개시제의 수용액을 반응 용기에 넣었다. 반응 혼합물을 가열하고, 그 후에 용기를 실온으로 냉각시켰다. 생성된 증합체 겔을 물 중에서 팽윤시키고, 미세 분말로 분쇄하였다. 생성된 겔을 세척하여 정제한 다음, 일정 중량으로 건조시켰다. 본 실시예에 기재된 증합체의 합성에 적합한 아민의 예는 표 8에 제시된 아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 표 9는 표 8에 제시된 증합체 예의 주요 물리화학적 특성 (즉 SGF 결합 및 팽윤 비)을 기재한다.

[0482]

1. AAH + TAA 겔에 대한 구체적 절차

[0483]

자기 교반 막대 및 질소 유입구가 구비된 병렬 반응기 내의 둑근 바닥 플라스크에 물 (2.14 g), 알릴아민 히드로클로라이드 (1-(알릴아미노)-2-아미노에탄, "AAH") (0.55 g), 트리알릴아민 ("TAA") (0.71 g), 진한 HCl (0.15 g), 및 V-50 (2,2'-아조비스(2-메틸프로피온아미딘)디히드로클로라이드) (0.068 g)을 채웠다. 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 폭기시키고, 불활성 분위기 하에 80°C로 가열하였다. 16시간 후, 용기를 실온으로 냉각시키고 반응기로부터 제거하였다. 증합체 겔을 물 중에서 팽윤시키고, 기계적으로 분쇄하였다. 생성된 미세 분말을 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 겔을 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다. 이 증합체를 증합체 번호 10으로서 표 8 및 표 9에 제시한다.

[0484]

2. AAH + DAEDA1 겔에 대한 구체적 절차

[0485]

자기 교반 막대 및 질소 유입구가 구비된 병렬 반응기 내의 둑근 바닥 플라스크에 물 (2.53 g), 알릴아민 히드

로클로라이드 (1-(알릴아미노)-2-아미노에탄, "AAH") (0.54 g), 1,2-비스(알릴아미노)에탄 ("DAEDA1") (0.86 g), 및 V-50 (2,2'-아조비스(2-메틸프로피온아미딘)디히드로클로라이드) (0.067 g)을 채웠다. 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 폭기시킨 다음, 불활성 분위기 하에 80°C로 가열하였다. 16시간 후, 용기를 실온으로 냉각시키고 반응기로부터 제거하였다. 중합체 겔을 물 중에서 팽윤시키고, 기계적으로 분쇄하였다. 생성된 미세 분말을 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 3회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 겔을 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다. 이 중합체를 중합체 번호 2로서 표 8 및 표 9에 제시한다.

[0487]

<표 8> 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장) 겔의 합성

중합체 #	아민	가교체	아민 (g)	가교체 (g)	물 (g)	V-50 (g)	37% HCl (g)
1	AAH	DAEDA1	0.66	0.74	2.53	0.071	0.00
2	AAH	DAEDA1	0.54	0.86	2.53	0.067	0.00
3	AAH	DAPDA	0.57	0.69	2.28	0.062	0.00
4	AAH	DAPDA	0.46	0.80	2.28	0.057	0.00
5	AAH	DAPDA	0.37	0.89	2.29	0.053	0.00
6	AAH	DAPDA	0.32	0.94	2.29	0.051	0.00
7	AAH	DAPDA	0.19	1.07	2.29	0.046	0.00
8	AAH	TAA	0.78	0.48	2.17	0.076	0.10
9	AAH	TAA	0.66	0.61	2.15	0.072	0.13
10	AAH	TAA	0.55	0.71	2.14	0.068	0.15
V-50 = 2,2'-아조비스(2-메틸프로피온아미딘)디히드로클로라이드							

[0488]

<표 9> 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장) 겔의 특성

중합체 #	아민	가교체	가교체 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF Cl (mmol/g)	팽윤
1	AAH	TAA	44.5%	61.7	16.2	10.6	3.6
2	AAH	DAEDA1	63.1%	64.6	15.5	15.5	3.2
3	AAH	DAPDA	57.1%	67.0	14.9	14.6	2.7
4	AAH	DAPDA	65.3%	68.7	14.6	14.2	4.0
5	AAH	DAPDA	73.0%	70.4	14.2	14.0	4.8
6	AAH	DAPDA	76.8%	71.3	14.0	13.7	4.5
7	AAH	DAPDA	86.3%	73.6	13.6	13.3	4.6
8	AAH	TAA	44.5%	61.7	16.2	11.3	3.4
9	AAH	TAA	54.2%	62.8	15.9	9.8	2.3
10	AAH	TAA	62.6%	63.8	15.7	8.9	1.9

[0490]

D. 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장)에 의해 형성되는 비드에 대한 일반적 중합 절차

모노알릴아민 및 멀티알릴아민 가교체를 물 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 교반기가 구비된 반응기를 수성 원액 및 소수성 유기 혼탁화 용매 중에 용해시킨 계면활성제로 채웠다. 라디칼 개시제 용액을 제조하였다. 2종의 혼합물을 독립적으로 질소로 폭기시켰다. 개시제 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후, 최대 16시간 동안 가열하였다. 중합 동역학에 따라 필요한 경우에, 제2 부분의 개시제를 반응 혼합물에 첨가할 수

있다. 반응 혼합물은 또한 보다 농축된 반응 혼합물을 수득하고 더 적은 활성 단량체 및 가교제를 중합시키기 위해 탈수 단계를 수반할 수 있다. 용기를 실온으로 냉각시킨 후에, 유기 상을 제거하고, 비드를 정제하였다. 비드를 건조시켰다. 본 실시예에 기재된 중합체의 합성에 적합한 아민 및 가교제의 예는, 표 10 파트 1에 제시된 아민 및 가교제의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 비드에 대해 이어서 하기 E 및 표 10 파트 2에 기재된 바와 같이 후-중합 가교 절차를 행한다.

[0493] 1. AAH + DAEDA1 비드에 대한 구체적 절차

알릴아민 히드로클로라이드 (1-(알릴아미노)-2-아미노에탄, "AAH") (10.94 g) 및 1,2-비스(알릴아미노)에탄 ("DAEDA1") (6.23 g)을 물 (38.89 g) 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 오버헤드 교반기, 딘 스타크 장치 및 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 4개의 측면 배풀을 갖는 3구 등근 바닥 플라스크에 수성 원액, 및 74:26 클로로벤젠/헵탄 용액 (311.11 g) 중에 용해시킨 계면활성제 (칼리풀스 EM-99, 분지형 도데실벤젠 슬포네이트, 3.14 g)를 채웠다. 개별 용기에서, 물 (12.75 g) 중 V-50 (1.98 g) 용액을 제조하였다. 2종의 혼합물을 독립적으로 질소로 폭기시켰다. 불활성 분위기 하에, 개시제 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후 67°C로 16시간 동안 가열하였다. 제2 부분의 개시제 용액 (14.73 g) 및 반응 혼합물을 탈기시키고 합한 후에, 최종 탈수 단계 동안 온도를 115°C로 증가시켰다. 용기를 실온으로 냉각시킨 후에, 유기 상을 경사분리에 의해 제거하고, 비드를 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 2 M NaOH (100 mL), 및 물 (100 mL, 2회)로 세척하여 정제하였다. 비드를 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다. 이 중합체를 표 10_1에 제시하고, 이는 표 10 파트 2의 중합체 29-31을 생성하는 후중합 가교를 위한 공급원 비드이다.

[0495] E. 폴리아민 비드 또는 젤의 후-중합 가교의 일반적 절차

[0496] 가교 폴리아민 비드 또는 젤은 선형 폴리아민의 가교, 라디칼 중합, 및 가교 또는 치환 반응을 통한 소분자 아민 가교로부터 수득될 수 있다.

[0497] 폴리아민 비드 합성의 일반적 예로서, 물 중 선형 폴리아민 히드로클로라이드 (및 임의로 수산화나트륨) 및 수용성 가교제의 원액을 제조하였다. 불활성 분위기 하에, 오버헤드 교반기를 갖는 플라스크에 각각 수성 및 유기 원액을 채웠다. 교반을 개시한 후에, 반응물을 최대 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키기 위해 임의로 탈수 절차/단계를 추가할 수 있다. 소수성 유기 용매를 경사분리에 의해 제거하고, 비드를 불순물 제거를 위해 선택한 용매 중에서 세척하여 정제하였다. 생성된 폴리아민 비드를 NaOH에 의해 세척하여 탈양성 자화시켰다. 생성된 유출 물이 중성 pH에 접근하도록 비드를 물로 세척하고 건조시켰다.

[0498] 생성된 건조된 폴리아민 비드를 반응기에 넣고, 용매를 젤에 첨가하였다. 가교제를 생성된 슬러리에 첨가하였다. 혼합물을 완료에 이르는데 요구되는 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 비드를 세척하여 정제하고, 어떠한 추가의 물이 제거되지 않고 중량이 일정하게 유지될 때까지 건조시켰다. 본 실시예에 기재된 후-중합 가교의 예는 표 10, 파트 2에 제시된 가교제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 표 11은 표 10_파트 2에 제시된 중합체 예의 주요 물리화학적 특성 (즉 SGF 결합 및 팽윤 비)을 기재한다.

[0499] 1. PAAH 비드의 DCP에 의한 후-가교

[0500] 폴리알릴아민 히드로클로라이드 (평균 M_w ~15,000 (GPC vs. PEG std.)) (25 g) 및 수산화나트륨 (6.0 g)을 물 (75.5 g) 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 용액을 적어도 10분 동안 교반하였다. 톨루엔 (316 g) 및 계면활성제 (스판 80 (소르비탄 모노올레이트)) (3.2 g)를 함유하는 원액을 또한 제조하였다. 오버헤드 교반기, 딘 스타크 장치 및 응축기가 구비된 4개의 측면 배풀을 갖는 3구 등근 바닥 플라스크에 톨루엔 용액을 채웠다. 디클로로프로판을 (1,3-디클로로-2-프로판올, "(DC2POH") (3.45 g)을 수성 원액에 실온에서 첨가하고, 1분 동안 교반하였다. 이 용액을 3구 등근 바닥 플라스크 셋 업에 첨가하였다. 반응 혼합물을 불활성 분위기 하에 교반하였다. 반응물을 50°C로 14시간 동안 가열하였다. 이 시간 후에, 반응 혼합물을 80°C로 가열하고, 그 후 반응 혼합물을 최종 탈수 단계 동안 115°C로 가열하였다. 모든 물이 반응물로부터 제거되면 (75 g), 반응물을 실온으로 냉각되도록 하였다. 톨루엔을 경사분리에 의해 제거하고, 생성된 중합체 비드를 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M HCl (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 1M NaOH (100 mL, 2회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 비드를 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다.

[0501] 상기 생성된 PAAH 비드 0.40 g을 바이알 내에서 메탄올 2.8 mL 및 1,3-디클로로프로판 ("DCP") (0.51 g)과 혼합하였다. 비드를 스패틀라로 혼합하여 동등하게 분포된 습윤물을 수득한 후, 바이알을 밀봉하고, 75°C로 밤새 가열하였다. 냉각시킨 비드를 메탄올 (45 mL, 2회), 물 (45 mL), 1M HCl (45 mL, 2회), 물 (45 mL), 1M NaOH (45 mL, 3회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 젤을 동결건조기 내에서 48시간

동안 건조시켰다. 이 중합체를 중합체 번호 4로서 표 10_파트 2 및 표 11에 제시한다.

[0502] 1. PAAH 비드의 DCP에 의한 후-가교

[0503] 알릴아민 히드로클로라이드 (10.71 g) 및 1,3-비스(알릴아미노)프로판 ("DAPDA") (6.50 g)을 물 (27.88 g) 중에 용해시켜 수성 원액을 제조하였다. 오버헤드 교반기, 딘 스타크 장치 및 응축기, 및 질소 유입구가 구비된 4개의 측면 배플을 갖는 3구 둥근 바닥 플라스크에 수성 원액, 및 74:26 클로로벤젠/헵탄 용액 (311.11 g) 중에 용해시킨 계면활성제 (칼리풀스 EM-99, 분지형 도데실벤젠 솔포네이트, 3.14 g)를 채웠다. 개별 용기에서, 물 (11.00 g) 중 V-50 (1.94 g) 용액을 제조하였다. 2 종의 혼합물을 독립적으로 질소로 폭기시켰다. 불활성 분위기 하에, 개시제 용액을 반응 혼합물에 첨가한 후 67°C로 16시간 동안 가열하였다. 제2 부분의 개시제 용액 (12.94 g) 및 반응 혼합물을 탈기시키고 합한 후에, 최종 탈수 단계 동안 온도를 115°C로 증가시켰다. 용기를 실온으로 냉각시킨 후에, 유기 상을 경사분리에 의해 제거하고, 비드를 메탄올 (100 mL, 2회), 물 (100 mL), 2 M NaOH (100 mL), 및 물 (100 mL, 2회)로 세척하여 정제하였다. 비드를 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다.

[0504] 1,3-디클로로프로판 ("DCP") (0.18 g)을 MeOH (2.80 g) 및 상기 생성된 PAAH 비드 0.40 g으로 채워진 바이알에 첨가하였다. 비드를 스파츌라로 혼합하여 동등하게 분포된 습윤물을 수득한 후, 바이알을 밀봉하고, 75°C로 밤새 가열하였다. 냉각시킨 비드를 메탄올 (45 mL, 2회), 물 (45 mL), 1M HCl (45 mL, 2회), 물 (45 mL), 1M NaOH (45 mL, 2회), 및 세척 후 용액의 pH가 7일 때까지 물로 세척하여 정제하였다. 젤을 동결건조기 내에서 48시간 동안 건조시켰다. 이 중합체를 중합체 번호 10으로서 표 10_파트 2 및 표 11에 제시한다.

[0505]

<표 10_파트 1> 라디칼 증합 (첨가/쇄 성장) 비드의 합성

공급원 비드 레시피										
후-가교 단량체 #	이민	가교체	용매	계면활성제	이민(g)	가교체 1(g)	용매 1(g)	풀(g)		
								V-50 (g)		
1	PAH	DC20H	톨루엔	스판80	25.00	3.45	315.95	75.43	3.19	0.00
2	PAH	DC20H	톨루엔	스판80	25.00	3.45	315.95	75.43	3.19	0.00
3	PAH	DC20H	톨루엔	스판80	25.00	3.45	315.95	75.43	3.19	0.00
4	PAH	DC20H	톨루엔	스판80	25.00	3.45	315.95	75.43	3.19	0.00
5	PAH	BCPA	3:1 PhCl:헵탄	스판80	2.64	1.16	70.00	10.00	0.71	0.00
6	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
7	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
8	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
9	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
10	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
11	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
12	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.71	6.50	311.11	38.89	3.14	1.94
13	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
14	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38

[0506]

공급원 바드 레시피										
후-기교 단량체 #	아민	기교체	용매	제면활성제	아민 (g)	기교체 1 (g)	용매 1 (g)	물 (g)		
								제면활성제 (g) V:50 (g)		
15	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
16	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
17	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
18	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
19	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
20	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	12.30	9.95	300.00	50.00	3.03	2.38
21	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
22	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
23	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
24	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
25	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
26	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
27	AAH	DAPDA	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.96	11.40	300.00	50.00	3.03	2.27
28	세밸러미, 유리 아민 형태, 부형제 케거림									
29	AAH	DAFDA1	3:1 PhCl:헵탄	EM-99	10.94	6.23	311.11	38.89	3.14	1.98

공급원 비드 레시피								
후-가교 단위체 #	아민	가교체	용매	계면활성제	아민(%)	가교체 1(g)	용매 1(g)	풀(g)
								계면활성제(%) (g)
30	AAH	DAEDA1	3:1 PhCl:헵坦	EM-99	10.94	6.23	311.11	38.89
31	AAH	DAEDA1	3:1 PhCl:헵坦	EM-99	10.94	6.23	311.11	38.89
32	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	3.56	64.88	7.50
33	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	4.75	64.88	7.50
34	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	4.75	64.88	7.50
35	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	4.75	64.88	7.50
36	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	4.75	64.88	7.50
37	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	5.93	64.88	7.50
38	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	5.93	64.88	7.50
39	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	7.12	64.88	7.50
40	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	3.75	7.12	64.88	7.50
41	C2PW	ECH	톨루엔	EM-99	8.33	7.91	72.08	16.67
42	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	4.68	51.90	6.00
43	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	4.68	51.90	6.00
44	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	5.62	51.90	6.00
								0.32 0.00

공급원 비드 케이스								
후-기교 단계 #	아민	가교체	용매	계면활성제	아민(g)	가교체 1(g)	용매 1(g)	물(g)
								계면활성제(tg) (g)
45	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	5.62	51.90	6.00
46	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	6.55	51.90	6.00
47	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	6.55	51.90	6.00
48	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	7.49	51.90	6.00
49	PDA1	ECH	톨루엔	EM-99	3.00	7.49	51.90	6.00

V-50: 2,2'-아조비스(2-메틸프로파온아민)디히드로클로라이드

[0510] <표 10_파트 2> 라디칼 증합 (첨가/쇄 성장) 비드의 합성 (계속)

2차 가교 레시피					
후-가교 단량체 #	가교제	용매	비드(g)	가교제(g)	용매 (g)
1	DCP	MeOH	0.40	0.01	2.80
2	DCP	MeOH	0.40	0.18	2.80
3	DCP	MeOH	0.40	0.34	2.80
4	DCP	MeOH	0.40	0.51	2.80
5	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.40
6	DCP	H ₂ O	0.40	0.01	2.80
7	DCP	H ₂ O	0.40	0.18	2.80
8	DCP	H ₂ O	0.40	0.34	2.80
9	DCP	H ₂ O	0.40	0.51	2.80
10	DCP	MeOH	0.40	0.18	2.80
11	DCP	MeOH	0.40	0.34	2.80
12	DCP	MeOH	0.40	0.51	2.80
13	DCP	H ₂ O	0.40	0.47	0.40
14	DCP	H ₂ O	0.40	0.47	0.80
15	DCP	H ₂ O	0.40	0.47	1.20
16	DCP	H ₂ O	0.40	0.47	1.60
17	DCP	MeOH	0.40	0.16	2.80
18	DCP	MeOH	0.40	0.32	2.80
19	DCP	MeOH	0.40	0.47	2.80
20	DCP	DMF	0.40	0.47	1.20
21	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.10
22	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.20
23	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.30

[0511]

2차 가교 레시피					
후-가교 단량체 #	가교체	용매	비드(g)	가교체(g)	용매 (g)
24	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.40
25	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.50
26	DCP	H ₂ O	0.40	0.46	0.60
27	DCP	50% NaOH	0.80	0.46	0.40
28	DCP	50% NaOH	0.80	0.51	0.40
29	DCP	H ₂ O	0.40	0.50	0.20
30	DCP	H ₂ O	0.40	0.50	0.40
31	DCP	H ₂ O	0.40	0.50	0.60
32	DCP	H ₂ O	0.40	1.17	0.40
33	DCP	H ₂ O	0.40	0.34	0.40
34	DCP	H ₂ O	0.40	0.68	0.40
35	DCP	H ₂ O	0.40	0.34	0.20
36	DCP	H ₂ O	0.40	0.68	0.20
37	DCP	H ₂ O	0.40	0.31	0.40
38	DCP	H ₂ O	0.40	0.62	0.40
39	DCP	H ₂ O	0.40	0.28	0.40
40	DCP	H ₂ O	0.40	0.57	0.40
41	DCP	순수	0.90	4.38	0.00
42	DCP	H ₂ O	0.40	0.47	0.40
43	DCP	H ₂ O	0.40	0.78	0.40
44	DCP	H ₂ O	0.40	0.28	0.40
45	DCP	H ₂ O	0.30	0.42	0.30
46	DCP	H ₂ O	0.40	0.13	0.40
47	DCP	H ₂ O	0.40	0.39	0.40
48	DCP	H ₂ O	0.40	0.24	0.40

[0512]

2차 가교 레시피					
후-가교 단량체 #	가교체	용매	비드(g)	가교체(g)	용매 (g)
49	DCP	H ₂ O	0.40	0.48	0.40

[0513]

[0514]

<표 11> 라디칼 중합 (첨가/쇄 성장) 비드의 특성

후-가교 중합체 #	가교체 총 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF (Cl) (mmol/g)	팽윤
1	14.9%	67.1	14.9	12.2	2.2
2	23.1%	74.3	13.5	11.7	2.0
3	33.3%	85.6	11.7	11.1	1.7
4	40.9%	96.6	10.4	10.8	1.9
5	45.9%	88.0	11.4	15.7	2.7
6	51.0%	83.2	12.0	11.3	1.4
7	51.0%	83.2	12.0	14.7	2.2
8	51.0%	83.2	12.0	14.7	3.1
9	51.0%	83.2	12.0	14.5	3.5
10	42.5%	70.9	14.1	13.7	3.2
11	48.4%	79.0	12.7	13.0	3.2
12	51.0%	83.2	12.0	10.8	3.2
13	54.0%	82.8	12.1	11.8	1.0
14	54.0%	82.8	12.1	11.8	1.5
15	54.0%	82.8	12.1	12.1	2.2
16	54.0%	82.8	12.1	11.8	3.0
17	46.6%	71.3	14.0	12.6	3.1
18	51.8%	78.9	12.7	11.9	2.8
19	54.0%	82.8	12.1	11.8	2.8

[0515]

후-가교 중합체 #	가교제 총 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF (Cl) (mmol/g)	팽윤
20	54.0%	82.8	12.1	11.9	1.1
21	56.7%	82.5	12.1	11.3	0.9
22	56.7%	82.5	12.1	11.9	0.8
23	56.7%	82.5	12.1	11.8	1.2
24	56.7%	82.5	12.1	11.3	1.1
25	56.7%	82.5	12.1	11.9	1.3
26	56.7%	82.5	12.1	11.3	1.4
27	56.7%	82.5	12.1	10.6	1.6
28	36.2%	89.5	11.2	12.1	3.6
29	49.8%	81.2	12.3	12.3	1.9
30	49.8%	81.2	12.3	11.6	1.6
31	49.8%	81.2	12.3	11.7	1.9
32	50.7%	74.1	13.5	11.0	2.0
33	48.4%	70.9	14.1	10.4	1.7
34	52.0%	76.1	13.1	10.4	1.6
35	48.4%	70.9	14.1	10.3	1.4
36	52.0%	76.1	13.1	10.4	1.7
37	53.2%	78.1	12.8	9.9	1.9
38	56.2%	83.4	12.0	9.9	1.5
39	57.2%	85.4	11.7	9.2	1.5
40	59.7%	90.6	11.0	9.1	1.5
41	77.6%	163.5	6.1	11.2	1.7
42	59.1%	88.1	11.3	11.8	1.5
43	63.5%	98.7	10.1	12.0	1.9
44	60.0%	90.1	11.1	11.7	1.4
45	64.2%	100.7	9.9	11.8	1.4
46	60.9%	92.1	10.9	11.4	1.4

[0516]

후-가교 중합체 #	가교제 총 중량 %	MW/N	이론적 능력 (mmol/g)	SGF (Cl) (mmol/g)	팽윤
47	64.9%	102.7	9.7	11.3	1.2
48	65.6%	104.7	9.6	9.2	1.3
49	68.7%	115.2	8.7	10.8	1.2

[0517]

II. 성능 실시예

[0519] 하기 실시예는 포스페이트에 우선한 클로라이드 결합 선택성 (SIB 검정), 무기 및 유기 간섭제의 존재 하에서의 클로라이드 결합 선택성 (SOB 검정), 총 4급 아민 (QAA 검정), SOB 결합 동역학, 및 클로라이드 저류 (CRA

검정)를 측정하는 성능-평가 스크린 및 검정에서 본 개시내용의 선택된 합성 중합체 뿐만 아니라 상업적으로 입수 가능한 참조 중합체를 평가한 결과를 제공한다. 이들 검정은 하기 정의되어 있다.

[0520]

A. 성능 실시예

[0521]

하기 표 12는 3종의 선택된 중합체: 상기 기재된 바와 같이 제조된 참조 빅살로머, 증가된 ECH 몰 당량 함량을 갖는 또 다른 C4A3BTA/ECH 중합체, 및 유리 아민 세벨라마의 상대 성능의 예를 제시한다. 본 실시예에서 데이터를 생성하는데 사용된 검정은 다른 곳에 기재되어 있다.

[0522]

단량체로서 C4A3BTA 및 가교제로서 ECH로부터 2.35의 가교제 몰 당량으로 제조된 빅살로머 참조 가교 아민 중합체는 SGF 중에서 2.3 g 물/g 건조 중합체의 팽윤 비 및 12.8 mmol/g의 결합 능력을 갖는 것으로 제시되었다. 이 중합체는 SIB 중에서 1.7 mmol/g 클로라이드 및 5.2 mmol/g 포스페이트로 결합하였고, SOB 중에서 0.8 mmol/g 클로라이드, 1.4 mmol/g 포스페이트, 0.5 mmol/g 시트레이트 및 0.6 mmol/g 타우로콜레이트로 결합하였다.

[0523]

비교상, 단량체로서 C4A3BTA 및 가교제로서 ECH로부터 5.3의 가교제 몰 당량으로 제조된 가교 아민 중합체는 SGF 중에서 0.9 g 물/g 건조 중합체의 팽윤 비 및 11 mmol/g의 결합 능력을 갖는 것으로 제시되었다. 이 중합체는 SIB 중에서 1.6 mmol/g 클로라이드 및 3.2 mmol/g 포스페이트로 결합하였고, SOB 중에서 3 mmol/g 클로라이드, 0.5 mmol/g 포스페이트, 0 mmol/g 시트레이트 및 0 mmol/g 타우로콜레이트로 결합하였다.

[0524]

유리 아민 세벨라마 중합체 (다른 곳에 기재된 바와 같이 제조됨)는 SGF 중에서 6.5 g 물/g 건조 중합체의 팽윤 비 및 12.1 mmol/g의 결합 능력을 갖는 것으로 제시되었다. 이 중합체는 SIB 중에서 1.1 mmol/g 클로라이드 및 6.1 mmol/g 포스페이트로 결합하였고, SOB 중에서 0.2 mmol/g 클로라이드, 0.8 mmol/g 포스페이트, 0.4 mmol/g 시트레이트 및 1.8 mmol/g 타우로콜레이트로 결합하였다.

[0525]

표 13은 팽윤 비가 2 이하인 본 개시내용의 실시예 중합체를 포함한다. 표 14는 팽윤 비가 2 초과이지만 5 이하인 본 개시내용의 실시예 중합체를 포함한다.

[0526]

<표 12> 선택된 중합체의 비교 성능

단량체	가교체	에스링커 Mol.Eq	평균 (g/g)	SGF Cl BC (mmol/g)	SIB Cl BC (mmol/g)	SIB PO4 BC (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	시트레이트 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
C4A3BTA	ECH	2.35	2.3	12.8	1.7	5.2	0.8	1.4	0.5	0.6
C4A3BTA	ECH	5.3	0.9	11.0	1.6	3.2	3.0	0.5	0.0	0.0
세밸리머 유리 아민 형태 - 부형체 제거됨	-	6.5	12.1	1.1	6.1	0.2	0.8	0.4	1.8	-

[0527]

[0528]

<표 13> 팽윤 비가 2 이하인 본 개시내용의 실시예 중합체

단량체	가교제	가교제 Mol.Eq.	팽윤 (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
AAH	TAA	0.4	1.9	2.3	4.0	0.4	0.4	0.3
AAH / 20% DAEDAL 비트	DCP	0.7	1.6	2.5	3.2	4.4	0.1	0.0
AAH / 20% DAEDAL 비트	DCP	0.7	1.9	2.1	4.0	3.5	0.2	0.0
AAH / 20% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.4	2.4	4.3	3.7	0.2	0.0
AAH / 25% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.0	3.1	3.5	4.1	0.2	0.0
AAH / 25% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.1	2.2	3.8	4.3	0.1	0.0
AAH / 25% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.5	2.7	4.4	3.4	0.5	0.1
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	0.8	3.9	2.1	4.8	0.2	0.0
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	0.9	3.9	1.7	3.7	0.1	0.0
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.1	2.9	3.2	4.1	0.1	0.0
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.2	3.6	2.3	4.1	0.2	0.0
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.3	2.6	3.7	3.8	0.1	0.0
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.4	2.4	4.0	3.6	0.3	0.1
AAH / 30% DAPDA 비트	DCP	0.7	1.6	2.3	3.0	2.7	0.4	0.1
CA3BTA	ECH	7.3	1.8	1.6	3.0	nm	nm	nm
CA3BTA	ECH	4.3	1.8	1.5	2.9	nm	nm	nm
CA3BTA	ECH	5.3	1.8	1.6	2.4	nm	nm	nm
CA3BTA	ECH	6.3	1.8	1.6	3.4	nm	nm	nm
CA3BTA	ECH	3.3	1.9	1.5	3.5	nm	nm	nm
CA3G2	ECH	5.8	2.0	1.8	2.6	nm	nm	nm
C2PW	BCPA	8.0	1.3	2.2	3.2	2.2	0.3	0.0
C2PW	BCPA	10.0	1.3	2.0	2.9	2.0	0.2	0.1
C2PW	BCPA	6.0	1.5	2.2	3.6	2.8	0.3	0.1
C2PW	BCPA	4.0	2.0	2.2	4.3	2.8	0.3	0.1
C2PW	DCP	4.0	1.6	2.0	2.8	1.5	0.0	0.1

[0529]

단량체	가교체	가교체 Mol.Eq.	평균 (mmol/g)	SB Cl (mmol/g)	SB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
C2PW	DCP	4.5	1.6	1.9	2.5	0.9	0.0	0.0
C2PW	DCP	3.5	2.0	2.1	3.4	1.7	0.2	0.0
C2PW	ECH	3.0	1.6	1.5	2.6	1.6	0.2	0.0
C2PW	ECH	2.5	1.7	1.4	3.1	1.6	0.4	0.1
C2PW	ECH	3.0	1.8	1.6	3.4	2.1	0.2	0.0
C2PW	ECH	3.5	1.8	1.7	2.1	1.4	0.1	0.0
C2PW	ECH	3.5	2.0	1.5	3.0	1.5	0.1	0.0
C2PW	TGA	2.3	1.3	1.3	1.7	nm	nm	nm
C2PW	TGA	1.8	1.4	1.2	2.5	1.4	0.2	0.0
C2PW	TGA	1.3	1.7	1.2	3.6	0.7	0.7	0.2
C2PW / ECH 1.5 eq 비례	DCP	10.0	1.7	1.5	3.9	3.0	0.3	0.0
C2PW / ECH 1.5 eq 비례	DCP	1.5	2.0	1.5	4.2	2.1	0.4	0.1
C2PW / ECH 2 eq 비례	DCP	0.5	1.4	1.6	3.5	2.9	0.2	0.0
C2PW / ECH 2 eq 비례	DCP	1.0	1.6	1.6	3.6	2.6	0.2	0.0
C2PW / ECH 2 eq 비례	DCP	0.5	1.7	1.5	3.7	2.5	0.3	0.0
C2PW / ECH 2 eq 비례	DCP	1.0	1.7	1.6	3.5	2.9	0.2	0.0
C2PW / ECH 2.5 eq 비례	DCP	1.0	1.5	1.6	3.1	2.7	0.2	0.0
C2PW / ECH 2.5 eq 비례	DCP	0.5	1.9	1.6	3.2	2.4	0.1	0.0
C2PW / ECH 3 eq 비례	DCP	0.5	1.5	1.7	2.7	2.2	0.1	0.0
C2PW / ECH 3 eq 비례	DCP	1.0	1.5	1.7	2.7	2.5	0.2	0.0
C3PW	DCP	2.5	1.9	1.9	5.2	3.8	0.7	0.1
C3PW	DCP	3.0	1.9	2.0	4.9	3.7	0.4	0.1
C4A3BTA	BCPA	12.0	1.4	2.0	3.6	3.3	0.3	0.0
C4A3BTA	BCPA	13.5	1.5	1.9	3.1	2.8	0.2	0.0
C4A3BTA	BCPA	10.5	1.8	2.0	3.5	3.3	0.3	0.0
C4A3BTA	BCPA	9.0	1.8	nm	nm	2.8	0.3	0.0
C4A3BTA	BCPA	7.0	2.0	2.1	4.3	2.9	0.5	0.1

단량체	가교제	가교제 Mol.Eq.	평균 (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB TC 시트레이트 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
C4A3BTA	DCP	5.3	1.2	2.0	3.0	1.6	0.1	0.0	0.1
C4A3BTA	DCP	2.8	1.4	2.3	5.3	nm	nm	nm	nm
C4A3BTA	DCP	3.8	1.6	2.3	4.1	nm	nm	nm	nm
C4A3BTA	DCP	7.3	1.6	1.5	2.7	0.6	0.1	0.0	0.3
C4A3BTA	DCP	3.3	1.7	2.3	4.7	3.5	0.4	0.0	0.2
C4A3BTA	DCP	2.3	1.7	2.0	5.6	2.0	1.6	0.4	0.4
C4A3BTA	DCP	6.3	1.8	1.9	3.4	1.5	0.1	0.0	0.2
C4A3BTA	DCP	4.3	1.8	2.4	3.3	2.8	0.6	0.0	0.1
C4A3BTA	ECH	5.3	0.9	1.6	3.2	3.0	0.5	0.0	0.0
C4A3BTA	ECH	6.3	1.1	1.5	3.8	1.7	0.5	0.0	0.0
C4A3BTA	ECH	7.3	1.2	0.6	2.9	1.6	0.6	0.0	0.0
C4A3BTA	ECH	5.3	1.3	1.8	2.7	1.8	0.1	0.0	0.1
C4A3BTA	ECH	3.3	1.4	1.7	3.9	2.8	0.2	0.0	0.2
C4A3BTA	ECH	4.3	1.5	1.8	3.0	2.3	0.1	0.0	0.1
C4A3BTA	ECH	6.3	1.6	1.9	1.9	1.4	0.0	0.0	0.0
C4A3BTA	ECH	3.1	1.6	1.5	4.6	2.8	0.8	0.0	0.3
C4A3BTA	ECH	7.3	1.9	1.9	1.5	1.3	0.0	0.0	0.1
C4A3BTA	ECH	3.9	1.9	1.6	4.6	nm	nm	nm	nm
C4A3BTA	ECH	2.3	1.9	1.6	5.1	1.0	1.4	0.4	0.5
C4A3BTA	ECH	2.9	1.9	1.7	4.8	2.0	1.4	0.2	0.4
C4A3BTA	ECH	2.5	2.0	1.7	5.0	1.4	1.2	0.3	0.6
C4A3BTA	TGA	3.0	1.5	1.5	2.5	nm	nm	nm	nm
C4A3BTA	TGA	2.3	1.7	1.4	2.8	nm	nm	nm	nm
C4A3BTA	TGA	1.7	2.0	1.7	4.1	0.7	0.5	0.3	1.1
EDA1	ECH	2.5	2.0	1.2	2.6	nm	nm	nm	nm
EDA3	BCPA	10.5	1.6	1.6	2.5	2.3	0.4	0.1	0.1
EDA3	BCPA	8.5	1.6	1.9	2.7	2.6	0.3	0.0	0.1
EDA3	BCPA	9.5	1.9	1.7	2.7	2.4	0.2	0.0	0.1

단량체	가교체	가교체 Mol.Eq.	평균 (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
EDA3	BDE	2.3	1.5	1.1	1.6	nm	nm	nm
EDA3	BDE	3.8	1.6	0.9	0.7	nm	nm	nm
EDA3	BDE	2.8	1.9	1.0	1.2	nm	nm	nm
EDA3	BDE	3.3	1.9	1.0	1.0	nm	nm	nm
PAH / 10% DC20H 비트	DCP	0.5	1.7	2.1	3.9	2.8	0.1	0.0
PAH / 10% DC20H 비트	DCP	0.8	1.9	2.1	3.7	2.7	0.1	0.0
PAH / 10% DC20H 비트	DCP	0.3	2.0	2.0	4.4	2.8	0.4	0.0
PDA1	BCPA	5.0	1.8	2.0	3.6	2.4	0.3	0.0
PDA1	DCP	3.0	1.4	1.9	3.3	2.0	0.1	0.0
PDA1	DCP	4.0	1.6	1.5	2.5	0.5	0.0	0.0
PDA1	DCP	2.0	1.8	2.2	4.9	3.7	0.5	0.0
PDA1	ECH	1.8	1.4	1.2	3.2	2.1	0.4	0.0
PDA1	ECH	2.3	1.4	1.4	2.4	1.6	0.1	0.0
PDA1	ECH	2.5	1.4	2.0	3.5	2.5	0.2	0.0
PDA1	ECH	2.3	1.5	1.8	3.7	1.7	0.6	0.1
PDA1	ECH	2.0	1.6	1.3	2.4	1.9	0.2	0.0
PDA1	ECH	2.0	1.6	1.8	4.1	1.1	1.1	0.3
PDA1	ECH	1.5	1.8	1.2	4.0	0.5	0.8	0.3
PDA1	ECH	2.5	1.8	1.4	1.8	1.3	0.1	0.0
PDA1	TGA	1.6	1.2	1.4	1.7	nm	nm	nm
PDA1	TGA	1.1	1.4	1.3	2.9	1.5	0.6	0.1
PDA1 / ECH 1.25 eq 비트	DCP	0.8	1.5	1.6	4.0	2.6	0.4	0.1
PDA1 / ECH 1.25 eq 비트	DCP	1.3	1.9	1.8	4.2	2.5	0.5	0.1
PDA1 / ECH 1.5 eq 비트	DCP	0.5	1.4	1.7	3.9	2.6	0.4	0.0
PDA1 / ECH 1.5 eq 비트	DCP	1.0	1.4	1.7	3.8	2.5	0.2	0.1
PDA1 / ECH 1.75 eq 비트	DCP	0.8	1.2	1.9	3.6	2.6	0.2	0.0
PDA1 / ECH 1.75 eq 비트	DCP	0.3	1.4	1.8	3.7	2.4	0.3	0.0
PDA1 / ECH 2 eq 비트	DCP	1.0	1.2	1.9	5.6	1.8	0.2	0.0

단량체	가교체	가교체 Mol.Eq.	평균	SB Cl (mmol/g)	SB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB TC 시트레이트 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
PDA1 / ECH 2 eq. 비율	DGP	0.5	1.3	1.8	3.2	1.7	0.2	0.0	0.1

Cl=클로라이드; P:=포스페이트; TC=타우로콜레이트; nm=측정되지 않음

[0534]

<표 14> 평균 비가 2 초과이지만 5 이하인 본 개시내용의 실시예 중합체

단량체	가교제	가교제 Mol.Eq.	평균 (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB PO4 (mmol/g)	SOB Cl (mmol/g)	SOB PO4 (mmol/g)	SOB RC 시트레이트 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
AAH	DAEDA1	0.4	3.2	1.7	6.5	1.4	1.3	0.4	0.5
AAH	DAPDA	0.3	2.7	2.0	6.6	1.9	1.9	0.4	0.4
AAH	DAPDA	0.4	4.0	2.0	6.4	1.9	1.8	0.4	0.4
AAH	DAPDA	0.6	4.5	2.0	6.3	1.5	1.3	0.4	0.6
AAH	DAPDA	0.7	4.6	2.1	6.0	2.2	1.2	0.3	0.5
AAH	DAPDA	0.5	4.8	2.0	6.3	1.9	1.4	0.4	0.5
AAH	TAA	0.3	2.3	2.1	4.4	0.4	0.5	0.4	1.6
AAH	TAA	0.3	3.4	2.1	4.9	0.3	0.4	0.3	1.8
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.7	2.2	2.3	4.6	2.5	0.9	0.2	0.3
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.7	3.1	2.1	4.3	1.5	0.9	0.3	0.6
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.3	3.2	1.9	5.3	1.0	1.1	0.4	1.0
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.5	3.2	2.1	4.9	1.2	0.9	0.3	0.6
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.7	3.2	2.2	4.7	1.4	0.8	0.3	0.4
AAH / 20% DAPDA 비율	DCP	0.7	3.5	2.1	4.3	1.5	0.8	0.3	0.6

[0535]

A _n H / 25% DAPDA 비율	DCP	0.7	2.2	2.3	4.3	2.1	0.9	0.3	0.4
A _n H / 25% DAPDA 비율	DCP	0.7	2.8	2.1	4.8	1.5	0.7	0.3	0.5
A _n H / 25% DAPDA 비율	DCP	0.5	2.8	2.1	5.0	1.4	0.8	0.3	0.6
A _n H / 25% DAPDA 비율	DCP	0.7	3.0	2.3	4.2	1.5	0.9	0.3	0.5
A _n H / 25% DAPDA 비율	DCP	0.3	3.1	2.0	5.4	1.0	1.0	0.3	0.9
C2A3BTA	ECH	4.3	2.9	1.8	3.8	nm	nm	nm	nm
C2A3BTA	ECH	5.3	3.1	1.6	3.5	nm	nm	nm	nm
C2A3BTA	ECH	3.3	3.5	1.7	4.1	nm	nm	nm	nm
C2A3BTA	ECH	4.8	3.7	1.6	4.0	nm	nm	nm	nm
C2A3G2	ECH	7.3	2.3	1.7	1.9	nm	nm	nm	nm
C2A3G2	ECH	4.3	2.4	1.7	3.7	nm	nm	nm	nm
C2PW	BCPA	5.0	2.2	1.7	4.0	2.8	0.4	0.1	0.3
C2PW	DC2OH	3.0	3.1	1.5	3.3	nm	nm	nm	nm
C2PW	DC2OH	2.5	3.4	1.4	3.5	nm	nm	nm	nm
C2PW	DC2OH	3.5	3.6	1.5	3.3	nm	nm	nm	nm
C2PW	DCP	5.0	2.1	1.8	2.2	0.7	0.0	0.0	0.2
C2PW	DCP	2.5	2.2	2.1	4.8	2.9	0.7	0.1	0.5
C2PW	DCP	3.0	2.4	2.1	4.1	2.9	0.5	0.1	0.2

C2PN	ECH	2.5	2.3	1.4	4.0	1.1	1.0	0.2	0.7
C3PN	DCP	2.0	2.2	1.8	5.5	1.9	1.9	0.4	0.6
C4A3BTA	BCPA	5.0	2.3	2.2	4.7	2.6	0.8	0.2	0.5
C4A3BTA	BCPA	3.0	3.4	2.1	5.7	2.7	0.8	0.2	0.5
C4A3BTA	TGA	1.0	3.1	1.8	4.7	nm	nm	nm	nm
EDA1	DCP	2.0	2.5	1.6	3.6	1.1	0.5	0.1	0.7
EDA1	DCP	1.8	2.5	1.9	4.4	1.7	0.9	0.2	0.5
EDA1	DCP	1.5	3.4	1.9	5.2	0.6	0.8	0.4	1.2
EDA1	ECH	2.0	3.5	1.3	3.4	nm	nm	nm	nm
EDA2	DCP	2.8	2.3	1.6	3.2	1.9	0.3	0.0	0.3
EDA2	DCP	2.3	2.5	1.8	3.6	2.4	0.3	0.0	0.3
EDA2	DCP	1.8	2.8	1.8	4.6	0.9	0.8	0.4	0.8
EDA3	BCPA	7.5	2.9	0.8	4.2	1.8	0.6	0.1	0.4
EDA3	BCPA	4.5	2.9	nm	nm	2.0	0.3	0.0	0.2
EDA3	BCPA	6.0	3.3	1.1	4.8	1.2	1.1	0.2	0.7
EDA3	BCPA	3.0	3.3	nm	nm	2.0	0.4	0.0	0.3
EDA3	DCP	2.0	2.1	1.7	4.3	1.0	0.7	0.3	0.7
EDA3	DCP	3.5	2.5	2.2	3.2	1.7	0.3	0.1	0.4
EDA3	DCP	3.0	2.5	2.2	3.3	2.0	0.3	0.1	0.4

EDA3	DCP	2.5	2.9	2.2	4.1	1.8	0.5	0.1	0.6
EDA3	ECH	3.5	2.9	1.1	2.6	nm	nm	nm	nm
EDA3	ECH	3.0	3.4	1.2	2.8	nm	nm	nm	nm
PAH / 10% DC2OH 비드	DCP	0.1	2.2	1.9	4.9	1.9	1.0	0.1	0.3
PAH / 20% BCPA 비드	DCP	0.7	2.7	3.1	6.4	4.8	0.7	0.1	0.2
PDA1	BCPA	4.0	2.4	2.0	4.0	2.5	0.5	0.1	0.3
PDA1	BCPA	3.0	2.6	2.1	4.5	1.9	0.7	0.3	0.7
PDA1	DC2OH	2.0	3.5	1.2	2.9	nm	nm	nm	nm
PDA1	DCP	5.0	2.4	1.6	2.4	0.7	0.1	0.0	0.1
PDA1	DCP	6.0	2.9	1.3	2.1	0.4	0.1	0.0	0.4
PDA1	DCP	1.8	4.1	2.2	6.3	0.8	1.4	0.5	1.7
PDA1	TGA	0.6	4.7	1.5	4.1	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	2.5	2.7	1.5	3.2	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	3.0	2.9	1.4	2.3	nm	nm	nm	nm
PDA2	ECH	1.5	3.2	1.6	3.3	nm	nm	nm	nm
세밸러머	DCP	0.7	3.6	1.7	4.8	1.4	1.3	0.4	0.9

Cl=클로라이드; P:=포스페이트; TC=타우로콜레이트; nm=측정되지 않음

[0538]

III. 스크리닝 실시예

하기 실시예는 합성된 중합체가 상기 정의된 스크린 중 일부에 의해 특성화될 수 있는 수단을 예시한다.

A. 4급화 아민 검정

선택된 중합체를 사용하여 QAA 검정을 수행하였다. 클로라이드 염으로서 수득된 후 본 연구를 위해 니트레이트 염으로 전환시킨 완전 4급화 아민을 함유하는 상업적으로 입수가능한 가교 폴리스티렌 비드인 대조군 물질 다우 엑스(Dowex) 1x8에 대한 QAA 검정 데이터를 표 15에 제시한다. 본 실시예에서 유리 아민 형태로서 수득되고 사용되는 3급 아민을 함유하는 상업적으로 입수가능한 가교 아크릴 비드인 앰버라이트(Amberlite) IRA67에 대한 데이터는 표 15의 첫번째 2 행에 제시한다. 여기서 입증된 바와 같이, 완전 4급화 다우엑스 1x8은 예상된 바와 같이 여기서 시험된 산성 및 염기성 pH 조건 하에 동등량의 클로라이드에, 구체적으로 1.8 mmol Cl/g으로 결합하였다. 또한, 3급 아민만을 함유하는 앰버라이트 IRA67은 사용된 산성 검정 조건 하에 5.9 mmol Cl/g으로 결합하였지만, 여기서 시험된 염기성 조건 하에서는 이 양의 ≤ 1.7%로 결합하였고, 이때 구성 아민은 대부분 탈양성자화되었다. 표 15는 또한 가교제의 다양한 몰 당량으로 ECH와 가교된 C4A3BTA를 포함하는 물질에 의한 클로

라이드 결합의 양을 제시한다. 이들 물질은 여기서 시험된 산성 조건 하에 >9 mmol Cl/g, 빈번하게는 >10 mmol Cl/g, 및 낮은 가교 조건 하에 13.4 mmol Cl/g의 클로라이드 결합을 입증하였다. 이들 동일한 물질은 여기서 시험된 염기성 pH 조건 하에 <0.8 mmol Cl/g, 빈번하게는 <0.5 mmol Cl/g, 및 낮은 가교 조건 하에 0.3 mmol Cl/g의 클로라이드 결합을 입증하였다. 사용된 검정 조건 하에, 3.3 몰 당량의 ECH와 가교된 C4A3BTA는 1.9% 아민 4급화를 입증하였고, 4.3 몰 당량의 ECH와 가교된 C4A3BTA는 2.2% 아민 4급화를 입증하였고, 5.3 몰 당량의 ECH와 가교된 C4A3BTA는 6.2%의 아민 4급화를 입증하였고, 6.3 몰 당량의 ECH와 가교된 C4A3BTA는 4.5%의 아민 4급화를 입증하였고, 7.3 몰 당량으로 가교된 C4A3BTA는 8.7%의 아민 4급화를 입증하였다.

[0543] B. SOB 결합 동역학

[0544] 선택된 중합체를 SOB 동역학 실험에서 평가하였고, 음이온 결합을 인큐베이션 2, 24, 및 48시간에 평가하였다. 데이터를 표 16에 기재한다. 단량체로서 C4A3BTA 및 가교제로서 ECH로부터 2.35의 가교제 대 단량체 비로 제조된 빅살로며 참조 중합체는 2시간째에 0.8 mmol/g 클로라이드 및 1.5 mmol/g 포스페이트로 결합하는 것으로 나타났다. 동일한 완충제 중에서 인큐베이션 48시간 후에, 클로라이드 및 포스페이트 결합은 각각 0.4 및 1.0 mmol/g으로 감소되었고, 타우로콜레이트 결합은 2시간째에 0.6 mmol/g에서 48시간째에 1.0 mmol/g으로 증가되었다. 시트레이트 결합에서는 어떠한 변화도 없었고; 이 샘플은 2 및 48시간째에 0.5 mmol/g 시트레이트로 결합하였다.

[0545] 표 16에 제시된 바와 같이, 단량체로서 C4A3BTA 및 ECH로부터 4.3의 보다 높은 가교제 대 단량체 비로 제조된 중합체는 2시간째에 3.0 mmol/g 클로라이드 및 0.2 mmol/g 포스페이트로 결합하였다. 동일한 완충제 중에서 인큐베이션 48시간 후에, 클로라이드 결합은 1.9 mmol/g으로 감소되었고, 포스페이트 결합은 0.9 mmol/g으로 증가되었다. 타우로콜레이트 결합은 2시간째에 0.2 mmol/g에서 48시간째에 0.4 mmol/g으로 증가되었다. 시트레이트 결합은 2 및 48시간째에 0.0 mmol/g 시트레이트였다.

[0546] 표 16에 제시된 바와 같이, 단량체로서 C4A3BTA 및 ECH로부터 7.3의 훨씬 더 높은 가교제 대 단량체 비로 제조된 중합체는 2시간째에 1.6 mmol/g 클로라이드 및 0.6 mmol/g 포스페이트로 결합하는 것으로 나타났다. 동일한 완충제 중에서 인큐베이션 48시간 후에, 클로라이드 결합은 1.2 mmol/g으로 감소되었고, 포스페이트 결합은 1.0 mmol/g으로 증가되었다. 타우로콜레이트 결합은 2 및 48시간째에 0.0 mmol/g이었다. 시트레이트 결합은 2시간째에 0.0 mmol/g에서 48시간째에 0.3 mmol/g으로 증가되었다.

[0547] C. 클로라이드 저류 검정

[0548] 클로라이드 저류 검정 (CRA)을 사용하여 선택된 중합체에 대해 그의 클로라이드 결합 및 저류 능력을 평가하였다. 표 17에 제시된 바와 같이, 단량체로서 C4A3BT 및 가교제로서 ECH로부터 2.35의 가교제 대 단량체 비로 제조된 빅살로며 참조 중합체는 SOB 완충제 중에서 처음에 0.86 mmol/g 클로라이드로 결합하는 것으로 나타났다. 이어서 중합체 샘플이 저류 완충제 (50 mM 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 (MES), 100 mM 아세트산나트륨, 5mM 인산나트륨, 15mM 술페이트, pH 6.2로 조정됨) 중에서 37°C에서 대략 40시간 동안 인큐베이션되도록 한 후, 추출 용액 (0.2 M 수산화나트륨) 중에서 37°C에서 16-20시간 인큐베이션되도록 하였다. 0.2 M 수산화나트륨 중에서 추출 후에, 샘플은 SOB 중에서 결합된 클로라이드 이온 중 단지 0.1 mmol/g만을 저류시키는 것으로 나타났고, 이는 나머지 클로라이드가 저류 완충제 인큐베이션 및 물 세척 단계 동안 방출되었음을 의미한다.

[0549] 표 17에 제시된 바와 같이 동일한 클로라이드 저류 검정에서, 단량체로서 C4A3BTA 및 가교제로서 ECH로부터 5.3의 가교제 대 단량체 비로 제조된 또 다른 중합체는 SOB 완충제 중에서 처음에 3.1 mmol/g 클로라이드로 결합하는 것으로 나타났다. 0.2 M 수산화나트륨 추출은 샘플이 1.0 mmol/g 클로라이드를 저류시키고, 나머지 2.1 mmol/g 클로라이드는 저류 완충제 인큐베이션 및 물 세척 단계 동안 방출되는 것으로 나타났다.

[0550] <표 15> 선택된 상업적 참조 및 실시예 중합체에 대한 QAA 결과

샘플 ID	단량체	가교제	가교제 Eq.	SGF-Cl (mmol/g)	BCS-Cl (mmol/g)	% 4급 - 아민
다우엑스 1X8	스티렌	DVB	8	1.8	1.8	100.0
엠버라이트 IRA67	아크릴	NA	NA	5.9	0.1	1.7
010001-A2	C4A3BTA	ECH	3.3	13.4	0.3	1.9
010001-A3	C4A3BTA	ECH	4.3	11.8	0.3	2.2
010001-A4	C4A3BTA	ECH	5.3	10.7	0.7	6.2
010001-A5	C4A3BTA	ECH	6.3	10.0	0.4	4.5
010001-A6	C4A3BTA	ECH	7.3	9.2	0.8	8.7

[0551]

[0552] <표 16> SOB 결합 동역학

아민	가교제	가교제/단량체 비	SGF (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB P (mmol/g)	팽윤 (gm/gm)	SOB 인큐베이션 시간 (hr)	SOB Cl (mmol/g)	SOB P (mmol/g)	SOB 시트레이트 (mmol/g)	SOB TC (mmol/g)
C4A3BTA	ECH	2.35	12.8	1.7	5.2	2.3	2.0	0.8	1.5	0.5	0.6
							24.0	0.6	1.2	0.5	0.9
							48.0	0.4	1.0	0.5	1.0
C4A3BTA	ECH	4.3	11.4	1.2	4.0	1.5	2.0	3.0	0.2	0.0	0.2
							24.0	2.4	0.6	0.0	0.4
							48.0	1.9	0.9	0.0	0.4
C4A3BTA	ECH	7.3	8.2	0.6	2.9	1.2	2.0	1.6	0.6	0.0	0.0
							24.0	1.4	1.0	0.2	0.0
							48.0	1.2	1.0	0.3	0.0

[0553]

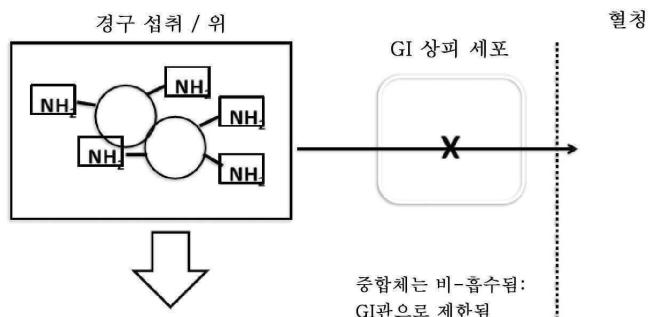
[0554] <표 17> 클로라이드 저류 검정 (CRA)

아민	가교제	가교제/단량체 비	SGF (mmol/g)	SIB Cl (mmol/g)	SIB P (mmol/g)	팽윤 (gm/gm)	검정 단계	mmol/g
C4A3BTA	ECH	2.35	12.8	1.7	5.2	2.3	SOB 완충제 중 결합된 클로라이드 (mmol/g)	0.86
							저류 완충제 중 방출된 클로라이드 (mmol/g)	0.37
							0.2 M 추출 후 결합된 클로라이드 (mmol/g)	0.1
C4A3BTA	ECH	5.3	11.0	1.6	3.2	0.9	SOB 완충제 중 결합된 클로라이드 (mmol/g)	3.1
							저류 완충제 중 방출된 클로라이드 (mmol/g)	1.95
							0.2 M 추출 후 결합된 클로라이드 (mmol/g)	1.02

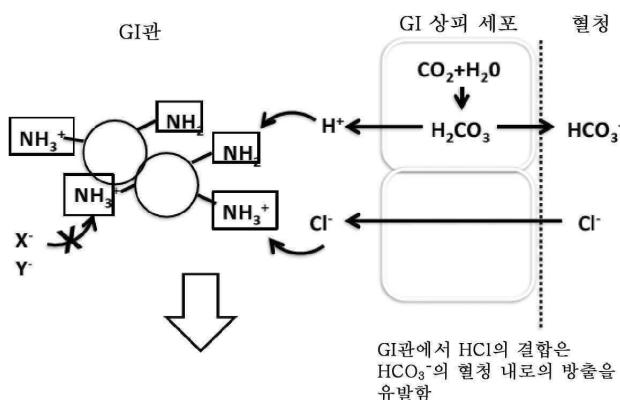
[0555]

도면

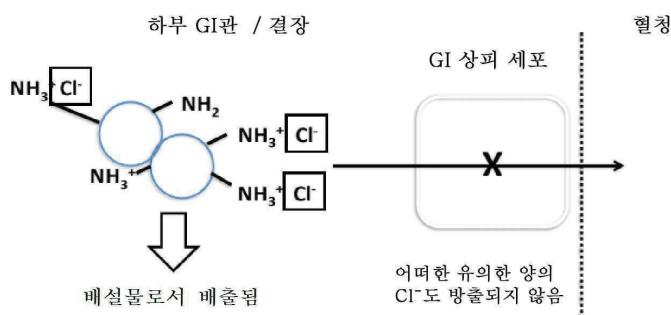
도면 1a



도면 1b



도면 1c



도면2

