



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 06 928 T2 2004.02.19**

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 1 043 981 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 06 928.9**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/00028**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 900 369.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 99/034787**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.01.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **15.07.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **18.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **16.04.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **19.02.2004**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 38/46**

A61P 3/04, C25C 1/12, A61K 31/78,

C08G 18/73

(30) Unionspriorität:

4963 09.01.1998 US

166453 05.10.1998 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:

Genzyme Corp., Cambridge, Mass., US

(72) Erfinder:

MANDEVILLE, Harry, W., Lynnfield, US;

WHITESIDES, M., George, Newton, US;

**HOLMES-FARLEY, Randall, Stephen, Arlington,
US**

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(54) Bezeichnung: **FETTBINDENDE POLYMERE-LIPASEHEMMER KOMBINATIONEN ZUR BEHANDLUNG VON
FETTLLEIBIGKEIT**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Fettsucht bei Menschen ist ein bekanntes Gesundheitsproblem, wobei etwa 97 Millionen Personen in den Vereinigten Staaten klinisch Übergewicht aufweisen. Die Ansammlung oder das Beibehalten von Körperfett steht in direkter Beziehung mit der Kalorienaufnahme. Daher ist eines der üblichsten Verfahren zur Gewichtskontrolle zur Bekämpfung von Fettsucht die Verwendung von kalorienarmer Nahrung mit relativ niedrigem Fettgehalt, d. h. Nahrung, die weniger Fett und Kalorien als eine "Normalnahrung" oder die allgemein vom Patienten aufgenommene Menge enthält.

[0002] Das Vorhandensein von Fetten in sehr vielen Nahrungsquellen beschränkt die Nahrungsquellen, die bei einer fettarmen Diät verwendet werden können, stark. Außerdem tragen Fette zum Geschmack, Aussehen und den physikalischen Eigenschaften vieler Nahrungsmittel bei. Daher ist die Akzeptanz von fettarmen Diäten und das Einhalten derartiger Diäten schwierig.

[0003] Verschiedene chemische Ansätze wurden zur Bekämpfung von Fettsucht vorgeschlagen. Anorektika, wie Dextroamphetamin, die Kombination der Nicht-Amphetamin-Arzneimittel Phentermin und Fenfluramin ("Phen-Fen") und Dexfenfluramin (Redux) allein sind mit schweren Nebenwirkungen verbunden. Unverdauliche Substanzen, wie OLESTRA™, Mineralöl oder Neopentylester (siehe das US-Patent Nr. 2 962 419) wurden als Ersatzstoffe für Nahrungsfett vorgeschlagen. Garciniasäure und Derivate derselben wurden vorgeschlagen, die Fettsucht durch Stören der Fettsäuresynthese behandeln. Quellbare vernetzte Vinylpyridinharze wurden als Appetitzügler über den Mechanismus der Bereitstellung einer Masse ohne Nährstoffe beschrieben, beispielsweise im US-Patent 2 923 662. Operative Verfahren, wie eine temporäre Ileum-Bypassoperation, werden in extremen Fällen angewandt.

[0004] Jedoch weisen die Verfahren zur Behandlung von Fettsucht, wie die im vorhergehenden beschriebenen, starke Nachteile auf, wobei eine kontrollierte Diät das vorherrschende Verfahren zur Bekämpfung von Fettsucht bleibt. Daher werden neue Verfahren zur Behandlung von Fettsucht benötigt.

[0005] Die US 4 432 968 offenbart pharmakologisch akzeptable fett aufnehmende Polymere, die in den Magen-Darm-Trakt von Tieren zur Kontrolle des Körpergewichts eingeführt werden können.

[0006] Patent Abstracts of Japan, Band 95, Nr. 2, 31. März 1995 und JP-A-06-321 787 beschreiben Mittel zur Hemmung der Absorption von Kohlehydraten, die ein Polyamin umfassen.

[0007] Die FR-A-2 081 400 lehrt pharmazeutische Zubereitungen, die Polyamine zur Absorption von Gallensäuren und Triglyceriden, Hemmung von Lipasen und Verminderung der Mengen von Cholesterin und/oder Triglyceriden enthalten.

[0008] Die US 4 211 765 offenbart ein Verfahren der Gewichtskontrolle, bei dem Polymere ungesättigter Carbonsäurederivate, insbesondere kationische Polymere, wie Dialkylaminoalkylimide von Alken/Maleinsäureanhydrid-Copolymeren, zur Störung der Fettassimilation oral verabreicht werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0009] In einem ersten Aspekt erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kit-of-parts zur Behandlung von Fettsucht bei einem Säugetier durch orale Verabreichung an das Säugetier, wobei die Zusammensetzung bzw. das Kit eine wirksame Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren und einen oder mehrere Lipaseinhibitoren umfasst.

[0010] In einem weiteren Aspekt erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Verwendung einer wirksamen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Verabreichung mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren zur Behandlung von Fettsucht bei einem Säugetier durch orale Verabreichung.

[0011] In einem weiteren Aspekt erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung oder eines Kit-of-parts zur Verminderung der Absorption von Nahrungsfett bei einem Säugetier durch orale Verabreichung an das Säugetier, wobei die Zusammensetzung oder das Kit eine therapeutische Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren in Kombination mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren umfasst.

[0012] In einem weiteren Aspekt erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Verwendung einer therapeutischen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Steatorrhoe durch orale Verabreichung.

[0013] In einem weiteren Aspekt erfolgt durch die vorliegende Erfindung die Verwendung einer wirksamen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Verabreichung mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren zur Behandlung von Hypertriglyceridämie bei einem Säugetier durch orale Verabreichung.

[0014] Die Verabreichung eines fettbindenden Polymers gemäß der Erfindung erleichtert die Ausscheidung

von Fett aus dem Körper ohne eine Verdauung mit minimalen Nebenwirkungen und geringer Toxizität. Die fettbindenden Polymere werden in Kombination mit einer therapeutisch wirksamen Menge eines Lipaseinhibitors, beispielsweise den Pankreaslipaseinhibitoren, die in US-Patent Nr. 4 598 089 von Hadvary et al. beschrieben sind, verabreicht. Die Kombinationsverabreichung kann unerwünschte Nebenwirkungen, die häufig auftreten, wenn Lipaseinhibitoren, insbesondere die Pankreaslipaseinhibitoren Lipstatin und Tetrahydrolipstatin allein verabreicht werden, verringern. Beispielsweise ist eine schwere Nebenwirkung, die bei der Verabreichung eines Lipaseinhibitors auftritt, Steatorrhoe oder Fettstühle.

[0015] Die fettbindenden Polymere gemäß der Erfindung umfassen mindestens einen fettbindenden Bereich. Ein fettbindender Bereich kann einen Bereich mit einer positiven Ladung, einen hydrophoben Bereich oder einen Bereich mit einer positiven Ladung, der hydrophob ist, umfassen.

[0016] In einer Ausführungsform ist das fettbindende Polymer ein aliphatisches Polymer, das ausgewählt ist aus der Gruppe von Polyalkylacrylaten, Polyacrylamiden, Polyalkylmethacrylaten, Polymethacrylamiden, Poly-N-alkylacrylamiden, Poly-N-alkylmethacrylamiden, substituierten Derivaten derselben und Copolymeren derselben. Beispielsweise können die substituierten Derivate der Polymere durch einen oder mehrere Substituenten, beispielsweise substituiertes oder unsubstituiertes, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl und substituierte oder unsubstituierte Arylgruppen gekennzeichnet sein. Geeignete Substituenten, die für die Alkyl- oder Arylgruppen verwendet werden können, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, kationische oder neutrale Gruppen, wie Alkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Halogen-, Amin- und Ammoniumgruppen. Beispielsweise kann das Polymer Po-ly(dimethylaminopropylacrylamid), Po-ly(trimethylammoniummethacrylat), Po-ly(trimethylammoniummethacrylat), Po-ly(trimethylammoniumpropylacrylamid), Poly(dodecylacrylat), Poly(octadecylacrylat), Poly(octadecylmethacrylat) und Copolymere derselben sein.

[0017] In einer weiteren Ausführungsform ist das fettbindende Polymer ein synthetisches Aminpolymer. Aminpolymere, die zur Verwendung in der Erfindung geeignet sind, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Po-ly(allylamin), Polyethylenimin, Poly(vinylamin), Poly(diallylamin) und Po-ly(diallylmethylamin).

[0018] In einer weiteren Ausführungsform ist das fettbindende Polymer ein hydroxylhaltiges Polymer, beispielsweise Po-ly(vinylalkohol).

[0019] In einer speziellen Ausführungsform ist das fettbindende Polymer ein aminhaltiges Polymer, worin ein oder mehrere hydrophobe Bereiche an einen Teil der Aminstickstoffatome des Aminpolymers gebunden sind. In einer speziellen Ausführungsform sind zwischen 1 und 60% der Aminstickstoffatome, vorzugsweise zwischen 1 und 30% der Aminstickstoffatome substituiert.

[0020] In einer weiteren Ausführungsform kann der hydrophobe Bereich des fettbindenden Polymers eine hydrophobe Einheit, beispielsweise eine substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffen umfassen. In einer speziellen Ausführungsform ist eine hydrophobe Einheit eine Alkylgruppe mit zwischen 4 und 30 Kohlenstoffen.

[0021] In einer weiteren Ausführungsform ist der hydrophobe Bereich eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit mit einem terminalen hydrophoben Substituenten. Geeignete hydrophobe Bereiche, die eine hydrophobe Einheit und/oder eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit umfassen können, sind hier und in US-Patent Nr. 5 607 669, 5 679 717 und 5 618 530 beschrieben.

[0022] In einer weiteren Ausführungsform ist das fettbindende Polymer mit einem Lipaseinhibitor, beispielsweise die in USSN 09/005 379, eingereicht 9.1.1998, und USSN 09/166 510, eingereicht 5.10.1998, beschriebenen, substituiert.

[0023] Die Polymere der vorliegenden Erfindung bieten günstige pharmakologische Eigenschaften sowie hervorragende fettbindende Eigenschaften und niedrige Toxizität. Außerdem können, wenn die fettbindenden Polymere in Kombination mit Lipaseinhibitoren, wie hier beschrieben, verabreicht werden, unerwünschte auftretende Nebenwirkungen, wie Steatorrhoe, wenn die Lipaseinhibitoren allein verabreicht werden, vermindert werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0024] Der hier verwendete Ausdruck "Lipasen" sind ubiquitäre Enzyme, die Esterbindungen in neutralen Lipiden hydrolysieren. Beispiele für Lipasen umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Pankreas- und Magenlipasen. Die bevorzugten Substrate von Lipasen sind in Wasser unlöslich. Lipasen zeigen eine maximale Aktivität bei Vorhandensein von Lipid/Wasser-Grenzflächen. Beispielsweise übt Pankreaslipase, die das Schlüsselenzym der Triglyceridabsorption der Nahrung ist, seine Aktivität an der Wasser/Lipid-Grenzfläche in Verbindung mit Gallensalzen und Co-Lipase aus.

[0025] Der hier verwendete Ausdruck "Lipaseinhibitor" bezeichnet Verbindungen, die die Wirkung von Lipasen, beispielsweise Magen- und Pankreaslipasen, hemmen können. Lipstatin und dessen Tetrahydroderivat, Tetrahydrolipstatin, die in US-Patent Nr. 4 598 089 von Hadvary et al. beschrieben sind, sind wirksame Inhibitoren von sowohl Magen- als auch Pankreaslipasen sowie Cholesterinesterhydrolase. Lipstatin ist ein Naturprodukt mikrobiellen Ursprungs und Tetrahydrolipstatin ist das Ergebnis einer katalytischen Hydrierung von

Lipstatin. Andere Lipaseinhibitoren umfassen eine Klasse von Verbindungen, die üblicherweise als Panclidine bezeichnet werden. Panclidine sind analog zu Tetrahydrolipstatin (siehe beispielsweise M. Mutoh et al., "Panclidins, Novel Pancreatic Lipase Inhibitors, II. Structural Elucidation", The Journal of Antibiotics, 47(12) : 1376–1384 (1994)).

[0026] Der hier verwendete Ausdruck "fettbindende Polymere" sind Polymere, die Fett absorbieren, binden oder sich auf andere Weise mit Fett verbinden, wodurch (partiell oder vollständig) die Verdauung, Hydrolyse oder Absorption von Fett im Magen-Darm-Trakt gehemmt und/oder die Entfernung von Fett aus dem Körper vor einer Verdauung ermöglicht wird. Die fettbindenden Polymere umfassen einen oder mehrere fettbindende Bereiche. Die hier definierten "fettbindenden Bereiche" können einen positiv geladenen Bereich, einen hydrophoben Bereich oder einen Bereich, der positiv geladen und hydrophob ist, umfassen.

[0027] Der hier verwendete Ausdruck "Fette" sind Feststoffe oder flüssige Öle, die im allgemeinen aus Glycerinestern von Fettsäuren bestehen. Fettquellen umfassen sowohl tierische als auch pflanzliche Fette, beispielsweise Triglyceridester von gesättigten und/oder ungesättigten Fettsäuren, freie Fettsäuren, Diglyceride, Monoglyceride, Phospholipide und Cholesterinester, die Fette nach der hier gegebenen Definition sind.

[0028] Eine Vielzahl von Polymeren kann in der hier beschriebenen Erfindung verwendet werden. Die Polymere sind synthetische Polymere, die aliphatisch oder aromatisch sein können. Jedoch sind aliphatische und synthetische Polymere bevorzugt. Der hier verwendete Ausdruck "synthetisches Polymer" ist ein Polymer, das nicht aus einer natürlichen Quelle entweder direkt oder durch eine geringe Ableitung von der natürlich auftretenden Form erhältlich ist. Ferner kann das Polymer hydrophob, hydrophil oder Copolymere der hydrophoben und/oder hydrophilen Monomere sein. Die Polymere können aus Olefin- oder Ethylenmonomeren (wie Vinylalkohol, Allylamin oder Acrylsäure) hergestellt oder Kondensationspolymere sein.

[0029] Beispielsweise können die Polymere Polyvinylalkohol, Polyvinylamin, Poly-N-alkylvinylamin, Polyallylamin, Poly-N-alkylallylamin, Polydiallylamin, Poly-N-alkyldiallylamin, Polyalkylenimin, andere Polyamine, Polyether, Polyamide, Polyacrylsäuren, Polyalkylacrylate, Polyacrylamide, Polymethacrylsäuren, Polyalkylmethacrylate, Polymethacrylamide, Poly-N-alkylacrylamide, Poly-N-alkylmethacrylamide, Polystyrol, Polyvinyl-naphthalin, Polyethylvinylbenzol, Polyaminostyrol, Polyvinylbiphenyl, Polyvinylanisol, Polyvinylimidazolyl, Polyvinylpyridinyl, Polydimethylaminomethylstyrol, Polytrimethylammoniummethylmethacrylat, Polytrimethylammoniummethylacrylat und substituierte Derivate derselben (beispielsweise fluorierte Monomere derselben) und Copolymere derselben umfassen. Außerdem können die Polymere ferner durch einen oder mehrere Substituenten, beispielsweise substituiertes und unsubstituiertes, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl und substituierte oder unsubstituierte Arylgruppen, gekennzeichnet sein. Zur Verwendung geeignete Gruppen umfassen kationische oder neutrale Gruppen, wie Alkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Halogen-, Amin- und Ammoniumgruppen.

[0030] Besonders bevorzugte Polymere umfassen Polyalkylacrylate, Polyacrylamide, Polyalkylmethacrylate; Polymethacrylamide, Poly-N-alkylacrylamide, Poly-N-alkylmethacrylamide und Copolymere derselben. Diese Polymere können ferner durch einen oder mehrere Substituenten, wie substituiertes oder unsubstituiertes, gesättigtes oder ungesättigtes Alkyl und substituierte oder unsubstituierte Arylgruppen gekennzeichnet sein. Geeignete Substituenten umfassen kationische oder neutrale Gruppen, beispielsweise Alkoxy-, Aryl-, Aryloxy-, Aralkyl-, Halogen-, Amin- und Ammoniumgruppen.

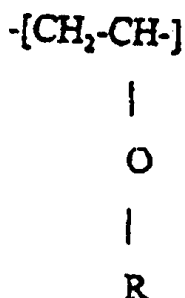
[0031] Andere besonders bevorzugte Polymere umfassen aliphatische Aminpolymere, beispielsweise Polyallylamin, Polydiallylamin, Polydiallylmethylamin, Polyvinylamin, Polyethylenimin. In einer speziellen Ausführungsform umfasst das Aminpolymer einen oder mehrere hydrophobe Bereiche, die an einen Teil der Aminstickstoffatome des Aminpolymers gebunden sind. In einer speziellen Ausführungsform sind zwischen 1 und 60%, vorzugsweise zwischen 1 und 30% der Aminstickstoffatome substituiert.

[0032] In einer Ausführungsform kann der hydrophobe Bereich des fettbindenden Polymers eine hydrophobe Einheit, beispielsweise eine substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffen umfassen. In einer speziellen Ausführungsform ist die hydrophobe Einheit eine Alkylgruppe mit zwischen 4 und 30 Kohlenstoffen.

[0033] In einer anderen Ausführungsform ist der hydrophobe Bereich eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit mit einem terminalen hydrophoben Substituenten.

[0034] In einer weiteren Ausführungsform umfasst der fettbindende Bereich einen Stickstoff, beispielsweise den Stickstoff einesamins, der unter den im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Bedingungen eine positive Ladung aufweisen kann. Beispielsweise eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit oder der Stickstoff eines Polyamins.

[0035] In einer weiteren Ausführungsform ist das fettbindende Polymer ein hydroxylhaltiges Polymer, beispielsweise Poly(vinylalkohol), das ferner fettbindende Bereiche umfassen kann. Beispielsweise umfasst das Polymer eine Wiederholungseinheit mit der Formel



worin R ein hydrophober Bereich ist.

[0036] Andere Polymere und Verfahren zur Herstellung, die in der beanspruchten Erfindung verwendet werden können, sind in der Patentliteratur angegeben, beispielsweise im US-Patent Nr. 5 487 888, 5 496 545, 5 607 669, 5 618 530, 5 624 936, 5 667 775 und 5 679 717 und den gleichzeitig anhängigen US-Anmeldungen mit den Aktenzeichen 08/471 747, 08/482 969, 08/567 933, 08/659 264, 08/823 699, 08/835 857, 08/470 940, 08/461 298, 08/826 197, 08/777 408, 08/927 247, 08/964 956, 08/964 498 und 08/964 536

[0037] Das Polymer kann linear oder vernetzt sein. Die Vernetzung kann durch Reaktion des Copolymers mit einem oder mehreren Vernetzungsmitteln mit zwei oder mehreren funktionellen Gruppen, wie elektrophilen Gruppen, die mit beispielsweise Amingruppen unter Bildung einer kovalenten Bindung reagieren, durchgeführt werden. Die Vernetzung kann in diesem Fall beispielsweise über den nukleophilen Angriff der Polymeramino- gruppen an den elektrophilen Gruppen erfolgen. Dies führt zur Bildung einer Brückeneinheit, die zwei oder mehrere Aminostickstoffatome von verschiedenen Polymersträngen verbindet. Geeignete Vernetzungsmittel dieses Typs umfassen Verbindungen mit zwei oder mehreren Gruppen, die ausgewählt sind aus Acylchlorid, Epoxid und Alkyl-X, wobei X eine geeignete abspaltbare Gruppe, wie eine Halogen-, Tosyl- oder Mesylgruppe ist. Beispiele für diese Verbindungen umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Epichlorhydrin, Succinyldichlorid, Acryloylchlorid, Butandiolglycidylether, Ethandiolglycidylether, Pyromellitsäuredianhydrid und Dihalogenalkane. Diese Vernetzungsmittel werden hier als multifunktionelle Vernetzungsmittel bezeichnet.

[0038] Die Polymerzusammensetzung kann auch vernetzt werden, indem ein multifunktionelles Comonomer als Vernetzungsmittel in das Polymerisationsreaktionsgemisch eingearbeitet wird. Ein multifunktionelles Comonomer kann in zwei oder mehrere wachsende Polymerketten eingearbeitet werden, wodurch die Ketten vernetzt werden. Geeignete multifunktionelle Comonomere umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, Diacrylate, Triacrylate und Tetraacrylate, Dimethacrylate, Diacrylamide und Dimethacrylamide. Spezielle Beispiele umfassen Ethylenglykoldiacrylat, Propylenglykoldiacrylat, Butylenglykoldiacrylat, Ethylenglykoldimethacrylat, Butylenglykoldimethacrylat, Methylenbis(methacrylamid), Ethylenbis(acrylamid), Ethylenbis(methacrylamid), Ethylidenbis(acrylamid), Ethylidenbis(methacrylamid), Pentaerythrittetraacrylat, Trimethylolpropan-triacrylat, Bisphenol-Adimethacrylat und Bisphenol-A-diacrylat. Andere geeignete multifunktionelle Monomere umfassen Polyvinylarene, wie Divinylbenzol.

[0039] Die Menge des Vernetzungsmittels beträgt typischerweise zwischen 0,5 und 25 Gew.-%, bezogen auf das kombinierte Gewicht von Vernetzungsmittel und Monomeren, wobei 1–20% bevorzugt sind. Typischerweise ist die Menge des Vernetzungsmittels, das mit dem Polymer umgesetzt wird, wenn das Vernetzungsmittel ein multifunktionelles Mittel ist, so ausreichend, dass zwischen 0,1 und 20% der an dem Monomer vorhandenen Nukleophile, beispielsweise ein Amin, mit dem Vernetzungsmittel reagieren. In einer bevorzugten Ausführungsform reagieren zwischen 3 und 15% der nukleophilen Stellen, beispielsweise Amine, mit dem multifunktionellen Vernetzungsmittel.

[0040] Der hydrophobe Bereich oder die hydrophoben Bereiche der fettbindenden Polymere umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, beispielsweise eine hydrophobe Einheit, wie eine substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffen. Beispielsweise kann eine hydrophobe Einheit, wie eine Alkylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffen, an das fettbindende Polymer über beispielsweise ein Amin des fettbindenden Polymers gebunden sein.

[0041] Der hier verwendete Ausdruck "hydrophobe Einheit" ist eine Einheit, die als getrennte Einheit in Octanol stärker löslich als in Wasser ist. Beispielsweise ist die Octylgruppe (C_8H_{17}) hydrophob, da deren Stammalkan, Octan, in Octanol eine größere Löslichkeit als in Wasser besitzt. Die hydrophoben Einheiten können eine gesättigte oder ungesättigte, substituierte oder unsubstituierte Kohlenwasserstoffgruppe sein. Derartige Gruppen umfassen substituierte und unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppen mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen, substituierte oder unsubstituierte Arylalkyl- oder Heteroarylalkylgruppen und substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder Heteroarylgruppen. Vorzugsweise umfasst die hydrophobe Einheit eine Alkylgruppe mit zwischen 4 und 30 Kohlenstoffen. Spezielle Beispiele für geeignete hydrophobe Einheiten umfassen die folgenden Alkylgruppen n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tetradecyl, n-Octadecyl, 2-Ethylhexyl, 3-Propyl-6-methyldecyl und Kombinationen derselben. Andere Beispiele

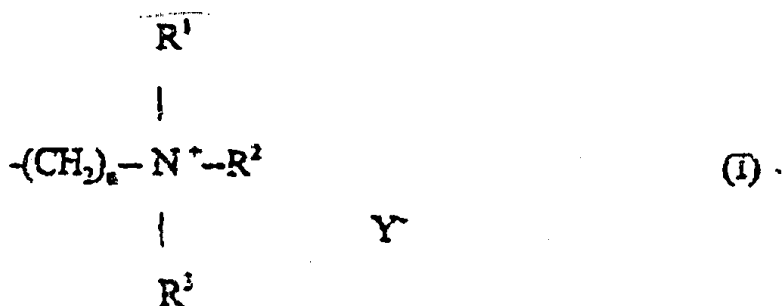
für geeignete hydrophobe Einheiten umfassen Halogenalkylgruppen mit mindestens 6 Kohlenstoffen (beispielsweise 10-Halogendecyl), Hydroxyalkylgruppen mit mindestens 6 Kohlenstoffen (beispielsweise 11-Hydroxyundecyl) und Aralkylgruppen (beispielsweise Benzyl).

[0042] Der positiv geladene Bereich oder die positiv geladenen Bereiche der fettbindenden Polymere umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein, beispielsweise einen Aminstickstoff, der unter den im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Bedingungen eine positive Ladung aufweisen kann, und eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit. Geeignete, ein quaternäres Amin enthaltende Einheiten umfassen Alkyltrialkylammoniumgruppen, die auch als Ammonioalkylgruppen bezeichnet werden. Der hier verwendete Ausdruck "Ammonioalkyl" bezeichnet eine Alkylgruppe, die mit einem Stickstoff, der 3 weitere Substituenten trägt, substituiert ist. Daher ist das Stickstoffatom ein Ammoniumstickstoffatom, das einen Alkylensubstituenten, der das Ammoniumstickstoffatom mit dem Polymer verbindet, und drei weitere terminale Alkylsubstituenten mit 1–24 Kohlenstoffen trägt. Der hier verwendete Ausdruck "terminaler Substituent" der ein quaternäres Amin enthaltenden Einheit ist einer der drei Substituenten am quaternären Aminstickstoff, der nicht die Kohlenstoffkette zwischen dem Polymergerüst und dem Stickstoff des Zentrums des quaternären Ammoniums ist. In einer spezifischen Ausführungsform ist das Polymer ein Aminpolymer und die Alkylengruppe verbindet das Ammoniumstickstoffatom mit dem Stickstoffatom des Polymers. Es ist klar, dass mehrere Einheiten an das gleiche Amin und/oder unterschiedliche Amine der Polymerzusammensetzung gebunden sein können.

[0043] In einer weiteren Ausführungsform kann die ein quaternäres Amin enthaltende Einheit mindestens einen terminalen hydrophoben Alkylsubstituenten, beispielsweise eine Alkylgruppe mit zwischen 4 und 24 Kohlenstoffatomen tragen, wodurch sowohl ein hydrophober Bereich als auch ein positiv geladener Bereich in Kombination bereitgestellt werden.

[0044] Eine Ammonioalkylgruppe umfasst ferner ein negativ geladenes Gegenion, beispielsweise eine konjugierte Base einer pharmazeutisch akzeptablen Säure. Beispiele für geeignete Gegenionen umfassen Cl^- , PO_4^- , Br^- , CH_3SO_3^- , HSO_4^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , CO_3^{2-} , Acetat, Lactat, Succinat, Propionat, Butyrat, Ascorbat, Citrat, Maleat, Folat, ein Aminosäurederivat und ein Nukleotid.

[0045] Geeignete Ammonioalkylgruppen besitzen die allgemeine Formel



worin R^1 , R^2 und R^3 eine Alkylgruppe bedeuten, worin jeder Rest R^1 bis R^3 unabhängig voneinander eine normale oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe mit einer Kettenlänge der Kohlenstoffatome von zwischen einem bis 24 Kohlenstoffatomen ist, n eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 oder mehr bedeutet und Y ein negativ geladenes Gegenion bedeutet. In einer speziellen Ausführungsform sind R^1 , R^2 und R^3 alles Methylgruppen und n eine ganze Zahl zwischen 2 und 12 (beispielsweise 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12).

[0046] Die Alkylgruppe, die die verbindende Alkylengruppe zwischen beispielsweise dem Polymer und dem Amin des aminhaltigen Monomers oder der aminhaltigen Wiederholungseinheit und dem Ammoniumstickstoff der Alkyltrialkylammoniumgruppe stellt, besitzt eine Länge von 2 oder mehreren Kohlenstoffatomen. Beispiele für bevorzugte verbindende Alkylengruppen sind Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Octyl- und Decylgruppen. Beispiele für geeignete ein quaternäres Amin enthaltende Einheiten umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein: 3-(Trimethylammonio)propyl, 4-(Trimethylammonio)butyl, 6-(Trimethylammonio)hexyl, 8-(Trimethylammonio)octyl, 10-(Trimethylammonio)decyl, 12-(Trimethylammonio)dodecyl und Kombinationen derselben. Eine besonders bevorzugte aminhaltige Einheit ist eine 6-(Trimethylammonio)hexylgruppe.

[0047] Alternativ sind eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit und eine hydrophobe Einheit im gleichen Substituenten vorhanden, wodurch sowohl ein positiv geladener als auch ein hydrophober Bereich in Kombination bereitgestellt werden. Beispielsweise ist der Stickstoff des quaternären Amins oder der Ammoniumstickstoff der ein quaternäres Amin enthaltenden Einheit an das Polymergerüst durch ein Alkyl mit 2 oder mehreren Kohlenstoffen gebunden. Jedoch ist mindestens einer der drei terminalen Substituenten (R^1 , R^2 und R^3) des Ammoniumstickstoffs eine hydrophobe Alkylgruppe mit 4 bis 24 Kohlenstoffen. Die übrigen terminalen Substituenten sind jeweils unabhängig voneinander eine normale oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe mit 1–24 Kohlenstoffen oder einem Wasserstoffatom. In einer weiteren Ausführungsform

können mindestens zwei der drei terminalen Substituenten hydrophobe Alkylgruppen mit 4–24 Kohlenstoffen sein, wobei die übrigen 1–24 Kohlenstoffe oder ein Wasserstoffatom aufweisen. In einer weiteren Ausführungsform können alle drei terminalen Substituenten hydrophobe Alkylgruppen mit 6–24 Kohlenstoffen sein.

[0048] Der hier verwendete Ausdruck "hydrophobe Alkylgruppe" umfasst eine substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe mit 4–24 Kohlenstoffen, die auch, wie vorher definiert, hydrophob ist. Die hydrophobe Alkylgruppe kann beispielsweise eine normale oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe mit 6–24 Kohlenstoffen sein.

[0049] Spezielle Beispiele für ein quaternäres Amin enthaltende Einheiten, die einen sowohl hydrophoben als auch ein quaternäres Amin enthaltenden Substituenten liefern, umfassen, ohne hierauf beschränkt zu sein:

4-(Diocetyl-methylammonio)butyl, 3-(Dodecyldimethylammonio)propyl, 3-(Octyldimethylammonio)propyl, 3-(Decyldimethylammonio)propyl, 5-(Dodecyldimethylammonio)pentyl, 6-(Dimethyldecylammonio)hexyl, 6-(Decyldimethylammonio)hexyl, 3-(Tridecylammonio)propyl, 3-(Docosyldimethylammonio)propyl, 6-(Docosyldimethylammonio)hexyl, 4-(Dodecyldimethylammonio)butyl, 3-(Octadecyldimethylammonio)propyl, 3-(Hexyldimethylammonio)propyl, 3-(Methyldioctylammonio)propyl, 3-(Didecylmethylammonio)propyl, 3-(Heptyldimethylammonio)propyl, 3-(Dimethylnonylammonio)propyl, 6-(Dimethylundecylammonio)hexyl, 4-(Heptyldimethylammonio)butyl, 4-(Diocetyl-methylammonio)butyl, 6-(Octyldimethylammonio)hexyl, 12-(Decyldimethylammonio)dodecyl, 3-(Dimethylundecylammonio)propyl und 3-(Tetradecyldimethylammonio)propyl.

[0050] Andere geeignete ein quaternäres Amin enthaltende Einheiten umfassen sekundäre und tertiäre Analoga, wie 4-(Diocetyl-methylammonio)-4-methylbutyl und 4-(Diocetyl-methylammonio)-4,4-dimethylbutyl.

[0051] Die fettbindenden Polymere der Erfindung können beispielsweise durch Reaktion eines Polymers, das linear oder vernetzt sein kann, mit einem geeigneten Alkylierungsmittel oder durch Polymerisieren eines alkylierten Monomers gebildet werden.

[0052] Der hier verwendete Ausdruck "Acylierungsmittel" bedeutet einen Reaktionsteilnehmer, der bei Reaktion mit einem Monomer oder einem durch eine Wiederholungseinheit charakterisierten Polymer gemäß der Erfindung und mit einer nukleophilen Stelle, die mit dem Acylierungsmittel reagieren kann, die kovalente Bindung eines Acylsubstituenten, insbesondere eines, wie hier beschriebenen hydrophoben Acylsubstituenten an einer oder mehreren Stellen am fettbindenden Polymer, beispielsweise den Aminstickstoffatomen oder Hydroxylsauerstoffen eines aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Monomers bzw. Polymers bewirkt. Ferner können mehrfache Substituenten, wenn diese verwendet werden, an die gleichen und/oder unterschiedlichen nukleophilen Stellen des fettbindenden Polymers, beispielsweise den gleichen und/oder unterschiedlichen Aminstickstoffen eines aminhaltigen fettbindenden Polymers oder dem Hydroxylsauerstoff eines hydroxylhaltigen Polymers, gebunden werden.

[0053] Geeignete Acylierungsmittel sind Verbindungen, die eine Acylgruppe oder ein Acylderivat, beispielsweise ein Anhydrid, umfassen. Beispielsweise wird, wenn das Acylierungsmittel Essigsäureanhydrid ist, das Nukleophil durch Anfügen einer Acetylgruppe modifiziert. Zum Anfügen einer hydrophoben Einheit geeignete Acylierungsmittel enthalten eine Acylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen, die an eine abspaltbare Gruppe, wie ein Halogen (beispielsweise Chlor, Brom oder Iod), gebunden ist. Aktivierte Ester sind ebenfalls geeignete Acylierungsmittel. Beispiele für geeignete Acylierungsmittel, die eine hydrophobe Einheit liefern, umfassen Acylhalogenide mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen, wie Butyrylhalogenid, Valerylhalogenid, Hexanoylhalogenid, Heptanoylhalogenid, Octanoylhalogenid, Nonanoylhalogenid, Decanoylhalogenid, Undecanoylhalogenid und Kombinationen derselben.

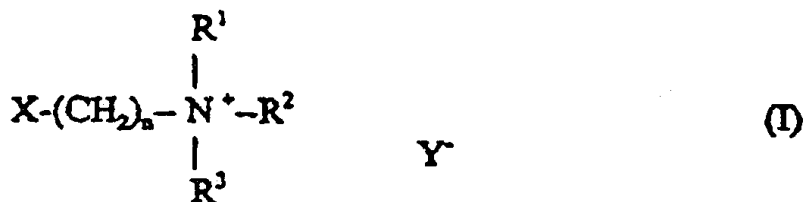
[0054] Der hier verwendete Ausdruck "Alkylierungsmittel" bedeutet einen Reaktionsteilnehmer, der bei Reaktion mit einem Monomer oder einem durch eine Wiederholungseinheit gekennzeichneten Copolymer gemäß der Erfindung und mit einer nukleophilen Stelle, die mit dem Alkylierungsmittel reagieren kann, die kovalente Bindung eines hydrophoben Substituenten, wie hier beschrieben, an einer oder mehreren Stellen am fettbindenden Polymer, beispielsweise den Aminstickstoffatomen oder Hydroxylsauerstoffen eines aminhaltigen oder hydroxylhaltigen Monomers bzw. Polymers bewirkt. Ferner können mehrfache Substituenten, wenn diese verwendet werden, an die gleichen und/oder unterschiedlichen nukleophilen Stellen des fettbindenden Polymers, beispielsweise die gleichen und/oder unterschiedlichen Aminstickstoffe eines aminhaltigen fettbindenden Polymers oder den Hydroxylsauerstoff eines hydroxylhaltigen Polymers gebunden werden.

[0055] Geeignete Alkylierungsmittel sind Verbindungen, die eine Alkylgruppe oder ein Alkylderivat mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen, die an eine abspaltbare Gruppe, wie Halogen (beispielsweise Chlor, Brom oder Iod), Tosylat, Mesylat oder eine Epoxygruppe, gebunden ist, umfassen.

[0056] Beispiele für geeignete Alkylierungsmittel, die eine hydrophobe Einheit liefern, umfassen Alkylhalogenide mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen, wie n-Hexylhalogenid, n-Heptylhalogenid, n-Octylhalogenid, n-Nonylhalogenid, n-Decylhalogenid, n-Undecylhalogenid, n-Dodecylhalogenid, n-Tetradecylhalogenid, n-Octadecylhalogenid und Kombinationen derselben. Andere Beispiele umfassen: ein Dihalogenalkan, das eine Alkylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffen (beispielsweise ein 1,10-Dihalogendecan) umfasst; ein Hydroxyalkylhalogenid mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen (beispielsweise ein 11-Halogen-1-undecanol); ein Aralkylhalogenid (beispielsweise ein Benzylhalogenid); ein Alkylepoxyammoniumsalz mit mindestens 6 Kohlenstoffen

(beispielsweise Glycidylpropyl-trimethylammoniumsalze) und Epoxyalkylamide mit mindestens 6 Kohlenstoff- (beispielsweise N-(2,3-Epoxypropyl)butyramid oder N-(2,3-Epoxypropyl)hexanamid). Bevorzugte Halogenkomponenten der Alkylhalogenide sind Brom und Chlor. Besonders bevorzugte Alkylierungsmittel, die bei Reaktion mit der Polymerzusammensetzung die Bildung eines Aminpolymerreaktionsprodukts, das einen ersten Substituenten umfasst, bewirken, sind 1-Bromdecan und 1-Chloroctan.

[0057] Beispiele für geeignete Alkylierungsmittel, die eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit liefern können, besitzen die allgemeine Formel:



worin R^1 , R^2 und R^3 eine Alkylgruppe bedeuten, worin jedes R unabhängig voneinander eine normale oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte Alkylgruppe mit einer Länge der Kohlenstoffatomkette zwischen einem und 20 Kohlenstoffatomen ist,

n eine ganze Zahl mit einem Wert von 2 oder mehr bedeutet, X eine wie früher beschriebene absplittbare Gruppe ist und Y ein negativ geladenes Gegenion ist.

[0058] Wenn mindestens einer der drei terminalen Substituenten des Alkylierungsmittels eines quaternärenamins eine hydrophobe Alkylgruppe mit 4-24 Kohlenstoffen ist, liefert das Alkylierungsmittel daher sowohl eine hydrophobe Einheit als auch eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit. Die Alkylengruppe ist in diesem Fall von einer Länge von 3 oder mehreren Kohlenstoffatomen.

[0059] Spezielle Beispiele für quaternäre Ammoniumverbindungen, die als Alkylierungsmittel geeignet sind, umfassen die folgenden:

(4-Brombutyl)dioctylmethylammoniumbromid, (3-Brompropyl)dodecyldimethylammoniumbromid, (3-Chlorpropyl)dodecyldimethylammoniumbromid, (3-Chlorpropyl)decyldimethylammoniumbromid, (5-Tosylpentyl)dodecyldimethylammoniumbromid, (6-Bromhexyl)dimethyldodecylammoniumbromid, (12-Bromdodecyl)decyldimethylammoniumbromid, (3-Brompropyl)tridecylammoniumbromid, (3-Brompropyl)dococyldimethylammoniumbromid, (6-Bromhexyl)dococyldimethylammoniumbromid, (4-Chlorbutyl)dodecyldimethylammoniumbromid, (3-Chlorpropyl)octadecyldimethylammoniumbromid, (3-Brompropyl)octyldimethylammoniumbromid, (4-Iodbutyl)dioctylmethylammoniumbromid, (2,3-Epoxypropyl)decyldimethylammoniumbromid und (6-Bromhexyl)dococyldimethylammoniumbromid.

[0060] Andere geeignete Alkylierungsmittel umfassen sekundäre und tertiäre Analoga, beispielsweise (3-Brombutyl)dioctylmethylammoniumbromid und (3-Chlor-3,3-dimethylpropyl)dioctylmethylammoniumbromid.

[0061] Beispiele für geeignete Alkyltrimethylammoniumalkylierungsmittel umfassen Alkylhalogenidtrimethylammoniumsalze, wie:

(4-Halogenbutyl)trimethylammoniumsalz, (5-Halogenpentyl)trimethylammoniumsalz, (6-Halogenhexyl)trimethylammoniumsalz, (7-Halogenheptyl)trimethylammoniumsalz, (8-Halogenoctyl)trimethylammoniumsalz, (9-Halogennonyl)trimethylammoniumsalz, (10-Halogendecyl)trimethylammoniumsalz, (11-Halogenundecyl)trimethylammoniumsalz, (12-Halogendodecyl)trimethylammoniumsalz und Kombinationen derselben. Ein besonders bevorzugtes ein quaternäres Amin enthaltendes Alkylierungsmittel ist (6-Bromhexyl)trimethylammoniumbromid.

[0062] In einer weiteren Ausführungsform kann das fettbindende Polymer einen kovalent an das Polymer gebundenen Lipaseinhibitor aufweisen gemäß der Beschreibung in USSN 09/005 379, eingereicht am 9. Januar 1998, und USSN 09/166 510, eingereicht am 5. Oktober 1998. In einer weiteren Ausführungsform kann das fettbindende Polymer in Kombination mit einem Lipaseinhibitor, der kovalent an ein Polymer gebunden ist, verabreicht werden, gemäß der Beschreibung in USSN 09/005 379, eingereicht am 9. Januar 1998 und USSN 09/166 510, eingereicht am 5. Oktober 1998.

[0063] Die hier verwendeten Ausdrücke "therapeutisch wirksame Menge" und "therapeutische Menge" sind synonym. Die Ausdrücke bezeichnen eine Menge, die zur Behandlung von Fettsucht, zur Verminderung der Absorption von Fett, zum Erreichen einer Entfernung von Fett vor der Verdauung oder zur Behandlung von Hypertriglyceridämie ausreichend ist. Die Dosierung des an den Patienten verabreichten fettbindenden Polymers variiert in Abhängigkeit unter anderem vom Gewicht des Patienten und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Die Dosierung kann im Hinblick auf bekannte medizinische Verfahren bestimmt werden. Die Menge des verabreichten fettbindenden Polymers kann im Bereich von 0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag bis 1 g/kg Körpergewicht/Tag sein. Die Menge des Lipaseinhibitors, die in Kombination mit den fett-

bindenden Polymeren gemäß der Erfindung verabreicht werden kann, kann im Hinblick auf die akzeptierte ärztliche Praxis bestimmt werden.

[0064] Wie im vorhergehenden offenbart, wird das fettbindende Polymer im allgemeinen in Kombination mit einem Lipaseinhibitor, wie hier beschrieben, verabreicht. Der Ausdruck "in Kombination" umfasst in diesem Zusammenhang sowohl die gleichzeitige als auch die aufeinanderfolgende Verabreichung (wobei jede Verbindung die erste sein kann) des fettbindenden Polymers und Lipaseinhibitors. Das fettbindende Polymer und der Lipaseinhibitor können, wenn sie in Kombination verwendet werden, zusammen in der gleichen Dosierungsform oder in getrennten Dosierungsformen, die gleichzeitig oder innerhalb eines Zeitraums genommen werden, wobei sowohl das fettbindende Polymer als auch der Lipaseinhibitor in einer therapeutisch wirksamen Menge vorhanden sind, verwendet werden.

[0065] Die fettbindenden Polymere gemäß der Erfindung können unter Verwendung herkömmlicher inerte pharmazeutischer Hilfsmaterialien zu zur oralen Verabreichung geeigneten Dosierungsformen formuliert werden. Die oralen Dosierungsformen umfassen Tabletten, Kapseln, Suspensionen, Lösungen und dgl. Die Identität der inerten Hilfsstoffe, die bei der Formulierung der fettbindenden Polymere der Erfindung verwendet werden, sind einem Fachmann unmittelbar klar. Diese Hilfsstoffe, die entweder anorganischer oder organischer Natur sind, umfassen beispielsweise Gelatine, Albumin, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Konservierungsmittel (Stabilisierungsmittel), Schmelzmittel, Emulgiermittel, Salze und Puffer.

[0066] Unter Patienten mit Hypertriglyceridämie ist nicht zu verstehen, dass der Patient zwangsläufig an Hypercholesterinämie leidet.

Beispiele

Beispiel 1: Synthese einer Diallylamin-HCl (DAA-HCl)-Lösung

[0067] Diallylamin (DAA) (2000,3 g) wurde langsam über einen Zeitraum von 2 Tagen zu konzentrierter HCl (2035,6 g) zugegeben. Die Temperatur der Reaktion wurde durch Kühlen des Kolbens in einem Eis-Salz-Wasserbad und durch Einstellen der Zugaberate unter 10°C gehalten. Der Raumtemperatur-pH-Wert der entstandenen DAA-HCl-Lösung (68,16% DAA-HCl) betrug 0,005.

Beispiel 2: Polymerisation von Diallylamin-HCl

[0068] In einen mit einem Überkopfrührer und Luftkühler ausgestatteten 12-1-Vierhalsrundkolben wurden DAA-HCl (3667,8 g einer 68,16%igen Lösung) und entionisiertes Wasser (4665,5 g) gegeben. Die entstandene Lösung besaß einen pH-Wert von 0,741. In den Kolben wurde NaOH (66,8 g einer 50%igen wässrigen Lösung) gegeben. Die entstandene Lösung hatte einen pH-Wert von 2,554. Gasförmiger Stickstoff wurde durch die Lösung über eine Nadel aus rostfreiem Stahl unter Rühren und Belüften am oberen Ende des Luftkühlers 2 h perlen gelassen. Die Stickstoffleitung wurde oben auf den Luftkühler mit positivem Druck aus einer Mineralölblasenvorrichtung gesetzt. In den Kolben wurden 125,0 g von frisch hergestelltem 20% V-50 (Wako Chemicals USA, Inc., Richmond, VA) in entionisiertem Wasser gegeben. Dies wurde durch ein Septum über eine Spritze zugegeben. Die V-50-Lösung wurde nicht mit Stickstoff luftfrei gemacht. Die Lösung wurde über einen Zeitraum von 1 h und 8 min mit einem mit einer J-Kem-Temperaturkontrollvorrichtung verbundenen Heizmantel auf 60°C erhitzt. Die Lösung wurde 18 h auf 60°C erhitzt. Nach einer ersten Heizperiode von 18 h wurde die Reaktionslösung sich langsam auf 49°C abkühlen gelassen und der Kolben wurde mit 125,0 g von frisch hergestelltem 20% V-50 in entionisiertem Wasser versetzt. Die Lösung wurde über einen Zeitraum von etwa 15 min mit einem mit einer J-Kem-Temperaturkontrollvorrichtung verbundenen Heizmantel auf 60°C erhitzt. Die Lösung wurde 18 h auf 60°C erhitzt. Nach der zweiten Heizperiode von 18 h wurde die Reaktionslösung sich langsam auf 40°C abkühlen gelassen und der Kolben mit 125,0 g von frisch hergestelltem 20 % V-50 in entionisiertem Wasser versetzt. Die Lösung wurde über einen Zeitraum von etwa 15 min mit einem mit einer J-Kem-Temperaturkontrollvorrichtung verbundenen Heizmantel auf 60°C erhitzt. Die Lösung wurde 18 h auf 60°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur war die Lösung eine dunkelorange-farbene viskose fließfähige klare Lösung. Der Kolbeninhalt wurde mit entionisiertem Wasser (4166,7 g) vereinigt. Die entstandene Lösung besaß einen pH-Wert von 4,4. SEC-Analyse: MG 61494 Dalton; Polydispersität 2,43.

Beispiel 3: Vernetzung eines löslichen Polymers zur Bildung eines unlöslichen Gels; Herstellung von zu 3 Mol-% vernetztem Poly(allylamin)-HCl

[0069] Poly(allylamin)-hydrochlorid (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer ausgestatteten 1-1-Rundkolben gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. Epichlorhydrin (2,97 g, 32,07 mmol) wurde dann in einer Por-

tion zu der rasch gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde bei Raumtemperatur (19–22°C) bis zur Bildung eines Gels (etwa 30 min) gerührt. Danach wurde das Rühren unterbrochen und das Gemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur absetzen gelassen. Nach dem Verstreichen der Reaktionsdauer von 20 h wurde das Gel mit 3 l entionisiertem Wasser in einen 5-l-Behälter übertragen. Das Gemisch wurde dann mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt, bis das Gel gut in Lösung verteilt war. Der pH-Wert wurde dann unter Verwendung von konz. HCl auf <1 eingestellt. Das Gemisch wurde dann durch Filterpapier Whatmann 541 vakuumfiltriert. Das filtrierte Polymergel wurde dann gewonnen und durch Suspendieren in 4 l entionisiertem Wasser und anschließende Vakuumfiltration über Filterpapier Whatmann 541 gereinigt. Das Verfahren des Suspendierens in entionisiertem Wasser und der anschließenden Vakuumfiltration wurde mehrere Male wiederholt, bis die Leitfähigkeit des suspendierten Polymergels <0,5 mS/cm betrug. Nach der letzten Vakuumfiltration wurde das Polymergel in mehrere Pyrex-Trockenschalen übertragen und zum Trocknen in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen von 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 83%.

Tabelle 1. Epichlorhydrinvernetzungsreaktionen unter Verwendung eines Verfahrens ähnlich Beispiel 3

Beispiel	Polyamin	Mol-% Vernetzung
4	Poly(allylamin) -HCl	6
5	Poly(allylamin) -HCl	9
6	Poly(allylamin) -HCl 10 Mol-% C ₁₂ H ₂₅ (nach Beispiel 82 hergestellt)	3
7	Polyethylenimin	3
8	Polyethylenimin	6
9	Poly(diallylamin) -HCl	3
10	Poly(diallylamin) -HCl	4, 5
11	Poly(diallylamin) -HCl	6
12	Poly(diallylmethylamin) -HCl	4, 5
13	Poly(vinylamin)	4, 5

Beispiel 14: Geringgradige Vernetzung eines löslichen Polymers zur Bildung eines löslichen Polymers mit hohem Molekulargewicht; Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem löslichem Poly(allylamin)-HCl

[0070] Poly(allylamin)-hydrochlorid (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer ausgestatteten 1-l-Rundkolben gelöst. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. Epichlorhydrin (743 mg, 8,03 mmol) wurde dann in einer Portion zu der rasch gerührten Lösung bei Raumtemperatur (19–22°C) gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur (19–22°C) gerührt. Nach dem Verstreichen der Reaktionsdauer von 20 h wurde der pH-Wert durch die Zugabe einer 50%igen NaOH-Lösung auf 11,5–12,0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein 5-l-Becherglas, das 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Ein feiner Niederschlag wurde beobachtet, wenn das Gemisch 30 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde durch Filterpapier Whatman 541 vakuumfiltriert und das klare Filtrat wurde mit konzentrierter HCl (pH <1) angesäuert, wobei ein dicker Polymerniederschlag und eine trübe Lösung gebildet wurden. Die trübe Methanollösung wurde von dem rohen festen Produkt abdekantiert. Der Niederschlag wurde in einer minimalen Menge Wasser (etwa 300 ml) gelöst und mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <2 angesäuert. Die wässrige Polymerlösung wurde dann unter mechanischem Überkopfrühren in ein 3-l-Becherglas, das mindestens 5 Volumina (etwa 1,5 l) Methanol enthielt (Isopropanol kann anstelle von Methanol in dieser Stufe verwendet werden), gegossen. Das polymere Produkt fiel als weißer Feststoff aus. Nach 15minütigem Rühren wurde der Niederschlag durch Dekantieren von der Lösung abgetrennt und in 2 l Isopropylalkohol suspendiert. Der

Feststoff wurde unter Verwendung einer Metallspatel zerkleinert und das Gemisch wurde 2 h gerührt. Der Isopropylalkohol wurde dann durch Dekantieren entfernt und das Produkt wurde erneut in 2 l frischem Isopropylalkohol suspendiert. Nach 2stündigem Rühren wurde das Lösemittel abdekantiert und das feste Produkt zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 88%.

Beispiel 15: Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem Poly(diallylamin)-HCl

[0071] Poly(diallylamin)-hydrochlorid (3250 g einer 20%igen wässrigen Lösung, 4,86 mol Monomeräquivalente) wurde in einen mit einem mechanischen Überkopfrührer ausgestatteten 20-l-Behälter gegeben. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,6 gebracht. Epichlorhydrin (2,86 ml, 0,037 mol) wurde dann in einer Portion bei Raumtemperatur (19–22°C) zu der rasch gerührten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 20 h bei Raumtemperatur (19–22°C) gerührt. Eine viskose Lösung entstand. Methanol (10 l) wurde zugegeben und der pH-Wert wurde unter Verwendung einer 50%igen NaOH-Lösung auf >11,5 eingestellt. Diese Lösung wurde zur Entfernung von unlöslichem vernetztem Polymer dann filtriert. Das klare Filtrat wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <2 angesäuert und das Polymerprodukt wurde durch die Zugabe eines großen Volumens Ethanol ausgefällt. Der Feststoff wurde durch Dekantieren gewonnen und mit Isopropanol gewaschen. Das feste Produkt wurde dann in einen Konvektionsofen mit 70°C zum Trocknen gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 355 g

Beispiel 16: Alkylierung eines unlöslichen Gels Herstellung von zu 10 Mol-% dodecylsubstituiertem, 3 Mol-% vernetztem Poly(allylamin)-HCl

[0072] Mit Epichlorhydrin (3 Mol-%) vernetztes Poly(allylamin)-HCl (100 g trockener Feststoff, 1,05 mol Monomeräquivalente) wurde in Methanol (1250 ml) in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 3-l-Rundkolben suspendiert. Entionisiertes Wasser (750 ml) wurde unter gutem Rühren langsam zu der Suspension gegeben und das Gemisch wurde bis zur Bildung einer gleichförmigen Suspension (etwa 3 h) gerührt. Das Gemisch wurde dann auf 70°C erhitzt und der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. 1-Bromdodecan (26,17 g, 0,105 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Verstreichen der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der pH-Wert unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <1 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein 5-l-Becherglas, das 3 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde bis zur Bildung einer gleichförmigen Suspension gerührt. Das Gemisch wurde dann durch Filterpapier Whatman 541 vakuumfiltriert. Das gefilterte Polymergel wurde gewonnen und in 3 l frischem Methanol suspendiert. Die Methanolsuspension wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <1 angesäuert. Das Gemisch wurde dann durch Filterpapier Whatman 541 vakuumfiltriert. Das gefilterte Polymergel wurde gewonnen und in 4 l von 2 M wässriger NaCl suspendiert. Die wässrige Suspension wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <1 angesäuert. Das Gemisch wurde dann über Filterpapier von Whatman 541 filtriert. Das gefilterte Polymergel wurde dann gewonnen und durch Suspendieren in 4 l entionisiertem Wasser und anschließende Vakuumfiltration durch Filterpapier Whatman 541 gereinigt. Das Verfahren des Suspendierens in entionisiertem Wasser und der anschließenden Vakuumfiltration wurde mehrere Male wiederholt, bis die Leitfähigkeit des suspendierten Polymergels <0,5 mS/cm betrug. Nach der letzten Vakuumfiltration wurde das Polymergel in mehrere Pyrex-Trockenschalen übertragen und zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 82%.

Tabelle 2. Alkylierungsreaktionen vernetzter Polyamine unter Verwendung des Verfahrens in Beispiel 16

Beispiel	Polyamin	Alkylierungsmittel	Mol-%
17	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	5
18	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	10
19	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	25
20	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	50
21	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	5
22	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	10
23	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	25
24	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	50
25	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	5
26	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	25
27	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	50
28	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctadecan	5
29	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctadecan	10
30	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctadecan	25
31	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Brom-2-ethylhexan	5
32	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Brom-2-ethylhexan	10
33	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Brom-2-ethylhexan	25
34	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Brom-2-ethylhexan	50
35	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(Brommethyl)cyclohexan	5
36	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(Brommethyl)cyclohexan	10
37	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(Brommethyl)cyclohexan	25
38	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(3-Brompropyl)trimethyl-ammoniumbromid	5
39	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(3-Brompropyl)trimethyl-ammoniumbromid	10
40	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(3-Brompropyl)trimethyl-ammoniumbromid	25
41	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(6-Bromhexyl)trimethyl-ammoniumchlorid	10
42	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1,3-Propansulfon	5

43	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1,3-Propansulfon	10
44	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1,3-Propansulfon	25
45	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromessigsäure	5
46	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromessigsäure	10
47	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromessigsäure	25
48	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	2-Bromethansulfonsäure-Na-salz	5
49	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	2-Bromethansulfonsäure-Na-salz	10
50	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	2-Bromethansulfonsäure-Na-salz	25
51	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	2-Bromdodecan (6-Bromhexyl)trimethyl-ammonium-chlorid	10 10
52	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 6 Mol-%	2-Bromdodecan	10
53	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 6 Mol-%	2-Bromdodecan (6-Bromhexyl)trimethyl-ammoniumchlorid	10 10
54	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(4-Chlorbutyl)dodecyl-dimethylammoniumbromid	10
55	Poly(allylamin)-HCl Vernetzung 3 Mol-%	(4-Chlorbutyl)dodecyl-dimethylammoniumbromid	40
56	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	5
57	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	10
58	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromhexan	25
59	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	5
60	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	10
61	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromoctan	25
62	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	5
63	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	10
64	Poly(ethylenimin) Vernetzung 3 Mol-%	1-Bromdodecan	25
65	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromhexan	5
66	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromhexan	25
67	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromhexan	50
68	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromoctan	5
69	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromoctan	30
70	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromoctan	40

71	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromdodecan	5
72	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromdodecan	11
73	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	1-Bromdodecan	25
74	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	(4-Chlorbutyl)dodecyldimethylammoniumbromid	10
75	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	(4-Chlorbutyl)dodecyldimethylammoniumbromid	20
76	Poly(diallylamin)-HCl Vernetzung 4,5 Mol-%	(4-Chlorbutyl)dodecyldimethylammoniumbromid	30

Beispiel 77: Acetylierung eines vernetzten Polymergels Herstellung von zu 25 Mol-% acetyliertem Poly(allylamin)-HCl

[0073] Mit Epichlorhydrin (3 Mol-%) vernetztes Poly(allylamin)-HCl (57,4 g des trockenen Feststoffs, 0,602 mol Monomeräquivalente) wurde in Methanol (1 l) in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 2-1-Rundkolben suspendiert. Entionisiertes Wasser (550 ml) wurde unter gutem Rühren langsam zu der Suspension gegeben und das Gemisch wurde bis zur Bildung einer gleichförmigen Suspension (etwa 3 h) gerührt. Das Gemisch wurde dann mit einem Eisbad auf 15°C gekühlt und der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 9,5 gebracht. Essigsäureanhydrid (15,41 g, 0,151 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 30 min bei 15°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 9,5 gehalten. Nach den 30 min wurde beobachtet, dass der pH-Wert des Gemischs stabil war. Das rohe Polymerprodukt wurde dann durch Suspendieren in 4 l entionisiertem Wasser und anschließende Vakuumfiltration durch Filterpapier Whatman 541 gereinigt. Das Verfahren des Suspendierens in entionisiertem Wasser und der anschließenden Vakuumfiltration wurde mehrere Male wiederholt, bis die Leitfähigkeit des suspendierten Polymergels <1 mS/cm betrug. Das Polymergel wurde dann in entionisiertem Wasser (2 l) suspendiert und das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <2,5 angesäuert. Das Gemisch wurde dann filtriert und in mehrere Pyrex-Trockenschalen übertragen. Die Schalen wurden zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24-48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörner durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 49,9 g

Tabelle 3. Acetylierungsreaktionen gemäß dem Verfahren von Beispiel 77

Beispiel	Polyamin	Mol-% Acetylierung
78	Poly(allylamin) -HCl	50
79	Poly(diallylamin) -HCl	25
80	Poly(diallylamin) -HCl	50
81	Poly(diallylamin) -HCl	100

Beispiel 82: Alkylierung eines löslichen Polymers Herstellung von 10 Mol-% Dodecyl-poly(allylamin)-HCl

[0074] Poly(allylamin)-hydrochlorid (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0-10,2 gebracht. 1-Bromdodecan (26,66 g, 0,107 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 20 h mit 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch

überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der pH-Wert durch die Zugabe einer 50%igen NaOH-Lösung auf 11,5–12,0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein 5-1-Becherglas, das 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Ein feiner Niederschlag wurde beobachtet, wenn dieses Gemisch 30 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde durch Filterpapier Whatman 541 vakuumfiltriert und das klare Filtrat wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <1), wobei ein dicker Polymerniederschlag und eine trübe Lösung gebildet wurden. Die trübe Methanollösung wurde vom rohen festen Produkt abdekantiert. Der Niederschlag wurde in einer minimalen Menge Wasser (etwa 300 ml) gelöst und mit konzentrierter HCl auf einen pH-Wert von <2 angesäuert. Die wässrige Polymerlösung wurde dann unter mechanischem Überkopfrühren in ein 3-1-Becherglas, das mindestens 5 Volumina (etwa 1,5 l) Methanol enthielt (Isopropanol kann in dieser Stufe anstelle von Methanol verwendet werden) gegossen. Das Polymerprodukt fiel als weißer Feststoff aus. Nach 15minütigem Rühren wurde der Niederschlag durch Dekantieren von der Lösung abgetrennt und in 2 l Isopropylalkohol suspendiert. Der Feststoff wurde unter Verwendung einer Metallspatel zerkleinert und das Gemisch wurde 2 h gerührt. Der Isopropylalkohol wurde dann durch Dekantieren entfernt und das Produkt wurde erneut in 2 l frischem Isopropylalkohol suspendiert. Nach 2stündigem Rühren wurde das Lösemittel abdekantiert und das feste Produkt zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnern durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 86%.

Beispiel 83: Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem, 10 Mol-% Hexyl-poly(allylamin)-HCl

[0075] Das Verfahren von Beispiel 82 wurde verwendet. Die 50%ige wässrige Lösung von Poly(allylamin)-HCl wurde durch eine äquivalente Menge einer 50%igen wässrigen Lösung des Polymerprodukts von Beispiel 14 ersetzt. Anstelle des 1-Bromdodecans wurde 1-Bromhexan (17,66 g, 0,107 mol) verwendet.

Beispiel 84: Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem, 10 Mol-% Dodecyl-poly(allylamin)-HCl

[0076] Das Verfahren von Beispiel 82 wurde verwendet. Die 50%ige wässrige Lösung von Poly(allylamin)-HCl wurde durch eine äquivalente Menge einer 50%igen wässrigen Lösung des Polymerprodukts von Beispiel 14 ersetzt.

Beispiel 85: Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem, 2 Mol-% Octadecyl-poly(allylamin)-HCl

[0077] Das Verfahren von Beispiel 82 wurde verwendet. Die 50%ige wässrige Lösung von Poly(allylamin)-HCl wurde durch eine äquivalente Menge einer 50%igen wässrigen Lösung des Polymerprodukts von Beispiel 14 ersetzt. Anstelle des 1-Bromdodecans wurde 1-Bromoctadecan (7,13 g, 0,021 mol) verwendet.

Beispiel 86: Herstellung von zu 0,75 Mol-% vernetztem, 25 Mol-% Dodecyl-poly(allylamin)-HCl

[0078] Das Verfahren von Beispiel 82 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten Dodecylbromids betrug 67,3 g, 0,27 mol. Die 50%ige wässrige Lösung von Poly(allylamin)-HCl wurde durch eine äquivalente Menge einer 50%igen wässrigen Lösung des Polymerprodukts von Beispiel 14 ersetzt.

Beispiel 87: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 25 Mol-% Hexyl-poly(allylamin)-HCl

[0079] Mit 0,75 % Epichlorhydrin vernetztes Poly(allylamin)hydrochlorid aus Beispiel 14 (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. 1-Bromhexan (44,2 g, 0,27 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde periodisch während dieser Zeit überprüft und er wurde durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der pH-Wert durch die Zugabe einer 50%igen NaOH-Lösung auf 11,5–12,0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein 5-1-Becherglas, das 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. In diesem Fall bildete sich kein Niederschlag. Die Methanollösung wurde zur Trockene eingedampft, wobei ein klebriger Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde in 800 ml Methanol gelöst und 3 l Hexan wurden zur Ausfällung des Polymers zugesetzt. Nach der Gewinnung durch

Filtration wurde der polymere Feststoff mit einem weiteren Liter Hexan gewaschen und durch Filtration gewonnen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 89,3 g

Beispiel 88: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 50 Mol-% Hexyl-poly(allylamin)-HCl

[0080] Mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztes Poly(allylamin)hydrochlorid aus Beispiel 14 (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. 1-Bromhexan (88,4 g, 0,51 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt, wobei eine weiße Suspension des Polymers erhalten wurde. Der weiße Feststoff wurde sich absetzen gelassen und die Lösung wurde abdekantiert. Entionisiertes Wasser (1,5 l) wurde zugegeben und die Aufschlämmung wurde 15 min gerührt. Der Feststoff wurde sich absetzen gelassen und die Lösung wurde durch Dekantieren entfernt. Der Feststoff wurde dann in 800 ml Isopropanol gelöst. Konzentriertes HCl (120 ml) wurde zugegeben, jedoch wurde kein Niederschlag beobachtet. Hexan (3 l) wurde zugegeben und ein weißer Feststoff fiel aus der Lösung aus. Nach dem Gewinnen durch Filtration wurde der polymere Feststoff mit weiteren 1,5 l Hexan gewaschen und durch Filtration gewonnen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 117 g

Beispiel 89: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-% Dodecyl-poly(allylamin)-HCl

[0081] Mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztes Poly(allylamin)hydrochlorid aus Beispiel 14 (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. 1-Bromdodecan (13,33 g, 0,54 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und der pH-Wert wurde durch Zugabe einer 50%igen NaOH-Lösung auf 11,5–12,0 eingestellt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in ein 5-1-Becherglas, das 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Ein feiner Niederschlag wurde beobachtet, wenn dieses Gemisch 30 min gerührt wurde. Das Gemisch wurde durch Filterpapier Whatman 541 filtriert und das klare Filtrat wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <1), wobei ein dicker Polymerniederschlag und eine trübe Lösung gebildet wurden. Die trübe Methanollösung wurde von dem rohen festen Produkt abdekantiert. Isopropanol (2,5 l) wurde zugegeben und der Feststoff wurde mit einer Spatel in kleine Teile zerbrochen. Der Feststoff wurde durch Dekantieren gewonnen und ein zweites Mal mit frischem Isopropanol gewaschen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 81 g

Beispiel 90: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-% Octadecyl-poly(allylamin)-HCl

[0082] Mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztes Poly(allylamin)hydrochlorid aus Beispiel 14 (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung, 1,07 mol Monomeräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0–10,2 gebracht. 1-Bromoctadecan (17,84 g, 0,54 mol) wurde

dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in ein 5-l-Becherglas, das 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl (pH-Wert <1) angesäuert, wobei ein dicker Polymerniederschlag gebildet wurde. Die Methanollösung wurde von dem rohen festen Produkt abdekantiert und Wasser (etwa 300 ml) wurde zum Dispergieren des polymeren Produkts zu einer Aufschlämmung gegeben. Methanol (900 ml) wurde zugegeben, wobei ein dichter Niederschlag erhalten wurde. Die Lösung wurde abdekantiert und das Polymer wurde ein zweites Mal in Wasser aufgeschlämmt und mit Methanol gefällt. Das feste Polymer wurde dann mit 2,5 l Isopropanol und dann mit 1 l Diethylether gewaschen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörner durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 111 g

Beispiel 91: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 10 Mol-% Octadecyl-poly(allylamin)-HCl

[0083] Das Verfahren von Beispiel 90 wurde verwendet. Die verwendete Menge von Octadecylbromid betrug 35,67 g, 0,107 mol. Ausbeute = 124 g

Beispiel 92: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-% Docosyl-poly(allylamin)-HCl

[0084] Das Verfahren von Beispiel 90 wurde verwendet. Die verwendete Menge von Docosylbromid betrug 21,03 g, 0,054 mol. Ausbeute = 96 g

Beispiel 93: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 10 Mol-% Docosyl-poly(allylamin)-HCl

[0085] Das Verfahren von Beispiel 90 wurde verwendet. Die verwendete Menge von Docosylbromid betrug 41,68 g, 0,107 mol. Ausbeute = 101 g

Beispiel 94: Herstellung von 25 Mol-% Hexylpolyethylenimin-HCl

[0086] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromhexan (95,7 g, 0,58 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 2-l-Behälter, der 3 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), wobei sich jedoch kein Niederschlag bildete. Isopropanol (6 l) wurde zugegeben, was eine kleine Menge Niederschlag ergab. Danach wurde Diethylether zugegeben (3 l) und das rohe Produkt fiel aus. Das Lösemittel wurde vom Produkt abdekantiert. Das rohe Produkt wurde dann in 750 ml entionisiertem Wasser redispersiert. Der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Acetonitril (5 l) wurde dann zum Ausfällen des Polymers zugegeben. Der Feststoff wurde durch Dekantieren gewonnen und mit 2 l Isopropanol gewaschen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörner durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 172 g

Beispiel 95: Herstellung von 50 Mol-% Hexylpolyethylenimin-HCl

[0087] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromhexan (191,5 g, 1,16 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während

dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 20-l-Behälter, der 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), wobei sich jedoch kein Niederschlag bildete. Danach wurde Diethylether zugegeben (3 l) und das rohe Produkt fiel aus. Das Lösemittel wurde vom Produkt abdekantiert. Das rohe Produkt wurde dann in Ethanol (3 l) redispergiert. Der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter NaOH auf >11,5 eingestellt. Das Polymer der freien Base löste sich, wobei eine Suspension von Salzen zurückblieb. Das Gemisch wurde durch Filterpapier Whatman 541 vakuumfiltriert und das klare Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert (pH-Wert <1). Diethylether wurde dann zum Fällern des Produkts zugegeben, das dann durch Dekantieren gewonnen wurde. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulat Körnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 110 g

Beispiel 96: Herstellung von 5 Mol-% Dodecylpolyethylenimin-HCl

[0088] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromdodecan (28,9 g, 0,116 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 20-l-Behälter, der 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), was zur Ausfällung von etwas Polymer führte. Danach wurde Isopropanol (3 l) zugegeben und das rohe Produkt fiel aus. Das Lösemittel wurde vom Produkt abdekantiert. Das rohe Produkt wurde dann in Wasser (750 ml) und Methanol (400 ml) redispergiert und der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Isopropanol (6 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben, das durch Dekantieren gewonnen wurde. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulat Körnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 146 g

Beispiel 97: Herstellung von 10 Mol-% Dodecylpolyethylenimin-HCl

[0089] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromdodecan (57,8 g, 0,232 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 20-l-Behälter, der 2 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), was zur Ausfällung von etwas Polymer führte. Danach wurde Isopropanol (3 l) zugegeben und das rohe Produkt fiel aus. Das Lösemittel wurde vom Produkt abdekantiert. Das rohe Produkt wurde dann in Wasser (750 ml) und Methanol (400 ml) redispergiert und der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Isopropanol (6 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben, das durch Dekantieren gewonnen wurde. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulat Körnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 119 g

Beispiel 98: Herstellung von 25 Mol-% Dodecylpolyethylenimin-HCl

[0090] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten

1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromdodecan (144,6 g, 0,58 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen Eimer, der 5 l Ethanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), was zur Ausfällung des rohen Produkts führte. Das Lösemittel wurde abdekantiert und das rohe Produkt wurde dann in Wasser (750 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Isopropanol (6 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben, das durch Dekantieren gewonnen wurde. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 197 g

Beispiel 99: Herstellung von 2,5 Mol-% Octadecylpolyethylenimin-HCl

[0091] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromoctadecan (19,3 g, 0,058 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieser Zeit periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50%iger NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 20-l-Behälter, der 3,5 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), was zur Ausfällung des rohen Produkts führte. Das Lösemittel wurde abdekantiert und das rohe Produkt wurde dann in Wasser (1100 ml) gelöst. Der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Isopropanol (6 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben, das durch Dekantieren gewonnen wurde. Der Feststoff wurde mit weiteren 2 l sauberem Isopropanol gewaschen und durch Dekantieren gewonnen. Das feste Produkt wurde zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 169 g

Beispiel 100: Herstellung von 5 Mol-% Octadecylpolyethylenimin-HCl

[0092] Das Verfahren von Beispiel 99 wurde verwendet. Die verwendete Menge von 1-Bromoctadecan betrug 38,7 g, 0,116 mol. Ausbeute = 198 g

Beispiel 101: Herstellung von 2 Mol-% Docosyl-polyethylenimin-HCl

[0093] Polyethylenimin (200 g einer 50%igen wässrigen Lösung von Aldrich Chemical Co., 2,32 mol Monomäräquivalente) wurde in einem Gemisch von Ethanol (213 ml) und Wasser (125 ml) gelöst und in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-l-Rundkolben auf 70°C erhitzt. 1-Bromdocosan (18,1 g, 0,046 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Das Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieses Zeitraums periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50 NaOH bei 10,0–10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionsdauer von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in einen 20-l-Behälter, der 2,4 l Methanol enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl angesäuert (pH-Wert <2), was zur Ausfällung des rohen Produkts führte. Das Lösemittel wurde abdekantiert und das rohe Produkt wurde dann in Wasser (700 ml) erneut gelöst und der pH-Wert wurde unter Verwendung von konzentrierter HCl auf <2 eingestellt. Isopropanol (6 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben, das dann durch Dekantieren gewonnen wurde. Der Feststoff wurde mit weiteren 2 l von reinem Isopropanol gewaschen und durch Dekantieren gewonnen. Das feste Produkt wurde dann zum Trocknen in einen Konvektionsofen mit 70°C gegeben (24–48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörnchen durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen mit 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 154 g

Beispiel 102: Herstellung von 5 Mol-%-Docosylpolyethylenimin-HCl

[0094] Das Verfahren von Beispiel 101 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromdocosan betrug 45,2 g, 0,116 mol. Ausbeute = 160 g

Beispiel 103: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-% Dodecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0095] Mit 0,75% Epichlorhydrin vernetztes Poly(diallylamin)hydrochlorid aus Beispiel 15 (60 g, 0,45 mol Monomeräquivalente) wurde in Ethanol (500 ml) in einem mit einem mechanischen Überkopfrührer, einem Kühler und einer Thermoelementsonde ausgestatteten 1-1-Rundkolben dispergiert. NaOH (30 g einer 50%igen Lösung) wurde zusammen mit entionisiertem Wasser (200 ml) zugegeben und das Gemisch wurde auf 70°C erhitzt. Der pH-Wert der Lösung wurde durch die Zugabe von NaOH (50%ige Lösung) auf 10,0-10,2 gebracht. 1-Bromdodecan (5,6 g, 0,023 mol) wurde dann in einer Portion zu der gerührten Lösung gegeben. Dieses Gemisch wurde 20 h bei 70°C gerührt. Der pH-Wert der Lösung wurde während dieses Zeitraums periodisch überprüft und durch die Zugabe kleiner Mengen von 50% NaOH bei 10,0-10,2 gehalten. Nach dem Ende der Reaktionsdauer von 20 h wurde das Gemisch auf Raumtemperatur gekühlt und in ein 5-l-Becherglas, das 3 l entionisiertes Wasser enthielt und mit einem mechanischen Überkopfrührer gerührt wurde, gegossen. Das rohe Polymerprodukt fiel aus der Lösung aus und wurde durch Dekantieren gewonnen. Das rohe Produkt wurde zu einem Gemisch von 300 ml entionisiertem Wasser und 300 ml Ethanol gegeben. Das Gemisch wurde mit konzentrierter HCl (pH-Wert <1) angesäuert und mindestens 2 h gerührt. Isopropanol (3 l) wurde dann zum Ausfällen des Produkts zugegeben. Das feste Polymer wurde dann mit reinem Isopropanol (2 l) gewaschen. Das feste Produkt wurde dann zum Trocknen in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben (24-48 h). Der getrocknete Feststoff wurde unter Verwendung einer Labormühle mit Flügeln aus rostfreiem Stahl zu einem feinen Pulver gemahlen und zur Entfernung großer Granulatkörner durch ein Sieb (50 mesh) geschickt. Das gemahlene Produkt wurde dann mindestens 16 h in einen Vakuumofen von 60°C und 28 mm Hg gegeben. Ausbeute = 27 g

Beispiel 104: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 10 Mol-%-Dodecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0096] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromdodecan betrug 11,2 g, 0,045 mol. Ausbeute = 46 g

Beispiel 105: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 25 Mol-%-Dodecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0097] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromdodecan betrug 28,2 g, 0,113 mol. Ausbeute = 52 g

Beispiel 106: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-%-Hexyl-poly(diallylamin)-HCl

[0098] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromhexan betrug 3,72 g, 0,023 mol.

Beispiel 107: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 10 Mol-%-Hexyl-poly(diallylamin)-HCl

[0099] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromhexan betrug 7,43 g, 0,045 mol. Ausbeute = 36 g

Beispiel 108: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 25 Mol-%-Hexyl-poly(diallylamin)-HCl

[0100] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromhexan betrug 18,65 g, 0,113 mol. Ausbeute = 49 g

Beispiel 109: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 50 Mol-%-Hexyl-poly(diallylamin)-HCl

[0101] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromhexan betrug 38,0 g, 0,230 mol. Ausbeute = 67 g

Beispiel 110: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 2 Mol-%-Octadecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0102] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromoctadecan betrug 3,0 g, 0,009 mol. Ausbeute = 23 g

Beispiel 111: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 5 Mol-%-Octadecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0103] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromoctadecan betrug 7,7 g, 0,023 mol. Ausbeute = 35 g

Beispiel 112: Herstellung von mit 0,75 Mol-% Epichlorhydrin vernetztem 10 Mol-%-Octadecyl-poly(diallylamin)-HCl

[0104] Das Verfahren von Beispiel 104 wurde verwendet. Die Menge des verwendeten 1-Bromoctadecan betrug 15,0 g, 0,045 mol. Ausbeute = 35 g

Beispiel 113: Herstellung eines Copolymers von Acrylamid (20 Mol-%)/Trimethylaminoethylacrylchlorid-Q-salz (TMAEAC) (78 Mol-%)/Octadecylacrylat (2 Mol-%)

[0105] In einen mit einem Kühler und einem Rührstäbchen ausgestatteten 1-l-Dreihalskolben wurden eine 50%ige wässrige Lösung des quaternären Trimethylaminoethylacrylchloridsalzes (TMAEAC) (150,90 g einer 50%igen Lösung, 390 mmol, 78 Mol-%), Acrylamid (7,11 g, 100 mmol, 20 Mol-%), Octadecylacrylat (3,25 g, 10 mmol, 2 Mol-%) und Isopropanol (400 ml) gegeben. Das Gemisch wurde vor der Zugabe eines Radikalinitiators AIBN (330 mg, 2 mmol) 10 min mit Stickstoff gespült. Das Gemisch wurde 16 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktionszeit von 16 h wurde das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in ein Isopropanol (1 l) enthaltendes Becherglas gegossen. Das Polymer fiel als weißer Feststoff aus, der gewonnen wurde und in einer Blendvorrichtung unter Verwendung von Isopropanol als Lösemittel zu kleinen Stücken gemahlen wurde. Die Stücke wurden durch Filtration gewonnen und das Polymer wurde 2 Tage unter Vakuum bei 60°C getrocknet. Das Material wurde zu einem feinen Pulver vermahlen (82 g), das für die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen verwendet wurde.

[0106] Die folgenden Polymere der Tabelle 4 mit verschiedenen Zusammensetzungen von Acrylamid, TMAEAC und Octadecylacrylat wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Acrylamid (Mol-%)	TMAEAC (Mol-%)	Octadecylacrylat (Mol-%)
114	20	75	5
115	20	70	10
116	35	63	2
117	35	60	5
118	35	55	10
119	50	48	2
120	50	45	5
121	50	40	10
122	0	98	2
123	0	95	5
124	0	90	10

Beispiel 125: Herstellung eines Copolymers von Acrylamid (20 Mol-%)/Trimethylaminoethylacrylchlorid-Q-salz (TMAEAC) (75 Mol-%)/Dodecylacrylat (5 Mol-%)

[0107] In einen mit einem Kühler und einem Rührstäbchen ausgestatteten 1-1-Dreihalskolben wurden eine 50%ige wässrige Lösung des quaternären Trimethylaminoethylacrylchloridsalzes (TMAEAC) (145,80 g einer 50%igen Lösung, 375 mmol, 75 Mol%), Acrylamid (7,11 g, 100 mmol, 20 Mol-%), Dodecylacrylat (6,01 g, 25 mmol, 5 Mol-%) und Isopropanol (400 ml) gegeben. Das Gemisch wurde vor der Zugabe eines Radikalinitiators AIBN (330 mg, 2 mmol) 10 min mit Stickstoff gespült. Das Gemisch wurde 16 h auf 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in ein Isopropanol (1 l) enthaltendes Becherglas gegossen. Das Polymer fiel als weißer Feststoff aus, der gewonnen wurde und in einer Blendvorrichtung unter Verwendung von Isopropanol als Lösemittel zu kleinen Stücken gemahlen wurde. Die Stücke wurden durch Filtration gewonnen und das Polymer wurde 2 Tage unter Vakuum bei 60°C getrocknet. Das Material wurde zu einem feinen Pulver vermahlen (80 g), das für die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen verwendet wurde. Die Polymere der Tabelle 5 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 5

Beispiel Nr.	Acrylamid (Mol-%)	TMAEAC (Mol-%)	Octadecylacrylat (Mol-%)
126	20	70	10
127	20	55	25
128	35	60	5
129	35	55	10
130	35	40	25
131	50	45	5
132	50	40	10
133	50	25	25
134	0	95	5
135	0	90	10
136	0	75	25
137	0	98	2
138	20	78	2
139	35	63	2
140	50	48	2

Beispiel 141: Herstellung eines Copolymers von Acrylamid (20 Mol-%)/Trimethylaminoethylacrylchlorid-Q-salz (TMAEAC) (80 Mol-%)

[0108] In einen mit einem Kühler und einem Rührstäbchen ausgestatteten 1-1-Dreihalskolben wurden eine 50%ige wässrige Lösung des quaternären Trimethylaminoethylacrylchloridsalzes (TMAEAC) (154,76 g einer 50%igen Lösung, 400 mmol, 80 Mol%), Acrylamid (7,11 g, 100 mmol, 20 Mol-%) und Isopropanol (400 ml) gegeben. Das Gemisch wurde vor der Zugabe eines Radikalinitiators AIBN (330 mg, 2 mmol) 10 min mit Stickstoff gespült. Das Gemisch wurde 16 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in ein Isopropanol (1 l) enthaltendes Becherglas gegossen. Das Polymer fiel als weißer Feststoff aus, der gewonnen wurde und in einer Blendvorrichtung unter Verwendung von Isopropanol als Lösemittel zu kleinen Stücken gemahlen wurde. Die Stücke wurden durch Filtration gewonnen und das Polymer wurde 2 Tage unter Vakuum bei 60°C getrocknet. Das Material wurde zu einem feinen Pulver vermahlen (80 g), das für die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen verwendet wurde.

[0109] Die Polymere der Tabelle 6 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 6

Beispiel Nr.	Acrylamid (Mol-%)	TMAEAC (Mol-%)
142	0	100
143	10	90
141	20	80
144	35	35
145	50	50

Beispiel 146: Herstellung von mit Methylenbisacrylamid (4 Mol-%) vernetzten Polymeren von Acrylamid (20 Mol-/Trimethylaminoethylacrylchlorid-Q-salz (TMAEAC) (78 Mol%)/Octadecylacrylat (2 Mol-%)

[0110] In einen mit einem Kühler und einem Rührstäbchen ausgestatteten 1-1-Dreihalskolben wurden eine 50%ige wässrige Lösung des quaternären Trimethylaminoethylacrylchloridsalzes (TMAEAC) (150,90 g einer 50%igen Lösung, 390 mmol, 78 Mol%), Acrylamid (7,11 g, 100 mmol, 20 Mol-%), Octadecylacrylat (3,25 g, 10 mmol, 2 Mol-%), Methylenbisacrylamid (3,08 g, 20 mmol, 4 Mol-%) und Ethanol (300 ml) gegeben. Das Gemisch wurde vor der Zugabe eines Radikalinitiators AIBN (330 mg, 2 mmol) 10 min mit Stickstoff gespült. Das Gemisch wurde 16 h auf 70°C erhitzt. Nach dem Ende der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in ein Isopropanol (1 l) enthaltendes Becherglas gegossen. Das Polymer fiel als weißer Feststoff aus, der gewonnen wurde und in einer Blendvorrichtung unter Verwendung von Isopropanol als Lösemittel zu kleinen Stücken gemahlen wurde. Die Stücke wurden durch Filtration gewonnen und das Polymer wurde 2 Tage unter Vakuum bei 60°C getrocknet. Das Material wurde zu einem feinen Pulver vermahlen (84 g), das für die In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen verwendet wurde.

[0111] Die Verbindungen von Tabelle 7 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 7

Beispiel Nr.	Acrylamid (Mol-%)	TMAEAC (Mol-%)	Octadecylacrylat (Mol-%)	Methylenbisacrylamid (Mol-%)
147	20	75	5	4
148	20	70	10	4
149	35	63	2	4
150	35	60	5	4
151	35	55	10	4
152	50	48	2	4
153	50	45	5	4
154	50	40	10	4
155	0	98	2	4
156	0	95	5	4
157	0	90	10	4

Beispiel 158: Herstellung von mit Methylenbisacrylamid (4 Mol-%) vernetzten Polymeren von Acrylamid (20 Mol-%)/Trimethylaminoethylacrylchlorid-Q-salz (TMAEAC) (75 Mol%)/Dodecylacrylat (5 Mol-%)

[0112] In einen mit einem Kühler und einem Rührstäbchen ausgestatteten 1-1-Dreihalskolben wurden eine 50%ige wässrige Lösung des quaternären Trimethylaminoethylacrylchloridsalzes (TMAEAC) (145,80 g einer 50%igen Lösung, 375 mmol, 75 Mol%), Acrylamid (7,11 g, 100 mmol, 20 Mol-%), Dodecylacrylat (6,01 g, 25

mmol, 5 Mol-%), Methylenbisacrylamid (3,08 g, 20 mmol, 4 Mol-%) und Ethanol (300 ml) gegeben. Das Gemisch wurde vor der Zugabe eines Radikalinitiators AIBN (330 mg, 2 mmol) 10 min mit Stickstoff gespült. Das Gemisch wurde 16 h auf 70°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in ein Isopropanol (1 l) enthaltendes Becherglas gegossen. Das Polymer fiel als weißer Feststoff aus, der gewonnen wurde und in einer Blendvorrichtung unter Verwendung von Isopropanol als Lösemittel zu kleinen Stücken gemahlen wurde. Die Stücke wurden durch Filtration gewonnen und das Polymer wurde 2 Tage unter Vakuum bei 60°C getrocknet. Das Material wurde zu einem feinen Pulver vermahlen (80 g), das für die In-vitro und In-vivo-Untersuchungen verwendet wurde. Die im folgenden angegebenen vernetzten Polymere wurden hergestellt.

[0113] Die Polymere von Tabelle 8 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 8

Beispiel Nr.	Acrylamid (Mol-%)	TMAEAC (Mol-%)	Octadecylacrylat (Mol-%)	Methylenbisacrylamid (Mol-%)
159	20	70	10	4
160	20	55	25	4
161	35	60	5	4
162	35	55	10	4
163	35	40	25	4
164	50	45	5	4
165	50	40	10	4
166	50	25	25	4
167	0	95	5	4
168	0	90	10	4
169	0	75	25	4

Beispiel 170: Herstellung eines Copolymers von Methacrylamid (20 Mol-%)/quaternärem Trimethylaminoethylmethacrylchloridsalz (TMREMC) (78 Mol-%)/Octadecylmethacrylat (2 Mol-%)

[0114] In einen mit einem Kühler, einem Rührstäbchen, einem Heizmantel (mit J-Kem-Temperatursteuervorrichtung) und einer Stickstoffdosiervorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsrundkolben wurden gegeben: Trimethylammonioethylmethacrylchlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 87,19 g, 420,39 mmol), Octadecylmethacrylat (3,65 g, 10,80 mmol), Methacrylamid (9,16 g, 107,76 mmol) und Ethanol (300 ml). Die Gesamtmenge der Monomerfeststoffe sollte 100 g betragen. Stickstoff wurde mindestens 20 min durch das Monomerengemisch von Raumtemperatur perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methyl-propionitril)] zugegeben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff eingestellt, um das Gemisch zu beruhigen und die Wärme wurde auf 70°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h auf 70°C erhitzt. Während das Polymer noch warm war, wurde es aus dem Kolben in einen Nalgenbehälter gegossen und mindestens 3 h in jeder von vier 1-1-Waschflüssigkeiten aus Isopropanol stehengelassen. Sobald das Polymer etwas fest/kautschukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu kleinen Stücken gebrochen. Das körnige Produkt wurde filtriert und mit weiterem Isopropanol gewaschen und 2 Tage in einer Kristallisierschale in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage erneut in den Ofen gegeben. Die GPC-Analyse von octadecylmethacrylathaltigen Polymeren zeigt Molekulargewichtsbereiche von 100 K-150 K mit Polydispersitäten im Bereich von 2,5-5. Die folgende Tabelle gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise hergestellten Polymeren an.

[0115] Die Polymere von Tabelle 9 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 9

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)	Octadecylmethacrylat (Mol-%)
171	0	98	2
172	0	95	5
173	0	90	10
174	0	85	15
175	0	80	20
170	20	78	2
176	20	75	5
177	20	70	10
178	35	63	2
179	35	60	5
180	35	55	10
181	50	48	2
182	50	45	5

183	50	40	10
-----	----	----	----

Beispiel 184: Herstellung eines Copolymers von Methacrylamid (20 Mol-%)/quaternärem Trimethylaminoethylmethacrylchloridsalz (TMAEMC) (75 Mol-%)/Dodecylmethacrylat (5 Mol-%)

[0116] In einen mit einem Kühler, einem Rührstäbchen, einem Heizmantel (mit J-Kem-Temperatursteuervorrichtung) und einer Stickstoffdosiervorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsrundkolben wurden gegeben: Trimethylammonioethylmethacrylchlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 83,97 g, 404,86 mmol), Dodecylmethacrylat (6,85 g, 26,96 mmol), Methacrylamid (9,18 g, 108,0 mmol) und Ethanol (300 ml). Die Gesamtmenge der Monomerfeststoffe sollte 100 g betragen. Stickstoff wurde mindestens 20 min durch das Monomergemisch von Raumtemperatur perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methyl-propionitril)] zugegeben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff eingestellt, um das Gemisch zu beruhigen und die Wärme wurde auf 70°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h auf 70°C erhitzt. Während das Polymer noch warm war, wurde es aus dem Kolben in einen Nalgenbehälter gegossen und mindestens 3 h in jeder von vier 1-1-Waschflüssigkeiten aus Isopropanol stehengelassen. Sobald das Polymer etwas fest/kautschukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu kleinen Stücken gebrochen. Das körnige Produkt wurde filtriert und mit weiterem Isopropanol gewaschen und 2 Tage in einer Kristallisierschale in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage erneut in den Ofen gegeben. Die GPC-Analyse von dodecylmethacrylathaltigen Polymeren zeigt Molekulargewichtsbereiche von 170 K-190 K mit Polydispersitäten im Bereich von 2,3-2,8.

[0117] Die folgende Tabelle gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise hergestellten Polymeren an.

[0118] Die Polymere von Tabelle 10 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 10

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)	Dodecylmethacrylat (Mol-%)
185	0	95	5
186	0	90	10
187	0	75	25
184	20	75	5
188	20	70	10
189	20	55	25
190	35	60	5
191	35	55	10
192	35	40	25
193	50	45	5
194	50	40	10
195	50	25	25

Beispiel 196: Herstellung eines Copolymers von TMAEMC (80 Mol-%)/Methacrylamid (20 Mol-%)

[0119] In einen mit einem Kühler, einem Rührstäbchen, einem Heizmantel (mit J-Kem-Temperatursteuervorrichtung) und einer Stickstoffdosiervorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsrundkolben wurden gegeben: Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 90,71 g, 437,36 mmol), Methacrylamid (9,29 g, 109,29 mmol) und Ethanol (300 ml). Die Gesamtmenge der Monomerfeststoffe sollte 100 g betragen. Stickstoff wurde mindestens 20 min durch das Monomerengemisch von Raumtemperatur perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)] zugegeben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff eingestellt, um das Gemisch zu beruhigen und die Wärme wurde auf 70°C erhöht. Das Reaktionsgemisch wurde 22 h auf 70°C erhitzt. Während das Polymer noch warm war, wurde es aus dem Kolben in einen Nalgenbehälter gegossen und mindestens 3 h in jeder von vier 1-1-Waschflüssigkeiten aus Isopropanol stehengelassen. Sobald das Polymer etwas fest/kautschukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu kleinen Stücken gebrochen. Das körnige Produkt wurde filtriert und mit weiterem Isopropanol gewaschen und 2 Tage in einer Kristallisierschale in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage erneut in den Ofen gegeben. Die Tabelle 11 gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise hergestellten Polymeren an.

[0120] Die Polymere von Tabelle 11 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 11

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)
197	0	100
196	20	80
198	35	65
199	50	50

Beispiel 200: Herstellung eines mit Methacrylatmethylenbismethacrylamid (2 Mol-%) vernetzten Polymers von Methacrylamid (20 Mol-%)/TMAEMC (78 Mol-%)/Octadecylmethacrylat (2 Mol-%)

[0121] In einen mit einem Kühler, einem mechanischen Rührer, einem Wasserbad und einer Stickstoffdosier-
vorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsdoppelreaktionskolben wurden Trimethylammonioethylmethacrylat-
chlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 87,19 g, 420,39 mmol), Octadecylmethacrylat (3,65 g, 10,80
mmol), Methacrylamid (9,16 g, 107,76 mmol) und Ethanol (400 ml) gegeben. Die Gesamtmenge der Monomer-
feststoffe sollte 100 g betragen. Dazu wurden weitere 2 Mol-% (der gesamten Monomere) N,N'-Methylenbis-
methacrylamid (1,96 g, 10,76 mmol) gegeben. Durch das Monomerengemisch von Raumtemperatur wurde
mindestens 20 min Stickstoff perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)] zugege-
ben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff abgestellt, um das Gemisch zu beruhigen, und die Wärme
wurde auf 70°C erhöht. Sobald das Polymer zu gelieren begann, wurde das Rühren eingestellt; die gesamte
Heizdauer bei 70°C betrug etwa 5 h. Das Polymer wurde dann sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen
und blieb über Nacht stehen. Das gelierte Produkt wurde aus dem Kolben geholt und in einem Gemisch von
500 ml Isopropanol/1000 ml Wasser zu einem klaren Gel quellen gelassen. Das Gel wurde 6-mal mit 1000 ml
Isopropanol gewaschen, wobei über ein 50-mesh-Sieb filtriert wurde. Sobald das Polymer etwas fest/kaut-
schukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu klei-
nen Teilen gebrochen. Das Produkt wurde über ein Sieb filtriert, ausgedrückt und 2 Tage in einer Trockenschale
in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines
Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage in einer Glaskristallisierschale erneut in den
Ofen gesetzt. Die Tabelle 12 gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise her-
gestellten Polymeren an.

[0122] Die Polymere von Tabelle 12 wurden unter Verwendung des obigen Verfahrens hergestellt.

Tabelle 12

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)	Octadecylmeth- acrylat (Mol-%)	Methylenbismeth- acrylamid (Mol-%)
201	0	98	2	2
202	0	95	5	2
203	0	90	10	2
204	0	85	15	2
205	0	80	20	2
200	20	78	2	2
206	20	75	5	2
207	20	70	10	2
208	35	63	2	2
209	35	60	5	2
210	35	55	10	2
211	50	48	2	2
212	50	45	5	2
213	50	40	10	2

Beispiel 214: Herstellung eines mit Methacrylatmethylenbismethacrylamid (2 Mol-%) vernetzten Polymers von Methacrylamid (20 Mol-%)/TMAEMG (75 Mol-%)/Dodecylmethacrylat (5 Mol-%)

[0123] In einen mit einem Kühler, einem mechanischen Rührer, einem Wasserbad und einer Stickstoffdosier-
vorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsdoppelreaktionskolben wurden Trimethylammonioethylmethacrylat-
chlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 83,97 g, 404,86 mmol), Dodecylmethacrylat (6,85 g, 26,96
mmol), Methacrylamid (9,18 g, 108,0 mmol) und Ethanol (400 ml) gegeben. Die Gesamtmenge der Monomer-
feststoffe sollte 100 g betragen. Dazu wurden weitere 2 Mol-% (der gesamten Monomere) N,N'-Methylenbis-
methacrylamid (1,96 g, 10,79 mmol) gegeben. Durch das Monomerengemisch von Raumtemperatur wurde

mindestens 20 min Stickstoff perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)] zugegeben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff abgestellt, um das Gemisch zu beruhigen, und die Wärme wurde auf 70°C erhöht. Sobald das Polymer zu gelieren begann, wurde das Rühren eingestellt; die gesamte Heizdauer bei 70°C betrug etwa 5 h. Das Polymer wurde dann sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und blieb über Nacht stehen. Das gelierte Produkt wurde aus dem Kolben geholt und in einem Gemisch von 500 ml Isopropanol/1000 ml Wasser zu einem klaren Gel quellen gelassen. Das Gel wurde 6-mal mit 1000 ml Isopropanol gewaschen, wobei über ein 50-mesh-Sieb filtriert wurde. Sobald das Polymer etwas fest/kautschukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu kleinen Teilen gebrochen. Das Produkt wurde über ein Sieb filtriert, ausgedrückt und 2 Tage in einer Trockenschale in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage in einer Glaskristallisierschale erneut in den Ofen gesetzt. Die Tabelle 13 gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise hergestellten Polymeren an.

Tabelle 13

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)	Dodecylmethacrylat (Mol-%)	Methylenbismethacrylamid (Mol-%)
215	0	95	5	2
216	0	90	10	2
217	0	75	25	2
214	20	75	5	2
218	20	70	10	2
219	20	55	25	2
220	35	60	5	2
221	35	55	10	2
222	35	40	25	2
223	50	45	5	2
224	50	40	10	2
225	50	25	25	2

Beispiel 226: Herstellung eines mit Methacrylatmethylenbismethacrylamid (2 Mol-%) vernetzten Polymers von Methacrylamid (20 Mol-%)/TMAEMC (80 Mol-%)

[0124] In einen mit einem Kühler, einem mechanischen Rührer, einem Wasserbad und einer Stickstoffdosiervorrichtung ausgestatteten 1-1-Dreihalsdoppelreaktionskolben wurden Trimethylammonioethylmethacrylatchlorid (TMAEMC) (~75%ige wässrige Lösung, 90,71 g, 437,36 mmol), Methacrylamid (9,29 g, 109,29 mmol) und Ethanol (400 ml) gegeben. Die Gesamtmenge der Monomerfeststoffe sollte 100 g betragen. Dazu wurden weitere 2 Mol-% (der gesamten Monomere) N,N'-Methylenbismethacrylamid (1,989 g, 10,93 mmol) gegeben. Durch das Monomerengemisch von Raumtemperatur wurde mindestens 20 min Stickstoff perlen gelassen, bevor 0,275 g AIBN [2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)] zugegeben wurden. An diesem Punkt wurde der Stickstoff abgestellt, um das Gemisch zu beruhigen, und die Wärme wurde auf 70°C erhöht. Sobald das Polymer zu gelieren begann, wurde das Rühren eingestellt; die gesamte Heizdauer bei 70°C betrug etwa 5 h. Das Polymer wurde dann sich auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und blieb über Nacht stehen. Das gelierte Produkt wurde aus dem Kolben geholt und in einem Gemisch von 500 ml Isopropanol/1000 ml Wasser zu einem klaren Gel quellen gelassen. Das Gel wurde 6-mal mit 1000 ml Isopropanol gewaschen, wobei über ein 50-mesh-Sieb filtriert wurde. Sobald das Polymer etwas fest/kautschukartig wurde, wurde es unter Verwendung einer Blendvorrichtung (mit Isopropanol als Flüssigkeit) zu kleinen Teilen gebrochen. Das schwammige Produkt wird über ein Sieb filtriert, trockengepresst und 2 Tage in einer Trockenschale in einen Konvektionsofen von 70°C gegeben. Danach wurde das Produkt entfernt und unter Verwendung eines Mahlwerks zu einem feinen Pulver gemahlen und weitere 2 Tage in einer Glaskristallisierschale erneut in den Ofen gesetzt. Die Tabelle 14 gibt die allgemeine molprozentuale Zusammensetzung von auf diese Weise hergestellten Polymeren an.

Tabelle 14

Beispiel Nr.	Methacrylamid (Mol-%)	TMAEMC (Mol-%)	Methylenbismeth- acrylamid (Mol-%)
227	0	100	2
226	20	80	2
228	35	65	2
229	50	50	2

[0125] Verfahren zur Bestimmung der Bindung von Emulsionsteilchen durch lipidbindende Polymere unter Verwendung einer Olivenölemulsion mit physiologischen Emulgatoren

Herstellung einer Olivenölemulsion für den Lipidbindungstest

Emulgatorlösung

[0126] Eigelblecithin (2,54 mmol, 2,00 g) und Cholesterin (1,25 mmol, 0,483 g) wurden in 100 ml Chloroform in einem 1-1-Rundkolben gelöst und das Lösemittel wurde unter Verwendung eines Rotationsverdampfers rasch entfernt. Ein an den Wänden des Kolbens haftender Überzug von Lecithin und Cholesterin wurde erhalten. Dieser Film wurde 12 h unter Vakuum gehalten. Die Natriumsalze der folgenden Gallensäuren wurden dann in den Kolben gegeben: Glykocholsäure (1,217 g, 2,496 mmol), Taurocholsäure (0,895 g, 1,664 mmol), Glykodesoxycholsäure (1,766 g, 3,744 mmol), Taurodesoxycholsäure (1,302 g, 2,496 mmol). Ein wässriger Puffer, der aus 0,1 M 2-[N-Morpholino]ethansulfonsäure (MES) und 0,1 M Natriumchlorid bestand, wurde hergestellt und der pH-Wert wurde mit 50%iger NaOH auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt. 1 l dieses wässrigen Puffers wurde zu dem den Überzug aus Lecithin und Cholesterin enthaltenden Kolben gegeben und dieses Gemisch wurde 3–4 h gerührt. Während dieses Zeitraums wurde der Überzug aus Lecithin und Cholesterin in der Lösung dispergiert. Es bildete sich eine trübe Lösung.

Emulsion

[0127] In einem dickwandigen Becherglas von 400 ml wurden 31,49 g hochgereinigtes säurefreies Olivenöl und 3,51 g Ölsäure gemischt. Die im vorhergehenden beschriebene Emulgatorlösung wurde dann zugegeben, wobei das Gesamtgewicht des Gemischs auf 350 g gebracht wurde. Ein trockenbeschichtetes Rührstäbchen von 1 Inch wurde zugegeben und das Gemisch wurde 2–5 min magnetisch gerührt. Das Gemisch wurde dann unter Verwendung eines Branson Sonifier 450, der mit maximaler Leistung mit einer festen Sonde von 3/4" betrieben wurde, mit 2 Ultraschallimpulsen (von jeweils 45 s mit 2minütigem magnetischem Rühren zwischen den Impulsen) behandelt. Der pH-Wert der entstandenen Emulsion wurde auf 6,5 (bei 20°C) eingestellt. Die auf diese Weise hergestellte Emulsion wurde unmittelbar darauf im Fettbindungstest verwendet, konnte jedoch in einem Kühlschrank (4°C) eine Woche aufbewahrt werden.

[0128] Wenn die im vorhergehenden beschriebene physiologische Emulsion mit Testpolymeren gemischt wurde, wurde beobachtet, dass sich in einigen Fällen ein Komplex von festem Polymer/Lipid bildete. Ein Test zur Ermittlung der durch die Testpolymere absorbierten Lipidmenge aus der physiologischen Emulsion wurde erdacht.

Lipidbindungstest

[0129] Das Testpolymer (25 mg) wurde in einen tarierten 20-ml-Zentrifugenfilterbecher mit einem 10-µm-Polypropylensiebfilter (Zentrifugenfilter Whatman VEC-TASPIN20™) eingewogen. Der Boden des Filterbechers wurde dann mit Klebeband verschlossen, um ein Auslaufen der Lösung während des Tests zu verhindern. Unter Verwendung einer Analysenpipette wurde eine wässrige Pufferlösung (3 ml), die NaCl (0,1 M) und MES (0,1 M) bei einem pH-Wert von 6,5 enthielt, zu dem Filterbecher gegeben. Der Filterbecher wurde in das zugehörige Zentrifugenröhrchen eingesetzt und mit einer Kappe verschlossen. Diese Anordnung wurde mindestens 1 h in einer Orbitalschüttelvorrichtung bewegt, um das Testpolymer zu lösen oder zu dispergieren. Die im vorhergehenden beschriebene Olivenölemulsion (15 ml) wurde dann unter Verwendung einer Analysenpipette in den Filterbecher gegeben. Die Kappe wurde wieder aufgesetzt und das Zentrifugenröhrchen wurde über ei-

nen Zeitraum von 1 h auf einer Orbitalmischvorrichtung geschüttelt (250 Umin^{-1}). Die Zentrifugenfiltervorrichtung wurde dann demontiert, so dass das Klebeband vom Boden des Zentrifugenfilterbechers entfernt werden konnte. Sie wurde unmittelbar darauf erneut montiert und in einer Zentrifuge mit einem RCF von 500 G und bei 25°C 30 min geschleudert. Die Zentrifugenfiltervorrichtung wurde aus der Zentrifuge genommen und demontiert. Der Filterbecher wurde gewogen, um die Gewichtszunahme des Komplexes von feuchtem Polymer/Lipid zu erhalten. Dieses Material wurde dann aus dem Filterbecher mit einer Spatel entnommen und in eine tarierte Glasampulle gegeben. Die Ampulle wurde erneut gewogen, um das Gewicht der Polymer/Lipid-Probe zu erhalten. Die Ampulle wurde dann in einen Zentrifugenverdampfer gegeben und bis zum Erreichen eines Drucks von 0,15 Torr oder weniger unter Vakuum bei 60°C getrocknet (8–18 h). Die Ampulle wurde entfernt und gewogen, um das Trockengewicht der Probe des Polymer/Lipid-Komplexes zu erhalten. Die durch die ursprüngliche Polymerprobe von 25 mg in dem Filterbecher absorbierte Lipidmenge wurde dann berechnet. Dieses gravimetrische Ergebnis wurde als Maß der Lipidbindung durch das Polymer verwendet und es ist in der beigefügten Tabelle als das pro Gramm Polymer absorbierte Lipidgewicht (g) aufgelistet.

Tabelle 15

Beispiel Nr. Durch 1 g Polymer absor- Beispiel Nr. Durch 1 g Polymer abso-
 biertes Lipidgewicht (g) biertes Lipidgewicht (g)

Chitosan	2,2	92	10,9
10	5,5	94	2,8
13	6,8	96	4,7
14	20	97	4,5
15	44,9	98	1,7
16	3,4	99	5,7
52	3,3	100	3,3
54	4,6	101	11
55	3,8	102	13,4
66	5,9	103	4,3
67	5,9	104	16
69	4,5	105	2,1
70	4,1	107	7,7
72	5,8	108	6,6
75	4,5	109	5,1
76	3,9	110	6,1
78	3	111	4,8
79	3,6	112	3,8
80	12,6	113	60
81	3,1	114	58
83	10	115	58
84	2,7	116	59
85	11,3	117	59
86	2,1	118	60
87	6,5	119	54
88	3,1	120	59
89	6,9	121	60
90	4,5	122	56
91	6,2	123	54

Tabelle 15 Fortsetzung

Beispiel Nr.	Durch 1 g Polymer absor- biertes Lipidgewicht (g)	Beispiel Nr.	Durch 1 g Polymer absor- biertes Lipidgewicht (g)
--------------	--	--------------	--

124	50	180	57
125	59	181	68
126	52	182	60
127	56	183	51
128	66	184	65
129	62	185	7
130	60	186	67
131	59	187	27
132	58	188	2
133	59	189	43
134	49	190	10
135	49	191	2
136	43	192	68
137	57	193	67
138	64	194	61
140	63	195	64
141	66	196	16
166	48	197	8
167	59	198	13
168	61	199	5
169	39	202	9
172	61	203	6
173	33	204	15
174	39	205	7
175	65	206	3
176	15	207	22
177	37	208	4
178	21	209	3
179	24		

In-v vo-Test der fettbindenden Polymere

[0130] Die nicht-vernetzten und vernetzten fettbindenden Polymere der Beispiele 5, 6, 10, 72, 173 und Chitosan wurden bezüglich ihrer Fähigkeit zum Erhöhen der Ausscheidung von Fett in Faeces bei normalen Ratten über einen Zeitraum von 6 Tagen gegenüber der Kontrollgruppe bewertet. Männliche Sprague-Dawley-Ratten (eines Alters von 5 bis 6 Wochen) wurden einzeln im Käfig gehalten und nach Belieben mit einer pulverförmigen "fettreichen Nahrung", die aus mit 15 Gew.-% Schmalz ergänzter Standardnagetiernahrung bestand, gefüttert. Nach dem Füttern der Tiere mit dieser Nahrung während 5 Tagen wurden die Tiere gewogen und in die Behandlungsgruppe oder Kontrollgruppe (4–6 Tiere pro Gruppe, wobei jede Gruppe ein gleiches mittleres Körpergewicht aufwies) sortiert. Die Tiere wurden 6 Tage mit den Testverbindungen, die der "fettreichen Nahrung" mit Konzentrationen (Gew/Gew) von 0,0% (Kontrolle), 2,0 oder 5,0% der Nahrung zugesetzt wurden, behandelt. In einer Untersuchung wurde Chitosan auf dessen Wirkung auf die fäkale Ausscheidung von Fett bewertet.

[0131] Rattenfaecesproben wurden an den letzten 3 Tagen der 6 Tage der Arzneimittelbehandlung gewonnen. Die Proben wurden gefriergetrocknet und zu einem feinen Pulver vermahlen. Eine Probe von 0,5 g wurde abgewogen und in Extraktionszellen überführt. Die Proben wurden in einem Schnelllösemittel-extraktor (ASE 200 Accelerated Solvent Extractor, Dyonex Corporation, Sunnyvale, CA) mit 95% Ethanol, 5% Wasser und 100 mM KOH extrahiert. Die Probe wurde 17 min bei 150°C und 1500 psi extrahiert. Ein Aliquot des Extrakts wurde in ein Teströhrchen, das einen molaren Überschuss von HCl enthielt, überführt. Die Probe wurde dann eingedampft und in einer Detergenslösung, die aus 2% Triton C-1200, 1% Polyoxyethylenlaurylether und 0,9% NaCl bestand, wiederhergestellt. Fettsäuren wurden dann enzymatisch quantitativ mit einem Kolorimetrie-kit (NE-FAC, Wako Chemical GmbH, Neuss, Deutschland) bestimmt.

[0132] Die Tabelle 16 enthält die Werte der fäkalen Fettsäureausscheidung als Prozentsatz des aufgenommenen Fetts.

Tabelle 16: In-vivo-Wirksamkeit der fettbindenden Polymere

Beispielidentifizierung	Dosis (Gew.-% der Nahrung)	Fäkale Fettsäureausscheidung % von aufgenommenem Fett
Beispiel 6-PAA 3 % XL, 10 % C12	5	40
Beispiel 6-PAA 3 % XL, 10 % C12	2	12
Beispiel 5-PAA 9,4 % XL	2	22
Beispiel 10-PDA 4,5 % XL	2	30
Beispiel 72-PDA 4,5 % XL, 11 % C12	2	29
Beispiel 173-TMAEMC (90 Mol-%) + Octadecylmethacrylat (10 Mol-%)	2	20
Chitosan	2	8

[0133] Das Verhältnis fäkales Fett/aufgenommenes Fett wurde wie folgt berechnet: die Fettsäurekonzentration aus dem enzymatischen Test wurde als mmol/ml angegeben. Die mmol/ml Fettsäure wurden dann mit der Zahl der ml von aus 500 mg Probe erzeugtem Extrakt multipliziert, wobei die gesamten mmol der Fettsäure erhalten wurden. Der Wert für die Gesamtmol-Menge der Fettsäure wurde in die gesamten mg Fettsäure unter Verwendung des durchschnittlichen Molekulargewichts einer mittel- bis langkettigen Fettsäure (270 D) umgewandelt. Der Wert wurde bezüglich etwaiger Verdünnungen, die während der Probenaufarbeitung erfolgten, korrigiert. Wenn die Ergebnisse als mg/g Faeces ausgedrückt werden, werden die gesamten mg der Fettsäuren mit 2 multipliziert. Wenn die Ergebnisse als die gesamten, in 24 h ausgeschiedenen mg Fettsäure ausgedrückt wurden, wurde der Wert der mg/g Faeces mit dem in 24 h ausgeschiedenen Faecesgewicht in g multipliziert. Wenn die Ergebnisse als das ausgeschiedene Fett als Prozentsatz des in 24 h aufgenommenen ausgedrückt wurden, wurde das Gesamtgewicht des in 24 h ausgeschiedenen Fetts durch das Gewicht der während 24 h aufgenommenen Fettsäuren dividiert und mit 100 multipliziert.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit-of-parts bzw. mehrteiliges Kit zur Behandlung von Fettleibigkeit bei einem Säugetier durch orale Verabreichung an das Säugetier, wobei die Zusammensetzung bzw. das Kit eine wirksame Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren und einen oder mehrere Lipaseinhibitoren umfasst.
2. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 1, wobei das fettbindende Polymer ein synthetisches Polymer ist.
3. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das fettbindende Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe von Polyalkylacrylaten, Polyacrylamiden, Polyalkylmethacrylaten, Polymethacrylamiden, Poly-N-alkylacrylamiden, Poly-N-alkylmethacrylamiden, substituierten Derivaten derselben und Copolymeren derselben.
4. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 3, wobei das fettbindende Polymer Poly(dimethylaminopropylacrylamid), Poly(trimethylammoniumethylacrylat), Poly(trimethylammoniumethylmethacrylat), Poly(trimethylammoniumpropylacrylamid), Poly(dodecylacrylat), Poly(octadecylacrylat), Poly(octadecylmethacrylat) oder ein Copolymer derselben ist.
5. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 3 oder Anspruch 4, wobei das Polymer durch ein multifunktionelles Comonomer vernetzt ist.
6. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 5, wobei das multifunktionelle Comonomer ausgewählt ist aus der Gruppe von Diacrylaten, Triacrylaten, Tetraacrylaten, Dimethacrylaten, Diacrylamiden, Dimethacrylamiden, Diallylacrylamiden und Polyvinylarenen.
7. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 6, wobei das multifunktionelle Comonomer ausgewählt ist aus der Gruppe von Ethylenglykoldiacrylat, Propylenglykoldiacrylat, Butylenglykoldiacrylat, Ethylenglykoldimethacrylat, Butylenglykoldimethacrylat, Methylenbis(methacrylamid), Ethylenbis(acrylamid), Ethylenbis(methacrylamid), Ethylidenbis(acrylamid), Ethylidenbis(methacrylamid), Bisphenol-A-dimethacrylat, Bisphenol-A-diacrylat, Pentaerythritetraacrylat, Trimethylolpropantriacrylat und Divinylbenzol.
8. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach einem der Ansprüche 5 bis 7, wobei die Menge des Vernetzungsmittels zwischen 0,5 und 25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Vernetzungsmittel und Monomeren, beträgt.
9. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei der Lipaseinhibitor ausgewählt ist aus Lipstatin, Tetrahydrolipstatin oder einer Kombination derselben.
10. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 1, wobei das fettbindende Polymer ein synthetisches Aminpolymer ist.
11. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 10, wobei das Aminpolymer ausgewählt ist aus der Gruppe von Poly(allylamin), Poly(ethylenimin), Poly(vinylamin), Poly(diallylamin) und Poly(diallylmethylamin).
12. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 11, wobei das Aminpolymer mittels eines multifunktionellen Vernetzungsmittels vernetzt ist, wobei das Mittel in einer Menge von 0,5–25 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht von Monomer und Vernetzungsmittel, vorhanden ist.
13. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei das Aminpolymer ferner einen oder mehrere hydrophobe Bereiche, die an einen Teil der Aminstickstoffatome gebunden sind, umfasst.
14. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 13, wobei die hydrophoben Bereiche an zwischen 1 und 60% der Aminstickstoffatome gebunden sind.
15. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 14, wobei die hydrophoben Bereiche an zwischen 1 und 30% der Aminstickstoffatome gebunden sind.

16. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach einem der Ansprüche 13 bis 15, wobei der hydrophobe Bereich eine substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit mindestens vier Kohlenstoffatomen ist.

17. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 16, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit zwischen vier und dreißig Kohlenstoffatomen ist.

18. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 17, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit 6 Kohlenstoffatomen ist.

19. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 17, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit 8 Kohlenstoffatomen ist.

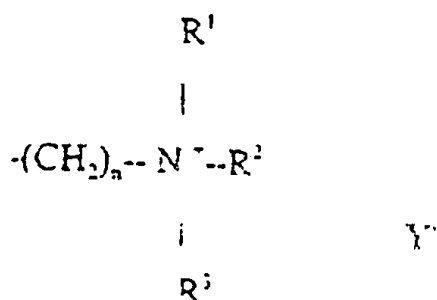
20. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 17, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit 10 Kohlenstoffatomen ist.

21. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 17, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit 12 Kohlenstoffatomen ist.

22. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 17, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit 18 Kohlenstoffatomen ist.

23. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach einem der Ansprüche 10 bis 22, wobei das Aminpolymer ferner einen oder mehrere positiv geladene Bereiche, die an einen Teil der Aminstickstoffatome gebunden sind, umfasst.

24. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 23, wobei der positiv geladene Bereich eine ein quaternäres Amin enthaltende Einheit mit der folgenden Formel

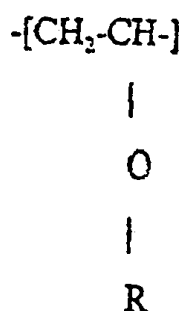


worin R^1 , R^2 und R^3 für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe stehen, wobei jedes R in unabhängiger Weise eine normale oder verzweigte, substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit einer Kohlenstoffatomkettenlänge von zwischen etwa einem bis etwa vierundzwanzig Kohlenstoffatomen ist;

n eine ganze Zahl mit einem Wert von drei oder mehr ist; und

Y ein negativ geladenes Gegenion ist, umfasst.

25. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 1, wobei das fettbindende Polymer ein Monomer der Formel



worin R ein hydrophober Bereich ist, umfasst.

26. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 25, wobei der hydrophobe Bereich eine substituierte oder unsubstituierte, normale, verzweigte oder cyclische Alkylgruppe mit mindestens etwa vier Kohlenstoffatomen umfasst.

27. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 25 oder Anspruch 26, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit zwischen vier und dreißig Kohlenstoffatomen umfasst.

28. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 26, wobei der hydrophobe Bereich eine Alkylgruppe mit sechs Kohlenstoffatomen umfasst.

29. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 1, wobei das fettbindende Polymer mit einem Lipaseinhibitor substituiert ist.

30. Verwendung einer wirksamen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Verabreichung mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren zur Behandlung von Fettleibigkeit bei einem Säugetier durch orale Verabreichung.

31. Pharmazeutische Zusammensetzung oder Kit-of-parts zur Verminderung der Absorption von Fett der täglichen Nahrung bei einem Säugetier durch orale Verabreichung an das Säugetier, wobei die Zusammensetzung eine therapeutische Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren in Kombination mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren umfasst.

32. Verwendung einer therapeutischen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Steatorrhoe durch orale Verabreichung.

33. Verwendung einer wirksamen Menge von einem oder mehreren fettbindenden Polymeren bei der Herstellung eines Medikaments zur gleichzeitigen oder aufeinanderfolgenden Verabreichung mit einem oder mehreren Lipaseinhibitoren zur Behandlung von Hypertriglyceridaemie bei einem Säugetier durch orale Verabreichung.

34. Zusammensetzung oder Kit-of-parts nach Anspruch 31 oder Verwendung nach einem der Ansprüche 30, 32 oder 33, wobei das fettbindende Polymer ein synthetisches Polymer ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen