



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102133196 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 21

(21) 申请号 201110065007. 8

A61P 3/12 (2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 30

A61P 3/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 5/16 (2006. 01)

10/814, 749 2004. 03. 30 US

A61P 9/04 (2006. 01)

10/813, 872 2004. 03. 30 US

A61P 9/12 (2006. 01)

10/814, 527 2004. 03. 30 US

A61P 13/12 (2006. 01)

10/965, 274 2004. 10. 13 US

(56) 对比文件

(62) 分案原申请数据

US 20020054903 A1, 2002. 05. 09, 说明书第
1 至 3 页.

200580010529. 0 2005. 03. 30

审查员 卢立明

(73) 专利权人 瑞立普萨公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 多米尼克·沙尔莫 约翰·福德特兰

张汉廷 埃里克·康纳 刘明军

格里特·克莱纳

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平 徐志明

(51) Int. Cl.

A61K 9/16 (2006. 01)

A61K 31/78 (2006. 01)

A61P 1/16 (2006. 01)

A61P 3/00 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书42页 附图8页

(54) 发明名称

离子结合组合物

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗离子紊乱的方法以及组合物。特别是, 本发明提供了一种核心-外壳颗粒组合物及其药物组合物。本发明还公开了利用该核心-外壳组合物具有的治疗和/或预防效果的方法。这类方法的实例包括治疗磷酸盐紊乱病症、高血压、慢性心力衰竭、末期肾脏疾病、肝硬化、慢性肾功能不全、液体超载或钠超载。

1. 核心-外壳颗粒,其包含
包括聚-2-氟丙烯酸或由其组成的核心,和
包括肠溶性包衣或由其组成的外壳。
2. 权利要求1所述的核心-外壳颗粒,其中所述外壳含有 Eudragit 丙烯酸聚合物或其组成。
3. 权利要求1或2所述的核心-外壳颗粒,其中所述外壳含有 Eudragit RL 100 和 / 或 Eudragit RS 100 或由其组成。
4. 权利要求1所述的核心-外壳颗粒,其中所述外壳含有 N,N'-二丁基丙烯酰胺与甲基丙烯酸 N,N'-二乙氨基乙酯的共聚物或由其组成。
5. 权利要求1-4任一项的核心-外壳颗粒用于制备治疗低钙血症、骨化三醇肾脏合成不足、肾功能不全、高血压、慢性心力衰竭、末期肾脏疾病、液体超载和组成代谢的药物的用途。
6. 一种包含权利要求1-4任一项的核心-外壳颗粒的药物组合物。
7. 制备核心-外壳颗粒的方法,该方法包括以下步骤:
提供由聚-2-氟丙烯酸组成的核心,和
在所述核心上沉积外壳,其中所述外壳包括肠溶性包衣或由其组成。
8. 权利要求7所述的方法,其中所述外壳含有 Eudragit 丙烯酸聚合物或由其组成。
9. 权利要求7或8所述的方法,其中所述外壳含有 Eudragit RL 100 和 / 或 Eudragit RS 100 或由其组成。
10. 权利要求7所述的方法,其中所述外壳含有 N,N'-二丁基丙烯酰胺与甲基丙烯酸 N,N'-二乙氨基乙酯的共聚物或由其组成。
11. 聚-2-氟丙烯酸用于制备核心-外壳颗粒的用途,所述颗粒包含
由聚-2-氟丙烯酸组成的核心,和
包括肠溶性包衣的外壳。
12. 权利要求11所述的用途,其中所述外壳含有 Eudragit 丙烯酸聚合物或由其组成。
13. 权利要求11或12所述的用途,其中所述外壳含有 Eudragit RL 100 和 / 或 Eudragit RS 100 或由其组成。
14. 权利要求11所述的用途,其中所述外壳含有 N,N'-二丁基丙烯酰胺与甲基丙烯酸 N,N'-二乙氨基乙酯的共聚物或由其组成。

离子结合组合物

[0001] 本申请是申请号为 200580010529.0 的发明专利申请（申请日 2005 年 3 月 30 日）的分案申请。

[0002] 相互参照

[0003] 本申请是下列申请的部分继续申请：美国申请系列号 10/965,274, 申请日为 2004 年 10 月 13 日。该申请是下列申请的部分继续申请：美国申请系列号 10/814,527, 申请日 2004 年 3 月 30 日；美国申请系列号 10/814,749, 申请日 2004 年 3 月 30 日；和美国申请系列号 10/813,872, 申请日 2004 年 3 月 30 日。这些申请均以整体引入作为参考。

背景技术

[0004] 选择性离子吸收剂已用于校正人类疾病如高磷酸盐血症、高草酸尿症、高钙血症和高钾血症中的电解质平衡紊乱。肾衰竭患者会出现高磷酸盐血症，他们的肾脏不能排泄足够的磷酸盐离子来抵消饮食中外源磷酸盐的摄入。这样会导致很高的血清磷酸盐浓度和很高的磷酸钙产物。虽然该病因尚未完全理解，但高磷酸钙产物可导致软组织钙化和心血管疾病。心血管疾病是几乎一半的透析患者的死亡原因。

[0005] 铝盐、钙盐以及最近又有镧盐被用于控制胃肠（GI）道内的磷酸盐离子吸收，并使全身磷酸盐水平恢复至正常范围。但是这些盐类在胃肠道内释出可溶性铝离子和钙离子，然后这些阳离子可部分地被吸收进入血液。铝的吸收可引发严重的副作用，例如，铝骨疾病以及痴呆症。而高的钙吸收可导致高钙血症，使患者具有冠状动脉钙化的风险。

[0006] 无金属磷酸盐粘合剂，例如强碱性离子交换材料 Dowex 和考来烯胺树脂，已经建议作为磷酸盐粘合剂。但是由于其结合量较低，导致用药剂量较高，患者无法很好地接受。

[0007] 胺功能性聚合物也已经记载作为磷酸盐或草酸盐的粘合剂。例如，参见美国专利 5,985,938；5,980,881；6,180,094；6,423,754 以及 PTC 公布 WO 95/05184。例如，Renagel，一种交联型聚烯丙胺树脂，是作为无金属磷酸盐粘合剂进入市场的一种能螯合磷酸盐的材料。Renagel 的体外磷酸盐结合量在水中测定为约 6mmol/g，在 100mM 氯化钠溶液中测定时为 2.5mmol/g。对目标患者群体的推荐剂量一般为 5g/d 至 15g/d，可维持磷酸盐浓度低于 6mg/dL。已公布的对健康志愿者进行的 Renagel I 期临床试验结果显示 15g 的 Renagel 能使磷酸盐尿排泄从基线的 25mmole 降至 17mmole，其相差部分作为游离和聚合物结合的磷酸盐在粪便中排泄。根据上述数据，能确认体内结合量的范围是 0.5-1mmol/g。远低于在生理盐水中测得的体外结合量 2.5mmol/g。如果只考虑在生理盐水中测得的 Renagel 的体外结合量，剂量为 15g 的 2.5mmol/g 磷酸盐粘合剂能结合平均美国人膳食中的全部磷含量，即 37mmol/d。这种体外结合量与记载的低体内结合量之间的差异会对该药物的治疗效果带来负面影响，因为需要用更多的树脂才能使血清磷酸盐恢复到安全范围。

[0008] 离子交换树脂结合量的这种损失不只限于使用于胃肠道复杂环境的 Renagel。例如，钠或铵形式的阳离子交换树脂曾用于高钾血症病人，从排出的粪便测得这些树脂的交换容量只有体外交换容量的约 20%（Agarwal, R., Gastroenterology, 1994, 107, 548-571）。

[0009] 虽然从毒理学观点来看通常是安全的,但大剂量以及大量使用树脂(例如, Renagel 最高剂量可达 15g/d,而结合钠的树脂则剂量显然更高)所带来的不便均要求进一步改善树脂的结合量。作为一个实例,在已报道的有关 Renagel 粘合剂的安全性研究中,记录显示在 8 周治疗期间,即使剂量低至 1.2-2.0g/d,病人仍有肠胃不适。接受 Renagel 5.4g/d 的病人因副作用如胃肠道不适而停止治疗的占病例的 8.9% (Slatapolsky 等. *Kidney Int.* 55 :299-307,1999 ;Chertow 等. *Nephrol Dial Transplant* 14 :2907-2914,1999)。因此,改善体内结合量使剂量更低、更易接受对于基于树脂的治疗来说将是很受欢迎的。

[0010] 基于上述的考虑,仍然迫切需要安全和高容量的粘合剂,其以较低的用药剂量就能选择性地离子从体内去除,从而获得较好的患者依从性。

发明内容

[0011] 一方面,本发明提供了一种核心-外壳组合物及其药物组合物。本发明的核心-外壳组合物含有核心部分和外壳部分。在一个优选实施方案中,该核心-外壳组合物的核心部分是一聚合物,可以例如在动物的胃肠 (GI) 道内优先地结合一种或多种目标溶质。在另一优选实施方案中,该外壳部分的渗透性根据外界环境而改变。

[0012] 另一方面,本发明提供了使用此处所述的该核心-外壳组合物治疗患者的方法。在一个优选实施方案中,使用该核心-外壳组合物从胃肠道中去除目标溶质。能从胃肠道中去除的目标溶质的实例包括但不限于,磷酸盐、草酸盐、钠、氯、质子、钾、铁、钙、铵、镁、尿素和肌酐。在另一优选实施方案中,使用此处所述的组合物治疗高磷酸盐血症、低钙血症、甲状旁腺功能亢进症、骨化三醇肾脏合成不足、低钙血症引起的手足搐搦、肾功能不全、软组织异位钙化、高血压、慢性心力衰竭、末期肾脏疾病、肝硬化、液体超载、钠超载、高钾血症、代谢性酸中毒、肾功能不全以及组成代谢。

附图说明

[0013] 图 1 是核心-外壳组合物的一个实施方案的示意图。

[0014] 图 2 显示了本发明某些实施方案的随时间变化的溶质结合谱。

[0015] 图 3 显示了用于测定离子渗透性的膜的制备。

[0016] 图 4 显示了涂覆有聚乙烯亚胺的不同颗粒与不同阳离子结合的数据。

[0017] 图 5 显示了 Eudragit RL 100 外壳对镁和钾结合的影响。

[0018] 图 6 显示了镁在涂覆有苄化聚乙烯亚胺的 Dowex (K) 颗粒的结合。

[0019] 图 7 显示了在代表胃内条件的酸性条件下涂覆有 Ben(84)-PEI 的 Dowex (K) 颗粒的稳定性。

[0020] 图 8 显示了钾和镁被涂覆有苄化聚乙烯亚胺的 Dowex 颗粒的结合。

[0021] 图 9 显示了镁被具有苄化聚乙烯亚胺外壳的氟代丙烯酸颗粒的结合。

[0022] 图 10 显示了用于测定膜渗透性的设置。

[0023] 图 11 显示了苄化聚乙烯亚胺膜的渗透性。

[0024] 图 12 显示了含有 Eudragit RL 100 以及 Eudragit RS 100 混合物的膜的渗透性和选择渗透性。

[0025] 图 13 显示了胆汁酸对涂覆有聚乙烯亚胺的 Dowex (Li) 的钾结合的影响。

[0026] 发明详述

[0027] 本发明提供了核心-外壳聚合组合物。此外,本发明还介绍了使用该组合物的方法以及药盒。

[0028] 核心-外壳组合物

[0029] 本发明一个方面是一种含有核心部分和外壳部分的核心-外壳组合物。在一个优选实施方案中,该核心-外壳组合物是一种聚合组合物,而其核心部分能在例如动物胃肠 (GI) 道内优先地结合一种或多种目标溶质。此处采用的术语“动物”和“受试动物”包括人类以及其他哺乳动物。

[0030] 如图 1 所示,在一个实施方案中,该核心-外壳组合物含有的核心-外壳颗粒具有核心部分 2 以及外壳部分 4。该核心部分能够优先地结合一种或多种目标溶质,而且其外壳部分对于该目标溶质的渗透性要比对于一种或多种竞争溶质的渗透性更大。图 1 中箭头的大小对应于该溶质的渗透性的大小。在优选实施方案中,该核心-外壳组合物的外壳部分在滞留和通过胃肠道期间基本不会分解。

[0031] 此处采用的术语“目标溶质”指的是核心-外壳组合物的核心部分优先地结合和/或保留的溶质。优选的是该目标溶质穿过该外壳部分的渗透性要比一种或多种竞争溶质穿过该外壳部分的渗透性更大。在优选实施方案中,外壳部分优先地允许目标溶质与核心部分相接触。目标溶质包括离子和非离子分子。该类离子包括有机离子和无机离子。该类离子也包括亲水离子、疏水离子、亲水中性分子和疏水中性分子。阴离子目标溶质的实例包括磷酸盐、氯化物、碳酸氢盐和草酸盐离子。阳离子目标溶质的实例包括质子、钠离子、钾离子、镁离子、钙离子、铵离子和其他重金属离子。目标溶质也包括毒素,如尿毒症毒素。尿毒症毒素的实例包括尿素、肌酸酐以及其它多种化合物,例如核糖核苷类、胍类、多元醇类、肽类、嘌呤类、嘧啶类。参见 Vanholder 等, *Kidney International*, vol. 63, (2003), 1934-1943。

[0032] 在一个实施方案中,目标溶质不包括分子量大于约 50,000 道尔顿、优选大于 5000 道尔顿的高分子量分子,例如蛋白质、多糖和细胞碎片。目标溶质也包括非离子分子,例如有机的和无机的中性分子以及亲水的和疏水的中性分子。例如,非离子分子包括生物毒素、酶、代谢物、药物、体内分泌物、激素等。一般而言,此处公开的组合物可结合的毒素其分子量小于约 10,000 道尔顿,优选小于 5000 道尔顿,更优选小于 2000 道尔顿。此处公开的具有适宜特性的组合物能用来治疗由尿毒症、用药过量或暴露于生物毒素或化学污染物所导致的毒性。

[0033] 在一个实施方案中,该核心-外壳颗粒优选结合目标溶质,但不包括胆汁酸。在另一实施方案中,该核心-外壳颗粒结合胆汁酸和另一目标溶质,而该另一目标溶质不是胆汁酸。

[0034] 此处采用的术语“竞争溶质”是指那些与目标溶质竞争结合核心部分,但是不希望其与该核心部分接触和/或结合的溶质。对于核心-外壳组合物来说,竞争溶质一般取决于该核心部分的结合特性和/或该外壳部分的渗透性。由于该核心部分的优先结合特性和/或该外壳部分对来自外部环境的竞争溶质的渗透性的下降,该竞争溶质能被阻止与核心-外壳颗粒接触和/或结合。一般来说,与目标溶质相比竞争溶质具有更低的从外部环境穿过该外壳部分的渗透性。例如,对于一种具有优选结合磷酸盐离子的核心部分的核

心-外壳组合物,竞争溶质的实例是胆汁酸和脂肪酸。由于该外壳部分所产生的渗透性障碍使该胆汁酸和脂肪酸不能靠近该核心部分,从而不允许其与该核心部分结合,而该外壳部分对磷酸盐离子比对胆汁酸具有更高渗透性。

[0035] 在一个实施方案中,目标溶质是亲水离子。以亲水离子作为目标溶质的核心-外壳聚合组合物优选用来从生理液体中除去亲水离子。更优选地,这种核心-外壳组合物可以用来选择性地除去磷酸盐、草酸盐和/或氯化物阴离子。在另一实施方案中,该除去的亲水离子是钠离子和/或钾离子。

[0036] 优选的是该核心-外壳颗粒的核心部分与至少一种目标溶质优先结合。此处采用的术语“优先结合”及其语法上的等同用语是指该核心部分和/或核心-外壳颗粒与该目标溶质的结合比与竞争溶质的结合更为有利。目标溶质的优先结合可能是由于目标溶质比竞争溶质具有更高的结合亲和力。优先结合也包括与竞争溶质的结合相比,该核心部分对目标溶质的结合量增加。在某些优选实施方案中,和没有外壳部分的单独核心部分相比,该核心-外壳颗粒结合目标溶质的量更高。结合量的增加可能是约5%至100%。优选地,在有外壳部分存在时目标溶质的结合量要比在没有外壳部分存在时的结合量增加约10%或更多,更优选增加约25%或更多,更优选约50%或更多,最优选约95%或更多。

[0037] 优选核心-外壳颗粒能保留大量已结合的目标溶质。此处采用的术语“大量”,并不是指能保留全部已结合的目标溶质。优选能保留至少一部分已结合的目标溶质,以致于可以获得治疗和/或预防效果。优选保留的已结合目标溶质的量为约5%至约100%。优选核心-外壳组合物能保留约50%已结合的目标溶质,更优选约75%,更优选大于95%。已结合的钠的保留期优选是治疗性和/或预防性地使用该核心-外壳组合物的时间。在该核心-外壳组合物用来从胃肠道中结合和除去目标溶质的实施方案中,其保留期优选是该组合物在胃肠道的停留时间。对于一种局部制剂或一种用于局部作用的核心-外壳组合物,其保留时间一般是该组合物存在于该局部位置或者期望产生局部作用的位置的时间。

[0038] 在一个实施方案中,该核心部分是由含官能团的聚合物组成,该官能团对于特定的溶质,即目标溶质,具有特异性结合性质。可以将具有所需结合性质的官能团引入该聚合物的主链内或悬挂到主链上。目标溶质与该结合核心的官能团之间的结合相互作用可能是多种多样的,包括但不限于酸-碱、库仑力、两性性、氢键键合、共价结合、Pi相互作用以及这些相互作用的组合。

[0039] 在本发明的各种实施方案中,目标溶质与竞争溶质之间的优先结合可由溶质在该核心材料内的吸着速率或者由溶质穿过该外壳部分的渗透率来加以控制。也就是说在保持结合核心的特性不变时,通过改变穿过颗粒的总渗透率就有可能改变目标溶质对核心部分的亲和力。此外,在外壳内产生渗透系数差也有可能使一组溶质对特定结合核心的选择性发生反转。

[0040] 下列外壳膜以及溶质的一些特性会对溶质穿过该核心-外壳颗粒的渗透性产生影响:

[0041] 水合溶质的大小和形状;

[0042] 溶质的聚集/缔合程度(例如,生成胶束时);

[0043] 溶质的电荷;

[0044] 外壳的水合比例;

- [0045] 外壳的筛目大小 ; 以及
- [0046] 外壳与溶质之间的相互作用。
- [0047] 下列参数也会对溶质到该核心 - 外壳颗粒内部的总传质产生影响 :
- [0048] 比表面积 (即颗粒直径) ;
- [0049] 外壳的厚度 ; 以及
- [0050] 在颗粒外部的对流。
- [0051] 当聚合物组合物与溶质之间不存在化学相互作用时, 扩散可用菲克第一定律 (Fick' first law) 来描述 :
- [0052] $J_s = (P/l) (C_0 - C_i)$
- [0053] ○ 其中, J_s 是溶质流量 ($\text{g}/\text{cm}^2/\text{s}$) ;
- [0054] ○ l 是膜厚度 (cm) ;
- [0055] ○ P 是渗透系数 (cm^2/s) ;
- [0056] ○ $(C_0 - C_i)$ 是穿过膜的浓度梯度。
- [0057] 渗透系数可表示如下 :
- [0058] $P = KD$
- [0059] ○ 其中 K 是无量纲参数 (膜与溶液之间的溶质分配系数)
- [0060] ○ D 是在水溶液中的溶质系数。
- [0061] 已知有若干模型可以用来表示该渗透系数 P , 例如, 毛细孔模型 (Renkin 方程式) 以及自由体积模型。
- [0062] 自由体积模型将组成核心和 / 或外壳部分的聚合组合物考虑成一个均匀水合的网络。并认为溶质的扩散迁移通过该聚合网络内充满波动水的空间发生。该自由体积扩散模型预测 D 和膜内聚合物的分数 ϕ 以及水合溶质的半径 r_s 有关。有人提出了一个经改进的流体动力学模型 (Peppas 等, J. Appl. Polym. Sci., 36, 735-747, 1988) :
- [0063] $\frac{D}{D_0} = k_1 \exp \left[-k' r_s^2 \left(\frac{\phi}{1-\phi} \right) \right]$ 扩散模型
- [0064] $\frac{D}{D_0} = \exp \left[-k_c r_s \phi^{3/4} \right]$ 流体动力学模型
- [0065] * 其中 D 和 D_0 分别是在膜和水溶液中的扩散系数, 以及
- [0066] * k_1 是筛分因数, 当该溶质的几何结构是限定溶质在该核心 - 外壳组合物内运动的关键参数时, k' 和 k_c 是未明确的结构因数。
- [0067] 对于目标溶质, 例如磷酸盐离子, 典型的自扩散系数为 $10^{-5} \text{cm}^2/\text{s}$ 。根据某些扩散模型, 估计穿过微米厚外壳膜的渗透速率是非常快的。而穿过所用树脂的时间一般为数小时。
- [0068] 如果作为竞争溶质的胆汁酸或脂肪酸分子与磷酸盐离子竞争相同的结合位置, 则其自扩散系数与其在溶液中的大小成反比, 而其大小与小离子并无多大差异。因此, 如果该扩散不受限制, 则这种自扩散系数可能不足以产生渗透性障碍。因此, 在某些实施方案中, 调节该外壳部分的几种特性, 以便造成渗透差。例如, 当该外壳材料的筛目大小与该溶质尺寸正好在相同范围内时, 则体积较大的溶质穿过该外壳部分的无规行走便会明显地下降。例如, 试验研究 (Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47) 显示当筛目大小接近溶质尺寸时, 无论对于离子溶质还是非离子溶质, 纤维素酯或交联脱乙

酰壳多糖凝胶膜对体积较大的溶质的渗透系数降低。因此, D 值随溶质的分子大小和该聚合物在该核心-外壳组合物中的体积分数将减少几个数量级, 而该聚合物在溶胀树脂中的体积分数可被视为该组合物中筛目大小的一种可靠指标。理论研究显示, 例如, 该筛目大小通常为 $\phi^{-3/4}$, 其中 ϕ 为在溶液内溶胀时该外壳部分中聚合物的体积分数。

[0069] 在某些实施方案中, 该溶质的渗透性可以通过溶质与外壳材料之间的相互作用的程度加以调节。而且强的相互作用可以拦住外壳部分内的溶质, 几乎切断穿过该外壳的溶质迁移。相互作用类型的实例包括离子、共价、极性、氢键、范德瓦耳斯以及疏水相互作用。

[0070] 在某些实施方案中, 根据使用的条件以及溶质的类型, 目标溶质与竞争溶质穿过外壳部分的扩散系数之比为约 1.1 : 1 至约 10^9 : 1, 优选约 2 : 1 至约 10^6 : 1。

[0071] 当使用本发明的核心-外壳颗粒时, 某些实施方案随时间变化的溶质结合谱如图 2 所示。在更优选的实施方案中, 目标溶质能快速地迁移穿过该外壳部分被该核心材料结合, 并迅速达到相当于非竞争模式的结合值。相反地, 由于渗透率较低, 竞争溶质缓慢地穿过该外壳部分, 最终在更晚些时候达到其结合平衡值。然后将该目标溶质置换, 导致该目标溶质结合曲线中的下降部分。优选的是将扩散系数的比例加以调节, 以便在使用粘合剂的末期(这可能与该树脂在胃肠道中的平均停留时间相当), 少于约 10% 至约 100% 的竞争溶质能达到其结合平衡值。优选少于约 10%, 更优选少于约 50%, 更优选少于约 75% 的竞争溶质能达到其结合平衡值。对于目标溶质, 多于约 10% 至约 100% 的目标溶质能达到其在非竞争模式时的结合平衡值。优选多于约 25%, 更优选多于约 50%, 更优选多于约 75% 的目标溶质能达到其结合平衡值。

[0072] 用于测定扩散系数的方法已知。参见 W. Jost, Diffusion in Solid, Liquids and Gases, Acad. Press, New-York, 1960。例如, 外壳聚合物的扩散系数可如下测定: 将其铸造为一个膜放在多孔材料上面, 然后使其与含有有关溶质的生理溶液接触, 并测定该溶质的稳定状态渗透速率。从而可以优化膜的特性, 获得在选择性和渗透速率动力学方面的最佳结合。可以通过改变下列因素改变膜的结构特性, 例如, 聚合物的体积分数(在溶胀膜中)、聚合物的化学性质、聚合物的混合组成(如果使用一个以上的聚合物)、使用添加剂(如润湿剂、增塑剂)配制, 以及加工工艺。

[0073] 另外, 如果在分开的涂覆工艺中将外壳膜涂于核心材料上, 可通过使用有外壳和没有外壳的核心颗粒测定对目标溶质的结合量, 获得由外壳产生的选择性作用。选择性的增加(SI) 可以简单地表示为两个数值的比值, 即 $SI = CB_{\text{核心-外壳}} / CB_{\text{核心}}$, 其中, CB 代表结合量(即每单位重量颗粒所结合的溶质的摩尔数)。优选 SI 介于约 1.05 至约 10^4 之间, 更优选介于约 1.1 至约 10^2 之间。

[0074] 在某些实施方案中, 外壳是成膜聚合物。在另一实施方案中, 外壳聚合物形成具有三维网络结构的交联凝胶, 其中的链通过共价键、离子键或其它键交联而成。在另一实施方案中, 外壳材料与结合核心材料在化学上是等同的, 但其交联密度从核心到外壳向外增加。在另一实施方案中, 外壳材料采用“刷子”的形状, 其中各个聚合物链在其末端共价连接到核心材料上。在该实施方案中, 筛目大小可能取决于粘连在表面上的链的密度和链的分子量。能调控聚合物刷对于各种大小和/或重量溶质的渗透性的聚合物刷设计变量在本领域是已知的。例如, 参见 WO 0102452(及其中的参考文献)。

[0075] 渗透性还可通过溶质与外壳之间的相互作用来加以调控。外壳与竞争溶质之间的

强的,更优选不可逆的相互作用,能将该竞争溶质网住在封闭的外壳内,使其向内的运动放慢。定量溶质与外壳之间相互作用的程度的一种手段是混合自由能,特别是混合自由焓,其可用溶解度参数来预测。溶解度参数能提供一种数值方法用来预测材料之间,特别是液体与聚合物之间相互作用的程度。该模型预测具有不同溶解度参数的化合物将不能相互溶解,因而能在没有粒度筛孔效应的情况下自由通过该外壳膜。与此相反,具有相似溶解度参数的化合物可以形成分子溶液,而且能被该外壳膜保留。此外,尽管溶解度参数不能有效地描述离子相互作用,但带电荷的溶质通常被带相反电荷的外壳材料保留。疏水相互作用与离子相互作用的结合可用来产生强的,经常是不可逆的,与竞争溶质的相互作用,导致对目标溶质较高的吸附选择性,尽管该目标溶质既不显示疏水性,也不显示离子特性。

[0076] 外壳材料可选自天然的或合成的聚合物,可有交联或没有交联、单独使用或与小分子功能性添加剂相组合使用,该小分子功能性添加剂包括湿润剂、增塑剂、渗透性增强剂、溶剂、增水剂、颜料和 / 或染料。

[0077] 天然的或半合成的聚合物包括:纤维素醚(乙基纤维素、甲基纤维素及其共聚物)、纤维素酯(乙酸纤维素、丙酸纤维素、邻苯二甲酸纤维素及其共聚物)、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、壳聚糖、脱乙酰基的壳聚糖等等。其它可用外壳材料的实例列于下表:

[0078] 表 1

[0079]

丙烯酸类	植物胶	聚乙酸乙烯酯
Aquacoat [®] 水分散体	卤化碳	聚乙烯吡咯烷酮
Aquateric [®] 肠溶包衣	烃类树脂	聚乙烯醇
乙酸纤维素	羟丙基纤维素	聚氯乙烯
乙酸丁酸纤维素	羟丙基甲基纤维素	聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯
乙酸邻苯二甲酸纤维素	羟丙基甲基邻苯二甲酸纤维素	聚偏二氯乙烯
酪蛋白酸盐	Kynar [®] 氟塑料	蛋白质
氯化橡胶	麦芽糖糊精	合成橡胶
Coateric [®] 涂覆材料	甲基纤维素	紫胶
涂覆黄油	微晶蜡	聚硅氧烷
Daran [®] 胶乳	固态乳	淀粉
糊精	糖蜜	硬脂酸
乙基纤维素	尼龙	蔗糖
肠溶包衣	Opadry [®] 涂覆系统	表面活性剂
Eudragits [®] 聚甲基丙烯酸酯	石蜡	Surelease [®] 涂覆系统
乙烯乙酸乙烯酯	酚醛塑料	Teflon [®] 碳氟化合物
脂肪	聚交酯	蜡
脂肪酸	聚氨基酸	玉米醇溶蛋白
明胶	聚乙烯	
甘油酯	聚乙二醇	
植物胶		

[0080] 能用于外壳部分的适宜的合成聚合物的实例包括通过以下成分的自由基聚合反应生成的聚合物：烯单体（丙烯酸的、甲基丙烯酸的、苯乙烯的、二烯的、乙烯的）、缩聚物（聚酯、聚酰胺、聚碳酸酯、聚砜）、聚异氰酸酯、聚脲、环氧树脂类等等。

[0081] 使用涂覆技术可将外壳材料沉积到核心材料上面，该涂覆技术包括喷涂、盘式涂覆、流化床（Wurster 涂覆装置）、浸涂、溶剂凝聚、复合物间聚电解质层以及“逐层”包封过程。其它的包封工艺也可适用。例如，见 Encapsulation and Controlled Release by

R. A. Stephenson(Editor), David R. Karsa(Editor), 1993。

[0082] 外壳可以包含几层不同的组合物, 其中的一个可以是肠溶包衣(例如, Eudragit 丙烯酸聚合物), 它能在胃肠道的特定位置分解和/或溶解。适宜的肠溶包衣的例子在本领域已知。例如, 见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A. R. Gennaro(Editor), 20th Edition, 2000。

[0083] 外壳也可以通过例如下述的化学方法在核心材料上生长:

[0084] ●利用活性聚合反应将外壳聚合物从固定在核心聚合物上的活性部位化学接枝到核心聚合物上;

[0085] ●利用界面反应, 即位于核心颗粒表面的化学反应, 如界面缩聚反应; 以及

[0086] ●在合成核心颗粒期间利用嵌段共聚物作为悬浮剂。

[0087] 当采用化学方法时, 界面反应和采用嵌段共聚物是优选的技术。在界面反应的过程中, 核心颗粒的外周一般通过使小分子或大分子在核心界面上反应进行化学改性。例如, 含胺离子结合核心颗粒可与含有诸如环氧树脂、异氰酸酯、活性酯、卤素基团等胺活性基团的聚合物相互反应从而形成环绕该核心的交联外壳。

[0088] 在另一实施方案中, 如下制备外壳: 首先用界面缩聚作用或溶剂凝聚作用产生胶囊, 然后用形成核心的前体来充填该胶囊的内部, 从而在外壳胶囊内形成核心。

[0089] 溶剂凝聚技术在本领域中已有描述。例如, 参见 Leach, K. 等, J. Microcapsulation, 1999, 16(2), 153-167。在该方法中, 一般将两种聚合物, 即核心聚合物和外壳聚合物, 溶解在一溶剂内, 其进一步乳化成为在水相中的微滴。该微滴内部一般是均相的二元聚合物溶液。然后, 通过仔细的蒸馏, 慢慢地蒸出溶剂。随着聚合物的体积分数的增长, 每个微滴内的聚合物溶液产生相分离。一种聚合物迁移到水与微滴的界面处, 并形成几乎完美的核心-外壳颗粒(或双壁微球)。

[0090] 溶剂凝聚是用来使外壳聚合物的可控膜沉积到核心上的优选方法之一。在一个实施方案中, 该凝聚技术包括将核心颗粒分散到含有可溶形式的外壳材料的连续液相中。然后, 该凝聚过程包括逐渐地改变连续相的溶解能力, 以致该外壳材料变得越来越难以溶解。在开始沉淀时, 一些外壳材料最后在颗粒表面形成精细的沉淀或膜。可以通过多种物理化学方法来引发溶解能力的改变, 这些方法包括但不限于改变 pH、离子强度(即摩尔渗透压浓度)、溶剂组成(通过添加溶剂或蒸馏)、温度(例如, 当使用具有 LCST(较低临界溶液温度)的外壳聚合物时)、压力(尤其是在使用超临界流体时)。当引发因素是 pH 或溶剂组成时, 更优选溶剂凝聚。通常, 当使用 pH 引发事件, 且当该聚合物选自胺型材料时, 该外壳聚合物首先在低 pH 下溶解。在第二步中, 逐步提高 pH 使其达到不溶性的极限, 引起外壳沉积; 改变 pH 通常是在强力搅拌下加碱来完成。另一个替代方法是通过加热水解前体产生碱(例如, 对尿素进行热处理产生氨)。最优选的凝聚过程是采用包含外壳材料和外壳材料的溶剂/非溶剂混合物的三元体系。首先在该均相溶液中分散核心颗粒, 然后通过蒸馏逐渐去除溶剂。通过对连续相中外壳聚合物浓度的在线或离线监测, 可以控制外壳涂覆的程度。在最常见的情况中, 其中某些外壳材料以胶体或者离散颗粒的形式在核心表面之外沉淀, 通过简单的过滤和筛分可以方便地分离出核心-外壳颗粒。外壳的厚度一般可由最初核心对外壳的重量比以及前面所描述的外壳聚合物的凝聚程度来控制。然后, 要对核心-外壳颗粒进行热处理以改进其外膜的完整性, 而其完整性用竞争结合测定。

[0091] 在某些实施方案中,利用嵌段共聚物方法用一个两性的嵌段共聚物在反向或直接悬浮颗粒形成过程中作为悬浮剂而形成核心颗粒。在采用反向油包水悬浮过程时,该嵌段共聚物含有一个可溶于连续油相中的第一嵌段,和另一个含有能与核心聚合物反应的官能团的亲水嵌段。当该嵌段共聚物与形成核心的前体一起加入水相和油相时,该共聚物是位于油包水的界面上作为悬浮剂。亲水的嵌段与核心材料反应或与形成核心的前体同时反应。当颗粒从油相分离出来后,该嵌段共聚物形成共价连接在该核心表面上的薄薄的外壳。改变该嵌段的化学性质与长度可使外壳的渗透特性向有利于溶质的方向改变。

[0092] 在结合有正电荷以及疏水性的系统中,优选的外壳聚合物包括胺功能聚合物,例如前面所公开的那些聚合物,它们任选地用疏水性试剂进行烷基化。

[0093] 烷基化反应是聚合物中的氮原子与烷基化试剂(通常是带有烷基或烷芳基的胺反应性亲电子试剂)之间的反应。此外,与烷基化试剂发生反应的氮原子要经受多次烷基化反应以形成季铵离子,以致于在烷基化反应终了时只有低于 10mol% 的氮原子会形成季铵离子。

[0094] 优选的烷基化试剂是亲电子试剂,如带有如下官能团的化合物:卤化物、环氧化物、酯、酸酐、异氰酸酯或 $\alpha\beta$ -不饱和羰基。它们具有通式 RX , 其中 R 是 C1-C20 烷基(优选 C4-C20 烷基)、C1-C20 羟烷基(优选 C4-C20 羟烷基)、C6-C20 芳烷基、C1-C20 烷基铵(优选 C4-C20 烷基铵)或 C1-C20 烷基酰氨基(优选 C4-C20 烷基酰氨基),而 X 包括一个或多个亲电子基团。术语“亲电子基团”指的是一种在烷基化反应中能被聚合物中的氮原子所置换或反应的基团。优选的亲电子基团 X 的实例包括卤化物、环氧、甲苯磺酸酯、及甲基磺酸酯基团。例如,在环氧基情况下,烷基化反应能使三元环氧环打开。

[0095] 优选的烷基化试剂的实例包括 C3-C20 烷基卤(例如,n-丁基卤、n-己基卤、n-辛基卤、n-癸基卤、n-十二烷基卤、n-十四基卤、n-十八烷基卤和其混合物)、C1-C20 羟烷基卤(例如,11-卤代-1-十一烷醇)、C1-C20 芳烷基卤(例如,苄基卤)、C1-C20 烷基卤铵盐[例如,(4-卤丁基)三甲基铵盐、(6-卤己基)三甲基铵盐、(8-卤辛基)三甲基铵盐、(10-卤癸基)三甲基铵盐、(12-卤十二烷基)三甲基铵盐和其混合物]、C1-C20 烷基环氧基铵盐[例如,(缩水甘油基丙基)-三甲基铵盐]、C1-C20 环氧基烷基酰胺[例如,N-(2,3-环氧基丙烷)丁酰胺、N-(2,3-环氧基丙烷)己酰胺和其混合物]。更优选苄基卤和十二烷基卤。

[0096] 在将外壳应用到核心颗粒上之前,可在分开的反应中先进行聚胺外壳前体的烷基化反应。或者,一旦聚胺外壳前体被沉积到核心颗粒上,就进行烷基化反应。对于后一种情况,优选采用至少含有两个亲电子基团 X 的烷基化试剂进行烷基化反应,以便该烷基化反应也诱发外壳层内的交联反应。优选的多功能烷基化试剂包括二卤烷烃、二卤聚乙二醇和环氧氯丙烷。此外,含有酰基氯、异氰酸酯、硫氰酸酯、磺酰氯、活性酯(N-羟基丁二酰亚胺)、碳化二亚胺的中间体的其它交联剂也是适用的。

[0097] 通常烷基化反应的程度可以根据聚胺前体的性质以及烷基化反应中所用的烷基的大小来加以调节。在烷基化水平中起作用的因素包括:

[0098] (a) 在胃肠道条件下外壳聚合物的不溶性。特别是胃内的低 pH 环境有助于溶解烷基化的多胺聚合物,这类聚合物的电离 pH 值为 5 或者更高。为了达到以上目的,优选更高的烷基化反应速率和更长的烷基链长。作为另一个办法,也可以使用肠溶性包衣,以保护外

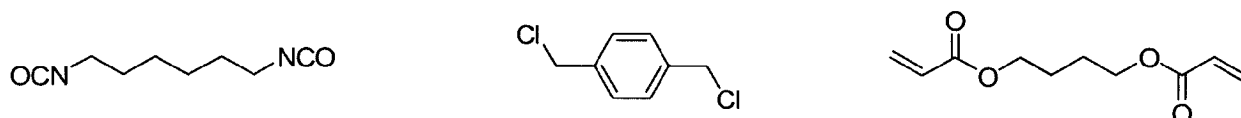
壳材料抵抗酸性 pH, 当核心 - 外壳颗粒逐渐进入下肠道内时, 该肠溶性包衣便释放。

[0099] (b) 选择渗透性谱: 当烷基化比较低时, 对竞争离子 (例如, Mg^{2+} 、 Ca^{2+}) 的选择渗透性的持续时间要比在结肠内一般停留时间更短些。与此相反, 当烷基化比 (或疏水物的重量分数) 较高时, 该材料对大多数的无机阳离子变得几乎是不可渗透的, 因而对 K^{+} 的平衡速率便变得很长。

[0100] 优选通过监测上述两个变量的迭代法来选择烷基化程度。

[0101] 在一个优选的实施方案中, 外壳是用 Eudragit 制备的, 例如 Eudragit RL 100 或 Eudragit RS 100 或其混合物, 或是用聚乙烯亚胺 (PEI) 制备的。这类外壳可用溶剂凝聚技术制备。聚乙烯亚胺可被任选地苄基化, 也可以被任选地交联。适用的交联剂的实例包括但不限于:

[0102]



[0103] 在某些实施方案中, 外壳的厚度可介于约 0.002 微米至约 50 微米之间, 优选介于约 0.005 微米至约 20 微米之间。优选的外壳厚度大于约 1 微米, 更优选大于约 10 微米, 甚至更优选大于约 20 微米, 而最优选大于约 40 微米。优选的外壳厚度是小于约 50 微米, 更优选小于约 40 微米, 甚至更优选小于约 20 微米, 而最优选小于约 10 微米。

[0104] 在另一实施方案中, 外壳对核心的重量比介于约 0.01% 至约 50% 之间, 优选介于约 0.2% 至约 10% 之间。通常, 核心 - 外壳颗粒的大小为约 200nm 至约 2mm, 优选约 500 μm 。该核心 - 外壳颗粒的大小优选大于约 1 μm , 更优选大于约 100 μm , 甚至更优选大于约 200 μm , 而最优选大于约 400 μm 。该核心 - 外壳颗粒的大小优选小于约 500 μm , 更优选小于约 400 μm , 甚至更优选小于约 200 μm , 而最优选小于约 100 μm 。

[0105] 核心的结合选择性可用标准方法加以测定。其中的一种方法包括在含有非干扰物质 (Cm) 的简单模型溶液和在模拟介质 (Cs) 中测定目标溶质的结合量, 以及按 $SI = Cs/Cm$ 计算出选择性指数。对于本发明的核心 - 外壳颗粒, 预计其选择性指数 SI 明显高于现有技术中已知的吸附树脂所报道的选择性指数。

[0106] 在一个实施方案中, 外壳的渗透性随时间变化。特别是, 当使用于体内时, 外壳的渗透性可能随着时间发生变化。例如, 在某些应用中, 在停留于胃肠道期间, 外壳的渗透性优选减小或者相反地增大。例如, 在胃肠道的某处树脂能与亲水离子溶质相结合, 结合速率可由与在该处与树脂平衡时的该溶质浓度控制。随着树脂在胃肠道向下移动, 由于稀释或者溶质迁移穿过肠膜的结果, 局部目标溶质浓度可能发生改变。在该实施方案中, 该外壳材料设计成能够响应胃肠道内的浓度变化和其它生理学变化, 因此其渗透性也有所变化; 更特别的是, 外壳的渗透性在其通过胃肠道的过程中可能下降, 以致亲水离子在该核心 - 外壳组合物在胃肠道内停留的后期阶段已不再能够穿过外壳膜。该实施方案也适用于更多的疏水溶质, 例如胆汁酸。对于胆汁酸螯合剂, 许多研究显示在体内较低的结合速率是由于胆汁酸通过消化道回肠段的释放引起的。此时胆汁酸几乎被粘膜定量地再吸收, 以致结合平衡发生改变, 而且螯合量也有所下降。在该实施方案中, 该外壳部分具有渗透性触发机制, 当该核心 - 外壳树脂经过回肠时, 该机制使外壳对胆汁酸的渗透性下降, 以便能保持总的

结合量。

[0107] 使对亲水离子渗透性下降的一种方法包括减少乃至消除该外壳膜的渗透自由体积。可以通过控制该外壳的水合速率来改变该外壳膜的渗透自由体积。按照这样方式,通过引发外壳的崩溃有可能几乎停止渗透速率。有多种方法可以用来引发这样的相变化,但是优选的方法是逐渐增大该膜材料的疏水性,以致水合速率下降至几乎为零。根据触发机理的类型,这可由多种方法来完成。例如,触发机理可以通过改变 pH 值。胃肠道的 pH 分布显示出若干区域,这些区域可能随时间而变化,但又显示若干不变量,如下表所示 (Fallinborg 等 Aliment. Pharm. Therap. (1989), 3, 605-613) :

[0108] 表 2

[0109]

肠胃道节段	pH 范围
胃	1-2
十二指肠 - 末端小肠	6-7
盲肠 - 升结肠	7-5.5
横结肠 - 降结肠	5.5-6
粪便	6.5

[0110] 在任一个这些 pH 范围中显示出链崩溃的外壳聚合物可改变其渗透性。例如,适合于在胃中选择性地结合溶质并在小肠和大肠中向下移动时仍能将其保留于颗粒核心中的核心 - 外壳颗粒在低 pH 时表现出对溶质的高渗透性,而在中性 pH 时表现出很低的渗透性。使外壳聚合物具有疏水基团和在改变 pH 时会发生离子化的基团就可实现上述情况。例如,可以采用由疏水单体 (例如长链醇 (甲基) 丙烯酸酯和 N- 烷基 (甲基) 丙烯酰胺) 和在低 pH 时会发生离子化但在超过其 pKa 时保持中性的碱性单体 (例如乙烯基吡啶和二烷基氨基乙基 (甲基) 丙烯酰胺) 所组成的聚合物。pH 和外壳溶胀率以及和渗透性之间的关系可以通过疏水单体和可离子化单体之间的平衡来控制。这些体系的实例已有文献报道。例如,参见 Batich 等, Macromolecules, 26, 4675-4680。

[0111] 当 pH 上升时 (例如,从回肠至结肠) 可能希望渗透性进一步下降以阻止已结合的电解质随着树脂环境的改变而被释放。当 pH 呈弱碱性时外壳材料从水合状态转换成崩溃的不可渗透的状态即可实现上述目的。在这些实施方案中,外壳聚合物一般含有平衡量的疏水性、酸性单体。这些体系已在文献中广泛地报道。例如,参见 Kraft 等 Langmuir, 2003, 19, 910 - 915 ; Ito 等, Macromolecules, (1992), 25, 7313-7316。

[0112] 另外一种改变外壳渗透性的方法是通过被动吸收。如上所述,存在于胃肠道内的成分不管是来自饮食,产生为饮食消化代谢物,还是来自分泌物等,都能按准不可逆方式在外壳之上或在外壳之内被吸附,而这种吸附可能通过引发膜塌陷来改变渗透的模式。绝大多数的胃肠道成分带有负电荷,并显示不同程度的疏水性。其中一些成分具有两亲特性,例如,脂肪酸、胆汁酸、磷脂以及胆汁盐,并起表面活性剂的作用。表面活性剂能通过疏水相互

作用、离子相互作用及其组合非特异性地吸附到表面上。在本发明中,上述现象可用来在该树脂在胃肠道内的保留时间内在结合这些表面活性剂的过程中改变该树脂的渗透性。

[0113] 例如,当脂肪酸或胆汁酸与具有正电荷的聚合物相混合时,都会形成不溶性的复合物。例如,参见 Kaneko 等, *Macromolecular Rapid Communications*, 2003, 24(13), 789-792。这两种类型的分子呈现出与合成阴离子表面活性剂的相似性,大量的研究报道,阴离子表面活性剂与带正电荷的聚合物会生成不溶性的复合物。例如,参见 Chen, L. 等, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794。在此实施方案中,该外壳材料可选自含有疏水和阳离子基团两者的共聚物,这样该外壳便会与一般在胃肠道内发现的带阴离子电荷的疏水物如胆汁酸、脂肪酸、胆红素以及相关化合物形成复合物,更优选形成一种紧密的复合物。适宜的组合物也包括被称作胆汁酸螯合剂的聚合材料,例如,报道于下列专利和文献中的材料:美国专利号 5607669, 6294163, 5374422, Figuly 等, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184。该复合物的形成能引发外壳膜塌陷,进一步降低或停止穿过所述膜的渗透速率。

[0114] 该外壳的渗透性也可能通过酶促转化而得到调节。在一个实施方案中,该外壳含有一疏水主链,该主链带有悬挂亲水基团,这些亲水基团可在胃肠道中通过酶促反应而被切去。随着酶促反应的进行,该聚合物膜变得愈来愈疏水,便从一种高度溶胀和高渗透性的材料变成一种完全塌陷并低度水合和只有最低渗透性的膜。亲水基团可以选自通常在胃肠道中分泌的酶的天然底物。这些亲水基团包括氨基酸、肽、碳水化合物、酯、磷酸酯、氧磷酸单酯、O- 及 S- 硫逐磷酸酯、氨基磷酸酯、硫代磷酸酯、偶氮基团以及其他类似基团。能对该外壳聚合物进行化学修饰的肠道酶的实例包括但不限于脂肪酶、磷脂酶、羧酸酯酶、糖苷酶、偶氮还原酶、磷酸酯酶、酰胺酶和蛋白酶。

[0115] 在某些实施方案中,核心材料选自具有所期望的离子结合性质的聚合组合物。适宜的聚合物材料的实例包括但不限于:

[0116] 1) 阴离子结合材料,如胺功能聚合物,如美国专利号 5,985,938 ;5,980,881 ;6,180,094 ;6,423,754 ;以及 PCT 出版物 WO 95/05184 中所述,和

[0117] 2) 阳离子交换聚合物,如带有酸性官能团的聚合物,如羧酸盐、膦酸盐、硫酸盐、磺酸盐、氨基磺酸盐功能性聚合物及其组合。

[0118] 含有阴离子结合材料的核心-外壳组合物可以用来从胃肠道结合和除去磷酸盐、氯化物、碳酸氢盐和草酸盐离子。阳离子交换聚合物能用于结合和除去在生理学上重要的阳离子,如质子、钠、钾、镁、钙、铵等或者会引起中毒的重金属。

[0119] 适用于核心部分的其他聚合物的实例已在下列未决的专利申请中有描述:1) 多胺聚合物,代理人案卷号:29329-703,申请日 2003 年 11 月 3 日,申请号 10/701,385,2) 交联胺聚合物,代理人案卷号:29329-749.201,申请日 2004 年 3 月 22 日,申请号 10/806,495。

[0120] 可用于核心部分的组合物的更多实例包括在下列专利申请中描述的磷酸盐粘合剂:PCT 出版物 WO 94/19379, WO 96/25440, W001/28527, WO 02/85378, WO 96/39156, WO 98/42355, WO 99/22743, W095/05184, WO 96/21454 及 WO 98/17707 ;美国专利号 5,698,190 ;5,851,518 ;5,496,545 ;5,667,775,6,083,495 及 6,509,013 ;以及欧洲专利申请 01200604.5。

[0121] 铝盐、钙盐和镧盐可作为磷酸盐的粘合剂。用作磷酸盐粘合剂的无机金属盐

的实例包括碳酸铝、氢氧化铝凝胶(Amphojel®)、碳酸钙、乙酸钙(PhosLo)和碳酸镧(Fosrenol)。在一个实施方案中,核心-外壳颗粒含有一种由金属磷酸盐粘合剂所组成的核心部分,该粘合剂例如包括碳酸铝、氢氧化铝凝胶、碳酸钙、乙酸钙和碳酸镧。

[0122] 在一个实施方案中,该核心部分具有能结合钠离子的特性。可用于该核心部分并使该核心部分具有能结合钠的特性的适宜的聚合物包括冠醚。冠醚显示出对某些碱金属的选择性超过对其他金属的选择性,这主要取决于冠醚的孔径大小以及金属的大小。15-18型冠醚优选用于钠离子结合核心部分中。此外,具有钠结合特性的其他合适的组合物已在下列未决的专利申请中有描述,发明名称为“治疗离子紊乱的方法以及组合物”,代理人案卷号:29329-714.201,申请日2004年3月30日,申请系列号10/814,527。

[0123] 核心-外壳组合物的应用

[0124] 一方面,本发明提供了在哺乳动物中优先结合溶质的方法,包括给哺乳动物施用治疗有效剂量的核心-外壳组合物的步骤。与亲水阳离子和/或阴离子结合的核心-外壳组合物能用来控制体内的离子平衡和治疗电解质紊乱,例如,磷酸盐(高磷酸盐血症)、草酸盐(草酸钙肾结石、草酸尿)、钠(高血压)、钾(高钾血症)、氯化物(酸中毒),或者在中毒情况下去除毒性金属或氧化性阴离子。

[0125] 含有阴离子交换树脂的核心-外壳组合物特别适用于从体内结合并排泄带负电荷的离子。核心-外壳组合物也可用来结合金属离子。这些组合物可以经口服用来结合并从动物的胃肠道除去各种带负电荷的物质和金属物质。在一个实施方案中,本发明的核心-外壳组合物用来除去磷酸盐、草酸盐、胆汁酸、小分子、蛋白质以及金属离子,如元素周期表中的第6以及第11族和第4以及第6周期所包括的元素,也包括镧系元素和铜系元素。

[0126] 在某些实施方案中,含有聚连位胺(polyvicinalamine)的核心-外壳组合物,如发明名称为“多胺聚合物”、代理人案卷号为29329-703、申请日为2003年11月3日的未决的美国专利申请号10/701,385所述的,可用于治疗肾病和高磷酸盐血症并从胃肠道除去胆汁酸、草酸盐以及铁。

[0127] 在某些实施方案中,该核心-外壳组合物用来治疗磷酸盐失调紊乱。此处使用的术语“磷酸盐失调紊乱”是指体内的元素磷浓度异常的状态。高磷酸盐血症是一个磷酸盐失调紊乱的实例。此处所用的术语“高磷酸盐血症”是指体内的元素磷处于较高的浓度的疾病。例如,如果病人血中的磷酸盐浓度高于每分升血液4.5毫克以及/或肾小球过滤速率降低例如超过约20%,则该病人通常会被诊断为高磷酸盐血症。

[0128] 可用本发明的方法以及组合物治疗的其它疾病包括低钙血症、甲状旁腺功能亢进症、骨化三醇肾脏合成不足、低钙血症引起的手足搐搦、肾功能不全以及软组织异位钙化,包括关节、肺、肾、结缔组织以及心肌组织的钙化。此外,本发明也可以被用来治疗ESRD和透析病人。在一个实施方案中,该核心-外壳组合物用于疾病的预防性治疗。

[0129] 此处所描述的核心-外壳组合物还可用来治疗各种需要降低盐的生理水平的疾病。根据核心部分的离子结合特性,该核心-外壳组合物可以用来除去象钠的各种阳离子和/或象氯化物的阴离子。

[0130] 在一个实施方案中,本发明的核心-外壳组合物可用来治疗金属中毒,如铁中毒。铁中毒一般是儿童无意中服用了补铁片剂的结果。对于铁过量服用,典型的治疗方法是口服炭、碳酸氢盐、去铁胺或氢氧化镁,使铁与之结合。可用洗胃和大量口服液体将该铁片剂

冲出。具有螯合铁特性的非吸收核心-外壳组合物也可以用来去除金属铁。

[0131] 根据核心和 / 或外壳部分的特性,本发明的核心-外壳组合物还能用来在高草酸尿症病人中结合饮食中的草酸盐,高草酸尿症是指病人的尿含有异常高浓度的草酸盐。升高的尿草酸浓度是形成钙石(即肾结石)的原因之一。大多数钙石是由单独的或者与磷酸钙或尿酸钙组合的草酸钙组成的。升高的尿草酸盐浓度可能是由于过量地通过饮食摄取草酸盐(饮食性草酸尿)、导致草酸盐吸收不良的胃肠紊乱(肠性草酸尿)、或导致草酸盐过量代谢的遗传性酶缺乏(原发性高草酸尿或PH)。饮食性和肠性草酸尿可以通过限制或调整饮食以限制摄入具有高草酸盐含量的食物来治疗。但是,由于草酸盐和嘌呤衍生物广泛分布于许多食物中,病人通常难以配合。也可以服用碳酸钙片剂(500-650 毫克 / 片,每餐 3 片)来结合并除去肠内的草酸盐,但是所需碳酸钙的量仍让病人难以配合。由聚连位胺制成的核心部分,如发明名称为“多胺聚合物”、代理人案卷号为 29329-703、申请日为 2003 年 11 月 3 日的未决的美国专利申请号 10/701,385 所述的,对草酸盐具有高结合常数,所以能用来从胃肠道除去草酸盐,从而能降低形成肾结石的危险。

[0132] 在本发明中,该核心-外壳组合物可以根据正在治疗的疾病与其他有效的药剂共同给药。共同给药包括两种药剂在同一剂型中同时给药,以不同的剂型同时给药,以及单独给药。例如,对于高磷酸盐血症的治疗,核心-外壳组合物可以和用来治疗高磷酸盐血症所导致的低钙血症的钙盐共同给药。钙盐和核心-外壳组合物可以一起配制在同一剂型中,并同时给药。或者,钙盐和核心-外壳组合物可以同时给药,其中这两种药剂分别存在于不同的剂型中。另一种替代方法是使钙盐跟随在核心-外壳组合物之后给药,或者相反。在单独给药的方法中,核心-外壳组合物和钙盐可以相隔几分钟给药,或者相隔几小时给药,或者相隔几天给药。

[0133] 此处所用的术语“治疗”包括达到治疗效果以及 / 或者预防效果。治疗效果是指根除、改善或预防所治疗的疾病。例如,对高磷酸盐血症病人的治疗效果包括根除或改善病人的高磷酸盐血症。也通过根除、改善或预防与所述疾病有关的一种或多种生理症状从而在病人中观察到改善而达到治疗效果,虽然该病人可能仍然患有所述疾病。例如,对于患有肾功能不全以及 / 或者高磷酸盐血症的病人来说,服用本发明的核心-外壳组合物不仅可使病人的血清磷酸盐水平下降以达到治疗的效果,而且可以改善病人伴随肾功能不全和 / 或高磷酸盐血症的其它疾病,例如,异位钙化和肾性骨营养不良。为了达到预防的效果,具有患高磷酸盐血症危险的病人或者具有一个或多个高磷酸盐血症生理症状的病人,也可以服用本发明的核心-外壳组合物,尽管病人可能还没有被诊断为高磷酸盐血症。

[0134] 本发明的药物组合物包括这样的组合物,其中含有有效量,即有效地达到治疗或预防效果的量的核心-外壳组合物。对于某种特定的应用而言,有效的实际量将取决于病人(例如,年龄、体重等)、所治疗的疾病以及给药途径。本领域技术人员尤其是在公开于此的内容的基础上能够确定有效剂量。

[0135] 用于人体的有效剂量可以通过动物模型来测定。例如,可以根据在动物体内发现有效的循环浓度和 / 或肠胃浓度得出对人体的剂量。

[0136] 核心-外壳组合物在动物体内的剂量将取决于治疗的疾病、给药的途径、接受治疗动物的身体特性以及该核心和外壳部分的组成。该核心-外壳组合物用于治疗和 / 或预防的剂量水平可以从约 0.5 克 / 天至约 30 克 / 天。这些聚合物优选在进餐时服用。服用该

聚合物可以是每天 1 次,每天 2 次,或每天 3 次。最优选的剂量是约 15 克 / 天或更低。优选的剂量范围是从约 5 克 / 天至约 20 克 / 天,更优选从约 5 克 / 天至约 15 克 / 天,甚至更优选从约 10 克 / 天至约 20 克 / 天,而最优选从约 10 克 / 天至约 15 克 / 天。

[0137] 在某些实施方案中,目标溶质被核心-外壳颗粒结合和 / 或保留的数量要比没有使用外壳部分而只使用核心部分时所得的数量更大。因此,在某些实施方案中,当与外壳部分共同使用时的核心部分的剂量要比没有使用外壳部分而只使用核心部分时的剂量更低。因此,在该核心-外壳药物组合物的某些实施方案中,存在于该核心-外壳药物组合物中的核心部分的数量,要比在没有该外壳部分的条件下给动物服用的数量更少。

[0138] 用于治疗以及 / 或者预防的核心-外壳组合物优选以单独或者以所述药物组合物的形式给药。药物组合物含有该核心-外壳组合物、一种或多种药物可接受的载体、稀释剂或赋形剂以及任选的附加治疗剂。本发明的组合物可以经注射、经局部、经口腔、经皮肤或经直肠给药。优选使该核心-外壳组合物或含有该核心-外壳组合物的药物组合物经口腔给药。该核心-外壳组合物可以经口腔给药的剂型包括粉剂、片剂、胶囊、溶液或乳剂。治疗有效量可以单次剂量给药或以适当的时间间隔例如间隔数小时以多次剂量给药。

[0139] 本发明的药物组合物可以根据常规方法加以配制,其中使用一种或多种生理可接受的载体,包括赋形剂和辅助剂,其有利于将活性化合物加工成为药用制剂。适宜的制剂取决于所选择的给药途径。制备含有该核心-外壳组合物的药物组合物的合适技术在本领域中是众所周知的。

[0140] 除了此处描述的核心-外壳组合物在胃肠道中的应用之外,这类组合物也可应用于在人体的其他部位产生局部作用,例如,用于在皮肤上产生局部作用的局部制剂,或者在特定器官如肝脏或心脏中产生局部作用的全身性制剂。

[0141] 在某些实施方案中,本发明的聚合物作为咀嚼片剂形式的药物组合物提供。除了活性成分之外,通常还要使用下列各类赋形剂:甜味剂,用来提供所需的可口性,当前者不能提供足够的片剂硬度时,要再添加粘合剂;润滑剂,用来使模壁上的摩擦作用减至最小,从而利于片剂脱模;以及,在某些制剂中,还要添加少量的崩解剂,以提高片剂的咀嚼性。现今市售的咀嚼片剂中的赋形剂水平通常约为活性成分的 3-5 倍,而甜味剂是主要的非活性成分。

[0142] 本发明提供含有一种或多种本发明的聚合物以及一种或多种适用于咀嚼片剂的药物赋形剂的咀嚼片剂。用于本发明咀嚼片剂的聚合物在通过口腔以及食管时优选具有小于约 5 的溶胀率,优选小于约 4,更优选小于约 3,甚至更优选小于约 2.5,而最优选小于约 2。该聚合物与适当的赋形剂相混合,再进一步配制而成的片剂能提供可以接受的感官特性,例如,口感、味觉以及牙齿堵塞效果,同时在咀嚼并与唾液接触后也不致于有引起食管堵塞的危险。

[0143] 在本发明的某些方面,聚合物可提供通常是靠赋形剂来实现的机械以及热性质,因而可以减少制剂所需的赋形剂用量。在某些实施方案中,以咀嚼片剂的重量为基准,活性组分(例如,聚合物)占超过约 30%,更优选超过约 40%,更优选超过约 50%,而最优选超过约 60%,剩余部分包含适当的赋形剂。在某些实施方案中,聚合物占有片剂总重量的约 0.6 克至约 2.0 克,优选约 0.8 克至约 1.6 克。在某些实施方案中,聚合物占有超过片剂重量的约 0.8 克,优选超过片剂重量中的约 1.2 克,而最优选超过片剂重量中的约 1.6 克。制

备的聚合物应具有适宜的强度 / 脆性和颗粒大小, 以提供与常用的赋形剂相同的性质, 例如, 适当的硬度、良好的口感、可压性, 等等。用于本发明咀嚼片剂中未溶胀的聚合物颗粒的平均直径低于约 80、70、60、50、40、30 或 20 微米。在优选的实施方案中, 未溶胀的颗粒的大小低于约 80, 更优选低于约 60, 而最优选低于约 40 微米。

[0144] 用于本发明咀嚼片剂中的药物赋形剂包括: 粘合剂, 例如, 微晶纤维素、胶体二氧化硅以及其混合物 (Prosolv 90)、聚羧乙烯、聚乙烯吡咯烷酮以及黄原胶; 增香剂, 例如, 蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、果糖、或山梨糖醇; 润滑剂, 例如, 硬脂酸镁、硬脂酸、富马酸硬脂酸钠以及植物性脂肪酸; 以及任选的崩解剂, 例如, 交联羧甲基纤维素钠、结冷胶 (gellan gum)、低取代羟丙基纤维素醚、淀粉甘醇酸钠。其它添加剂可能还包括增塑剂、颜料、滑石等等。上述添加剂和其它适当的组分在本领域是众所周知的, 可参见, 例如 Gennaro AR(ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition。

[0145] 在某些实施方案中, 本发明提供一种配制为咀嚼片剂的药物组合物, 其含有此处所述的聚合物以及一种适当的赋形剂。在某些实施方案中, 本发明提供一种配制为咀嚼片剂的药物组合物, 其含有此处所述的聚合物、一种填充剂以及一种润滑剂。在某些实施方案中, 本发明提供一种配制为咀嚼片剂的药物组合物, 其含有此处所述的聚合物、一种填充剂以及一种润滑剂, 其中该填充剂选自蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、果糖、山梨糖醇, 而该润滑剂是脂肪酸镁盐, 例如, 硬脂酸镁。

[0146] 该片剂可以制成任何大小以及形状, 只要能满足咀嚼性和口内崩解性。优选的形状是圆柱状, 直径为约 10 毫米至约 40 毫米, 高为约 2 毫米至约 10 毫米, 最优选直径为约 22 毫米以及高为约 6 毫米。

[0147] 在一个实施方案中, 本发明聚合物与高 Tg/ 高熔点、低分子量赋形剂如甘露糖醇、山梨糖以及蔗糖预先配制成为固溶体, 其中聚合物与赋形剂是完全混合的。所用的混合方法包括挤出、喷雾干燥、冷冻干燥、冻干或湿式造粒。混合程度可以使用已知的物理方法加以测定, 例如, 差示扫描量热法或动态力学分析法。

[0148] 制备含有药物组分包括聚合物的咀嚼片剂的方法在本领域中已知。参见, 例如, 欧洲专利申请 No. EP373852A2, 美国专利 No. 6, 475, 510 以及 Remington's Pharmaceutical Sciences, 这些资料均以整体引入作为参考。

[0149] 在某些实施方案中, 本发明的聚合物作为液体制剂形式的药物组合物提供。在某些实施方案中, 该药物组合物含有一种分散于适当液态赋形剂中的离子结合聚合物。适当的液态赋形剂在本领域已知, 可参见, 例如, Remington's Pharmaceutical Sciences。

实施例

[0150] 实施例 1

[0151] 核心 - 外壳交联聚烯丙胺颗粒的合成

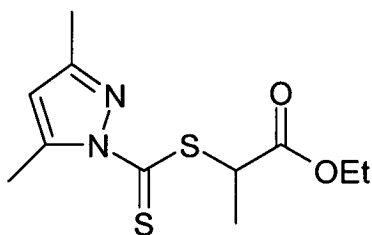
[0152] 在该过程中, 球形颗粒是通过反向悬浮方法形成的, 其中预聚物 (聚烯丙胺) 是用环氧氯丙烷交联的。在交联反应期间, 嵌段共聚物可用来提高微滴的机械稳定性, 并能提供化学固定于核心颗粒上的外壳膜。

[0153] 合成嵌段共聚物的一般方法

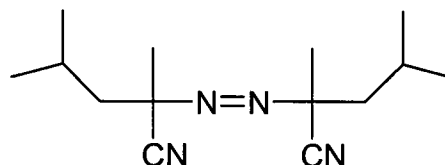
[0154] 嵌段共聚物是通过 RAFT 活性自由基聚合方法制备的。反应中使用二硫代卡巴肼

化合物作为可逆的链转移剂 (CTA) 和重氮腈自由基引发剂 (AMVN), 分别表示如下:

[0155]



CTA



AMVN

[0156] 聚(丙烯酸正丁酯-共聚-丙烯酸叔丁酯)第一嵌段的合成

[0157] 将丙烯酸正丁酯 (25g, 195mmol) 和丙烯酸叔丁酯 (25g, 195mmol) 与 CTA (173 : 1 单体 : CTA, 616mg, 2.26mmol) 和 AIBN (18.6mg, 0.113mmol) 混合。该单体与 CTA 之比是固定的, 所以当转化率为 90% 时, 理论数均分子量 (M_n) 为 20,000g/mol。该溶液在室温和氩气 (Ar) 氛下搅拌 20 分钟。再将反应物料在氩气 (Ar) 氛下加热至 65°C, 并搅拌 3 小时, 然后冷却至室温。在 $CDCl_3$ 中的 1H NMR 显示根据单体消失, 反应转化率为 87%。将所得的粗聚合物用 50mL 的丙酮溶解, 然后在 900mL 的 9 : 1 (v/v) 甲醇 : 水的混合溶液中沉淀。经若干小时后, 聚合物油离析在容器的底部, 弃去顶层液体。该聚合物油经真空干燥后可得到极端粘稠的黄色油状产物 44g (收率为 88%)。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) : δ = 4.15-3.95 (2H, bm), 2.45-2.05 (2H, bm), 1.95-1.75 (1H, bm), 1.60-1.5 (5H, bm), 1.5-1.3 (11H, bm), 0.93 (3H, t). GPC (THF, 聚苯乙烯标准物) : M_n = 25900 ; PDI = 1.13。 GPC (DMF, 聚乙二醇标准物) : M_n = 6600 ; PDI = 1.58。

[0158] 按照该方法, 制备了 4 种不同的第一嵌段, 列于表 3 中作为实施例 1-1 至 1-4。

[0159] 表 3

[0160]

实施例	标识号	组合物	分子量 (g/mol)
1-1	nBA1tBA1-20k	丙烯酸正丁酯-共聚-丙烯酸叔丁酯 50/50 mol-%	20,000
1-2	nDiBA1tBA1-20k	<i>N,N</i> -二正丁基丙烯酰胺-共聚-丙烯酸叔丁酯 50/50 mol-%	20,000
1-3	nBA1tBA1-50k	丙烯酸正丁酯-共聚-丙烯酸叔丁酯 50/50 mol-%	50,000
1-4	nDiBA1tBA1-50k	<i>N,N</i> -二正丁基丙烯酰胺-共聚-丙烯酸叔丁酯 50/50 mol-%	50,000

[0161] 聚(丙烯酸正丁酯-共聚-丙烯酸叔丁酯)-交联-(N,N-二甲基丙烯酰胺-共聚-甲基丙烯酸缩水甘油酯)的合成

[0162] 在转化率80%时理论 $M_n = 20,000$ 第一嵌段, $M_n = 5000$ 第二嵌段。用CTA(2.53mL, 40重量% DMF 溶液)封端的聚(丙烯酸正丁酯-共聚-丙烯酸叔丁酯)的溶液与AMVN的溶液(48.1 μ L, 0.00736mmol, 4重量% DMF 溶液)混合反应。然后,所得混合物用氩气(Ar)净化20分钟。在室温下进行搅拌的同时,加入N,N-二甲基丙烯酰胺(27.5 μ L, 0.267mmol)和甲基丙烯酸缩水甘油酯的溶液(14.3 μ L, 0.0296mmol, 30重量% DMF 溶液)。然后,在搅拌的同时将溶液的温度在30多分钟内升至55℃。此时,借助于机器手加入N,N-二甲基丙烯酰胺(10.3 μ L, 0.100mmol)和甲基丙烯酸缩水甘油酯(5.4 μ L, 0.0111mmol, 30重量% DMF 溶液)的溶液。在此后的4小时内每10分钟加入N,N-二甲基丙烯酰胺(10.3 μ L, 0.100mmol)和甲基丙烯酸缩水甘油酯(5.4 μ L, 0.0111mmol, 30重量% DMF 溶液)的溶液,同时溶液在55℃和氩气下搅拌。在完成全部加料后,反应溶液在55℃和氩气(Ar)氛下再继续搅拌2小时后冷却到室温。用2mL丙酮将所得的粗聚合物溶解,然后在30mL水中沉淀析出。所得混合物在1000转/分钟下离心60分钟,然后除去上面的水层。聚合物粉末用10mL水洗涤,离心,除去水层。最后所得的湿粉在30℃和真空下干燥,得到粘稠液体。进一步冻干后,得到粘性固体1.19g(收率为92%)。GPC(DMF, 聚乙二醇标准物): $M_n = 8500$; PDI = 2.10。

[0163] 用类似的方法制备了不同长度和不同化学组成的嵌段共聚物,已列于下面的表4和5中。

[0164] 表4

[0165] 聚合物库:板盘1(ID:100436)单位:mg

[0166]

行	列	<u>nDiBA1tBA1</u> 20k	<u>nDiBA1tBA1</u> 50k	<u>DMF</u>	<u>THF</u>	<u>AMVN</u>	<u>GMA</u>	<u>DMA</u>
A	1	1065.7	0.0	754.2	707.3	2.0	45.8	287.3
A	2	915.9	0.0	709.1	665.0	1.7	78.7	493.8
A	3	714.9	0.0	648.6	608.2	1.3	122.8	770.8
A	4	1065.7	0.0	754.2	707.3	2.0	45.8	287.3
A	5	915.9	0.0	709.1	665.0	1.7	78.7	493.8
A	6	714.9	0.0	648.6	608.2	1.3	122.8	770.8
B	1	982.0	0.0	810.5	760.1	1.8	116.8	190.1
B	2	798.9	0.0	806.5	756.3	1.5	190.1	309.2
B	3	581.8	0.0	801.7	751.8	1.1	276.8	450.4
B	4	982.0	0.0	810.5	760.1	1.8	116.8	190.1
B	5	798.9	0.0	806.5	756.3	1.5	190.1	309.2
B	6	581.8	0.0	801.7	751.8	1.1	276.8	450.4
C	1	0.0	897.8	622.9	584.1	0.7	38.6	242.0
C	2	0.0	770.4	585.8	549.3	0.6	66.2	415.3
C	3	0.0	600.1	536.1	502.7	0.4	103.1	647.0
C	4	0.0	897.8	622.9	584.1	0.7	38.6	242.0
C	5	0.0	770.4	585.8	549.3	0.6	66.2	415.3
C	6	0.0	600.1	536.1	502.7	0.4	103.1	647.0
D	1	0.0	826.5	670.8	629.0	0.6	98.3	160.0
D	2	0.0	671.1	668.2	626.7	0.5	159.7	259.8
D	3	0.0	487.7	665.3	623.9	0.4	232.1	377.6
D	4	0.0	826.5	670.8	629.0	0.6	98.3	160.0
D	5	0.0	671.1	668.2	626.7	0.5	159.7	259.8
D	6	0.0	487.7	665.3	623.9	0.4	232.1	377.6

[0167] 来自实施例的通用设计以及变量（摩尔：摩尔比）

[0168] 起始

[0169] 嵌段

[0170] (45.5 重量%溶液)：行 A, B = 20k 1 : 1N, N-二正丁基丙烯酰胺：丙烯酸叔丁酯

[0171] 行 C, D = 50k 1 : 1N, N-二正丁基丙烯酰胺：

[0172] 丙烯酸叔丁酯

[0173] 引发剂：AMVN

[0174] 温度：60°C

[0175] 第二嵌段组合物：行 A, C = 1 : 9GMA : DMA

[0176] 行 B, D = 3 : 7GMA : DMA

[0177] 嵌段目标 Mn : A1, B1, A4, B4 = 5k

[0178] A2, B2, A5, B5 = 10k

[0179] A3, B3, A6, B6 = 20k

[0180] C1, D1, C4, D4 = 12.5k

[0181] C2, D2, C5, D5 = 25k

[0182] C3, D3, C6, D6 = 50k

[0183] 第二嵌段方法：列 1, 2, 3 = 批量添加

[0184] 列 4, 5, 6 = 点添加

[0185] 表 5

[0186] 聚合物库 : 板盘 1 (ID : 100369) 单位 : mg

[0187]

行	列	GMA	DMF	nBA1:tBA1 20k	DMA	AIBN
A	1	39.8	1566.0	963.2	249.2	1.2
A	2	72.5	1458.0	842.7	454.2	1.0
A	3	116.8	1311.6	679.3	732.2	0.8
A	4	39.8	1566.0	963.2	249.2	1.2
A	5	72.5	1458.0	842.7	454.2	1.0
A	6	116.8	1311.6	679.3	732.2	0.8
B	1	74.2	1604.6	935.9	206.6	1.2
B	2	132.1	1532.2	800.2	368.0	1.0
B	3	206.6	1439.1	625.7	575.5	0.8
B	4	74.2	1604.6	935.9	206.6	1.2
B	5	132.1	1532.2	800.2	368.0	1.0
B	6	206.6	1439.1	625.7	575.5	0.8

[0188] 通用设计 (摩尔 : 摩尔比)

[0189] 起始嵌段 : 20k 1 : 1 丙烯酸正丁酯 : 丙烯酸叔丁酯

[0190] 引发剂 : AIBN

[0191] 温度 : 65°C

[0192] 第二嵌段组合物 : 行 A = 1 : 9GMA : DMA

[0193] 行 B = 2 : 8GMA : DMA

[0194] 第二嵌段目标 Mn : 列 1, 4 = 5k

[0195] 列 2, 5 = 10k

[0196] 列 3, 6 = 20k

[0197] 第二嵌段方法 : 列 1, 2, 3 = 批量添加

[0198] 列 4, 5, 6 = 点添加

[0199] 合成核心 - 外壳交联聚烯丙胺颗粒的通用方法

[0200] 聚烯丙胺 (PPA) 溶液的制备 : 将聚烯丙胺盐酸盐 (Mw 15,000) 溶于水中, 然后加入 NaOH 中和该溶液中的 25mol% 盐酸盐。聚烯丙胺盐酸盐在溶液中的浓度为 33 重量%。

[0201] 二嵌段共聚物溶液的制备 : 将二嵌段的共聚物溶于甲苯中, 使其浓度为 5 重量%。

[0202] 核心 - 外壳颗粒的制备 : 在 15mL 的玻璃反应器内加入 PAA 溶液、二嵌段共聚物、甲苯和如表 4-9 所示的常用溶液组合物。该混合物用 Ultra-Turrax 装置乳化 30 秒钟, 并在该悬浮液中加入一磁力搅拌棒。搅拌下将该悬浮液加热至 60°C, 维持 30 分钟。然后, 加入环氧氯丙烷 (10mol%, 以氨基计)。该悬浮液在 60°C 时再搅拌 8 小时, 然后冷却至室温。

[0203] 核心 - 外壳颗粒的提纯 : 加 10mL 甲醇于上述反应混合物中, 有白色沉淀析出。振荡该混合物 30 分钟后, 离心。白色颗粒从上层溶液中分离出来加以收集。然后用甲醇 (两次, 各 10mL) 和水 (三次, 各 10mL) 重复进行相同的振荡 / 离心分离操作, 以进一步洗涤所得的白色颗粒。最后, 该颗粒经冷冻干燥三天。

[0204] 实施例 2

[0205] 1,3 二氨基丙烷 / 环氧氯丙烷交联颗粒的合成 (记为:颗粒 -Pi-4-s)

[0206] 使用的反应器是一个容积为 3L 带有四边有挡板的三颈圆底烧瓶,该烧瓶装备有油浴加热、水冷回流冷凝器和一个具有 3 英寸螺旋桨的机械搅拌器。首先将 1,3- 二氨基丙烷 (90.2g, 1.21mole) 溶于 90.2g 水中的溶液、表面活性剂 (6.4g 支链十二烷基苯磺酸钠溶于 100g 水中) 和 1kg 甲苯加入到该反应器中。将这批初始原料在 600rpm 下搅拌 2 分钟,然后在 300rpm 下搅拌 10 分钟后加入环氧氯丙烷。在剩余的试验期间,始终保持同样搅拌速度。反应溶液加热到 80℃,并在整个试验期间保持这一温度。

[0207] 在另一容器内,配制 40 质量%的环氧氯丙烷在甲苯中的溶液。使用注射泵将 1.2 当量的环氧氯丙烷 (134.7g, 1.45mole) 在 3 小时内加入。反应继续进行 2 小时,然后加入由 0.75 当量的氢氧化钠 (36.5g, 0.91mole) 配制而成的 40 重量%水溶液。用注射泵将该氢氧化钠溶液在 2.5 小时内加入到反应器中。反应在 80℃下继续进行 8 小时。除去甲苯净化所生成的颗粒,再用 1000mL 丙酮洗涤,继续用甲醇、20% NaOH 溶液 (以除去表面活性剂),以及去离子水洗涤两次以上。颗粒经冷冻干燥 3 天后,得到 160g (收率 92%) 白色细粉末,其颗粒平均直径为 93 μm。

[0208] 1,3 二氨基丙烷 / 环氧氯丙烷交联颗粒的合成 (记为:颗粒 -Pi-3-s)

[0209] 本合成采用上面所述的方法,其中所用的环氧氯丙烷为 1 当量。

[0210] 在表面活性剂存在下由 1,3 二氨基丙烷 / 环氧氯丙烷制备的水中溶胀交联颗粒的合成 (记为:颗粒 -Pi-5-s)

[0211] 将从 1,3 二氨基丙烷 / 环氧氯丙烷制备颗粒的上述操作步骤精确地重复进行至阶段 2。在将反应烧瓶冷却至室温后,停止搅拌。所获得的颗粒沉积到烧瓶的底部。将透明的甲苯层从反应器中缓慢地倒出,然后加入新鲜的甲苯以除去未反应的环氧氯丙烷。这一步骤需重复 4 次,用总量为 3000mL 的甲苯洗涤。在整个操作过程期间,不允许让颗粒干燥。通过加入甲苯使溶液的总重量为 756g,得到 21 重量%的悬浮于甲苯中的颗粒悬浮液。

[0212] 实施例 3

[0213] 乙基纤维素外壳 / 1,3- 二氨基丙烷环氧氯丙烷交联核心颗粒的制备

[0214] 应用 Wurster 流化床涂布机 2" " -4" " /6" " 轻便型装置将由实施例 2 获得的颗粒喷涂上一层乙基纤维素聚合物外壳。运行流化床装置,使用 30 重量%固体水性乳液 (Aquacoat® ECD, FMC 公司),在核心颗粒上沉积形成平均厚度 5 微米的涂层。

[0215] 实施例 4

[0216] 在消化模拟物中的结合量

[0217] 该方法模拟一种磷酸盐结合药物的使用条件,并在其它代谢物 (竞争溶质) 存在的条件下测定该聚合物对磷酸盐 (目标溶质) 的结合特性。制备一种液体食物,该液体食物在胃蛋白酶和胰汁的存在下人工消化。控制酶的添加顺序以及 pH 值分布,模拟直至空肠的消化过程。将一份消化后的食物模拟物加以离心分离,然后分析上清液中的磷酸盐。

[0218] 一份重量为 P(gr) 的干燥树脂和一定体积 V(mL) 的含有磷酸盐离子浓度为 C_{初始} (mM) 的食物消化溶液在缓慢搅拌下混合。当树脂达到平衡后,通过离心分离溶液,然后用离子色谱分析上清液中的残留磷酸盐的浓度 C_{平衡} (mM)。结合量可用式 $BC(\text{mmol/gr}) = V * (C_{\text{初始}} - C_{\text{平衡}}) / P$ 进行计算。

[0219] A. 核心 - 外壳交联聚烯丙胺颗粒

[0220] 在 4×6 反应器排列内完成实施例 1 中所描述的各种操作。如表 6-9 所示,这些反应器中聚合物的性质在孔与孔之间都会发生改变。表中每一条数据对应于每个反应孔中化学试剂的重量,同时也对应于在食物消化溶液中所测得的磷酸盐结合量。选择性指数 (SI) 经计算,以测定对于该核心材料 (即交联聚烯丙胺 Renagel) 的磷酸盐结合。当 SI 值大于 1 时,在同一重量基准上该核心-外壳材料要比相应的核心聚合物结合更多的磷酸盐。该类聚合物的 SI 值已汇总于表 6-9 中。

[0221] 试验结果汇总于表 6-9 中。这一系列实施例的结果经详细对比后,显示在代表实际使用条件的模拟食物消化溶液中,本发明的核心-外壳颗粒对磷酸盐的结合量要比裸露的未包裹颗粒的结合量更大。因此,用一些性能最好的核心-外壳材料来评定其在人肠内容物的来自体内抽出物中对磷酸盐的结合量。

[0222] 表 6

[0223] 聚合物库 100411

[0224]

行	列	甲苯	二嵌段 s	PAA s	ECH	二嵌段	P _{起始} (mM)	P _{平衡} (mM)	BC (mmol /gr)	SI (-)
1	1	281	1860	750	22.6	369_A1	7.6	2.98	1.85	1.09
1	2	281	1860	750	22.6	369_A2	7.6	2.41	2.08	1.22
1	3	281	1860	750	22.6	369_A4	7.6	2.99	1.84	1.08
1	4	281	1860	750	22.6	369_A5	7.6	2.85	1.90	1.12
2	1	281	1860	750	22.6	369_B1	7.6	3.15	1.78	1.05
2	2	281	1860	750	22.6	369_B2	7.6	2.35	2.10	1.23
2	3	281	1860	750	22.6	369_B4	7.6	2.76	1.94	1.14
2	4	281	1860	750	22.6	369_B5	7.6	2.86	1.90	1.12
聚烯丙胺核心							7.6	3.35	1.70	1.00

[0225] 聚合物库:板盘 1 单位:μL

[0226] 二嵌段以 5 重量%溶液分散于甲苯中

[0227] 表 7

[0228] 聚合物库:板盘 1 (ID:100482) 单位:mg

[0229] 嵌段共聚物

[0230]

行	列	436 B4	436 B5	436 B6	436 D4	436 D5	436 D6	P _{起始} (Mm)	P _{平衡} (Mm)	BC(mm ol/gr)	SI (-)
1	1	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00				
1	2	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.32	2.84	1.02
1	3	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.05	2.94	1.06
1	4	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	13.41	5.53	3.16	1.14
1	5	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	13.41	6.33	2.83	1.02
1	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	13.41	4.57	3.54	1.28
2	1	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.66	2.70	0.97
2	2	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.55	3.15	1.13
2	3	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	13.41	5.36	3.22	1.16
2	4	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	13.41	4.98	3.37	1.22
2	5	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	13.41	4.82	3.44	1.24
2	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	13.41	3.96	3.78	1.36
3	1	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.70	3.08	1.11
3	2	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	7.09	2.53	0.91
3	3	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.72	3.08	1.11
3	4	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	0.00	13.41	6.57	2.74	0.99
3	5	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	0.00	13.41	6.40	2.80	1.01
3	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	81.00	13.41	6.54	2.75	0.99
4	1	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	5.36	3.22	1.16
4	2	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	0.00	13.41	6.07	2.94	1.06
4	3	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	0.00	13.41	5.51	3.16	1.14
4	4	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	0.00	13.41	4.21	3.68	1.33
4	5	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	0.00	13.41	4.96	3.38	1.22
4	6	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	40.50	13.41	4.58	3.53	1.27
聚烯丙 胺核心								13.41	6.48	2.77	1.00

[0231] 恒定反应器组合物 (mg)

[0232] 甲苯 PAA H₂O NaOH EPH

[0233] 1768.95 270.00 511.16 28.84 40.05

[0234] 行 1 和 2 :30 秒超声处理时间

[0235] 行 3 和 4 :90 秒超声处理

[0236] 表 8

	聚合物库	试样	嵌段共聚物	BC IC (-)	
				(mmol/gr)	
[0237]	100516	100516 A1	100436 A1	3.02	1.25
	100516	100516 A2	100436 A2	3.44	1.43
	100516	100516 A3	100436 A3	3.33	1.38
	100516	100516 A4	100436 A4	3.01	1.25
	100516	100516 A5	100436 A5	3.29	1.37
	100516	100516 A6	100436 A6	3.52	1.46
	100516	100516 B1	100436 B1	3.30	1.37
	100516	100516 B2	100436 B2	3.60	1.49
	100516	100516 B3	100436 B3	3.38	1.40
	100516	100516 B4	100436 B4	3.52	1.46
	100516	100516 B5	100436 B5	3.74	1.55
	100516	100516 B6	100436 B6	3.32	1.38
	100516	100516 C1	100436 C1	3.89	1.61
	100516	100516 C2	100436 C2	3.54	1.47
	100516	100516 C3	100436 C3	2.75	1.14
	100516	100516 C4	100436 C4	3.57	1.48
	100516	100516 C5	100436 C5	3.53	1.47
	100516	100516 C6	100436 C6	2.64	1.09
	100516	100516 D1	100436 D1	3.78	1.57
	100516	100516 D2	100436 D2	3.57	1.48
	100516	100516 D3	100436 D3	3.12	1.29
	100516	100516 D4	100436 D4	3.40	1.41
	100516	100516 D5	100436 D5	3.75	1.55
	聚烯丙胺核心			2.41	1.00

[0238] 恒定反应器组合物 (mg)

[0239] 甲苯 PAA H₂O NaOH EPH 嵌段共聚物

[0240] 1768.95 270.00 511.16 28.84 40.05 40.05

[0241] 30 秒超声处理时间

[0242] 聚合物库 100517 等同于 100516, 除了该颗粒进一步用 1M HCl 在 60℃ 处理 6 小时脱除丙烯酸叔丁酯保护基成为丙烯酸基。

[0243] 表 9

	聚合物库	试样	嵌段共聚物	BC (mmol/gr)	IC (-)
	100517	100517 A1	100436 A1	3.04	1.26
	100517	100517 A2	100436 A2	3.30	1.37
	100517	100517 A3	100436 A3	3.26	1.35
	100517	100517 A4	100436 A4	3.35	1.39
	100517	100517 A5	100436 A5	2.86	1.18
	100517	100517 B1	100436 B1	3.22	1.33
	100517	100517 B2	100436 B2	3.60	1.49
	100517	100517 B3	100436 B3	3.64	1.51
	100517	100517 B4	100436 B4	3.58	1.48
	100517	100517 B5	100436 B5	3.82	1.58
	100517	100517 B6	100436 B6	3.62	1.50
[0244]	100517	100517 C1	100436 C1	3.52	1.46
	100517	100517 C2	100436 C2	3.37	1.39
	100517	100517 C3	100436 C3	2.86	1.18
	100517	100517 C4	100436 C4	3.24	1.34
	100517	100517 C5	100436 C5	3.34	1.38
	100517	100517 C6	100436 C6	2.22	0.92
	100517	100517 D1	100436 D1	3.24	1.34
	100517	100517 D2	100436 D2	3.17	1.31
	100517	100517 D3	100436 D3	3.21	1.33
	100517	100517 D4	100436 D4	3.32	1.38
	100517	100517 D5	100436 D5	3.02	1.25
	聚烯丙胺核心			2.42	1.00

[0245] 恒定的反应器组合物 (mg)

[0246] 甲苯 PAA H₂O NaOH EPH 嵌段共聚物

[0247] 1768.95 270.00 511.16 28.84 40.05 40.05

[0248] 30 秒超声处理时间

[0249] 聚合物库 100517 等同于 100516, 除了该颗粒进一步用 1M HCl 在 60℃ 处理 6 小时脱除丙烯酸叔丁酯保护基成为丙烯酸基。

[0250] B. 核心-外壳交联的 1,3-二氨基丙烷-环氧氯丙烷颗粒

[0251] 在 4x6 反应器排列内完成实施例 2 中所描述的各种操作。如表 11-18 所示, 这些反应器中聚合物的性质在孔与孔之间发生改变。表中每一条数据对应于每个反应孔中化学试剂的重量, 同时也对应于在食物消化溶液中所测得的磷酸盐结合量。选择性指数 (SI) 如上所述计算。该类聚合物的 SI 值已汇总于表 11-18 中。

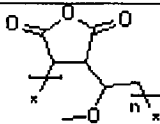
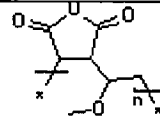
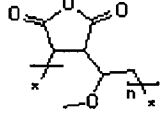
[0252] 每个实施例含有一包括 22 种核心-外壳材料的聚合物库, 和作为参照的一种核心材料。这类核心材料是由交联的 1,3-二氨基丙烷/环氧氯丙烷制备的颗粒, 如实施例 2 中所示 (颗粒-4-s、颗粒-3-s 以及颗粒-5-s)。这些颗粒可以作为干燥粉末 (颗粒-4-s 和颗粒-3-s) 使用, 也可以作为在甲苯中的浆料 (颗粒-5-s) 使用。这类核心-外壳颗粒在分成 4x6 聚合物库格式的半连续反应器内制备。每个反应器的容积为 3mL, 并磁性搅拌以及温度控制。在一个典型方法中, 先将颗粒分散, 然后在磁性搅拌下加入经过挑选的溶剂。

反应温度为 60℃。这类外壳材料再依靠机械手分散 4 小时, 24 个反应在设定的温度下维持另外 12 小时。将聚合物库冷却至室温, 将反应器内的物料转移至 15mL 的小瓶内。用与在外壳连接反应中所用的相同溶剂将核心-外壳颗粒重复洗涤多次, 然后用异丙醇洗涤, 最后用去离子水洗涤。所得的颗粒最终经冷冻干燥处理。

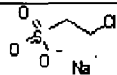
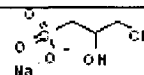
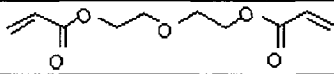
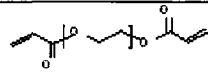
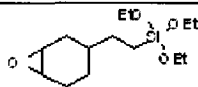
[0253] 所用的外壳材料的化学结构汇总于表 10 中。

[0254] 表 10

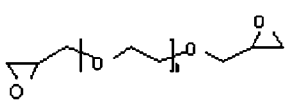
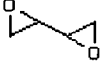
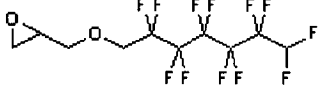
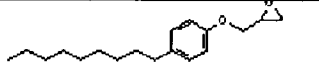
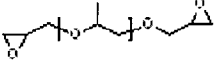
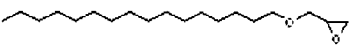
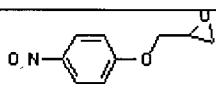
[0255]

标记	名称	CAS #	结构	MW(g/mol)
外 壳 -AH-1	聚(甲基乙烯基醚- 交替共聚-马来酐)			MW~20,000
外 壳 -AH-2	聚(甲基乙烯基醚- 交替共聚-马来酐)			MW~50,000
外 壳 -AH-3	聚(甲基乙烯基醚- 交替共聚-马来酐)	9011-16-9		Mn~80,000 Mw~216,000
外 壳 -AH-4	聚(苯乙烯-马来酐) 50:50(mol)			MW=1600
外 壳 -AH-5	聚(苯乙烯-马来酐) 75:25(mol)			MW=1900
外 壳 -AH-6	聚(苯乙烯-共聚-马 来酐)异丙基苯封端	26762-29-8		Mn=1600
外 壳 -AH-7	聚(苯乙烯-共聚-马 来酐), 异丙基苯封	26762-29-8		Mn=1700

[0256]

	端			
外 壳 -AH-8	聚(苯乙烯-共聚-马来酐), 部分异辛酯, 异丙基苯封端	160611-46-1		Mn=2300 FW=658.8
外 壳 -AH-9	聚(苯乙烯-共聚-马来酐), 部分 2-丁氧基乙酯, 异丙基苯封端	160611-50-7		Av.Mn=2500
外 壳 -AH-10	聚(乙烯-共聚-丙烯酸乙酯-共聚-马来酐)	41171-14-6		/
外 壳 -AH-11	聚(苯乙烯-共聚-马来酐), 部分丙酯, 异丙基苯封端	160611-48-3		Mn~1900
外 壳 -AH-12	聚乙烯-接枝-马来酐	106343-08-2		FW~154.2
外 壳 -AH-13	聚异戊二烯-接枝-马来酐	139948-75-7		FW=234.3 Mn~25000
外 壳 -AH-14	聚(乙烯-共聚-丙烯酸丁酯-共聚-马来酐)	64652-60-4		FW=268.3
外壳-Cl-1	2-氯乙磺酸钠盐	15484-44-3		166.56
外壳-Cl-2	3-氯-2-羟基丙磺酸钠盐	126-83-0		196.59
外壳-Mc-1	二甘醇二丙烯酸	4074-88-8		214.22
外壳-Mc-2	聚(乙二醇)二丙烯酸	26570-49-8		Mn~700
外壳-Mc-3	聚(乙烯-共聚-甲基丙烯酸-共聚-甲基丙烯酸缩水甘油酯)	51541-08-3		FW=256.3
外壳-EP-1	2-(3,4-环氧环己基)-			288.5

[0257]

	乙基三乙氧基硅烷			
外壳-EP-2	聚(乙二醇)二环氧甘油醚	26403-72-5		526.6
外壳-EP-3	聚(乙二醇)(200)二环氧甘油醚	26403-72-5		200
外壳-EP-4	聚(乙二醇)(400)二环氧甘油醚	26403-72-5		400
外壳-EP-5	聚(乙二醇)(600)二环氧甘油醚	26403-72-5		600
外壳-EP-6	聚(乙二醇)(1000)二环氧甘油醚	26403-72-5		1000
外壳-EP-7	1,3-丁二烯双环氧化物	1464-53-5		86.09
外壳-EP-8	3-(1H,1H,7H-十二氟代庚氧基)-1,2-环氧丙烷	799-34-8		388.15
外壳-EP-9	缩水甘油基 4-壬基苯基醚	6178-32-1		276.42
外壳-EP-10	聚(丙二醇)二缩水甘油醚	26142-30-3		640
外壳-EP-11	缩水甘油基十六烷基醚	15965-99-8		298.51
外壳-EP-12bis	2-[(4-硝基苯氧基)甲基]环氧乙烷	5255-75-4		195.18
外壳-EP-12	聚-(双酚 A-共聚-环氧氯丙烷), 缩水甘油基封端	25036-25-3		FW=487.0 Mn~355
外壳-EP-13	聚-(双酚 A-共聚-环氧氯丙烷), 缩水甘油基封端			FW=487.0 Mn~1075
外壳-EP-14	聚-(双酚 A-共聚-环氧氯丙烷), 缩水甘油基封端			Mn~1750

[0258]

外 壳 -EP-15	聚-(双酚 A-共聚-环 氧氯丙烷),缩水甘油 基封端			/
外 壳 -EP-16	聚(o-甲基基缩水甘 油基醚)-共聚-甲醛)	29690-82-2		FW=194.2 Mn~540
外 壳 -EP-17	聚(o-甲基基缩水甘 油基醚)-共聚-甲醛)	29690-82-3		FW=194.2 Mn~1270
外 壳 -EP-18	聚(乙烯-共聚-缩水 甘油基甲基丙烯酸酯)	26061-90-5		FW=170.2
外 壳 -EP-19	双酚缩水甘油醚	1675-54-3		
外 壳 -EP-20	聚(二甲基硅氧烷)二 环氧甘油基封端	130167-23-6		FW=282.5 EW~490
外 壳 -EP-21	聚[(苯基缩水甘油 醚)-共聚-甲醛]	/		FW=180.2 Mn~345
外 壳 -EP-22	聚[(苯基缩水甘油 醚)-共聚-甲醛]	28064-14-4		FW=180.2 Mn~570
外 壳 -EP-23	聚[(苯基缩水甘油 醚)-共聚-二环戊二 烯]	119345-05-0		FW=286.4 Mn~490
外 壳 -EP-24	聚(环氧氯丙烷-共聚 -环氧乙烷)-共聚-烯 丙基缩水甘油醚	26587-37-1		
外 壳 -EP-25	蓖麻油缩水甘油醚	74398-71-3		
外 壳 -EP-26	四苯基 olethane 缩水 甘油醚	/		
外 壳 -EP-27	环氧类树脂-828	/		

[0259] 试验结果汇总于表 11-18 中。这一系列实施例的结果显示在代表实际使用条件的模拟液体中,本发明的这类核心-外壳颗粒对磷酸盐的结合速率要比裸露的未包裹颗粒的结合速率更大。

[0260] 表 11

[0261]

聚合物 库 ID	行	列	NaOH	外 壳 -EP-1 0	外 壳 -EP-1 2	外 壳 -EP-1 6	外 壳 -Mc-3	颗 粒 -pi-3	颗 粒 -pi-4	颗 粒 -pi-5	甲苯	水	BC(mm ol/gr)	SI(-)
100433	A	1	0.00					1.25				23.75	0.41	0.76
100433	A	2	0.00					1.25				23.75	0.46	0.85
100433	A	3	0.00					1.25				23.75	0.43	0.81
100433	A	4	0.00					1.25				23.75	0.40	0.74
100433	A	5	0.00					1.25				23.75	0.40	0.75
100433	A	6	0.00					1.25				23.75	0.48	0.90
100433	B	1	0.00					1.25				23.75	0.50	0.93
100433	B	2	0.00					1.25				23.75	0.51	0.94
100433	B	3	0.00					1.25				23.75	0.58	1.07
100433	B	4	0.00					1.25				23.75	0.64	1.19
100433	B	5	0.00					1.25				23.75	0.38	0.70
100433	B	6	0.00					1.25				23.75	0.35	0.66
100433	C	1	0.10					1.25				23.66	0.29	0.55
100433	C	2	0.10					1.25				23.66	0.60	1.12
100433	C	3	0.10					1.25				23.66	0.49	0.91
100433	C	4	0.10					1.25				23.66	0.70	1.30
100433	C	5	0.10					1.25				23.66	0.44	0.82
100433	C	6						25.00					0.54	1.00
100433	D	1						1.25			23.75		0.58	1.03
100433	D	2						1.25			23.75		0.63	1.18
100433	D	3						1.25			23.75		0.50	0.94
100433	D	4						1.25			23.75		0.57	1.05
100433	D	5						1.25			23.75		0.43	0.80
100461	A	1				24.00				120.00	2256.00		1.47	1.08
100461	A	2				56.40				141.00	2622.00		1.46	1.07
100461	A	3				95.88				159.80	2940.32		1.45	1.07
100461	A	4				124.00				155.00	2821.00		1.48	1.09
100461	A	5				108.60				108.60	1954.80		1.40	1.03
100461	B	1		32.82						164.60	3094.48		1.26	0.92
100461	B	2		59.04						147.60	2745.36		1.51	1.11
100461	B	3		95.24						180.40	2951.36		1.48	1.09
100461	B	4		126.12						181.40	2937.48		1.46	1.07
100461	B	5		136.10						136.10	2446.80		1.57	1.15
100461	C	1			33.18					185.90	3118.92		1.38	1.02
100461	C	2			54.20					135.50	2520.30		1.39	1.02
100461	C	3			90.36					150.60	2771.04		1.53	1.13
100461	C	4			93.36					116.70	2123.94		1.35	1.00
100461	C	5			148.70					148.70	2876.60		1.52	1.12
100461	C	6								165.10			1.36	1.00
100461	D	1				32.56				162.80	3060.84		1.37	1.01
100461	D	2				75.16				187.80	3494.94		1.24	0.91
100461	D	3				65.94				109.80	2022.16		1.44	1.06
100461	D	4				100.08				125.10	2276.82		1.49	1.10
100461	D	5				166.30				166.30	2983.40		1.47	1.08
100462	A	1					24.21		121.02		2275.23		1.51	1.13
100462	A	2					44.65		111.62		2076.04		1.54	1.15
100462	A	3					64.15		106.91		1987.16		1.45	1.08
100462	A	4					76.24		96.18		1750.48		1.40	1.09
100462	A	5					109.49		109.49		1970.88		1.53	1.14
100462	B	1		22.44					112.20		2109.42		1.49	1.11
100462	B	2		46.46					113.65		2113.93		1.41	1.05
100462	B	3		67.79					112.98		2078.83		1.55	1.16
100462	B	4		89.95					112.46		2046.68		1.55	1.16
100462	B	5		102.12					102.12		1838.21		1.51	1.12
100462	C	1			22.22				111.09		2088.49		1.69	1.26
100462	C	2			42.97				107.44		1998.31		1.76	1.31
100462	C	3			59.03				98.39		1810.28		1.74	1.30
100462	C	4			85.34				107.92		1964.13		1.59	1.18
100462	C	5			108.15				108.15		1946.70		1.48	1.10
100462	C	6							100.30		377.30		1.34	1.00
100462	D	1				20.03			100.15		1882.80		1.60	1.20
100462	D	2				36.24			95.59		1778.01		1.80	1.34
100462	D	3				56.73			94.64		1739.57		1.75	1.31
100462	D	4				85.38			106.70		1941.96		2.00	1.49
100462	D	5				103.19			103.19		1857.46		2.05	1.54

[0262] 表 12

[0263]

聚合物库 ID	行	列	外壳 -AH-1 1	外壳 -AH-9	外壳 -EP-8	外壳 -IC-1	颗粒 -pi-5	乙酸 乙酯	甲醇	甲苯	水	BC (mm ol/gr)	SI (-)
100468	A	1		31.70			158.50	2070.80				1.48	0.95
100468	A	2		76.28			190.70	3547.02				1.83	1.06
100468	A	3		106.20			177.00	3256.80				1.56	1.01
100468	A	4		133.20			166.50	3030.30				1.50	0.98
100468	A	5		123.40			123.40	2221.20				1.53	0.99
100468	B	1	28.08				140.30	2637.84				1.70	1.10
100468	B	2	52.48				131.20	2440.32				1.60	1.04
100468	B	3	84.48				140.80	2590.72				1.70	1.10
100468	B	4	106.00				132.50	2411.50				1.73	1.12
100468	B	5	146.40				146.40	2635.20				1.70	1.11
100468	C	1				28.96	144.80			2722.24		1.53	0.99
100468	C	2				50.20	125.50			2334.30		1.45	0.94
100468	C	3				93.48	155.80			2806.72		1.48	0.96
100468	C	4				140.24	175.30			3190.46		1.37	0.89
100468	C	5				188.80	188.80			3398.40		1.19	0.78
100468	C	6					221.10					1.54	1.00
100468	D	1			41.38		206.90			3889.72		1.44	0.94
100468	D	2			61.84		154.80			2875.56		1.49	0.97
100468	D	3			109.62		182.70			3361.88		1.46	0.95
100468	D	4			117.04		146.30			2662.66		1.45	0.94
100468	D	5			148.20		148.20			2667.60		1.46	0.95

[0264] 表 13

[0265]

聚合物库 ID	行	列	外壳 -EP-1	外壳 -EP-1 0	外壳 -EP-12b is	外壳 -EP- 13	外壳 -Mc-2	颗粒 -pi-5	乙酸乙 酯	甲苯	BC (mmol/ gr)	SI (-)
100473	A	1		94.02				156.70		2883.28	1.68	1.10
100473	A	2		89.82				149.70		2754.48	1.52	0.99
100473	A	3		114.12				190.20		3499.88	1.57	1.02
100473	A	4		95.76				159.60		2936.64	1.47	0.96
100473	A	5		81.12				135.20		2487.68	1.47	0.96
100473	B	1		98.52				164.20		3021.28	1.49	0.97
100473	B	2		98.76				164.60		3028.64	1.44	0.94
100473	B	3		109.80				183.00		3367.20	1.37	0.89
100473	B	4		92.70				154.50		2842.80	1.41	0.92
100473	B	5		114.24				190.40		3503.36	1.46	0.96
100473	C	1		90.18				150.30		2765.52	1.46	0.95
100473	C	2		90.00				150.00		2760.00	1.43	0.94
100473	C	3		82.74				137.90		2537.36	1.41	0.92
100473	C	4		99.12				165.20		3039.88	1.35	0.88
100473	C	5		106.32				177.20		3260.48	1.36	0.89
100473	C	6						212.40			1.53	1.00
100473	D	1		90.84				151.40		2785.76	1.24	0.81
100473	D	2		100.68				167.80		3087.52	1.42	0.93
100473	D	3		113.82				189.70		3490.48	1.45	0.95
100473	D	4		105.36				175.60		3231.04	1.46	0.95
100473	D	5		90.30				150.50		2769.20	1.51	0.99
100474	A	1		90.18				150.30		2765.52	1.64	1.10
100474	A	2		86.88				144.80		2664.32	1.42	1.03
100474	A	3		101.94				169.90		3126.16	1.26	0.91
100474	A	4		100.92				168.20		3094.88	1.36	0.99
100474	A	5		94.32				157.20		2892.48	1.47	1.07
100474	B	1		88.02				146.70		2699.28	1.35	0.98
100474	B	2		95.70				159.50		2934.80	1.37	0.99
100474	B	3		89.88				149.80		2756.32	1.48	1.07
100474	B	4		109.02				181.70		3343.28	1.40	1.02
100474	B	5		86.46				144.10		2651.44	1.43	1.04
100474	C	1		84.60				141.00		2594.40	1.42	1.03
100474	C	2		89.52				149.20		2745.28	1.45	1.05
100474	C	3		84.72				141.20		2598.08	1.48	1.07

[0266] 表 13(续)

[0267]

聚合物 库 ID	行	列	外 壳 -EP-1	外 壳 -EP-10	外 壳 -EP-12b is	外 壳 -EP- 13	外 壳 -Mc-2	颗 粒 -pi-5	乙 酸 乙 酯	甲 苯	BC (mmol /gr)	SI (-)
100474	C	4		112.02				186.70		3435.28	1.44	1.04
100474	C	5		104.58				174.30		3207.12	1.42	1.03
100474	C	6						216.20			1.38	1.00
100474	D	1		94.50				157.50		2898.00	1.48	1.07
100474	D	2		110.40				184.00		3385.60	1.42	1.03
100474	D	3		102.48				170.30		3133.52	1.72	1.25
100474	D	4		87.84				146.40		2683.76	1.54	1.12
100474	D	5		97.86				163.10		3001.04	1.53	1.11
100480	A	1			29.76			146.80	2797.44		1.32	0.85
100480	A	2			77.98			194.90	3625.14		1.18	0.85
100480	A	3			102.24			170.40	3135.36		0.95	0.88
100480	A	4			133.28			165.60	3032.12		0.79	0.57
100480	A	5			143.90			143.90	2590.20		0.80	0.57
100480	B	1				32.08		160.40	3045.52		0.99	0.71
100480	B	2				69.20		173.00	3217.80		1.14	0.82
100480	B	3				112.20		187.00	3440.80		1.24	0.89
100480	B	4				130.72		193.40	2973.88		1.35	0.95
100480	B	5				155.80		155.80	2804.40		1.12	0.80
100480	C	1	31.16					165.80		2629.04	1.25	0.90
100480	C	2	56.00					140.00		2604.00	1.30	0.93
100480	C	3	95.16					158.60		2948.24	1.45	1.03
100480	C	4	157.76					197.20		3589.04	1.65	1.12
100480	C	5	162.60					162.60		2625.60	1.55	1.11
100480	C	6						146.00			1.40	1.00
100480	D	1					29.76	146.80		2797.44	1.44	1.03
100480	D	2					73.88	184.20		3425.12	1.39	0.99
100480	D	3					93.78	165.30		2875.92	1.39	1.00
100480	D	4					131.38	164.20		2888.44	1.34	0.96
100480	D	5					145.10	145.10		2611.90	1.31	0.94

[0268] 表 14

[0269]

聚合 物库	行	列	外 壳 -EP-1 1	外 壳 -EP-12b is	外 壳 -EP- 8	外 壳 -EP-9	颗 粒 -pi-4	颗 粒 -pi-5	乙 酸 乙 酯	甲 醇	甲 苯	BC (mmol /gr)	SI (-)
100484	A	1		3.41				170.70	3239.89			1.89	1.36
100484	A	2		10.50				161.50	3058.00			1.78	1.29
100484	A	3		20.14				183.10	3458.76			1.82	1.31
100484	A	4		21.39				138.00	2600.61			1.36	0.98
100484	A	5		32.66				163.30	3070.04			1.29	0.93
100484	B	1			3.17			158.30			3004.53	1.85	1.33
100484	B	2			10.22			157.20			2976.58	1.93	1.39
100484	B	3			19.91			181.00			3419.09	1.83	1.32
100484	B	4			25.05			161.80			3045.35	1.89	1.38
100484	B	5			29.72			148.60			2793.68	1.91	1.38
100484	C	1				2.99		149.50			2837.51	2.09	1.51
100484	C	2				10.04		154.40			2923.56	1.95	1.41
100484	C	3				19.93		181.20			3422.87	1.83	1.32
100484	C	4				25.78		166.20			3132.04	1.80	1.30
100484	C	5				30.60		153.00			2876.40	1.85	1.33
100484	C	6						211.50				1.39	1.00
100484	D	1	3.07					153.30			2809.63	1.39	1.00
100484	D	2	12.33					189.70			3591.97	1.88	1.35
100484	D	3	18.22					165.60			3128.18	1.76	1.27
100484	D	4	27.27					175.90			3314.84	1.77	1.27
100484	D	5	32.16					160.80			3023.04	1.83	1.32
100485	A	1		3.05			152.36		2318.55		573.15	1.29	0.92
100485	A	2		9.71			149.33		2285.81		581.77	1.03	0.73
100485	A	3		17.53			159.33		2410.31		599.37	1.04	0.74
100485	A	4		25.50			164.51		2481.38		618.89		
100485	A	5		35.53			177.86		2671.67		688.34	0.89	0.63
100485	B	1			3.34		167.03				3170.31	1.39	0.98
100485	B	2			8.54		131.44				2488.80	0.80	0.40
100485	B	3			16.87		153.38				2897.42	1.12	0.80
100485	B	4			23.64		152.48				2873.50	1.49	1.06
100485	B	5			33.68		188.42				3186.30	1.55	1.10
100485	C	1				3.08	152.78				2899.67	1.31	0.93
100485	C	2				9.44	145.19				2740.25	1.50	1.06
100485	C	3				16.51	150.09				2835.14	1.49	1.05
100485	C	4				24.86	160.40				3022.70	1.42	1.01
100485	C	5				28.96	144.82				2722.54	1.36	0.96
100485	C	6					139.29				524.01	1.41	1.00
100485	D	1	3.02				150.89				2865.79	1.46	1.03
100485	D	2	10.35				159.29				3016.06	1.48	1.05
100485	D	3	22.61				205.53				3882.41	1.02	0.73
100485	D	4	23.91				154.29				2907.54	1.24	0.88
100485	D	5	28.81				144.06				2708.33	0.82	0.58

[0270] 表 15

[0271] 聚合物库 : 板盘 1 (ID : 100500) 单位 : mg

[0272]

行	列	颗 粒 -pi-4	甲 苯	外 壳 -EP-12	BC (mmol/gr)	SI (-)
1.00	1.00	171.99	3233.41	34.40	1.31	1.26
1.00	2.00	144.02	2678.73	57.61	0.93	0.90
1.00	3.00	152.57	2807.20	91.54	1.15	1.10
1.00	4.00	156.60	2850.07	125.28	0.71	0.68
1.00	5.00	156.32	2813.83	156.32	0.78	0.75
2.00	1.00	156.72	2946.39	31.34	1.39	1.33
2.00	2.00	156.74	2915.44	62.70	1.61	1.54
2.00	3.00	154.35	2840.04	92.61	2.08	1.99
2.00	4.00	154.35	2809.17	123.48	0.53	0.50
2.00	5.00	153.59	2764.69	153.59	0.60	0.57
2.00	6.00	140.87	529.93	0.00	0.89	0.86
3.00	1.00	140.18	2635.29	28.04	1.15	1.11
3.00	2.00	148.66	2765.06	59.46	1.84	1.77
3.00	3.00	142.44	2620.95	85.47	1.72	1.65
3.00	4.00	149.00	2711.71	119.20	2.27	2.18
3.00	5.00	137.05	2466.83	137.05	0.73	0.70
3.00	6.00	153.03	575.67	0.00	1.04	1.00
4.00	1.00	141.54	2660.95	28.31	1.24	1.19
4.00	2.00	148.47	2761.54	59.39	1.60	1.54
4.00	3.00	130.16	2394.91	78.09	1.17	1.12
4.00	4.00	137.76	2507.23	110.21	1.37	1.31
4.00	5.00	140.22	2523.91	140.22	0.96	0.93

[0273] 表 16

[0274] 聚合物库 : 板盘 2 (ID : 100501) 单位 : mg

[0275]

行	列	颗 粒 -pi-4	甲苯	外 壳 -EP-16	BC (mmol/gr)	SI (-)
1.00	1.00	150.72	2833.48	30.14	0.94	0.87
1.00	2.00	150.15	2792.79	60.06	1.22	1.12
1.00	3.00	143.91	2648.00	86.35	1.33	1.23
1.00	4.00	153.43	2792.35	122.74	1.81	1.67
1.00	5.00	154.94	2788.88	154.94	1.01	0.94
2.00	1.00	150.32	2825.98	30.06	1.00	0.93
2.00	2.00	149.12	2773.65	59.65	1.44	1.33
2.00	3.00	149.18	2744.99	89.51	1.93	1.78
2.00	4.00	147.19	2678.84	117.75	1.49	1.38
2.00	5.00	147.82	2660.74	147.82	0.92	0.85
2.00	6.00	147.27	554.03	0.00	0.92	0.85
3.00	1.00	140.45	2640.42	28.09	0.96	0.88
3.00	2.00	141.39	2629.91	56.56	1.50	1.39
3.00	3.00	140.51	2585.40	84.31	0.96	0.89
3.00	4.00	149.00	2711.71	119.20	1.76	1.63
3.00	5.00	131.23	2362.12	131.23		0.00
3.00	6.00	150.21	565.09	0.00	1.08	1.00
4.00	1.00	149.21	2805.05	29.84	0.98	0.91
4.00	2.00	151.98	2826.77	60.79	1.33	1.23
4.00	3.00	155.36	2858.59	93.21	1.40	1.30
4.00	4.00	173.78	3162.71	139.02	2.00	1.85
4.00	5.00	144.52	2601.40	144.52	2.10	1.94

[0276] 表 17

[0277] 聚合物库 : 板盘 2 (ID : 100487) 单位 : mg

[0278]

行	列	颗 粒 -pi-4	甲苯	外 壳 -EP-9	外 壳 -EP-2	外 壳 -EP-1 4	乙 酸 乙 酯	BC (mmol /gr)	SI(-)
1.00	1.00	164.43	3091.28	8.22	24.66	0.00	0.00	0.66	0.87
1.00	2.00	145.70	2709.98	14.57	43.71	0.00	0.00	0.27	0.36
1.00	3.00	147.57	2715.23	22.14	66.41	0.00	0.00	0.26	0.35
1.00	4.00	149.25	2716.30	29.85	89.55	0.00	0.00	0.54	0.71
1.00	5.00	150.19	2703.46	37.55	112.64	0.00	0.00	0.46	0.60
2.00	1.00	143.43	2696.48	9.56	19.12	0.00	0.00	0.57	0.76
2.00	2.00	134.19	2495.93	17.89	35.78	0.00	0.00	0.57	0.76
2.00	3.00	137.07	2522.03	27.41	54.83	0.00	0.00	0.56	0.74
2.00	4.00	134.36	2445.32	35.83	71.66	0.00	0.00	0.53	0.70
2.00	5.00	133.22	2398.03	44.41	88.82	0.00	0.00	0.51	0.68
3.00	1.00	136.77	2386.69	6.84	0.00	20.52	184.64	0.50	0.66
3.00	2.00	151.94	2415.77	15.19	0.00	45.58	410.22	1.14	1.52
3.00	3.00	150.82	2164.30	22.62	0.00	67.87	610.83	1.50	1.98
3.00	4.00	155.74	1993.42	31.15	0.00	93.44	840.97	1.12	1.48
3.00	5.00	157.73	1774.47	39.43	0.00	118.30	1064.68	0.94	1.24
3.00	6.00	153.01	575.59	0.00	0.00	0.00	0.00	0.75	1.00
4.00	1.00	155.30	2733.19	10.35	0.00	20.71	186.35	0.50	0.67
4.00	2.00	150.36	2435.83	20.05	0.00	40.10	360.86	1.03	1.36
4.00	3.00	153.95	2278.47	30.79	0.00	61.58	554.22	1.36	1.80
4.00	4.00	151.60	2031.43	40.43	0.00	80.85	727.68	1.38	1.83
4.00	5.00	151.56	1818.68	50.52	0.00	101.04	909.34	1.24	1.64

[0279] 表 18

[0280] 聚合物库:板盘 1 (ID:100486) 单位:mg

[0281]

行	列	颗 粒 -pi- 4	甲苯	外 壳 -EP- 9	外 壳 -EP- 11	外 壳 -EP- 2	外 壳 -EP- 14	乙 酸 乙 酯	BC (mm ol/g r)	SI(-)
1.00	1.00	138.29	2599.76	27.66	0.00	0.00	0.00	0.00	0.69	0.95
1.00	2.00	150.40	2797.48	60.16	0.00	0.00	0.00	0.00	0.62	0.85
1.00	3.00	152.42	2804.49	91.45	0.00	0.00	0.00	0.00	0.59	0.82
1.00	4.00	157.56	2867.65	126.05	0.00	0.00	0.00	0.00	0.44	0.61
1.00	5.00	140.22	2523.91	140.22	0.00	0.00	0.00	0.00	0.40	0.66
2.00	1.00	153.01	2876.51	0.00	30.60	0.00	0.00	0.00	0.40	0.55
2.00	2.00	154.37	2871.30	0.00	61.75	0.00	0.00	0.00	0.32	0.44
2.00	3.00	162.50	2989.96	0.00	97.50	0.00	0.00	0.00	0.43	0.60
2.00	4.00	150.26	2734.64	0.00	120.20	0.00	0.00	0.00	0.36	0.49
2.00	5.00	139.04	2502.74	0.00	139.04	0.00	0.00	0.00	0.44	0.61
3.00	1.00	157.29	2957.05	0.00	0.00	31.46	0.00	0.00	0.29	0.40
3.00	2.00	153.91	2862.71	0.00	0.00	61.56	0.00	0.00	0.33	0.45
3.00	3.00	150.84	2775.51	0.00	0.00	90.51	0.00	0.00	0.40	0.55
3.00	4.00	162.02	2949.67	0.00	0.00	129.61	0.00	0.00	0.35	0.49
3.00	5.00	154.41	2779.43	0.00	0.00	154.41	0.00	0.00	0.38	0.53
3.00	6.00	161.45	607.35	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.72	1.00
4.00	1.00	156.49	2660.36	0.00	0.00	0.00	31.30	281.69	0.60	0.83
4.00	2.00	157.65	2364.71	0.00	0.00	0.00	63.06	567.53	1.38	1.81
4.00	3.00	157.12	2042.59	0.00	0.00	0.00	94.27	848.46	1.46	2.02
4.00	4.00	153.24	1685.61	0.00	0.00	0.00	122.59	1103.31	1.37	1.89
4.00	5.00	155.00	1395.01	0.00	0.00	0.00	155.00	1395.01	1.20	1.66

[0282] 实施例 5

[0283] 在非干扰缓冲液中的结合量测定

[0284] 一份重量为 P(gr) 的干燥树脂和固定体积 V(mL) 的浓度为 $C_{\text{初始}}$ (mM) 并在 pH 6.5 下缓冲的磷酸盐离子在缓慢搅拌下混合。当树脂达到平衡后,通过离心分离溶液,然后用离

子色谱分析上清液中的残留磷酸盐的浓度 $C_{\text{平衡}}$ (mM)。结合量 (BC) 可用式 $BC(\text{mmol/gr}) = V * (C_{\text{初始}} - C_{\text{平衡}}) / P$ 进行计算。

[0285] 在来自体内抽出物中的结合量

[0286] 在本实施例中,健康受试者食用和上述制备消化模拟物时相同的组合物,然后使用一根置于小肠腔内的管采样数份食糜。

[0287] 将一根双腔聚乙烯管插入正常受试者的小肠,该管的端部带有汞加重的小囊以帮助该管进入小肠。该双腔管的一个吸口留在胃内,而另一个吸口则处于特赖茨韧带处(空肠的上部)。用荧光镜透视检查帮助进行放置。

[0288] 当管在正确位置后,通过在胃内的吸口向胃内注入含有 2g/550mL 聚乙醇(PEG) 作为标记的液体标准试验食物 550mL,注入速率为每分钟 22mL。全部食物注入胃内需要约 25 分钟。这种摄入速率模拟正常的用餐过程所需的持续时间。

[0289] 然后,从腔在特赖茨韧带处的管中将空肠食糜吸出。在二个半小时内,每 30 分钟收集液体样品。共获得 5 个样品,将这些样品混合,测量体积,然后冷冻干燥。

[0290] 除了使用来自体内抽出物液体(用适量去离子水配制冷冻干燥的样品)外,磷酸盐结合方法和上述非干扰缓冲液试验的方法相同。在来自体内抽出物(VA)中的磷酸盐结合量用相同的方法进行计算。核心-外壳组合物比相应的核心部分结合更多的磷酸盐。

[0291] 实施例 6:选择相对于镁和钙具有高钾结合选择性的半透膜的方法

[0292] 本方法描述了一种用于优化聚合材料的离子选择渗透性的方法,该聚合物可在制备钾选择性核心-外壳离子交换颗粒时用作外壳部分。

[0293] 聚合物的合成以及膜的制备

[0294] 具有不同组成的聚合物膜材料是通过 DBA(N,N'-二丁基丙烯酰胺)与 DEAEEMA(甲基丙烯酸 N,N'-二乙氨基乙酯)的自由基共聚合制备的,该反应利用聚合物库规格的小型反应器在手套箱中进行。用 AIBN 作引发剂,乙醇用作溶剂。经水中沉淀分离得到聚合物,再经冷冻干燥,并用 GPC 及 $^1\text{H-NMR}$ 加以鉴定。该聚合物的组成(DBA mol%)介于 30%至 70%之间,其分子量介于 200K 至 300K 之间,如下表所示。

[0295] 表 19

[0296]

聚合物 ID	D1	D2	D3	D4	D5	D6
101224						
Mn (x 10 ³)	327	326	322	285	240	217
Mw (x 10 ³)	584	563	520	467	411	340
PDI	1.78	1.73	1.61	1.64	1.71	1.56
组成 (DBA, mol%)	31.2	37.1	48.5	56.1	64.4	68.5

[0297] 聚合物膜的制备是将 2 重量%的 DBA- 共聚 -DEAEMA 的甲苯溶液浇注在一个再生的纤维素透析膜 (MWCO 为 14K 的 RC 膜) 上。甲苯蒸发后, 在该透析膜的上面便形成一个聚合物膜。由此就能制得聚合物膜和 RC 膜的复合膜。

[0298] 对阳离子渗透性的研究

[0299] 首先, 将该复合膜固定到一根直径为 13mm 的玻璃管上, 然后将此玻璃管浸入 2L 阳离子给体溶液中。在该管内装入 10mL 受体溶液 (具有与给体溶液相同摩尔渗透压浓度的乳糖溶液 (240mM))。以特定的时间间隔从受体溶液中取样, 并进行离子色谱分析。见图 3。

[0300] 将 NaCl、KCl、CaCl₂·2H₂O 以及 MgSO₄·7H₂O 的水溶液加以混合制得给体溶液。用 14mM 的 MES (2-[N- 吗啉] 乙磺酸) 溶液缓冲调节 pH 为 6。由 IC 测得的各种阳离子的浓度分别为: [Na⁺], 40.46mM; [K⁺], 31.44mM; [Mg²⁺], 32.25mM; [Ca²⁺], 22.324mM。

[0301] 不同阳离子的渗透系数 (P) 的测定: 正如该测定设置所指出的, 对受体溶液以特定的时间间隔进行取样并进行 IC 分析。根据菲克扩散第一定律, 按照 G. Van den Mooter, C. Samyn 以及 R. Kinget 在 International Journal of Pharmaceutics 111, 127-136 (1994) 中所报道的计算方法公式 1, 通过数据的线性化就能很容易地获得 P。各种阳离子的渗透系数可由该线性关系的斜率计算得到。

$$[0302] \quad -\ln \left[\frac{C_o - C_a}{C_o} \right] = \frac{PS}{V_a} t \text{ 公式 1}$$

[0303] 其中, C_o 是该溶质在给体室内的起始浓度, 而 C_a 则是在受体室内在时间 t 时该溶质的浓度, V_a 为受体室的体积, S 是该膜的面积。

[0304] 选择渗透性: 如上所述对各个阳离子计算其渗透系数。通过将 Na⁺ 的渗透系数标准化为 1, 对于阳离子 M1 及 M2 的选择渗透性可按下式计算: $P_{M1}^{M2} = P(M2)/P(M1)$ 。

[0305] 各种阳离子通过不同膜的渗透系数

[0306] 表 14 显示了各种阳离子对不同膜的渗透系数。当聚合物更亲水时 (聚合物 D3 和 D4 分别含有 48.5% 和 56.1% 的 DBA), 所有的阳离子, 例如, Na⁺、K⁺、Mg²⁺ 以及 Ca²⁺, 显示更高的渗透性, 其渗透系数与穿过空白渗透膜 (RC 膜) 时的渗透系数相差不大, 反映出这些阳离子的自扩散。然而同空白膜比较起来, 各种阳离子的渗透系数会随着聚合物膜中 DBA 含量

的增加（对 D5 和 D6 可见表 20）而减小，这表示聚合物膜的疏水性可使阳离子更难于渗透过疏水障碍。

[0307] 表 20 各种阳离子对不同膜的渗透系数

[0308]

聚合物 ID	DBA (mol%)	P_{Na^+} (cm/sec)	P_{K^+} (cm/sec)	$P_{Mg^{2+}}$ (cm/sec)	$P_{Ca^{2+}}$ (cm/sec)
D3	48.5	$2.41(\pm 0.26)E-4$	$3.11(\pm 0.34)E-4$	$6.50(\pm 0.08)E-5$	$6.0(\pm 0.07)E-5$
D4	56.1	$4.28(\pm 0.44)E-5$	$6.11(\pm 0.61)E-4$	$1.13(\pm 0.11)E-5$	$1.04(\pm 0.05)E-5$
D5	64.4	$4.32(\pm 0.20)E-6$	$5.79(\pm 3.59)E-6$	$5.42(\pm 4.11)E-7$	$3.32(\pm 3.33)E-7$
D6	68.5	$1.50(\pm 0.05)E-7$			

[0309] 各种阳离子渗透性的另一特征是其选择渗透性。通过将 P_{Na^+} 值标准化为 1，可计算获得对其它阳离子的选择渗透性，所得的结果汇总于表 21 中。 P_{Mg}/P_{Na} 及 P_{Ca}/P_{Na} 的选择渗透性随着聚合物膜内 DBA 含量的增加而减小，这意味着疏水性更强的聚合物膜可能对各种阳离子具有更好的选择性。为了对各种阳离子具有更好的选择性，应当考虑下述两个因素，即电荷密度以及膜的疏水性。

[0310] 表 21

[0311]

聚合物 ID	DBA(%)	$P(K^+)/P(Na^+)$	$P(Ca^{2+})/P(Na^+)$	$P(Mg^{2+})/P(Na^+)$	$P(K^+)/P(Mg^{2+})$
D3	48.5	1.29	0.27	0.25	5.16
D4	56.1	1.43	0.26	0.24	5.96
D5	64.4	1.34	0.13	0.08	16.75

[0312] 实施例 7：聚-2-氟丙烯酸颗粒的合成

[0313] 这些颗粒是通过直接悬浮法制备的，其中，以聚乙烯醇作为悬浮剂，将重量比为 90/9/1 的氟丙烯酸甲酯/二乙烯基苯/过氧化苯甲酰的混合物在高剪切下分散于水中。然后，将该悬浮液在搅拌下加热至 80℃，并维持 10 小时。残余的单体经水蒸汽提馏除去。颗粒经过滤，用 3M NaOH 水溶液处理以水解该聚合物。然后，经洗涤、用 HCl 处理、水洗，最后再经干燥形成所需的聚 α -氟丙烯酸颗粒。颗粒经 Master Sizer (Malvern UK) 仪测得平均直径为 250 微米。

[0314] 实施例 8：聚-2-氟丙烯酸/核心-(DBA-DEAEMA)/外壳颗粒的制备

[0315] 该核心-外壳颗粒是通过在实施例 5 中所制得的聚-2-氟丙烯酸颗粒上再利用 Wurster 涂布机涂覆一层聚合物 D2 而成的。将实施例 4 中所制得的外壳聚合物先以 20 重量%溶解于甲苯中，将此获得的溶液按 1：4 重量比用 Ultra-Turrax 高速剪切均质器分散至水中，其间添加以有机相为基准的 2 重量%的 CTAB（十六烷基三甲基溴化铵）作为表面活性剂。甲苯在减压下通过蒸发除去。由动态光散射法测得分散颗粒的平均直径为 0.3 微米。利用 Wurster 流化床轻便型涂布机 2"-4"/6" 将外壳聚合物分散液喷涂到聚-2-氟丙

烯酸颗粒上。运行流化床装置,使在核心颗粒上形成平均厚度达 5 微米的涂层。

[0316] 实施例 9:具有 Na⁺ 和 K⁺ 选择结合特性的聚苯乙烯磺酸盐 / 核心 - 聚乙烯亚胺外壳颗粒的制备

[0317] 在 Dowex 颗粒上涂覆 PEI 的方法

[0318] PEI[聚(乙烯亚胺), Mw 10,000] 以及 Dowex 颗粒 (H- 型, X4-200) 通过商业渠道购得。将 PEI 直接溶解于超纯净水中制备各种浓度的 PEI 水溶液。

[0319] 将已称量的干燥 Dowex 颗粒与 PEI 水溶液在聚合物库规格的一组玻璃管内加以混合。经特定反应时间后,将该组玻璃管密封,并在 1000rpm 下离心分离 15 分钟。倒去上清液。向每个管内的颗粒加入超纯净水至总体积达 10mL,并将全部玻璃管密封,并滚动 30 分钟。相同的滚动 - 离心操作重复 3 次。所得的颗粒再经冷冻干燥,直至称量衡重。

[0320] 反应溶液组成以及凝胶重量增加均显示于表 22 中。

[0321] 表 22 在 Dowex 上涂覆 PEI 的条件

[0322]

Dowex 颗粒重量 (gm)	PEI 浓度 (重量 %)	PEI 体积 (mL)	反应时间 (小时)	涂覆颗粒 ID	重量增加 (Δ重量 %)
0.1274	2.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2223	2.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	3.1
0.1609	1.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2407	1.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	0.9
0.2016	0.5	10	1	DOWEX(2.5wt-1h)	*
0.2347	0.5	10	6	DOWEX(2.5wt-6h)	*

[0323] * 重量未见增加。

[0324] 研究结合的方法

[0325] 将 NaCl、KCl、MgCl₂ 和 CaCl₂ 的混合物溶解于 pH 6.0 的 MES 缓冲液内 (MES, 2-[N- 吗啉] 乙磺酸)。由 IC 测定各种阳离子的浓度。Na⁺、K⁺、Mg²⁺ 和 Ca²⁺ 的浓度分别为 26.4mM、9.75mM、4.75mM 和 4.16mM。

[0326] 将已称量的干燥 PEI 涂覆颗粒放入一个含有 5mL NaCl、KCl、MgCl₂ 和 CaCl₂ 的 MES 缓冲液的管内。将该管密封并滚动。在放置按图 4 所示的一段时间后,将该管进行离心。然后,从上清液内取出 100 微升溶液供 IC 分析。PEI 涂覆颗粒对各种阳离子的结合量根据该溶液的浓度变化计算。计算可按下式进行:

[0327] 颗粒中结合的离子 (mmol/gm) = $[V \times (C_o - C_t)] / \{[\text{颗粒重量}] \times 1000\}$

[0328] C_o:金属离子的起始浓度 (mM)

[0329] C_t:在颗粒结合一定时间 (t 小时) 后,金属离子的浓度 (mM)

[0330] V:溶液的体积 (5mL)

[0331] 颗粒重量 (gm)

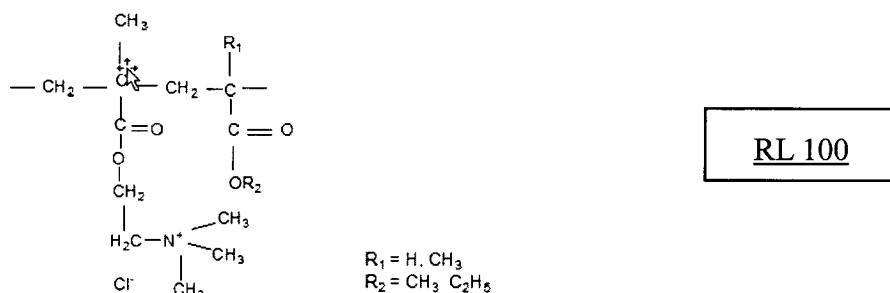
[0332] 图 4 显示了不同 PEI 涂覆颗粒对于各种阳离子的结合数据。PEI 涂覆的 Dowex 颗

粒显示出比未涂覆颗粒（裸露颗粒）具有更高的 Na^+ 和 K^+ 结合。涂覆颗粒又比裸露颗粒具有更好的选择结合特性。PEI 涂覆越厚（例如，Dowex (2.5wt-6h)，即由 2.5 重量% PEI 溶液涂覆 6 小时），对不同阳离子的选择性越好。而结合动力学研究显示对于涂覆较薄的颗粒以及裸露颗粒，与阳离子的结合达到平衡更快。

[0333] 实施例 10 具有 Eudragit 外壳的聚苯乙烯磺酸颗粒

[0334] 外壳材料 :Eudragit RL 100(Rohm),这是一种丙烯酸与甲基丙烯酸酯的共聚物,带有 8.85-11.96%的阳离子甲基丙烯酸铵盐单元,10 重量%乙醇以及 10 重量%甘油三乙酸酯。核心 :Lewatit(交联聚苯乙烯磺酸钠),颗粒尺寸 300 μm 。

[0335]



[0336] 该外壳的形成在 FluidAir Wurster 涂布机内进行。

[0337] 结合量是在下列条件下测定的：

[0338] 给体溶液:50mM KCl 和 50mM MgCl₂,

[0339] 颗粒浓度:4mg/mL

[0340] 停留时间:6 小时

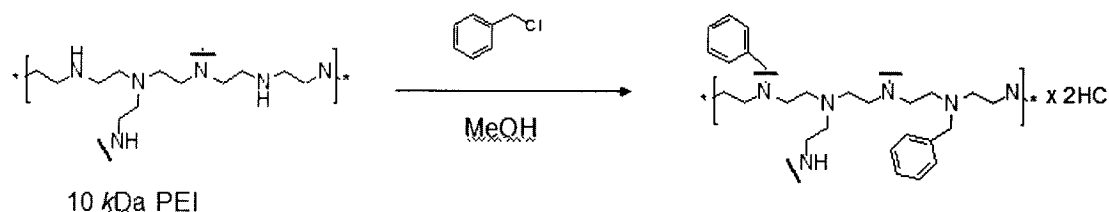
[0341] 图5显示了外壳对 Mg^{2+} 和 K^+ 结合量的影响。随着外壳对核心的比例的增大,对 Mg^{2+} 的结合量减小而对 K^+ 的结合量增大。20 重量%的外壳涂层能提供 1.65meq/gm 对 K^+ 结合量。这个结合量要比未涂覆 Dowex 的结合量高出 3 倍。

[0342] 实施例 11：具有苄基化聚乙烯亚胺外壳的聚苯乙烯磺酸盐颗粒苄基化聚乙烯亚胺 (PEI) 的合成

[0343] 将 15.6g PEI (363mmol-NH₂) 和 125mL 乙醇加入一个 250mL 的圆底烧瓶内, 该混合物经磁性搅拌直至完全溶解, 再先后加入 30gNaHCO₃ (FW, 84 ;256mmol) 和 40mL 苄基氯 (363mmol)。让上述混合物在 55℃ 以及氮气氛下反应过夜。将二氯甲烷加入浆状反应混合物中, 随后经过滤除去无机盐。在真空下除去滤液中的溶剂。再次用二氯甲烷使反应产物重新溶解, 用过滤方法再次除去无机盐。再次在真空下除去滤液中的溶剂。最后, 将产物在己烷中研成粉末, 过滤并用己烷洗涤, 再在真空下干燥。用 ¹H NMR 测得苄基化程度为 84%。通过调节苄基氯与 PEI 的比例可以制得具有不同苄基化程度的类似材料 [分别为 20% 的 Ben (20) 和 40% 的 Ben (40)]。

[0344] 将苄基化聚乙烯亚胺 (Ben-PEI) 涂覆到 Dowex 颗粒上。

[0345]



[0346] (可从商业渠道购得)

[0347] 使用溶剂凝聚法进行外壳涂覆。将外壳 Ben(84)-PEI 溶解于甲醇和水 (3 : 1) 的 pH 3 的混合液中。使外壳与核心充分混合 5 分钟, 旋转蒸发 40 分钟除去甲醇, 再进行分离、洗涤以及干燥处理。

[0348] 在下列条件下测定结合:

[0349] 给体溶液: 50mM KCl 和 50mM MgCl₂

[0350] 颗粒浓度: 4mg/mL

[0351] 持续时间: 6 和 24 小时

[0352] 图 6 显示了结合测定结果。在 6 和 24 小时后 Ben(84)-PEI 显示对钾的选择性结合, 因为与裸露颗粒相比 Mg²⁺ 的结合较低。

[0353] 图 7 显示了在代表胃中酸性条件的酸性条件下 Ben(84)-PEI 涂覆 Dowex(K) 颗粒的稳定性。该颗粒暴露于 pH 2 的 HCl 6 小时, 然后再经分离和干燥。对于处理后的颗粒进行结合选择性的测定。结合条件如下:

[0354] 给体溶液: 50mM KCl 和 50mM MgCl₂

[0355] 颗粒浓度: 4mg/mL

[0356] 持续时间: 6 和 24 小时

[0357] 结果显示该涂覆层是稳定的, 能在 6 和 24 小时后保持其结合选择性。

[0358] 实施例 12: 具有苄基化聚乙烯亚胺外壳的 FAA 颗粒

[0359] 通过溶剂凝聚法将该外壳涂覆于 FAA 核心上。将该外壳, Ben(84)-PEI, 溶解于甲醇和水 (3 : 1) 的 pH 4.5 的混合液中。该外壳与核心混合 5 分钟, 旋转蒸发 40 分钟除去甲醇, 再经分离、洗涤以及干燥处理。

[0360] 在下列条件下测定结合。

[0361] 给体溶液: 50mM KCl 和 50mM MgCl₂

[0362] 颗粒浓度: 4mg/mL

[0363] 持续时间: 6 小时

[0364] 钾的结合根据镁的实际摄取量和聚合物的总结合量, 即 5.74meq/g, 计算而得。图 8 显示了结果。增加外壳 / 核心的比例会导致镁的结合量减小, 这意味着钾的结合量增大。

[0365] 实施例 13: 通过改变 pH 引发的沉析来控制涂覆

[0366] 由苄基化的 PEI, Ben (~20%) 以及 Ben (~40%) 所组成的外壳沉析到 Dowex(K) 核心上。结合量是在 50mM KCl 和 50mM MgCl₂ 中测定的。

[0367] 图 9 显示了结合试验的结果。采用 40% 苄基化 PEI 的控制沉析方法显示出较好的涂覆性能, 而且该涂覆方法与材料的组合能提供较好的结合选择性。

[0368] 实施例 14: 外壳聚合物的膜筛选

[0369] 如下所述对外壳聚合物进行筛选: 首先通过溶剂浇注涂覆一个平膜, 再将该涂覆膜作为扩散膜安装在扩散池中, 如图 10 所示。给体溶液是含有 50mM K⁺ 和 Mg²⁺ 的 50mM

2-[N- 吗啉] 乙磺酸 (MES) 缓冲溶液 (pH 6.5)。渗透系数的计算如上述实施例 4 所描述。交联的 B-PEI 用该法测定。B-PEI (35mol%) 用 1,4- 丁二醇二丙烯酸酯进行交联。交联剂在干燥的 B-PEI 上反应 4 小时。该筛选过程是在含有 50mM KCl 和 50mM MgCl₂ 的 50mM MES 缓冲液中进行的。交联剂 (二丙烯酸酯) 与 B-PEI (35mol%) 膜相互反应。如图 11 所示, 加入交联剂会降低渗透系数, 同时也显示良好的选择性。

[0370] Euragit RL 100 以及 RS 100 的混合物也用图 10 所示的方法进行评价。其结果显示于图 12。将 RS 100 加入 RL 100 中降低渗透性, 而保持同样范围的选择渗透性。RS 100 含量大于 50 重量%的膜会丧失其选择性 ([K⁺] 处于同样的程度, 但 [Mg²⁺] 则远高于其它的复合物)。

[0371] 实施例 15 :胆汁酸对 K⁺ 结合的影响

[0372] 首先用 PEI 水溶液涂覆 Dowex (Li) (~ 100 μ m)。除去上清液, 将该涂覆层进一步用 1,2- 双-(2- 碘代乙氧基) 乙烷 (BIEE) 进行交联反应。结合量在含有 50mM KCl 和 50mM MgCl₂ 的 MES 缓冲液 (pH6.5) 中测定。所用的胆汁酸提取物浓度为 2mg/mL (猪胆汁提取物, 含有 60%胆汁酸和 40%未知物, 即游离脂肪酸、磷脂类等等)。时间 :6 和 24 小时, 颗粒含量 :4mg/mL。所得结果列于图 13。在有胆汁酸、脂肪酸以及脂类存在时观察到外壳的性能提高。

[0373] 本说明书中所记载的全部出版物以及专利申请均引入作为本申请的参考, 就像各个单独的出版物或专利申请被特别地及单独地引入作为参考一样。

[0374] 对于本领域技术人员显而易见的是, 许多变化和修改可在不违背本专利申请的权利要求的精神或范围的前提下实现。

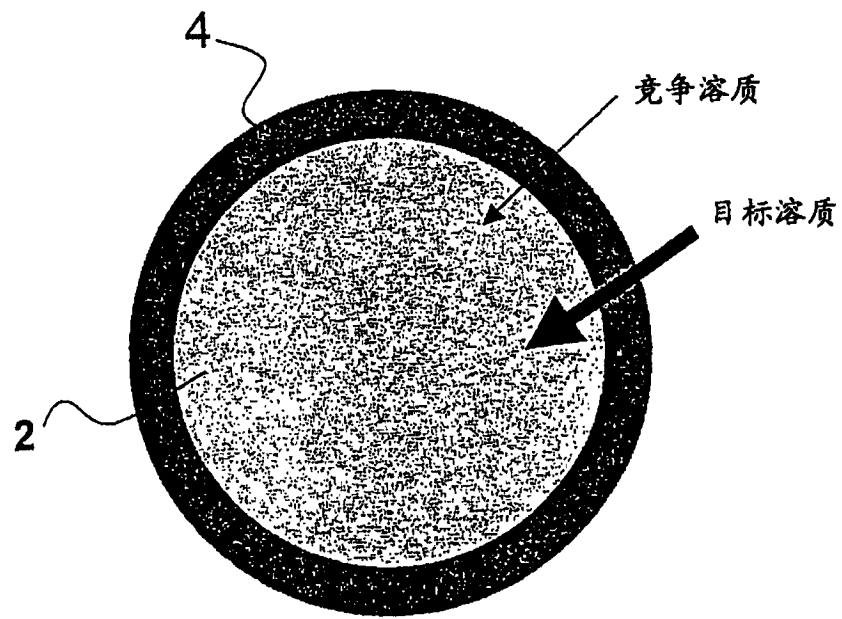


图 1

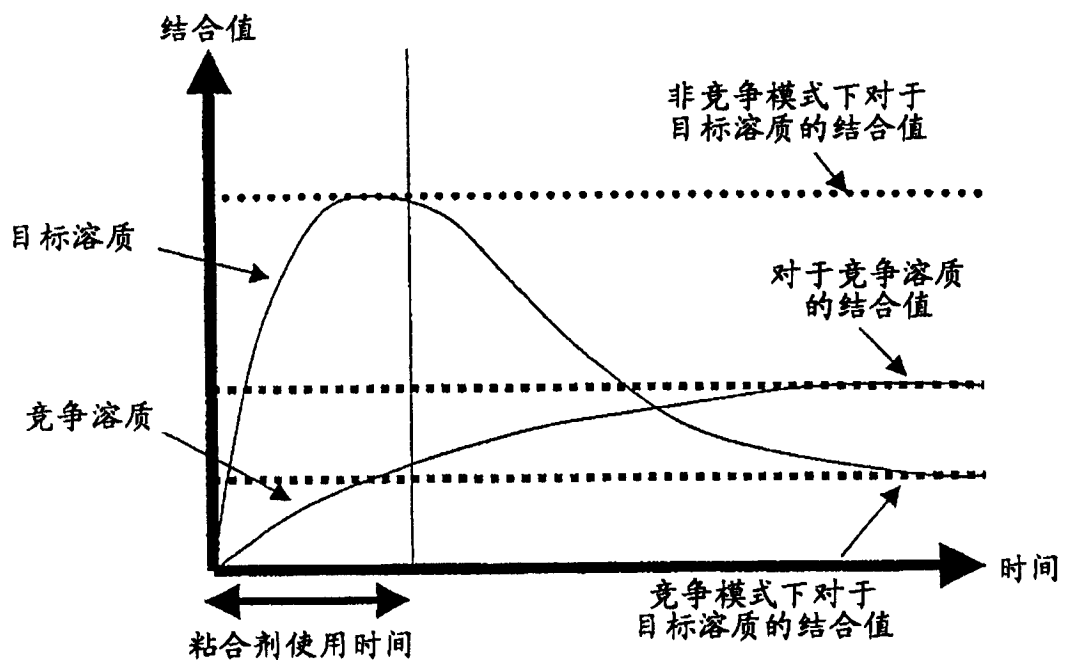


图 2

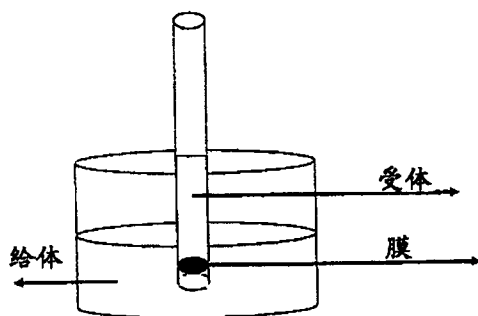


图 3

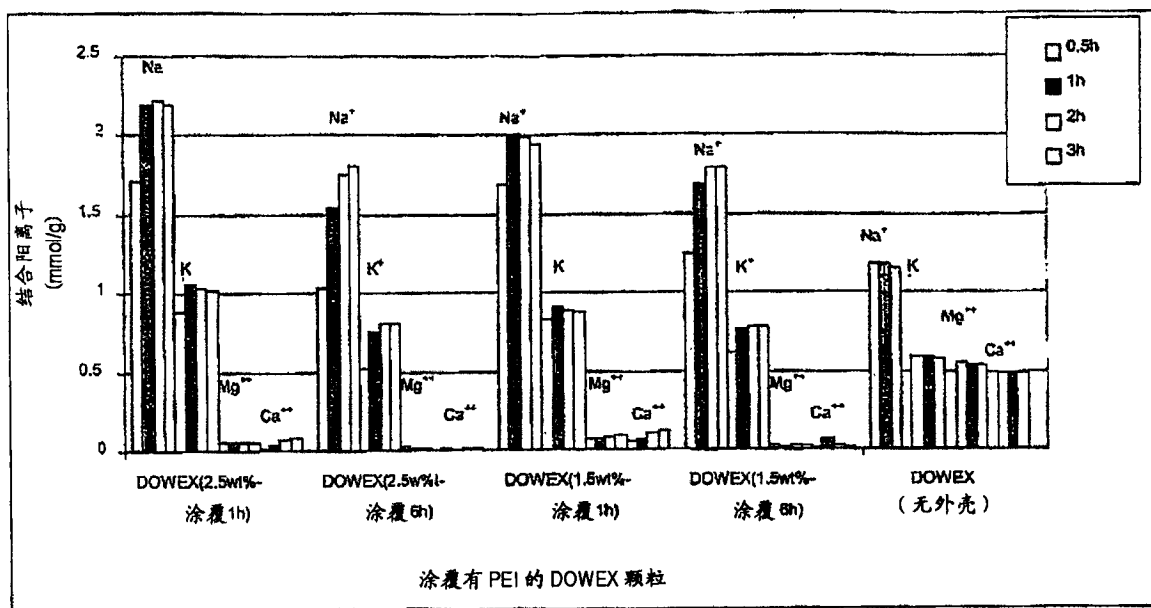


图 4

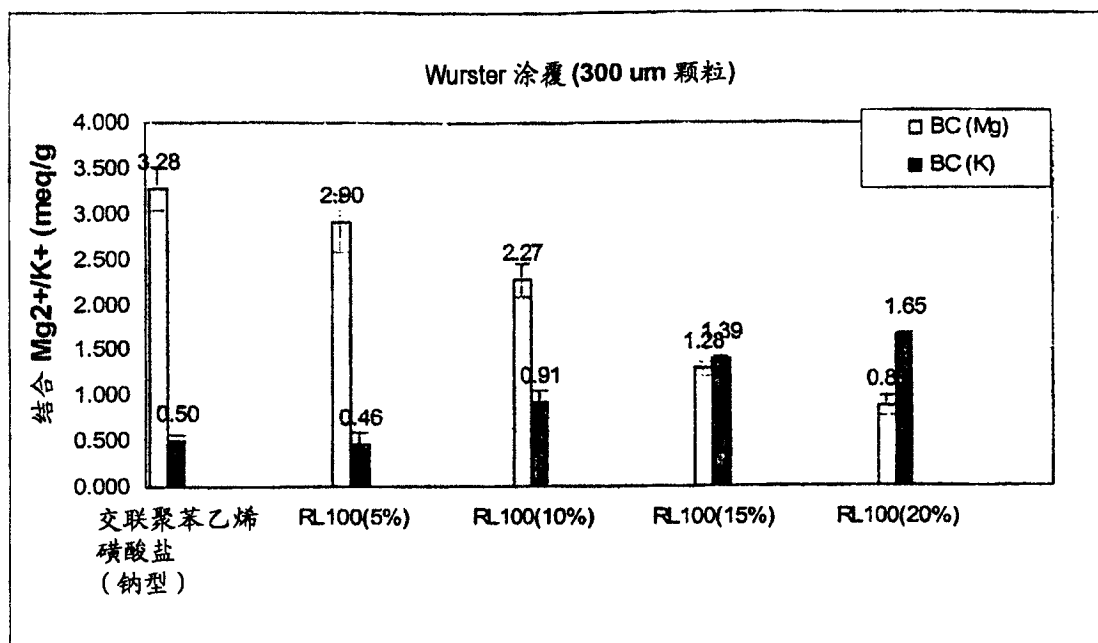


图 5

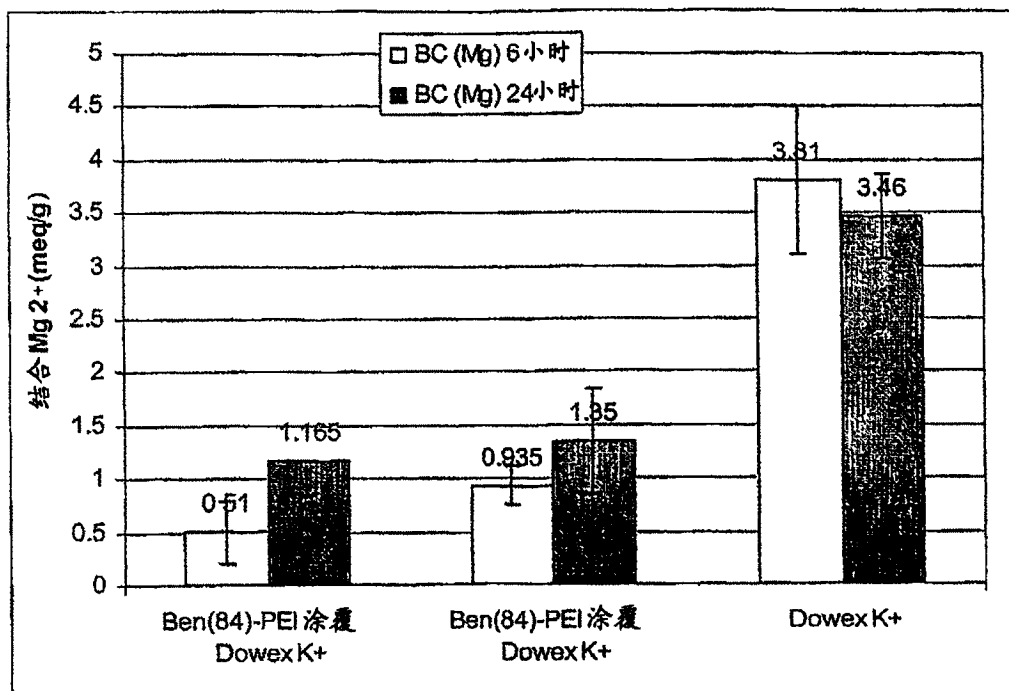


图 6

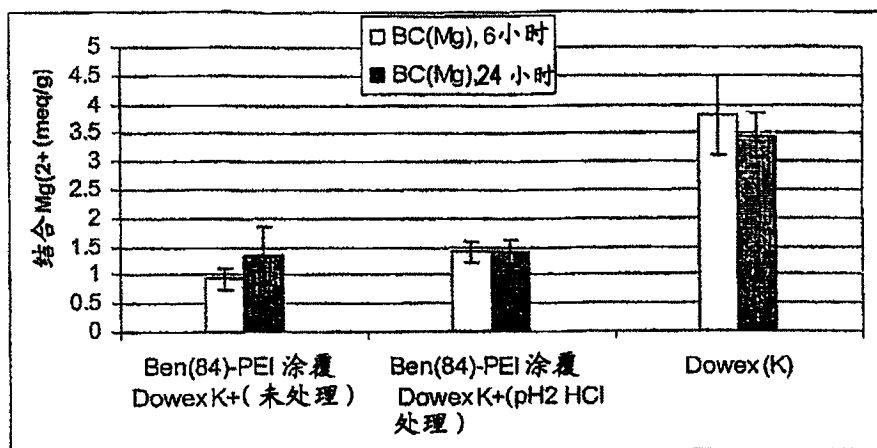


图 7

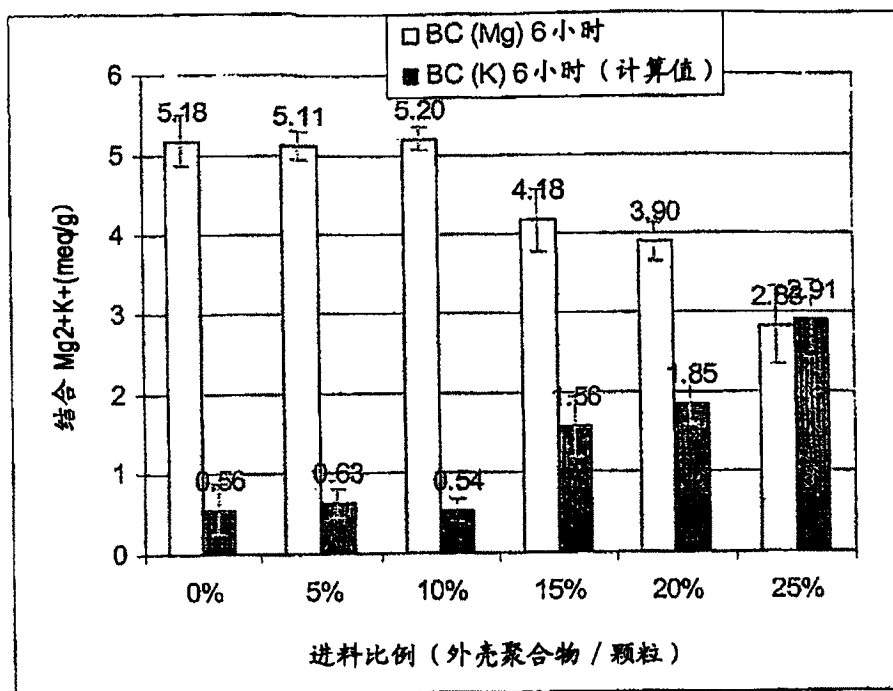


图 8

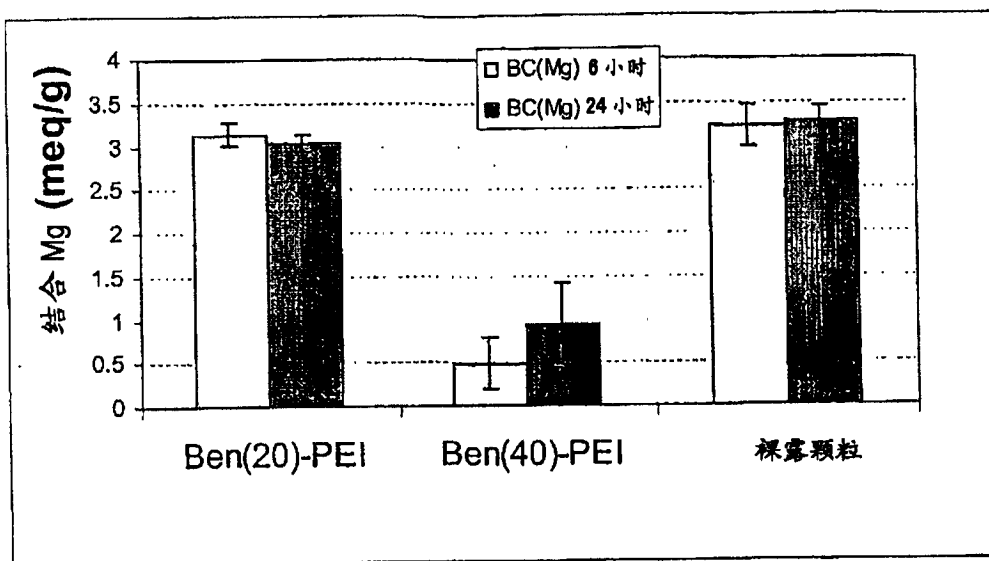


图 9

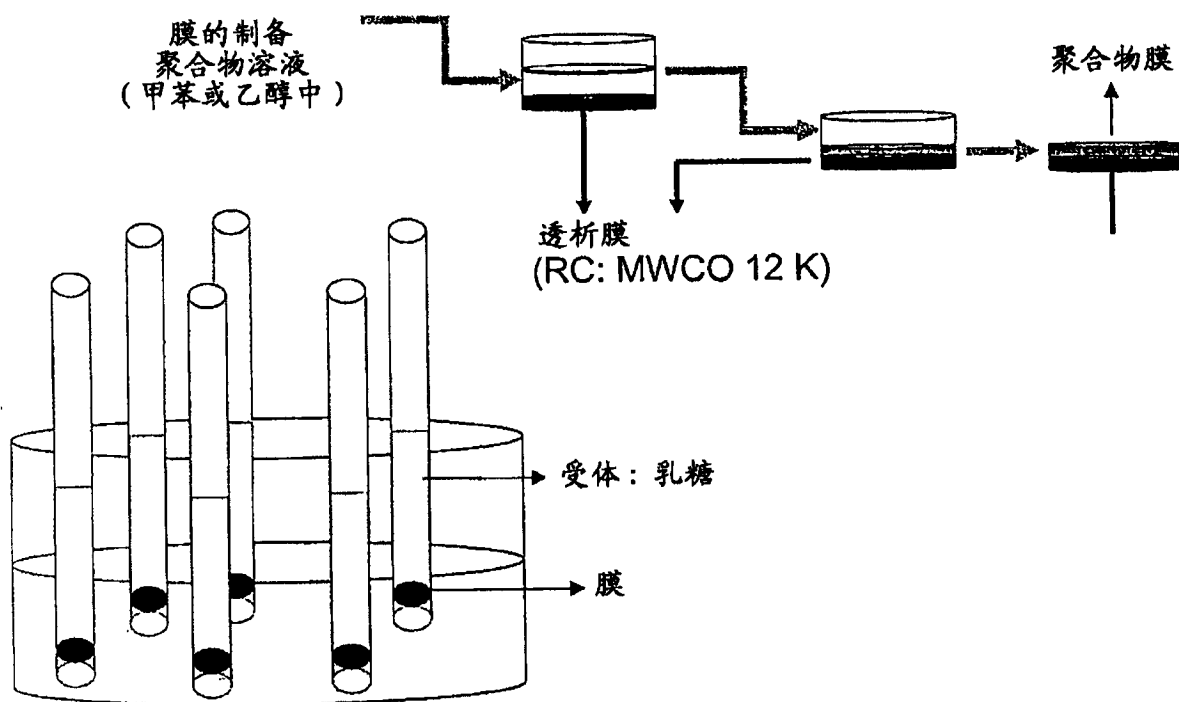


图 10

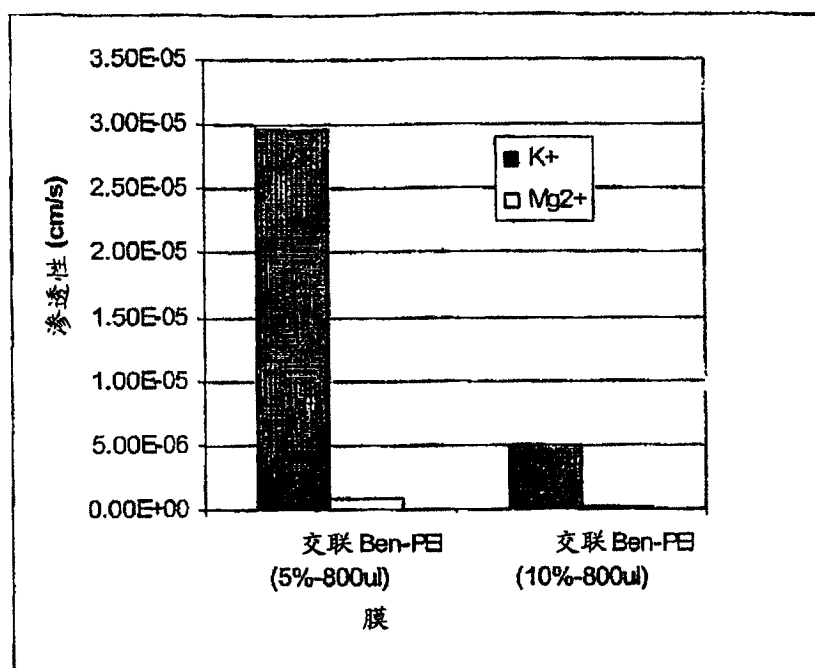


图 11

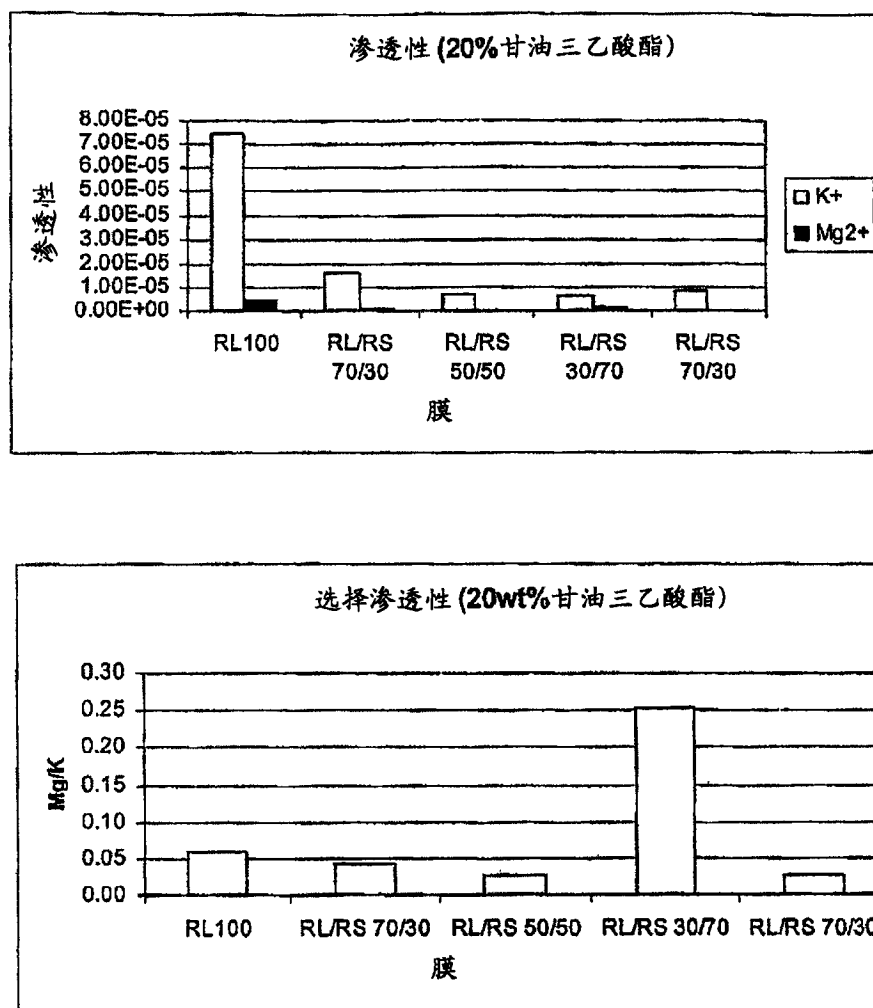


图 12

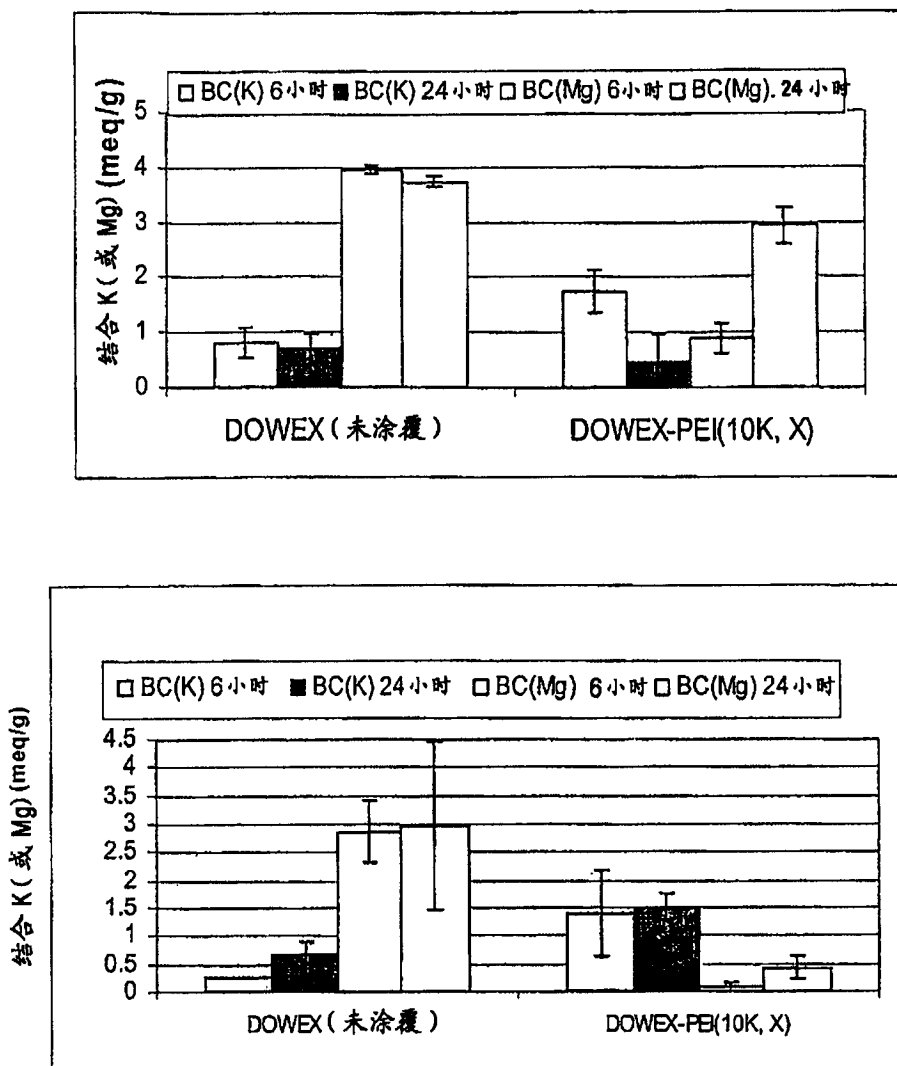


图 13