



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103251571 B

(45) 授权公告日 2016. 08. 17

(21) 申请号 201310137951. 9

A61K 31/78(2006. 01)

(22) 申请日 2005. 03. 30

A61K 47/32(2006. 01)

A61P 3/12(2006. 01)

(30) 优先权数据

10/814, 749 2004. 03. 30 US

10/813, 872 2004. 03. 30 US

10/814, 527 2004. 03. 30 US

10/965, 274 2004. 10. 13 US

审查员 何华山

(62) 分案原申请数据

200580010526. 7 2005. 03. 30

(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 张汉廷

格里特·克莱纳

迈克尔·詹姆斯·科普 刘明军

刘福田 托尼·K-K·孟

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

A61K 9/50(2006. 01)

权利要求书1页 说明书43页 附图17页

(54) 发明名称

离子结合聚合物及其用途

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗离子平衡紊乱的方法以及组合物。特别是,本发明提供了一种含有钾结合聚合物的组合物以及其药物组合物。本发明还公开了使用该聚合物组合物以及其药物组合物以获得治疗和/或预防效果的方法。这种方法的实例包括治疗高钾血症,例如由肾衰竭和/或由致高钾血症的药物引起的高钾血症。

1. 一种钾结合聚合物在制备用于治疗或预防由使用引起钾保留的药物所引起的高钾血症的药物的用途,其中所述钾结合聚合物包含酸性基团和紧挨着酸性基团的地方的pKa降低基团,其中,所述酸性基团选自磺酸($-\text{SO}_3^-$)、硫酸($-\text{OSO}_3^-$)、羧酸($-\text{CO}_2^-$)、膦酸($-\text{PO}_3^{2-}$)、磷酸($-\text{OPO}_3^{2-}$)和氨基磺酸($-\text{NHSO}_3^-$)基团,所述pKa降低基团选自选自羟基、醚基、酯基和卤化物原子。

2. 一种钾结合聚合物联合引起钾保留的药物在制备用于治疗或预防高钾血症的药物的用途,其中所述钾结合聚合物包含酸性基团和紧挨着酸性基团的地方的pKa降低基团,其中,所述酸性基团选自磺酸($-\text{SO}_3^-$)、硫酸($-\text{OSO}_3^-$)、羧酸($-\text{CO}_2^-$)、膦酸($-\text{PO}_3^{2-}$)、磷酸($-\text{OPO}_3^{2-}$)和氨基磺酸($-\text{NHSO}_3^-$)基团,所述pKa降低基团选自选自羟基、醚基、酯基和卤化物原子。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中当所述酸性基团是羧酸的时候,所述的pKa降低基团是氟。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述引起钾保留的药物选自非钾利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂、非甾体抗炎药物、肝素和三甲氧苄二氢嘧啶。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中所述酸性基团是其质子型、离子型或酸酐型。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中当钾结合聚合物没有外壳使用时,所述聚合物不是Kayexalate、聚苯乙烯磺酸钠或聚苯乙烯磺酸铵。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中所述引起钾保留的药物是引起高钾血症的药物。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中所述聚合物是聚- α -氟丙烯酸或聚-二氟马来酸聚合物或其盐或其组合。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中所述聚合物是 α -氟丙烯酸聚合物,所述 α -氟丙烯酸聚合物用二乙烯苯、乙烯双丙烯酰胺、N,N'-双(乙烯磺酰乙酰)乙二胺、1,3-双(乙烯磺酰基)2-丙醇、乙烯砜、N,N'-亚甲基丙烯酰胺、聚乙烯醚、聚烯丙醚或其组合交联。

10. 根据权利要求1所述的用途,其中钾结合聚合物进一步带有一个外壳,该外壳通过物理作用或化学作用而附着到该钾结合聚合物上。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述外壳含有共聚物,所述共聚物为以下单体的共聚物:乙烯胺、哌嗪、丙烯亚胺、烯丙胺、甲代烯丙胺、乙烯吡啶、烷基氨烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基氨烷基(甲基)丙烯酰胺、氨甲基苯乙烯、脱乙酰壳多糖、脂肪胺或芳香胺与亲电试剂所构成的加合物。

12. 根据权利要求11所述的用途,其中所述亲电试剂是环氧氯丙烷、烷基卤化物或环氧化合物。

13. 根据权利要求11所述的用途,其中所述外壳用环氧化合物、卤化物、酯、异氰酸酯或酸酐进行交联。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述外壳用环氧氯丙烷、烷基二异氰酸酯、烷基二卤化物或双酯进行交联。

15. 根据权利要求10至14任一项所述的用途,其中所述钾结合聚合物含有一个由用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物所组成的芯和一个由苄基聚乙烯亚胺或N-十二烷基聚乙烯亚胺所组成的外壳。

离子结合聚合物及其用途

[0001] 本申请是申请日为2005年03月30日和发明名称为“离子结合聚合物及其用途”的200580010526.7号发明专利申请的分案申请。

[0002] 相互参考资料

[0003] 本申请是下列申请的延续部分:美国申请系列号码10/965,274,申请日期为2004年10月13日。后者是下列申请的部分继续:美国申请系列号码10/814,527,申请日期2004年3月30日,美国申请系列号码10/814,749,申请日期2004年3月30日,和美国申请系列号码10/813,872,申请日期2004年3月30日。这些申请均以整体引入作为本申请的参考资料。

背景技术

[0004] 钾(K^+)是细胞内最丰富的阳离子,在人体内的含量约为35-40mEq/kg。参见Agarwal,R,et al.(1994)Gastroenterology107:548-571;Mandal,AK(1997)Med Clin North Am81:611-639。其中只有1.5-2.5%是在细胞外的。钾是通过食物,主要是蔬菜、水果、肉以及奶制品获得的。一些食物含有特别丰富的钾,例如,薯类、豆类、香蕉类、牛肉和火鸡等。参见Hunt,CD and Meacham,SL(2001)J Am Diet Assoc101:1058-1060;Hazell,T(1985)World Rev Nutr Diet46:1-123。在美国,钾每天的摄入约为80mEq。该摄入的80%是从通过肠胃道吸收,并排入尿中,剩余部分通过汗和粪便排出。因此钾的体内平衡主要是通过肾排泄的调节而得到维持。如果 K^+ 的肾排泄减弱时,血清 K^+ 水平就将上升。血清钾高于约5.0mEq/L便是高钾血症的一种症状。

[0005] 轻度的高钾血症可定义为血清钾约5.0-6mEq/L,这通常不会威胁到生命;但中度至严重的高钾血症(血清钾大于约6.1mEq/L)就会产生严重后果。其中心率失调和ECG波形变形是高钾血症的特征。参见Schwartz,MW(1987)Am J Nurs87:1292-1299。当血清钾水平上升至约9mEq/L以上时,可能出现房室分离、心室性心动过速或心室纤维性颤动等症状。

[0006] 高钾血症在普通健康的人群中是很少见的。但在一些人群中却显示出较高的高钾血症发病率。在住院的病人中,高钾血症的发病率约占1-10%,这取决于高钾血症的定义。重病人,早产儿或老年人都是易发人群。肾功能降低、生殖泌尿病、癌症、严重的糖尿病以及混杂给药等都能增加病人得高钾血症的危险。

[0007] 现今对于高钾血症的治疗方案大部分是仅限于住院治疗。离子交换树脂,如Kayexalate,由于必须采用大剂量,难以获得病人的配合,因此不适用于门诊患者或者长期治疗。这种治疗对肠胃(GI)具有严重的副反应和并可导入过量的钠(潜在地导致高钠血症和相关的液体保留以及高血压)。利尿剂能使病人经过肾脏排除钠和钾,但由于原有的肾病以及相关的抗利尿性致使利尿剂的功效常常受到限止。另外利尿剂对于那些不希望有血压下降和体积减少的病人也是禁忌的。例如,CHF病人除了有低血压之外,经常需要联合用药,使用ACE抑制剂和可能诱发高钾血症的非钾利尿剂,像安体舒通等。

[0008] 总之,最理想的是使用具有较高结合能的材料治疗高钾血症。这种材料应在生理pH范围内对钾具有较高的结合能,而且又是不可降解不会被吸收的和具有较小的毒性。

发明内容

[0009] 本发明提供了从肠胃道除去钾离子的组合物和方法。在某一实施方案中,对动物受试者,例如人,施用有效数量的钾结合聚合物。该聚合物能结合和除去平均为约每克1.5毫摩尔或更多的钾。在另一实施方案中,当pH值大于5.5时该聚合物在体外对钾的结合能平均大于每克5毫摩尔。在另一实施方案中,钾结合聚合物带有一个外壳,该外壳通过物理作用和/或化学作用而附着到该钾结合聚合物上。

[0010] 优选该钾结合聚合物是聚氟丙烯酸聚合物、聚二氟马来酸聚合物、聚磺酸或其组合。在另外的实施方案中,该钾结合聚合物含有交联2-氟丙烯酸,而交联剂是二乙烯苯、乙烯双丙烯酰胺、N,N'-双(乙烯磺酰乙酰)乙二胺、1,3-双(乙烯砒)2-丙醇、乙烯砒、N,N'-亚甲双丙烯酰胺、聚乙烯醚、聚烯丙醚或其组合。最优选该外壳是由共聚物所组成,而该共聚物是由乙烯胺、哌嗪、丙烯亚胺、烯丙胺、甲代烯丙胺、乙烯吡啶、烷基氨烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基氨烷基(甲基)丙烯酰胺、氨甲基苯乙烯、脱乙酰壳多糖、脂肪胺或芳香胺与环氧氯丙烷、烷基卤以及环氧化合物之类的亲电试剂所构成的加合物,其中的胺可以是一种季铵。可能的话,该外壳可用环氧化合物、卤化物、酯、异氰酸酯、以及酸酐进行交联。例如环氧氯丙烷、烷基二异氰酸酯、烷基二卤化物或双酯之类。

[0011] 在某一优选的实施方案中,该钾结合聚合物是用二乙烯苯交联的 α -氟丙烯酸酯聚合物。一个优选的芯-壳组合物含有一个由用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物所组成的芯和一个由Eudragit RL100和Eudragit RS100以及其组合、苄基化聚乙烯亚胺或N-十二烷基聚乙烯亚胺所组成的外壳。优选该芯-壳组合物通过Wurster流化床涂覆过程或可控涂覆沉淀过程制取。适宜的可控涂覆沉淀过程包括溶剂凝聚过程、pH触动沉淀过程和温度触动沉淀过程。

[0012] 此处所描述的组合物适用于高钾血症的治疗和/或预防。在某一实施方案中,该钾结合聚合物要与某些能保留钾的药物同时使用,包括非钾利尿药、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEIs)、血管紧张素受体阻断剂(ARBs)、非甾族消炎药物、肝素或三甲氧苄二氢嘧啶。

[0013] 本发明的一种从动物体内除去钾的方法包括给该动物施用钾结合聚合物,而该钾结合聚合物含有用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物。在另一实施方案中,使用芯-壳组合物从病人体内除去钾,该芯-壳组合物含有一个由用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物所组成的芯和一个由Eudragit RL100或Eudragit RS100以及其组合、苄基化聚乙烯亚胺或N-十二烷基聚乙烯亚胺所组成的外壳。

[0014] 具体地,本发明涉及以下各项:

[0015] 1. 一种从受试动物体内除去钾的方法,其中包括给需要的受试动物施用有效量的钾结合聚合物,该聚合物能从受试动物的肠胃道结合和除去平均约每克所述聚合物1.5毫摩尔的钾。

[0016] 2. 一种从受试动物体内除去钾的方法,其中包括给需要的受试动物施用有效量的钾结合聚合物,在pH值大于5.5时所述聚合物在体外对钾的结合能大于每克所述聚合物5毫摩尔。

[0017] 3. 一种从受试动物体内除去钾的方法,其中包括给需要的受试动物施用有效量的钾结合聚合物,所述聚合物在体内对钾的平均结合能至少为约每克所述聚合物1.5毫摩尔。

[0018] 4. 一种从受试动物体内除去钾的方法, 其中包括给需要的受试动物施用有效量的芯-壳组合物, 所述组合物含有钾结合聚合物和外壳, 所述外壳能通过物理作用和/或化学作用而附着到所述钾结合聚合物上。

[0019] 5. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物是以 Ca^{2+} 型、 H^{+} 型、 NH_4^{+} 型、 Na^{+} 型或其组合型存在。

[0020] 6. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物含有非金属的且带正电荷的反离子。

[0021] 7. 第6项所述的方法, 其中所述非金属的且带正电荷的反离子选自烷基铵、羟烷基铵、胆碱、牛磺酸、肉碱、胍、肌酸、腺嘌呤和氨基酸或其衍生物中的至少一种。

[0022] 8. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中该钾结合聚合物含有至少一种选自交联或无交联羧酸聚合物、交联或无交联磺酸聚合物、交联或无交联氨基磺酸聚合物、交联或无交联膦酸聚合物以及其相应的酸酐聚合物中的聚合物。

[0023] 9. 第4项所述的方法, 其中该钾结合聚合物是聚苯乙烯磺酸。

[0024] 10. 第8项所述的方法, 其中该钾结合聚合物含有与所述聚合物的酸基团相连接的pKa降低基团。

[0025] 11. 第10项所述的方法, 其中所述pKa降低基团是吸电子基团。

[0026] 12. 第11项所述的方法, 其中所述吸电子基团是卤离子或OR基团, 其中的R是H或烷基。

[0027] 13. 第12项所述的方法, 其中该卤离子是氟离子、氯离子或溴离子。

[0028] 14. 第8项所述的方法, 其中该钾结合聚合物包含聚氟丙烯酸聚合物、聚二氟马来酸聚合物或其组合。

[0029] 15. 第14项所述的方法, 其中该钾结合聚合物含有交联2-氟丙烯酸, 而交联剂可以是二乙烯苯、乙烯双丙烯酰胺、N,N'-双(乙烯磺酰基)乙二胺、1,3-双(乙烯磺酰基)2-丙醇、乙烯砜、N,N'-亚甲双丙烯酰胺或其组合。

[0030] 16. 第15项所述的方法, 其中该钾结合聚合物含有交联2-氟丙烯酸聚合物或共聚物, 所述聚合物或共聚物通过2-氟丙烯酸的烷基酯与二乙烯苯的聚合反应以及随后的酯水解反应制备。

[0031] 17. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物是选自交联或无交联2-氟丙烯酸聚合物、交联或无交联乙烯磺酸聚合物以及交联或无交联乙烯膦酸聚合物中的至少一种。

[0032] 18. 第4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物含有选自交联或无交联羧酸、膦酸或磺酸聚合物或其组合中的至少一种聚合物, 所述外壳含有带正电荷且对多价阳离子呈低可渗透性的聚合物。

[0033] 19. 第4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物含有交联或无交联2-氟丙烯酸与丙烯酸的共聚物, 所述外壳含有带正电荷且对多价阳离子呈低可渗透性的聚合物。

[0034] 20. 第18项所述的方法, 其中所述外壳含有共聚物, 所述共聚物的至少一种重复单元选自乙烯胺、哌嗪、丙烯亚胺、烯丙胺、甲代烯丙胺、乙烯吡啶、烷基氨烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基氨烷基(甲基)丙烯酰胺、氨甲基苯乙烯、脱乙酰壳多糖、以及脂肪胺或芳香胺同至少一种亲电试剂的加合物, 且至少一种亲电试剂选自环氧氯丙烷、烷基卤以及环氧化合物,

其中的胺可以是任选的季铵型。

[0035] 21. 第4项所述的方法, 其中所述外壳具有肠溶包衣, 而该肠溶包衣可在结肠内分解。

[0036] 22. 第21项所述的方法, 其中所述外壳更进一步含有一层非肠溶包衣。

[0037] 23. 第4项所述的方法, 其中所述外壳能抑制多价阳离子与所述钾结合聚合物的结合。

[0038] 24. 第4项所述的方法, 其中所述外壳是通过流化床涂覆过程涂覆到所述钾结合聚合物上的。

[0039] 25. 第4项所述的方法, 其中所述外壳是带正电荷的。

[0040] 26. 第4项所述的方法, 其中所述外壳能提高所述钾结合聚合物的口服可口性。

[0041] 27. 第4项所述的方法, 其中所述外壳含有聚乙烯亚胺聚合物。

[0042] 28. 第4项所述的方法, 其中所述外壳能抑制竞争离子与所述钾结合聚合物的结合。

[0043] 29. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物相对竞争离子而言能优先地与钾离子结合, 所述竞争离子是钠离子、钙离子、镁离子或其组合。

[0044] 30. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述受试动物患有高钾血症。

[0045] 31. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物是与促进钾保留的药物同时给药的。

[0046] 32. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述组合物是与ACE抑制剂、ARB、非钾利尿剂或其任何组合同时给药的。

[0047] 33. 第1、2、3或4项所述的方法, 其中所述钾结合聚合物和至少一种药物可接受赋形剂组合而形成药物制剂。

[0048] 34. 第33项所述的方法, 其中所述药物制剂是口服剂型或直肠剂型。

[0049] 35. 第34项所述的方法, 其中所述口服剂型是液态剂型或口嚼片剂型。

[0050] 36. 一种含有钾结合聚合物和药物可接受赋形剂的药物制剂, 其中所述钾结合聚合物含有带有pKa降低基团的交联羧酸聚合物或其酸酐。

[0051] 37. 第36项所述的药物制剂, 其中所述钾结合聚合物含有交联聚氟丙烯酸聚合物、交联聚二氟马来酸聚合物或其组合。

[0052] 38. 第37项所述的药物制剂, 其中所述钾结合聚合物含有用二乙烯苯、乙烯双丙烯酰胺或其组合交联的2-氟丙烯酸。

[0053] 39. 一种含有钾结合聚合物和药物可接受赋形剂的药物制剂, 其中所述钾结合聚合物含有交联或无交联 α -氟丙烯酸聚合物、交联或无交联乙烯磺酸聚合物、交联或无交联乙烯膦酸聚合物或其组合。

[0054] 40. 一种用于治疗疾病的方法, 其中包括给需要的受试动物施用有效量的第36项所述的药物组合物。

[0055] 41. 一种用于测定第4项所述的外壳对离子的可渗透性的方法, 其中包括:

[0056] (a) 将复合膜附着于装有给体溶液的管子, 所述复合膜包括所述外壳和纤维素膜, 所述给体溶液含有所述离子;

[0057] (b) 将所述管浸入受体溶液内, 所述受体溶液含有所述离子;

- [0058] (c)从所述受体溶液取样,并进行对所述离子的分析;
- [0059] (d)测定所述受体溶液内所述离子的浓度变化,所述浓度变化即表示所述聚合物膜对所述离子的所述可渗透性。
- [0060] 42.第1、2、3或4项所述的方法,其中低于1%的该钾结合聚合物可在肠胃道内被吸收。
- [0061] 43.一种含有钾结合聚合物和药物可接受赋形剂的药物组合物,其中所述钾结合聚合物含有用二乙烯苯交联的 α -氟丙烯酸聚合物。
- [0062] 44.一种用于治疗疾病的方法,其中包括向需要的受试动物施用有效量的第43项所述的药物组合物。
- [0063] 45.一种含有芯和外壳的芯-壳组合物,其中所述芯包括钾结合聚合物,所述钾结合聚合物选自用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物,而所述外壳含有Eudragit RL100、Eudragit RS100、其组合、苄基化聚乙烯亚胺或N-十二烷基聚乙烯亚胺。
- [0064] 46.第45项所述的组合物,其中所述外壳包括Eudragit RL100和Eudragit RS100的混合物,混合的比例为约50%:约50%。
- [0065] 47.第45项所述的组合物,其中所述外壳含有苄基化聚乙烯亚胺,其苄基化程度以氮的摩尔含量计为约20%至约99%。
- [0066] 48.第45项所述的组合物,其中所述外壳含有N-十二烷基聚乙烯亚胺,其十二烷基化程度以氮的摩尔含量计为约20%至约99%。
- [0067] 49.第45项所述的组合物,其中所述芯-壳组合物可通过Wurster流化床涂覆工艺或可控涂覆沉淀工艺合成。
- [0068] 50.第49项所述的组合物,其中所述可控涂覆沉淀工艺是溶剂凝聚工艺、pH引发沉淀工艺或温度引发沉淀工艺。
- [0069] 51.一种用于治疗疾病的方法,其中包括向需要的受试动物施用有效量的第45项所述的芯-壳组合物。
- [0070] 52.一种从受试动物体内除去钾的方法,其中包括向需要的所述受试动物施用有效量的药物组合物,所述药物组合物含有钾结合聚合物和药物可接受赋形剂,其中所述钾结合聚合物含有用二乙烯苯交联的 α -氟丙烯酸酯聚合物。
- [0071] 53.一种从受试动物体内除去钾的方法,其中包括向需要的所述受试动物施用有效量的芯-壳组合物,所述芯-壳组合物含有芯和外壳,所述芯包括钾结合聚合物,钾结合聚合物选自用二乙烯苯交联的聚苯乙烯磺酸或 α -氟丙烯酸聚合物,所述外壳含有Eudragit RL100、Eudragit RS100、以及其组合或苄基化聚乙烯亚胺。
- [0072] 54.第52或53项所述的方法,其中所述受试动物患有高钾血症。
- [0073] 55.第52或53项所述的方法,其中所述组合物是与促进钾保留的药物同时施用的。
- [0074] 56.第52或53项所述的方法,其中所述组合物与ACE抑制剂、ARB、非钾利尿剂或其任意组合同时给药。
- [0075] 57.一种合成 α -氟丙烯酸聚合物的方法,所述方法包括,在低水溶性自由基引发剂和水溶性盐存在下, α -氟丙烯酸酯单体进行悬浮聚合。
- [0076] 58.第57项所述的方法,其中所述低水溶性自由基引发剂是月桂基过氧化物,所述水溶性盐是氯化钠。

附图说明

- [0077] 图1显示在模拟食物中的起始阳离子浓度。
- [0078] 图2显示在模拟食物中用树脂结合阳离子。
- [0079] 图3显示在二名受试者的粪便中阳离子的原始浓度。
- [0080] 图4显示在人类粪便萃取物中阳离子与阳离子交换树脂的结合。
- [0081] 图5显示用于测定离子可渗透性的膜的制备。
- [0082] 图6显示各种涂覆有聚乙烯亚胺的颗粒与各种阳离子结合的数据。
- [0083] 图7显示Eudragit RL100外壳对镁和钾结合的影响。
- [0084] 图8显示镁与涂覆有苄化聚乙烯亚胺的Dowex(K)颗粒的结合。
- [0085] 图9显示在代表胃内酸性条件下涂覆有Ben(84)-PEI的Dowex(K)颗粒的稳定性。
- [0086] 图10显示钾和镁同涂覆有苄化聚乙烯亚胺的Dowex颗粒的结合。
- [0087] 图11显示镁与具有苄化聚乙烯亚胺外壳的氟代丙烯酸颗粒的结合。
- [0088] 图12显示用于测定膜可渗透性的装置。
- [0089] 图13显示苄化聚乙烯亚胺膜的可渗透性。
- [0090] 图14显示含有Eudragit RL100和Eudragit RS100混合物的膜的可渗透性和透过选择性。
- [0091] 图15显示胆汁酸对涂覆有聚乙烯亚胺Dowex(Li)颗粒的钾结合能的影响。
- [0092] 图16显示pH值对 α -氟丙烯酸酯-丙烯酸共聚物的影响。
- [0093] 图17显示服用氟丙烯酸聚合物和Kayexalate后在大鼠排泄物中阳离子的水平。

具体实施方式

[0094] 本发明提供了用于治疗动物的方法、组合物和药盒。这里使用的“受试动物受试”和“动物”包括人类和其它哺乳类动物。本发明特别提供了用于除去钾离子的聚合物组合物。优选该组合物可用于从动物肠胃道除去钾离子。

[0095] 本发明的一部分是一种使用钾结合聚合物组合物以除去钾的方法。在某一实施方案中,该钾结合聚合物组合物具有高的钾结合能和/或选择性,并能在肠胃道中不会结合的钾释放出去。优选该钾结合聚合物组合物在直肠中不会将结合的钾释放出去。本发明的聚合物组合物对钾离子具有选择性结合。

[0096] 优选本发明的聚合物组合物对钾具有高结合能和/或选择性。这里的“高结合能”是指每克聚合物在体内能平均结合约1.5毫摩尔或更多的钾,而这里的体内钾结合能通常是在人体内测定的。测定体内钾结合能的技术是已知的。例如,让病人服用一种钾结合聚合物后,病人粪便里钾的含量可用来计算体内钾结合能。人体内平均钾结合能最好是通过通过对一组正常受试者进行实验和计算得到。该组受试者为约5名,更优选为约10名,更优选为约25名,最优选为约50名。

[0097] 在某些实施方案中,本发明聚合物的人体内平均钾结合能是等于或大于每克1.5毫摩尔。优选等于或大于每克2毫摩尔,更优选等于或大于每克3毫摩尔,更优选等于或大于每克4毫摩尔,最优选等于或大于每克6毫摩尔。在一个优选的实施方案中,人体内平均钾结合能是介于约每克2毫摩尔至约每克6毫摩尔之间。

[0098] 本发明聚合物的钾结合能也可在体外测定。优选体外测定本发明聚合物的钾结合能是在模拟肠胃道,特别是结肠的生理条件下进行的。在某些实施方案中,体外测定本发明聚合物的钾结合能是在pH约5.5或更高的溶液中进行。在各种实施方案中,在pH约5.5或更高的溶液中测定的钾结合能等于或大于每克6毫摩尔。优选在pH约5.5或更高的溶液中测定的聚合物体外钾结合能介于约每克6毫摩尔至约每克12毫摩尔之间。更优选在pH约5.5或更高的溶液中测定的聚合物体外钾结合能等于或大于约每克6毫摩尔。更优选聚合物体外钾结合能等于或大于约每克8毫摩尔。更优选聚合物体外钾结合能等于或大于约每克10毫摩尔。最优选聚合物体外钾结合能等于或大于约每克12毫摩尔。

[0099] 如果聚合物组合物具有高的钾结合能,该组合物的剂量就可降低。一般来说,聚合物组合物的有效治疗和预防剂量是介于约0.5克/天至约25克/天。最优选的剂量是等于或小于约15克/天。优选的剂量范围是介于约5克/天至约20克/天。更优选的剂量范围是介于约5克/天至约15克/天。更优选的剂量范围是介于约10克/天至约20克/天。最优选的剂量范围是介于约10克/天至约15克/天。优选每天在吃饭时服用该剂量三次,最优选每天服用该剂量一次。

[0100] 优选本发明的聚合物组合物能够保持大量已结合的钾。优选聚合物在结肠内结合钾并在该聚合物排泄到粪便之前保持不释放已结合钾。这里的“大量”并不是指能保持全部已结合的钾。优选至少保持一些已结合钾以取得治疗和/或预防的效果。希望能保持约5%至约100%范围之内已结合的钾。优选聚合物组合物能保持约25%的已结合钾。更优选能保持约50%的已结合钾。更优选能保持约75%的已结合钾。而最优选能保持约100%的已结合钾。已结合钾的保持期最好是该聚合物组合物用于治疗 and/或预防的时间。在本实施方案中,该聚合物组合物是用来在肠胃道结合和除去钾,其保持期是该组合物在肠胃道内的停留时间,更加好的是在结肠内的平均停留时间。

[0101] 钾结合聚合物最好在肠胃道内不被吸收。这里的“不被吸收”及其语法上的同意词并不是指所服用的聚合物全部不被吸收。希望有某些数量的聚合物不会被吸收。优选约90%或更多的聚合物不被吸收。更优选约95%或更多的聚合物不被吸收。更优选约97%或更多的聚合物不被吸收。最优选约98%或更多的聚合物不被吸收。

[0102] 钾结合聚合物

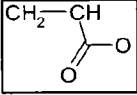
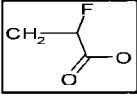
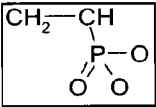
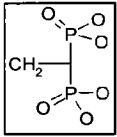
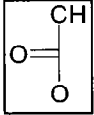
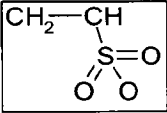
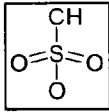
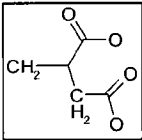
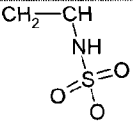
[0103] 在某些实施方案中,钾结合聚合物含有各种质子型或离子型的酸性基团,例如,磺酸($-\text{SO}_3^-$)、硫酸($-\text{OSO}_3^-$)、羧酸($-\text{CO}_2^-$)、磷酸($-\text{PO}_3^{--}$)、磷酸($-\text{OPo}_3^{2-}$)或者氨基磺酸($-\text{NHSO}_3^-$)基团。最好的是在结肠生理pH中酸性基团的离子化百分率大于75%,而钾结合能大于5mmol/g。优选酸性基团的离子化百分率大于80%。更优选大于90%。最优选约等于100%。在某些实施方案中,含有酸性基团的聚合物含有一种以上的酸性基团。在某些实施方案中,所服用的含酸性基团的聚合物实际上是一种酸酐型的聚合物,一旦与生理液体相接触便会生成离子型的聚合物。

[0104] 在某些另外的实施方案中,优选在紧挨着酸性基团的地方带有pKa降低基团,更优选吸电子取代基团,而且最优选该pKa降低基团位于酸性基团的 α 或 β 位。优选的吸电子取代基包括羟基、醚基、酯基或卤化物原子,而最优选F。优选的酸性基团是磺酸($-\text{SO}_3^-$)、硫酸($-\text{OSO}_3^-$)、羧酸($-\text{CO}_2^-$)、磷酸($-\text{PO}_3^{--}$)、磷酸($-\text{OPo}_3^{2-}$)或者氨基磺酸($-\text{NHSO}_3^-$)基团。另外优选聚合物可通过 α -氟丙烯酸、二氟马来酸或其相应的酸酐的聚合反应来制备。

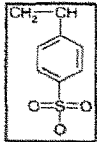
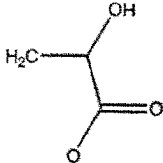
[0105] 表1列出了适合于制备该钾结合聚合物的单体的一些实例。

[0106] 表1:阳离子交换部分的结构及其理论结合能

[0107]

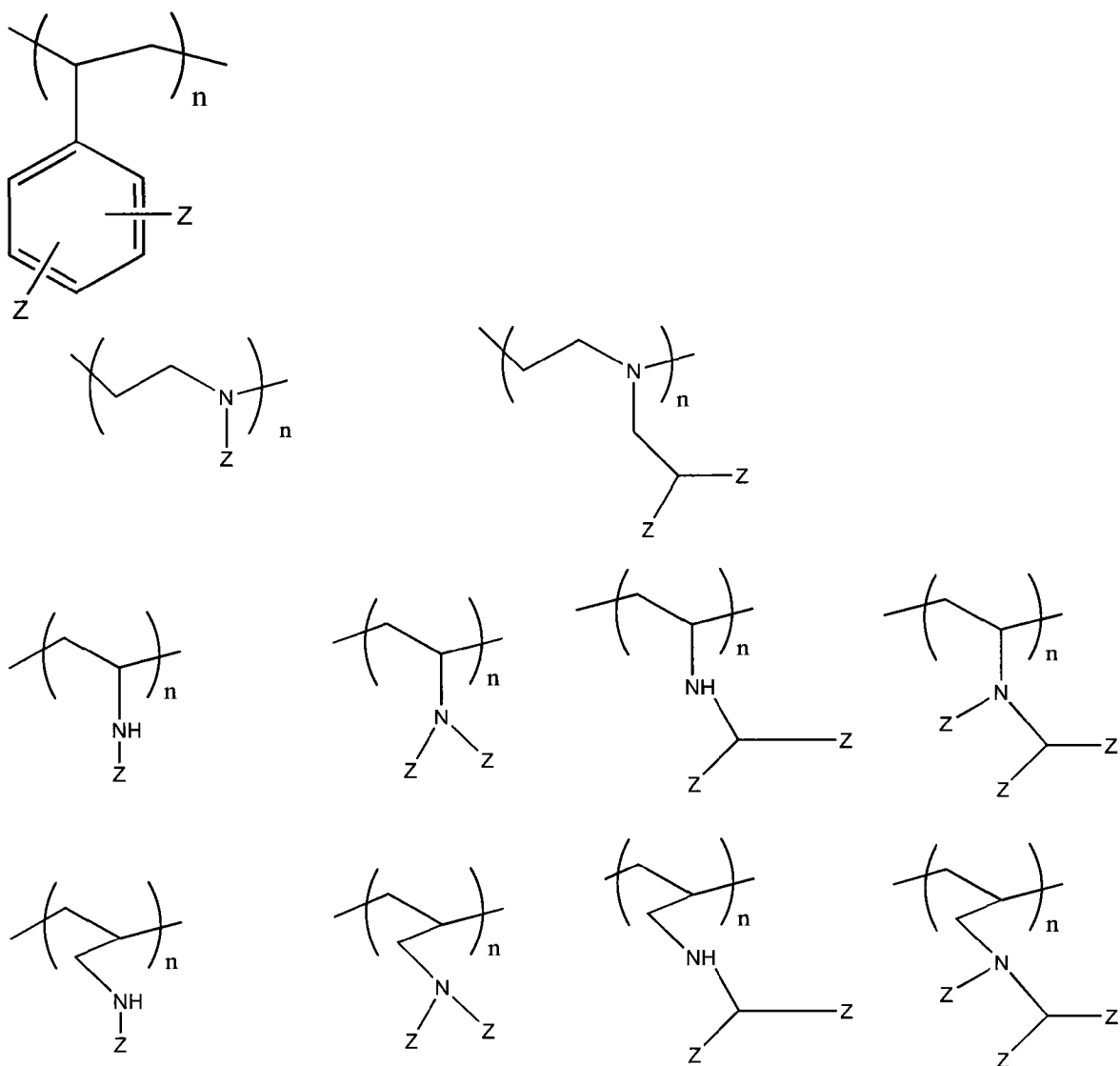
	单位电荷的 摩尔质量	理论 结合能	在 pH 3 可滴定 H 的分量	在 pH 6 可滴定 H 的分量	在 pH 3 可期待的 结合能	在 pH 6 可期待的 结合能
	71	14.1	0.05	.35	0.70	4.93
	87	11.49	0.2	0.95	2.3	10.92
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35
	125	8	1	1	8	8

[0108]

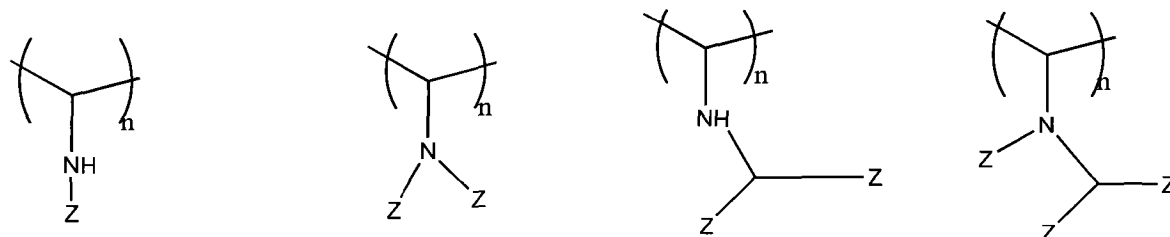
	183	5.5	1	1	5.46	5.46
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89

[0109] 其它一些合适的阳离子交换单位如下。

[0110]



[0111]



[0112] 其中, n 等于或大于 1, Z 代表 SO_3H 或者 PO_3H 。优选 n 等于约 50 或更高, 更优选 n 等于约 100 或更高, 更优选 n 等于约 200 或更高, 最优选 n 等于约 500 或更高。

[0113] 合适的膦酸单体包括乙烯膦酸、乙烯-1,1-双膦酸、膦酸羧酸酯的乙烯衍生物、低聚(亚甲基膦酸)、以及羟基乙烷-1,1-双膦酸。这些单体的合成方法是已知的。

[0114] 氨基磺酸(例如 $Z = \text{SO}_3\text{H}$)或者磷酰胺酸(例如 $Z = \text{PO}_3\text{H}$)可通过含胺聚合物或单体的前体与一种磺酰化试剂,例如三氧化硫/胺加合物,或者一种磷酰化试剂,例如 P_2O_5 , 进行反应来合成。膦酸的酸性质子在 pH 约 6 至约 7 的范围可与阳离子像钠或钾离子交换。

[0115] 可以采用由乙烯磺酸酯、乙烯膦酸酯或乙烯氨基磺酸酯等单体制备的自由基聚合物。

[0116] 此处所用的优选单体为 α -氟丙烯酸酯及二氟马来酸, 而 α -氟丙烯酸酯是最优选的。这类单体通常可用多种方法制备。参见 Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C.U., M. Ueda, et al, Macromolecules (1980), 13(5), 1031-1036。二氟马来酸最好是通过氟芳香族化合物的氧化来制备(Bogachev et al, Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83)或氟代呋喃衍生物的氧化来制备(见美国专利 5,112,993)。优选的合成 α -氟丙烯酸酯的方法已在欧洲专利 EP415214 中公开。

[0117] 其它方法包括功能性化合物的逐步增长聚合, 该功能性化合物带有膦酸、羧酸、磷酸、亚磺酸、硫酸、或磺酸基团。例如由 Rhodia 销售的高密度聚膦酸(商标: Briquest)很适合本发明的用途。

[0118] 本发明的聚合物也包括由天然聚合物合成的离子交换树脂, 而天然聚合物可以是糖聚合物和半合成聚合物。这些聚合物可经处理后在其主链或悬挂基团带有离子交换点。糖聚合物的实例可以是一种从植物或动物来源的材料, 包括纤维素材料、半纤维素、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧甲基纤维素、磺酸乙基纤维素、淀粉、木聚糖、支链淀粉、软骨素、透明质酸酯、肝素、瓜耳胶、黄原胶、甘露聚糖、半乳甘露聚糖、壳质素、和聚氨基葡萄糖。最优选的聚合物应在肠胃道的生理条件下不会分解也不会被吸收, 例如羧甲基纤维素、聚氨基葡萄糖、和磺酸乙基纤维素。

[0119] 可以将钾结合聚合物封装于透析袋、纸袋、微孔基体、聚合物凝胶、空心纤维、泡囊、胶囊、片剂或膜内。

[0120] 该聚合物可以通过均相或非均相聚合反应来制备。在均相反应中, 可溶性聚合物链与交联剂反应而获得交联凝胶, 交联凝胶进一步通过挤出形成颗粒或者再粉碎成较小粒度的颗粒。在非均相反应中, 颗粒是通过可溶聚合物前体的乳化或分散作用, 再经交联而获得的。在另一方法中, 该颗粒是通过单体在乳化、悬浮、微型乳化或分散工艺中的聚合作用来制备的。其连续相可以是水性溶媒或者是有机溶剂。当使用悬浮工艺时, 任何变通的合适工艺都可使用, 包括像“模板聚合”和“多段晶种悬浮(multistage seeded suspension)”这

样一类的方法。所有这些方法生成的颗粒几乎全部是单分散性颗粒。在某一特殊的实施方案中,采用“喷射”工艺制备颗粒(见美国专利4,427,794)。在该工艺中,使含有单体和引发剂混合物的液体通过振动的喷嘴被喷射进入一个连续相。该喷嘴被排列成迅速旋转的转盘,以致在离心力下加速该液体。

[0121] 直接悬浮聚合是生产 α -氟丙烯酸酯颗粒的一种优选的工艺。一般说来,在生产过程中为防止颗粒的聚结通常需要使用悬浮稳定剂,例如聚乙烯醇。现已发现在水相中加入NaCl能减少聚结和颗粒的凝聚。其它适用于该目的盐类包括能溶解于该水相的各种盐类。在本实施方案中,可溶解于水的盐类的加入量以重量%计是介于约0.1至约10之间,更优选介于约2至约5之间,最优选介于约3至约4之间。

[0122] 现已发现在 α -氟丙烯酸酯(例如MeFA)的悬浮聚合时,自由基引发剂的特性对悬浮体的质量具有较大的影响,包括颗粒稳定性、颗粒的产率以及球形的保持等方面。使用水不溶性自由基引发剂,例如十二烷基过氧化物,将导致凝胶的拟不存在,且以高产率生成颗粒。已经证实当自由基引发剂的水溶性低于0.1g/L时,更优选低于0.01g/L时,会得到最佳效果。在某些优选的实施方案中,聚MeFA颗粒是在具有低水溶性的自由基引发剂和同时在水相中有盐,例如NaCl,的情况下生成的。

[0123] 在某些实施方案中,其中所使用的钾结合聚合物是没有外壳的。该钾结合聚合物不是Kayexalate、聚苯乙烯磺酸钠或聚苯乙烯磺酸铵。

[0124] 在某些实施方案中,冠醚类和各种冠醚状分子用作钾结合聚合物。冠醚类对某些碱金属的选择性超过对其它金属的选择性,这取决于冠醚孔径的尺寸以及该金属离子的大小。见表2、3、4以及Pedersen,C.J.1987.Charles J.Pederson-Nobel Lecture.The discovery Of crown ethers.In Nobel Lectures,Chemistry1981-1990.T.Frangsmyr, editor.World Scientific Publishing Co.,Singapore.

[0125] 在另一实施方案中,使用冠醚作为外壳材料可以减小钠、镁、钙以及其它干扰分子进入该芯的通道,从而增大了芯聚合物的体内结合能。

[0126] 表2.冠醚中的孔径,以埃为单位

	<u>大环聚醚</u>	<u>直径</u>
	全 14 - 冠 - 4	1.2 - 1.5
[0127]	全 15 - 冠 - 5	1.7 - 2.2
	全 18 - 冠 - 6	2.6 - 3.2
	全 21 - 冠 - 7	3.4 - 4.3

[0128] 表3.可络合的阳离子以及其直径,以埃为单位

	第 I 族	第 II 族	第 III 族	第 IV 族
	Li 1.36			
	Na 1.94			
	K 2.66	Ca 1.98		
	Cu(I) 1.92	Zn 1.48		
[0129]	Rb 2.94	Sr 2.26		
	Ag 2.52	Cd 1.94		
	Cs 3.34	Ba 2.68	La 2.30	
	Au(I) 2.88	Hg(II) 2.20	Tl(I) 2.80	Pb(II) 2.40
	Fr 3.52	Ra 2.80		
	NH ₄ 2.86			

[0130] 表4.冠醚对样品碱金属离子的相对结合

[0131]

聚醚	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
二环己基-14-冠醚-4	1.1	0	0	0
环己基-15-冠醚-5	1.6	19.7	8.7	4.0
二苯并-18-冠醚-6	0	1.6	25.2	5.8
二环己基-18-冠醚-6	3.3	25.6	77.8	44.2
二环己基-21-冠醚-7	3.1	22.6	51.3	49.7
二环己基-24-冠醚-8	2.9	8.9	20.1	18.1

[0132] 钾结合聚合物一般包含阳离子的反离子。该阳离子可以是金属离子、非金属离子或其组合离子。金属离子的实例包括Ca²⁺型、H⁺型、NH₄⁺型、Na⁺型或其组合型，但并不局限于这些离子。非金属离子的实例包括烷基铵、羟烷基铵、胆碱、牛磺酸、肉碱、肌酸、腺嘌呤和氨基酸或其衍生物，但并不局限于这些离子。

[0133] 在某些较佳的实施方案中，使用的钾结合聚合物具有较少副作用发生的趋势，而副作用经常是由于释放有害离子而导致的高钠血症和酸中毒。这里术语“有害离子”是指本发明的聚合物组合物在使用过程中不应释放出来的一些离子。一种组合物的有害离子取决于所治疗的疾病，组合物的化学性质和/或组合物的离子结合性质。例如有害离子可能是可导致酸毒症的H⁺或可导致高钠血症的Na⁺。已结合的钾对引入的有害阳离子的比值最好是在1:约2.5至约4。

[0134] 芯-壳组合物

[0135] 本发明的芯-壳组合物是用于除去钾。在该芯-壳组合物中，芯部分含有一种钾结合聚合物，尤其是该聚合物对钾具有很高的结合能。在这里所述的各种钾结合聚合物都可用作作为该芯-壳组合物中的芯部分。在某些实施方案中，该外壳部分可用于控制像镁和钙这样的竞争溶质通过外壳进入芯部分。在某一实施方案中，对像碱土金属离子那样的大水合阳离子，空隙率减小。而且由于能与该多价阳离子产生静电排斥的正电荷的参与，膜对双价阳离子的可渗透性降低。优选该芯-壳组合物的外壳部分在肠胃道内停留和通过期间基本上不会崩解。

[0136] 此处术语“竞争溶质”是指一类溶质可在和芯部分结合时与钾竞争,而这类溶质是不希望和芯部分有接触和结合的。一般来说,对于芯-壳组合物的竞争溶质取决于芯部分的结合特性和/或外壳部分的可渗透性。由于芯部分的选择结合特性和/或外壳部分从外面环境的选择可渗透性,竞争溶质和芯-壳颗粒的接触和/或结合是可以防止的。和钾离子相比,竞争溶质经常具有较低的从外面环境通过外壳部分的渗透性。竞争溶质包括 Mg^{++} 、 Ca^{++} 以及质子化胺,但并不局限于这些离子。

[0137] 在某些实施方案中,该外壳部分对单价和双价阳离子都可渗透。在这些外壳部分对单价和双价阳离子都可渗透的某些实施方案中,由于芯部分的结合特性,芯部分只和单价阳离子结合,特别是和钾离子结合。在其它一些实施方案中,外壳部分对钾离子具有优先的可渗透性。

[0138] 更优选在这里所述的芯-壳组合物以及钾结合聚合物组合物在肠胃(GI)道内具有高钾浓度部分,例如在结肠内,结合钾。已结合的钾将会被保持在结合于组合物的状态,并被排泄至体外。

[0139] 在某一实施方案中,外壳材料在肠胃(GI)道环境中保护芯部分。

[0140] 例如外壳材料保护芯聚合物的酸性基团,防止酸性基团暴露于肠胃(GI)道环境中。在某一实施方案中,外壳部分具有肠溶性包衣可保护芯部分。合适的肠溶性包衣已在文献中有所报道,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy by A.R.Gennaro(Editor),20thEdition,2000。

[0141] 在另一实施方案中,外壳材料被设计成对较高价的阳离子产生较低的可渗透性。外壳对碱土阳离子的可渗透性可通过改变平均孔径、装料密度和膜的疏水性而得到改变。与 K^+ 和 Na^+ 这样的单价阳离子相比, Mg^{++} 、 Ca^{++} 水合离子具有较大的尺寸,如下面表5所示(Nightingale E.R.,J.Phys.Chem.,63,(1959),1381-89)。

[0142] 表5

[0143]

金属离子	水合半径(埃)
K^+	3.31
NH_4^+	3.31
Na^+	3.58
Mg^{++}	4.28
Ca^{2+}	4.12

[0144] 根据早先对用于电渗析的阳离子交换膜的研究,已经知道降低膜对双价阳离子可渗透性的方法(例如Sata et al,J.Membrane Science,206(2002),31-60)。这些方法通常是建立在孔径大小排斥作用和静电相互作用以及其组合作用的基础上的。

[0145] 在某些实施方案中,该外壳部分的几种特性发生变化便可造成渗透性的差异。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,则体积较大的双价阳离子穿过该外壳部分的无规行走便会明显地下降。例如,实验研究(Krajewska,B.,Reactive and Functional polymers47,2001,37-47)显示当筛目大小接近溶质尺寸时,无论离子溶质或非离子溶质,纤维素酯或交联脱乙酰壳多糖凝胶膜对体积较大溶质的可渗透系数会降低。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,该筛目大小估计为 $\phi^{-3/4}$,其中 ϕ 为在溶液内溶胀的该外壳部分中聚合物的体积分数。该膜的溶胀率取决于其疏水性、交联密度、电荷密度以及溶剂的离子强度。

[0146] 例如,通过吡咯在阳离子交换材料上的聚合形成的层状聚吡咯显示生成一层很紧密的多孔膜。相对于单价阳离子,该多孔膜能阻碍大的双价阳离子的扩散,从而形成透过选择性。

[0147] 另一方面,通过物理作用被吸附的阳离子高分子电解质的薄层会形成一强电场,该强电场排斥像 Mg^{++} 、 Ca^{++} 这样的高价阳离子。合适的阳离子高分子电解质包括具有重复单元的共聚物,但并不局限于这些共聚物,其重复单元可选自乙烯胺、乙烯亚胺、丙烯亚胺、烯丙胺、乙烯吡啶、烷基氨烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基氨烷基(甲基)丙烯酰胺、氨甲基苯乙烯、脱乙酰壳多糖以及脂肪胺或芳香胺与选自环氧氯丙烷、烷基卤或环氧化合物的亲电试剂所构成的加合物,其中的胺可以是任选的一种季铵。脂肪胺或芳香胺与烷基二卤化物的加成物也被认为是紫罗烯。该聚合物的透过选择性也可通过pH值来加以控制,因为该聚合物的电荷密度和溶胀率会随着去质子化率而变化。

[0148] 当最初在聚合物上的反离子被置换并最终被钾所取代时,受pH值控制的结合选择性是一个重要的手段。如果该聚合物最初用 Ca^{++} 处理, Ca^{++} 是一种对羧基或磺酸基具有高结合常数的双价阳离子,可以利用在胃中的酸性环境使该聚合物的结合点发生质子化,以便置换最初的反离子(即 Ca^{++} 离子)。在这方面,设计具有随pH值而改变的离子交换特性的聚合物是有利的,更优选聚合物在胃内的pH值下具有低的结合能,而在pH值大于约5.5时具有高的结合能。在某一优选的实施方案中,本发明的聚合物在pH值低于约3时具有一部分的结合能,相当于全部结合能(即在pH值为约12时所测得的)的约0-10%,而在pH值大于约4时增加至约50%。

[0149] 在某些实施方案中,通过物理作用被吸附的阳离子高分子电解质的外壳会形成一强电场,该强电场排斥像 Mg^{++} 、 Ca^{++} 这样的高价阳离子。合适的阳离子高分子电解质包括具有重复单元的共聚物,但并不局限于这些共聚物,其重复单元可选自乙烯胺、乙烯亚胺、丙烯亚胺、烯丙胺、乙烯吡啶、烷基氨烷基(甲基)丙烯酸酯、烷基氨烷基(甲基)丙烯酰胺、氨甲基苯乙烯、脱乙酰壳多糖以及脂肪胺或芳香胺与选自环氧氯丙烷、烷基卤或环氧化合物的亲电试剂所构成的加合物,其中的胺可以是任选的季铵。脂肪胺或芳香胺与烷基二卤化物的加成物也被认为是紫罗烯。该聚合物的透过选择性也可透过pH值来加以控制,因为该聚合物的电荷密度和溶胀率会随着去质子化率而变化。该聚合物通过物理键、化学键或两者的组合而固定在芯部分上。在前一种情况下,带负电荷的芯和带正电荷的外壳之间的静电相互作用可在通过肠胃道期间能维持该芯-壳的组合。在后一种情况下,在芯-壳的界面上进行的化学反应可防止该外壳材料的分离。

[0150] 优选在该组合物在大肠中的停留期间该外壳的透过选择性因子(即 K^+ 的结合率与其它竞争离子的结合率之比)高于某一定值。可以认为该选择性机理是随着动力学作用而定的(与芯结合现象的纯热力学机理相反),但并不局限于一种作用机理。如能让本发明的芯-壳颗粒在结肠中停留一段时间使之达到平衡,则可预期该芯-壳将最终具有和芯相似的阳离子结合分布。因此,在某一实施方案中,该外壳材料能保持对目标离子(如 K^+)有高透过率,使该目标离子在结肠中平均停留期间充分的达到平衡。但另一方面竞争离子(如 Mg^{2+} 、 Ca^{2+})的透过率却较低。这种特征被定义为透过选择性的时间持久性。在该实施方案中,该时

间持久性是为了达到介于约20%至约80%(即 t_{20} 和 t_{80})之间,并反映结肠电解质分布情况的平衡结合能所必须的时间。一般说来,对于 K^+ (以及通常单价阳离子),优选 t_{80} 低于约5小时,更优选低于约2小时。而对于Mg(以及通常多价阳离子),优选 t_{20} 大于约24小时,最优选约40小时。

[0151] 在另一实施方案中,带有正电荷的外壳与在肠胃(GI)中存在的疏水性阴离子相互作用可以达到较高水平的持久性(对 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 测得的 t_{80} 的增长)。这种疏水性阴离子包括胆汁酸、脂肪酸和阴离子蛋白质水解液。另一方面,阴离子表面活性剂能提供同样的好处。在该实施方案中,该芯-壳材料或者是直接给药,或者是与脂肪酸或胆汁酸或甚至与合成阴离子洗涤剂(例如烷基硫酸盐、烷基磺酸盐以及烷基芳基磺酸盐)一起配方给药,但并不局限于这些给药方式。

[0152] 在结合有正电荷以及疏水性的系统中,更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。这类胺功能聚合物也可以进一步用疏水性试剂烷基化。

[0153] 烷基化反应是聚合物中的氮原子与烷基化试剂之间的化学反应。烷基化试剂通常是一种带有胺反应性的烷基或烷芳基亲电试剂。此外,与烷基化试剂发生反应的氮原子要有较低的多次烷基化反应性,这样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。

[0154] 更优选的烷基化试剂是一种亲电试剂,如一种带有功能基团的化合物,其中包括卤化物、环氧化合物、酯、酸酐、异氰酸酯、或 $\alpha\beta$ -不饱和羰基化合物。烷基化试剂具有如下通式RX,其中R是C1-C20烷基(最好是C4-C20烷基)、C1-C20羟烷基(最好是C4-C20羟烷基)、C6-C20芳烷基、C1-C20烷基铵(最好是C4-C20烷基铵)、或C1-C20烷酰胺基(最好是C4-C20烷酰胺基),而X包括一个或多个亲电基团。此处术语“亲电基团”指是一种在烷基化反应中能被聚合物中的氮原子所取代或反应的基团。优先的亲电基团X的实例包括卤化物、环氧、甲苯磺酸酯、以及甲基磺酸酯。例如,烷基化反应能使环氧基的三员环氧环开裂。

[0155] 优先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-十四烷基卤、n-十八烷基卤和其混合物)、C1-C20羟烷基卤(例如,11-卤-1-十一烷醇)、C1-C20芳烷基卤(例如,苄基卤)、C1-C20卤烷基铵盐[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]。最好使用苄基卤和十二烷基卤。

[0156] 在将外壳应用到活性颗粒上之前,应先进行聚胺外壳前体的烷基化反应。另外一种方法是,一旦聚胺外壳前体被沉积到活性颗粒上,就进行烷基化反应。对于后一种情况,最好使用含有至少两个亲电基团X的烷基化试剂进行烷基化反应,这样该烷基化反应再诱发外壳层内的交联反应。最佳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)、碳化二亚胺中间体的其它交联剂也都可以使用。

[0157] 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。影响烷基化反应程度的因素包括

[0158] (a)在肠胃(GI)道条件下外壳聚合物的不溶性。特别是胃内的低pH值有助于溶解

烷基化反应后的多胺聚合物,这类聚合物的电离pH值为5或者更高。为了达到以上目的,最好采用更高的烷基化反应率和烷基链更长的烷基化试剂。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。当芯-壳颗粒逐渐进入下部小肠内时,该肠溶性包衣便会脱离。

[0159] (b)选择一定的渗透性。当烷基化程度较低时,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短些。与此相反,当烷基化程度(或疏水物的重量分数)较高时,该材料对大多数无机阳离子变得几乎不可渗透,因而对 K^{+} 的平衡化速率便变得很长。

[0160] 最为优选通过调节上述两个变量利用反复近似法来选择烷基化程度。

[0161] 可用已知方法来测定可渗透系数。参见W.Jost, Diffusion in Solid, Liquids and Gases, Acad. Press, New-York, 1960。例如,外壳聚合物的离子可渗透系数可通过在多孔材料上铸造一个同样的膜,然后使其与含有有关离子的生理溶液(给体)接触,并测定该离子在受体溶液内穿过该膜的稳定状态渗透速率。从而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果。可能通过改变下列因素优化膜的结构特性。例如,聚合物的体积百分数(在溶胀膜中)、聚合物的化学特性及其有关性质(疏水性、交联密度、电荷密度)、聚合物的混合组成(如果使用一个以上的聚合物)、添加剂(如润湿剂、增塑剂)的种类和含量、和/或加工工艺。

[0162] 对于本发明的选择渗透膜,通过研究膜的选择渗透性分布作为聚合组合物以及物理特性的函数,可以得到最优化。选择渗透性最好是在接近于主要使用环境(例如结肠)的条件下测定。在一个代表性的试验中,使用的给体溶液是具有离子组成、摩尔渗透压浓度和模拟结肠pH值的合成液体,或者使用通过回肠造口术或结肠造口术所收集的动物液体。在另一实施方案中,该膜顺序地与一些液体接触,这些液体模拟肠胃(GI)道不同部位中出现的条件,即胃、十二指肠、空肠和回肠。在另一实施方案中,该外壳是用微囊方法以质子型沉积到阳离子交换树脂颗粒上,并与氢氧化钠水溶液接触。通过监控pH值或导电率,然后可计算得到NaOH穿过该膜的透过速率。在另一实施方案中,该树脂用锂阳离子预负载,再通过离子色谱法监控锂阳离子的释放以及钠、钾、镁、钙和铵的吸收。在某一优选的实施方案中,在前述的条件下测得的钾和像 Mg^{++} 以及 Ca^{++} 这样的双价阳离子的渗透性之比是介于约1:0.5至1:0.0001之间,更优选介于约1:0.2至1:0.01之间。

[0163] 在另一实施方案中,该芯-壳组合物的外壳膜可在经过上肠胃(GI)道时通过被动吸收显示其选择渗透性。存在于肠胃(GI)道内的成分不管是来自食物所生成的消化代谢物或者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,从而严重地改变外壳膜的可渗透性。绝大多数的这些成分带有负电荷,并显示不同程度的疏水性。其中若干种成分具有两亲特性,例如,脂肪酸、胆汁酸、磷脂以及胆汁盐,并具有表面活性剂的特性。表面活性剂能通过疏水相互作用、离子相互作用以及其混合相互作用非特定地吸附到表面。在本实施方案中,上述现象可用来在该聚合物组合物结合钾的过程中改变其可渗透性。在某一实施方案中,脂肪酸可用来改变外壳膜的可渗透性,而在另一实施方案中,胆汁酸可用来改变外壳膜的可渗透性。脂肪酸和胆汁酸都可形成聚集体(胶束或囊泡),与具有正电荷的聚合物相混合时都会形成不溶性的配合物。参见Kaneko et al, Macromolecular Rapid Communications, 2003, 24(13), 789-792。脂肪酸和胆汁酸都会呈现出与合成阴离子

表面活性剂相似的特性。关于阴离子表面活性剂与带正电荷的聚合物会生成不溶性的配合物已有大量的研究报道。参见Chen, L. et al, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794。在本实施方案中, 该外壳材料可选自含有疏水和阳离子基团的共聚物, 这样该外壳部分便会形成一种配合物。而且该配合物带有一般在肠胃(GI)道内才有的带阴离子电荷的疏水物, 例如胆汁酸、脂肪酸、胆红素以及相关的化合物。适宜的组合物也包括被称作胆汁酸多价螯合剂的聚合物材料, 例如报道于下列文献中的材料: 美国专利号码5,607,669, 6,294,163, 5,374,422, Figuly et al, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184。最好是在不改变对钾可渗透性的情况下, 该配合物的形成能引发外壳膜崩溃, 从而降低体积庞大的双价阳离子的扩散。

[0164] 在另一实施方案中, 该芯-壳组合物外壳膜的可渗透性也可通过在肠胃道中酶的活性进行调节。已知有许多由普通结肠微生物分泌产生的酶, 例如, 类菌体、*Prevotella*、*Porphyromonas*、和梭形细菌可分泌产生多种酶, 包括胶原酶、神经氨酸苷酶、脱氧核糖核酸酶(DANase)、肝素酶、以及蛋白酶。在本实施方案中, 该外壳含有一个疏水主链带有悬挂亲水基团, 这些亲水基团可在肠胃道中通过酶催化反应而被切去。随着酶催化反应的进行该聚合物膜变得越来越疏水, 从一种高度溶胀和高度可渗透的材料变成一种完全崩溃并低度水合的膜。对像 Mg^{++} 及 Ca^{++} 这样庞大的水合阳离子来说只有最低的可渗透性。该亲水基团可以选自通常在肠胃(GI)道中分泌酶的天然基质, 包括氨基酸、肽、碳水化合物、酯、磷酸酯、氧化磷酸单酯、O-及S-偶磷硫代酸酯、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, 但也并不限于这些。该外壳膜可以对钾来说一直是可渗透性直至该芯-壳组合物进入近侧结肠, 然后存在于近侧结肠的酶可与外壳膜进行化学反应而降低该外壳膜对钾的可渗透性。

[0165] 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, 最佳是介于约0.005微米至约20微米之间。更为优选的厚度是大于约0.5微米, 更优选大于约2微米, 而最为优选大于约5微米。优选的厚度是小于约30微米, 更优选小于约20微米, 甚至更优选小于约10微米, 而最为优选小于约5微米。

[0166] 通常, 芯-壳颗粒大小的变动范围由约200nm至约2mm, 更优选约100微米。该类芯-壳颗粒大小优选大于约1微米, 更优选大于约10微米, 甚至更优选大于约20微米, 而最为优选大于约40微米。该类芯-壳颗粒大小优选小于约250微米, 更优选小于约150微米, 甚至更优选小于约100微米, 而最为优选小于约50微米。

[0167] 芯-壳颗粒的合成

[0168] 在优选的实施方案中, 该外壳是均匀地涂覆在该芯材料上, 没有小孔或大的空隙率, 而且相对于该芯材料外壳的重量很小(例如最多到约20重量%)。该外壳能被固定于该芯上, 并且其坚固性足以承受在制成片剂期间会遇到的像溶胀和压实之类的机械作用力。

[0169] 该外壳可以通过化学的或非化学的工艺过程来制备。非化学的工艺过程包括喷射涂覆、流化床涂覆、在有机溶剂或超临界 CO_2 中的溶剂凝聚、溶剂蒸发、喷雾干燥、旋转盘式涂覆、挤压(环状喷雾)或层叠结构。化学工艺过程的实例包括界面聚合、接枝自、接枝到以及芯-壳聚合。

[0170] 在流化床涂覆中, 通常将芯颗粒保持在再循环的流化床(Wurster型)中, 用涂覆溶

液或悬浮液进行喷涂。可以将涂覆用的聚合物溶于乙醇、乙酸乙酯、酮类或其它合适的溶剂形成溶液或乳状液,再进行喷涂。优化流化床涂覆的操作条件以便形成紧密和均匀的膜层,确保当该颗粒与含水溶剂接触溶胀时不会产生裂缝。优选该膜聚合物能产生体积膨胀和伸张,以便适应颗粒尺寸的改变。聚合物膜的断裂伸张率大于10%,优选大于30%。有关这一方法的实例已有报道,参见Ichekawa H.et al,International Journal of Pharmaceuticals,216(2001),67-76。

[0171] 成熟的溶剂凝聚技术也已有描述。参见Leach,K.et al.,J.Microcapsulation,1999,16(2),153-167。该过程一般使用两种聚合物,芯聚合物和外壳聚合物,溶解在一个溶剂内形成溶液。通过进一步乳化,上述“溶液”便成为在水相中的微滴。在该微滴内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。随着聚合物体积百分率的增长,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,并形成几乎完整的芯-壳颗粒(或双壁微球)。

[0172] 溶剂凝聚是一个最为优选的方法,用来使外壳聚合物的可控膜沉积到芯颗粒上去。在某一实施方案中,溶剂凝聚技术是将芯颗粒分散到含有溶解形态的外壳材料的连续相中。在随后的凝聚过程中逐渐地改变该连续相的溶解能力,以致该外壳材料变得越来越难以溶解,而开始析出一些外壳材料,最后在颗粒表面形成一层精细的沉淀或膜。可以通过物理化学方法来改变溶解能力。物理化学方法包括改变pH、离子强度(即同渗重摩)、溶剂组成(通过添加溶剂或蒸馏)、温度(例如,当使用的是具有LCST(较低临界的溶液温度)的外壳聚合物)、压力(尤其是在使用超临界流体时)。更优选通过改变溶剂组成或通过改变pH来引起溶剂凝聚。通常,当改变pH且当该聚合物选自胺型材料时,该外壳聚合物首先溶解在低pH的溶剂中。在第二阶段中,逐步提高pH使达到不溶解性的极限,引起外壳聚合物沉积。改变pH通常是在强力搅拌下加碱来完成。另一个可采用的方法是加热水解一种前体产生碱。例如,尿素的热处理可产生氨。最为优选的凝聚过程是采用由外壳材料和外壳材料的溶剂/非溶剂混合物所组成的三元体系。首先在该均相体系中分散芯颗粒,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,可以控制涂覆的程度。某些外壳材料可在芯表面之外沉淀形成胶体或者个别颗粒,通过简单的过滤和筛分可以方便地分离出芯-壳颗粒。外壳的厚度一般可由芯对外壳材料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。最后要对芯-壳颗粒进行热处理以改进其外表膜的完整性,而其完整性可用竞争结合来测定。

[0173] 超临界CO₂涂覆在该专业领域内也是已知的。参见Benoit J.P.et al,J.Microencapsulation,2003,20(1)87-128。该方法是溶剂凝聚的一种变形。首先将外壳涂覆材料溶解于超临界CO₂中,然后将芯颗粒在超临界条件下分散于该液体。当将反应器冷却到液体CO₂的环境时,该外壳材料已不再溶解而沉淀到芯颗粒上。例如该过程选用像石蜡和链烷烃之类小分子作为外壳材料。最后得到粉末状芯-壳材料。

[0174] 旋转盘式涂覆技术使用一个由芯颗粒在涂覆过程中形成的悬浮体。当残余的涂覆材料保留在芯颗粒周围时,利用旋转盘以小液滴的形式除去过量的涂覆液。参见美国专利No.4,675,140。

[0175] 在层叠层工艺过程中,带有电荷的芯材料与带有相反电荷的聚电解质相接触,并生成聚合物配合物。这一步骤再反复进行直至在该芯的表面上沉积一多层膜。也可以使该

层再进行交联。

[0176] 界面聚合包括将含有反应性单体的芯材料分散于含有共反应性单体的连续相中。在芯的界面处发生聚合反应并形成外壳聚合物。该芯可以是亲水的或是疏水的。用于该目的的单体可以包括二元酰基氯/二元胺、二异氰酸酯/二元胺、二异氰酸酯/二元醇、二元酰基氯/二元醇和双氯甲酸酯和二元胺或二元醇。三功能性单体也可用来控制该膜的多孔性及强韧性的程度。

[0177] 在另一实施方案中,使带有相反电荷(即芯材料通常带有负电荷,而外壳带有正电荷)的聚合物分散液与该离子交换材料相接触,便形成该外壳。将形成的颗粒进行过滤,并在流化床中加以处理。热处理的温度高于该外壳聚合物的转变温度(或软化点)。在本实施方案中,该聚合物的分散体是一个乳状液或是一个颗粒大小在微米至亚微米范围内的聚合物胶态分散体。

[0178] 在另一实施方案中,用酸反应性单体或聚合物处理含酸或其衍生物(例如甲酯或酰基氯)的芯材料来形成一种外壳材料。该酸反应性材料最好是一种聚合物,更优选一种聚胺。例如,将羧酸基化的芯聚合物用聚乙烯亚胺在高温和有机溶剂中处理,使在COOH基与NH以及NH₂基团之间形成酰胺键。另外,将酸性基团加以激活是一种更有效的途径,会使形成酰胺键更为方便。例如用氯化亚砷或氯磺酸处理COOH或SO₃H基团,使酸性基团转化为其酸的氯化物形式。见Sata et al., *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* 171, (1989) 101-117(Nr2794)。

[0179] “接枝自”工艺过程包括一种能在芯表明引发聚合反应的活性中心,而且聚合物链又是在该表面的单分子层内生长。像硝基氧媒介的活性聚合、ATRP、RAFT或ROMP之类的活性聚合方法是最适宜的,但是非活性聚合方法也可以使用。

[0180] 在“接枝到”工艺过程中,将小分子化合物(通常是亲电试剂,例如环氧化合物、异氰酸酯、酐等)与聚合物芯材料相接触,而该芯部分带有活性基团(通常是亲核试剂,例如胺、醇等)。所形成的该外壳的厚度可以通过外壳小分子前体的扩散速率以及与该芯的反应速率来加以调节。慢扩散/高活性基团往往会把反应限制在离该芯表面很短的距离内,从而形成薄的外壳。然而,快扩散/低活性基团往往会侵入到整个芯内部,并无明确的外层。从而形成梯度变化,而不是在芯周围有一个明显的外壳。

[0181] 芯-壳聚合可以是乳液聚合、悬浮/小型-乳液聚合或分散聚合。所有这些方法都是自由基聚合。在乳液聚合中,聚合反应是在含有表面活性剂、低水溶性单体以及水溶性自由基引发剂的水性介质中进行的。聚合物颗粒通过胶束或均匀成核过程形成或同时通过这两个过程形成。芯-壳颗粒在理论上是可以首先加入芯单体,随后加入外壳单体就能形成的。只要该单体能在加入后自发地消耗“缺失状态”。钾结合芯颗粒最好由水不溶性单体制备(例如 α -氟丙烯酸烷基酯)。

[0182] 在悬浮聚合/微乳液聚合中,自由基引发剂溶于单体中。将单体和引发剂预先溶解,然后再乳化成小滴。该小滴需用表面活性剂或者两性聚合物加以稳定。由这种方法可以制得溶解性较好的预聚物(例如外壳聚合物)。在反应进行期间,外壳聚合物和芯聚合物相会分离开来形成所期望的芯-壳聚合物。

[0183] 在分散聚合中,单体和引发剂两者都溶于连续相(通常是有机溶剂)。使用嵌段共聚物作为空间稳定剂。聚合物颗粒通过均匀成核形成并随之成长。颗粒大小在1至10微米之

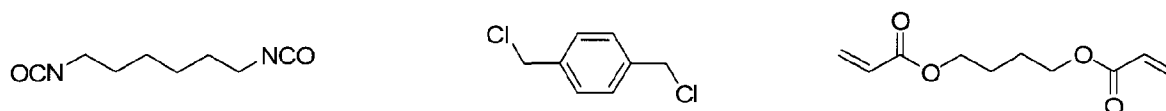
间,具有分散性。

[0184] 在某一优选的分散工艺过程中,采用了改进的聚合方法,见Stover H.et al, *Macromolecules*,1999,32,2838-2844。该方法描述如下:外壳单体大部分为二乙烯单体,例如1,4-二乙烯苯,而在芯颗粒的表面上存在有某些可聚合的双键。外壳聚合反应的机理是基于在连续相中形成低聚自由基,该低聚自由基被颗粒表面上的双键所捕获。而且低聚自由基本身含有未反应的不饱和结构,可用来补充该表面上的反应性双键。最后的结果是形成一个具有明显界面的交联外壳,包括该外壳和芯材料。

[0185] 在某一实施方案中,本发明的一种芯-壳组合物是利用适当的单体在常用的反相悬浮工艺过程中通过形成阳离子交换芯来制备的。通过颗粒芯上所存在的酸性基团的反应应用反应性双键将颗粒表面加以修饰,并使之分散到像乙腈之类的常用分散聚合溶剂中,再加入具有功能单体的DVB或EGDMA聚合混合物。阳离子交换芯聚合物在该聚合溶剂中不溶。

[0186] 在某一更优选的实施方案中,外壳是用Eudragit制备的,例如Eudragit RL100、Eudragit RS100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。PEI可被任选地苄基化,并且可任选地被交联。适用的交联剂的实例包括下列化合物,但并不局限于这些。

[0187]



[0188] 治疗方法

[0189] 这里所描述的各种方法以及组合物都适用于治疗由疾病和/或由使用药物所引起的高钾血症。

[0190] 在本发明的某些实施方案中,所描述的各种组合物以及方法都适用于治疗由排泄钾的减弱而引起的高钾血症。特别是在钾的摄入并未减少时,排泄减弱而引起的高钾血症。肾排泄钾减少的一种常见原因是肾衰竭(特别是肾小球过滤速率降低),经常是伴随服用会干扰钾排泄的药物,例如非钾利尿药、血管紧张素转换酶阻断剂(ACEIs)、非甾族消炎药物、肝素或三甲氧苄二氢嘧啶。末端细管对醛固酮应答的减少,例如随同糖尿病以及镰形细胞病和/或慢性泌尿道局部阻塞的IV期肾小管性酸中毒,则是另一种导致钾分泌减少的原因。弥散性肾上腺皮质功能不全、艾迪生氏病以及选择性低醛固酮症也会有钾分泌阻断的问题。高钾血症常见于具有低醛固酮症或肾功能不全的糖尿病人(Mandal, A.K.1997.Hypokalemia and hyperkalemia.Med Clin North Am.81:611-39)。

[0191] 在某些优选的实施方案中,所描述的钾结合聚合物需要长期服用。通常这种长期治疗使病人可继续使用会导致高钾血症的药物,例如非钾利尿药、血管紧张素转换酶阻断剂(ACEIs)、非甾族消炎药物、肝素或三甲氧苄二氢嘧啶。此外,使用所描述的聚合物组合物能使那些不能使用会导致高钾血症的药物的病人可以使用该类药物。

[0192] 在某些长期使用的情况下,所使用的钾结合聚合物最好是那些每天能除去低于约5mmol钾,或者每天能除去在约5mmol至约10mmol范围内钾的聚合物。在急性治疗情况下,所使用的钾结合聚合物最好是那些能除去在约15mmol至约60mmol范围内钾的聚合物。

[0193] 在其它的某些实施方案中,所描述的组合物以及方法可用来治疗由细胞内空间移动到细胞外空间所引起的高钾血症,以及感染或损伤所导致的细胞破裂,特别是横纹肌溶

解或肌肉细胞(主要的钾储藏处)溶解和肿瘤溶解引起的急性高钾血症。通常,糖尿病的酮酸中毒、急性酸毒症、以及治疗代谢碱毒症时使用的argentine或赖氨酸氯化物输液或者高渗溶液(例如50%葡萄糖或甘露醇)的输液都会轻度甚至中度损伤钾在细胞内的移动。 β -受体阻断药能通过抑制肾上腺素作用而导致高钾血症。

[0194] 在某些实施方案中,所描述的组合物以及方法是用来治疗过量摄入钾所引起的高钾血症。很少见病人仅因为过量钾的摄入而得高钾血症。最常见的是病人因为具有异常的细胞内钾的转移或肾脏钾的排泄而胡乱摄入钾,从而引起高钾血症。例如,那些不遵守膳食制度的肾透析病人的突然死亡可能得归因于高钾血症。

[0195] 在本发明中,该芯-壳组合物可以根据正在治疗的状况与其他有效的药剂共同给药。共同给药包括两种药物以同一剂型同时给药、以分离剂型同时给药,或以分离剂型单独给药。例如,对于高钾血症的治疗,该钾结合聚合物和芯-壳组合物可以和一种能引起高钾血症的药物一起使用。能引起高钾血症的药物有非钾利尿药、血管紧张素转换酶阻断剂、非甾族消炎药物、肝素和三甲氧苄二氢嘧啶。共同给药的药物可以以同一剂型配制在一起,并同时给药。另一方面,共同给药的药物可以分别存在于不同的剂型中,但同时给药。另一种方法是分开单独给药。在分开单独给药的方法中,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。

[0196] 此处术语“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、改善或预防所指的潜在紊乱。例如,对高钾血症病人的治疗效果包括根除或改善病人的高钾血症。另外,治疗效果还包括根除、改善或预防病人的一个或多个由于伴随疾病引起的生理症状,尽管病人还具有该疾病而只是生理症状有所改善。例如,高钾血症病人服用本发明的钾结合聚合物不仅仅可以降低血清钾浓度,而且可在其它伴随高钾血症的疾病方面,像肾衰竭,有所改善。为了达到预防的效果,即将患有高钾血症的病人或者具有一个或多个高钾血症生理症状的病人,也可以施用本发明的芯-壳组合物,尽管病人还不能够诊断为高钾血症。

[0197] 本发明的药物组合物可含有各种组成,其中包括本发明的钾结合聚合物,并以某种有效的剂量,即某一剂量能有效地达到治疗和/或预防的效果。对于某种特定的应用而言,有效的实际数量将取决于正在治疗的病人的条件(例如,年龄、体重等)以及给药方法。有关的技术人员尤其是在此公开的结果的基础上可容易地决定本发明药物组合物的有效剂量。

[0198] 用于人体的有效剂量可以通过动物模型来决定。例如,可以根据在动物体内达到治疗效果时的肠胃道浓度得出对人体的剂量。

[0199] 在病人的钾结合聚合物的剂量将取决于治疗的疾病、给药的途径以及病人的身体特性。该钾结合聚合物用于治疗以及/或预防的剂量水平可以从约0.5克/天至约30克/天。这些聚合物最好是在进餐时服用。服用该组合物可以是每天1次,每天2次,和每天3次。最为优选的剂量是约15克/天或更低。优选的剂量范围是从约5克/天至约20克/天,更为优选从约5克/天至约15克/天,甚至更为优选从约10克/天至约20克/天,而最为优选从约10克/天至约15克/天。

[0200] 在某些实施方案中,用芯-壳组合物结合钾的量比只用芯(即钾结合聚合物)而没有外壳部分结合钾的量要大。因此在某些实施方案中,当芯部分与外壳部分联合使用时,芯

部分的剂量比只用芯部分而没有外壳部分时的剂量要低。因此在某些实施方案中,芯-壳药物组合物中的芯部分的量要比给动物服用的没有外壳部分的量要低。

[0201] 这里所描述的组合物可以被用作食品和/或食品添加剂。可以在消费之前添加到食品中,或者与食品包装在一起以降低钾的水平。该类组合物可以用于动物饲料以降低 K^+ 水平,也可以用于猪以及家禽的饲料中以降低水的分泌。

[0202] 配方以及给药途径

[0203] 这里所描述的聚合物组合物和芯-壳组合物或者其适用于药物的盐类可以通过各种给药途径或模式向病人给药。最优选的给药途径是口服、经肠或经直肠。

[0204] 如有需要该聚合物和芯-壳组合物可以与其它治疗药物同时给药。能与本发明的化合物同时给药的治疗药物的选择部分取决于治疗的疾病。

[0205] 本发明的聚合物(或其适用于药物的其盐)可以自身形式或药物组合物的形式给药。在药物组合物中活性化合物与一种或多种适用于药物的载体、赋形剂或稀释剂构成混合物或混合物。本发明的药物组合物可以根据通常的方法加以配制。利用一种或多种适用生理的载体或辅助剂,可以使活性化合物更容易加工成为药用制剂。而适宜的配方取决于所选择的给药方法。

[0206] 合适口服的制剂可以由活性化合物和适用于药物的载剂用常规方法容易地配制。使用合适的载剂可以将本发明的化合物配制成各种适合病人口服的制剂,包括片剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浊液、薄片、以及其它口服制剂。在某一实施方案中,这些口服制剂不含有肠溶包衣。药物口服制剂可以通过下列过程制备。首先活性化合物和固体赋形剂一起混合和碾磨产生一个固体混合物,该固体混合物再加工成颗粒。必要时加入合适的辅剂,最后再压制成片剂或丸剂。合适的赋形剂有填充剂,包括糖类,像乳糖、蔗糖、甘露醇、和山梨醇,纤维素类,像玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、土豆淀粉、凝胶、黄芩胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、和/或聚乙烷基吡咯烷酮(PVP)。如果有必要可加入崩潰剂,包括交联聚乙烷基吡咯烷酮、琼脂、藻酸以及其盐,像藻酸钠。

[0207] 糖衣药丸的芯可以进一步涂有涂层。涂层时可使用浓糖溶液,而糖溶液还可以含有阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烷基吡咯烷酮、Carbopol胶、聚乙二醇、和/或二氧化钛,以及漆溶液、合适的有机溶剂或有机溶剂混合物。也可在片剂和丸剂的涂层里加入染料或颜料,用于辨认或区分不同的活性聚合物剂量。

[0208] 作为口服制剂,本发明的聚合物也可以配制成一种缓释制剂。许多配制缓释制剂的技术和工艺是已知的。

[0209] 本发明聚合物的口服制剂还包括一种压下-盖紧的硬胶囊以及软胶囊,而该胶囊是由凝胶和一种增塑剂,像甘油或山梨醇,制成的。硬胶囊可以填充有一个混合物含有活性成分和一种填充剂,像乳糖或淀粉,一种润滑剂,像滑石粉或硬脂酸镁,以及一种稳定剂。而在软胶囊内,活性聚合物溶解或悬浊于一种合适的液体。该液体可以是一种脂肪油、一种液体石蜡、或一种液体聚乙二醇。必要时还可以加入一种稳定剂。所有的口服制剂应含有适当剂量的活性聚合物。

[0210] 在某些实施方案中,由本发明提供的聚合物可用于咀嚼片剂的药物组合物。除了活性成分之外,通常还要使用下列各类赋形剂。包括甜味剂,用来提供片剂所需的可口性。当片剂没有足够的硬度时,要再添加粘合剂。而润滑剂可用来减少冲模壁上的摩擦作用利

于片剂脱模。在某些配方中,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用量约为活性成分的3-5倍,而甜味剂是主要的非活性成分。

[0211] 本发明提供一类咀嚼片剂,其中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。用于咀嚼片剂的本发明聚合物在通过口腔以及食管所需的时间内具有小于约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咀嚼片剂能提供可以接受的感官结果,例如,口感、味觉以及牙齿填充效果。而且在咀嚼并与唾液接触后也不致于有引起食管堵塞的危险。

[0212] 在某些方面本,发明的聚合物可提供通常是靠赋形剂来实现的机械以及热性质,因而可以减少配方中所需的赋形剂用量。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)的构成超过约30%,优选超过约40%,更优选超过约50%,而最为优选超过约60%,剩余部分即为适当的赋形剂。在某些实施方案中,聚合物占有片剂重量中的约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中的约0.8克,优选超过片剂重量中的约1.2gm,而最为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,性质上和常用的赋形剂相同。例如,适当的硬度、良好的口感、可压缩性,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。在某些优选的实施方案中,未溶胀的聚合物颗粒的平均直径低于约80,更优选低于约60,而最为优选低于约40微米。

[0213] 用于本发明咀嚼片剂中的药物赋形剂包括一种黏合剂,例如微晶纤维素、胶体二氧化硅以及其混合物(Prosolv90)、水溶乙烯基聚合物、聚乙烯吡咯烷酮以及黄原胶,一种增香剂,例如蔗糖甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、果糖、山梨糖醇,一种润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸、富马酸硬脂酯钠以及植物性脂肪酸,还有任意地一种崩解质,例如交联羧甲基纤维素钠、gellan gum、低取代羟丙基纤维素、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制药业是众所周知的,可参见Gennaro AR(ed),Remington's Pharmaceutical Sciences,20th Edition。

[0214] 在某些实施方案中,本发明提供一种药物组合物可用来配制咀嚼片剂含有一种在这里叙述的聚合物以及一种适当的赋形剂。在某些实施方案中,本发明提供一种药物组合物可用来配制咀嚼片剂含有一种在这里叙述的聚合物、一种填充剂以及一种润滑剂。在某些实施方案中,本发明提供一种药物组合物可用来配制咀嚼片剂含有一种在这里叙述的聚合物、一种填充剂以及一种润滑剂。其中填充剂选自蔗糖、甘露糖醇、木糖醇、麦芽糖糊精、果糖、山梨糖醇,而润滑剂是脂肪酸镁盐,例如,硬脂酸镁。

[0215] 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,最为优选直径为约22毫米以及高为约6毫米。

[0216] 在某实施方案中,本发明的聚合物与赋形剂预先配制成为固态溶液,其中聚合物与赋形剂是完全混合的。而该赋形剂具有高Tg/高熔点和低分子量,例如,甘露糖醇、山梨糖以及蔗糖。所用的混合方法包括挤出、喷雾干燥、冷冻干燥、冷冻脱水或湿式造粒。混合程度可以使用常见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。

[0217] 可以使用常见的方法制备含有药物组分包括聚合物的咀嚼片剂。关于常见的方法

可参见,例如,欧洲专利申请No.EP373852A2,美国专利No.6,475,510以及Remington's Pharmaceutical Sciences。这些资料均以整体作为本申请的参考资料。

[0218] 在某些实施方案中,本发明提供的聚合物可以液体配方的形式形成药物组合物。在某些实施例中,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制药业是已知的,参见Remington's Pharmaceutical Sciences。

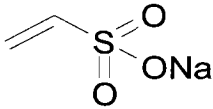
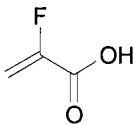
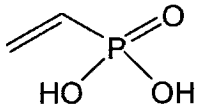
[0219] 实施例

[0220] 实施例1:具有高结合能的聚合物的制备

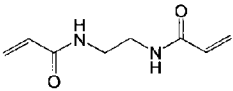
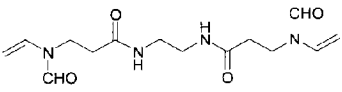
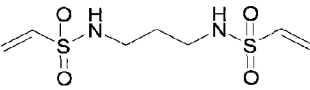
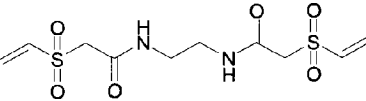
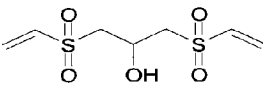
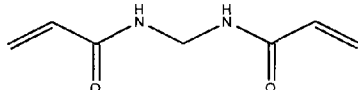
[0221] 所有的化学品都购自商业来源,所有的化学反应在氮气氛下进行。化学结构式以及对应的简略符号列于表6和7中。

[0222] 表6.单体的简略符号以及结构式

[0223]

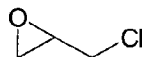
<u>简略符号</u>	<u>化学名称</u>	<u>结构式</u>	<u>分子量</u>	<u>CAS #</u>
Na-VSA	乙烯磺酸钠盐		130.1	3039-83-6
FAA	2-氟丙烯酸 或 α-氟丙烯酸 2-氟丙烯酸		90.05	430-99-9
VPA	乙烯膦酸		108.03	1746-03-8

[0225] 表7.交联剂的简略符号以及结构式

简略 符号	化学名称	结构式	分子量	CAS#
X-V-1	乙烯双丙烯酰胺		168.2	2956-58-3
X-V-2			310.36	
X-V-3			254.33	
[0226] X-V-4	N,N'-双(乙烯磺酰乙酰)乙二胺		324.38	66710-66-5
X-V-5	1,3-双(乙烯磺酰)2-丙醇		240.3	67006-32-0
X-V-6	乙烯砜		118.15	77-77-0
X-V-7	N,N'-亚甲双丙烯酰胺		154.17	110-26-9

[0227]

ECH 环氧氯丙烷



92.52

[0228] 引发剂:VA-044:2,2'-偶氮双(2-(2-咪唑啉-2-基)丙烷)二盐酸盐;K₂S₂O₈,过硫酸钾。

[0229] 由FAA制备凝胶的一般方法:

[0230] 首先,在15mL的试管内加入FAA、X-V-1和水,再放入磁性搅棒。将该混合物在45℃下搅拌20分钟。然后,加入VA-044(100mg/mL的水溶液)使该溶液形成胶体,并在45℃下保持4小时,再冷却至室温。

[0231] 将该凝胶转移入一个50mL的聚丙烯管中,加水至总体积为30mL。用刮勺把该凝胶压碎,进一步再用Ultra-Turrax研压。将此管盖上帽,在转速3000rpm下离心分离30分钟后,轻轻倒掉上层清液。然后,在凝胶中加入1.0M HCl至总体积为45mL后,盖上管帽,滚动30分钟。再让该管子在转速3000rpm下离心分离30分钟后,轻轻倒掉上层清液。同样的滚动-离心分离操作用1.0M HCl再重复一次。然后用超纯净水重复三次。最后将凝胶冷冻干燥3天。反应溶液组成和凝胶产量列于表8。

[0232] 表8.FAA凝胶的合成

[0233]

试样#	反应溶液的组成				产量 (mg)
	FAA (mg)	X-V-1 (mg)	水 (mL)	VA-044 (mL)	
628A	757	19	0.757	0.038	740
628B	737	37	0.737	0.037	760
628C	730	73	0.730	0.037	760
628D	691	138	0.691	0.035	780

[0234] 由NaVSA制备凝胶的一般方法：

[0235] 按照Breslow et al.(J.Am.Chem.Soc.,1954,76,6399-6401)描述的方法将从商业渠道购得的NaVSA先转化成酸型,再通过真空蒸馏加以提纯。然后将该纯酸型溶解于水,并用NaOH溶液小心地在0℃下中和。将所得无色盐溶液再通过真空蒸馏浓缩至浓度达56重量%。

[0236] 首先,在一个15mL的试管中加入NaSVA溶液、交联剂和磁性搅拌棒。将该混合物在45℃下搅拌20分钟。然后,加入VA-044(50mg/mL的水溶液)或K₂S₂O₈(50mg/mL的水溶液)。将所得的溶液在45℃(使用VA-044)或50℃(使用K₂S₂O₈)下搅拌16小时,然后冷却到室温。按照制备FAA凝胶同样的步骤提纯所得的凝胶。反应溶液组成和凝胶产量列于表9。

[0237] 表9.NaVSA凝胶的合成

试样#	反应溶液的组成					产量 (mg)
	NaVS A (mL)	X-V-1 (mg)	X-V-5 (mg)	VA- 044 (mL)	K ₂ S ₂ O ₈ (mL)	
100851A1	1.493	28	0	0.056	0	0
100851A2	1.493	56	0	0.056	0	400
100851A3	1.493	112	0	0.056	0	740
100851A4	1.493	225	0	0.056	0	590
100851B1	1.493	0	28	0.056	0	550
[0238] 100851B2	1.493	0	56	0.056	0	830
100851B3	1.493	0	112	0.056	0	890
100851B4	1.493	0	225	0.056	0	800
100851C1	1.493	28	0	0	0.056	0
100851C2	1.493	56	0	0	0.056	420
100851C3	1.493	112	0	0	0.056	760
100851C4	1.493	225	0	0	0.056	730
100851D1	1.493	0	28	0	0.056	390
100851D2	1.493	0	56	0	0.056	540
100851D3	1.493	0	112	0	0.056	890
100851D4	1.493	0	225	0	0.056	720

[0239] 用NaVSA和FAA的共聚制备凝胶的一般方法

[0240] 首先,在一个15mL的试管中加入FAA和NaSVA溶液,接着放入磁性搅棒。将该混合物在室温下搅拌10分钟,溶解全部的FAA。然后,加入X-V-1。将所得混合物在室温下搅拌10分钟,再在45℃下搅拌20分钟。加入VA-044(100mg/mL的水溶液)。将所得的溶液在45℃下搅拌3小时,然后冷却至室温。按照制备FAA凝胶同样的步骤提纯所得的凝胶。该反应溶液组成和凝胶产量列于表10。

[0241] 表10. NaVSA/FAA凝胶的合成

[0242]

试样#	反应溶液的组成				产量 (mg)
	FAA (mg)	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	Va-044 (mL)	
101028A1	0	1.328	100	0.100	600
101028A2	100	1.195	100	0.100	630
101028A3	200	1.062	100	0.100	720
101028A4	300	0.930	100	0.100	780
101028A5	400	0.797	100	0.100	730
101028A6	500	0.664	100	0.100	700

[0243] 用AA和FAA的共聚作用制备凝胶的一般方法

[0244] 首先,在有磁性搅棒的15mL的试管中加入FAA、X-V-1和水,搅拌该混合物直至固体全部溶解。然后加入AA和VA-044(100mg/mL的水溶液)。将所得的混合物升温至45℃,并搅拌3小时,然后冷却至室温。按照制备FAA凝胶同样的步骤提纯所得的凝胶。该反应溶液组成和凝胶产量列于表11。

[0245] 表11.FAA/AA凝胶的合成

[0246]

试样#	反应溶液的组成					产量 (mg)
	FAA (mg)	AA (mL)	X-V-1 (mg)	Water (mL)	VA-044 (mL)	
100982A1	800	0	80	0.764	0.040	770
100982A2	720	0.076	80	0.764	0.040	700
100982A3	640	0.152	80	0.764	0.040	730
100982A4	560	0.228	80	0.764	0.040	740
100982A5	480	0.304	80	0.764	0.040	740
100982A6	400	0.380	80	0.764	0.040	730

[0247]

[0248] 制备聚乙烯基氨基磺酸酯凝胶的一般方法

[0249] 按照由Badesso et al.(in *Hydrophilic Polymers:Performance with Environmental acceptance*,P489-504)提供的方法制备聚乙烯胺盐酸盐(PVAm.HCl)。PVAm凝胶由PVAm.HCl与环氧氯丙烷的交联反应制得。该方法的操作步骤如下:在一个100mL的圆底烧瓶内,加入33重量%的PVAm.HCl水溶液(15g,62.9mmol)。再加入50重量%的NaOH溶液(2.63g)以中和50mol%的PVAm.HCl。然后加入环氧氯丙烷(1.0g)并磁力搅拌该混合物直至凝胶生成而停止搅拌。该凝胶在65℃下继续熟化12小时后,转移到一个50mL的聚丙烯管内,并加水至总体积为30mL。用刮勺把该凝胶压碎,进一步用Ultra-Turrax研压。然后按照处理FAA凝胶的方法中所描述的步骤,用1M HCl和超纯净水洗涤所得凝胶。最后PVAm凝胶用冷冻干燥3天。

[0250] 制备聚(乙烯基氨基磺酸酯)凝胶的一般方法

[0251] 在一个20mL小瓶内加入0.5g的PVAm凝胶和10mL溶剂。将该混合物加热至60℃,并保持1小时,再加入0.5g三氧化硫三甲胺($\text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3$)。然后在反应混合物中加入无机碱, Na_2CO_3 或2MNaOH溶液,以保持其pH值在9以上。加热该混合物至60℃,并保持一定时间。然后将该混合物离心分离,倒掉上层清液。用超纯净水洗涤该凝胶直至其pH值达到7,所得的凝胶用冷冻干燥。该反应的条件和氨基转化成氨基磺酸基的转化率列于表12。

[0252] 表12.聚(乙烯基氨基磺酸)凝胶的制备

[0253]

试样#	(CH ₃) ₃ SO ₃ 对 NH ₂ 比例	碱	反应时间 (小时)	溶剂	转化率 (%)
001	1:1	无	3	水	22.4
002	1:1	无	10	水	37.1
003	1:1	无	22	水	40.8
008	1:1.5	(CH ₃) ₃ N	22	(CH ₃) ₃ N/水 (20 体积%)	65.5
010	1:1.5	吡啶	22	吡啶/水 (20 重量%)	4.84
013	1:1	Na ₂ CO ₃	22	水	80.5
014	1:1.5	Na ₂ CO ₃	22	水	86.1
015	1:1	NaOH	22	水	72.5
016	1.5	NaOH	22	水	73.5

[0254] 实施例2:结合能筛选方法

[0255] 全部试验都按一式两份重复进行。对每种聚合物各取两份每份约30mg分别放入16x100mm的玻璃试管内。每个试验中都包含Dowex50W和Amberlite CG-50作为内部对照物。加入相关测定结合的缓冲液(缓冲液1、缓冲液2或缓冲液3见以下)直到最终树脂浓度为2.5mg/mL。将该试管用特氟隆膜封口后,放在室温下培养,同时不断地上下位置颠倒地旋转至少1小时,使该阳离子与该聚合物的结合达到平衡。然后将试管在转速500g下离心分离30分钟分离树脂。取上层清液试样用离子色谱分析法(IC)测定钾(K⁺_{eq})和钠(Na⁺_{eq})的平衡浓度。将K⁺_{eq}和Na⁺_{eq}与在缓冲液1、缓冲液2或缓冲液3中当聚合物不存在时的浓度(K⁺_{起始}和Na⁺_{起始})进行比较,可以计算得到阳离子的结合能(按mmol阳离子/g聚合物计)。已与聚合物结合的钠和钾的比例也可以照此计算得到。

[0256] 每种树脂对钠和钾的结合能是在下述的某些条件或全部条件下测定的:

[0257] 1.75mM NaOH,75mM KOH(未调节pH值)

[0258] 2.50mM柠檬酸,75mM KOH,75mM NaOH,pH6.35(用HCl调节)

[0259] 3.50mM柠檬酸,75mM KOH,75mM NaOH,pH3(用HCl调节)

[0260] 表13.磷酸聚合物、羧酸聚合物和磺酸聚合物的结合能

[0261]

试样名称	简单描述	结合		结合		结合	
		$(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ 总	$\text{Na}^+ : \text{K}^+$ 比例	$(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ 总 mmol	$\text{Na}^+ : \text{K}^+$ 比例	$(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ 总 mmol	$\text{Na}^+ : \text{K}^+$ 比例
		mmol	pH	/g 树脂	pH	mmol	pH
		/g 树脂	12.5	pH 6.25	6.25	/g 树脂	pH 3
		pH 12.5				pH 3	
616B3	NaVSA + 20 重量% X-V-1						
624B	NaVSA + 5 重量% X-V-2						
624C	NaVSA + 10 重量% X-V-2	6.91	0.76	6.35	0.78	6.43	0.76
624D	NaVSA + 20 重量% X-V-2	6.50	0.78	6.20	0.84	5.95	0.81
628A	FAA + 2.5 重量% X-V-1	10.44	0.96	9.76	0.98	2.92	0.50
628A	FAA + 2.5 重量% X-V-1			9.85	0.97	3.45	0.50
628B	FAA + 5.0 重量% X-V-1	10.22	1.01	9.61	1.01	2.93	0.48
628C	FAA + 10 重量% X-V-1	10.05	1.02	9.36	1.02	2.84	0.47
628C	FAA + 10 重量% X-V-1	10.68	0.98	9.18	0.97	2.85	0.42
628C	FAA + 10 重量% X-V-1	9.87	0.93	9.63	0.85	2.13	0.27
628D	FAA + 20 重量% X-V-1	9.12	1.03	8.52	1.02	2.59	0.50
629A	FAA + 25mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	9.59	1.02	9.18	1.00	2.87	0.44
		10.27	0.99	9.52	0.98	2.79	0.41
629B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	9.58	1.02	9.05	1.02	2.69	0.38
629B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	10.06	0.93	9.01	0.85	1.68	0.14
629C	FAA + 75mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	9.41	0.98	9.33	1.01	3.19	0.54
629D	FAA + 100mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	9.55	0.98	9.43	1.00	3.05	0.54
636A2	NaVSA + 5 重量% X-V-3			6.43	0.72	7.15	0.75
636A3	NaVSA + 10 重量% X-V-3	7.93	0.77	6.70	0.76	7.07	0.77

[0262]

636A4	NaVSA + 20 重量% X-V-3	7.41	0.76	6.29	0.76	6.28	0.75
636B3	NaVSA + 10 重量% X-V-3	9.52	0.81	6.49	0.74	7.03	0.77
636B4	NaVSA + 20 重量% X-V-3	7.76	0.79	6.10	0.77	6.53	0.78
639A	FAA + 10 重量% X-V-1	9.72	0.92	8.75	0.84	3.20	0.41
639A	FAA + 10 重量% X-V-1	10.38	0.90	9.45	0.85	1.92	0.22
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	8.97	0.92	8.85	0.85		
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	9.46	0.95	8.68	0.83	1.73	0.17
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 重量% X-V-1	8.447	0.87	8.192	0.834		
616B3	NaVSA + 20 重量% X-V-1	5.87	0.71	6.14	0.72	6.57	0.78
100851A2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-1	5.92	0.67	6.68	0.70	5.58	0.69
100851A2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-1	7.42	0.79	7.08	0.74	5.99	
100851A2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-1	6.57	0.77	6.45	0.71	5.87	0.74
100851A3	精制的 NaVSA+10 重量%X-V-1	6.27	0.07	6.84	0.72	6.17	0.72
100851A3	精制的 NaVSA+10 重量%X-V-1	6.97	0.75	7.50	0.74	6.78	0.77
100851A4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-1	5.84	0.71	6.53	0.73	5.21	0.70
100851A4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-1	6.28	0.81	6.28	0.75		
100851A4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-1	6.22	0.76	6.82	0.75	5.48	0.74
100851B1	精制的 NaVSA+2.5 重量%X-V-5	6.42	0.65	6.50	0.65	6.09	0.65
100851B2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-5	5.76	0.62	6.72	0.64	6.27	0.65
100851B2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-5	6.77	0.73	7.27	0.67	6.48	0.71
100851B3	精制的 NaVSA+10 重量%X-V-5	5.83	0.61	7.07	0.64	5.57	0.60
100851B3	精制的 NaVSA+10 重量%X-V-5	6.66	0.80	7.27	0.69	6.05	0.68
100851B4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-5	6.50	0.65	6.25	0.61	5.22	0.59
100851B4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-5	5.50	0.66	6.59	0.66	5.82	0.66
100851C2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-1	6.52	0.70	6.40	0.68	5.52	0.67
100851C2	精制的 NaVSA+5 重量%X-V-1	7.23	0.78	7.03	0.75		
100851C3	精制的 NaVSA+10 重量%X-V-1	6.77	0.72	7.02	0.72	5.90	0.71
100851C4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-1	6.05	0.72	6.08	0.71	4.66	0.68
100851C4	精制的 NaVSA+20 重量%X-V-1	6.51	0.78	8.07	0.80		

[0263]

100851D1	精制的 NaVSA+25 重量% X-V-5	7.07	0.74	7.28	0.71	5.87	0.69
100851D1	精制的 NaVSA+25 重量% X-V-5	7.65	0.73	7.40	0.72		
100851D2	精制的 NaVSA+5 重量% X-V-5	6.83	0.66	7.17	0.71	5.42	0.64
100851D2	精制的 NaVSA+5 重量% X-V-5	7.91	0.75	7.37	0.70		
100851D3	精制的 NaVSA+10 重量% X-V-5	6.70	0.67	6.87	0.66	5.21	0.64
100851D4	精制的 NaVSA+20 重量% X-V-5	6.24	0.67	6.46	0.67	6.63	0.58
100851D4	精制的 NaVSA+20 重量% X-V-5	7.01	0.68	6.61	0.70		
100982A1	FAA + 10 重量% X-V-1	9.66	0.89	9.02	0.86	3.40	0.50
100982A1	FAA + 10 重量% X-V-1			8.47	0.86		
100982A2	90 重量% FAA + 10 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1	9.81	0.92	8.49	0.86	2.98	0.52
100982A2	90 重量% FAA + 10 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1			8.00	0.86		
100982A3	80 重量% FAA + 20 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1	10.00	0.95	7.97	0.86	2.89	0.56
100982A3	80 重量% FAA + 20 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1			7.74	0.87		
100982A4	70 重量% FAA + 30 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1	9.92	0.97	8.52	0.85	2.42	0.54
100982A4	70 重量% FAA + 30 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1			7.49	0.88		
100982A5	60 重量% FAA + 40 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1	10.00	1.00	7.48	0.86	2.01	0.53
100982A5	60 重量% FAA + 40 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1			7.10	0.89		
100982A6	50 重量% FAA + 50 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1	10.41	1.03	7.56	0.87	2.11	0.61
100982A6	50 重量% FAA + 50 重量% 丙烯酸 + 10 重量% X-V-1			7.11	0.90		
101012A1	精制的 NaVSA + 2.5 重量% X-V-2						
101012A2	精制的 NaVSA + 5 重量% X- V-2	7.50	0.74	7.70	0.74	6.49	0.74
101012A3	精制的 NaVSA + 10 重量% X-V-2	7.04	0.74	7.31	0.74	6.27	0.74
101012A4	精制的 NaVSA + 20 重量% X-V-2	6.52	0.75	6.88	0.75	6.01	0.76

[0264]

101012B1	精制的 NaVSA + 2.5 重量% X-V-4						
101012B2	精制的 NaVSA + 5 重量% X- V-4	7.53	0.71	7.64	0.71	6.93	0.72
101012B3	精制的 NaVSA + 10 重量% X-V-4	6.88	0.70	7.19	0.71	6.24	0.70
101012B4	精制的 NaVSA + 20 重量% X-V-4	6.34	0.68	6.78	0.70	6.08	0.70
101012D1	精制的 NaVSA + 2.5 重量% X-V-7	7.02	0.73	6.68	0.73	4.86	0.67
101012D2	精制的 NaVSA + 5 重量% X- V-7	7.35	0.74	7.24	0.74	6.58	0.73
101012D3	精制的 NaVSA + 10 重量% X-V-7	7.17	0.74	7.30	0.74	6.64	0.75
101012D4	精制的 NaVSA + 20 重量% X-V-7	6.33	0.72	6.64	0.74	5.83	0.74
101028A1	精制的 NaVSA + 10 重量% X-V-1	6.47	0.76	5.69	0.75	5.47	0.77
101028A2	90 重量%精制的 NaVSA + 10 重量% FAA+10 重量% X-V-1	6.67	0.81	6.01	0.79	4.67	0.72
101028A3	80 重量%精制的 NaVSA + 20 重量% FAA+10 重量% X-V-1	7.17	0.82	6.50	0.80	4.25	0.68
101028A4	70 重量%精制的 NaVSA + 30 重量% FAA+10 重量% X-V-1	7.33	0.84	6.77	0.81	4.12	0.66
101028A5	60 重量%精制的 NaVSA + 40 重量% FAA+10 重量% X-V-1	7.69	0.85	7.00	0.83	3.43	0.60
101028A6	50 重量%精制的 NaVSA + 50 重量% FAA+10 重量 % X-V-1	8.25	0.87	7.29	0.85	3.80	0.63
101029A2	VPA + 5 重量% X-V-1						
101029A3	VPA + 10 重量% X-V-1	11.38	1.49	5.70	1.00	2.37	0.89
101029A4	VPA + 20 重量% X-V-1	10.15	1.66	4.90	1.03	2.27	0.88
101029B2	VPA + 50 mol% NaOH + 5 重 量% X-V-1						
101029B3	VPA + 50 mol% NaOH + 10 重量% X-V-1	10.97	1.50	5.27	0.98	2.63	0.91
101029B4	VPA + 50 mol% NaOH + 20 重量% X-V-1	10.23	1.62	5.10	1.01	2.06	0.88
684A	FAA + 5 重量% X-V-1	10.7	0.91	10.30	0.84	nm	nm

[0265]

684B	FAA + 5 重量% X-V-1	9.80	0.83	9.70	0.82	nm	nm
Dowex 50WX4-200							
(15 个试验的平均值)		5.37	0.77	5.51	0.77	4.92	0.76
Dowex 50W							
(15 个试验的标准偏差)		0.77	0.06	0.81	0.08	0.80	0.06

[0266] nm: 未测定

[0267] 这些实施例结果显示本发明聚合物在生理pH值下具有高的钾结合能。尤其是由2-氟丙烯酸制备的聚合物的钾结合能为磺化聚苯乙烯树脂Dowex的两倍多。

[0268] 根据表11的 α -氟丙烯酸与丙烯酸共聚物的滴定曲线

[0269] 实验根据文献记载方法进行,参见Helferich,F. "Ion Exchange" (1962) McGraw-Hill, New York.

[0270] 1. 在15x100mm玻璃试管内称取约50mg的聚合物(酸型)。

[0271] 2. 计算为产生所需mEq的1M NaOH的体积。在试管中加入足量的水以保持溶液体积对树脂重量之比恒定。

[0272] 3. 将所需mEq的NaOH从1M NaOH的储存溶液加至聚合物中。

[0273] 4. 封闭该试管,并旋转4天,使之达到平衡。

[0274] 5. 在继续混合的情况下,测定平衡的pH值。

[0275] 所得结果显示于图16。该实例指出聚 α -氟丙烯酸的pKa值(等于在半中和状态时的pH值)要比含有甲基丙烯酸的离子交换树脂,像Amberlite CG50,的值更低。可以从图16估算出FAA凝胶材料(表11中的100982A1)的pKa约为5.6,而Amberlite CG50则约为8。加入丙烯酸有助于增加pKa,而且其增加值与在FAA-丙烯酸共聚物中丙烯酸的重量%成正比。表明像氟这样的吸电子基团在COOH的 α 位上会降低pKa值,而在一般生理条件的pH5-7范围内又会进一步提高总结合能。

[0276] 实施例3:用于预测人体肠胃道中阳离子结合的方法

[0277] 该方法是用于模拟钾结合药物的使用条件,测定聚合物对于钾(目标溶质)在有其它竞争阳离子存在下的结合特性。准备模拟食物并在胃蛋白酶和胰汁的存在下进行模拟消化。对于酶的添加顺序和pH的分布都进行了控制,以模拟下至空肠的消化过程。将预先负载锂的聚合物加入到消化模拟食物中,并保持一定时间以便能达到平衡。然后将该混合物进行离心分离,取其上层清液。用离子色谱法测定 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 。计算释出的锂作为总阳离子交换,与此同时其它阳离子的浓度下降可用来计算其在西方食物中的结合变量。

[0278] 树脂的制备

[0279] 将树脂(试验树脂或用作比较树脂的Dowex50WX4-200)在1M HCl中彻底洗涤,使之转变为H型。然后再在1M LiOH中彻底洗涤。用二次去离子水(ddH₂O)将过量的LiOH洗去。最后将树脂冻结干燥后储藏于干燥器内。

[0280] 图1显示在模拟食物中的起始阳离子浓度,而图2显示在模拟食物中用树脂结合阳离子。

[0281] 测定在盲肠和粪便萃取物中的离子结合能

[0282] 将两体积(w/v)冰冷的二次去离子水(ddH₂O)加入人粪便和正常兔子的盲肠内容

物。在4℃下进行旋转培养,并上下位置颠倒旋转至少1小时以萃取可溶性阳离子。将粪便与盲肠萃取物以及解冻模拟食物在2000g下离心分离10分钟,使之澄清。在16×100mm的玻璃试管内,称取50mg的Li型Dowex50W。对照组试管也包括在内,只是不含有树脂。将澄清的萃取物或模拟物加入上述试管中直至其最终的树脂浓度为2.5mg/mL。在对照组试管内加入5-10mL的萃取物或模拟物。然后密封试管,并在4℃下旋转90分钟。再将这些试管在500g下离心分离30分钟使该树脂沉淀。取上层清液试样,在13,000g下旋转10分钟以准备用于离子色谱分析。取上层清液,并依靠离心分离作用快速通过一个以3000Da为界限的透析膜。进一步将萃取物用二次去离子水(ddH₂O)稀释成1:5(v/v),再用IC柱分析。测定Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ca⁺⁺、和Mg⁺⁺的起始浓度(没有树脂)和平衡浓度(加有树脂)。计算Li⁺的释放量以及Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ca⁺⁺和Mg⁺⁺的结合能,均以mmol阳离子/g树脂计算。

[0283] 测定在人粪便萃取物中树脂的阳离子结合能的方法

[0284] 树脂以及粪便的准备如下。将树脂在1M HCl中彻底洗涤,使之转变为H型。用二次去离子水(ddH₂O)将过量的HCl洗去。最后将树脂冻结干燥后储藏于干燥器内。粪便试样取自两位受试者,立即冷冻并储存于-80℃,使体外生成氨的量减至最小。

[0285] 全部试验以一式三份进行。图3和4中的误差线指出了标准偏差值。将粪便试样重新悬浮在两体积(w/v)的冰冷的二次去离子水(ddH₂O)中,在4℃下培养过夜萃取可溶性阳离子。该萃取体系在2000g下离心分离10分钟获得澄清。称取H型树脂加入一组容量为15mL的一次性萃取柱内。然后将该树脂用150mM LiOH彻底洗涤,使之转变为Li型。再用二次去离子水(ddH₂O)洗涤,除去过量的LiOH。将澄清的粪便萃取液加到该树脂柱中,直到最终的树脂浓度为2.5mg/mL萃取液。留出1份试样用于计算不存在树脂时的树脂浓度。将该树脂柱盖上,并在4℃时旋转3小时。然后通过离心作用将柱内的混合物冲洗入50mL的聚丙烯管内。测定冲洗出的萃取液和保留的澄清粪便萃取液的pH值(没有变化:试样1的pH值为6.75,试样2的pH值为7.1)。这些试样在13,000g下旋转10分钟,取上层清液并依靠离心作用快速通过一个以3000Da为界限的透析膜制成离子色谱分析试样。进一步将萃取物用二次去离子水(ddH₂O)稀释成1:5(v/v),再用IC柱分析。测定Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ca⁺⁺和Mg⁺⁺的起始浓度(没有树脂)和平衡浓度(加有树脂)。而Li⁺的释放量以及Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ca⁺⁺、和Mg⁺⁺的结合能可通过计算得到,以mmol阳离子/g树脂计。在图4中“总占用”指的是被其它阳离子所占用的Li⁺(单价的)结合点的总和。已将双价的Ca⁺⁺和Mg⁺⁺考虑在内。

[0286] 图4呈现的数据说明在人粪便萃取物中钾与以FAA为基础的材料结合能约两倍于Dowex50WX4-200的结合能。后者是一种在结构方面基本上与钾结合剂Kayexalate相同的材料。Dowex树脂与钾的类似体内的结合与人类临床研究所报道的聚苯乙烯磺酸树脂与钾的结合基本相同。这就确定了该方法可以用作体内结合性能的预测。这也表示其它阳离子,尤其是镁和钙,会与钾竞争聚合物的结合点。图3显示了在受试者1和受试者2的粪便中阳离子的起始浓度。图4显示了在人粪便萃取物中阳离子与阳离子交换树脂的结合。

[0287] 实施例4:选择具有高钾结合选择性(超过镁和钙)半渗透膜的方法

[0288] 本方法用于优化聚合物材料离子选择渗透性。该聚合物可在制备钾离子选择性芯-壳离子交换颗粒时用作外壳部分。

[0289] 聚合物的合成以及膜的制备

[0290] 通过DBA(N,N'-二丁基丙烯酰胺)与DEAEMA(甲基丙烯酸N,N'-二乙氨基乙酯)的自

由基共聚合制备具有不同组成的聚合物膜材料。反应利用聚合物库规格的小型反应器在干燥箱中进行。用AIBN作引发剂,乙醇作溶剂。经水中沉淀可分离得到生成的聚合物。然后再经冷冻干燥,并用GPC以及¹H-NMR加以鉴定。该聚合物的组成(DBA mol%)介于30%至70%之间,分子量介于200K至300K之间。如下表所示。

[0291] 表14

[0292]

聚合物 ID	D1	D2	D3	D4	D5	D6
101224						
Mn (x 10 ³)	327	326	322	285	240	217

[0293]

Mw (x 10 ³)	584	563	520	467	411	340
PDI	1.78	1.73	1.61	1.64	1.71	1.54
组成 (DBA, mol%)	31.2	37.1	48.5	56.1	64.4	68.5

[0294] 聚合物膜的制备是先配制一个2重量%的DBA-共聚-DEAEMA的甲苯溶液,然后将该甲苯溶液浇铸在一个再生纤维素透析膜(MWC0为14K的RC膜)上。甲苯蒸发后,在透析膜的上面形成一个聚合物膜。由此制得聚合物膜和RC膜的复合膜。

[0295] 对阳离子渗透性的研究

[0296] 首先,将复合膜固定到一根直径为13mm的玻璃管,然后将此玻璃管浸入一个体积为2L的阳离子给体溶液中。在该管内装入10mL受体溶液,受体溶液是一个具有与给体溶液相同渗透性的乳糖溶液(240mM)。在特定的时间从受体溶液取样,进行离子色谱分析。见图5。

[0297] 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。

[0298] 阳离子的渗透系数(P)的测定:如上所述,在特定的时间对受体溶液进行取样和IC分析。根据菲克扩散第一定律,按照G.Van den Mooter,C.Samyn和R.Kinget在International Journal of Pharmaceutics,111,127-136(1994)中所报道的计算公式1,通过数据线性化很容易获得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。

$$[0299] \quad -\ln \left[\frac{C_o - C_a}{C_o} \right] = \frac{PS}{V_a} t \text{ 公式1}$$

[0300] 其中,C_o是溶液在给体室内的起始浓度,而C_a则是在受体室内时间t时溶质浓度,V_a为受体室的体积,S是膜的面积。

[0301] 选择渗透性:如上所述计算各个阳离子的渗透系数。将Na⁺的渗透系数标准化为1,则对于阳离子M1和M2的选择渗透性可按式计算:P_M^{M2}=P(M2)/P(M1)。

[0302] 各种阳离子通过不同膜的渗透系数

[0303] 表14显示了各种阳离子对不同膜的渗透系数。当聚合物更为亲水时(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^+ 、 Mg^{2+} 和 Ca^{2+} 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系数。然而和空白膜比较,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15)而减小,这表示聚合物膜的疏水性可以使阳离子更难渗透通过疏水障碍。

[0304] 表15.各种阳离子对不同膜的渗透系数

[0305]

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

[0306] 各种阳离子渗透性的另一特征是其选择渗透性。通过将 PNa^+ 值标准化为1,可计算获得对其它阳离子的选择渗透性。所得结果汇总于表16。 PMg/PNa 及 PCa/PNa 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,必须考虑下述两个因素,即电荷密度以及膜的疏水性。

[0307] 表16

[0308]

聚合物

ID	DBA(%)	$\text{P(K}^+)/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(Ca}^{2+})/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(Mg}^{2+})/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(K}^+)/\text{P(Mg}^{2+})$
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

[0309] 实施例5:聚-2-氟丙烯酸颗粒的合成

[0310] 颗粒是通过直接悬浮过程制备的。在该过程中,将一个重量比为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悬浮剂(聚乙烯醇)的作用下,经高速剪切分散于水中制成一个悬浮液。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蒸馏除去。颗粒经过滤,用3M NaOH水溶液处理水解。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。

[0311] 实施例6:聚-2-氟丙烯酸/芯-(DBA-DEAEMA)/外壳颗粒的制备

[0312] 该芯-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溶解于甲苯中制得一个20重量%甲苯溶液。然后,将此溶液按1:4重量比用高速剪切均质器(Ultra-Turrax)分散至水中,其间添加以有机相为基准的2重量%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。使用合适条件可在芯颗粒上形成一个平均厚度达5微米的包衣。

[0313] 按实施例3所述的方法,该芯-壳颗粒在粪便萃取物中测得的钾结合能要比未涂覆的聚- α -氟丙烯酸颗粒的钾结合能应大一倍以上。

[0314] 实施例7:具有Na⁺和K⁺选择结合性能的聚苯乙烯磺酸/芯-聚乙烯亚胺外壳颗粒的制备

[0315] 在Dowex颗粒上涂覆PEI的方法

[0316] PEI[聚(乙烯亚胺),Mw10,000]以及Dowex颗粒(H-型,X4-200)可通过商业渠道购得。将PEI直接溶解于超纯净水中制备各种浓度的PEI水溶液。

[0317] 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。倒去上层清液。在每个管内加入超纯净水至总体积达10mL。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。

[0318] 表17显示了反应溶液的组成以及凝胶重量的增加。

[0319] 表17:在Dowex上涂覆PEI的条件

[0320]

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)	*

[0321] *重量未见增加。

[0322] 研究离子结合能的方法

[0323] 将NaCl、KCl、MgCl₂和CaCl₂的混合物溶解于一个pH6.0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。

[0324] 将已称量的干燥PEI涂覆颗粒放入一个含有5mL NaCl、KCl、MgCl₂和CaCl₂MES缓冲液的管内。将该管密封并滚动。在放置按图6所示的一定时间后,将该管进行离心。然后,从上层清液内取出100微升溶液供IC分析。各种阳离子的PEI涂覆颗粒的结合能可从该溶液的浓度变化加以计算。计算可按下式进行:

[0325] 颗粒中离子结合能(mmol/g)=[V x(C₀-C_t)/{[颗粒重量]x1000}

[0326] C₀:金属离子的起始浓度(mM)

[0327] C_t:颗粒结合一定时间后(t小时),金属离子的浓度(mM)

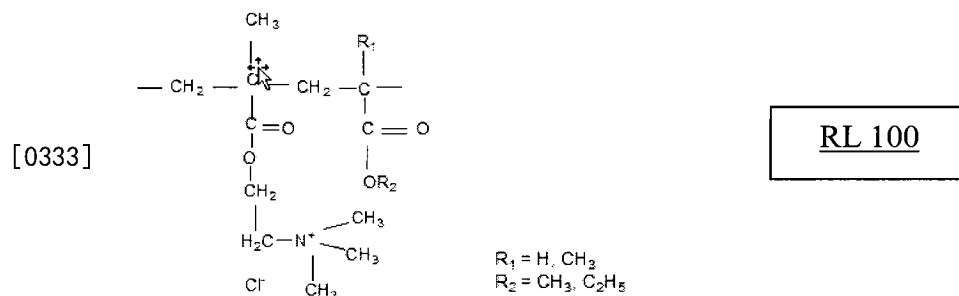
[0328] V:溶液的体积(5mL)

[0329] 颗粒重量(g)

[0330] 图6显示了不同PEI涂覆颗粒对于各种阳离子的结合能。PEI涂覆的Dowex颗粒显示出对 Na^+ 和 K^+ 要比未涂覆颗粒(裸露颗粒)具有更高的结合能。涂覆颗粒又比裸露颗粒具有更好的选择结合性能。PEI涂覆越厚[例如,Dowex(2.5wt-6h),即用2.5重量%PEI溶液涂覆6小时],对不同阳离子的选择结合性能越好。而离子结合的动力学研究显示对于涂覆较薄的颗粒以及裸露颗粒,与阳离子结合达到平衡更快。

[0331] 实施例8具有Eudragit外壳的聚苯乙烯磺酸颗粒

[0332] 外壳材料:Eudragit RL100(Rohm),这是一种丙烯酸酯与甲基丙烯酸酯的共聚物,含有8.85-11.96%的阳离子甲基丙烯酸铵盐单元以及10重量%乙醇和10重量%甘油三乙酸酯。芯:Lewatit(交联聚苯乙烯磺酸钠),颗粒尺寸300 μm 。



[0334] 该外壳的形成在FluidAir Wurster涂布机内进行。

[0335] 结合能是在下列条件下测定的:

[0336] 给体溶液:50mM KCl和50mM MgCl_2

[0337] 颗粒浓度:4mg/mL

[0338] 停留时间:6小时

[0339] 图7显示了外壳对 Mg^{2+} 和 K^+ 结合能的影响。随着外壳对芯的比例的增大,对 Mg^{2+} 的结合能减小而对 K^+ 的结合能增大。20重量%的外壳涂层能提供1.65meq/gm对 K^+ 结合能。这个结合能要比未涂覆Dowex的结合能高出3倍。

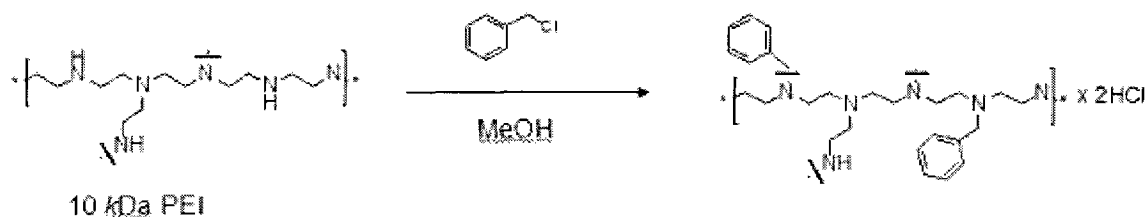
[0340] 实施例9:具有苄基化聚乙烯亚胺外壳的聚苯乙烯磺酸颗粒

[0341] 苄基化聚乙烯亚胺(PEI)的合成

[0342] 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PEI完全溶解。再先后加入30g NaHCO_3 (FW84;256mmol)和40mL苄基氯(363mmol)。让所得混合物在55℃以及氮气氛围下反应过夜。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%。通过调节苄基氯对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)]。

[0343] 将苄基化聚乙烯亚胺(Ben-PEI)涂覆到Dowex颗粒上。

[0344]

**(可从商业渠道购得)**

[0345] 使用溶剂凝聚法进行外壳涂覆。将外壳Ben(84)-PEI溶解于一个甲醇和水(3:1)的混合液中(pH3)。使外壳溶液与芯充分混合5分钟,旋转蒸发40分钟除去甲醇。然后再进行分离、洗涤以及干燥处理。

[0346] 在下列条件下测定结合能。

[0347] 给体溶液:50mM KCl和50mM MgCl₂

[0348] 颗粒浓度:4mg/mL

[0349] 停留时间:6和24小时

[0350] 图8显示了结合能的测定结果。与裸露的颗粒相比,在6和24小时后的Ben(84)-PEI显示对钾的选择结合,因为Mg²⁺的结合较低。

[0351] 图9显示了在代表胃中酸性条件下的Ben(84)-PEI涂覆Dowex(K)颗粒的稳定性。该颗粒用pH2的HCl处理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。结合能测定的条件如下。

[0352] 给体溶液:50mM KCl和50mM MgCl₂

[0353] 颗粒浓度:4mg/mL

[0354] 停留时间:6和24小时

[0355] 结果显示该涂覆层是稳定的,颗粒能在6和24小时处理后保持其结合选择性。

[0356] 实施例10:具有苄基化聚乙烯亚胺外壳的FAA颗粒

[0357] 通过溶剂凝聚作用可将该外壳材料涂覆于FAA芯。将外壳材料,Ben(84)-PEI,溶解于一个甲醇和水(3:1)的混合液中(pH4.5)。使外壳溶液与芯混合5分钟后,旋转蒸发40分钟除去甲醇。再经分离、洗涤以及干燥处理。

[0358] 在下列条件下测定结合能。

[0359] 给体溶液:50mM KCl和50mM MgCl₂

[0360] 颗粒浓度:4mg/mL

[0361] 停留时间:6小时

[0362] 钾的结合能可从镁的实际摄取量和聚合物的总结合能,即5.74meq/g,计算而得。图10显示了测得的结果。增加外壳/芯的比例会导致镁的结合能减小,这意味着钾的结合能增大。

[0363] 实施例11:通过改变pH引发的沉析来控制涂覆

[0364] 将由苄基化的PEI,Ben(~20%)以及Ben(~40%),所组成的外壳沉析到Dowex(K)芯上。结合能是在50mM KCl和50mM MgCl₂中测定的。

[0365] 图11显示了结合试验的结果。使用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。

[0366] 实施例12:外壳聚合物膜的筛选

[0367] 对外壳聚合物进行筛选。首先通过溶液浇铸制备一个平坦的涂覆膜,再将该涂覆膜作为一个扩散膜安装在扩散池中。如图15所示。给体溶液是一个含有50mM K^+ 和 Mg^{2+} 的50mM2-[N-吗啉]乙磺酸(MES)缓冲溶液(pH6.5)。渗透系数的计算如上述实施例4所描述。交联的B-PEI是用该法测定的。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 $MgCl_2$ 的50mM MES缓冲溶液中进行。交联剂(二丙烯酸酯)与B-PEI(35mol%)膜相互反应。如图13所示,加入交联剂会降低渗透系数,同时也增加选择性。

[0368] Euragit RL100以及RS100的混合试料也可用图12所示的方法进行评价。其结果显示于图14。将RS100加入RL100中降低可渗透性,而保持同样范围的选择渗透性。RS100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 $[Mg^{2+}]$ 则远高于其它的复合材料。

[0369] 实施例13:胆汁酸对结合 K^+ 的影响

[0370] 首先用PEI水溶液涂覆Dowex(Li)($\sim 100\mu m$)。除去上层清液。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。在含有50mM KCl和50mM $MgCl_2$ 的MES缓冲溶液(pH6.5)中测定结合能。所用的胆汁酸浸出物浓度:2mg/mL(猪胆汁浸出物包括60%胆汁酸和40%未知物,包括游离脂肪酸、磷脂类等)。时间:6和24小时,颗粒含量:4mg/mL。所得结果列于图15A和15B中。在有胆汁酸、脂肪酸以及脂类存在时外壳的性能会得到提高。

[0371] 实施例14:甲基2-氟丙烯酸酯颗粒的合成

[0372] 除非另有注明,所用的化学试剂均购自商业渠道并直接使用。反应是在氮气保护下进行的。所用的单体为2-氟丙烯酸甲酯(MeFA),交联剂为二乙烯苯(DVB),引发剂为偶氮二异丁腈(AIBN)和过氧化月桂酰(LPO),悬浮稳定剂为聚乙烯醇(PVA)-MW85,000-146,000,87-89%水解,以及盐分为氯化钠(NaCl)。MeFA以及DVB在使用前经真空蒸馏。

[0373] 制备MeFA颗粒的一般方法

[0374] 在一个装有机械搅拌器、水冷凝器以及橡胶隔片的三口Morton型烧瓶内,加入含有PVA(有时还有NaCl)的水性溶液。搅拌该溶液,并用氮气吹扫20分钟。加入含有MeFA、DVB以及引发剂的有机溶液。在室温下搅拌20分钟,再在70-80℃的油浴中加热2-6小时。然后将反应混合物冷却至室温。所得的白色固体用水洗涤。固体再经显微镜和/或Malvern Master粒度仪加以检验。该固体或者用冷冻干燥法进行分离或者直接用于下一个步骤中(水解反应)。

[0375] 通过水解MeFA颗粒制备FAA颗粒的一般方法

[0376] 将MeFA悬浮于10重量%NaOH(或KOH)的水溶液内,使浓度为10重量%。将该混合物在90℃油浴中加热20小时,然后冷至室温。所得的固体用水和4M HCl洗涤后,再进行冷冻干燥。

[0377] 在无NaCl的水相中用AIBN作为引发剂制备MeFA颗粒

[0378] 在一个装有机械搅拌器、水冷凝器以及橡胶隔片的250mL三口Morton型烧瓶内,加入75g含有1重量%PVA的水溶液。在605rpm下搅拌该溶液,并用氮气吹扫20分钟。加入含有MeFA(13.5g)、DVB(1.5g)以及AIBN(0.075g)的有机溶液。将上述混合物在室温下搅拌20分钟,然后在70℃的油浴上加热6小时。将反应混合物冷至室温,用水洗涤所得的白色固体。对大的不规则颗粒($\sim 1mm$)曾进行显微镜观察。

[0379] 在有NaCl的水相中用AIBN作为引发剂制备MeFA颗粒

[0380] 在一个装有机械搅拌器、水冷凝器以及橡胶隔片的250mL三口Morton型烧瓶内,加入75g含有2重量%PVA以及3.75重量%NaCl的水溶液。在502rpm下搅拌该溶液,并用氮气吹扫20分钟。加入含有MeFA(13.5g)、DVB(1.5g)以及AIBN(0.075g)的有机溶液。将上述混合物在室温下搅拌20分钟,然后在70℃的油浴上加热6小时。将反应混合物冷至室温,用水洗涤所得的白色固体。对球形颗粒($\sim 90\mu\text{m}$)以及某些大的凝胶颗粒进行显微镜观察。

[0381] 在无NaCl的水相中用LP0作为引发剂制备MeFA颗粒

[0382] 在一个装有机械搅拌器、水冷凝器以及橡胶隔片的250mL三口Morton型烧瓶内,加入75g含有2重量%PVA的水溶液。在503rpm下搅拌该溶液,并用氮气吹扫20分钟。加入含有MeFA(13.5g)、DVB(1.5g)以及LP0(0.15g)的有机溶液。将上述混合物在室温下搅拌20分钟,然后在70℃的油浴上加热2小时。将反应混合物冷至室温,用水洗涤所得的固体,再进行冷冻干燥。最后可得11.85g白色粉末,对聚集颗粒中大的不规则颗粒(0.5~1mm)进行显微镜观察。

[0383] 在有NaCl的水相中用LP0作为引发剂制备MeFA颗粒

[0384] 在一个装有机械搅拌器、水冷凝器以及橡胶隔片的1000mL三口Morton型烧瓶内,加入300g含有1重量%PVA以及3.75重量%NaCl的水溶液。在307rpm下搅拌该溶液,并用氮气吹扫20分钟。加入含有MeFA(54g)、DVB(6g)以及LP0(0.6g)的有机溶液。将上述混合物在室温下搅拌20分钟,然后在70℃的油浴上加热4小时。将反应混合物冷至室温,用水洗涤所得的固体,再进行冷冻干燥。最后可得56g白色粉末,对球形颗粒($\sim 100\mu\text{m}$)进行显微镜观察。

[0385] 实施例15:与Kayexalate(聚苯乙烯磺酸)相比的氟丙烯酸盐(FAA)聚合物-NH₄型的体内疗效

[0386] 给40只雄性大鼠服用三天Harlan Teklad食物TD.04498后,随机地分成四组,每组10只大鼠。然后,按表18给这四组大鼠再服用四天Harlan Teklad食物TD.04498与试验物或对照物的混合物。

[0387] 表18

[0388]

组	动物 数目	试验组	饮食中的 试验物浓度 (g/kg)	剂量水平 (% 食物 重量/重量)
1	10	纤维素对照	20	2%
2	10	Kayexalate: NH ₄ ⁺ -型	21.5	2.15%
3	10	FAA polymer: NH ₄ ⁺ -型	23	2.3%
4	10	FAA polymer: NH ₄ ⁺ -型	11.5	1.15%

[0389] 2.15%Kayexalate: NH₄⁺-型相当于2%Kayexalate: H⁺-型,而2.3%FAA聚合物: NH₄⁺-型相当于2%FAA聚合物: H⁺-型。下面所报道的结合能数值相当于: H⁺-型聚合物。供体内研究使用的该FAA聚合物是按表11中所示的号码为100982A1的聚合物所使用的相同方法合成的。然后,该材料又进一步进行铵离子交换。

[0390] 每24小时收集每只大鼠的粪便,并加以集中堆积。对粪便进行冷冻干燥处理,并记

录每天每只大鼠的干粪便重量。使用1M HCl萃取粪便中的阳离子,萃取过夜。再进行离子色谱分析。然后计算每天每只大鼠在粪便中排泄的每种阳离子(钠、铵、钾、镁以及钙)的总摩尔数。

[0391] 已经测得聚合物对处理两天后达到平衡的粪便阳离子的影响。图17显示了已合并的第三天和第四天的数据。根据第三天和第四天数据的统计分析,FAA聚合物: NH_4^+ -型所结合的钠、铵、钾以及钙要比Kayexalate所结合的要多得多。

[0392] 由每克: H^+ -型聚合物结合的各种阳离子量(以mEq计)是在每日规定聚合物的摄入量和各对照动物的粪便内阳离子的数量之间的差异相对于试验动物服用含2%试验物食物的粪便内的阳离子数量的基础上计算的。Kayexalate以及FAA聚合物- NH_4^+ -型的体内结合能如表19所示。

[0393] 表19:由每克树脂体内结合阳离子的量,mEq(食物中含树脂2%)

[0394]

	Na	NH_4	K	Mg	Ca	总量 mEq
Kayexalate	1.09	0.41	0.24	0.66	0.46	2.87
FAA 聚合物: NH_4^+ -型	2.11	1.10	0.44	1.13	1.30	6.07

[0395] 尽管本发明已描述了本发明的某些优选实施方式,显然,本领域技术人员可以理解这些实施方式只是作为实例。有许多并不违背本发明的变通、变化以及替代方式。不言而喻,这里所述的本发明实施例中的各种可供选择的方法可能在本发明的实际应用时被采用。下面的权利要求明确规定了本发明的范围,以及这些要求范围内的方法和结构式以及其所覆盖的等同物。

[0396] 本说明书中所记载的全部出版物、专利以及专利申请均以相同的范围引入作为本申请的参照资料,就像各个单独的出版物、专利或专利申请被特别地及单独地表明作为参照资料一样。

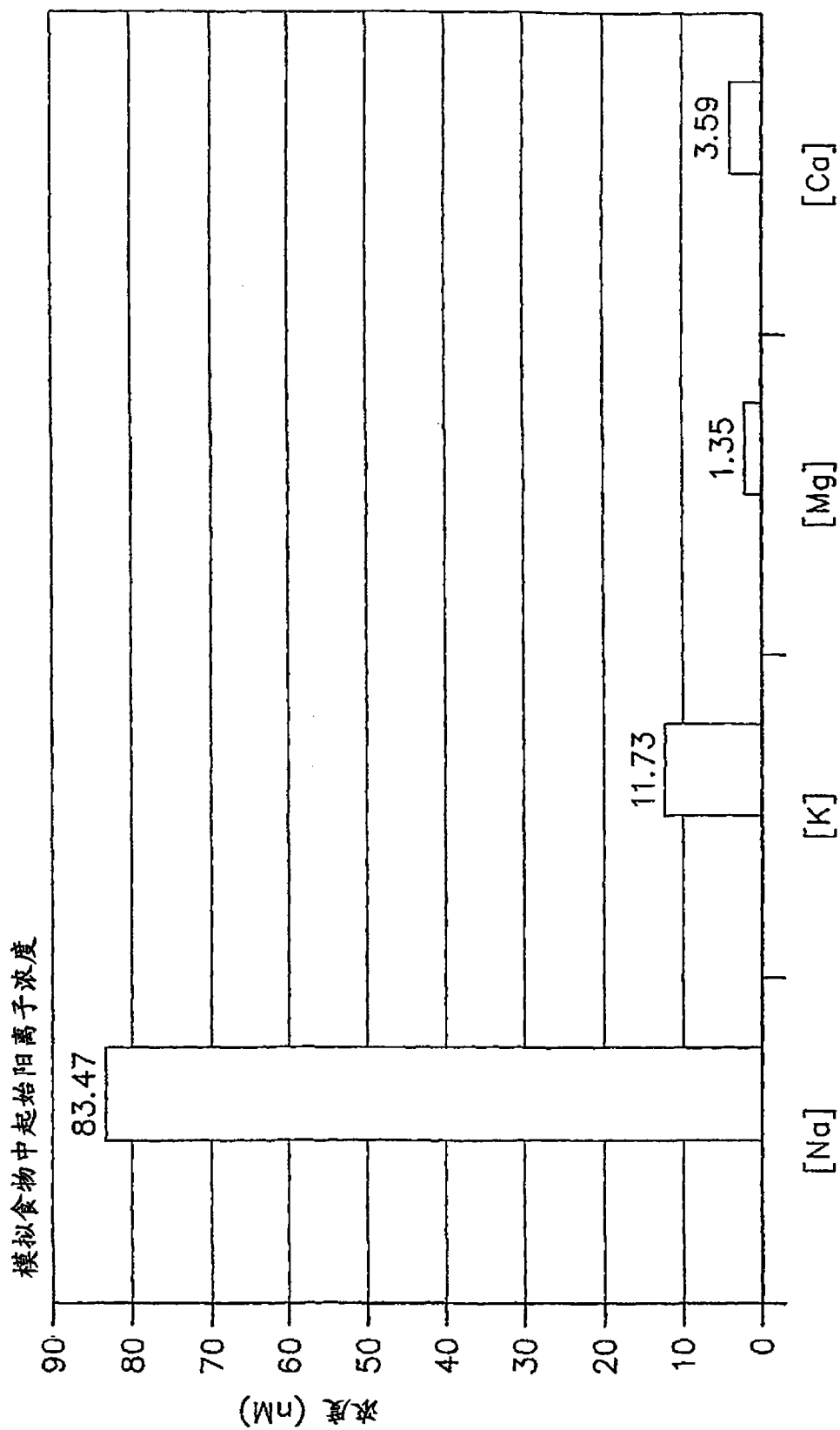


图1

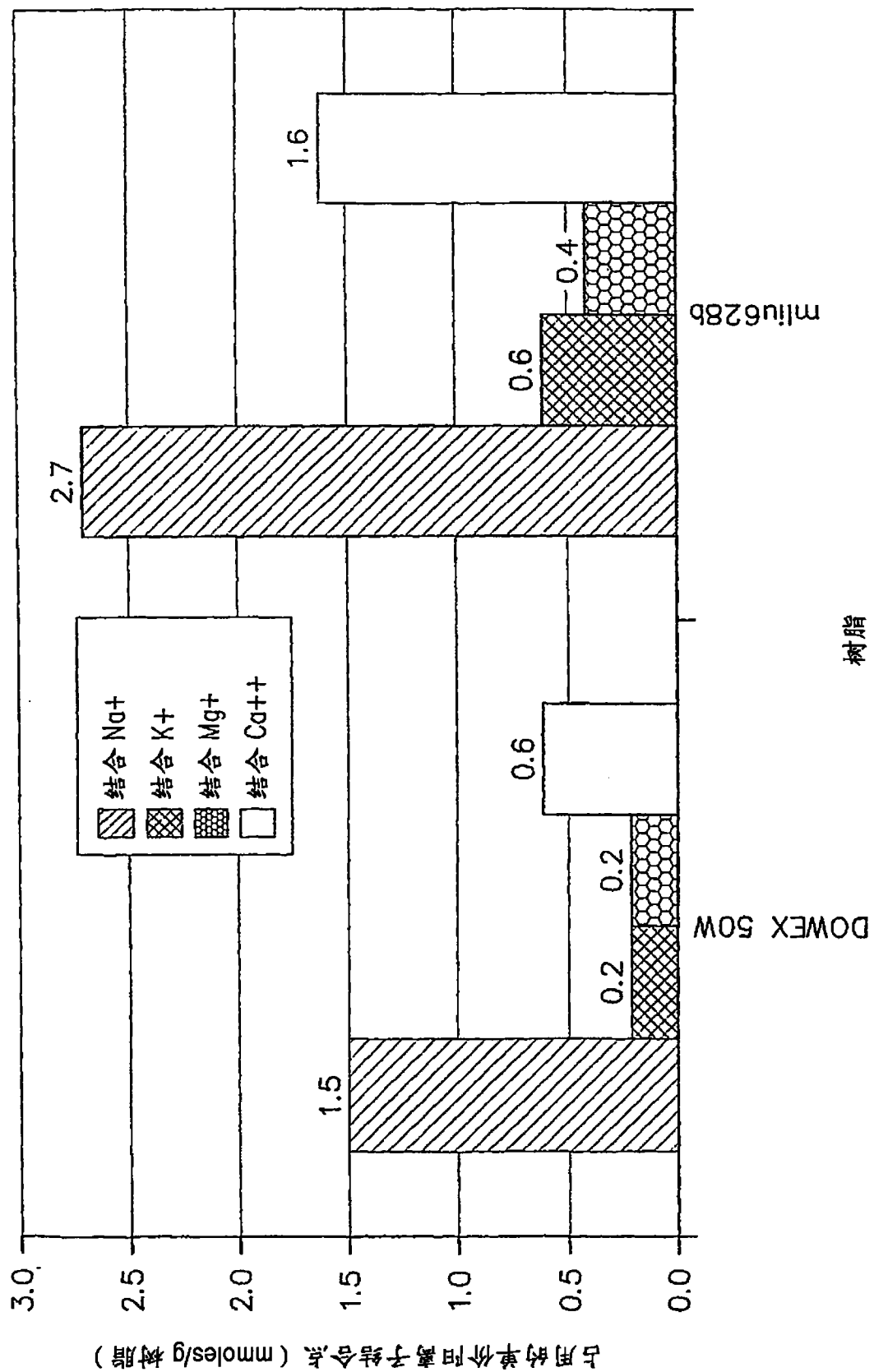


图2

粪便萃取物中阳离子浓度

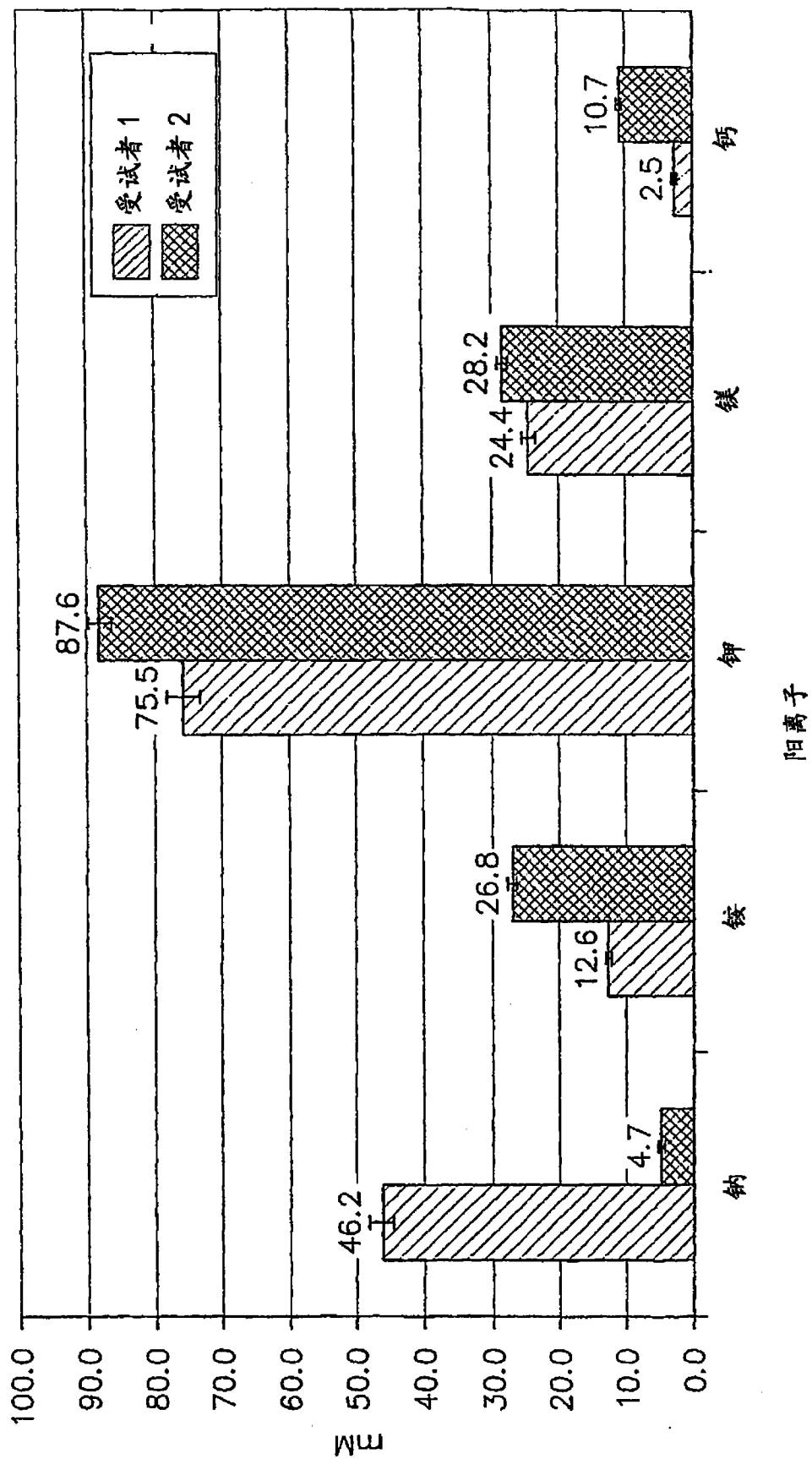


图3

在粪便萃取物中 Dowex50W 结合的阳离子和 ILYPSA 聚丙烯酸树脂比较

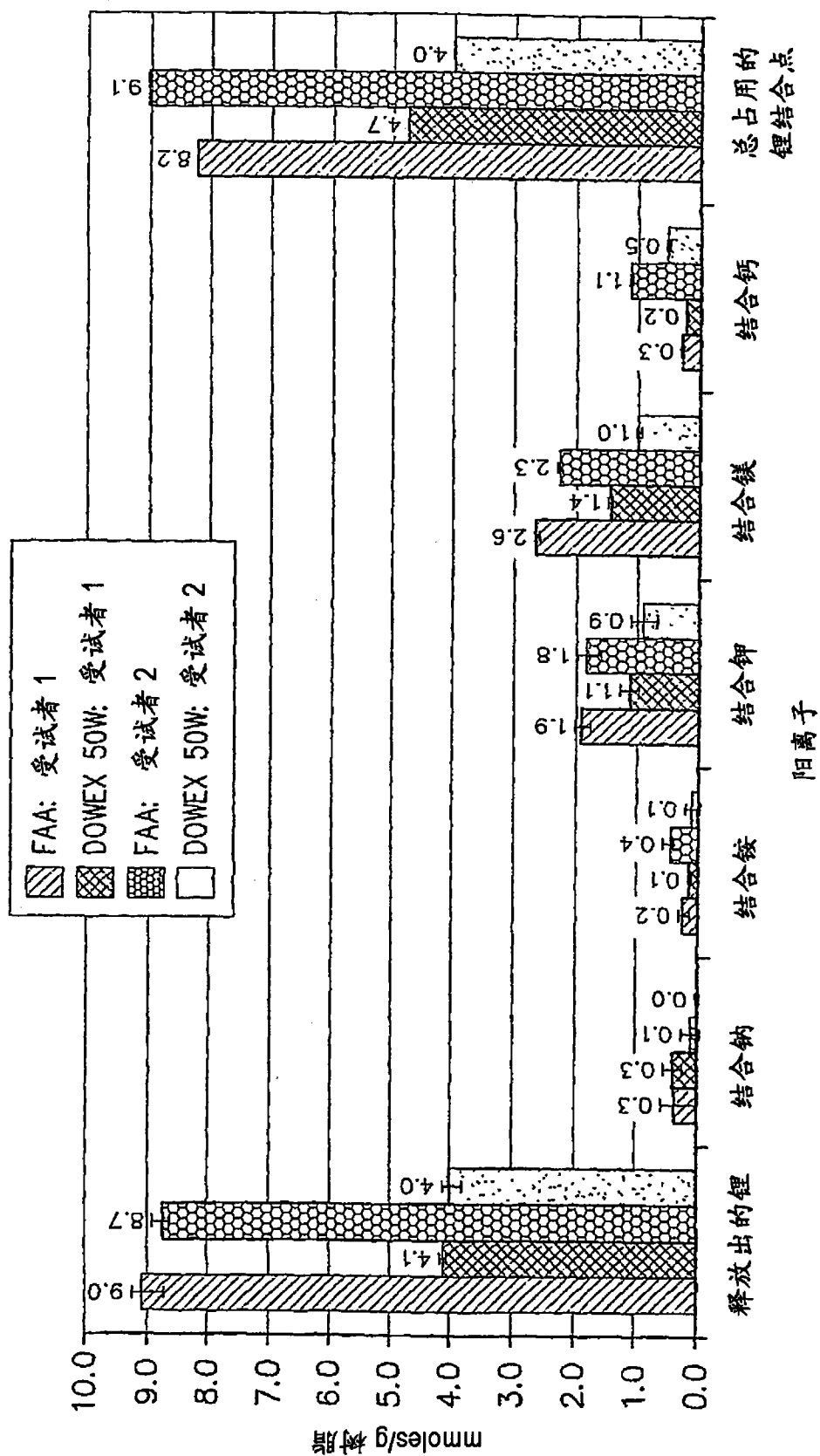


图4

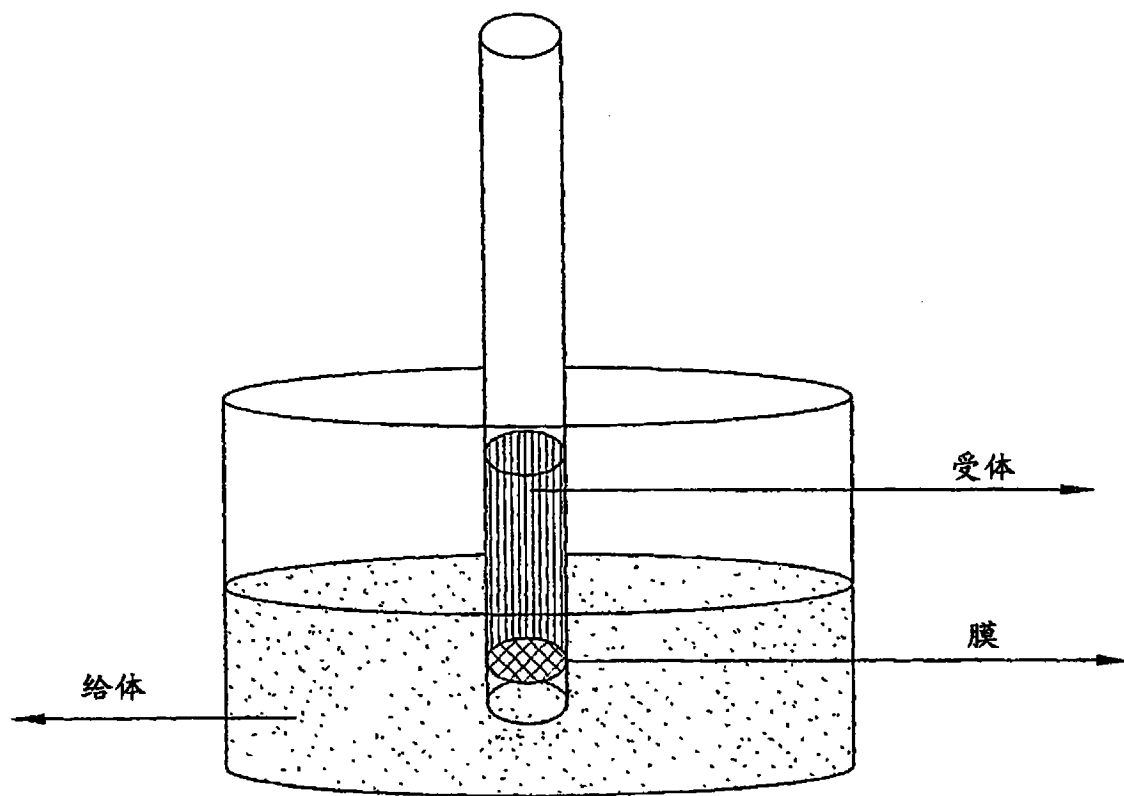


图5

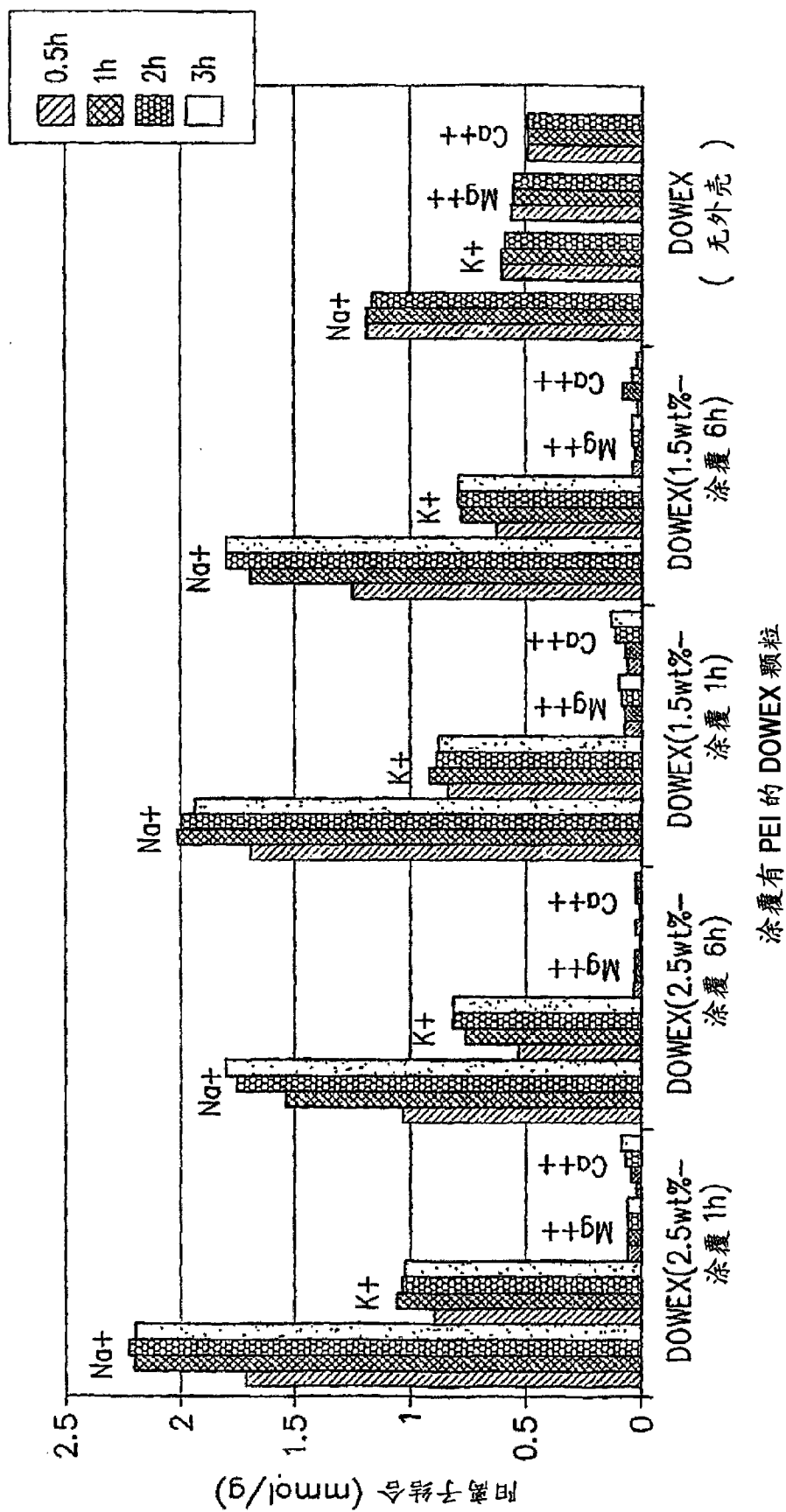


图6

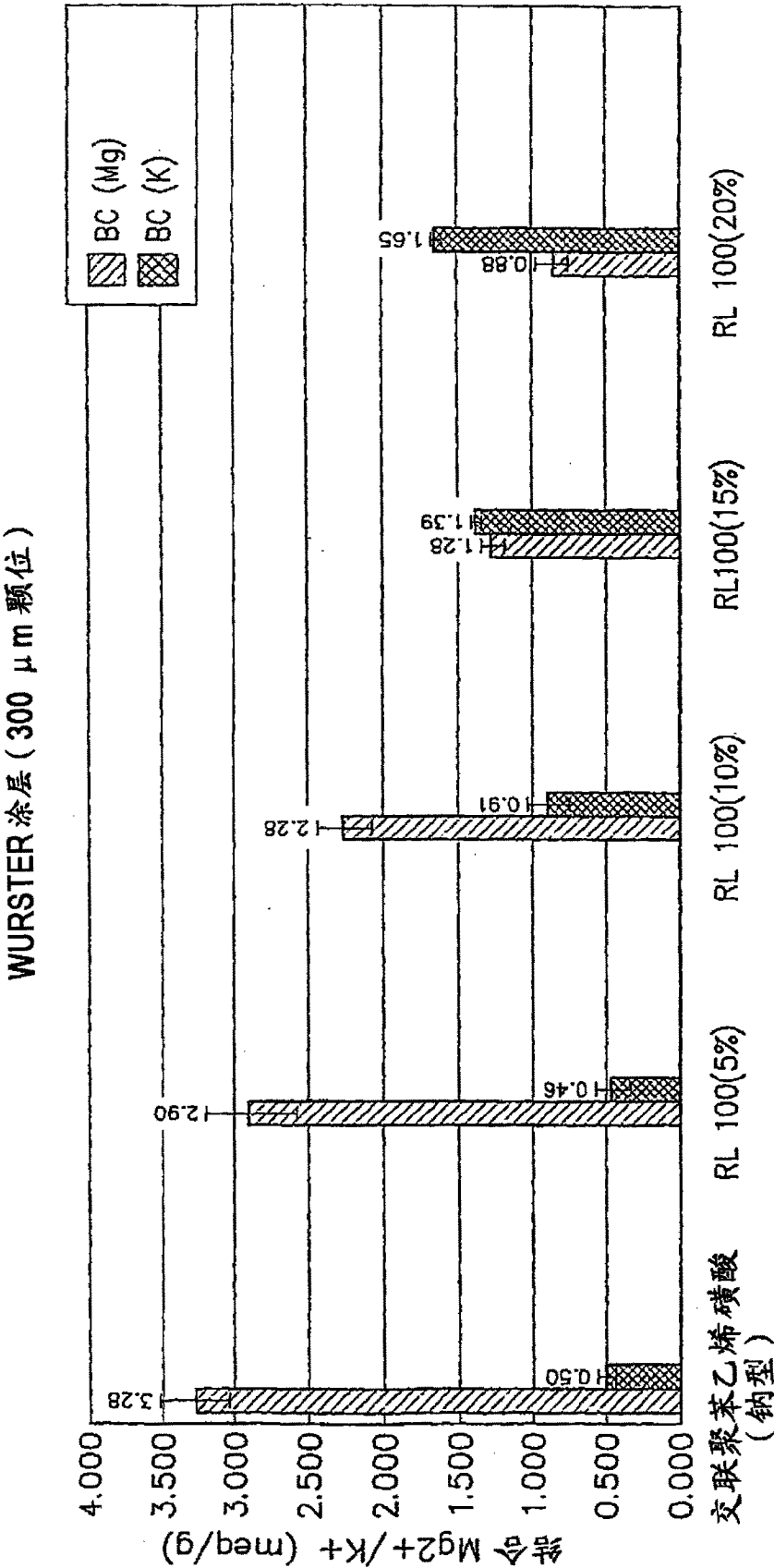


图7

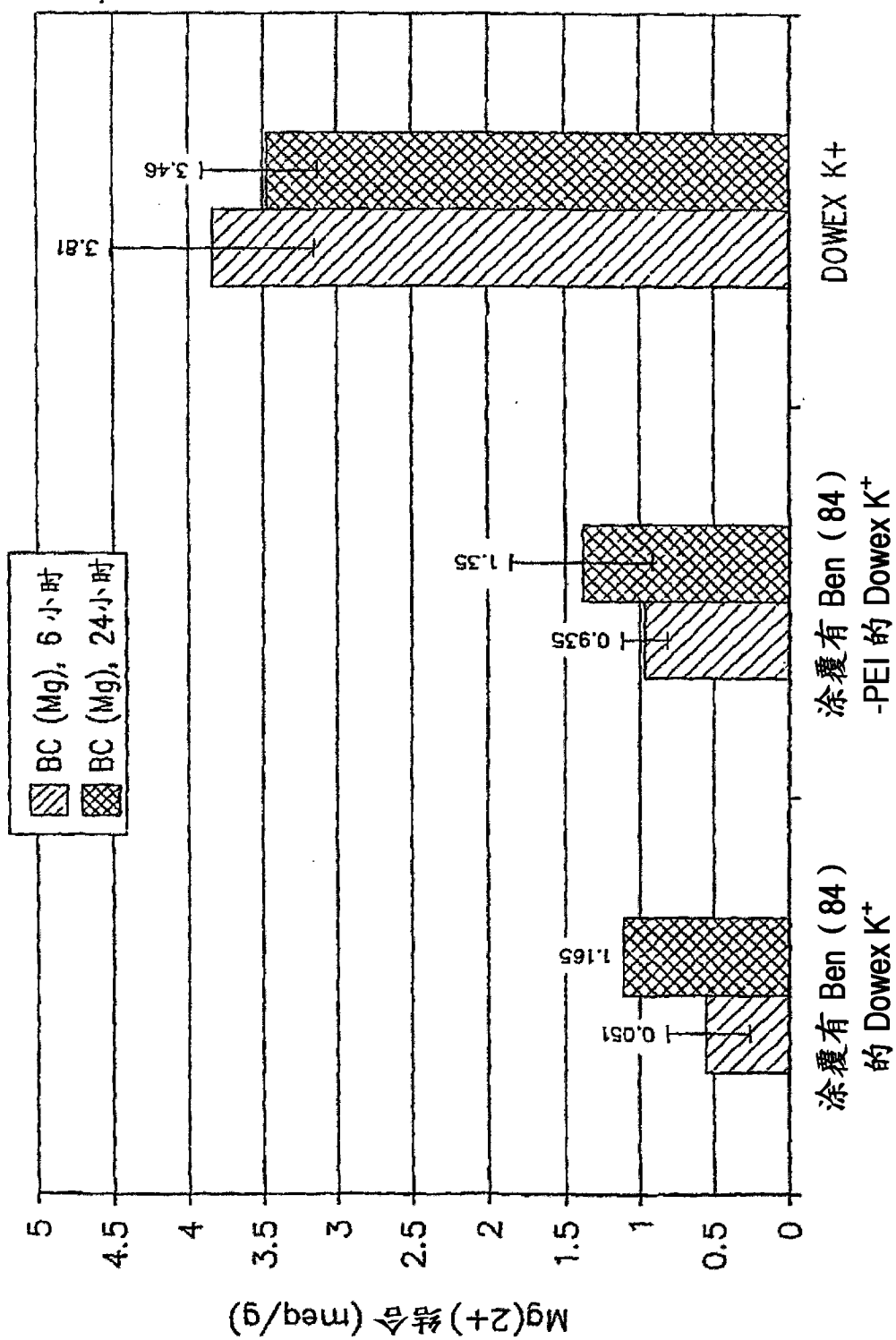


图8

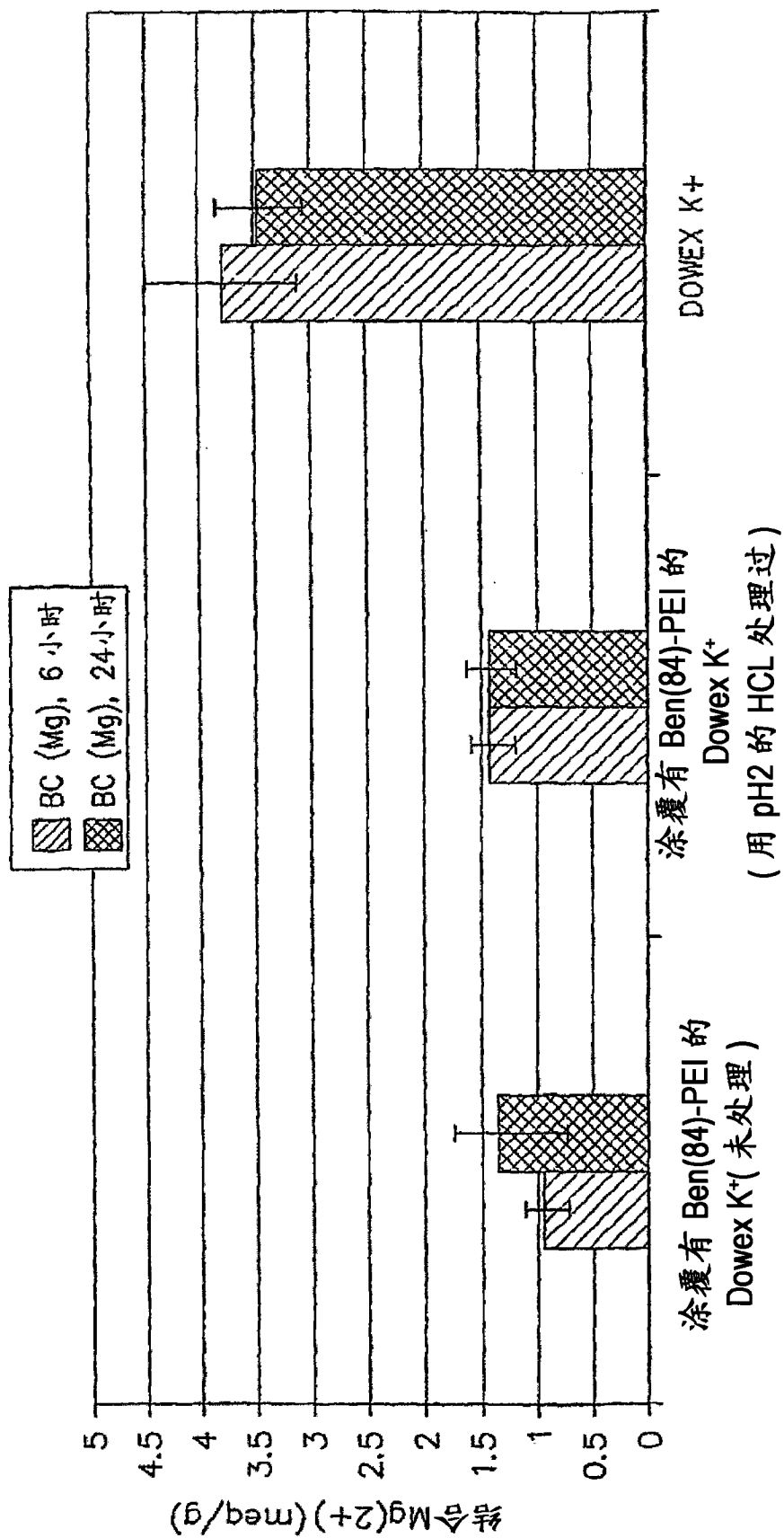


图9

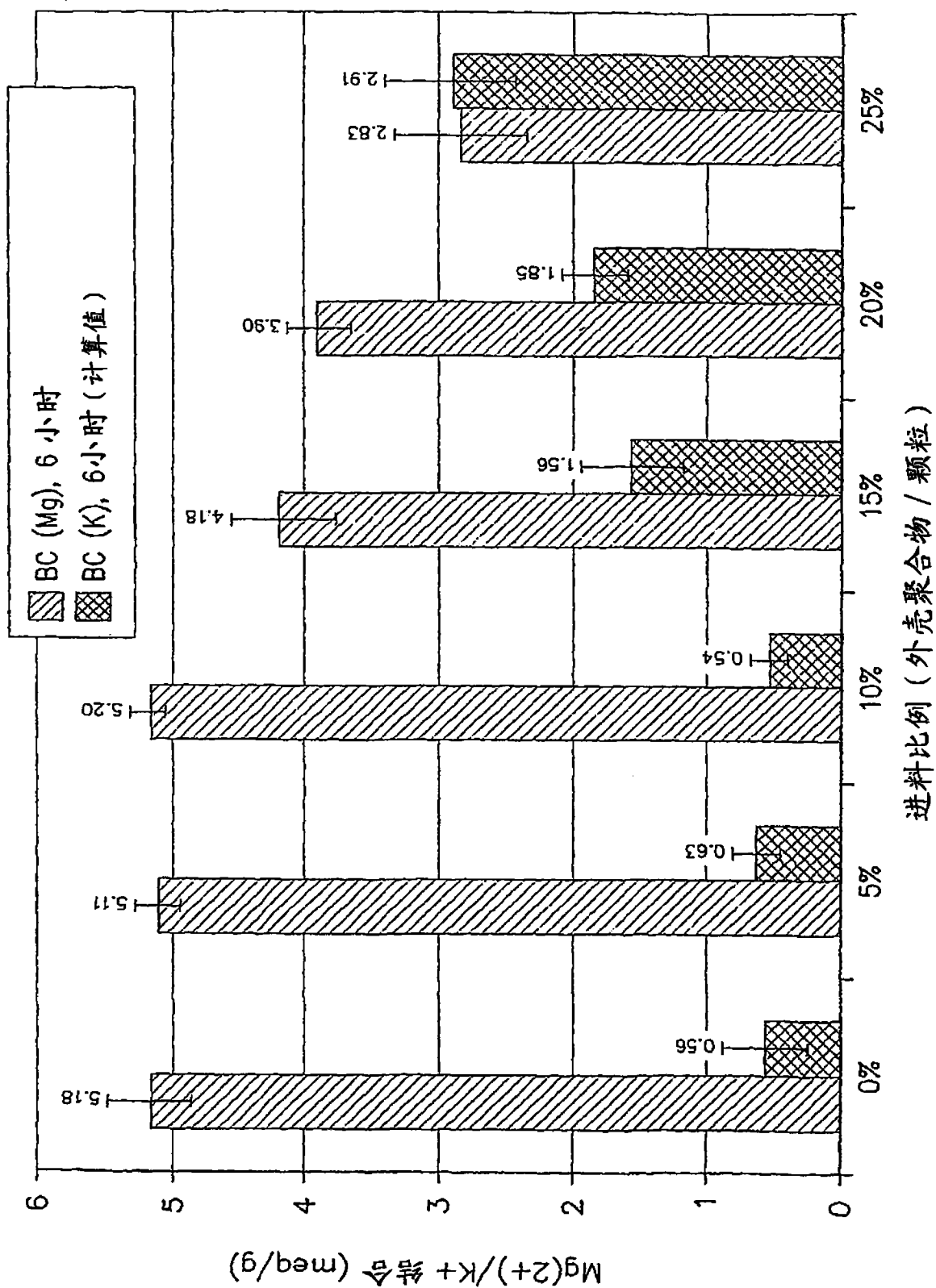


图10

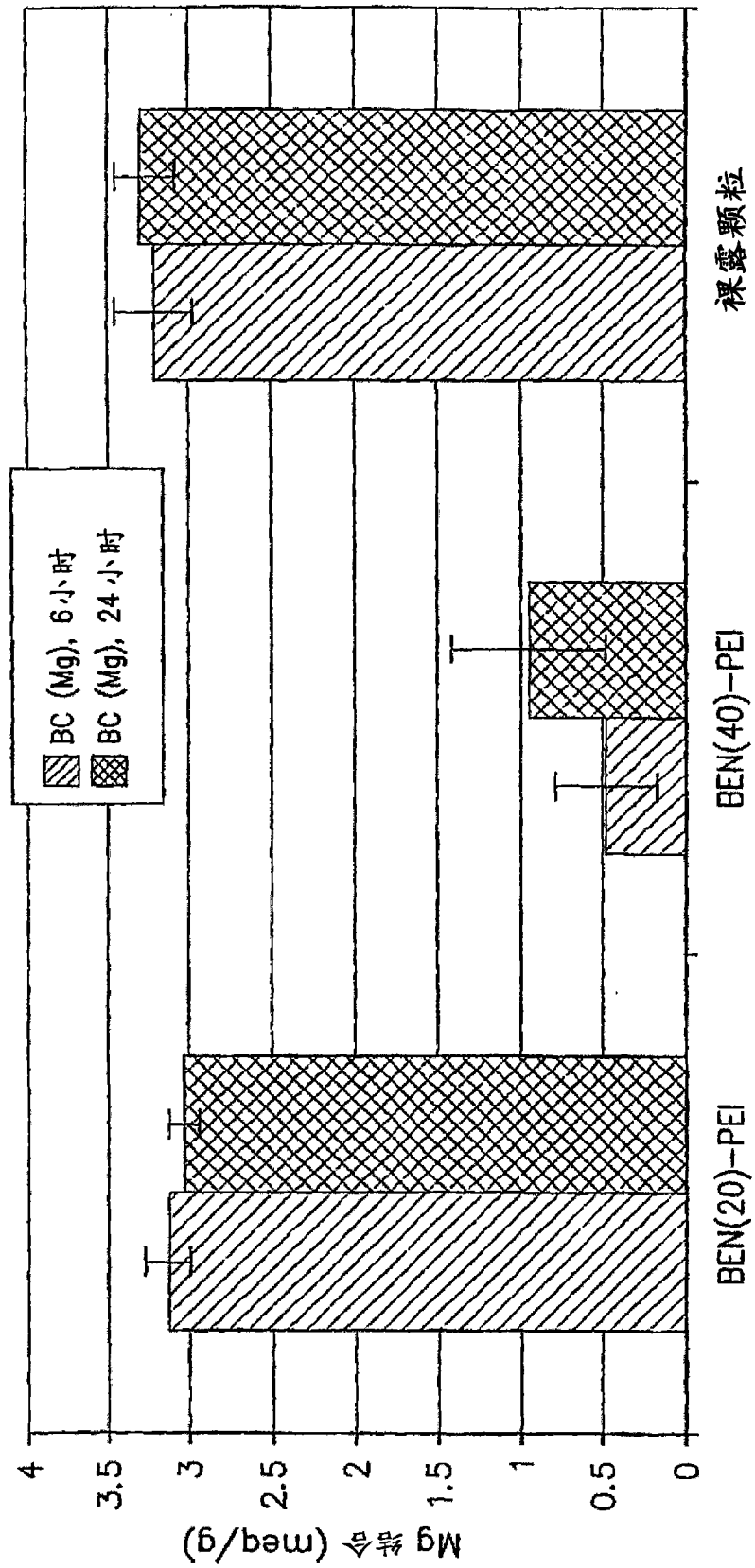


图11

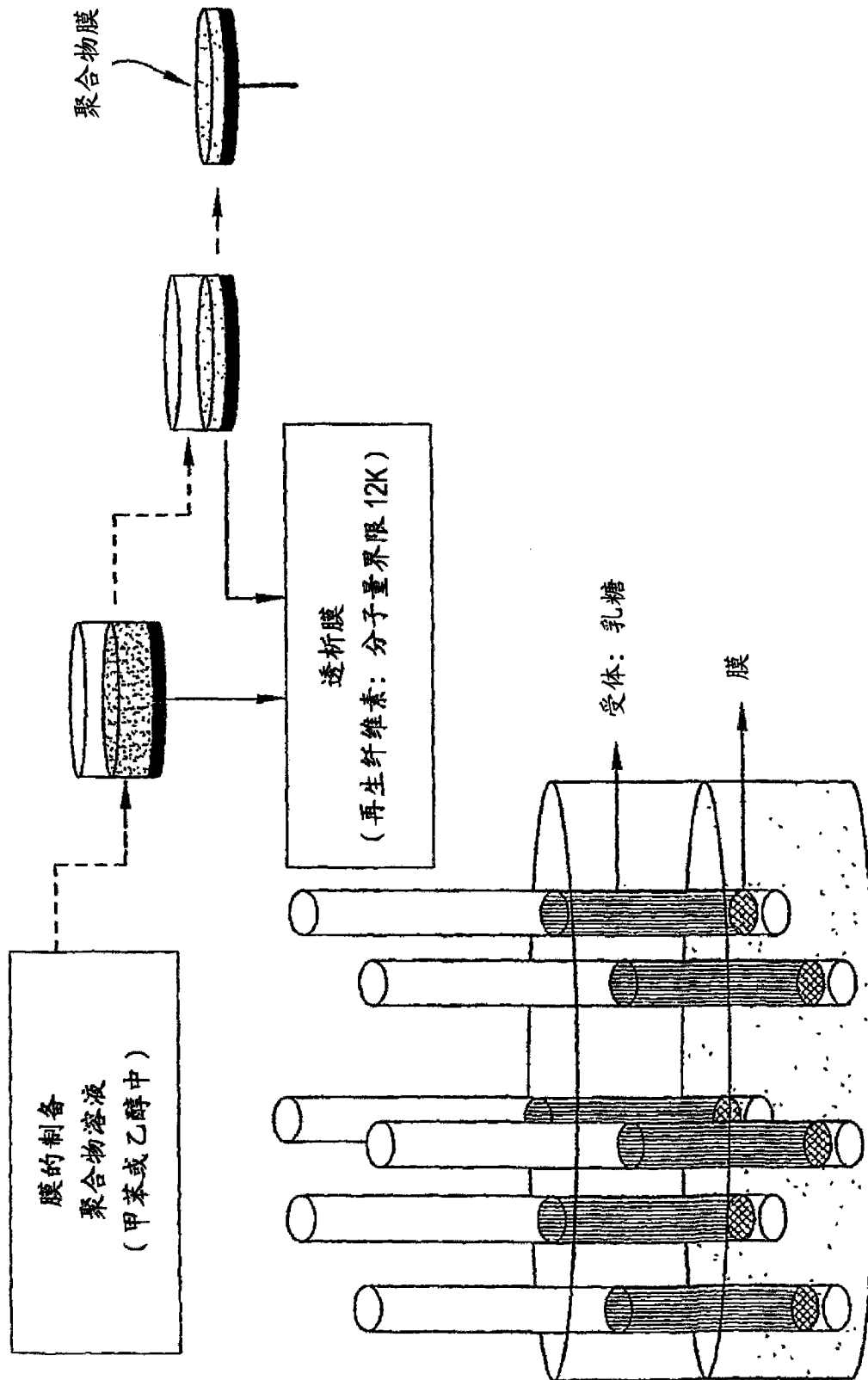


图12

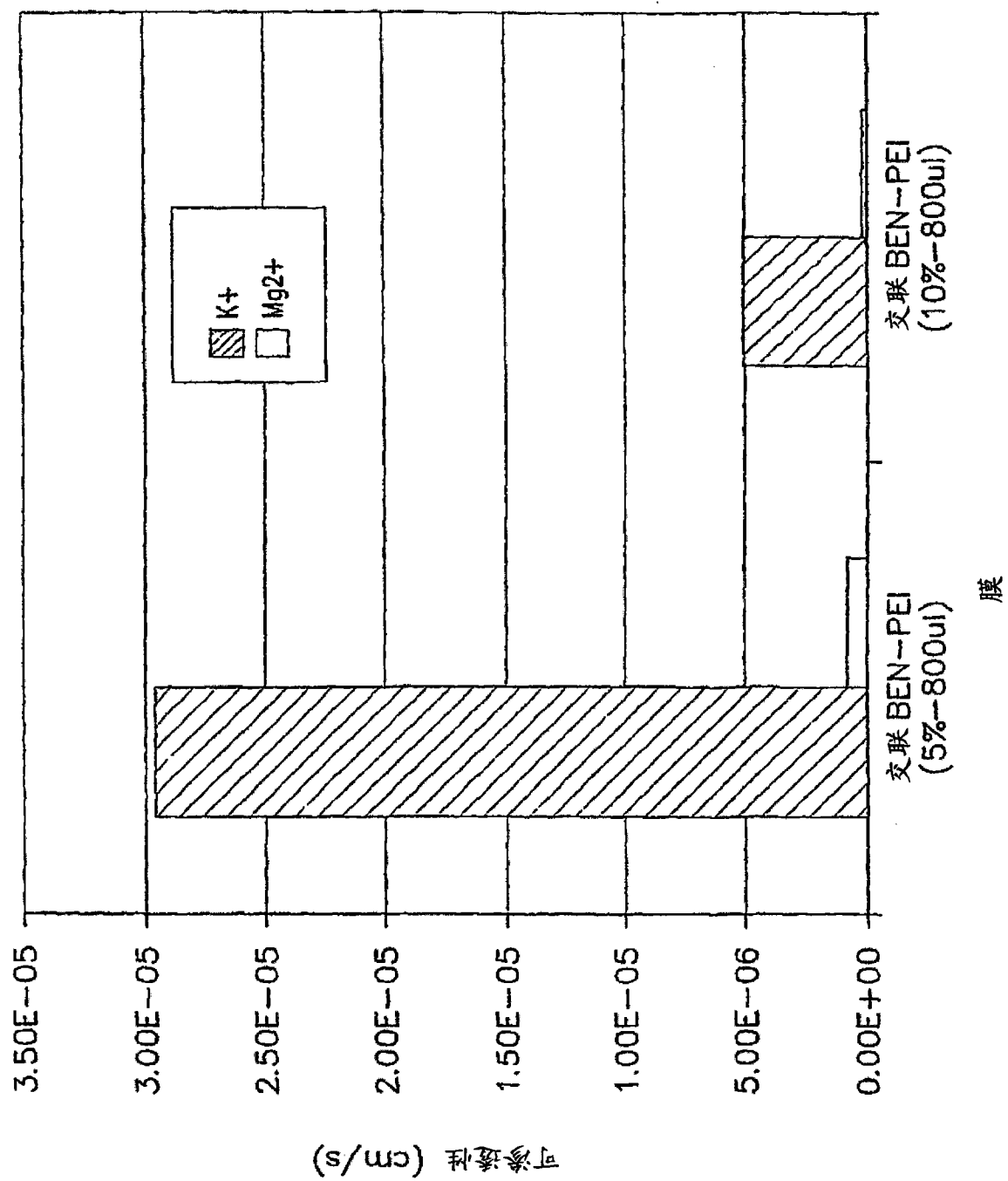


图13

可渗透性 (20% 甘油三醋酸酯)

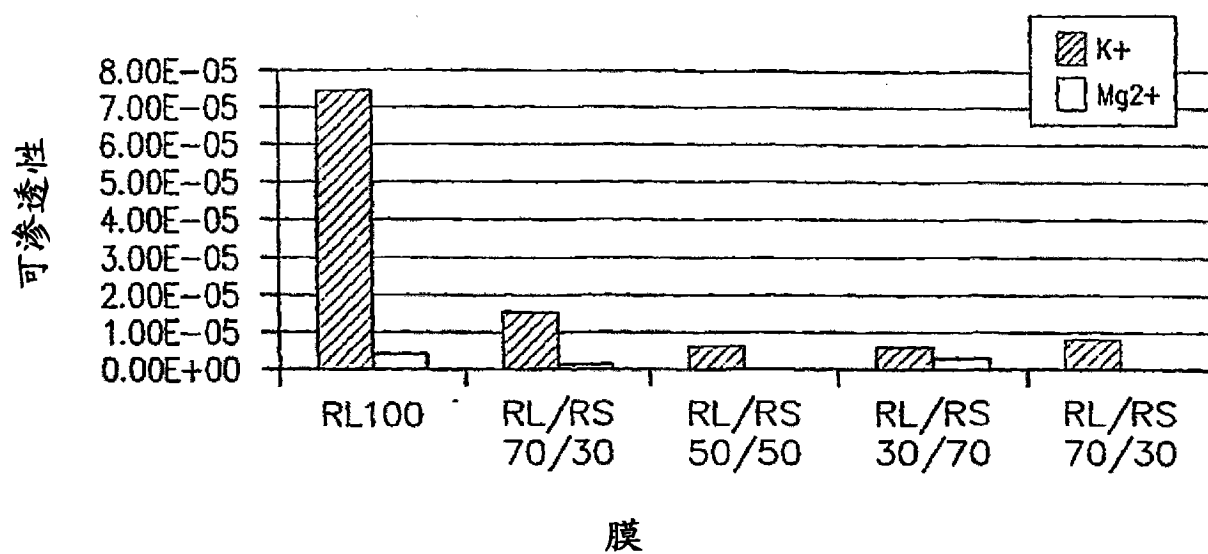


图14A

透过选择性 (20% 甘油三乙酸酯)

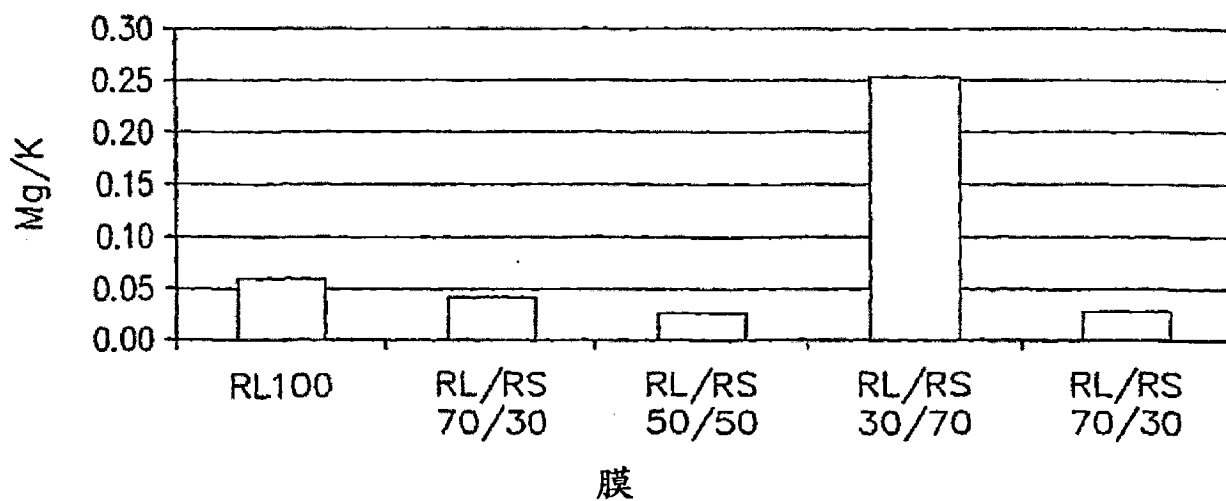


图14B

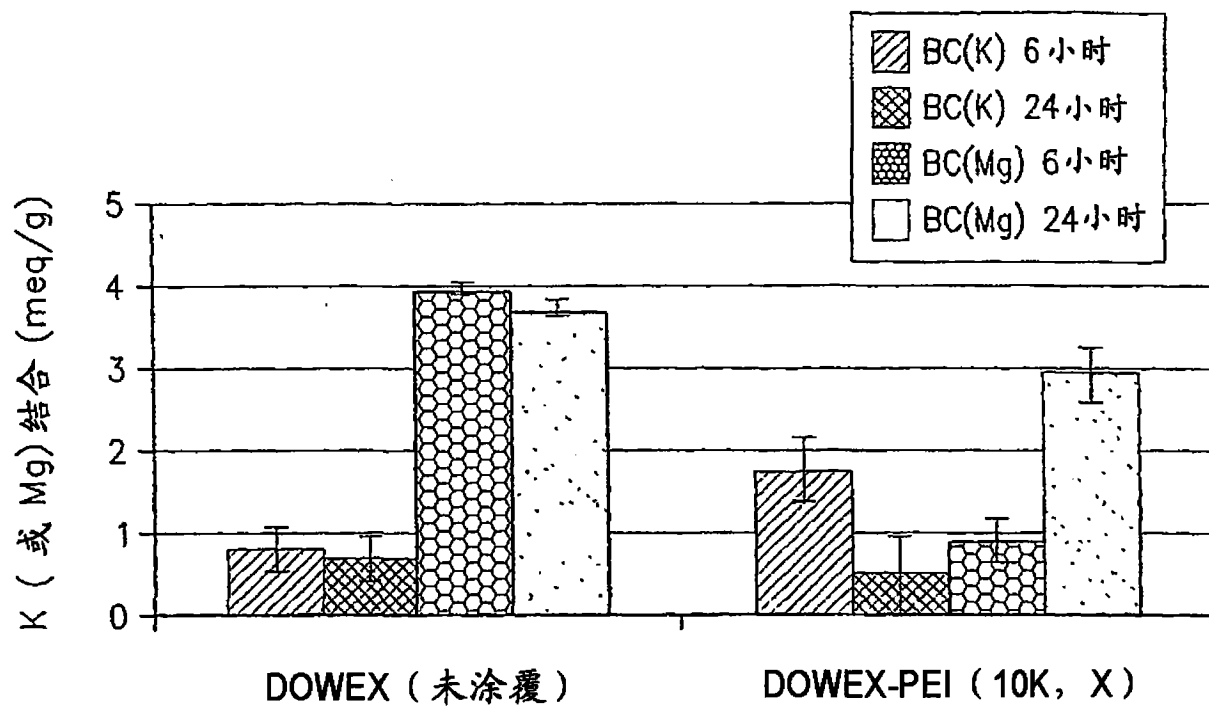


图15A

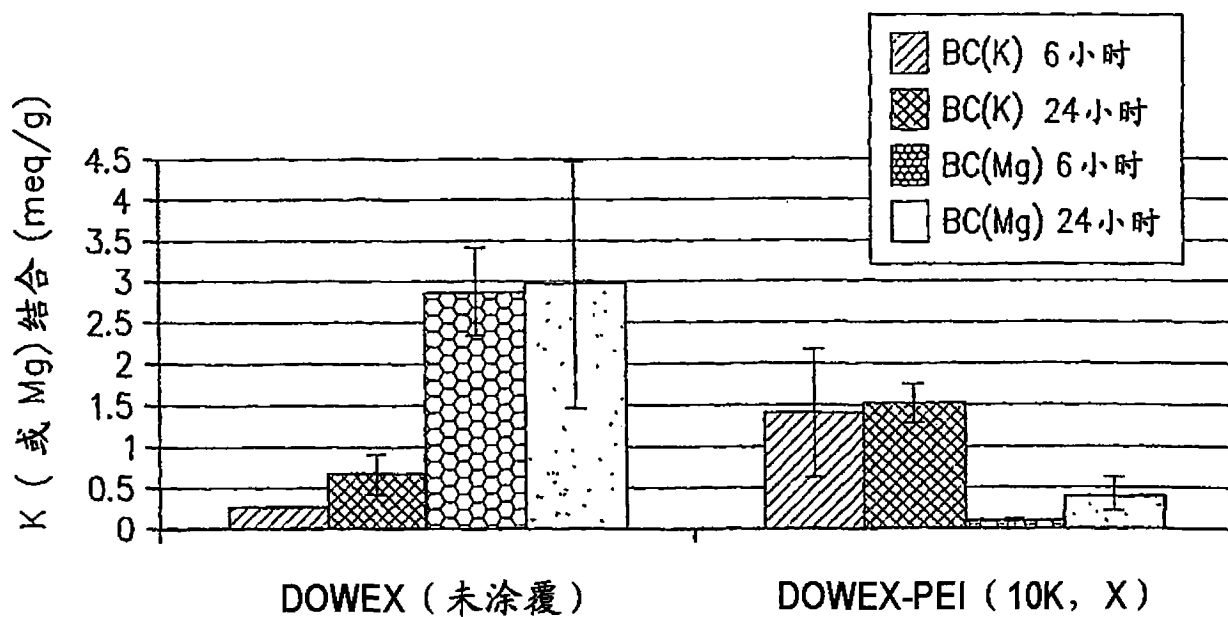


图15B

丙烯酸 (AA) 和氯丙烯酸 (FAA) 树脂的滴定

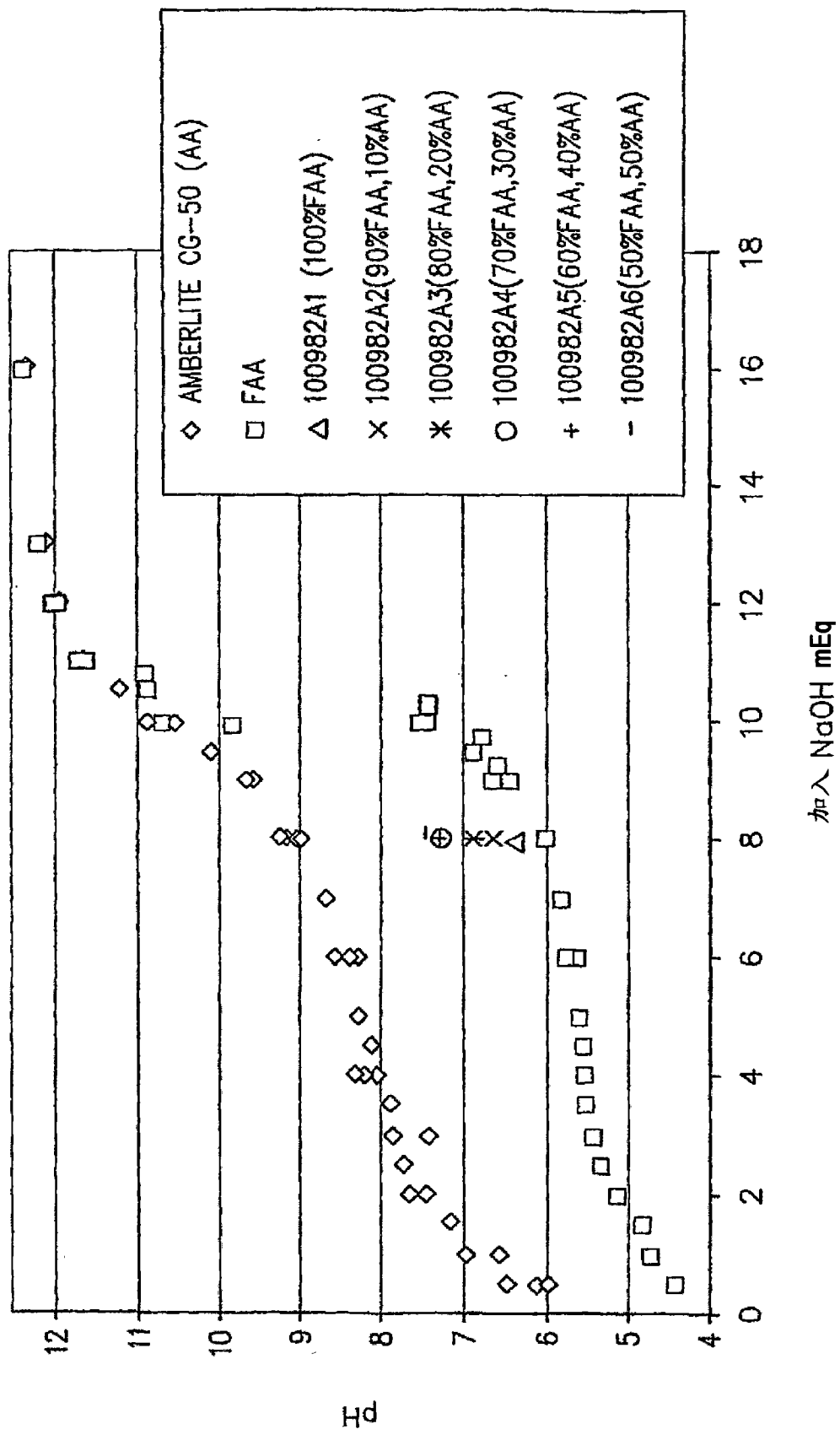


图16

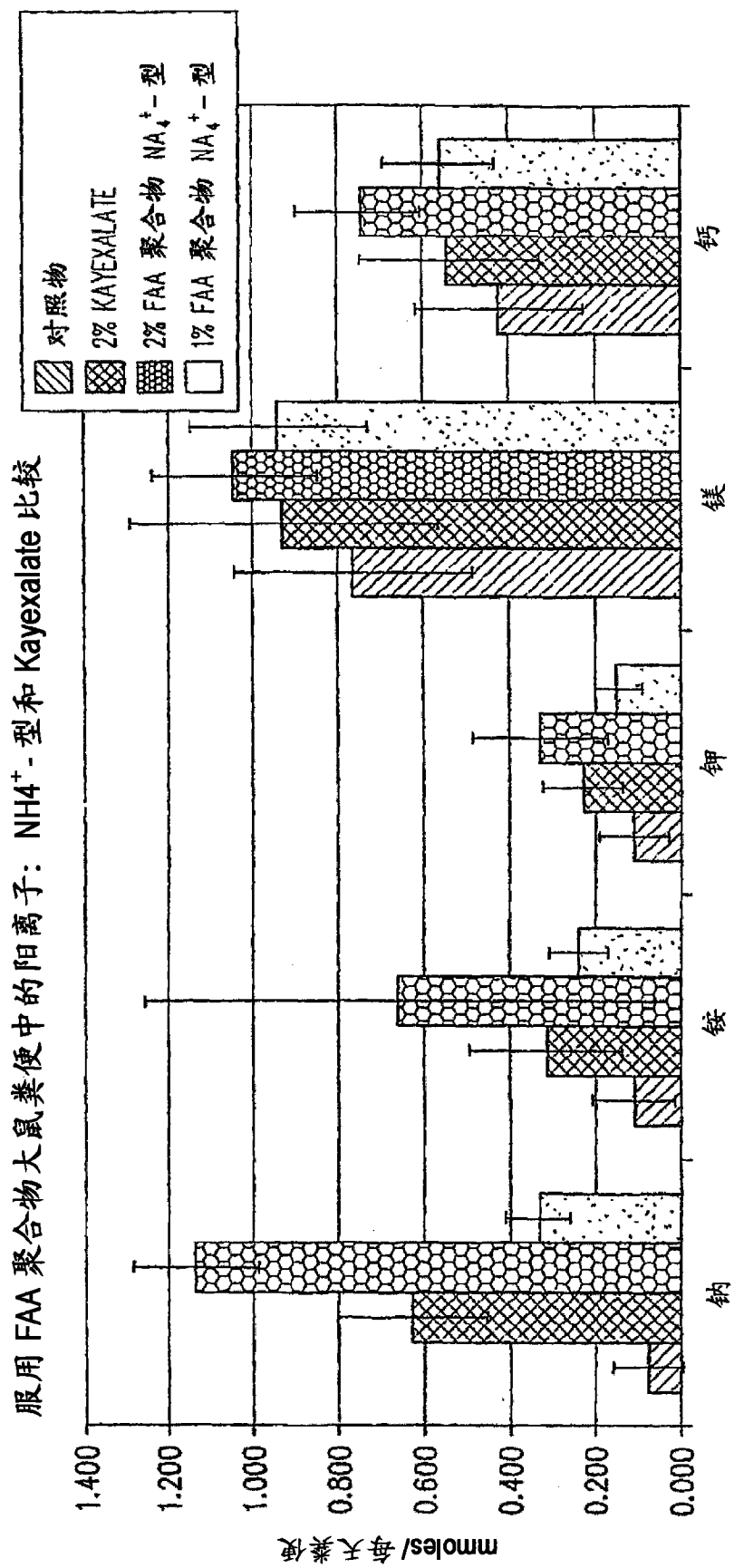


图17