

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

C08F 8/02

A61K 31/785



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95193521.6

[45] 授权公告日 2004 年 5 月 19 日

[11] 授权公告号 CN 1150217C

[22] 申请日 1995.6.5 [21] 申请号 95193521.6

[30] 优先权

[32] 1994.6.10 [33] US [31] 08/258,431

[86] 国际申请 PCT/US1995/007181 1995.6.5

[87] 国际公布 WO95/034585 英 1995.12.21

[85] 进入国家阶段日期 1996.12.10

[71] 专利权人 基酶有限公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 W·哈瑞·曼德维里, III

斯蒂芬·兰德尔·霍穆斯-法利

审查员 徐 健

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

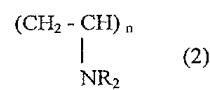
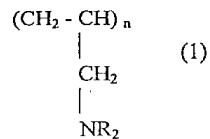
代理人 程伟

权利要求书 13 页 说明书 23 页

[54] 发明名称 一种交联聚合物及其应用

[57] 摘要

一种从病人体内除去胆汁盐的方法，包括给病人服用治疗有效量的以下物质：a)一个或多个高交联聚合物，其特征是重复单元选自本质上含有(1)、(2)、(3)：(NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>，(4)：(NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CHOH-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>及其盐和共聚物，其中n是整数，且每个R独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基；和b)至少一个烷基化试剂的反应产物。反应产物的特征在于：(i)在所述重复单元中至少有一些氮原子未与所述烷基化试剂反应；(ii)重复单元中有不超过10mol%的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元；(iii)反应产物无毒并且一旦食入便是稳定的。



I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种交联聚合物在制备从患者身上去除胆汁盐的药物中的应用：

a) 一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，其特征为重复单元选自含有



和  $(\text{NR}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NR}-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}_2)_n$  (4)

其中 n 是正整数并且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基；和

- b) 至少一个烷基化试剂，所述反应产物的特征在于：
  - (i) 在重复单元中至少有一些氮原子未与所述的烷基化试剂反应；
  - (ii) 在重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元；以及
  - (iii) 借助多功能交联剂将所述聚合物交联，所述交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 1-10%。

2. 一种如权利要求 1 所述的交联聚合物在制备从患者身上去除胆汁盐的药物中的应用，其中：

b) 至少一个提供疏水基的烷基化试剂，所述反应产物的特征在于：

- (i) 在重复单元中至少有一些氮原子未与所述的烷基化试剂反应；以及
- (ii) 在重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

3. 一种交联聚合物在制备从患者身上去除胆汁盐的药物中的应用：

a) 一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，其特征在于重复单元选自以下基团：



其中 n 是正整数并且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基；以及

b) 至少一个带有 RX 式的烷基化试剂，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基且 X 包括一个或多个亲电离去基团，所述反应产物的特征在于：

- (i) 在重复单元中至少有一些氮原子未与所述的烷基化试剂反应；以及
- (ii) 在重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

#### 4. 一种烷基化交联聚合物，含有下列物质的反应产物：

a) 一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，具有选自下式的重复单元：



和 (NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CHOH-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (3)

其中 n 是正整数且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，以及

b) 至少一个烷基化试剂，

所述反应产物的特征在于：

- (i) 所述重复单元中至少有一些氮原子未与烷基化试剂反应；  
和
- (ii) 所述重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

5. 一种如权利要求 4 所述的烷基化交联聚合物含有下列物质的反应产物，其中：

a)一个或多个交联聚合物其特征为具有下式的重复单元



其中 n 是整数且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，和其盐或其共聚物。

6. 根据权利要求 4 所述的聚合物，其中所述的聚合物是通过多功能交联剂交联的，所述交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 0.5 – 25% 重量。
7. 根据权利要求 5 所述的聚合物，其中所述的聚合物是通过多功能交联剂交联的，所述交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 0.5 – 25% 重量。
8. 根据权利要求 4 所述的聚合物，其中所述的交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 2.5 – 20 % 重量。
9. 根据权利要求 5 所述的聚合物，其中所述的交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 2.5 – 20 % 重量。
10. 根据权利要求 4 所述的聚合物，其中所述的交联剂含有表氯醇。
11. 根据权利要求 5 所述的聚合物，其中所述的交联剂含有表氯醇。

12. 根据权利要求 4 所述的聚合物，其中每个步骤中的 R 均为 H。
13. 根据权利要求 4 至 12 中的任何一个权利要求所述的聚合物，其中所述的烷基化试剂为式 RX，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵，或 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基酰胺基且 X 包含一个或多个亲电离去基团。
14. 根据权利要求 9 所述的聚合物，其中所述的 X 是卤代基，环氧基，甲苯磺酸盐或甲磺酸盐基团。
15. 根据权利要求 4、5 或 11 所述的聚合物，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式 RX，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基且 X 包含一个或多个亲电离去基团，另一个烷基化试剂为式 R'X，其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基且 X 包含一个或多个亲电离去基团。
16. 根据权利要求 15 所述的聚合物，其中所述的一个烷基化试剂是烷基卤且另一个烷基化试剂是烷基卤化铵盐。
17. 根据权利要求 16 所述的聚合物，其中所述的烷基卤是 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤且所述的烷基卤化铵盐是 C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> 烷基卤化铵盐。
18. 根据权利要求 17 所述的聚合物，其中所述的烷基卤是 C<sub>10</sub> 烷基卤且所述的烷基卤化铵盐是 C<sub>6</sub> 烷基卤化铵盐。
19. 根据权利要求 4、5 或 12 所述的聚合物，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式 RX，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基且 X 包含一个或多个亲电离去基团，另一个烷基化试剂为式 R'X，其 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基且 X 包含一个或多个亲电离去基团。

**20.** 根据权利要求 58 所述的聚合物，其中所述的一个烷基化试剂是烷基卤且另一个所述的烷基化试剂为羟烷基卤。

**21.** 根据权利要求 4、5 或 12 所述的聚合物，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中所述的一个烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 二卤代烷且另一个所述的烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵盐。

**22.** 一种烷基化交联聚合物，含有下列物质的反应产物：

a)一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，其特征在于具有选自下式的重复单元：



和 (NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CHOH-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> (4)

其中 n 是正整数且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，以及

b)至少一个烷基化试剂，所述反应产物的特征在于：

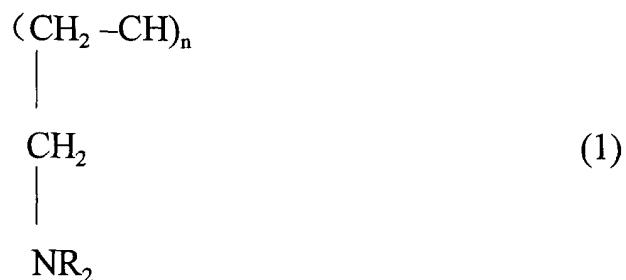
- (i) 所述重复单元中至少有一些氮原子未与烷基化试剂反应；以及
- (ii) 所述重复单元中最多有 10mol % 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元；以及
- (iii) 借助多功能交联剂将所述聚合物交联，所述交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 1-10%。

23. 一种如权利要求 22 的烷基化交联聚合物，含有下列物质的反应产物，其中：

- b) 至少一个提供疏水基的烷基化试剂，所述反应产物的特征在于：
- (i) 所述重复单元中至少有一些氮原子未与烷基化试剂反应；以及
  - (ii) 所述重复单元中最多有 10mol % 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

24. 一种烷基化交联聚合物，含有下列物质的反应产物：

- a) 一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，其特征在于具有选自下式的重复单元：



和  $(\text{NR-CH}_2\text{CH}_2-\text{NR-CH}_2\text{CH}_2-\text{NR-CH}_2\text{CHOH-CH}_2)_n$  (4)

其中 n 是正整数且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基，以及

- b) 至少一个带有 RX 式的烷基化试剂，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基且 X 包括一个或多个亲电离去基团，所述反应产物的特征在于：

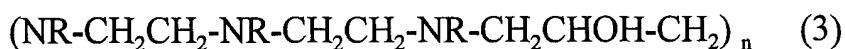
- (i) 所述重复单元中至少有一些氮原子未与烷基化试剂反应；以及
- (ii) 所述重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

**25** 一种交联聚合物在制备从患者身上去除胆汁盐的药物中的应用：

a)一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，含有选自以下基团的重复单元



和



其中 n 是正整数并且每个 R 独立地为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基；和

b)至少一个烷基化试剂，

所述反应产物的特征在于：

- (i) 在重复单元中至少有一些氮原子未与所述的烷基化试剂反应；和
- (ii) 所述重复单元中最多有 10mol% 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元。

26. 根据权利要求 25 所述的应用，其中所述的聚合物是通过多功能交联剂交联的，所述的交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 0.5 - 25 % 重量。
27. 根据权利要求 26 所述的应用，其中所述的交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 2.5 - 20% 重量。
28. 根据权利要求 26 所述的应用，其中交联剂含有表氯醇。
29. 根据权利要求 25 的任何一项权利要求所述的应用，其中各步骤中的 R 均为 H。
30. 根据权利要求 25 至 29 中的任何一项权利要求所述的应用，其中烷基化试剂为式 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵，或 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基酰胺基而 X 包括一个或多个亲电离去基团。
31. 根据权利要求 30 所述的应用，其中所述的 X 为卤代基，环氧基，甲苯磺酸基，或甲磺酸基。
32. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤。
33. 根据权利要求 32 所述的应用，其中所述的烷基卤化物是 C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> 烷基卤。
34. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 二卤代烷。
35. 根据权利要求 34 所述的应用，其中所述的二卤代烷是 1,10-二卤代癸烷。

36. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基卤。
37. 根据权利要求 36 所述的应用，其中所述的羟烷基卤化物是 11-卤代-1-十一烷醇。
38. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的芳烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤化铵盐。
39. 根据权利要求 38 所述的应用，其中所述的烷基卤化铵盐是 C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> 卤代烷基三甲基铵盐。
40. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基环氧铵盐。
41. 根据权利要求 40 所述的应用，其中所述的烷基环氧铵盐是（缩水甘油丙基）三甲基铵盐。
42. 根据权利要求 31 所述的应用，其中所述的烷基化试剂含有 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 环氧烷基酰胺。
43. 根据权利要求 32 所述的应用，其中所述的环氧烷基酰胺是选自 N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺, N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺, 及其混合物。
44. 根据权利要求 25 或 29 所述的应用，其中所述的聚合物至少与两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基而 X 包括一个或多个亲电离去基团，另一个烷基化试剂为式 R'X，其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基而 X 包括一个或多个亲电离去基团。

45. 根据权利要求 44 所述的应用，其中所述的一个烷基化试剂是烷基卤而另一个烷基化试剂是烷基卤化物铵盐。
46. 根据权利要求 45 所述的应用，其中所述的烷基卤是  $C_4-C_{20}$  烷基卤，而所述的烷基卤化物铵盐是  $C_4-C_{18}$  烷基卤化物铵盐。
47. 根据权利要求 46 所述的应用，其中所述的烷基卤是  $C_{10}$  烷基卤，而所述的烷基卤化物铵盐是  $C_6$  烷基卤化物铵盐。
48. 根据权利要求 25 或 29 所述的应用，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式  $RX$ ，其中  $R$  是  $C_1-C_{20}$  烷基而  $X$  包括一个或多个亲电离去基团，另一个烷基化试剂为式  $R'X$  且其中  $R'$  是  $C_1-C_{20}$  羟烷基而  $X$  包括一个或多个亲电离去基团。
49. 根据权利要求 48 所述的应用，其中所述的一个烷基化试剂是烷基卤且另一个烷基化试剂是羟烷基卤。
50. 根据权利要求 25 或 29 所述的应用，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂是  $C_1-C_{20}$  二卤代烷且另一个烷基化试剂是  $C_1-C_{20}$  烷基铵盐。

51. 一种如权利要求 25 所述的交联聚合物在制备从患者身上去除胆汁盐的药物中的应用，其中：
- a)一个或多个交联聚合物、或其盐、或其共聚物，具有下式的重复单元



其中 n 是正整数且每个 R 独立地是 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基。

52. 根据权利要求 51 所述的应用，其中所述的聚合物是通过多功能交联剂交联的，所述交联剂的存在量为单体和交联剂总重量的 0.5 - 25 % 重量。
53. 根据权利要求 52 所述的应用，其中所述的交联剂的存在量是单体和交联剂总重量的 2.5 - 20% 重量。
54. 根据权利要求 52 所述的应用，其中所述的交联剂含有表氯醇。
55. 根据权利要求 51 所述的应用，其中所述的烷基化试剂为式 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>羟烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基铵，或 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>烷基酰胺基且 X 包括一个或多个亲电离去基团。
56. 根据权利要求 55 所述的应用，其中所述的 X 是卤代基，环氧基，甲苯磺酸盐，或甲磺酸盐基团。

57. 根据权利要求 51 所述的应用，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基而 X 包括一个或多个亲电离去基团，另一个烷基化试剂为式 R'X 且其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基而 X 包括一个或多个亲电离去基团。
58. 根据权利要求 57 所述的应用，其中所述的烷基化试剂是烷基卤且另一个烷基化试剂是烷基卤化铵盐。
59. 根据权利要求 58 所述的应用，其中所述的烷基卤是 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤，且所述的烷基卤化铵盐是 C<sub>4</sub>-C<sub>18</sub> 烷基卤化铵盐。
60. 根据权利要求 59 所述的应用，其中所述的烷基卤是 C<sub>10</sub> 烷基卤且所述的烷基卤化铵盐是 C<sub>6</sub> 烷基卤化铵盐。
61. 根据权利要求 51 所述的应用，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂为式 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基而 X 包括一个或多个亲电离去基团，而另一个烷基化试剂为式 R'X，其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基且 X 包括一个或多个亲电离去基团。
62. 根据权利要求 61 所述的应用，其中所述的一个烷基化试剂是烷基卤且另一个烷基化试剂是羟烷基卤。
63. 根据权利要求 51 所述的应用，其中所述的聚合物与至少两个烷基化试剂反应，其中一个烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 二卤代烷且另一个烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵盐。

## 一种交联聚合物及其应用

### 本发明的背景技术

本发明涉及从病人体内除去胆汁盐。

胆汁酸的盐类作为清除剂溶解并随后辅助消化饮食中的脂肪。胆汁酸是胆汁盐的前体，是由胆固醇衍生的。在消化中，胆汁酸可以在空肠中被主动吸收，或对于偶合的初级胆汁酸，可以在回肠中通过主动转运而再吸收。未通过主动转运而再吸收的胆汁酸在远回肠和大肠中经细菌作用而去偶合和脱羟基。

胆汁酸从肠中的再吸收保存了血流中的脂蛋白胆固醇。相反，血中胆固醇水平可以通过减少胆汁酸的再吸收而降低。

一种减少再吸收胆汁酸数量的方法是口服螯合胆汁酸而自身并不被吸收的化合物。螯合的胆汁酸随后被细菌作用降解或被排出。

很多胆汁酸螯合剂，与亲水性胆汁酸的结合比与偶合的初级胆汁酸（如偶合的胆汁和鹅胆酸）的结合更快。而且，回肠中的主动转运使得相当数量的螯合的偶合初级胆汁酸被解吸并进入游离胆汁酸池而被再吸收。此外，可安全地摄入的螯合剂量是有限的。结果，使用螯合剂降低血中胆固醇水平的效力也是有限的。

在病人体中螯合和清除胆汁盐（如，胆酸盐，甘胆酸盐，甘鹅胆酸盐，牛磺胆酸盐，和脱氧胆酸盐）可用于降低病人的胆固醇水平。由于

胆汁盐的生物前体是胆固醇，则在胆固醇代谢为胆汁盐的同时就伴随有病人的胆固醇的被降低。

当摄入胆甾酰胺，一种聚苯乙烯/二乙烯基苯铵离子交换树脂时，则通过消化道消除胆汁盐。这种树脂口感差，又是砂粒质的并可引起便秘。

5 急需的是（全部地或部分地）克服这些缺点和/或具有改进的胆汁盐螯合特性的树脂。

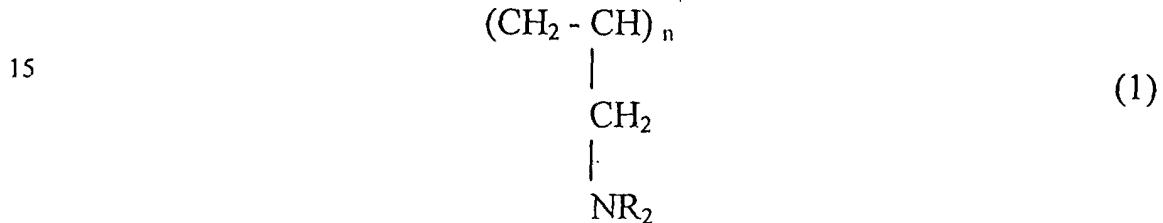
### 本发明的目的

本发明涉及发现一类新的离子交换树脂，该树脂具有改进的胆汁盐螯合特性和较少或没有砂粒质，因此改进了组合物的口味。

10 该树脂含有交联聚胺，其特征为一个或多个亲水取代基，及可选择地有一个或多个含季铵的取代基。

总体而言，本发明涉及树脂及其从病人体内清除胆汁盐的用途，包括给病人服用治疗有效量的下列物质：

(a)一个或多个交联聚合物，其特征为具有下列重复单元：



其中 n 是整数，且每个 R 独立地为 H 或取代或未取代的烷基(如 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 烷基)，及其盐和共聚物，与

- 5 b) 至少一个烷基化试剂的反应产物，该反应产物的特征在于：(i)所述重复单元中至少有一些氮原子未与烷基化试剂反应；(ii)所述重复单元中最多有 10 mol % 的氮原子与烷基化试剂反应而形成季铵单元；和(iii)反应产物优选无毒和一旦摄入则是稳定的。

合适的取代基包括季铵，胺，烷基胺，二烷基胺，羟基，烷氧基，卤原子，甲酰胺，磺酰胺和羧酸酯。

10 在优选的方法中，反应产物化合物(a)的聚胺是通过多功能交联剂交联的，交联剂的用量是总重量或单体加交联剂重量的 0.5 - 25%，更优选 2.5 - 20% (最优选 1 - 10 %) 重量。优选的交联剂是表氯醇，因其易得且价廉。表氯醇还有分子量低和高亲水性的优点，可增加聚胺的水膨胀性和胶体特性。

本发明也涉及基于上述反应产物的组合物。

15 本发明提供从病人体内清除胆汁盐的有效治疗方法（因此而降低病人胆固醇水平）。组合物是无毒的并且当食入治疗有效量时是稳定的。

从下面对优选方案的叙述和权利要求书中可以明显地看出本发明的其它特性和优点。

## 本发明的技术方案

### 20 组合物

优选的反应产物是包括一个或多个具有本发明概述中提出的分子式的交联聚合物，及一个或多个烷基化试剂的产物。聚合物是交联的。交

联水平使聚合物是完全不溶的，因此而限制烷基化产物仅在肠道有活性。因此，组合物的活性是非全身性的并且降低了在病人体内的副作用。

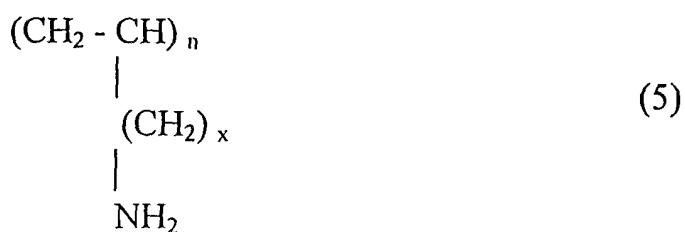
“无毒的”是指当食入治疗有效量的组合物时既没有有害的反应产物也没有有害的离子通过离子交换而释放至人体内。交联聚合物使聚合物基本上不被吸收。当聚合物以其盐被服用时，优选的阳离子性平衡离子能降低在病人体内的不利影响，特别是下面所述的。

“稳定的”是指当摄入治疗有效量的反应产物时，该产物在体内既不溶解也不降解形成潜在的有害副产物，并且基本上保持完整以转运物质至体外。

10 “盐”是重复单元中的氨基被质子化而产生带正电荷的氮原子并与带负电荷的平衡离子相联。

“烷基化试剂”是与交联聚合物反应，产生一个与聚合物中一个或多个氮原子共价键合的烷基或其衍生物（如，取代烷基，例如芳烷基，羟烷基，烷基铵盐，烷基酰胺，或其混合物）的反应剂。

15 优选的聚合物的实例具有的特征为下式的重复单元



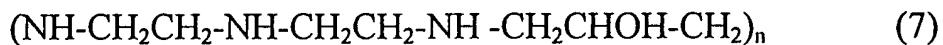
或其盐或其共聚物，其中 X 是 0 或 1 - 4 的整数。

优选的聚合物的第二个实例具有的特征为下式的重复单元：



20 或其盐或其共聚物。

优选的聚合物的第三个实例具有的特征为下式的重复单元：



或其盐或其共聚物。

聚合物优选在烷基化之前先交联。合适的交联剂实例包括丙烯酰氯，表氯醇，丁二醇二环氧甘油醚，乙二醇二环氧甘油醚，琥珀酸二甲酯。交联剂的用量一般为交联剂和单体总重量的 0.5 - 25%重量，优选 5 2.5 - 20%重量，或 1 - 10 %重量。

通常，与胺聚合物反应的交联的用量要足以产生 0.5%至 20%的胺。在优选方案中，大约有 0.5%至 6%的氨基与交联剂反应。

10 聚合物的交联可以通过聚合物与适宜的交联剂在碱性水溶液中于大约 25 °C 反应约 18 小时以至形成胶体来完成。然后将胶体与水混合并掺合形成粒状的固体。将粒状固体用水洗涤然后在适宜的条件下干燥，如在大约 50 °C 的温度下保持约 18 小时。

15 烷基化包括聚合物上的氮原子与烷基化试剂（其也许含有另外的氮原子，如以酰胺基或铵基形式存在）之间的反应。此外，与烷基化试剂反应的氮原子抵抗多次烷基化且不形成季铵离子，这样，在烷基化反应之后最多不超过 10mol % 的氮原子形成了季铵离子。

优选的烷基化试剂为式 RX，其中，R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基（优选 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub>），C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基（优选 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基），C<sub>7</sub>-C<sub>20</sub> 芳烷基，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵（优选 20 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵），或 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基酰胺（优选 C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> 烷基酰胺）基，且 X 包括一个或多个亲电离去基团。“亲电离去基团”是指在烷基化反应中被交联聚合物中的氮原子置换的基团。优选的离去基实例包括卤化物，环氧，甲苯磺酸盐，和甲磺酸盐基。对于如环氧基，烷基化反应使三元氧环开环。

烷基化试剂的优选实例包括 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤（如卤代正丁基，卤代正己基，卤代正辛基，卤代正癸基，卤代正十二烷基，卤代十四烷基，卤代十八烷基，和它们的混合物）； C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 二卤代烷（如， 1,10-二卤代癸烷）； C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基卤（如， 11-卤代-1-十一烷醇）； C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 芳烷基卤（如 5 卤化苄）； C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基卤化铵盐（如（4-卤代丁基）三甲铵盐，（6-卤代己基）三甲铵盐，（8-卤代辛基）三甲铵盐，（10-卤代癸基）三甲铵盐，（12-卤代十二烷基）三甲铵盐和它们的混合物）； C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基环氧铵盐（如缩水甘油丙基）-三甲铵盐）； 和 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 环氧烷基酰胺（如 N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺， N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺，和它们的混合物）。

10 特别优选的是聚合物与至少两个烷基化试剂反应，烷基化试剂可同时加入或先后加放到聚合物中。在优选的实例中，一个烷基化试剂是 RX 且其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基而 X 包括一个或多个亲电离去基（如烷基卤），另一个烷基化试剂为式 R'X，其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵基且 X 则包括一个或多个亲电离去基（如卤代烷基铵盐）。

15 在另一个优选实例中，一个烷基化试剂是式 RX，其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基，且 X 包括一个或多个亲电离去基（如烷基卤化物），而另一个烷基化试剂为式 R'X，其中 R' 是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 羟烷基且 X 包括一个或多个亲电离去基（如羟基卤代烷）。

20 在另一个优选实例中，一个烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 二卤代烷且另一个烷基化试剂是 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基铵盐。

反应产物可以带正电荷，也可以在食入后在生理 pH 值下充电。在后一种情况下，带电离子在消化时也可以捕获与胆汁盐交换的负电荷的平衡离子。对于已带正电荷的反应产物，反应产物可以接受一个或多个可交换的平衡离子。适宜的平衡离子实例包括 Cl<sup>-</sup>， Br<sup>-</sup>， CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>， 25 HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>， SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>， HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>， CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>， 乙酸盐， 乳酸盐， 琥珀酸盐， 丙酸盐， 丁

酸盐，抗坏血酸盐，柠檬酸盐，马来酸盐，叶酸盐，氨基酸衍生物，核苷酸，类脂，及磷脂。平衡离子可以相同，也可以互不相同。例如，反应产物可以含有两种不同类型的平衡离子，两者均可以与被除去的胆汁盐交换。可以同时服用各自具有不同的与原有电荷相对应的平衡离子的  
5 一种以上的反应产物。

烷基化试剂可以以摩尔比为 0.05 : 1 至 4 : 1 的比率加入到交联聚合物中，优选的烷基化试剂可以提供疏水基和亲水基。

10 胺聚合物通常是在有机溶剂中将聚合物与烷基化试剂混合而烷基化的。第一个与聚合物混合的烷基化试剂的用量通常要足以使胺聚合物上 5% 到 75% 的可供反应的氨基与第一个烷基化试剂反应。第二个与胺聚合物和溶液混合的烷基化试剂的用量一般要足以引起胺聚合物上 5% 到 75% 的可供反应的氨基与第二个烷基化试剂反应。适宜的有机溶剂包括甲醇，乙醇，异丙醇，乙腈，DMF 和 DMSO。优选的有机溶剂是甲醇。

15 在另一个方案中，将反应混合物在约 65 °C 搅拌加热约 40 分钟。通常，在反应过程中连续加入氢氧化钠水溶液。优选地在 65 °C 的反应时间为约 18 小时，然后在约 4 小时内逐渐冷却至室温约 25 °C。然后将所得反应产物过滤，再悬浮于甲醇中，再过滤，然后用适宜的水溶液洗涤，例如用二摩尔氯化钠，然后再用去离子水洗涤。将所得固体产品在适宜的条件下干燥，如在约 60 °C 的风干炉中干燥。随后可对得到的干燥固体  
20 进行加工。优选地，固体被碾磨并通过 80 目的筛子。

在本发明特别优选的方案中，胺聚合物是交联的聚（烯丙胺），其中第一取代基包括一个疏水的癸基部分，第二个胺取代基包括一个己基三甲铵。而且，更特别的优选交联聚（烯丙胺）是通过表氯醇交联的，且表氯醇的用量是可供与表氯醇反应的胺的大约 2% 到 6%。

25 本发明将通过实施例更具体地描述。

## 本发明的最佳实施例

### A. 聚合物的制备

#### 实施例 1. 聚(乙烯胺)的制备

第一步包括亚乙基双乙酰胺的制备。将乙酰胺 (118g)，乙醛 (44.06g)，乙酸铜 (0.2g) 和水 (300mL) 置于 1 L 装有冷凝器、温度计，和机械搅拌器的三颈瓶中。然后加入浓盐酸 (34mL) 并在搅拌下在 45 – 50 °C 加热 24 小时。真空除去水得到残余物，其再经冷却至 5 °C 形成晶体。加入丙酮 (200mL) 并搅拌数分钟，过滤除去固体并将其丢弃。将丙酮冷却至 0 °C 并滤出固体。将固体用 500mL 丙酮洗涤并风干 18 小时得到 31.5g 亚乙基双乙酰胺。

下一步包括从亚乙基双乙酰胺制备乙烯基乙酰胺。将亚乙基双乙酰胺 (31.05g)，碳酸钙 (2g) 和硅藻土 541 (2g) 置于 500mL 装有温度计，机械搅拌器和顶端蒸馏加热的 Vigroux 柱的三颈瓶中。将混合物在 24mmHg 的真空中将容器加热至 180 – 225 °C 蒸馏，只收集除含有产品之外还含有大量乙酰胺的单馏份 (10.8g) (用 NMR 确定)。将固体产物溶于异丙醇 (30mL) 中以形成用于聚合的乙烯基乙酰胺溶液粗品。

将乙烯基乙酰胺溶液粗品 (15mL)，二乙烯基苯 (1g，技术级，55% 纯，异构体混合物)，和 AIBN (0.3g) 混合并在氮气中加热回流 90 分钟，形成固体沉淀。将溶液冷却，加入异丙醇 (50mL)，离心收集固体。将固体用异丙醇洗涤两次，再用水洗一次，在真空炉中干燥得到 0.8g 聚(乙烯基乙酰胺)，用于制备下面的聚(乙烯胺)。

将聚(乙烯基乙酰胺) (0.79g) 置于含水 (25mL) 和浓盐酸 (25mL) 的 100mL 单颈烧瓶中。将混合物回流 5 天，然后滤出固体，用水洗涤一次，用异丙醇洗涤两次，在真空炉中干燥得到 0.77g 产品。红

外光谱显示有大量酰胺 ( $1656\text{cm}^{-1}$ ) 未反应, 而且没有多少胺 ( $1606\text{cm}^{-1}$ ) 形成。将该反应产物 (~0.84g) 悬浮于 NaOH (46g) 和水 (46g) 中, 并加热煮沸 (~140 °C)。由于起泡而将温度降低并使其在~100 °C保持 2 小时。加入 (100mL) 水并过滤收集固体。用水洗涤一次后将固体悬浮于水 (500mL) 中, 用乙酸调 pH 至 5。再滤出固体, 用水洗涤, 然后用异丙醇洗涤, 在真空炉中干燥得到 0.51g 产品。红外光谱表明形成了大量的胺。

### 实施例 2. 聚(哌嗪)的制备

将聚哌嗪 (120g 50 % 水溶液; Scientific Polymer Products) 溶于水 (250mL) 中。滴加表氯醇 (22.1mL)。将溶液在 60 °C 加热 4 小时, 然后胶体化。移出胶体, 再与水 (1.5L) 混合并且滤出固体, 用水 (3L) 洗三次, 再用异丙醇 (3L) 洗两次, 将所得胶体在真空炉中干燥得到 81.2g 标题聚合物。

### 实施例 3. 聚(烯丙胺)盐酸化物的制备

在 2 升, 装有 (1) 顶端有氮气入口的冷凝器, (2) 温度计, 和 (3) 机械搅拌器的水套反应釜中加入浓盐酸 (360mL)。用反应釜套中的循环水 (水温 0 °C) 将酸冷却至 5 °C。在保持反应温度 5 – 10 °C 时搅拌下滴加烯丙胺 (328.5mL, 250g)。滴加完成后, 将反应混合物移入 3 升单颈瓶中, 用旋转真空蒸发器在 60 °C 除去 206g 液体。加入水 (20mL) 之后再将液体移回反应釜中。将偶氮双(脒基丙烷)二盐酸化物 (0.5g) 的 11 mL 水的悬浮液加入其中。将所得反应混合物在氮气中搅拌下在 50 °C 加热 24 小时。再加入偶氮双(脒基丙烷)二盐酸化物 (5mL) 的 11mL 水悬浮液, 继续加热搅拌 44 小时。

反应完后, 在反应混合物中加入蒸馏水 (100mL) 并在搅拌下将液体混合物冷却。移出混合物并将其置于 2 升分料漏斗中, 搅拌下滴加至

甲醇溶液（4L）中，以形成固体。滤出固体，再将其悬浮于甲醇（4L）中，搅拌1小时，过滤并收集。重复进行甲醇洗涤一次并将固体在真空炉中干燥，得到215.1g聚（烯丙胺）盐酸化物，为白色颗粒。

#### 实施例4. 用表氯醇交联的聚（烯丙胺）盐酸化物的制备

5 在5加仑容器中加入实施例3中制备的聚（烯丙胺）盐酸化物（1kg）和水（4L）。将混合物搅拌直至盐酸化物溶解，并加固体NaOH（284g）调pH值。将所得溶液冷却至室温，搅拌下将表氯醇交联剂（50mL）一次加入其中，将所得混合物温和搅拌直至胶化（约35分钟）。在室温下进行18小时的交联反应，然后将聚合物胶移出并分次装入到混合器中，  
10 共用去10L水。每一次均温和地混合约3分钟以形成粗颗粒，然后搅拌1小时并过滤收集（固体）。将固体三次悬浮于水中（10L，15L，20L）洗涤，将每一悬浮液搅拌1小时，每次均过滤收集固体。将所得固体再悬浮于异丙醇（17L）中洗涤一次搅拌混合物1小时，然后过滤收集固体，再将固体在真空炉中于50℃干燥18小时得到约677g粒状交联聚合  
15 物，为脆性的白色固体。

#### 实施例5. 用丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）盐酸化物的制备

在5加仑的塑料桶中加入实施例3中制备的聚（烯丙胺）盐酸化物（500g）和水（2L）。将混合物搅拌至盐酸化物溶解并加固体NaOH（134.6g）调pH至10。将所得溶液在桶中冷却至室温，然后搅拌下将  
20 1,4-丁二醇二环氧甘油醚交联剂（65mL）一次加入其中。将所得混合物温和搅拌直至胶化（约6分钟）。再于室温下进行反应18小时，然后移出胶体并在真空炉中干燥24小时。将干燥固体碾碎并在-30目的筛子上过筛，然后将其悬浮于6加仑水中并搅拌1小时。滤出固体并重复洗涤过程两次。将所得固体在空气中干燥48小时，接着在50℃的真空炉中  
25 干燥24小时，得到415g的交联聚合物，为白色固体。

### 实施例6. 用乙二醇二环氧甘油醚交联的聚(烯丙胺)

将实施例3中制备的聚(烯丙胺)盐酸化物(10g)和水(40mL)加入100mL烧杯中。混合物搅拌直至盐酸化物溶解并加固体NaOH调pH至10。将所得溶液在烧杯中冷却至室温，然后在搅拌下将1,2-乙二醇二环氧甘油醚交联剂(2.0mL)一次加入其中。将所得混合物温和搅拌直至胶化(约4分钟)。再于室温下进行18小时的交联反应之后，取出聚合物胶体并使其与500mL甲醇混合。滤出固体并将其悬浮于水中(500mL)。搅拌1小时后，滤出固体并重复洗涤过程。将所得固体再用异丙醇(400mL)洗涤两次，然后于50℃真空炉中干燥24小时，得到8.7g交联聚合物，为白色固体。

### 实施例7. 用琥珀酸二甲酯交联的聚(烯丙胺)的制备

将实施例3中制备的聚(烯丙胺)盐酸化物(10g)、甲醇(100mL)和三乙胺(10mL)加入500mL的圆底烧瓶中。搅拌下将琥珀酸二甲酯(1mL)交联剂加入该混合物中。将溶液加热至回流并搅拌30分钟后停止。18小时后，将溶液冷至室温，将固体滤出并与400mL异丙醇混合。滤出固体并将其悬浮于水(1L)中。搅拌1小时后，滤出固体并重复洗涤过程两次。再将固体用异丙醇(800mL)洗涤一次并于50℃真空炉干燥24小时，得到5.9g交联聚合物，为白色固体。

### 实施例8. 用丙烯酰氯交联的聚(哌嗪)的制备

在装有机械搅拌器、温度计、和加料漏斗的5L三颈瓶中加入聚(哌嗪)(510g 50%水溶液，相当于255g干聚合物)和异丙醇(2.5L)。在保持低于29℃的温度下于35分钟内通过加料漏斗滴加丙烯酰氯交联剂(50g)。将溶液在搅拌下于60℃加热18小时，然后将溶液冷却并立刻滤出固体。将固体通过悬浮于水中(2加仑)洗涤三次，每次搅拌1小时，过滤收取固体。然后，将固体悬浮于甲醇(2加仑)中搅拌30分钟洗涤

一次，过滤收集固体。最后，按实施例 7 中所述用异丙醇洗涤固体，并于 50 °C 真空炉中干燥 18 小时，得到 206g 交联聚合物，为淡橙色颗粒状固体。

实施例 9. 用 1-碘辛烷烷基化试剂对丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯  
5 丙胺）的烷基化

将实施例 5 中制备的丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）（5g）  
悬浮于甲醇（100mL）中，并加入氢氧化钠（0.2g）。搅拌 15 分钟后，  
加入 1-碘辛烷（1.92mL）并将混合物于 60 °C 搅拌 20 小时。然后将混合  
物冷却并滤出固体。然后，将固体悬浮于异丙醇（500mL）中洗涤，搅  
10 拌 1 小时后过滤收集固体。用氯化钠水溶液（500mL 1M 溶液）重复洗  
涤过程两次，用水（500mL）洗两次，异丙醇（500mL）洗一次，用于  
50 °C 真空炉中干燥 24 小时，得到 4.65g 烷基化产物。

用 2.88mL 1-碘辛烷重复上述操作得到 4.68g 烷基化产品。

实施例 10. 1-碘辛烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

-15 按照实施例 9 的方法用 3.84mL 1-碘辛烷对实施例 4 中制备的表氯醇  
交联的聚（烯丙胺）（5g）进行烷基化。得到 5.94g 烷基化产品。

实施例 11. 1-碘代十八烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷  
基化。

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（10g）悬浮于甲  
20 醇（100 mL）中，再加入氢氧化钠（0.2g）。搅拌 15 分钟后，加入 1-  
碘代十八烷（8.1g）并将混合物在 60 °C 搅拌 20 小时。然后将混合物冷  
却并滤出固体。然后将固体悬浮于异丙醇（500mL）中洗涤，然后搅拌  
1 小时并过滤收集固体。用氯化钠水溶液（500mL 1M 溶液）重复洗涤过

程两次，用水（500mL）洗两次，用异丙醇（500mL）洗一次后，于50℃真空炉干燥24小时得到9.6g烷基化产品。

实施例12. 用1-碘代十二烷对丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）的烷基化

5 将实施例5制备的丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）（5g）按照实施例11所述的方法用2.47mL1-碘代十二烷进行烷基化。得到4.7g烷基化产品。

实施例13. 用苄基溴烷基化试剂对丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）的烷基化

10 用2.42mL苄基溴按照实施例11的方法对实施例5中制备的丁二醇二环氧甘油醚交联的聚（烯丙胺）（5g）进行烷基化。得到6.4g烷基化产品。

实施例14. 用苄基溴烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙醇）的烷基化

15 1.21mL苄基溴按照实施例11中的方法对实施例4中制备的表氯醇交联的聚（烯丙醇）（5g）进行烷基化。得到6.6g烷基化产品

实施例15. 用1-碘代癸烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

20 用7.15g1-碘代癸烷和2.1gNaOH按照实施例11的方法对实施例4中制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（20g）进行烷基化。得到20.67g烷基化产品。

### 实施例 16. 用 1-碘代丁烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

用 22.03g 1-碘代丁烷和 8.0g NaOH 按照实施例 11 的方法对实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（20g）进行烷基化，得到 24.0g 烷基化产物。  
5

用 29.44g 和 14.72g 1-碘代丁烷进行上述反应分别得到 17.0g 和 21.0g 烷基化产物。

### 实施例 17. 用 1-碘代十四烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

10 用 2.1mL 1-碘代十四烷按照实施例 11 的方法对实施例 4 制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（5g）进行烷基化。得到 5.2g 烷基化产品。

用 6.4mL 1-碘代十四烷重复上述反应得到 7.15g 烷基化产品。

### 实施例 18. 用 1-碘代辛烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

15 用 1.92mL 1-碘代辛烷按照实施例 11 的方法对实施例 8 制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（5g）进行烷基化。得到 5.0g 烷基化产品。

### 实施例 19. 用 1-碘代辛烷烷基化试剂对表氯醇和二亚乙基三胺共聚物的烷基化

20 用 1.92mL 1-碘代辛烷按照实施例 11 的方法对二亚乙基三胺和表氯醇共聚物（10g）进行烷基化。得到 5.3g 烷基化产品。

实施例 20. 用 1-碘代十二烷和氯化缩水甘油丙基三甲铵烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

用 23.66g 1-碘代十二烷， 6.4g 氢氧化钠和 500mL 甲醇按照实施例 11 的方法对实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（20g）进行烷基化。然后将 24g 烷基化产物与 50g 90% 的氯化缩水甘油丙基三甲铵甲醇溶液（1L）反应。将混合物回流搅拌 24 小时，然后将其冷却至室温继续用水洗涤（每次用 2.5 升，共洗三次）。真空干燥得到 22.4g 二烷基化产物。

分别用 1-碘代癸烷和 1-碘代十八烷代替 1-碘代十二烷用相同方法制备二烷基化产物，接着再用氯化缩水甘油丙基三甲铵烷基化。

实施例 21. 用氯化缩水甘油丙基三甲铵烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化

将实施例 4 制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（5g）与 11.63g 90% 的氯化缩水甘油丙基三甲铵（1 摩尔当量）的甲醇（100 mL）溶液反应。将混合物于 60 °C 搅拌 20 小时，然后将其冷却至室温，接着依次用水（每次用 400mL，洗三次）和异丙醇（用 400 mL 一次）洗涤。真空干燥得到 6.93g 烷基化产品。

分别用 50%，200% 和 300% 摩尔当量的 90% 氯化缩水甘油丙基三甲铵用相同方法制备烷基化产物。

20 实施例 22. 用溴化（10-溴代癸基）三甲铵烷基化试剂对表氯醇交联的聚（烯丙胺）的烷基化。

第一步是下面溴化（10-溴代癸基）三甲铵的制备。

在 5 升装有冷凝器 (-5 °C) 的三颈圆底烧瓶中将 1,10-二溴代癸烷 (200g) 溶解在甲醇 (3L) 中。在该混合物中加入三乙胺水溶液 (176mL 24% w/w 水溶液)。将混合物在室温下搅拌 4 小时，然后再加热回流 18 小时。加热结束后，将烧瓶冷却至 50 °C 并真空除去溶剂，留下固体物质。  
5 加入丙酮 (300mL) 并将混合物在 40 °C 搅拌 1 小时。将固体滤出，重悬浮在丙酮 (1L) 中，并搅拌 90 分钟。

搅拌结束后，将固体滤出并丢弃，合并丙酮部分并于真空下蒸发至干。加入己烷 (约 1.5L) 并将混合物搅拌 1 小时，然后将固体滤出并在过滤漏斗上用新鲜己烷洗涤。将所得固体在 40 °C 溶解在异丙醇 (75mL) 中。  
10 加入乙酸乙酯 (1500 mL) 并将温度升至 50 °C 直至固体全溶。将烧瓶用毛巾包裹后置于冰箱中 24 小时，结果形成固体结晶。滤出晶体，并用冷乙酸乙酯洗涤，在 75 °C 的真空炉中干燥得到 100.9 g 溴化 (10-溴代癸基) 三甲铵，为白色晶体。

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚 (烯丙胺) (10g) 悬浮在甲醇 (300mL) 中。加入氢氧化钠 (3.3g)，加入混合物搅拌直至溶解。加入溴化 (10-溴代癸基) 三甲铵 (20.7g) 并将混合物回流搅拌 20 小时。将混合物冷却至室温，接着依次用甲醇 (每次用 1L，洗两次)，氯化钠 (每次用 1L 1M 溶液，洗两次)，水 (每次用 1L，洗三次)，和异丙醇 (1L 洗一次) 洗涤。真空干燥得到 14.3g 烷基化产物。  
15

20 实施例 23. 用溴化(10-溴代癸基)三甲铵和 1,10-二溴代癸烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚 (烯丙胺) 的烷基化

在装有冷凝器 (-5 °C) 的 5 升圆底烧瓶中将 1,10-二溴代癸烷 (200g) 溶于甲醇 (3L) 中。在该混合物中加入三甲胺水溶液 (220mL 24% 水溶液，w/w)。将混合物在室温搅拌 4 小时，然后将其加热至室温 24 小时。  
25 然后将烧瓶冷却至室温得到 3350 mL 澄清溶液。

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚(烯丙胺) (30g) 悬浮在澄清液(2L)中并搅拌 10 分钟。然后加入氢氧化钠 (20g) 并将混合物搅拌至溶解。然后将混合物回流并搅拌 24 小时，冷却至室温，滤出固体。依次用甲醇 (用 10L 洗一次)，氯化钠 (每次用 10L 1M 溶液，洗两次)，  
5 水 (每次用 10L，洗三次)，和异丙醇 (用 5L 洗一次) 洗涤。真空干燥得到 35.3g 二烷基化产物。

#### 实施例 24. 用溴化 (10-溴代癸基) 三甲铵和 1-溴代癸烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚(烯丙醇) 的烷基化

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚(烯丙醇) (10g) 悬浮于甲  
10 醇 (300mL) 中。加入氢氧化钠 (4.99g) 并将混合物搅拌直至溶解。  
将实施例 22 中制备的溴化 (10-溴代癸基) 三甲铵 (20.7g) 和 1-溴代癸  
烷加入并将混合物回流搅拌 20 小时。将混合物冷却至室温并依次用甲醇  
(每次用 1L 洗两次)，氯化钠 (每次用 1L 1M 溶液，洗两次)，水 (每  
次用 1L，洗三次)，和异丙醇 (用 1L 洗一次) 洗涤。真空干燥得到 10.8g  
15 二烷基化产物。

用不同量的 1-溴代癸烷按照相似方法制备二烷基化产物：(a) 3.19g 1-  
溴代癸烷和 4.14g 氢氧化钠得到 11.8g 二烷基化产物；(b) 38.4g 1-溴代癸  
烷和 6.96g 氢氧化钠得到 19.1g 二烷基化产物。

用下列烷基化试剂的混合物按照相似方法制备二烷基化产物： 1-溴  
20 壳代癸烷和溴化 (4-溴代丁基) 三甲铵； 1-溴代癸烷和溴化 (6-溴代己基)  
三甲铵； 1-溴代癸烷和溴化 (8-溴代辛基) 三甲铵； 1-溴代癸烷和溴化  
(2-溴代乙基) 三甲铵； 1-溴代癸烷和溴化 (3-溴代丙基) 三甲铵； 1-  
溴代己烷和溴化 (6-溴代己基) 三甲铵； 1-溴代十二烷和溴化 (12-溴代  
十二烷基) 三甲铵； 和 1-溴代辛烷和溴化 (6-溴代己基) 三甲铵。

**实施例 25. 用 11-溴代-1-十一烷醇烷基化试剂对表氯醇交联的聚(烯丙胺)的烷基化**

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚(烯丙胺) (5.35g) 悬浮于甲醇 (100mL) 中。加入氢氧化钠 (1.10g) 并将混合物搅拌直至溶解。  
 5 加入 11-溴代-1-十一烷醇 (5.0g) 并将混合物回流搅拌 20 小时，然后将其冷却至室温并依次用甲醇 (用 3L 洗一次)，氯化钠 (每次用 500mL 1M 溶液，洗两次)，水 (每次用 1L，洗三次) 洗涤。真空干燥得到 6.47g 烷基化产物。

用 1.05g 氢氧化钠和 10 g 11-溴代-1-十一烷醇进行反应得到 8.86g 烷基化产物。  
 10

**实施例 26. 用 N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺烷基化试剂对表氯醇交联的聚(烯丙胺)的烷基化**

第一步是下面 N-烯丙基丁酰胺的制备。

将丁酰氯 (194.7g, 1.83mol) 和 1L 四氢呋喃加入装有温度计，搅拌棒，和滴液漏斗的三颈瓶中。搅拌下用冰浴将烧瓶冷却至 15 °C。然后将烯丙胺 (208.7g, 3.65mol) 的 50mL 四氢呋喃的溶液在搅拌下通过滴液漏斗缓慢加入烧瓶中。在加液过程中温度保持在 15 °C。加完后，继续搅拌 15 分钟，然后将氯化烯丙胺固体沉淀滤出。滤液真空浓缩得到 236.4g N-烯丙基丁酰胺，为无色粘性液体。  
 15

20 将 N-烯丙基丁酰胺 (12.7g, 0.1mol) 置于 1L 的置有搅拌棒和空气冷凝器的圆底烧瓶中。将二氯甲烷 (200mL) 加入烧瓶中，接着将 3-氯过氧苯甲酸 (50 - 60% 强度，200g) 在 30 分钟内分五次加入烧瓶中进行反应。16 小时后，TLC 分析 (用 5 % 的甲醇的二氯甲烷溶液) 表明产物完全生成。将反应混合物冷却并滤出固体苯甲酸沉淀。滤液用饱和亚

硫酸钠溶液（每次用 100mL，洗两次）然后用饱和碳酸氢钠溶液（每次用 100mL，洗两次）洗涤。将二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到 10.0g N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺，为浅黄色粘性液体。

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚（烯丙胺）（10g、-80 目过筛）  
5 和甲醇（250mL）加入 1L 圆底烧瓶中，接着加入 N-(2,3-环氧丙烷) 丁  
酰胺（0.97g, 0.0067mol, 5mol%）和氢氧化钠片（0.55g, 0.01375mol）。  
将混合物室温搅拌过液。16 小时后，将反应混合物过滤并将固体依次用  
甲醇（每次用 300mL，洗三次），水（每次用 300mL，洗两次）；和异  
丙醇（每次用 300mL，洗三次）洗涤。在 54 °C 真空干燥过液得到 9.0g  
10 烷基化产物，为浅黄色粉末。

按照相似方法分别用下列原料，即 N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺的  
10mol%，20mol%，和 30mol% 的烷基化产物也被制备出来，不同的是 (a)  
在 10 mol% 的情况下，是用 1.93g (0.013 mol) N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺  
和 1.1g (0.0275 mol) 氢氧化钠片得到 8.3g 烷基化产物；(b) 在 20 mol%  
15 的情况下，用 3.86g (0.026 mol) N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺和 2.1g  
(0.053 mol) 氢氧化钠片得到 8.2g 烷基化产物，和 (c) 在 30 mol% 的情  
况下，用 5.72g (0.04 mol) N-(2,3-环氧丙烷) 丁酰胺和 2.1g (0.053  
mol) 氢氧化钠片得到 8.32g 烷基化产物。

实施例 27. 用 N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺烷基化试剂对表氯醇交联的聚  
20 （烯丙胺）的烷基化

第一步是下面 N-烯丙基己酰胺的制备。

将己酰氯（33g, 0.25mol）的 250mL 四氢呋喃溶液加入装有温度计、  
搅拌棒和滴液漏斗的三颈圆底烧瓶中。将烧瓶内的成份于冰浴中搅拌下  
冷却至 15 °C。搅拌下将烯丙胺（28.6g, 0.5mol）的 200 mL 四氢呋喃  
25 溶液通过滴液漏斗缓慢加入其中。加料过程中，温度保持在 15 °C。加完

后，继续搅拌 15 分钟，然后将氯化烯丙胺固体滤出。真空浓缩滤液得到 37g N-烯丙基己酰胺，为无色粘性液体。

将 N-烯丙基己酰胺 (16g, 0.1mol) 置于 1L 装有搅拌棒和空气冷凝器的圆底烧瓶中。将二氯甲烷 (200mL) 加入烧瓶中，接着在 30 分钟内  
 5 将 3-氯过氧苯甲酸分五次加入其中进行反应。16 小时后，TLC 分析(用 5 % 甲醇的二氯甲烷溶液) 显示产物完全生成。然后将反应混合物冷却并过滤除去苯甲酸固体沉淀。滤液依次用饱和亚硫酸钠溶液 (每次 100mL, 共两次) 和饱和碳酸氢钠 (每次 100mL, 共两次) 洗涤。将二氯甲烷层用无水硫酸钠干燥并真空浓缩得到 14.2g N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺，为浅  
 10 黄色粘性液体。

将实施例 4 中制备的表氯醇交联的聚(烯丙胺) (10g, -80 目过筛) 和甲醇 (250mL) 加入 1L 圆底烧瓶中，接着加入 N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺 (4.46g, 0.026 mol, 20 mol%) 和氢氧化钠片 (2.1g, 0.053mol)。  
 15 将混合物室温搅拌过夜。16 小时后，将反应混合物过滤，将固体依次用甲醇 (每次用 300 mL, 共三次)，水 (每次用 300 mL, 共两次)，和异丙醇 (每次 300 mL, 共三次) 洗涤。于 54 °C 真空干燥过夜得到 9.59g 烷基化产物，为浅黄色粉末。

用 6.84g (0.04mol) N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺按照类似方法制备 N-(2,3-环氧丙烷) 己酰胺的 30 mol % 烷基化产物，得到 9.83g 烷基化产物。

20 实施例 28. 用溴化(6-溴代己基)三甲铵和 1-溴代癸烷烷基化试剂对表氯醇交联的聚(烯丙胺)的烷基化

在 12L 装有机械搅拌棒、温度计、和冷凝器的圆底烧瓶中加入甲醇 (5L) 和氢氧化钠 (133.7g)。将混合物搅拌直至固体溶解，并将交联聚(烯丙胺) (297g, -80 目过筛颗粒) 及甲醇 (3L) 加入其中。再加入溴化 (6-溴代己基) 三甲铵 (522.1g) 和 1-溴癸烷 (311.7g)，并将  
 25

混合物搅拌下加热至 65 °C。在 65 °C 保温 18 小时后，将混合物冷却至室温。滤出固体并悬浮洗涤搅拌 30 分钟，从以下溶剂中滤出固体：甲醇，12L；甲醇，12L；2M NaCl 水溶液，22L；2M NaCl 水溶液，22L；去离子水，22L；去离子水，22L；去离子水，22L 和异丙醇，22L。在 50 °C 真空 5 炉中干燥固体得到 505.1g 白色固体。固体被碾磨至通过 80 目筛子。

### 聚合物试验

#### 人造肠液的制备

将碳酸钠（1.27g）和氯化钠（1.87g）溶解在 400 mL 蒸馏水中。在此溶液中加入甘氨胆酸（1.95 g，4.0 mmol）或甘鹅胆酸（glycochenodeoxycholic acid）（1.89 g，4.0 mmol）制得 10 mM 溶液。用乙酸调溶液的 pH 至 6.8。该溶液用于试验各种聚合物。  
10

#### 聚合物试验如下：

在 14mL 离心管中加入 10mg 聚合物和 10mL 由 10mM 储备溶液（由前述方法制备）制备的浓度范围从 0.1 – 10 mM 的胆汁盐溶液和相应数量的不含胆汁盐的缓冲液。将该混合物在 37 °C 的水浴中搅拌 3 小时。将混合物过滤。用 3 $\alpha$ -羟基类固醇脱氢酶作酶测定，分析滤液中 3-羟基类固醇的总含量，正如下面所述。  
15

#### 用酶测定确定胆汁盐总含量

#### 制备四种储备溶液：

20 溶液 1 —— Tris-HCl 缓冲液，含 0.133M Tris，0.666mM EDTA，pH 值为 9.5。

溶液 2 —— 水合肼溶液，含 1M 水合肼，pH 为 9.5。

溶液 3 —— NAD 溶液，含 7mM NAD<sup>+</sup>，且 pH 为 7.0。

溶液 4 —— HSD 溶液，含 2 单位/mL Tris-HCl 缓冲液（0.03M Tris, 1mM EDTA）pH 为 7.2。

在 3 mL 比色杯中加入 1.5mL 溶液 1, 1.0mL 溶液 2, 0.3mL 溶液 3,  
5 0.1mL 溶液 4 和 0.1mL 前述聚合物试验制得的上清液/滤液。将溶液置于  
UV-VIS 分光光度计中并于 350 nm 测定 NADH 的吸收（O.D.）。胆汁盐  
的浓度可以从前述人工肠液的稀释液得到的校准曲线上确定。

前述所有的聚合物均用上述方法试验，所有的聚合物均能有效地除  
去人工肠液中的胆汁盐。

## 10 用途

本发明的聚合物可以以约 1mg/kg/天至约 10g/kg/天的剂量给病人口  
服。具体的剂量取决于具体病人（如病人的体重和需要除去胆汁盐的程  
度）。聚合物可以以水合形式也可以无水的形式服用，如果要增加病人的  
接受力，也可对聚合物加入调味剂，或将聚合物加入到食品或饮料中。  
15 其它成分如其它的胆汁盐螯合剂，用于治疗高血脂，动脉粥样硬化或其  
它相关病症的成分，或惰性成分，如人工色素也可以被加入其中。

适宜的服药形式的实例包括丸剂，片剂，胶囊，和粉剂（如洒在食  
品上）。丸剂、片剂、胶囊、和粉剂都可以用能够保护组合物免于病人  
胃中胃酸的破坏而使组合物足以全部进入病人的小肠中的物质制成包  
20 衣。聚合物可以单独用药也可以与药学上可接受的载体物质，如碳酸镁、  
乳糖或磷脂制成胶囊而联合用药。

### 等价物

本领域普通技术人员将知道，或能够仅通过常规实验来确定和得到这里叙述的本发明的具体方案的等价物。这些和所有的其它等价物均应包括在本发明的权利要求中。