



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119405686 A

(43) 申请公布日 2025. 02. 11

(21) 申请号 202411516909.2	A61K 33/06 (2006.01)
(22) 申请日 2013.10.08	A61K 33/24 (2019.01)
(30) 优先权数据	A61P 9/12 (2006.01)
61/711,184 2012.10.08 US	A61P 13/02 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 13/12 (2006.01)
201380063003.3 2013.10.08	A61P 3/12 (2006.01)
(71) 申请人 维福(国际)有限公司	A61P 7/08 (2006.01)
地址 瑞士圣加伦	A61P 9/04 (2006.01)
(72) 发明人 G·克莱纳 L·伯曼	A61P 3/10 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所	A61P 7/00 (2006.01)
11256	A61K 9/14 (2006.01)
专利代理师 陈文平 毛云贝	B01J 39/20 (2006.01)
(51) Int. Cl.	
A61K 31/78 (2006.01)	
A61K 31/7004 (2006.01)	

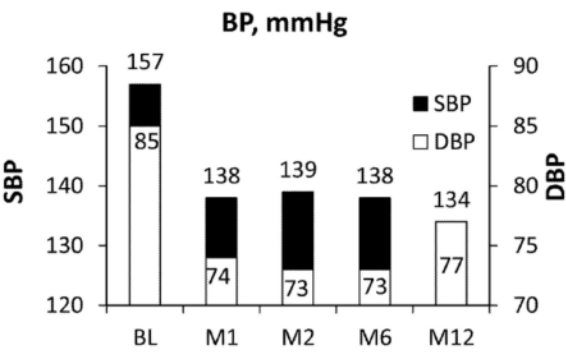
权利要求书9页 说明书39页 附图5页

(54) 发明名称

治疗高血压和高血钾症的钾结合剂

(57) 摘要

本发明总体上涉及在有需要的患者中治疗高血压 (HTN) 的方法, 其中所述患者任选还患有慢性肾病 (CKD) 或 II 型糖尿病 (T2DM)。本发明还涉及在有需要的患者中治疗高血钾症的方法, 其中所述患者患有 CKD、T2DM 或 HTN 并且任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂治疗。本发明还涉及在有需要的患者中治疗肾病的方法, 其中所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂治疗。所述方法可包括向所述患者施用有效量的钾结合剂以降低所述患者的血压和/或增强或稳定所述患者的肾功能。



1. 一种在有需要的患者中治疗高血压 (HTN) 的方法, 所述方法包括向患有高血钾症或蛋白尿症的患者施用有效量的钾结合剂, 其中当所述钾结合剂为聚合物时, 所述聚合物包含脂肪族交联阳离子交换聚合物、占所述聚合物的5摩尔%至15摩尔%的交联剂。

2. 一种在有需要的患者中治疗高血压的方法, 所述方法包括向患有高血钾症或蛋白尿症的患者施用有效量的钾结合剂, 其中当所述钾结合剂为聚合物时, 所述聚合物包含除聚苯乙烯阳离子交换聚合物外的交联阳离子交换聚合物并且包含5摩尔%至12摩尔%的交联剂。

3. 根据权利要求1或2所述的方法, 其中所述患者患有高血钾症。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法, 其中所述患者患有蛋白尿症。

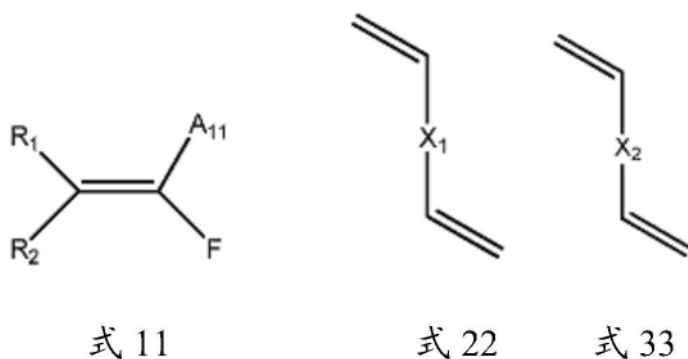
5. 根据权利要求1-4中任一项所述的方法, 其中所述患者患有慢性肾病。

6. 根据权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中所述患者在接受透析。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中所述患者在用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂治疗。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中所述交联阳离子交换聚合物呈其盐或酸形式并且是包含 (i) 式11和22、(ii) 式11和33或 (iii) 式11、22和33的单体的聚合混合物的反应产物, 其中

式11、式22和式33由以下结构表示:



并且其中

R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基;

A_{11} 为任选受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基;

X_1 为亚芳基; 并且

X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其中 A_{11} 为受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基。

10. 根据权利要求8或9所述的方法, 其中所述聚合混合物还包含聚合引发剂。

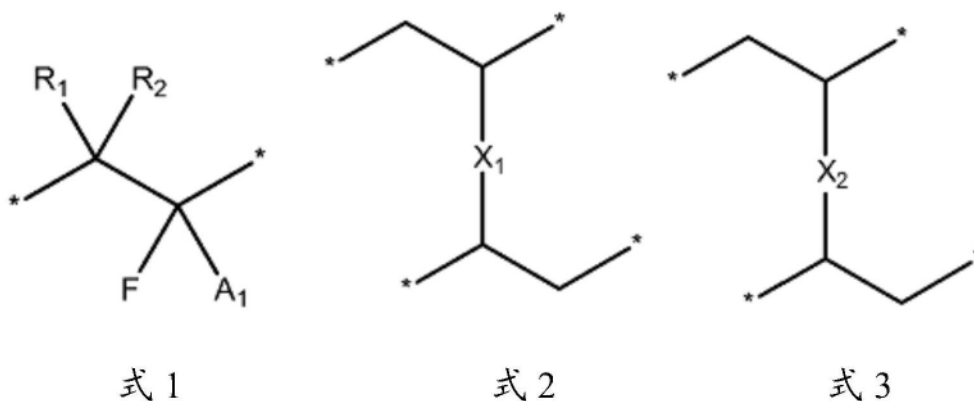
11. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中所述交联阳离子交换聚合物包含与式1、2和3相对应的结构单元, 其中

(i) 按所述聚合物中式1、2和3结构单元的总重量计, 由所述聚合反应中所用单体的量计算, 与式1相对应的结构单元构成至少约85重量%, 并且与式2相对应的结构单元和与式3相对应的结构单元的重量比为约4:1至约1:4, 或

(ii) 按式1、2和3结构单元的总摩尔数计, 由所述聚合反应中所用单体的量计算, 所述聚合物中式1结构单元的摩尔分数为至少约0.87, 并且式2结构单元与式3结构单元的摩尔

比为约0.2:1至约7:1,并且

式1、式2和式3与以下结构相对应:



其中

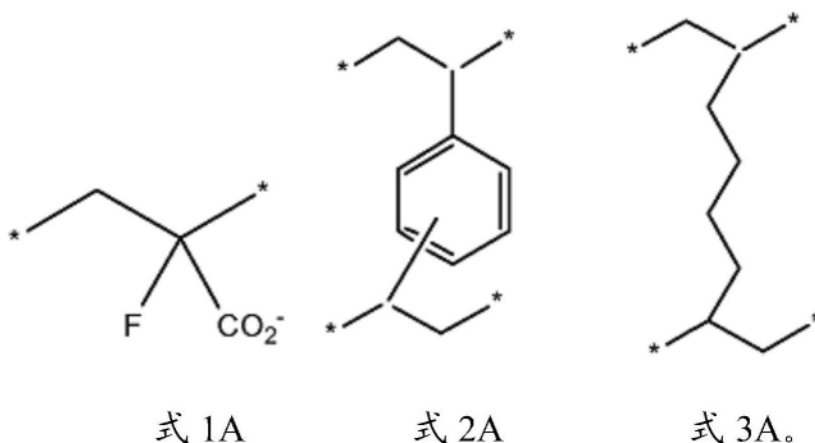
R_1 和 R_2 各自独立地为氢、烷基、环烷基或芳基;

A_{11} 为呈其盐或酸形式的羧酸基、膦酸基或磷酸基;

X_1 为亚芳基;

X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分。

12. 根据权利要求11所述的方法,其中式1、式2和式3与以下结构相对应:



13. 根据权利要求8或11中任一项所述的方法,其中式3或33的 X_2 为(a)选自 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ 或 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ 的醚部分,其中d和e独立地为1至5的整数,或(b)式 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ 的酰胺部分,其中p为1至8的整数,或(c)式3或33为具有醚部分和酰胺部分的结构单元的混合物。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中 X_2 为醚部分,d为1至2的整数,并且e为1-3的整数。

15. 根据权利要求1-7中任一项所述的方法,其中所述钾结合剂为沸石。

16. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,所述交联阳离子交换聚合物呈平均直径约20 μm 至约200 μm 的大体球形颗粒形式并且小于约4体积%的所述颗粒的直径小于约10 μm ,并且所述交联阳离子交换聚合物的沉积屈服应力小于约4000Pa且溶胀比小于10克水/克聚合物。

17. 根据权利要求1-14中任一项所述的方法,所述交联阳离子交换聚合物呈平均直径小于约250 μm 的大体球形颗粒形式并且小于约4体积%的所述颗粒的直径小于约10 μm ,并且所述交联阳离子交换聚合物的溶胀比小于10克水/克聚合物,并且聚合物颗粒的水合和沉

积团块的粘度小于约 $1,000,000\text{Pa}\cdot\text{s}$,所述粘度在 0.01sec^{-1} 的剪切速率下测得。

18.根据权利要求16或17所述的方法,其中所述平均直径为约 $25\mu\text{m}$ 至约 $150\mu\text{m}$ 。

19.根据权利要求16或17所述的方法,其中所述平均直径为约 $50\mu\text{m}$ 至约 $125\mu\text{m}$ 。

20.根据权利要求16-19中任一项所述的方法,其中小于约0.5体积%的所述颗粒的直径小于约 $10\mu\text{m}$ 。

21.根据权利要求16-19中任一项所述的方法,其中小于约4体积%的所述颗粒的直径小于约 $20\mu\text{m}$ 。

22.根据权利要求16-19中任一项所述的方法,其中小于约0.5体积%的所述颗粒的直径小于约 $20\mu\text{m}$ 。

23.根据权利要求16-19中任一项所述的方法,其中小于约4体积%的所述颗粒的直径小于约 $30\mu\text{m}$ 。

24.根据权利要求16-23中任一项所述的方法,其中所述聚合物的溶胀比为约1至约5。

25.根据权利要求16-23中任一项所述的方法,其中所述聚合物的溶胀比为约1至约3。

26.根据权利要求17-25中任一项所述的方法,其中所述沉积屈服应力小于 4000Pa 。

27.根据权利要求16-25中任一项所述的方法,其中所述沉积屈服应力小于 3000Pa 。

28.根据权利要求16-25中任一项所述的方法,其中所述沉积屈服应力小于 2500Pa 。

29.根据权利要求16和18-28中任一项所述的方法,其中通过所述聚合物水合和沉积形成的所述聚合物颗粒的团块的粘度小于约 $1,000,000\text{Pa}\cdot\text{s}$,所述粘度在 0.01sec^{-1} 的剪切速率下测得。

30.根据权利要求29所述的方法,其中所述颗粒的沉积团块的粘度小于 $800,000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

31.根据权利要求29所述的方法,其中所述颗粒的沉积团块的粘度小于 $500,000\text{Pa}\cdot\text{s}$ 。

32.根据权利要求16-31中任一项所述的方法,其中呈干燥形式的所述聚合物颗粒的压缩指数小于约14,其中所述压缩指数定义为 $100*(\text{TD}-\text{BD})/\text{TD}$,并且BD和TD分别为堆积密度和振实密度。

33.根据权利要求32所述的方法,其中所述压缩指数小于约10。

34.根据权利要求16-33中任一项所述的方法,其中所述颗粒的表面特征的从峰到谷的平均距离小于约 $2\mu\text{m}$ 。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的方法,其中所述钾结合剂包含呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

36.一种在有需要的患者中治疗高血压的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

37.根据权利要求36所述的方法,其中长期施用呈盐或酸形式的交联的所述2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的收缩压相比,在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗4周后,所述患者的收缩压降低5、6、7、8mm Hg或更多。

39.根据权利要求1-37中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的收缩压

相比,在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗4周后,所述患者的收缩压降低9、10、11、12、13、14、15、16、17mm Hg或更多。

40. 根据权利要求1-39中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低2、3、4、5、6mm Hg。

41. 根据权利要求1-39中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低7、8、9、10、11、12、13mm Hg或更多。

42. 根据权利要求1-41中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的收缩压相比,所述患者的收缩压降低至少6、7、8、9、10、11、12或更多百分比。

43. 根据权利要求1-42中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低至少8、9、10、11、12、13、14、15或更多百分比。

44. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为130mmHg至200mm Hg。

45. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为135mmHg至200mm Hg。

46. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为140mmHg至200mm Hg。

47. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为143mmHg至200mm Hg。

48. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为145mmHg至180mm Hg。

49. 根据权利要求1-43中任一项所述的方法,其中在用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前,所述患者的收缩压为148mmHg至180mm Hg。

50. 根据权利要求1-49中任一项所述的方法,其中在历经用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗的周期的至少90%后,所述患者的收缩压维持在130mm Hg以下。

51. 根据权利要求1-50中任一项所述的方法,其中在历经用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗的周期的至少90%后,所述患者的舒张压维持在80mm Hg以下。

52. 根据权利要求1-50中任一项所述的方法,其中所述患者未用醛固酮拮抗剂治疗。

53. 根据权利要求1-52中任一项所述的方法,其中所述患者无引起高血压的其它病状。
54. 根据权利要求53所述的方法,其中所述患者无2型糖尿病。
55. 根据权利要求53所述的方法,其中所述患者无II类或III类心力衰竭(HF)。
56. 根据权利要求1-55中任一项所述的方法,其中所述患者未用心力衰竭疗法治疗。
57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述心力衰竭疗法为血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β 阻断剂(BB)或其组合。
58. 根据权利要求1-57中任一项所述的方法,其中所述患者未用包含利尿剂、钙通道阻断剂、 α 阻断剂、神经系统抑制剂、血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β 阻断剂(BB)或其组合的抗高血压剂治疗。
59. 根据权利要求1、2和4-58中任一项所述的方法,其中所述患者血钾量正常。
60. 一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血压的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括向所述患者施用有效量的钾结合剂。
61. 一种在有需要的心力衰竭患者中治疗高血压的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括向所述患者施用有效量的钾结合剂。
62. 一种在有需要的2型糖尿病患者中治疗高血压的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括向所述患者施用有效量的钾结合剂。
63. 根据权利要求60-62中任一项所述的方法,其中所述钾结合剂为呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。
64. 根据权利要求60和63所述的方法,其中所述患者还患有心力衰竭和2型糖尿病。
65. 根据权利要求61-63中任一项所述的方法,其中所述患者还患有慢性肾病。
66. 根据权利要求62或63所述的方法,其中所述患者还患有心力衰竭。
67. 根据权利要求60-66中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比,所述患者的收缩压降低5、6、7、8mm Hg。
68. 根据权利要求60-66中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比,所述患者的收缩压降低9、10、11、12、13、14、15、16、17mm Hg更多。
69. 根据权利要求60-68中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低2、3、4、5、6mm Hg。
70. 根据权利要求60-68中任一项所述的方法,其中与用呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低7、8、9、10、11、12、13mm Hg或更多。
71. 根据权利要求60-66和68-70中任一项所述的方法,其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比,所述患者的收缩压降低至少6、7、8、9、10、11、12或更多百分比。
72. 根据权利要求60-68、70和71中任一项所述的方法,其中与用呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物治疗之前的所述患者的舒张压相比,所述患者的舒张压降低至少8、9、10、11、12、13、14、15或更多百分比。

73.一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂并观察到与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的血清肌酐水平相比,所述患者的血清肌酐水平降低,表明所述患者的肾功能增强或稳定。

74.一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂并观察到与任选地用RAAS试剂治疗但未用所述钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比,终末期肾病的进展时间增加,表明所述患者的肾功能增强或稳定。

75.一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂并观察到与任选地用RAAS试剂治疗但未用所述钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比,存活率增加,表明所述患者的肾功能增强或稳定。

76.一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂并观察到与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的eGFR相比,估计肾小球滤过率(eGFR)增大或稳定,表明所述患者的肾功能增强或稳定。

77.一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂以通过与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的血清肌酐水平相比降低所述患者的血清肌酐水平来增强或稳定所述患者的肾功能。

78.一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂以通过与任选用RAAS试剂治疗但未用所述钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加终末期肾病的进展时间来增强或稳定所述患者的肾功能。

79.一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂以通过与任选用RAAS试剂治疗但未用所述钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加存活率来增强或稳定所述患者的肾功能。

80.一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗,所述方法包括:

向所述患者施用有效量的钾结合剂以通过与用所述钾结合剂治疗之前的患者的eGFR相比增大或稳定估计肾小球滤过率(eGFR)来增强或稳定所述患者的肾功能。

81.根据权利要求73-80中任一项所述的方法,其中所述钾结合剂为呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

82.根据权利要求77-80中任一项所述的方法,还包括在有需要的患者中治疗高血钾症。

83.根据权利要求1-82中任一项所述的方法,其中所述治疗期为1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52周或更多周数。

84. 根据权利要求1-83中任一项所述的方法, 其中所述患者的基线估计肾小球滤过率(eGFR) 为约15mL/min/1.73m²至约44mL/min/1.73m²。

85. 根据权利要求1-84中任一项所述的方法, 其中用所述钾结合剂治疗之后的所述患者的eGFR与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的eGFR无明显不同。

86. 根据权利要求1-85中任一项所述的方法, 其中在治疗2、3、4、5、6个月或更长之后, 与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的eGFR相比, 所述患者的eGFR增加。

87. 根据权利要求86所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的eGFR相比, 用所述钾结合剂治疗之后的所述患者的eGFR增加至少4、5、6mL/min/1.73m²。

88. 根据权利要求1-87中任一项所述的方法, 其中在治疗1、2、3、4、5、6、7天或更长之后, 与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的血清钾水平相比, 所述患者的血清钾水平降低。

89. 根据权利要求1-88中任一项所述的方法, 其中在治疗2、3、4、5、6个月或更长之后, 与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的尿ACR相比, 所述患者的尿白蛋白:肌酐比(ACR) 无明显不同。

90. 根据权利要求60-89中任一项所述的方法, 其中在治疗1、2、3、4、5、6、7天或更长之后, 与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压和舒张压相比, 所述患者的收缩压和舒张压降低。

91. 根据权利要求90所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比, 所述患者的收缩压降低5、6、7、8mm Hg或更多。

92. 根据权利要求90所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比, 所述患者的收缩压降低9、10、11、12、13、14、15、16、17mm Hg或更多。

93. 根据权利要求90-92中任一项所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的舒张压相比, 所述患者的舒张压降低2、3、4、5、6mm Hg。

94. 根据权利要求90-92中任一项所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的舒张压相比, 所述患者的舒张压降低7、8、9、10、11、12、13mm Hg或更多。

95. 根据权利要求90和92-94中任一项所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的收缩压相比, 所述患者的收缩压降低至少6、7、8、9、10、11、12或更多百分比。

96. 根据权利要求90-92、94和95中任一项所述的方法, 其中与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的舒张压相比, 所述患者的舒张压降低至少8、9、10、11、12、13、14、15或更多百分比。

97. 根据权利要求1-96中任一项所述的方法, 其中在治疗4周或更长之后, 与用所述钾结合剂治疗之前的所述患者的血清醛固酮水平相比, 所述患者的血清醛固酮水平降低。

98. 根据权利要求1-97中任一项所述的方法, 其中所述钾结合剂的有效量包含高达60g的最大日剂量。

99. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述钾结合剂的有效量包含10g-60g的日剂量。

100. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述钾结合剂的有效量包含18g-40g的日剂量。

101. 根据权利要求1-100中任一项所述的方法, 其中调节所述剂量以将所述患者的血清钾水平维持在正常范围内。

102. 根据权利要求35-59、63-72和81-101中任一项所述的方法, 其中呈盐或酸形式的

交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物呈盐形式。

103. 根据权利要求102所述的方法, 其中所述盐形式包括钠、钙、镁、铵或其组合。

104. 根据权利要求103所述的方法, 其中所述盐形式包括钙盐形式。

105. 根据权利要求102-104中任一项所述的方法, 其中用直链多元醇来稳定所述呈盐形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

106. 根据权利要求105所述的方法, 其中用山梨糖醇来稳定所述呈盐形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

107. 根据权利要求1-106中任一项所述的方法, 其中所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物在所述患者中表现出长期耐受性。

108. 根据权利要求1-107中任一项所述的方法, 其中所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物在所述患者中表现出长期安全性。

109. 根据权利要求1-108中任一项所述的方法, 其中所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物在所述患者中表现出长期功效。

110. 根据权利要求1-109中任一项所述的方法, 其中每天向所述患者施用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物8周以上。

111. 根据权利要求1-109中任一项所述的方法, 其中每天向所述患者施用所述钾结合剂或呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物一年以上。

112. 根据权利要求1-51、53-55和59-111中任一项所述的方法, 其中所述患者在用或进一步用有效量的RAAS试剂治疗, 所述RAAS试剂为血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂 (ARB)、醛固酮拮抗剂 (AA)、醛固酮合酶抑制剂或其组合。

113. 根据权利要求112所述的方法, 其中所述RAAS试剂为ACE抑制剂、ARB或其组合。

114. 根据权利要求112或113所述的方法, 其中所述RAAS试剂的有效量包含最大日耐受剂量。

115. 根据权利要求112-114中任一项所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含福辛普利、雷米普利、卡托普利、赖诺普利、群多普利、莫西普利、喹那普利、依那普利、贝那普利、培哚普利、依普沙坦、奥美沙坦、氯沙坦、替米沙坦、缬沙坦、坎地沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦酯、安体舒通、依普利酮或其组合。

116. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含福辛普利且最大日耐受剂量为40mg/日。

117. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含雷米普利且最大日耐受剂量为20mg/日。

118. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含卡托普利且最大日耐受剂量为300mg/日。

119. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含赖诺普利且最大日耐受剂量为40mg/日。

120. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含群多普利且最大日耐受剂量为4mg。

121. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含莫西普利且最大日耐受剂量为30mg/日。

122. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含喹那普利且最大日耐受剂量为80mg/日。

123. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含依那普利且最大日耐受剂量为40mg/日。

124. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含贝那普利且最大日耐受剂量为40mg/日。

125. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含培哚普利且最大日耐受剂量为8mg/日。

126. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含依普沙坦且最大日耐受剂量为800mg/日。

127. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含奥美沙坦且最大日耐受剂量为40mg/日。

128. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含氯沙坦且最大日耐受剂量为100mg/日。

129. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含替米沙坦且最大日耐受剂量为80mg/日。

130. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含缬沙坦且最大日耐受剂量为320mg/日。

131. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含坎地沙坦且最大日耐受剂量为32mg/日。

132. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含厄贝沙坦且最大日耐受剂量为300mg/日。

133. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含阿齐沙坦酯且最大日耐受剂量为80mg/日。

134. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含安体舒通且最大日耐受剂量为200mg/日。

135. 根据权利要求115所述的方法, 其中所述RAAS试剂包含依普利酮且最大日耐受剂量为50mg/日。

136. 根据权利要求1-55和59-135中任一项所述的方法, 其中所述患者在进一步用有效量的 β -肾上腺素能阻断剂治疗。

137. 根据权利要求136所述的方法, 其中所述 β -肾上腺素能阻断剂包含倍他索洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、奈比洛尔、美托洛尔、艾司洛尔、醋丁洛尔、普萘洛尔、纳多洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、卡替洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔或其组合。

治疗高血压和高血钾症的钾结合剂

[0001] 本申请是申请日为2013年10月8日、申请号为201380063003.3、名称为“治疗高血压和高血钾症的钾结合剂”的专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明总体上涉及在有需要的患者中治疗高血压 (HTN) 的方法,其中所述患者任选还患有慢性肾病 (CKD) 或II型糖尿病 (T2DM)。本发明还涉及在有需要的患者中治疗肾病的方法,其中所述患者在任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂治疗。本发明还涉及在有需要的患者中治疗高血钾症的方法,其中所述患者患有CKD、T2DM或HTN并且在任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂治疗。所述方法可包括向所述患者施用有效量的钾结合剂以降低所述患者的血压和/或增强或稳定所述患者的肾功能。

发明背景

[0004] 正常的肾功能对钾稳态的维持至关重要。肾脏维持钾稳态的能力取决于几个因素,包括醛固酮正常生成、钠递送到远侧肾单位和皮质集合管内充分的钠钾交换 (Palmer, B.F., N.Engl. J. Med. 2004, 351:585-92)。在这些因素中,醛固酮生成和作用受肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS),控制血压、血量和心血管功能的调节组分的要素严密控制。因此为限制醛固酮生成和功能设计的RAAS抑制是对高血压、糖尿病、慢性肾病和心力衰竭的重要治疗策略。几项研究已经证明了血管紧张素受体阻断剂 (ARB) 例如氯沙坦或厄贝沙坦的肾保护作用 (Brenner, B.M. 等, N.Engl. J. Med. 2001, 345:861-869; de Zeeuw, D. 等 Kidney Intl. 2004, 65:2309-2320; Miao, Y. 等, Diabetologia 2010; Lewis, E.J. 等, N.Engl. J. Med. 2001, 345:851-860; Atkins, R.C. 等, Am. J. Kidney Dis. 2005, 45:281-287), 而使用对RAAS的双重阻滞,向血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI) 或ARB疗法添加醛固酮拮抗剂 (安体舒通或依普利酮) 的研究经证实在心力衰竭或心肌梗塞后患者中实质上减少了心血管终点 (Pitt, B. 等, N.Engl. J. Med. 1999, 341:709-717; Pitt, B., Molecular & Cellular Endocrinol. 2004, 217:53-58; Zannad, F. 等, European J. Heart Failure 2010)。

[0005] 尽管已证实RAAS抑制剂的临床效益,但药物的基本作用模式扰乱了肾小管中的钠钾交换。因此,钾潴留可促成定义为血清钾值 $>5.0\text{mEq/L}$ 的高血钾症。这在由慢性肾病和常见共病例如高血压、糖尿病和心力衰竭引起肾功能减退的患者中尤其成问题。在这种情况下,RAAS抑制和肾功能减退的组合可使初生正钾平衡恶化并引发高钾血事件。RAAS抑制剂剂量的停止或减少是对服用RAAS抑制剂,显示出血清钾水平异常升高的患者而言是常见干预,血清钾水平异常升高使患者失去RAAS抑制剂效益。因此,需要控制患者的血压并治疗高血钾症。

发明概述

[0007] 本发明的一方面是一种在有需要的患者中治疗高血压的方法。所述方法包括施用

将有需要的患者的血清钾控制在正常范围内的有效量的药剂。所述方法包括施用在两天治疗时间内将有需要的患者的血清钾控制在正常范围内的有效量的药剂,并且尤其长期用药,且进一步地经至少1个月,更特别地至少3个月,优选至少6个月且更优选至少9个月这样长期用药。更具体地,所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂,例如呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0008] 本发明的另一方面是一种在有需要的患者中治疗高血压的方法,所述方法包括向患有高血钾症或蛋白尿症的患者施用有效量的钾结合剂。当所述钾结合剂为聚合物时,所述聚合物包含脂肪族交联阳离子交换聚合物和占所述聚合物的5摩尔%至15摩尔%的交联剂。

[0009] 本发明的再一方面是一种在有需要的患者中治疗高血压的方法,所述方法包括向患有高血钾症或蛋白尿症的患者施用有效量的钾结合剂。当所述钾结合剂为聚合物时,所述聚合物包含除聚苯乙烯阳离子交换聚合物外的交联阳离子交换聚合物且包含5摩尔%至12摩尔%的交联剂。

[0010] 另一方面是一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血压的方法。所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗并且所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以将所述患者的血清钾水平控制在正常范围内。

[0011] 再一方面是一种在有需要的心力衰竭患者中治疗高血压的方法。所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗并且所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以将所述患者的血清钾水平控制在正常范围内。

[0012] 又一方面是一种在有需要的2型糖尿病患者中治疗高血压的方法。所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗并且所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以将所述患者的血清钾水平控制在正常范围内。

[0013] 再一方面是一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与用钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)治疗之前的患者的血清肌酐水平相比降低患者的血清肌酐水平来增强或稳定患者的肾功能。

[0014] 本发明的另一方面是一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加终末期肾病的进展时间来增强或稳定患者的肾功能。

[0015] 再一方面是一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯

共聚物)以通过与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加存活率来增强或稳定患者的肾功能。

[0016] 又一方面是一种在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与用钾结合剂治疗之前的患者的eGFR相比增大或稳定估计肾小球滤过率(eGFR)来增强或稳定患者的肾功能。

[0017] 另一方面是一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与用钾结合剂治疗之前的患者的血清肌酐水平相比降低患者的血清肌酐水平来增强或稳定患者的肾功能。

[0018] 再一方面是一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加终末期肾病的进展时间来增强或稳定患者的肾功能。

[0019] 又一方面是一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比增加存活率来增强或稳定患者的肾功能。

[0020] 另一方面是一种在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂(例如,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)以通过与用钾结合剂治疗之前的患者的eGFR相比增大或稳定估计肾小球滤过率(eGFR)来增强或稳定患者的肾功能。

[0021] 其它目的和特征将部分将显而易见并且部分将在下文指出。

附图简述

[0023] 图1为已经用实施例2中所述方案治疗6个月且具有任何白蛋白肌酐比(ACR), $ACR \geq 30$ 和 $ACR > 300$ 且估计肾小球滤过率(eGFR)为 $15-44\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的患者的中心实验室血清钾浓度(mEq/L)相对于治疗时间的图。

[0024] 图2为已经用实施例2中所述方案治疗6个月且具有任何白蛋白肌酐比(ACR), $ACR \geq 30$ 和 $ACR > 300$ 且估计肾小球滤过率(eGFR)为 $15-44\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的患者的收缩压(SBP)(mmHg)相对于治疗时间的图。

[0025] 图3为已经用实施例2中所述方案治疗6个月且具有任何白蛋白肌酐比(ACR), $ACR \geq 30$ 和 $ACR > 300$ 且估计肾小球滤过率(eGFR)为 $15-44\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 的患者的舒张压(DBP)(mmHg)相对于治疗时间的图。

[0026] 图4为已经用实施例2中所述方案治疗6个月且具有任何白蛋白肌酐比(ACR), ACR ≥ 30 和ACR >300 且估计肾小球滤过率(eGFR)为15-44mL/min/1.73m²的患者的尿ACR(mg/g)相对于治疗时间的图。

[0027] 图5为已经用实施例2中所述方案治疗6个月且具有任何白蛋白肌酐比(ACR), ACR ≥ 30 和ACR >300 且估计肾小球滤过率(eGFR)为15-44mL/min/1.73m²的患者的eGFR(mL/min/1.73m²)相对于治疗时间的图。

[0028] 图6为具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期(run-in period)进行试验,如实施例2所述治疗12个月的一组患者的eGFR相对于治疗时间的图。对于图6-9,提供在基线(BL)、1个月(M1)、2个月(M2)、6个月(M6)和12个月(M12)的数据。

[0029] 图7为具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期进行试验,如实施例2所述治疗12个月的一组患者的血清钾相对于治疗时间的图。

[0030] 图8为具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期进行试验,如实施例2所述治疗12个月的一组患者的尿ACR相对于治疗时间的图。

[0031] 图9为具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期进行试验,如实施例2所述治疗12个月的一组患者的收缩压和舒张压相对于治疗时间的图。

[0032] 优选实施方案描述

[0033] 可慢性或急性呈现的高血钾症可导致几种医疗并发症,包括危及生命的心律失常和猝死。高血钾症通常定义为血清钾水平或血液中的钾高于5.0毫当量/升(mEq/L)。在独立研究中发现血清钾水平高于或等于5.5mEq/L,我们将其定义为中度至重度高血钾症的患者的死亡率在24h内增加10倍。高血钾症最常在慢性肾病或CKD患者中出现,其中患者肾脏分泌钾的能力已经受损。血清钾水平的正常范围为约3.8mEq/L至5.0mEq/L。

[0034] 钾结合剂可从胃肠道将钾去除并降低血清钾水平且治疗高血钾症。具体而言,钾结合聚合物可从胃肠道将钾去除并降低血清钾水平(美国专利第7,566,799号)。各项研究证实,血清钾水平升高使醛固酮水平升高而血清钾水平降低使醛固酮水平降低(T.Himathongkam等,J.Clin.Endocrinol.Metab.1975,41(1):153-159)。这些研究已经证实,血清钾水平的小量升高或降低可引起醛固酮水平的较大变化。另外,其它研究证实钾摄取量增加可降低血压(He,F.J.等,Hypertension 2005,45:571-574)。现已发现,并且在临床上观察到,患者血清钾水平降低也使血压降低。考虑到钾结合聚合物的主要预期效益是降低血清钾,这项发现出乎意料。在有肾损害、高血钾症和高血压的患者中,鉴于这些患者有发病率和死亡率增加的重大风险,使用钾结合聚合物降低钾和血压有益。在患有高血压,无此类共病的患者中,降低血压也有益。

[0035] 钾结合剂可以是结合钾的试剂。一类钾结合剂为钾结合聚合物。各种钾结合聚合物均可用于本文所述方法中,包括交联阳离子交换聚合物。钾结合剂也可沸石,例如硅酸铝或锆酸铝分子筛。

[0036] 用于本文所述方法的交联阳离子交换聚合物呈大体球形颗粒形式。如本文所使用,术语“大体”意为平均纵横比约1.0至约2.0的大致圆形颗粒。纵横比是颗粒最大线性尺寸与颗粒最小线性尺寸之比。纵横比可易于由本领域的普通技术人员测定。该定义包括按照定义纵横比为1.0的球形颗粒。

[0037] 所述颗粒可具有约1.0、1.2、1.4、1.6、1.8或2.0的平均纵横比。当在其中视野为颗

粒直径的至少2倍的放大倍数下观察时,颗粒可为圆形或椭圆形。

[0038] 交联阳离子交换聚合物颗粒的平均直径为约20 μm 至约200 μm 。特定范围是交联阳离子交换颗粒的平均直径为约20 μm 至约200 μm ,约20 μm 至约150 μm ,或约20 μm 至约125 μm 的范围。其它范围包括约35 μm 至约150 μm ,约35 μm 至约125 μm ,或约50 μm 至约125 μm 。可使用本领域技术人员已知的技术测定粒度,包括平均直径、分布等。例如,美国药典(USP) <429>公开了测定粒度的方法。

[0039] 各种交联阳离子交换聚合物颗粒也具有小于约4体积%的直径小于约10 μm 的颗粒;特别地,小于约2体积%的直径小于约10 μm 的颗粒;更特别地,小于约1体积%的直径小于约10 μm 的颗粒;甚至更特别地,小于约0.5体积%的直径小于约10 μm 的颗粒。在其它情况下,特定范围为小于约4体积%的直径小于约20 μm 的颗粒;小于约2体积%的直径小于约20 μm 的颗粒;小于约1体积%的直径小于约20 μm 的颗粒;小于约0.5体积%的直径小于约20 μm 的颗粒;小于约2体积%的直径小于约30 μm 的颗粒;小于约1体积%的直径小于约30 μm 的颗粒;小于约1体积%的直径小于约30 μm 的颗粒;小于约1体积%的直径小于约40 μm 的颗粒;或小于约0.5体积%的直径小于约40 μm 的颗粒。

[0040] 交联阳离子交换聚合物可具有其中不超过约5体积%的所述颗粒的直径小于约30 μm (即, $D(0.05) < 30\mu\text{m}$), 不超过约5体积%的所述颗粒的直径大于约250 μm (即, $D(0.05) > 250\mu\text{m}$), 和至少约50体积%的所述颗粒的直径在约70至约150 μm 范围内的粒度分布。

[0041] 可以将交联阳离子交换聚合物的颗粒分布描述为跨度。将颗粒分布的跨度定义为 $(D(0.9) - D(0.1)) / D(0.5)$, 其中 $D(0.9)$ 是其中90%的颗粒的直径低于该值的值, $D(0.1)$ 是其中10%的颗粒的直径低于该值的值, 并且 $D(0.5)$ 是其中50%的颗粒的直径高于该值而50%的颗粒的直径低于该值的值, 所述值通过激光衍射法测得。颗粒分布的跨度通常为约0.5至约1, 约0.5至约0.95, 约0.5至约0.90, 或约0.5至约0.85。可使用可从GEA Niro获得的Niro法No.A8d (2005年9月修订), 使用Malvern Mastersizer测量粒度分布。

[0042] 交联阳离子交换聚合物可能具有的另一种理想特性是在水合和沉积时粘度为约10,000Pa $\cdot$ s至约1,000,000Pa $\cdot$ s, 约10,000Pa $\cdot$ s至约800,000Pa $\cdot$ s, 约10,000Pa $\cdot$ s至约600,000Pa $\cdot$ s, 约10,000Pa $\cdot$ s至约500,000Pa $\cdot$ s, 约10,000Pa $\cdot$ s至约250,000Pa $\cdot$ s, 或约10,000Pa $\cdot$ s至约150,000Pa $\cdot$ s, 约30,000Pa $\cdot$ s至约1,000,000Pa $\cdot$ s, 约30,000Pa $\cdot$ s至约500,000Pa $\cdot$ s, 或约30,000Pa $\cdot$ s至约150,000Pa $\cdot$ s, 所述粘度在0.01sec⁻¹的剪切速率下测得。使用通过使聚合物与稍过量的模拟肠液充分混合 (按照USP<26>), 使混合物在37 $^{\circ}\text{C}$ 下沉积3天, 并且从沉积湿聚合物轻轻倒出游离液体制备的湿聚合物测量该粘度。可使用Bohlin VOR流变仪 (可从Malvern Instruments Ltd., Malvern, U.K. 获得) 或等效物, 采用平行板几何形状 (上板直径15mm, 下板直径30mm, 板间间隙1mm) 在维持在37 $^{\circ}\text{C}$ 的温度下来测定该湿聚合物的稳态剪切粘度。

[0043] 交联阳离子交换聚合物可能还具有约150Pa至约4000Pa、约150Pa至约3000Pa、约150Pa至约2500Pa、约150Pa至约1500Pa、约150Pa至约1000Pa、约150Pa至约750Pa或约150Pa至约500Pa、约200Pa至约4000Pa、约200Pa至约2500Pa、约200Pa至约1000Pa或约200Pa至约750Pa的水合和沉积屈服应力。可使用Reologica STRESSTECH流变仪 (可从Reologica Instruments AB, Lund, Sweden获得) 或本领域中技术人员已知的等效方式进行动态应力扫描测量 (即, 屈服应力)。这种流变仪还具有平行板几何形状 (上板直径15mm, 下板直径30mm,

板间间隙1mm)并且温度维持在37℃下。当剪切应力从1Pa增加到 10^4 Pa时可使用1Hz的固定频率和双积分周期。

[0044] 用于本文所述方法的交联阳离子交换聚合物在呈干粉形式时还具有理想压缩性和堆积密度。呈干燥形式的一些交联阳离子交换聚合物颗粒具有约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.82\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.84\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.86\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.5\text{g}/\text{cm}^3$ 、约 $0.8\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 或约 $0.86\text{g}/\text{cm}^3$ 至约 $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 的堆积密度。堆积密度会影响需要向患者施用的交联阳离子交换聚合物的体积。例如,堆积密度较高意味着较小体积将提供相同克数的交联阳离子交换聚合物。由于体积较小,这种较小体积通过使患者感到其正服用较小的量,从而可提高患者依从性。

[0045] 呈干燥形式的交联阳离子交换聚合物颗粒组成的粉末的压缩指数为约3至约15、约3至约14、约3至约13、约3至约12、约3至约11、约5至约15、约5至约13或约5至约11。将压缩指数定义为 $100 \times (\text{TD} - \text{BD}) / \text{TD}$,其中BD和TD分别为堆积密度和振实密度。下面在实施例3中描述了测量堆积密度和振实密度的程序。另外,粉末形式的阳离子交换聚合物比通常用于治疗高血钾症的聚合物更易于沉淀为其最小体积。这使得堆积密度和振实密度(在振实固定数量的次数之后测量的粉末密度)之间的差异为堆积密度的约3%至约14%、约3%至约13%、约3%至约12%、约3%至约11%、约3%至约10%、约5%至约14%、约5%至约12%或约5%至约10%。

[0046] 通常,呈颗粒形式的钾结合聚合物不从胃肠道被吸收。术语“未被吸收”及其语法等同体并非意欲表示全部量的施用聚合物均未被吸收。预计一定量的聚合物可吸收。特别地,约90%或更多的聚合物未被吸收,更特别地约95%或更多未被吸收,更特别地约97%或更多未被吸收,并且最特别地约98%或更多聚合物未被吸收。

[0047] 代表胃肠道的生理等渗缓冲液中钾结合聚合物的溶胀比通常为约1至约7,特别地为约1至约5,更特别地为约1至约3,并且更具体地,为约1至约2.5。

[0048] 交联阳离子交换聚合物的溶胀比可小于5,小于约4,小于约3,小于约2.5,或小于约2。如本文所使用,“溶胀比”指在水环境中平衡时,1g其它非溶剂化交联聚合物吸收的溶剂克数。当对指定聚合物进行一次以上溶胀测量时,取测量平均值为溶胀比。也可通过其它非溶剂化交联聚合物吸收溶剂后的增重百分比计算聚合物溶胀。例如,溶胀比1对应于100%聚合物溶胀。

[0049] 具有有利表面形态的交联阳离子交换聚合物呈具有大体光滑表面的大体球形颗粒形式。大体光滑表面是其中在几个不同表面特征处和在几个不同颗粒上随机测定的表面特征的从峰到谷的平均距离小于约 $2\mu\text{m}$ 、小于约 $1\mu\text{m}$ 或小于约 $0.5\mu\text{m}$ 的表面。通常,表面特征的峰谷之间的平均距离小于约 $1\mu\text{m}$ 。

[0050] 可使用几种技术,包括测量粗糙度的技术,测量表面形态。粗糙度是对表面纹理的度量。其通过实际表面与其理想形式的垂向偏差来量化。如果这些偏差大,则表面粗糙;如果偏差小,则表面光滑。通常将粗糙度视为所测表面的高频率、短波长的组成。例如,可使用接触或非接触法测量粗糙度。接触法包括将测量用触针拖拽过表面;这些仪器包括表面光度仪和原子力显微镜(AFM)。非接触法包括干涉量度法、共聚焦显微镜术、电容和电子显微镜术。在1997年D.Brune、R.Hellborg、H.J.Whitlow、O.Hunderi、Wiley-VCH编辑的Surface Characterization中,第4章:L.Mattson的Surface Roughness and Microtopography,更

加详细地描述了这些方法。

[0051] 对于三维测量,探针被控制在表面上的二维区域上进行扫描。两个方向上的数据点间的间距可不同。这样,可获得表面的侧视图并且可测量表面的浮凸。

[0052] 可按许多方式控制表面粗糙度。例如,确定将三种方法用于制备具有更加光滑的表面的聚(α -氟代丙烯酸酯)颗粒。第一种方法是包括溶剂,其为单体和聚合产物的可接受溶剂。第二种方法是通过盐析过程减少有机相在水相中的溶剂化。第三种方法是增加起始氟丙烯酸酯单体的疏水性。

[0053] 高血钾症长期治疗的给药方案可增加患者依从性,特别是对于按克数服用的交联阳离子交换聚合物而言。本发明还涉及通过用直链多元醇稳定的钾结合剂来从有需要的哺乳动物长期除钾的方法,特别是长期治疗高血钾症的方法,所述钾结合剂为交联脂肪族羧酸聚合物并且优选为此类聚合物的盐,其中所述聚合物呈大体球形颗粒形式。

[0054] 因此,本发明涉及在有需要的患者中治疗高血压或高血钾症或肾病的方法,所述方法包括向患者施用有效量的钾结合剂。具体而言,本发明涉及在有需要的患者中治疗高血压和高血钾症的方法。具体而言,本发明还涉及在有需要的患者中治疗肾病和高血钾症的方法。

[0055] 在本文所述方法中,钾结合剂可为呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0056] 治疗高血压或肾病的方法可包括长期施用钾结合剂。钾结合剂在患者中表现出长期耐受性、长期安全性和/或长期功效。在12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52周或更多周数的治疗期观察到长期耐受性、长期安全性和长期功效。治疗期也可2年、3年、4年、5年或更长。特别地,可向患者每日施用钾结合剂8周以上或每日施用一年以上。

[0057] 具体而言,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物在患者中表现出长期耐受性、长期安全性和/或长期功效。在12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52周或更多周数的治疗期观察到长期耐受性、长期安全性和长期功效。治疗期也可2年、3年、4年、5年或更长。特别地,可向患者每日施用呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物达8周以上或每日施用达一年以上。

[0058] 治疗高血压和高血钾症的所述方法也可使患者的收缩压与用钾结合剂治疗之前的患者的收缩压相比降低5、6、7、8mmHg,和/或使患者的舒张压与用钾结合剂治疗之前的患者的舒张压相比降低2、3、4、5、6mmHg。

[0059] 治疗高血压和高血钾症的所述方法也可使患者的收缩压与用钾结合剂治疗之前的患者的收缩压相比降低9、10、11、12、13、14、15、16、17mmHg或更多,和/或使患者的舒张压与用钾结合剂治疗之前的患者的舒张压相比降低7、8、9、10、11、12、13mmHg或更多。

[0060] 治疗高血压和高血钾症的所述方法也可使患者的收缩压与用钾结合剂治疗之前的患者的收缩压相比降低至少6、7、8、9、10、11、12%或更多百分比,和/或使患者的舒张压与用钾结合剂治疗之前的患者的舒张压相比降低至少8、9、10、11、12、13、14、15或更多百分比。

[0061] 可向用钾结合剂治疗之前收缩压高于130mmHg或范围从130至220mmHg、135至200mmHg、140至200mmHg、145至200mmHg或150至180mmHg的患者施用钾结合剂。

[0062] 可向用钾结合剂治疗之前收缩压高于143mmHg或范围从143至200mmHg或143至

180mmHg的患者施用钾结合剂。

[0063] 在历经用钾结合剂治疗的周期的至少90%后,患者的收缩压维持在130、135或140mmHg以下。在历经用钾结合剂治疗的周期的至少90%后,患者的舒张压维持在80、85或90mmHg以下。

[0064] 治疗高血压的方法可包括向需要高血压治疗的心力衰竭患者、2型糖尿病患者和/或慢性肾病患者施用有效量的钾结合剂,所述患者在任选地用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。

[0065] 可向患有慢性肾病、心力衰竭、2型糖尿病或其组合的患者施用治疗高血压的方法。

[0066] 可向未用醛固酮拮抗剂治疗的患者施用钾结合剂。特别地,所述患者未用安体舒通治疗。

[0067] 治疗高血压的方法可包括向没有引起高血压的另一种病状,例如2型糖尿病、慢性肾病、慢性心力衰竭或其组合的患者施用钾结合剂。特别地,患者无2型糖尿病,或患者无慢性肾病(CKD)。

[0068] 治疗高血压的方法可包括向无II类或III类心力衰竭(HF)的患者施用钾结合剂。

[0069] 治疗高血压的方法还可包括向未用心力衰竭疗法治疗的患者施用钾结合剂,所述心力衰竭疗法可为血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β 阻断剂(BB)或其组合。

[0070] 接受本发明治疗方法的患者不需要用包含利尿剂、钙通道阻断剂、 α 阻断剂、神经系统抑制剂、血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、 β 阻断剂(BB)或其组合的抗高血压剂来治疗。

[0071] 可向血压正常的患者施用本发明治疗高血压的方法。血压正常的患者的血清钾水平为3.5-5.0mEq/L。

[0072] 本发明涉及在有需要的慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法,所述患者任选地用有效量肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法通常包括向所述患者施用有效量的钾结合聚合物以增加或稳定患者的肾功能。

[0073] 本发明涉及在有需要的患者中治疗慢性肾病的方法,所述患者任选地用有效量肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗。所述方法通常包括向所述患者施用有效量的钾结合聚合物以增加或稳定患者的肾功能。

[0074] 在治疗肾病的方法中,存在若干种方式,其中所述方法例如通过与用钾结合剂治疗之前的患者的血清肌酐水平相比,降低患者的血清肌酐水平;与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比,增加终末期肾病的进展时间;与任选地用RAAS试剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比,增加存活率;和/或与用钾结合剂治疗之前的患者的eGFR相比,增加或稳定估计肾小球滤过率(eGFR),可表现出患者肾功能增强或稳定。

[0075] 对于所有这些治疗方法,包括治疗高血压、高血钾症、慢性肾病、终末期肾病等的方法而言,钾结合剂可为钾结合聚合物。

[0076] 对于本文所述的治疗方法而言,钾结合聚合物可为交联阳离子交换聚合物。

[0077] 对于本文所述的治疗方法而言,钾结合聚合物可为脂肪族交联阳离子交换聚合

物。

[0078] 对于本文所述的治疗方法而言,钾结合聚合物可为呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0079] 对于本文所述的治疗方法而言,钾结合剂可为硅酸锆或锆酸锆分子筛。

[0080] 对于本文所述的治疗方法而言,钾结合剂可为 $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ 。

[0081] 如实施例2中所详述,在有3/4期慢性肾病 (CKD) 的2型糖尿病 (T2DM) 患者中进行的II期临床研究是有益的。所有患者用RAAS抑制剂治疗,并且约40%的患者还有心力衰竭 (HF)。并且,终点测量在不同时间点从基线的变化。试验为8周、开放标签、随机、剂量范围研究,以测定呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的最佳起始剂量。另外,研究含44周长期安全性延长组成,以便收集将支持长期使用呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的1年安全性数据。具有4.3-5.0mEq/L的正常血清 K^+ 水平的患者加入导入期,在此期间根据需要其接受最大标记剂量的氯沙坦和/或附加安体舒通。在基线时血清 K^+ 水平 $>5.0\text{mEq/L}$ 的患者未经导入期就进入研究(图6-9中示出了来自这些患者中的一些的数据)。为治疗高血钾症(血清 $\text{K}^+>5.0\text{mEq/L}$),根据国家肾脏基金会肾脏病预后质量倡议指南11 (KDOQI, 2004) 关于ACEI/ARB剂量变更的高血钾症和血清钾分界点的定义,选择两个钾层组(层组1=血清 $\text{K}^+>5.0-5.5\text{mEq/L}$;层组2=血清 $\text{K}^+>5.5-<6.0\text{mEq/L}$)。

[0082] 该II期研究总共登记了治疗平均持续时间为9.5个月的306名受试者。所有受试者均完成试验,266名受试者8周完成,226名受试者6周完成而197名受试者一年完成。

[0083] 进行几项关键观察。查看临时数据,在基线时统计显著量的182名患者的白蛋白肌酐比 (ACR) $\geq 30\text{mg/g}$,其它患者的 $\text{ACR}>300\text{mg/g}$ 且估计肾小球滤过率 (eGFR) 为 $15-44\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 。如图1所示,对于所有这些患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均 5.27mEq/L 降到平均 4.57mEq/L 。对于 $\text{ACR}\geq 30\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均 5.28mEq/L 降到平均 4.60mEq/L 。对于 $\text{ACR}>300\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均 5.35mEq/L 降到平均 4.65mEq/L 。对于eGFR为 $15-44\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均 5.33mEq/L 降到平均 4.59mEq/L 。

[0084] 如图2所示,对于所有这些患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均137;对于 $\text{ACR}\geq 30\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均138;对于 $\text{ACR}>300\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均137;并且对于eGFR为 $15-44\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均152降到平均135。

[0085] 如图3所示,对于所有这些患者而言,在24周时患者的舒张压从基线的平均83降到平均74;对于 $\text{ACR}\geq 30\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的舒张压从基线的平均84降到平均74;对于 $\text{ACR}>300\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的舒张压从基线的平均86降到平均73;并且对于eGFR为 $15-44\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的舒张压从基线的平均82降到平均73。

[0086] 如图4所示,分别对于所有组和每个组的患者而言(例如, $\text{ACR}\geq 30\text{mg/g}$, $\text{ACR}>300\text{mg/g}$,eGFR为 $15-44\text{mL/min}/1.73\text{m}^2$),在24周治疗期后ACR未显著变化。

[0087] 如图5所示,对于eGFR为15-44mL/min/1.73m²的患者而言,在24周时患者的eGFR从基线的平均32mL/min/1.73m²增加到平均38mL/min/1.73m²。对于这些患者而言eGFR的这种增加具有统计显著性。

[0088] 如上所述,图6-9示出了来自具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期进行试验的某一组患者的数据。如图6所示,正如在这些患者中预料的那样,基线时这些患者的eGFR平均值为46mL/min/1.73m²随时间推移未下降。更多数据表明,在一个亚组的患者中,eGFR似乎在一年时增大。如图7所示,在12个月时这些患者的血清钾水平平均值从基线的5.3mEq/L明显降低到正常范围(降到4.6mEq/L)。如图8所示,这些患者在基线的尿ACR平均值为853mg/g,与患者在任何时间点的尿ACR平均值无明显不同。如图9所示,这些患者的收缩压平均值从157mmHg降到134mmHg而这些患者的舒张压平均值从85mmHg降到77mmHg。

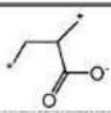
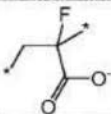
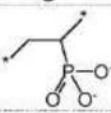
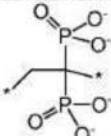
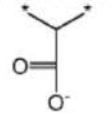
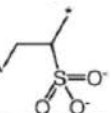
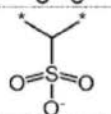
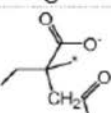
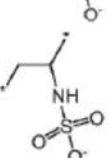
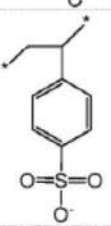
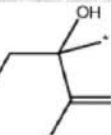
[0089] 可从研究结果进行另外的观察。第一,起始血清钾是决定呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的功效的因素。对304名受试者进行的8周治疗起始期的期中分析显示了血清钾从基线到第8周的平均下降量,在受试者中血清钾上层组(层组2:血清K⁺>5.5至<6.0mEq/L)的平均下降量大致为受试者中血清钾下层组(层组1:血清K⁺>5.0至5.5mEq/L)的两倍(分别为-0.90mEq/L与-0.47mEq/L)。在治疗第一周内观察到这种基线效应。第二,基础的RAAS抑制剂治疗似乎不影响呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的功效。第三,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的功效似乎与共病无关。

[0090] 钾结合聚合物可为源自至少一种交联剂和至少一种单体的交联阳离子交换聚合物,所述单体含有呈其质子化或离子化形式的酸基,例如磺酸基、硫酸基、羧酸基、膦酸基、磷酸基或胺磺酰基或其组合。一般而言,用于本发明的聚合物的酸基的离子化分数在结肠的生理pH(例如,约pH 6.5)下高于约75%并且体内钾结合容量高于约0.6mEq/g,更特别地高于约0.8mEq/g并且甚至更特别地高于约1.0mEq/g。通常,酸基的离子化在结肠的生理pH(例如,约pH 6.5)下高于约80%,更特别地高于约90%,并且最特别地为约100%。

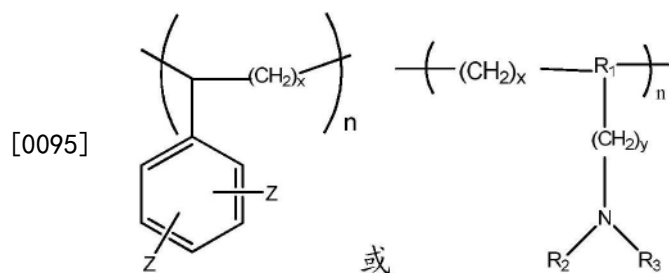
[0091] 所述含酸聚合物可含有一种以上类型的酸基。在其它情况下,所述含酸聚合物以其基本上无水或盐的形式施用并且当与生理性流体接触时产生离子化形式。表1示出了这些钾结合聚合物的代表性结构单元,其中键末端的星号表示键与另一结构单元或交联单元相连。

[0092] 表1:阳离子交换结构单元的实例-结构和理论结合容量

[0093]

	摩尔质量 /电荷	理论容量	在 pH 3 下 可滴定 H 的分数	在 pH 6 下可 滴定 H 的分数	在 pH 3 下的 预期容量	在 pH 6 下的 预期容量
	71	14.1	0.05	.35	0.70	4.93
	87	11.49	0.2	0.95	2.3	10.92
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35
	125	8	1	1	8	8
	183	5.5	1	1	5.46	5.46
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89

[0094] 其它适合的阳离子交换聚合物含具有以下结构的重复单元：



[0096] 其中 R_1 为键或氮, R_2 为氢或Z, R_3 为Z或 $-\text{CH}(Z)_2$,每个Z独立地为 SO_3H 或 PO_3H , x 为2或3,并且 y 为0或1, n 为约50或更大,更特别地 n 为约100或更多,甚至更特别地 n 为约200或更大,并且最特别地 n 为约500或更大。

[0097] 可由分别用磺化剂例如三氧化硫/胺加合物或磷酸化试剂例如 P_2O_5 处理的胺聚合物或单体前体获得胺磺酰基(即当 $Z=\text{SO}_3\text{H}$ 时)或磷酸胺基(即当 $Z=\text{PO}_3\text{H}$ 时)聚合物。通常,在约6至约7的pH下,磷酸基的酸性质子可与阳离子,如钠或钾交换。

[0098] 适合的磷酸酯单体包括磷酸乙烯酯、乙烯基-1,1-双磷酸酯以及磷酸羧酸酯、寡聚(亚甲基磷酸酯)和羟基乙烷-1,1-二磷酸的乙烯衍生物。这些单体的合成方法在本领域众所周知。

[0099] 使如上所述含酸基的阳离子交换结构单元和重复单元交联,形成本发明的交联阳离子交换聚合物。代表性交联单体包括表2所示交联单体。

[0100] 表2:交联剂缩写及结构

缩写	化学名称	结构	分子量
X-V-1	乙烯基双丙烯酰胺		168.2

X-V-2	N,N'-(乙烷-1,2-二基)双(3-(N-乙烯基甲酰胺)丙酰胺)		310.36
X-V-3	N,N'-(丙烷-1,3-二基)二乙烯磺胺		254.33
X-V-4	N,N'-双(乙烯基磺酰基乙酰基)乙二胺		324.38
X-V-5	1,3-双(乙烯基磺酰基) 2-丙醇		240.3
X-V-6	乙烯基砜		118.15
[0102]			
X-V-7	N,N'-亚甲基双丙烯酰胺		154.17
ECH	表氯醇		92.52
DVB	二乙烯基苯		130.2
ODE	1,7-辛二烯		110.2
HDE	1,5-己二烯		82.15

[0103] 可由本领域的技术人员根据聚合物颗粒的所需物理性质选择重复单元与交联剂的比率。例如,根据本领域中技术人员的一般性理解,当交联增加时,溶胀比通常降低,溶胀比可用于测定交联的量。

[0104] 按添加到聚合反应中的单体和交联剂的总重量计,聚合反应混合物中交联剂的量可在3重量%-15重量%的范围内,更具体地在5重量%-15重量%的范围内并且甚至更具体地在8重量%-12重量%的范围内。交联剂可包括表2中交联剂的一种或其混合物。

[0105] 交联阳离子交换聚合物还可包括pKa降低基团,优选位于酸基附近,优选在酸基的 α 或 β 位置的吸电子取代基。吸电子基团的优选位置与酸基的 α 碳原子相连。通常,吸电子取代基为羟基、醚基、酯基、酸基或卤原子。更优选地,吸电子取代基为卤原子。最优选地,吸电子基团为氟并且与酸基的 α 碳原子相连。酸基为羧酸、膦酸、磷酸或其组合。

[0106] 其它特别优选的聚合物由 α -氟代丙烯酸、二氟马来酸或其酸酐聚合产生。用于本文的单体包括 α -氟代丙烯酸酯和二氟马来酸,最优选 α -氟代丙烯酸酯。这种单体可由多种途径制备,见例如,Gassen等,J.Fluorine Chemistry,55,(1991)149-162,KF Pittman,C.U.,M.Ueda等(1980)Macromolecules 13(5):1031-1036。通过氧化含氟芳香族化合物

(Bogachev等,Zhurnal Organisheskoi Khimii,1986,22(12),2578-83或氟化呋喃衍生物(见美国专利5,112,993)制备二氟马来酸。EP 415214中给出了 α -氟代丙烯酸酯的合成模式。

[0107] 另外,钾结合聚合物可以是呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。特别地,呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物呈盐形式。盐形式包含钠、钙、镁、铵或其组合;优选地,盐形式包含钙盐形式。

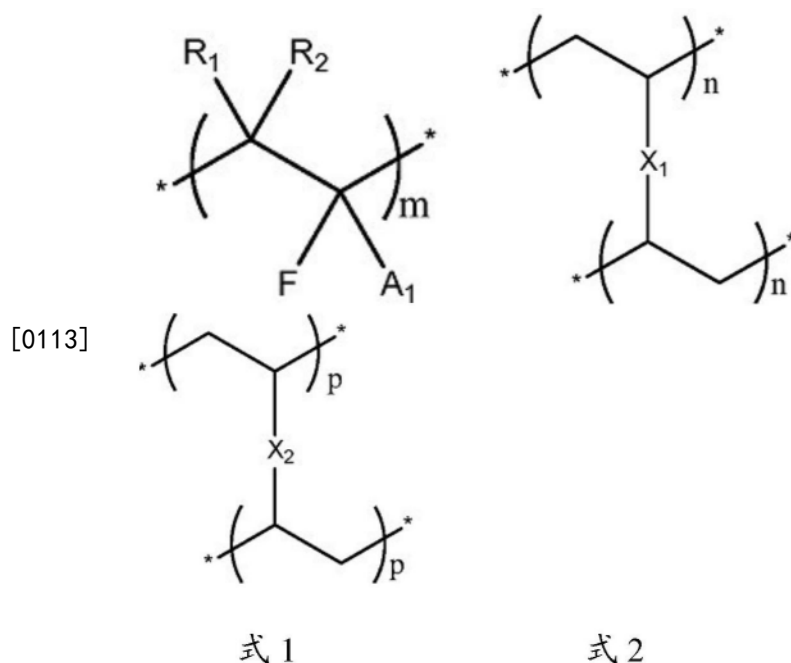
[0108] 另外,可用直链多元醇来稳定呈盐形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。特别地,按组合物的总重量计,可用10重量%至约40重量%的直链多元醇稳定呈盐形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0109] 按有效稳定聚合物盐的量,向含钾结合聚合物(例如,呈盐形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物)的组合物中添加直链多元醇,并且通常按组合物的总重量计,约10重量%至约40重量%的直链多元醇。

[0110] 直链多元醇优选为直链糖(即,直链糖醇)。直链糖醇优选地选自D-(+)拉伯糖醇、赤藻糖醇、甘油、麦芽糖醇、D-甘露糖醇、核糖醇、D-山梨糖醇、木糖醇、苏糖醇、半乳糖醇、益寿糖、艾杜糖醇、乳糖醇及其组合,更优选地选自D-(+)拉伯糖醇、赤藻糖醇、甘油、麦芽糖醇、D-甘露糖醇、核糖醇、D-山梨糖醇、木糖醇及其组合,并且最优选地选自木糖醇、山梨糖醇及其组合。

[0111] 优选地,按组合物的总重量计,所述药物组合物包含约15重量%至约35重量%的稳定多元醇。在相同温度和储存时间下,与不含稳定多元醇的其它相同组合物相比,该直链多元醇浓度可足以减少储存时氟离子从阳离子交换聚合物的释放。

[0112] 另外,钾结合聚合物可为包含具有如以下结构表示的式1、2和3的单元 of 交联阳离子交换聚合物:



[0114] 其中 R_1 和 R_2 独立地选自氢、烷基、环烷基或芳基; A_1 为呈其盐或酸形式的羧酸基、膦酸基或磷酸基; X_1 为亚芳基; X_2 为亚烷基、醚部分或酰胺部分,根据添加到聚合混合物中的单体和交联剂的比率计算, m 在约85至约93摩尔%的范围内, n 在约1至约10摩尔%的范围内,

并且p在约1至约10摩尔%的范围内。

[0115] 当 X_2 为醚部分时,醚部分可为 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ 或 $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$,其中d和e独立地为1至5的整数。

[0116] 优选地,d为1至2的整数,e为1-3的整数。

[0117] 当 X_2 为酰胺部分时,酰胺部分可为 $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$,其中p为1至8的整数。优选地,p为4-6的整数。

[0118] 与式2相对应的单元可源自具有式 $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ 的双官能交联单体,其中 X_1 与关于式2定义的相同。

[0119] 与式3相对应的单元可源自具有式 $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ 的双官能交联单体,其中 X_2 与关于式3定义的相同。

[0120] 关于式1, R_1 和 R_2 为氢而 A_1 为羧酸。

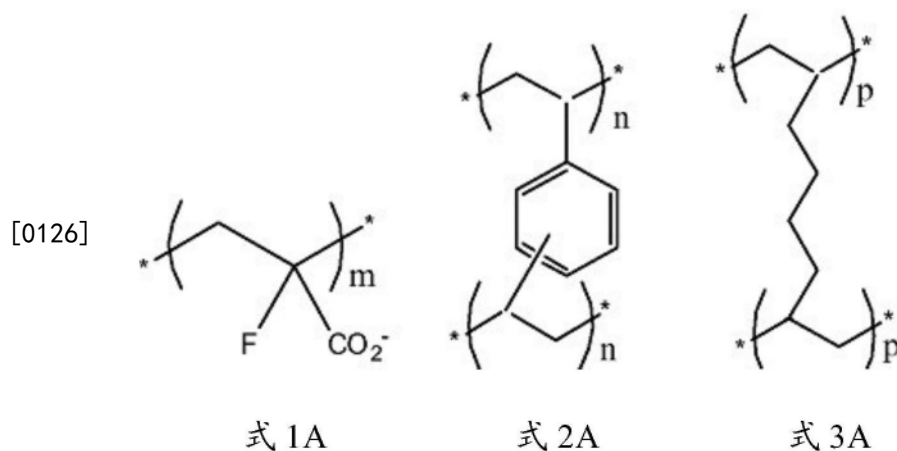
[0121] 关于式2, X_1 为任选经取代的亚苯基,并且优选为亚苯基。

[0122] 关于式3, X_2 为任选经取代的亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基;更具体地, X_2 为亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基或亚己基;并且优选地, X_2 为亚丁基。具体地, R_1 和 R_2 为氢, A_1 为羧酸, X_1 为亚苯基并且 X_2 为亚丁基。

[0123] 通常,三元共聚物的式1、2和3结构单元具有特定比率,例如,其中按聚合物中式1、2和3结构单元的总重量计,根据聚合反应中所用式11、22和33的单体计算,与式1相对应的结构单元构成至少约80重量%,特别地至少约85重量%,并且更特别地至少约90重量%或约80重量%至约95重量%,约85重量%至约95重量%,约85重量%至约93重量%,或约88重量%至约92重量%,并且与式2相对应的结构单元和与式3相对应的结构单元的重量比为约4:1至约1:4,或为约1:1。

[0124] 另外,按式1、2和3结构单元的总数量计,结构单元的比率在表示为聚合物中式1结构单元的摩尔分数时,为至少约0.87或为约0.87至约0.94,或为约0.9至约0.92,并且式2结构单元与式3结构单元的摩尔比为约0.2:1至约7:1,为约0.2:1至约3.5:1,为约0.5:1至约1.3:1,为约0.8至约0.9,或为约0.85:1;同样使用聚合反应中所用式11、22和33的单体的量进行这些计算。无需计算转化率。

[0125] 在一些方面,交联阳离子交换聚合物包含与式1A、2A和3A相对应的单元,其中式1A、2A和3A与以下结构相对应。



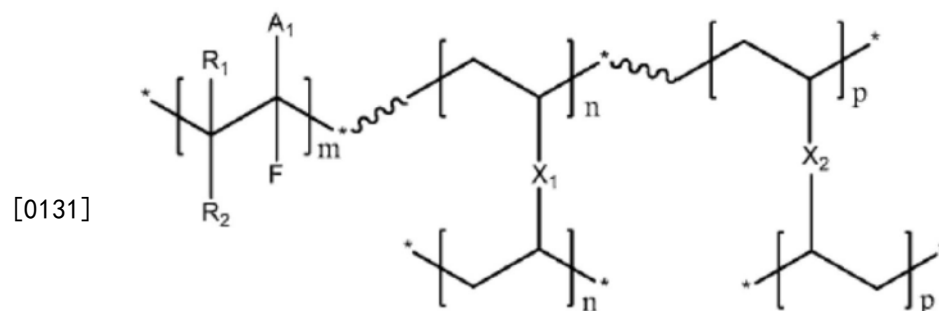
[0127] 式1或1A中,羧酸可呈酸形式(即,被氢平衡),呈盐形式(即,被抗衡离子平衡,例如

Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^{+} 、 NH_4^{+} 等)或呈酯形式(即,被烷基例如甲基平衡)。优选地,羧酸呈盐形式并且与 Ca^{2+} 抗衡离子平衡。

[0128] 当交联阳离子交换形式的羧酸与二价抗衡离子平衡时,两个羧酸基可与一个二价阳离子缔合。

[0129] 本文所述的聚合物通常为无规聚合物,其中未预定式1、2或3(衍生自式11、22或33的单体)或1A、2A或3A(衍生自式11A、22A或33A的单体)的结构单元的确切顺序。

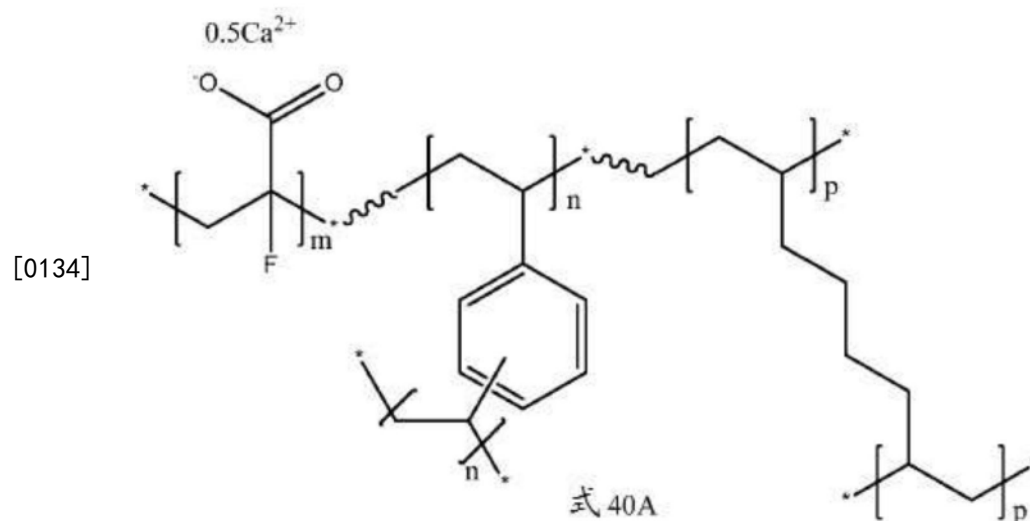
[0130] 水解后衍生自式11、22或33的单体的阳离子交换聚合物可具有如下结构:



式 40

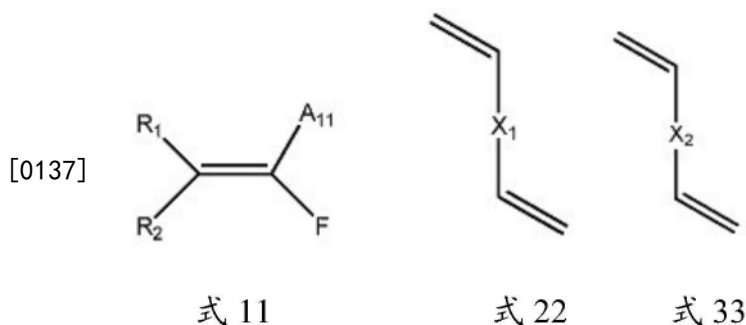
[0132] 其中 R_1 、 R_2 、 A_1 、 X_1 和 X_2 与关于式1、2和3所定义的相同并且根据添加到聚合混合物中的单体和交联剂的比率计算, m 在约85至约93摩尔%的范围内, n 在约1至约10摩尔%的范围内,并且 p 在约1至约10摩尔%的范围内。包括式40的聚合物结构中的波浪键以表示结构单元相互的无规连接,其中式1结构单元可与另一式1结构单元、式2结构单元或式3结构单元连接;式2和式3结构单元具有相同范围的连接可能性。

[0133] 使用本文所述的聚合工艺,用式11A、22A和33A的单体,在水解和钙离子交换后,得到具有下面所示总体结构的聚合物:



[0135] 其中根据添加到聚合混合物中的单体和交联剂的比率计算, m 在约85至约93摩尔%的范围内, n 在约1至约10摩尔%的范围内,并且 p 在约1至约10摩尔%的范围内。包括式40A的聚合物结构中的波浪键以表示结构单元相互的无规连接,其中式1A结构单元可与另一式1A结构单元、式2A结构单元或式3A结构单元连接;式2A和式3A结构单元具有相同范围的连接可能性。

[0136] 交联阳离子交换聚合物通常为经受聚合条件的聚合混合物的反应产物。聚合混合物还含有未化学并入聚合物的组分。交联阳离子交换聚合物通常包含氟基和为3种不同单体单元的聚合产物的酸基,其中一个单体包含氟基和酸基,另一单体为双官能亚芳基单体而第三个单体为双官能亚烷基、含醚或酰胺的单体。更具体地,交联阳离子交换聚合物可为包含式11、22、33单体的聚合混合物的反应产物。式11的单体、式22的单体和式33的单体具有通式:

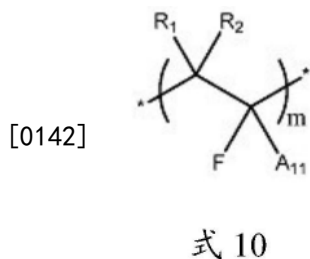


[0138] R_1 和 R_2 与关于式1定义的相同, X_1 与关于式2定义的相同, X_2 与关于式3定义的相同,并且 A_{11} 为任选受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基。

[0139] 优选地, A_{11} 为受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基。

[0140] 聚合混合物通常还包含聚合引发剂。

[0141] 包含式11、22、33的聚合混合物的反应产物包含具有受保护的酸基并且包含与式10相对应的单元和与式2和3相对应的单元的聚合物。具有受保护的酸基的聚合物产物可水解形成具有未受保护的酸基并且包含与式1、2和3相对应的单元的聚合物。与式10相对应的结构单元具有结构:



[0143] R_1 、 R_2 和 A_{11} 与关于式11定义的相同并且 m 与关于式1定义的相同。

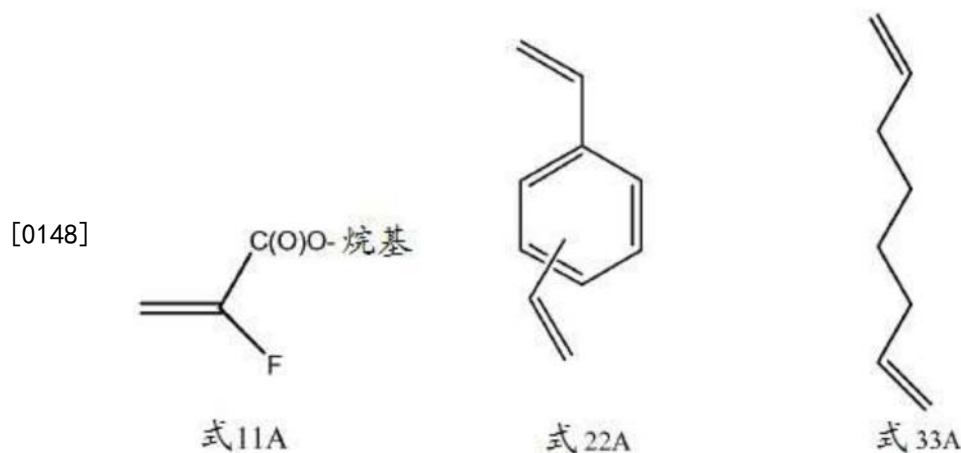
[0144] 在本发明的任何方法中,其中所述交联阳离子交换聚合物为单体聚合混合物的反应产物, A_{11} 可为受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基。聚合反应中形成的聚合物含受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基。可向聚合反应中形成的聚合物添加水解剂以水解这些受保护的基团,将其转化为羧酸基、膦酸基或磷酸基,或可使用本领域众所周知的其它去保护方法。优选使水解聚合物进行离子交换以获得供治疗用的优选聚合物盐。

[0145] 通常,按与式11、22和33相对应的单体的总重量计,聚合反应混合物包含至少约85重量%或约80重量%至约95重量%与式11相对应的单体;并且混合物的与式22相对应的单体和与式33相对应的单体的重量比为约4:1至约1:4、约2:1至1:2,或约1:1。

[0146] 按与式11、22和33相对应的单体的摩尔数计,聚合反应混合物可包含摩尔分数至少约0.87或约0.87至约0.94的与式11相对应的单体,并且混合物的与式22相对应的单体和与式33相对应的单体的摩尔比为约0.2:1至约7:1、约0.2:1至约3.5:1、约0.5:1至约1.3:1、

约0.8至约0.9,或约0.85:1。

[0147] 特定交联阳离子交换聚合物为与式11A相对应的单体、与式22A相对应的单体、与式33A相对应的单体和聚合引发剂的反应产物。与式11A、22A和33A相对应的单体具有结构:



[0149] 其中烷基优选地选自甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、仲戊基或叔戊基。最优选地,烷基为甲基或叔丁基。-O-烷基部分保护羧基部分免于在聚合反应期间与其它反应性部分反应并且可通过水解或下面更加详细地描述的其它去保护方法去除。

[0150] 另外,按式11A、22A和33A的单体的总重量计,反应混合物含有至少约80重量%,特别地至少约85重量%并且更特别地至少约90重量%或约80重量%至约95重量%、约85重量%至约95重量%、约85重量%至约93重量%或约88重量%至约92重量%的与式11A相对应的单体,并且与式22A相对应的单体和与式33A相对应的单体的重量比为约4:1至约1:4或约1:1。另外,按式11A、22A和33A的单体的总摩尔数计,反应混合物可具有摩尔分数为至少约0.87或约0.87至约0.94的式11A单体并且混合物的式22A单体与式33A单体的摩尔比为约0.2:1至约7:1、约0.2:1至约3.5:1、约0.5:1至约1.3:1、约0.8至约0.9,或约0.85:1。

[0151] 通常,按与式11A、22A和33A相对应的单体的总重量计,反应混合物含有约80重量%至约95重量%的与式11A相对应的单体。另外,与式22A相对应的单体和与式33A相对应的单体的重量比为约4:1至约1:4或约1:1。另外,按式11A、22A和33A的单体的总摩尔数计,反应混合物可具有摩尔分数为约0.9至约0.92的式11A单体。同样,混合物的式22A单体与式33A单体的摩尔比为约0.2:1至约7:1、约0.2:1至约3.5:1、约0.5:1至约1.3:1、约0.8至约0.9,或约0.85:1。

[0152] 采用被引发的聚合反应,其中在聚合反应混合物中使用聚合引发剂以帮助引发聚合反应。在悬浮聚合反应中制备聚(氟代丙烯酸甲酯)或(聚MeFA)或本发明的任何其它交联阳离子交换聚合物时,就聚合物颗粒稳定性、聚合物颗粒收率和聚合物颗粒形状而言,自由基引发剂的性质对悬浮液的质量起作用。使用水不溶性自由基引发剂,例如过氧化月桂酰,可产生高收率的聚合物颗粒。不受任何特定理论约束,据信水不溶性自由基引发剂主要在含式11、22和33的单体的分散相中引发聚合。此类反应方案提供了聚合物颗粒,而不是本体聚合物凝胶。因此,所述工艺使用水溶性低于0.1g/L,特别是低于0.01g/L的自由基引发剂。聚氟代丙烯酸甲酯颗粒可用低水溶性自由基引发剂在水相中存在盐如氯化钠的情况下产生。

[0153] 聚合引发剂可选自多种类别的引发剂。例如,热暴露时生成聚合物引发基团的引发剂包括过氧化物、过硫酸盐或偶氮类引发剂(例如,2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈)、过氧化月桂酰(LP0)、叔丁基过氧化氢、2,2'-偶氮双(2-甲基丙酸二甲酯)、2,2'-偶氮双[2-甲基-N-(2-羟乙基丙酰胺)]、2,2'-偶氮双[2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷]、(2,2''-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)、偶氮双异丁腈(AIBN)或其组合。另一类聚合物引发基团是由氧化还原反应生成的基团,例如过硫酸盐和胺。基团也可通过将某些引发剂暴露于紫外光或暴露于空气中生成。

[0154] 对于在聚合混合物中含有并非有意并入聚合物的附加组分的聚合反应而言,此类附加组分通常包含表面活性剂、溶剂、盐、缓冲液、水相聚合引发剂和/或本领域中技术人员已知的其它组分。

[0155] 以悬浮模式进行聚合时,在水相中可能含附加组分,而在有机相中可能含单体和引发剂。存在水相时,水相可能由水、表面活性剂、稳定剂、缓冲液、盐和聚合引发剂组成。

[0156] 表面活性剂可选自阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表面活性剂、两性表面活性剂、两性离子表面活性剂或其组合。阴离子表面活性剂通常基于硫酸盐、磺酸盐或羧酸盐阴离子。这些表面活性剂包括十二烷基硫酸钠(SDS)、十二烷基硫酸铵、其它烷基硫酸盐、月桂醇醚硫酸钠(或月桂基乙醚硫酸钠(SLES))、N-十二烷基肌氨酸钠盐、月桂基二甲基氧化胺(LDAO)、乙基三甲基溴化铵(CTAB)、二(2-乙基己基)磺基琥珀酸钠盐、烷基苯磺酸盐、肥皂、脂肪酸盐或其组合。

[0157] 例如,阳离子表面活性剂含有季铵盐阳离子。这些表面活性剂为十六烷基三甲基溴化铵(CTAB或十六烷基三甲基溴化铵)、氯化十六烷吡啶(CPC)、聚乙氧基化牛脂胺(POEA)、杀藻胺(BAC)、苄索氯铵(BZT)或其组合。

[0158] 两性离子或两性表面活性剂包括十二烷基甜菜碱、月桂基二甲基氧化胺、椰油酰胺丙基甜菜碱、可可两性甘氨酸盐或其组合。

[0159] 非离子表面活性剂包括烷基聚(氧化乙烯)、聚(氧化乙烯)和聚(氧化丙烯)的共聚物(商业上称为聚羟亚烃或泊洛沙胺)、烷基多葡萄糖苷(包括辛基葡萄糖苷、癸基麦芽糖苷)脂肪醇、鲸蜡醇、油醇、椰子酰胺MEA、椰子酰胺DEA或其组合。其它药学上可接受的表面活性剂在本领域众所周知并且在McCutcheon的Emulsifiers and Detergents, N.American Edition(2007)中有描述。

[0160] 聚合反应稳定剂可选自有机聚合物和无机微粒稳定剂。实例包括聚乙烯醇-共-乙酸乙烯酯及其一系列水解产物、聚乙酸乙烯酯、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸盐、纤维素醚、天然树胶或其组合。

[0161] 缓冲液可选自例如,4-2-羟乙基-1-哌嗪乙烷磺酸、2-{[三(羟甲基)甲基]氨基}乙烷磺酸、3-(N-吗啉)丙磺酸、哌嗪-N,N'-二(2-乙烷磺酸)、磷酸氢二钠七水合物、磷酸二氢钠一水合物或其组合。

[0162] 聚合反应盐可选自氯化钾、氯化钙、溴化钾、溴化钠、碳酸氢钠、过硫酸铵或其组合。

[0163] 正如本领域所知可使用聚合抑制剂并且选自1,1,3-三(2-甲基-4-羟基-5-叔丁基苯基)丁烷、1,3,5-三甲基-2,4,6-三(3,5-二-叔丁基-4-羟苄基)苯、1-氮杂-3,7-二氧杂双环[3.3.0]辛烷-5-甲醇、2,2'-亚乙基-双(4,6-二-叔丁基苯酚)、2,2'-亚乙基双(4,6-二-叔丁基苯基)氟亚磷酸酯、2,2'-亚甲基双(6-叔丁基-4-乙基苯酚)、2,2'-亚甲基双(6-叔丁

基-4-甲基苯酚)、2,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯酚、2,6-二-叔丁基-4-(二甲氨基甲基)苯酚、2-庚酮肟、3,3',5,5'-四甲基联苯基-4,4'-二醇、3,9-二(2,4-二异丙苯氧基)-2,4,8,10-四氧杂-3,9-二磷杂螺[5.5]十一烷、4,4-二甲基噁唑烷、4-甲基-2-戊酮肟、5-乙基-1-氮杂-3,7-二氧杂双环[3.3.0]辛烷辛烷、6,6'-二羟基-5,5'-二甲氧基-[1,1'-二苯基]-3,3'-二甲醛、3,3'-硫代二丙酸双十八醇酯、3,3'-硫代二丙酸二(十四烷醇)酯、3,3'-硫代二丙酸二(十三烷基)酯、3-(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)丙酸十八烷基酯、四(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)丙酸]羟基氢化肉桂酸季戊四醇酯、聚(1,2-二氢-2,2,4-三甲基喹啉)、D-异抗坏血酸钠一水合物、四(2,4-二-叔丁基苯基)-4,4'-联苯基二亚磷酸酯、三(3,5-二-叔丁基-4-羟基苯基)异氰脲酸酯、三(4-叔丁基-3-羟基-2,6-二甲基苯基)异氰脲酸酯、亚硝酸钠或其组合。

[0164] 通常,使聚合混合物经受聚合条件。正如本文已经讨论那样,虽然优选悬浮聚合,但是也可在本体、溶液或乳液聚合工艺中制备本发明的聚合物。根据本发明的公开内容,此类工艺的详情在本领域中普通技术人员的技术范围内。聚合条件通常包括聚合反应温度、压力、混合和反应器几何形状、聚合混合物的添加顺序和速率等。

[0165] 聚合温度通常在约50至100℃范围内。聚合压力通常在大气压力下运行,但是可在高压(例如130PSI氮气)下运行。聚合取决于聚合规模和所用设备,并且在本领域中普通技术人员的技术范围内。在以引用的方式并入本文的美国申请公布第2005/0220752号中描述了各种 α -氟代丙烯酸酯聚合物和这些聚合物的合成。

[0166] 如本文连同实例更加详细描述那样,可在聚合悬浮聚合反应中,通过制备有机相和水相合成交联阳离子交换聚合物。有机相通常含有式11的单体、式22的单体、式33的单体和聚合引发剂。水相含有悬浮稳定剂、水溶性盐、水和任选缓冲液。然后合并有机相和水相并且在氮气下搅拌。通常加热混合物约2.5至约3.5h到约60℃至约80℃,在引发聚合后使其上升到95℃,然后冷却至室温。冷却之后,去除水相。向混合物中加水,搅拌混合物,并过滤所生成的固体。用水、醇或醇/水混合物洗涤固体。

[0167] 如上所述,聚合悬浮稳定剂,例如聚乙烯醇,用于防止聚合过程中颗粒聚结。另外,已经观察到在水相中加氯化钠减少了聚结和颗粒聚集。适合该目的其它盐包括在水相中可溶的盐。按约0.1重量%至约10重量%,特别地约2重量%至约5重量%并且甚至更特别地约3重量%至约4重量%的浓度添加水溶性盐。

[0168] 优选地,制备2-氟代丙烯酸甲酯(90重量%)、1,7-辛二烯(5重量%)和二乙烯基苯(5重量%)的有机相并且添加0.5重量%的过氧化月桂酰以引发聚合反应。另外,制备水、聚乙烯醇、磷酸盐、氯化钠和亚硝酸钠的水相。在氮气下并且在保持温度低于约30℃的同时,将水相和有机相混合在一起。一经完全混合,就边不断搅拌边逐渐加热反应混合物。引发聚合反应之后,使反应混合物的温度上升到约95℃。一旦聚合反应完全,就将反应混合物冷却至室温并去除水相。在向混合物中加水后,可通过过滤分离固体。所生成的产物为交联(2-氟代丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物。

[0169] 如本文所讨论,聚合后,产物可水解或另外用本领域中已知的方法去保护。为了水解具有酯基的聚合物以形成具有羧酸基的聚合物,优选地,用强碱(例如,NaOH、KOH、Mg(OH)₂或Ca(OH)₂)水解聚合物以去除烷基(例如,甲基)并形成羧酸盐。根据水解混合物的pH,形成(2-氟代丙烯酸)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物的质子形式。可选地,可用强酸

(例如,HC1)水解聚合物以形成羧酸盐。优选地,在约30°C至约100°C的温度下用过量氢氧化钠水溶液水解(2-氟代丙烯酸)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物以产生(2-氟代丙烯酸钠)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物。通常,水解反应进行约15-25h。水解后,过滤固体并用水和/或醇洗涤。

[0170] 水解反应或其它去保护步骤中形成的聚合物盐的阳离子取决于该步骤中所用的碱。例如,用氢氧化钠作为碱时,形成聚合物的钠盐。通过使钠盐与过量的含水金属盐接触可使这种钠离子与另一种阳离子交换以产生所需聚合物盐的不溶性固体。所需离子交换后,用醇和/或水洗涤产物并且直接干燥或在用变性醇脱水处理后干燥;优选地,用水洗涤产物并直接干燥。例如,通过用将钠替换为钙的溶液洗涤,例如使用氯化钙、醋酸钙、乳酸葡萄糖酸钙或其组合洗涤,将阳离子交换聚合物的钠盐转化为钙盐。并且,更具体地,为将钠离子交换为钙离子,使(2-氟代丙烯酸钠)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物与过量氯化钙水溶液接触以产生交联(2-氟代丙烯酸钙)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物的不溶性固体。如果水解混合物的pH足够低,则形成(2-氟代丙烯酸)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯三元共聚物的质子形式。

[0171] 使用这种悬浮聚合工艺,以高收率分离出交联聚MeFA聚合物,通常高于约85%,更特别地高于约90%。并且甚至更特别地高于约93%。第二步(即,水解)的收率优选地以100%存在,从而提供水解后高于约85%,更特别地高于约90%。并且甚至更特别地高于约93%的总体收率。

[0172] 为了向组合物中添加直链多元醇,则用多元醇(例如,山梨糖醇)水溶液将聚合物的盐调成浆料,通常按聚合物重量计,浆料含过量的多元醇。进行该步骤可减少组合物中的无机氟化物。将浆料维持在本领域中技术人员已知的条件下,例如至少3h并且维持在环境温度和压力下。然后过滤出固体并干燥至所需水分含量。

[0173] 高血压、高血钾症和慢性肾病的治疗方法可使用多个治疗期,包括1、2、4、6、8、12、16、20、24、28、32、36、40、44、48、52周或更多周数的治疗期。治疗期也可2年、3年、4年、5年或更长。

[0174] 使用本发明的方法为患者治疗高血钾症或慢性肾病时,患者的估计肾小球滤过率(eGFR)可为约15mL/min/1.73m²至约44mL/min/1.73m²。

[0175] 治疗高血钾症的方法、在有慢性肾病、2型糖尿病、心力衰竭或其组合的患者中治疗高血压的方法及本发明的治疗慢性肾病的方法可产生几种改善,例如与用钾结合剂治疗之前的患者的血清钾水平相比,治疗48h或更长后患者的血清钾水平降低;与用钾结合剂治疗之前的患者的eGFR相比,治疗2、3、4、5、6个月或更长后患者的eGFR增大;与用钾结合剂治疗之前的患者的尿ACR相比,治疗2、3、4、5、6个月或更长后患者的尿白蛋白:肌酐比(ACR)降低;与用钾结合剂治疗之前的患者的收缩压和舒张压相比,治疗1、2、3、4、5、6、7天或更长后患者的收缩压和舒张压降低;与用钾结合剂治疗之前的患者的血清醛固酮水平相比,治疗6、12、24、48、72h或更长后患者的血清醛固酮水平降低,或其组合。

[0176] 对于血清钾水平、eGFR、血压和ACR的变化,应理解即使在描述所述方法,涉及施用呈盐或酸形式的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物时,钾结合剂也可本文为所述的任一种试剂。

[0177] 在正任选用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)试剂治疗的有需要的

慢性肾病患者中治疗高血钾症的方法包括向患者施用有效量的钾结合剂并观察到 (i) 与用钾结合剂治疗之前的患者的血清肌酐水平相比, 患者的血清肌酐水平降低, (ii) 与任选用 RAAS 剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比, 终末期肾病的进展时间增加, (iii) 与任选用 RAAS 剂治疗但未用钾结合剂治疗的慢性肾病患者相比, 存活率增加, 或 (iv) 与用钾结合剂治疗之前的患者的 eGFR 相比, 估计肾小球滤过率 (eGFR) 增大或稳定, 所有这些表明所述患者的肾功能增强或稳定。

[0178] 钾结合剂可为呈盐或酸形式的交联的 2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0179] 治疗高血钾症的方法、在有慢性肾病、2 型糖尿病、心力衰竭或其组合的患者中治疗高血压的方法及治疗慢性肾病的方法可导致与用钾结合剂治疗之前的患者的 eGFR 相比, 在用钾结合剂治疗后患者的 eGFR 增大至少 4、5、6 mL/min/1.73m² 或更多。

[0180] 在有需要的患者治疗高血压、高血钾症或慢性肾病时, 钾结合剂的有效量包含高达 60g 的最大日剂量。钾结合剂的有效量可为约 3g 至约 60g、约 5g 至约 60g、约 7g 至约 60g、约 10g 至约 60g、约 12g 至约 60g 或约 15g 至约 60g 的日剂量。

[0181] 钾结合剂的有效量可为约 3g 至约 40g、约 5g 至约 40g、约 10g 至约 40g 或约 15g 至约 40g 的日剂量。

[0182] 特别地, 钾结合剂的有效量可为约 18g 至约 60g 或约 18g 至约 40g 的日剂量。

[0183] 当钾结合剂为呈盐或酸形式的交联的 2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物时, 通过测定交联 2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物的盐形式加上钙抗衡离子的量, 计算按克数计的剂量。因此, 该剂量不包括施用给患者的粉末中可能含有的水和山梨糖醇。

[0184] 给药可每日一次、每日两次或每日三次, 然而, 优选每日一次或每日两次, 最优选每日一次。

[0185] 本发明的治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法还可包括向患者施用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂; 测定患者体内的血清钾水平; 并且根据血清钾水平, 如果高于或等于 5.1 mEq/L, 则增大随后向患者施用的钾结合剂的量。治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法还可包括其中钾结合剂的量每天增加 5g 或 10g 的步骤。

[0186] 本发明的治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法还可包括向患者施用有效量的肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 试剂; 测定患者体内的血清钾水平; 并且根据血清钾水平, 如果低于 4.0 mEq/L, 则减少随后向患者施用的钾结合剂的量。治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法还可包括其中钾结合剂的量每天减少 5g 或 10g 的步骤。

[0187] 本发明的治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法还可包括治疗蛋白尿症。

[0188] 另外, 治疗高血压、高血钾症、蛋白尿症或慢性肾病的方法可包括用有效量的 RAAS 试剂治疗患者, RAAS 试剂为血管紧张素转化酶 (ACE) 抑制剂、血管紧张素受体阻断剂 (ARB)、醛固酮拮抗剂 (AA)、醛固酮合酶抑制剂或其组合。特别地, 可用有效量的 RAAS 试剂治疗患者, RAAS 试剂为 ACE 抑制剂、ARB 或其组合。

[0189] 对于用有效量的 RAAS 试剂治疗患者的方法, RAAS 试剂的有效量包含最大日耐受剂量。

[0190] RAAS 试剂包含福辛普利 (fosinopril)、雷米普利 (ramipril)、卡托普利

(captopril)、赖诺普利(lisinopril)、群多普利(trandolapril)、莫西普利(moexipril)、喹那普利(quinapril)、依那普利(enalapril)、贝那普利(benazepril)、培哌普利(perindopril)、依普沙坦(eprosartan)、奥美沙坦(olmesartan)、氯沙坦(losartan)、替米沙坦(telmisartan)、缬沙坦(valsartan)、坎地沙坦(candesartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil)、安体舒通(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)或其组合。

[0191] 特定RAAS试剂的最大日耐受剂量为4mg/日(群多普利)、8mg/日(培哌普利)、20mg/日(雷米普利)、30mg/日(莫西普利)、32mg/日(坎地沙坦)、40mg/日(福辛普利、赖诺普利、依那普利、贝那普利、奥美沙坦)、80mg/日(喹那普利、替米沙坦、阿齐沙坦酯)、100mg/日(氯沙坦)、300mg/日(卡托普利、厄贝沙坦)、320mg/日(缬沙坦)、or 800mg/日(依普沙坦)。

[0192] 当RAAS试剂包含安体舒通时,最大日耐受剂量为200mg/日。

[0193] 当RAAS试剂包含依普利酮时,最大日耐受剂量为50mg/日。

[0194] 用本发明的治疗高血压、高血钾症或慢性肾病的方法治疗的患者可进一步用有效量的 β -肾上腺素能阻断剂治疗。 β -肾上腺素能阻断剂可包含倍他索洛尔(betaxolol)、比索洛尔(bisoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、美托洛尔(metoprolol)、奈比洛尔(nebivolol)、美托洛尔(metoprolol)、艾司洛尔(esmolol)、醋丁洛尔(acebutolol)、普萘洛尔(propranolol)、纳多洛尔(nadolol)、卡维地洛(carvedilol)、拉贝洛尔(labetalol)、索他洛尔(sotalol)、噻吗洛尔(timolol)、卡替洛尔(carteolol)、喷布洛尔(penbutolol)、吲哚洛尔(pindolol)或其组合。

[0195] 在上述所有方法中,钾结合剂可为呈盐或酸形式的交联的2-氟代丙烯酸酯-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0196] 如本文所使用的术语“治疗”包括实现治疗效益。用治疗效益意指根除、改善或预防治疗的潜在病症。例如,在高血钾症患者中,治疗效益包括根除或改善潜在高血钾症。同样,以根除、改善或预防与潜在病症相关的一种或多种生理症状实现治疗效益,以致尽管患者仍患有潜在病症,但在患者中观察到好转。例如,向经历高血钾症的患者施用钾结合聚合物不但在患者的血清钾水平降低时,而且在相对于伴随高血钾症的其它病症例如肾衰竭,在患者中观察到好转时提供了治疗效益。在一些治疗方案中,即使可能尚未作出高血钾症的诊断,也可向处于发展高血钾症风险的患者或向报告出高血钾症的一种或多种生理症状的患者施用本发明的交联阳离子交换聚合物或组合物。

[0197] 终末期肾病特征在于患者正在透析或经肾移植。

[0198] 蛋白尿症,也称为蛋白尿或尿白蛋白,是其中尿含有异常量的蛋白质的一种病状。白蛋白是血液中的主要蛋白质。蛋白质是所有身体部位,包括肌肉、骨、毛发和指甲的组成部件。血液中的蛋白质还执行许多重要功能。其保护身体免于感染,帮助血液凝集,并保持适量的流体在整个身体循环。

[0199] 当血液通过健康的肾脏时,其过滤出废产物并留下身体需要的物质,如白蛋白和其它蛋白质。大多数蛋白质太大而不能通过肾脏的过滤器进入尿液。然而,当称为肾小球的肾脏过滤器损坏时,来自血液的蛋白质可以渗入尿液中。

[0200] 蛋白尿症是慢性肾病(CKD)的病征,其可由糖尿病、高血压和在肾脏中引起炎症的疾病产生。为此,测试尿液中的白蛋白是每个人常规医疗评估的一部分。肾脏疾病有时称

为肾病。如果CKD进展,则当肾脏完全衰竭时,可导致终末期肾病(ESRD)。有ESRD的患者必须接受肾移植或称为透析的定期血液清洗治疗。

[0201] 用于本发明方法中的钾结合聚合物可作为含有有效量,即有效实现治疗或预防效益的量的钾结合聚合物和药学上可接受的载体的药物组合物施用。对特定应用有效的实际量将取决于患者(例如,年龄、体重等)、受治病状和施用途径。尤其根据本文的公开内容,有效量的测定完全在本领域中技术人员的能力范围之内。用于人的有效量将由动物模型测定。例如,可配制用于人的剂量以达到已经在动物中发现有效的胃肠浓度。

[0202] 本文所述的聚合物和组合物可用作食品和/或食品添加剂。可在食用前或在包装的同时将其加入食品中。

[0203] 可使用各种施用途径或方式向患者递送本文所述的聚合物或其药学上可接受的盐或组合物。最优的施用途径为口服、肠内或直肠。直肠施用途径为本领域的技术人员已知。肠内施用途径通常指直接施用到胃肠道一段,例如通过胃肠管或通过吻合口。最优的施用途径为口服。

[0204] 聚合物(或其药学上可接受的盐)本身可施用或呈药物组合物的形式施用,其中活性化合物与一种或多种药学上可接受的赋形剂掺和或混合。根据本发明使用的药物组合物可按常规方式使用一种或多种药学上可接受的赋形剂配制成分理学上可使用的制剂,所述赋形剂包括载体、稀释剂和有利于处理活性化合物的助剂。适当的组合物将取决于所选施用途径。

[0205] 对于口服施用,可通过将聚合物或组合物与本领域众所周知的药学上可接受的赋形剂合并,容易地配制本发明的聚合物和组合物。此类赋形剂使得本发明的组合物能够配制成片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、膏剂、混悬剂、糯米纸囊剂等,供要治疗的患者口服摄入。

[0206] 口服组合物不可有肠溶衣。

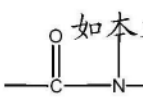
[0207] 口服用药物制剂可作为固体赋形剂获得,任选研磨所得混合物并且若需要,在添加适合助剂之后加工颗粒混合物,以获得片剂或糖衣丸核。具体而言,适合的赋形剂为填料例如糖,包括乳糖或蔗糖;纤维素制剂例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、白明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP);和本领域已知的各种调味剂。若需要,可添加崩解剂,例如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐例如海藻酸钠。

[0208] 活性成分(例如,聚合物)按重量计构成口服剂型的约20%以上,更特别地约40%以上,甚至更特别地约50%以上,并且最特别地约60%以上,其余部分包含适合的赋形剂。在含水和直链多元醇的组合物中,聚合物按重量计构成口服剂型的优选约20%以上,更特别地约40%以上,并且甚至更特别地约50%以上。

[0209] 本发明的聚合物可作为呈液体组合物形式的药物组合物提供。药物组合物可含分散于适合液体赋形剂中的聚合物。适合的液体赋形剂在本领域中已知;见,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences。

[0210] 除非另外指出,如本文单独地或作为另一基团的一部分描述的烷基是含1-20个碳原子且优选1-8个碳原子的任选经取代的直链饱和单价烃基,或含3-20个碳原子且优选3-8个碳原子的任选经取代的支链饱和单价烃基。未取代烷基的实例包括甲基、乙基、正丙基、

异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基等。

[0211] 如本文所使用的术语“酰胺部分”表示包括至少一个酰胺键(即, )的二价(即, 双官能)基团, 例如-C(O)-NR_A-R_C-NR_B-C(O)-, 其中R_A和R_B独立地为氢或烷基并且R_C为亚烷基。例如, 酰胺部分可为-C(O)-NH-(CH₂)_p-NH-C(O)-, 其中p为1至8的整数。

[0212] 如本文单独地或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”指任选经取代的单价芳香族烃基, 优选在环部分中含6-12个碳的单价单环或双环基团, 例如苯基、联苯基、萘基、经取代的苯基、经取代的联苯基或经取代的萘基。苯基和经取代的苯基是最优选的芳基。术语“芳基”还包括杂芳基。

[0213] 术语“羧酸基”、“羧酸”或“羧基”指单价基团-C(O)OH。根据pH条件, 所述单价基团可呈-C(O)O⁻Q⁺形式, 其中Q⁺为阳离子(例如, 钠), 或非常靠近的两个单价基团可与二价阳离子Q²⁺(例如, 钙、镁)键合, 或存在这些二价基团与-C(O)OH的组合。

[0214] 如本文所使用的术语“环烷基”任选地指一个环中含3-8个碳原子而在多环基团中含多达20个碳原子的任选经取代的环状饱和单价桥接或非桥接烃基。示例性的未取代环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、金刚烷基、降冰片基等。

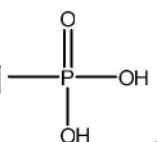
[0215] 用作前缀, 作为另一基团的一部分的术语“亚”指其中从基团的两个末端碳的每一个, 或如果所述基团为环状, 则从环中两个不同碳原子的每一个去除一个氢的二价基团。例如, 亚烷基指二价烷基例如亚甲基(-CH₂-)或乙烯基(-CH₂CH₂-), 并且亚芳基指二价芳基例如邻亚苯基、间亚苯基或对亚苯基。

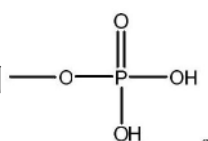
[0216] 如本文所使用的术语“醚部分”指包括至少一个醚键(即, -O-)的二价(即, 双官能)基团。例如, 如本文所定义的式3或33中, 醚部分可为-R_AOR_B-或-R_AOR_COR_B, 其中R_A、R_B和R_C独立地为亚烷基。

[0217] 如本文单独地或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基”指5-10个环原子的任选经取代的单价单环或双环芳族基团, 其中一个或多个, 优选1、2或3个环原子为独立选自N、O和S的杂原子, 而其余环原子为碳。示例性杂芳基部分包括苯并呋喃基、苯并[d]噻唑基、异喹啉基、喹啉基、噻唑基、咪唑基、噁唑基、喹啉基、呋喃基、噻唑基、吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、噁唑基、吡咯基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基等。

[0218] 如本文单独地或作为另一基团的一部分使用的术语“杂环”指4-8个环原子的饱和或不饱和单价单环基团, 其中一个或两个原子为独立选自N、O和S的杂原子, 而其余环原子为碳原子。另外, 杂环可与苯基或杂芳基环稠合, 条件是整个杂环不完全为芳香族。示例性杂环基团包括上述杂芳基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基等。

[0219] 如本文所述的术语“烃”描述只由碳和氢元素组成的化合物或基团。

[0220] 术语“磷酸基”或“磷酰基”指单价基团 。

[0221] 术语“磷酸基”或“磷酰基”指单价基团 。

[0222] 如本文单独地或作为另一基团的一部分使用的术语“受保护”指阻断在化合物受保护部分的反应,而在足够温和以免扰乱化合物的其它取代基的条件下易于去除的基团。例如,受保护的羧酸基- $C(O)OP_g$ 或受保护的磷酸基 $OP(O)(OH)OP_g$ 或受保护的膦酸基- $P(O)(OH)OP_g$ 各有一个与酸基的氧缔合的保护基 P_g ,其中 P_g 可为烷基(例如,甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基等)、苄基、硅烷基(例如,三甲基硅烷基(TMS)、三乙基硅烷基(TES)、三异丙基硅烷基(TIPS)、三苯基硅烷基(TPS)、叔丁基二甲基硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基硅烷基(TBDPS)等)。在“Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W.Greene和P.G.M.Wuts, John Wiley&Sons, 1999中可找到各种保护基及其合成。当术语“受保护”介绍一系列可能受保护的基团时,意图是术语适用于该组的每个成员。即,短语“受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基”应解释为“受保护的羧酸基、受保护的膦酸基或受保护的磷酸基”。同样,短语“任选受保护的羧酸基、膦酸基或磷酸基”应解释为“任选受保护的羧酸基、任选受保护的膦酸基或任选受保护的磷酸基”。

[0223] 如“经取代的芳基”、“经取代的烷基”等中的术语“经取代”意指在所讨论的基团(即,该术语后的烷基、芳基或其它基团)中,至少一个与碳原子结合的氢原子经一个或多个取代基取代,所述取代基例如羟基(-OH)、烷基硫代、膦基、酰胺基(-CON(R_A)(R_B))其中 R_A 和 R_B 独立地为氢、烷基或芳基)、氨基(-N(R_A)(R_B))其中 R_A 和 R_B 独立地为氢、烷基或芳基)、卤代基(氟代、氯代、溴代或碘代)、甲硅烷基、硝基(-NO₂)、醚基(-OR_A其中 R_A 为烷基或芳基)、酯基(-OC(O) R_A 其中 R_A 为烷基或芳基)、酮基(-C(O) R_A 其中 R_A 为烷基或芳基)、杂环基等。当术语“经取代”引出一系列可能的经取代的基团时,意味着该术语适用于该组的每个成员。即,短语“任选经取代的烷基或芳基”应解释为“任选经取代的烷基或任选经取代的芳基”。

[0224] 已对本发明进行了详细描述,显然修改和变化在不背离所附权利要求中所定义的本发明的范围的情况下可进行修改和改。

实施例

[0225] 提供下列非限制性实施例是为了进一步说明本发明。

[0226] 实施例1: 载山梨糖醇的交联(2-氟代丙烯酸钙)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物

[0227] 购买2-氟代丙烯酸甲酯(MeFA)并在使用之前真空蒸馏。从Aldrich购得二乙烯基苯(DVB)(工业级,80%,异构体混合物),并且按收到的原样使用。从商业来源购得1,7-辛二烯(ODE)、过氧化月桂酰(LPO)、聚乙烯醇(PVA)(通常分子量为85,000-146,000,87-89%水解)、氯化钠(NaCl)、磷酸氢二钠七水合物($Na_2HPO_4 \cdot 7H_2O$)和磷酸二氢钠一水合物($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$)并按收到的原样使用。

[0228] 在带适当搅拌和其它设备的适当大小的反应器中,通过混合2-氟代丙烯酸甲酯、1,7-辛二烯和二乙烯基苯来制备单体有机相的90:5:5重量比混合物。添加一半份数的过氧化月桂酰作为聚合反应的引发剂。由水、聚乙烯醇、磷酸盐、氯化钠和亚硝酸钠制备稳定水相。在大气压力下于氮气下,在保持温度低于30℃的同时将水相和单体相混合在一起。在不断搅拌的同时逐渐加热反应混合物。聚合反应一旦开始,就使反应混合物的温度上升到最高95℃。

[0229] 聚合反应完成之后,冷却反应混合物并去除水相。加水,搅拌混合物,并通过过滤分离固体物质。然后用水洗涤固体以得到交联(2-氟代丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二

烯共聚物。在90℃下用过量氢氧化钠水溶液水解(2-氟代丙烯酸甲酯)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物24h得到(2-氟代丙烯酸钠)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。水解后,过滤固体并用水洗涤。将(2-氟代丙烯酸钠)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物在室温下暴露于过量氯化钙水溶液以得到不溶性交联(2-氟代丙烯酸钙)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物。

[0230] 钙离子交换后,在环境温度下用25-30%w/w山梨糖醇水溶液将湿聚合物调成浆料以得到载山梨糖醇的聚合物。通过过滤去除过量山梨糖醇。在20-30℃下干燥所生成的聚合物,直至达到所需水分含量(10-25w/w/%)。这样提供了载山梨糖醇的交联(2-氟代丙烯酸钠)-二乙烯基苯-1,7-辛二烯共聚物(5016CaS)。

[0231] 实施例2:II期临床研究

[0232] 研究设计概述。研究有两个5016CaS治疗期:8周的治疗引发期,接着是另44周的长期维持期,这样允许用5016CaS治疗总计长达一年(即52周)。合格的非高血钾患者在持续期间开始1-4周的导入期(组群1和2)。合格的高血钾患者立即开始用5016CaS治疗(组群3)。第一次出现血清钾(K^+) >5.0 - <6.0 mEq/L时,根据基线血清钾将来自全部3个组群的合格患者分配到两个层组之一并且按范围从10至40g/日的随机分配起始剂量,接受5016CaS治疗。剂量按聚合物阴离子加上钙的量计(例如,按水和山梨糖醇自由基计)。聚合物阴离子加上钙的10g剂量相当于聚合物阴离子的8.4g剂量。每位患者研究持续时间长达62周(包括筛选和随访过程)并且研究群体约306名患者。研究变量包括血清钾、血压、估计GFR和ACR的变化。

[0233] 将合格患者分配到两个5016CaS治疗层组之一,其中层组1包括血清 K^+ >5.0 - 5.5 mEq/L的患者,在每个组群中这些患者按1:1:1比率随机接受10g/日、20g/日或30g/日5016CaS起始剂量。层组2包括血清 K^+ >5.5 - <6.0 mEq/L的患者,在每个组群中这些患者按1:1:1比率随机接受20g/日、30g/日或40g/日5016CaS起始剂量。

[0234] 患者在第1天的晚上按其指定剂量水平开始5016CaS治疗。他们继续服用氯沙坦100mg/d(有或无安体舒通25-50mg/d)或预先研究ACEI和/或ARB与安体舒通25-50mg/d(按照其组群1或2分配),以及任何其它方案允许的抗高血压疗法。组群3中的患者继续其预先研究ACEI和/或ARB。

[0235] 5016CaS施用剂量和途径。从第1天开始按等分剂量口服5016CaS每日两次,52周(仅晚上用药)。患者服用5016CaS每日两次,饮食规律(早餐和晚餐)。从第3天开始根据适当的滴度算法(治疗开始或长期保养)按需调节5016CaS剂量并且到51周就诊。最低允许剂量为0g/d(5016CaS未分散)并且最大剂量为60g/d。

[0236] 图1-5,通过下列患者亚型检查钾减少、血液控制、eGFR变化和蛋白尿变化:(1)尿液中有任意量的蛋白质的患者,(2)有微量蛋白尿的患者,(3)有大量蛋白尿的患者和(4)有4期慢性肾病(CKD)的患者。图1显示,这些患者类型全部经历血清钾减少。图2和3显示血压降低并且5016CaS在所有患者类型中降低血液同样有效。图4显示在任何患者类型中蛋白尿水平未明显升高,所以5016CaS有效地稳定了患者的蛋白质排泄量。图5显示在所有患者中肾功能似乎稳定,在有4期CKD的患者中肾功能有改善可能。

[0237] 182名患者完成研究方案,按照该实施例2进行分析。在基线时统计显著量的这些患者的白蛋白肌酐比率(ACR) ≥ 30 mg/g而其它患者的ACR >300 mg/g并且估计肾小球滤过率(eGFR)为15-44mL/min/ $1.73m^2$ 。对于所有这些患者而言,患者的血清钾浓度在24周时从基线的平均5.27mEq/L降到平均4.57mEq/L。对于ACR ≥ 30 mg/g的患者而言,在24周时患者的血

清钾浓度从基线的平均5.28mEq/L降到平均4.60mEq/L。对于 $ACR > 300\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均5.35mEq/L降到平均4.65mEq/L。对于 $eGFR$ 为 $15\text{--}44\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的血清钾浓度从基线的平均5.33mEq/L降到平均4.59mEq/L。

[0238] 对于 $eGFR$ 为 $15\text{--}44\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的 $eGFR$ 从基线的平均 32mL/min/1.73m^2 增加到平均 38mL/min/1.73m^2 。对于这些患者而言 $eGFR$ 的这种增加具有统计显著性。

[0239] 分别对于所有组和每个组的患者而言(例如, $ACR \geq 30\text{mg/g}$, $ACR > 300\text{mg/g}$, $eGFR$ 为 $15\text{--}44\text{mL/min/1.73m}^2$),在24周治疗期后 ACR 未显著变化。

[0240] 对于所有这些患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均137并且在24周时患者的舒张压从基线的平均83降到平均74。对于 $ACR \geq 30\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均138并且在24周时患者的舒张压从基线的平均84降到平均74。对于 $ACR > 300\text{mg/g}$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均154降到平均137并且在24周时患者的舒张压从基线的平均86降到平均73。对于 $eGFR$ 为 $15\text{--}44\text{mL/min/1.73m}^2$ 的患者而言,在24周时患者的收缩压从基线的平均152降到平均135并且在24周时患者的舒张压从基线的平均82降到平均73。

[0241] 图6-9呈现了来自具有预先存在的高血钾症,服用稳定剂量的RAAS抑制剂,未经导入期进行试验的某一组90名患者的一年数据。这些图显示肾功能(图6)和尿蛋白排泄量(图8)似乎稳定,血清钾(图7)和血压(图9)降低。分析这些患者12个月的数据时,平均 $eGFR$ 在基线(BL)时为 46mL/min/1.73m^2 ,在1个月(M1)时为 49mL/min/1.73m^2 ,在2个月(M2)时为 51mL/min/1.73m^2 ,在6个月(M6)时为 49mL/min/1.73m^2 并且在12个月(M12)时为 48mL/min/1.73m^2 (图6)。在12个月治疗期间这些患者的 $eGFR$ 无显著变化。这些患者还经历了血清钾水平显著降低。(图7)例如,平均血清钾水平在基线(BL)时为 5.3mEq/L ,在1个月(M1)时为 4.5mEq/L ,在2个月(M2)时为 4.5mEq/L ,在6个月(M6)时为 4.6mEq/L 并且在12个月(M12)时为 4.6mEq/L 。同样这些患者的平均尿 ACR 在基线(BL)时为 853mg/g ,在1个月(M1)时为 900mg/g ,在2个月(M2)时为 971mg/g ,在6个月(M6)时为 930mg/g 并且在12个月(M12)时为 802mg/g 。这些患者的平均收缩压在基线(BL)时为 157mmHg ,在1个月(M1)时为 138mmHg ,在2个月(M2)时为 139mmHg ,在6个月(M6)时为 138mmHg 并且在12个月(M12)时为 134mmHg 。平均舒张压在基线(BL)时为 85mmHg ,在1个月(M1)时为 74mmHg ,在2个月(M2)时为 73mmHg ,在6个月(M6)时为 73mmHg 并且在12个月(M12)时为 77mmHg 。

[0242] 表1中按层组给出了血清钾从基线到第4周或首次剂量滴定的平均变化,以先到者为准。为了与研究方案一致,对4周就诊之前未滴定的患者使用最新的血清钾非缺失测量(末次观测值结转法,即LOCF)。在两个层组的所有剂量组中5016CaS降低血清钾;p值表明减少量在统计上明显不等于零。两个层组的参考组是为III期研究选择的随机起始剂量。

[0243]

表 1. 在层组内通过随机起始剂量估计的中央血清 K⁺从基线到第 4 周或首次剂量滴定时的平均变化

第 4 周或首次滴定时	层组 1 局部血清 K ⁺ >5.0-5.5mEq/L			层组 2 局部血清 K ⁺ >5.5-<6.0mEq/L			总量 N=84
	10 g/d N=74	20 g/d N=73	30 g/d N=73	20 g/d N=26	30 g/d N=28	40 g/d N=30	
	总量 N=220						
从基线开始血清 K ⁺ (mEq/L)的变化							
n ^a	73	73	72	26	27	30	83
最小二乘均数±标准误差	-0.35 ± 0.066	-0.51 ± 0.066	-0.54 ± 0.066	-0.85 ± 0.136	-0.95 ± 0.132	-0.90 ± 0.127	-0.90 ± 0.076
95%置信区间	-0.48, -0.22	-0.64, -0.38	-0.67, -0.41	-1.12, -0.58	-1.21, -0.68	-1.15, -0.65	-1.05, -0.75
p 值 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
与参考比较							
平均差	参考	0.17	0.19	参考	0.097	0.050	
95%置信区间		-0.018, 0.35	0.006, 0.37		-0.28, 0.48	-0.32, 0.42	
p 值 ^c		0.076	0.043		0.61	0.79	

表头计数包括层组内按每个随机起始剂量接受 RLY5016 的所有随机患者(意向治疗人群)。使用平行线协方差分析(ANCOVA)模型单独分析每个层组，其中结果是从基线开始血清 K⁺的变化。每个模型含对随机起始剂量、组群和连续基线血清 K⁺的固定效应。使用对协变量观测值的线性对比生成给定的每个随机起始剂量的估计值和置信区间。

a 意向治疗人群中在基线时有非缺失基线血清 K⁺的患者数量。

b p 值检验血清 K⁺从基线开始的平均变化为 0 的假设。

c p 值检验剂量组间血清 K⁺从基线开始的变化在两两差异。正值表示与参考组相比，从基线开始具有较大的减少。

[0244] 在两个层组的所有剂量组中5016CaS降低了血清钾,与剂量滴定早在第3天开始并且大致在第2周后稳定无关。在两个层组的所有剂量组中大多数患者能够在剂量滴定前后将血清钾维持在4.0mEq/L-5.0mEq/L的范围内。

[0245] 主要结果,使用平行线ANCOVA模型分析的血清钾在第4周或首次5016CaS剂量滴定时从基线的平均变化,在S1中为0.47±0.038 (p<0.001)并且在S2中为-0.90±0.076 (p<

0.001)。治疗中值2天后平均K减少量为 -0.29 ± 0.03 (S1) 和 -0.55 ± 0.05 mEq/L (S2)。表2总结了平均值和从基线的变化,允许滴定。

[0246] 表2.

	层组 1((S1), BL K>5.0-5.5mEq/L)			层组 2((S2), BL K>5.5-<6.0mEq/L)		
	基线 (n=217)	第 4 周 (n=197)	第 8 周 (n=185)	基线 (N=84)	第 4 周 (n=70)	第 8 周 (n=70)
[0247] 平均 K (SE) (mEq/L)	5.15 (0.02)	4.54 (0.03)	4.59 (0.03)	5.64 (0.04)	4.65 (0.06)	4.52 (0.06)
LS 平均变化 (SE)(mEq/L)	—	-0.61 (0.03)	-0.55 (0.03)	—	-0.97 (0.06)	-1.10 (0.06)

[0248] 在治疗起始天数内5016CaS降低了血清K,作用持续12个月,无明显副作用。

[0249] 实施例3:对来自II期临床研究的收缩压的分析

[0250] 以下部分含有对实施例2公开的II期临床研究的8周治疗起始期间平均收缩压的重复测量分析结果。表3至表6给出了从基线的平均变化的分析。表3和4给出了所有患者的结果;表5和6给出了根据筛选时的高血钾症状状态分析的亚组(组群3)。一般而言,层组2中的患者(血清K⁺>5.5-<6.0mEq/L的患者)比层组1中的患者(血清K⁺>5.0-5.5mEq/L的患者)经历更小的血压平均变化。组群3中参加高血钾研究而未参与导入期的患者造成平均收缩压降低(表5和6)。

[0251] 对于表3-6,表头计数包括层组内按每个随机起始剂量接受RLY5016的所有随机患者(意向治疗人群)。从用于重复测量的混合模型得到数据,其中结果变量为收缩压(SBP)从基线开始的变化。单独分析每个层组。每个模型含有就诊相互作用对组群、随机起始剂量、时间(就诊)、连续基线SBP和随机起始剂量的固定效应。使用非均质Toeplitz结构为患者自身相关性建模。使用对协变量观测值的线性对比生成每个随机起始剂量的估计值、标准误差(SE)和置信区间。随机用药组的总体估计值、标准误差(SE)和置信区间在用药组间呈平均分配。由接受RLY5016,有基线测量值并且对该分析贡献至少一个基线后测量值的随机患者的数量确定分析的患者总数N。并非全部患者在每次就诊时都贡献了测量值。

[0252] 表3.通过随机起始剂量估计的层组1所有患者收缩压从基线开始的平均变化

层组 1-局部血清 K ⁺ >5.0-5.5mEq/L				
SBP 从基线开始的变化 (mmHg)	10g/d N=74	20g/d N=73	30g/d N=73	总量 N=220
分析的患者, N	74	73	73	220
第 3 天, n	70	70	72	212
最小二乘均数±SE	-9.3 ± 1.8	-4.9 ± 1.8	-10.3 ± 1.8	-8.2 ± 1.0
95%置信区间	-12.8, -5.7	-8.5, -1.4	-13.9, -6.8	-10.2, -6.1
第 1 周, n	72	71	72	215
最小二乘均数±SE	-11.1 ± 1.9	-8.8 ± 2.0	-12.0 ± 1.9	-10.6 ± 1.1
95%置信区间	-14.9, -7.3	-12.6, -4.9	-15.8, -8.2	-12.8, -8.4
第 2 周, n	70	70	71	211
最小二乘均数±SE	-12.4 ± 2.0	-5.7 ± 2.0	-13.8 ± 2.0	-10.6 ± 1.1
95%置信区间	-16.3, -8.5	-9.6, -1.8	-17.7, -9.9	-12.9, -8.4
第 3 周, n	64	69	71	204
最小二乘均数±SE	-11.5 ± 2.1	-7.5 ± 2.0	-12.5 ± 2.0	-10.5 ± 1.2
95%置信区间	-15.6, -7.4	-11.5, -3.5	-16.4, -8.6	-12.8, -8.2
第 4 周, n	65	67	69	201
最小二乘均数±SE	-13.3 ± 2.0	-8.0 ± 2.0	-12.4 ± 2.0	-11.2 ± 1.1
95%置信区间	-17.2, -9.3	-11.9, -4.1	-16.2, -8.5	-13.5, -9.0
第 5 周, n	65	66	67	198
最小二乘均数±SE	-12.0 ± 2.0	-9.6 ± 2.0	-13.7 ± 2.0	-11.8 ± 1.2
95%置信区间	-15.9, -8.0	-13.5, -5.7	-17.7, -9.8	-14.0, -9.5
第 6 周, n	65	66	64	195
最小二乘均数±SE	-13.3 ± 2.1	-6.9 ± 2.0	-12.8 ± 2.1	-11.0 ± 1.2
95%置信区间	-17.3, -9.3	-10.9, -2.9	-16.8, -8.7	-13.3, -8.7
第 7 周, n	64	64	65	193
最小二乘均数±SE	-15.6 ± 2.0	-9.5 ± 2.0	-11.0 ± 2.0	-12.0 ± 1.2
95%置信区间	-19.5, -11.6	-13.6, -5.5	-15.0, -7.0	-14.3, -9.7
第 8 周, n	66	64	66	196
最小二乘均数±SE	-16.3 ± 2.0	-12.0 ± 2.0	-13.8 ± 2.0	-14.0 ± 1.1
95%置信区间	-20.2, -12.5	-15.9, -8.1	-17.7, -10.0	-16.3, -11.8

[0254] 4. 通过随机起始剂量估计的层组2所有患者收缩压从基线开始的平均变化

层组 2-局部血清 K ⁺ >5.5-<6.0mEq/L				
SBP 从基线开始的变化(mmHg)	20 g/d N=26	30g/d N=28	40g/d N=30	总量 N=84
分析的患者, N	26	28	29	83
第 3 天, n	26	27	29	82
最小二乘均数±SE	-7.3 ± 3.5	-9.6 ± 3.4	-6.6 ± 3.3	-7.8 ± 2.0
95%置信区间	-14.2, -0.4	-16.3, -2.9	-13.1, -0.08	-11.7, -4.0
第 1 周, n	24	28	28	80
最小二乘均数±SE	-6.2 ± 4.2	-11.5 ± 3.9	-4.8 ± 3.9	-7.5 ± 2.3
95%置信区间	-14.4, 1.9	-19.2, -3.9	-12.5, 2.8	-12.1, -3.0
第 2 周, n	24	27	26	77
最小二乘均数±SE	-5.8 ± 4.2	-7.7 ± 4.0	-3.3 ± 4.0	-5.6 ± 2.4
95%置信区间	-14.2, 2.5	-15.6, 0.2	-11.3, 4.6	-10.3, -1.0
第 3 周, n	24	25	25	74
最小二乘均数±SE	-12.0 ± 3.8	-10.0 ± 3.6	-8.3 ± 3.6	-10.1 ± 2.1
95%置信区间	-19.4, -4.6	-17.2, -2.9	-15.5, -1.2	-14.3, -5.9
第 4 周, n	24	25	24	73
最小二乘均数±SE	-9.6 ± 3.1	-10.7 ± 3.0	-3.8 ± 3.0	-8.1 ± 1.7
95%置信区间	-15.7, -3.5	-16.6, -4.9	-9.7, 2.1	-11.5, -4.6
第 5 周, n	24	25	23	72
最小二乘均数±SE	-8.3 ± 3.6	-9.4 ± 3.5	-6.0 ± 3.5	-7.9 ± 2.0
95%置信区间	-15.3, -1.2	-16.2, -2.7	-13.0, 0.9	-11.9, -3.9
第 6 周, n	24	25	22	71
最小二乘均数±SE	-7.5 ± 3.6	-11.4 ± 3.4	-5.4 ± 3.6	-8.1 ± 2.0
95%置信区间	-14.5, -0.5	-18.1, -4.6	-12.4, 1.6	-12.1, -4.1
第 7 周, n	24	25	22	71
最小二乘均数±SE	-10.4 ± 3.4	-8.4 ± 3.3	-1.3 ± 3.4	-6.7 ± 1.9
95%置信区间	-17.1, -3.7	-14.8, -1.9	-8.0, 5.4	-10.5, -2.9
第 8 周, n	24	26	24	74
最小二乘均数±SE	-7.8 ± 3.5	-11.0 ± 3.4	-1.7 ± 3.5	-6.9 ± 2.0
95%置信区间	-14.8, -0.9	-17.6, -4.4	-8.5, 5.1	-10.8, -3.0

[0255] 表5. 通过随机起始剂量估计的层组1筛选时有高血钾的患者收缩压从基线开始的平均变化

层组1-局部血清K+ >5.0-5.5mEq/L				
SBP 从基线开始的变化(mmHg)	10 g/dN=57	20 g/dN=57	30 g/dN=56	总量N=170
分析的患者, N	57	57	56	170
第3天, n	56	56	56	168
最小二乘均数±SE	-9.8 ± 2.0	-5.6 ± 2.0	-12.5 ± 2.0	-9.3 ± 1.2
95%置信区间	-13.8, -5.8	-9.6, -1.6	-16.5, -8.5	-11.6, -7.0
第1周, n	55	55	55	165
最小二乘均数±SE	-11.4 ± 2.2	-9.9 ± 2.2	-12.7 ± 2.2	-11.3 ± 1.3
95%置信区间	-15.7, -7.1	-14.2, -5.6	-16.9, -8.4	-13.8, -8.9
第2周, n	54	54	54	162
最小二乘均数±SE	-12.3 ± 2.3	-5.8 ± 2.3	-15.2 ± 2.3	-11.1 ± 1.3
95%置信区间	-16.8, -7.8	-10.3, -1.3	-19.8, -10.7	-13.7, -8.5
第3周, n	49	53	54	156
最小二乘均数±SE	-11.6 ± 2.5	-10.2 ± 2.4	-13.8 ± 2.4	-11.9 ± 1.4
95%置信区间	-16.4, -6.7	-14.9, -5.5	-18.5, -9.1	-14.6, -9.1
第4周, n	51	52	53	156
最小二乘均数±SE	-13.4 ± 2.3	-10.8 ± 2.3	-14.2 ± 2.3	-12.8 ± 1.3
95%置信区间	-18.0, -8.8	-15.4, -6.3	-18.7, -9.7	-15.4, -10.2
第5周, n	50	51	53	154
最小二乘均数±SE	-11.4 ± 2.3	-10.5 ± 2.3	-15.0 ± 2.3	-12.3 ± 1.3
95%置信区间	-16.0, -6.8	-15.1, -5.9	-19.5, -10.5	-14.9, -9.7
第6周, n	50	51	52	153
最小二乘均数±SE	-12.3 ± 2.2	-6.8 ± 2.2	-15.0 ± 2.2	-11.4 ± 1.3
95%置信区间	-16.6, -7.9	-11.1, -2.5	-19.3, -10.7	-13.8, -8.9
第7周, n	50	49	52	151
最小二乘均数±SE	-14.5 ± 2.1	-9.0 ± 2.1	-13.2 ± 2.1	-12.2 ± 1.2
95%置信区间	-18.6, -10.3	-13.2, -4.8	-17.3, -9.1	-14.6, -9.8
第8周, n	51	49	52	152
最小二乘均数±SE	-16.6 ± 2.2	-13.0 ± 2.3	-14.9 ± 2.2	-14.8 ± 1.3
95%置信区间	-21.0, -12.3	-17.4, -8.6	-19.2, -10.5	-17.3, -12.3

[0257] 6. 通过随机起始剂量估计的层组2筛选时有高血钾的患者收缩压从基线开始的平均变化

SBP 从基线开始的变化(mmHg)	层组 2-局部血清 K^+ >5.5-<6.0 mEq/L			
	20 g/d N=24	30 g/d N=24	40g/d N=25	总量 N=73
分析的患者, N	24	24	24	72
第 3 天, n	24	23	24	71
最小二乘均数±SE	-10.2 ± 3.6	-11.2 ± 3.7	-6.5 ± 3.7	-9.3 ± 2.1
95%置信区间	-17.3, -3.0	-18.5, -3.9	-13.6, 0.7	-13.4, -5.1
第 1 周, n	22	24	23	69
最小二乘均数±SE	-8.4 ± 4.4	-13.8 ± 4.3	-2.1 ± 4.3	-8.1 ± 2.5
95%置信区间	-17.0, 0.3	-22.2, -5.4	-10.7, 6.4	-13.0, -3.2
第 2 周, n	22	23	21	66
最小二乘均数±SE	-8.0 ± 4.3	-10.4 ± 4.2	-0.3 ± 4.3	-6.2 ± 2.5
95%置信区间	-16.4, 0.4	-18.6, -2.1	-8.8, 8.2	-11.1, -1.4
第 3 周, n	22	21	20	63
最小二乘均数±SE	-14.1 ± 3.9	-12.8 ± 3.9	-6.7 ± 4.0	-11.2 ± 2.3
95%置信区间	-21.7, -6.4	-20.5, -5.1	-14.5, 1.2	-15.6, -6.7
第 4 周, n	22	21	19	62
最小二乘均数±SE	-12.0 ± 3.2	-13.6 ± 3.2	-4.0 ± 3.3	-9.9 ± 1.9
95%置信区间	-18.3, -5.8	-19.9, -7.3	-10.6, 2.5	-13.5, -6.2
第 5 周, n	22	21	18	61
最小二乘均数±SE	-10.1 ± 3.7	-12.9 ± 3.8	-4.1 ± 4.0	-9.1 ± 2.2
95%置信区间	-17.5, -2.8	-20.3, -5.5	-11.9, 3.7	-13.4, -4.7
第 6 周, n	22	21	17	60
最小二乘均数±SE	-9.9 ± 3.5	-14.2 ± 3.6	-2.1 ± 3.8	-8.7 ± 2.1
95%置信区间	-16.8, -3.0	-21.2, -7.2	-9.6, 5.5	-12.9, -4.6
第 7 周, n	22	21	17	60
最小二乘均数±SE	-12.7 ± 3.5	-11.9 ± 3.5	1.9 ± 3.8	-7.6 ± 2.1
95%置信区间	-19.5, -5.9	-18.8, -5.0	-5.5, 9.4	-11.6, -3.5
第 8 周, n	22	22	19	63
最小二乘均数±SE	-11.4 ± 3.6	-14.4 ± 3.5	-0.3 ± 3.8	-8.7 ± 2.1
95%置信区间	-18.4, -4.4	-21.3, -7.4	-7.7, 7.1	-12.8, -4.6

[0260] 实施例4:对来自II期临床研究的舒张压的分析

[0261] 该部分含有对实施例2公开的II期临床研究的8周治疗起始期间平均舒张压的重复测量分析结果。表7至表10给出了舒张压从基线开始的平均变化的分析。表7和8给出了所有患者的结果;表9和10给出了根据筛选时的高血钾症状状态分析的亚组(组群3)。组群和层组中的患者都经历了舒张压平均适度降低。

[0262] 对于表7-10,表头计数包括层组内按每个随机起始剂量接受RLY5016的所有随机患者(意向治疗人群)。从用于重复测量的混合模型得到数据,其中结果变量为舒张压(DBP)从基线开始的变化。单独分析每个层组。每个模型含有就诊相互作用对组群、随机起始剂量、时间(就诊)、连续基线DBP和随机起始剂量的固定效应。使用非均质Toeplitz结构为患者自身相关性建模。使用对协变量观测值的线性对比生成每个随机起始剂量的估计值、标准误差(SE)和置信区间。随机用药组的总体估计值、标准误差(SE)和置信区间在用药组间呈平均分配。由接受RLY5016,有基线测量值并且对该分析贡献至少一个基线后测量值的随机患者的数量确定分析的患者总数N。并非全部患者在每次就诊时都贡献了测量值。

[0263] 表7.通过随机起始剂量估计的层组1所有患者舒张压从基线开始的平均变化

DBP 从基线开始的 变化(mmHg)	层组 1-局部血清 K^+ >5.0-5.5mEq/L			
	10 g/d N=74	20g/d N=73	30 g/d N=73	总量 N=220
分析的患者 N	74	73	73	220
第 3 天, n	70	70	72	212
最小二乘均数±SE	-3.8 ± 1.1	-3.1 ± 1.1	-5.8 ± 1.1	-4.2 ± 0.6
95%置信区间	-6.0, -1.7	-5.2, -1.0	-7.9, -3.7	-5.5, -3.0
第 1 周 n	72	71	72	215
最小二乘均数±SE	-6.0 ± 1.2	-5.4 ± 1.2	-7.0 ± 1.2	-6.1 ± 0.7
95%置信区间	-8.3, -3.7	-7.7, -3.1	-9.3, -4.7	-7.4, -4.8
第 2 周, n	70	70	71	211
最小二乘均数±SE	-6.6 ± 1.3	-6.1 ± 1.3	-6.1 ± 1.3	-6.3 ± 0.7
95%置信区间	-9.0, -4.1	-8.6, -3.6	-8.6, -3.7	-7.7, -4.8
第 3 周, n	64	69	71	204
最小二乘均数±SE	-5.0 ± 1.2	-6.0 ± 1.2	-8.0 ± 1.2	-6.3 ± 0.7
95%置信区间	-7.4, -2.5	-8.4, -3.6	-10.4, -5.7	-7.7, -4.9
第 4 周, n	65	67	69	201
最小二乘均数±SE	-5.8 ± 1.2	-6.5 ± 1.2	-8.0 ± 1.2	-6.7 ± 0.7
95%置信区间	-8.1, -3.4	-8.8, -4.1	-10.3, -5.7	-8.1, -5.4
第 5 周, n	65	66	67	198
最小二乘均数±SE	-6.0 ± 1.3	-5.9 ± 1.3	-8.4 ± 1.3	-6.8 ± 0.7
95%置信区间	-8.6, -3.5	-8.5, -3.4	-10.9, -5.9	-8.2, -5.3
第 6 周, n	65	66	64	195
最小二乘均数± SE	-5.7 ± 1.3	-6.4 ± 1.3	-6.6 ± 1.3	-6.2 ± 0.8
95%置信区间	-8.3, -3.1	-9.0, -3.8	-9.2, -4.0	-7.7, -4.8
第 7 周, n	64	64	65	193
最小二乘均数±SE	-6.3 ± 1.4	-6.0 ± 1.4	-6.5 ± 1.3	-6.3 ± 0.8
95%置信区间	-8.9, -3.6	-8.7, -3.4	-9.2, -3.9	-7.8, -4.8
第 8 周, n	66	64	66	196
最小二乘均数±SE	-7.6 ± 1.4	-7.3 ± 1.4	-6.8 ± 1.4	-7.2 ± 0.8
95%置信区间	-10.3, -4.9	-10.1, -4.6	-9.5, -4.1	-8.8, -5.7

[0265] 8.通过随机起始剂量估计的层组2所有患者舒张压从基线开始的平均变化

DBP 从基线开始的变化(mmHg)	层组 2-局部血清 $K^+ > 5.5 - < 6.0 \text{ mEq/L}$			
	20g/d N=26	30 g/d N=28	40g/d N=30	总量 N=84
分析的患者 N	26	28	29	83
第 3 天, n	26	27	29	82
最小二乘均数±SE	-1.7 ± 2.0	-3.9 ± 2.0	-5.4 ± 1.9	-3.7 ± 1.1
95%置信区间	-5.6, 2.3	-7.8, -0.08	-9.1, -1.7	-5.9, -1.5
第 1 周, n	24	28	28	80
最小二乘均数±SE	-1.4 ± 2.5	-5.3 ± 2.4	-4.4 ± 2.3	-3.7 ± 1.4
95%置信区间	-6.4, 3.5	-9.9, -0.7	-9.0, 0.2	-6.4, -1.0
第 2 周, n	24	27	26	77
最小二乘均数±SE	-7.2 ± 2.0	-3.0 ± 1.9	-5.5 ± 1.9	-5.3 ± 1.1
95%置信区间	-11.2, -3.3	-6.8, 0.8	-9.4, -1.7	-7.5, -3.0
第 3 周, n	24	25	25	74
最小二乘均数±SE	-7.0 ± 2.1	-7.1 ± 2.0	-5.9 ± 2.0	-6.7 ± 1.2
95%置信区间	-11.1, -2.8	-11.1, -3.1	-9.9, -1.9	-9.0, -4.3
第 4 周, n	24	25	24	73
最小二乘均数±SE	-7.7 ± 2.2	-6.3 ± 2.2	-1.9 ± 2.2	-5.3 ± 1.3
95%置信区间	-12.1, -3.3	-10.6, -2.0	-6.2, 2.4	-7.8, -2.8
第 5 周, n	24	25	23	72
最小二乘均数±SE	-8.2 ± 1.8	-6.8 ± 1.8	-4.4 ± 1.8	-6.5 ± 1.0
95%置信区间	-11.8, -4.7	-10.3, -3.4	-8.0, -0.9	-8.5, -4.5
第 6 周, n	24	25	22	71
最小二乘均数±SE	-7.1 ± 2.0	-8.9 ± 2.0	-4.3 ± 2.0	-6.8 ± 1.2
95%置信区间	-11.1, -3.1	-12.8, -5.1	-8.4, -0.3	-9.1, -4.5
第 7 周, n	24	25	22	71
最小二乘均数±SE	-7.3 ± 1.9	-9.0 ± 1.8	-3.4 ± 1.9	-6.6 ± 1.1
95%置信区间	-10.9, -3.6	-12.6, -5.4	-7.1, 0.3	-8.7, -4.5
第 8 周, n	24	26	24	74
最小二乘均数±SE	-4.5 ± 2.1	-7.0 ± 2.0	-1.8 ± 2.0	-4.4 ± 1.2
95%置信区间	-8.5, -0.4	-10.9, -3.1	-5.8, 2.2	-6.7, -2.1

[0266] 9. 通过随机起始剂量估计的层组1筛选时有高血钾的患者舒张压从基线开始的平均变化

DBP 从基线开始的变化(mmHg)	层组 -局部血清 $K^+ > 5.0-5.5 \text{mEq/L}$			
	10g/d N=57	20 g/d N=57	30g/d N=56	总量 N=170
分析的患者 N	57	57	56	170
第 3 天, n	56	56	56	168
最小二乘均数±SE	-3.7 ± 1.3	-4.5 ± 1.3	-7.1 ± 1.3	-5.1 ± 0.7
95%置信区间	-6.1, -1.2	-7.0, -2.0	-9.6, -4.6	-6.5, -3.7
第 1 周, n	55	55	55	165
最小二乘均数±SE	-5.8 ± 1.3	-6.6 ± 1.3	-7.5 ± 1.3	-6.6 ± 0.8
95%置信区间	-8.4, -3.2	-9.2, -3.9	-10.2, -4.9	-8.1, -5.1
第 2 周, n	54	54	54	162
最小二乘均数±SE	-7.1 ± 1.5	-7.4 ± 1.5	-6.5 ± 1.5	-7.0 ± 0.9
95%置信区间	-10.0, -4.1	-10.4, -4.5	-9.5, -3.6	-8.7, -5.3
第 3 周, n	49	53	54	156
最小二乘均数±SE	-5.2 ± 1.5	-7.4 ± 1.4	-9.7 ± 1.4	-7.4 ± 0.8
95%置信区间	-8.1, -2.2	-10.2, -4.5	-12.5, -6.8	-9.0, -5.7
第 4 周, n	51	52	53	156
最小二乘均数±SE	-5.6 ± 1.4	-8.5 ± 1.4	-10.0 ± 1.3	-8.0 ± 0.8
95%置信区间	-8.2, -2.9	-11.2, -5.9	-12.6, -7.3	-9.6, -6.5
第 5 周, n	50	51	53	154
最小二乘均数±SE	-6.5 ± 1.5	-8.3 ± 1.5	-9.5 ± 1.4	-8.1 ± 0.8
95%置信区间	-9.4, -3.6	-11.1, -5.4	-12.3, -6.7	-9.7, -6.4
第 6 周, n	50	51	52	153
最小二乘均数±SE	-5.6 ± 1.5	-7.3 ± 1.5	-7.7 ± 1.5	-6.8 ± 0.9
95%置信区间	-8.6, -2.6	-10.3, -4.3	-10.7, -4.7	-8.6, -5.1
第 7 周, n	50	49	52	151
最小二乘均数±SE	-5.5 ± 1.6	-7.1 ± 1.6	-7.7 ± 1.5	-6.8 ± 0.9
95%置信区间	-8.6, -2.4	-10.2, -4.0	-10.8, -4.7	-8.5, -5.0
第 8 周, n	51	49	52	152
最小二乘均数±SE	-7.2 ± 1.6	-8.1 ± 1.6	-8.1 ± 1.6	-7.8 ± 0.9
95%置信区间	-10.4, -4.1	-11.4, -4.9	-11.3, -5.0	-9.7, -6.0

[0269] 10. 通过随机起始剂量估计的层组2筛选时有高血钾的患者舒张压从基线开始的平均变化

DBP 从基线开始的变化(mmHg)	层组 2-局部血清 $K^+ > 5.5 - < 6.0 \text{ mEq/L}$			
	20g/d N=24	30 g/d N=24	40g/d N=25	总量 N=73
分析的患者 N	24	24	24	72
第 3 天, n	24	23	24	71
最小二乘均数±SE	-1.6 ± 2.2	-4.1 ± 2.2	-5.9 ± 2.2	-3.9 ± 1.3
95%置信区间	-5.9, 2.6	-8.5, 0.3	-10.1, -1.6	-6.4, -1.4
第 1 周, n	22	24	23	69
最小二乘均数± SE	-1.5 ± 2.7	-6.4 ± 2.7	-4.4 ± 2.7	-4.1 ± 1.6
95%置信区间	-6.9, 3.9	-11.6, -1.2	-9.7, 0.9	-7.2, -1.1
第 2 周, n	22	23	21	66
最小二乘均数±SE	-7.7 ± 2.2	-4.0 ± 2.2	-4.7 ± 2.2	-5.5 ± 1.3
95%置信区间	-12.0, -3.4	-8.3, 0.2	-9.0, -0.3	-7.9, -3.0
第 3 周, n	22	21	20	63
最小二乘均数± SE	-7.2 ± 2.3	-7.6 ± 2.3	-6.9 ± 2.3	-7.2 ± 1.3
95%置信区间	-11.7, -2.7	-12.1, -3.1	-11.5, -2.3	-9.9, -4.6
第 4 周, n	22	21	19	62
最小二乘均数±SE	-8.0 ± 2.4	-6.9 ± 2.5	-2.6 ± 2.6	-5.8 ± 1.4
95%置信区间	-12.7, -3.2	-11.7, -2.0	-7.6, 2.4	-8.6, -3.0
第 5 周, n	22	21	18	61
最小二乘均数±SE	-8.6 ± 1.9	-7.3 ± 2.0	-5.1 ± 2.1	-7.0 ± 1.1
95%置信区间	-12.4, -4.9	-11.2, -3.5	-9.1, -1.0	-9.3, -4.8
第 6 周, n	22	21	17	60
最小二乘均数± SE	-7.6 ± 2.1	-10.0 ± 2.2	-4.8 ± 2.3	-7.5 ± 1.3
95%置信区间	-11.8, -3.4	-14.2, -5.8	-9.3, -0.2	-10.0, -5.0
第 7 周, n	22	21	17	60
最小二乘均数±SE	-7.5 ± 2.0	-9.4 ± 2.1	-3.0 ± 2.2	-6.6 ± 1.2
95%置信区间	-11.5, -3.5	-13.5, -5.4	-7.4, 1.4	-9.0, -4.3
第 8 周, n	22	22	19	63
最小二乘均数±SE	-4.8 ± 2.2	-8.6 ± 2.2	-2.1 ± 2.3	-5.2 ± 1.3
95%置信区间	-9.1, -0.4	-12.9, -4.3	-6.7, 2.5	-7.7, -2.6

[0271] 实施例5:血清钾和血清醛固酮水平间关系的研究

[0272] 在该项研究的实验组中使用雄性、单侧肾切除、自发性高血压大鼠 (SHR) (N=32)。非操纵SHR (N=6) 用作对照组。使动物适应低 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 饮食 (TD04498) 两周。然后将实验组的饮食转变成补充了安体舒通 (0.4% w/w, TD120436) 的饮食并且在研究持续期间为饮用水补充阿米洛利 (amiloride) (0.05mM) 和喹那普利 (30mg/L)。

[0273] 对照组的动物在研究持续期间保持用TD04498饮食和未经补充的水。

[0274] 在16天后对所有动物进行基线抽血。根据基线血清钾水平将动物随机分成4个组并接受如下表所述的钾结合剂治疗方案。

[0275]	组别	治疗	N
	1	TD120436(未治疗)	8

2	TD120436+2%钾结合剂	8
3	TD120436+4%钾结合剂	8
4	TD120436+6%钾结合剂	8
5	对照	6

[0276] 治疗方案开始9天和15天后收集血液、粪便和尿液。在研究结束时收获近端和远端胃肠段。在各时间点测定血清、粪便和尿钾水平和血清醛固酮水平。

[0277] 分析在基线、第9天和第15天时对照、未治疗和实验组的血清钾水平 (mmol/L)。与未治疗组相比,平均血清钾降低水平在第9天时为-9.1% (2%钾结合剂)、-18.2% (4%钾结合剂) 和-20.3% (6%钾结合剂),并且在第15天时为-6.9% (2%钾结合剂)、-13.2% (4%钾结合剂) 和-17.4% (6%钾结合剂)。与未治疗组相比,观察到第9天用钾结合剂和第15天以两个更高剂量治疗的所有组中血清钾水平显著降低。使用双因素ANOVA加上Bonferroni事后检验进行分析(与未处理组相比** $P < 0.01$;*** $P < 0.001$)。

[0278] 还分析了在基线、第9天和第15天时对照、未治疗和实验组的血清醛固酮水平 (pg/mL)。与未治疗组相比,平均血清醛固酮降低水平在第9天时为-22.7% (2%钾结合剂)、-53.0% (4%钾结合剂) 和-57.6% (6%钾结合剂),并且在第15天时为-16.6% (2%钾结合剂)、-37.9% (4%钾结合剂) 和-50.3% (6%钾结合剂)。与未治疗组相比,在第9天用钾结合剂和第15天以两个更高剂量治疗的所有组中观察到血清醛固酮水平显著降低。使用双因素ANOVA加上Bonferroni事后检验进行分析(与未处理组相比* $P < 0.05$;** $P < 0.01$;*** $P < 0.001$)。

[0279] 所有治疗组间尿钾排泄水平无差异。

[0280] 研究显示,随着血清钾减少观察到血清醛固酮减少。

[0281] 在介绍本发明或其优选实施方案的要素时,冠词“一种”、“一个”、“该”和“所述”旨在意为存在一种或多种要素。术语“包含”、“包括”和“具有”旨在为包容性并且意味着除所列要素外,可能存在另外的要素。

[0282] 鉴于以上,将看出实现了本发明的若干目的并获得其它有利结果。

[0283] 由于可以在不背离本发明的范围的情况下对上述方法进行各种改变,因此意欲表明以上描述所包含的和附图中所示出的所有内容应解释为说明性的而非限制性的意义。

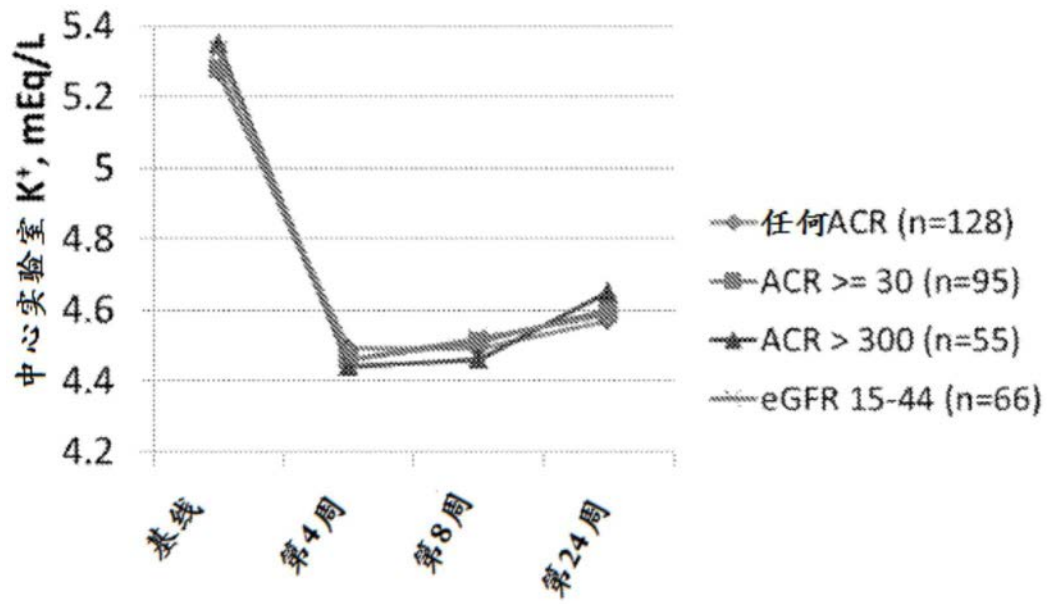


图1

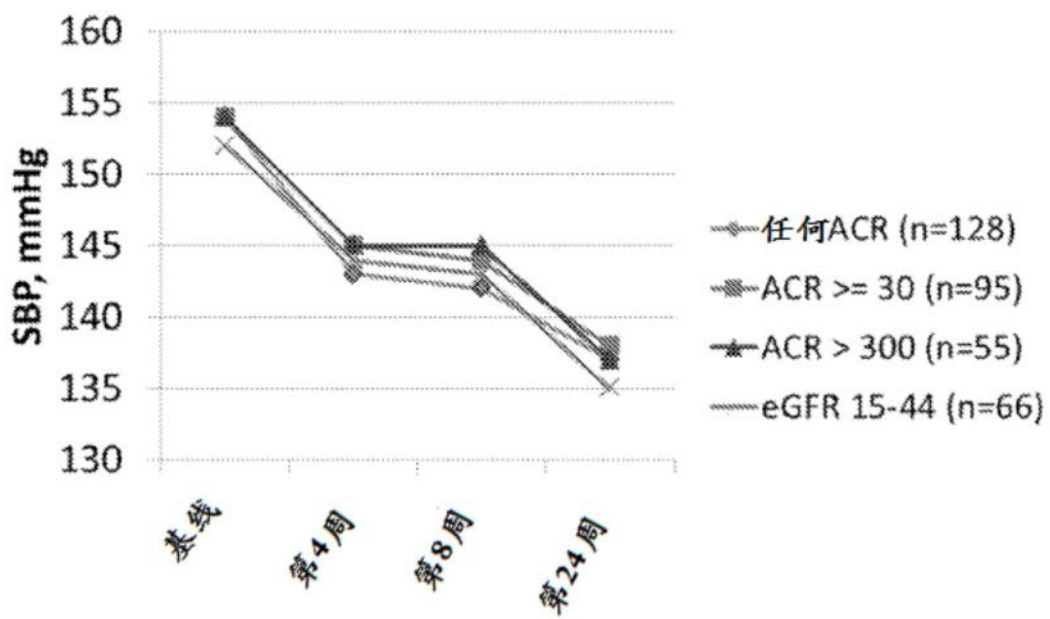


图2

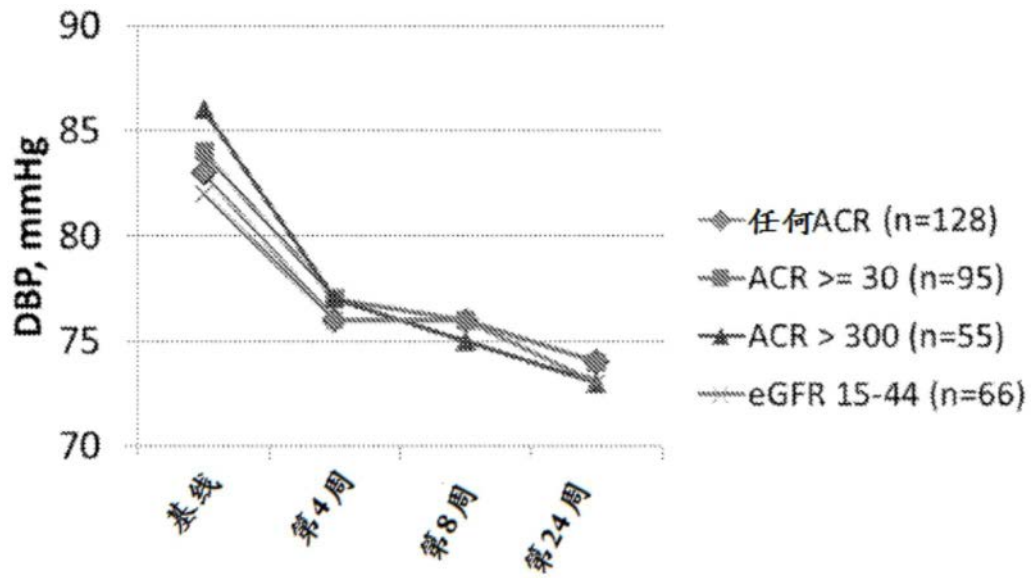


图3

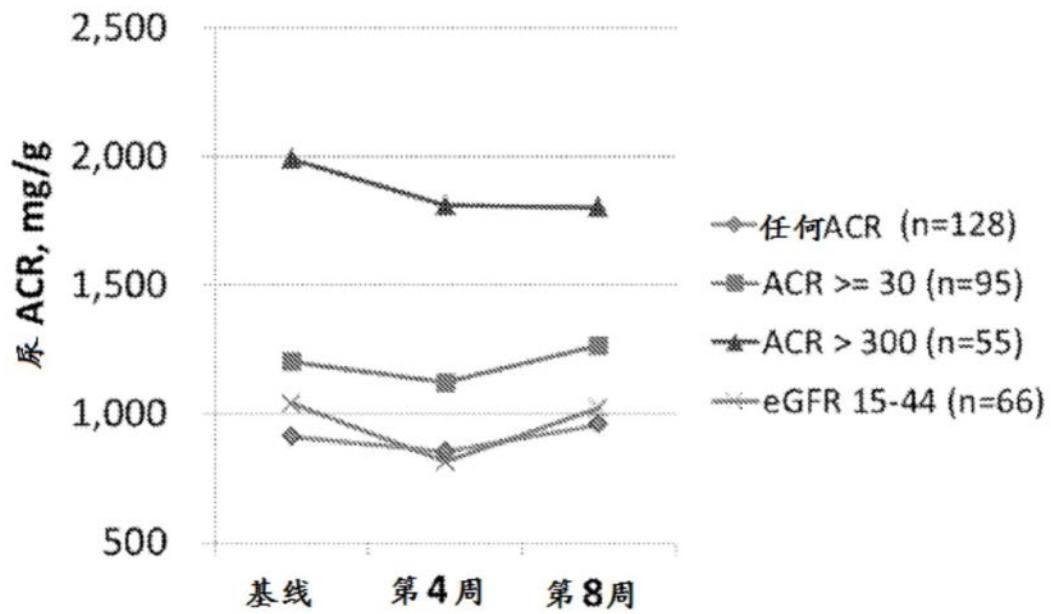


图4

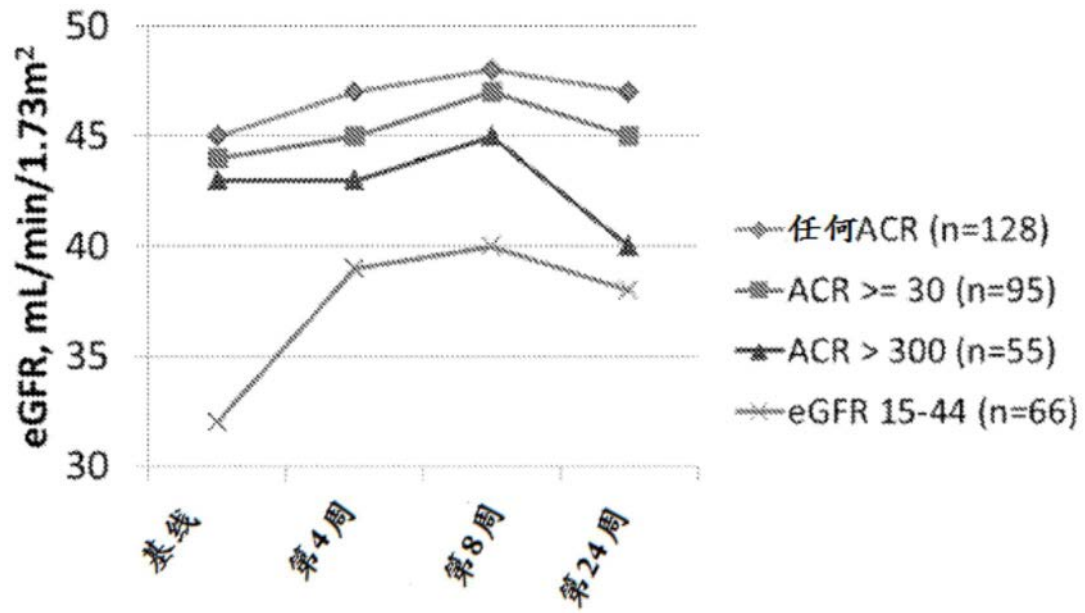


图5

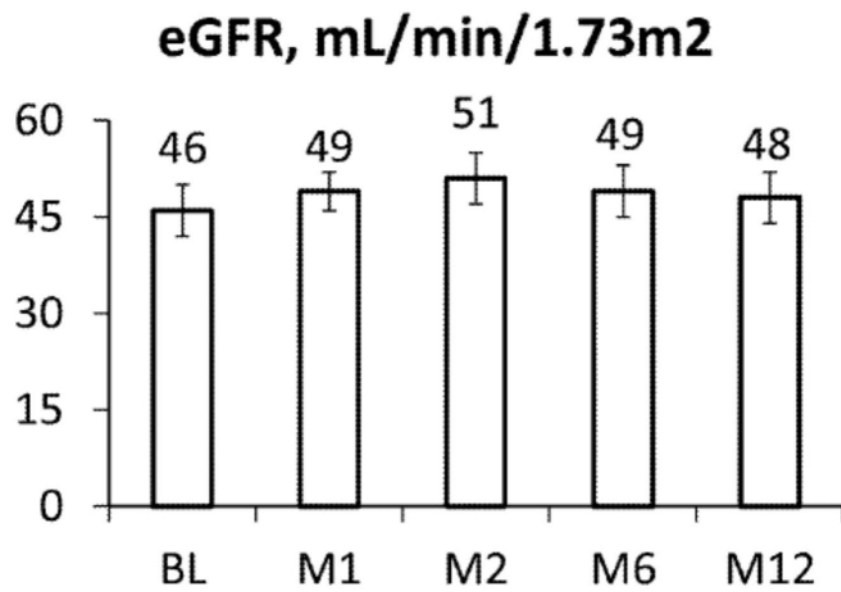


图6

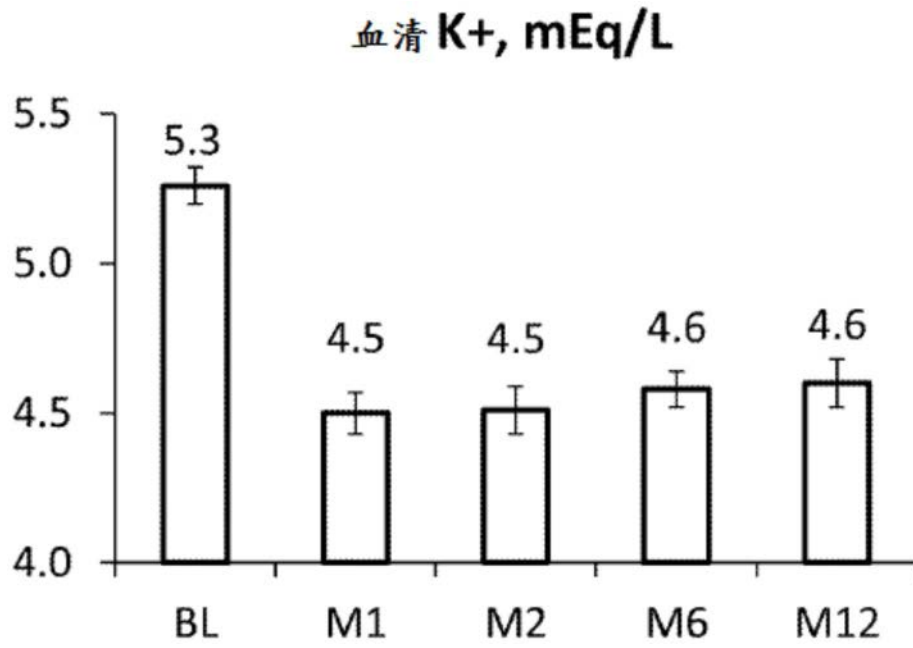


图7

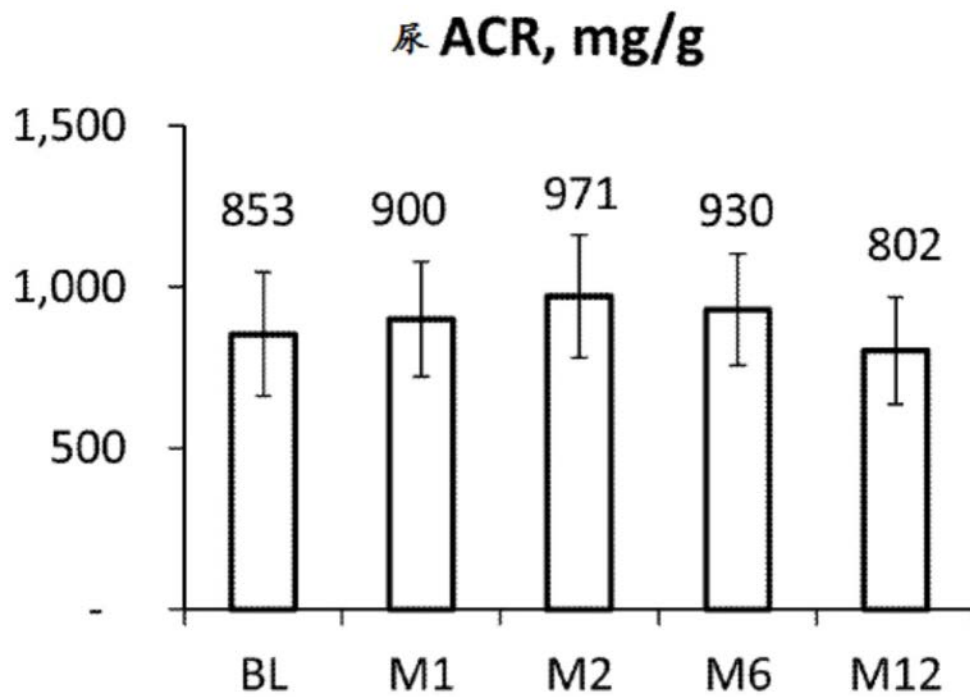


图8

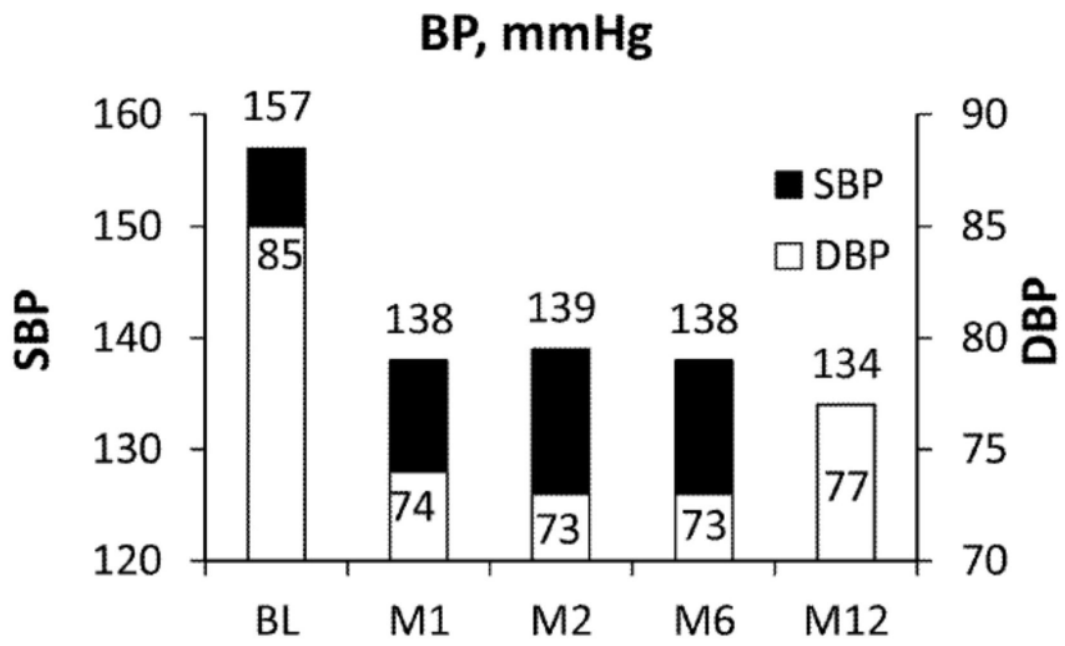


图9