



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201636030 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：104142366

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 16 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/785 (2006.01)**A61K31/787 (2006.01)**C08F226/04 (2006.01)**C08F299/00 (2006.01)*

(30)優先權：2014/12/18

美國

62/093,751

(71)申請人：健臻公司 (美國) GENZYME CORPORATION (US)

美國

(72)發明人：達爾 普拉迪普 DHAL, PRADEEP K. (US)；米勒 羅伯特 MILLER, ROBERT J. (US)；帕洛莫斯肯尼克 史蒂芬 POLOMOSCANIK, STEVEN C. (US)；萊森 菲利浦賈斯特 LARSEN, PHILIP JUST (DK)；胡必席 湯瑪士 HUEBSCHLE, THOMAS (DE)；施密特 托爾斯滕 SCHMIDT, THORSTEN (DE)；戴維森 伊恩 DAVISON, IAN (GB)；麥克唐納 彼得 MCDONNELL, PETER (GB)；阿格巴 克貝克 沈燕爾 AGBUGBAC, CHINYERE (GB)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：94 項 圖式數：11 共 74 頁

(54)名稱

用於治療第 2 型糖尿病之交聯聚二烯丙胺共聚物

CROSSLINKED POLYDIALLYLAMINE COPOLYMERS FOR THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

(57)摘要

聚二烯丙基胺共聚物為包含聚二烯丙基胺和聚乙烯基胺或聚烯丙基胺的單體的共聚物。聚二烯丙基胺共聚物通常是交聯的。聚二烯丙基胺共聚物可用作醫藥組合物且可用於治療 2 型糖尿病和減輕 2 型糖尿病的併發症。

Polydiallylamine copolymers are copolymers comprising monomers of polydiallylamine and either polyvinylamine or polyallylamine. Polydiallylamine copolymers are often crosslinked. The polydiallylamine copolymers are useful as pharmaceutical compositions and may be used in the treatment of type 2 diabetes and for mitigating the complications of type 2 diabetes.

發明摘要

※ 申請案號：104142366

※ 申請日：104.12.16

※IPC 分類：A61K 31/85, 31/87 (2006.01)
C08F 226/04, 299/60 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療第2型糖尿病之交聯聚二烯丙胺共聚物

CROSSLINKED POLYDIALLYLAMINE COPOLYMERS FOR THE
TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

【中文】

聚二烯丙基胺共聚物為包含聚二烯丙基胺和聚乙烯基胺或聚烯丙基胺的單體的共聚物。聚二烯丙基胺共聚物通常是交聯的。聚二烯丙基胺共聚物可用作醫藥組合物且可用於治療2型糖尿病和減輕2型糖尿病的併發症。

【英文】

Polydiallylamine copolymers are copolymers comprising monomers of polydiallylamine and either polyvinylamine or polyallylamine.

Polydiallylamine copolymers are often crosslinked. The polydiallylamine copolymers are useful as pharmaceutical compositions and may be used in the treatment of type 2 diabetes and for mitigating the complications of type 2 diabetes.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（無）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於治療第2型糖尿病之交聯聚二烯丙胺共聚物

CROSSLINKED POLYDIALLYMINE COPOLYMERS FOR THE
TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES

【技術領域】

【0001】 本發明涉及用於治療糖尿病的聚二烯丙基胺。本發明的聚二烯丙基胺共聚物由聚二烯丙基胺單體和聚烯丙基胺或聚乙烯基胺單體構成。本發明還涉及聚二烯丙基胺共聚物作為藥物和在醫藥組合物中的用途。

【先前技術】

【0002】 2型糖尿病是特徵為血糖水平升高的慢性疾病；它在身體產生不足量的胰島素或變得對胰島素抗性的個體中顯現。2型糖尿病的主要原因是缺乏運動和超重/肥胖。根據疾病控制與預防中心的國家糖尿病統計報告(2014)，約29100000美國人即總人口的9.3%患有糖尿病。世界衛生組織估計全世界約3.47億人患有糖尿病，且這些人中的90%遭受2型糖尿病。

【0003】 患有2型糖尿病的受試者常常遭受除2型糖尿病外的共存病。共存病包括但不限於包括高血壓和血脂障礙在內的心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病、包括但不限於慢性腎病(CKD)在內的腎功能減退、抑鬱和骨關節炎。

【發明內容】

【0004】 本文使用的術語“胺基”意指具有氮原子和1至2個氫原子的官能團。“胺基”通常在本文中可用于描述伯胺、仲胺或叔胺，且本領域技術人員鑒於本公開使用該術語的上下文而能夠確定它們。術語“胺”或“胺基團”

或“胺基團”意指含有由氨(NH_3)衍生的氮原子的官能團。胺基團可為伯胺，其意指氮與兩個氫原子和一個取代基鍵合，所述取代基包含經取代或未經取代的烷基或芳基或脂族或芳族基團。胺基團可為仲胺，其意指氮與一個氫原子和兩個取代基鍵合，所述取代基包含經取代或未經取代的烷基或芳基或脂族或芳族基團，這如下定義。胺基團可為叔胺，其意指氮與三個取代基鍵合，所述取代基包含經取代或未經取代的烷基或芳基或脂族或芳族基團。胺基團也可為季胺，其意指所指定的胺基團與第四基團鍵合，這形成帶正電的銨基團。

【0005】 本文使用的術語“醯胺基團”意指包含與氮連接的羰基的官能團。“羰基”意指包含以雙鍵與氧原子鍵合的碳原子的官能團，其由($\text{C}=\text{O}$)表示。

【0006】 術語“烷烴”意指通過單鍵鍵合的飽和烴。烷烴可以是直鏈或支鏈的。“環烷烴”為通過單鍵鍵合的飽和烴環。

【0007】 本文使用的術語“(C₁-C₁₀)烷基”意指飽和的直鏈或支鏈或環狀的基本上由1至10個碳原子和相應數目的氫原子構成的烴。典型地，直鏈或支鏈基團具有1至10個碳或更典型地具有1至5個碳。示例性(C₁-C₁₀)烷基包括甲基(由-CH₃表示)、乙基(由-CH₂-CH₃表示)、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基等。考慮到本公開的益處，其它(C₁-C₁₀)烷基對於本領域技術人員來說將是顯而易見的。

【0008】 本文使用的術語“(C₂-C₉)雜烷基”意指飽和的直鏈或支鏈或環狀的基本上由2至10個原子構成的烴，其中2至9個原子為碳，且剩餘原子選自氮、硫和氧。考慮到本公開的益處，示例性(C₂-C₉)雜烷基對於本領域技術人員來說將是顯而易見的。

【0009】 本文使用的術語“(C₃-C₁₀)環烷基”意指非芳族的飽和的烴

基，其形成至少一個基本上由3至10個碳原子和相應數目的氫原子構成的環。(C₃-C₁₀)環烷基可以是單環或多環的。除共價鍵取代外，多環環烷基的各個環可具有不同的連接性，例如稠合、橋接、螺接等。示例性(C₃-C₁₀)環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、降莰烷基、二環辛基、八氫-並環戊二烯基、螺癸基、取代有環丁基的環丙基、取代有環戊基的環丁基，取代有環丙基的環己基等。考慮到本公開的益處，其它(C₃-C₁₀)環烷基對於本領域技術人員來說將是顯而易見的。

【0010】 本文使用的術語“(C₂-C₉)雜環烷基”意指具有3至10個形成至少一個環的原子的非芳族的基團，其中2至9個環原子為碳，且剩餘環原子選自氮、硫和氧。(C₂-C₉)雜環烷基可以是單環或多環的。除共價鍵取代外，上述多環雜環烷基的各個環可具有不同的連接性，例如稠合、橋接、螺接等。示例性(C₂-C₉)雜環烷基包括吡咯烷基、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫吡喃基、吡喃基、噻喃基、氮雜環丙基、氮雜環丁基、氧雜環丙基、亞甲基二氧基、色烯基、巴比妥基、異惡唑烷、1,3-惡唑烷-3-基、異噻唑烷基、1,3-噻唑烷-3-基、1,2-吡唑烷-2-基、1,3-吡唑烷-1-基、呋啶基、硫嗎啉基、1,2-四氫噻嗪-2-基、1,3-四氫噻嗪-3-基、四氫噻二嗪基、嗎啉基、1,2-四氫二嗪-2-基、1,3-四氫二嗪-1-基、四氫氮雜草基、呋嗪基、呋嗪-2-酮基、呋嗪-3-酮基、色滿基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、咪唑烷基、2-咪唑烷基、1,4-二惡烷基、8-氮雜二環[3.2.1]辛基、3-氮雜二環[3.2.1]辛基、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛基、2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚基、2,5-二氮雜二環[2.2.2]辛基、八氫-2H-吡啶並[1,2-a]吡嗪基、3-氮雜二環[4.1.0]庚基、3-氮雜二環[3.1.0]己基、2-氮雜螺[4.4]壬基、7-氧雜-1-氮雜-螺[4.4]壬基、7-氮雜二環[2.2.2]庚基、八氫-1H-吡啶基等。(C₂-C₉)雜環烷基典型地經由碳原子或氮原子與主結構連接。考慮到本公開的益處，其它(C₂-C₉)雜環烷基對於本領域技術人員來說

將是顯而易見的。

【0011】 術語“脂族基團”或“脂族”意指由碳和氫構成的非芳族的基團且可任選地包括一個或多個雙鍵和/或三鍵。脂族基團可以是直鏈、支鏈或環狀的且典型地含有約1至約24個碳原子。

【0012】 術語“芳基基團”可與“芳基”、“芳基環”、“芳族”、“芳族基團”和“芳族環”互換使用。芳基包括碳環的芳族的典型地具有6至14個環碳原子的基團。芳基還包括雜芳基，其典型地具有5至14個環原子且具有一個或多個選自氮、氧和硫的雜原子。

【0013】 本文使用的術語“(C₆-C₁₄)芳基”意指具有6至14個形成至少一個環的碳原子的芳族的官能團。

【0014】 本文使用的術語“(C₂-C₉)雜芳基”意指具有5至10個形成至少一個環的原子的芳族的官能團，其中2至9個環原子為碳，且剩餘環原子選自氮、硫和氧。(C₂-C₉)雜芳基可以是單環或多環的。除共價鍵取代外，上述多環雜芳基的各個環可具有不同的連接性，例如稠合等。示例性(C₂-C₉)雜芳基包括呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、異噻唑基、惡唑基、異惡唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、咪唑基、1,3,5-惡二唑基、1,2,4-惡二唑基、1,2,3-惡二唑基、1,3,5-噻二唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻嗪基、1,2,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、1,3,5-三嗪基、吡唑並[3,4-b]吡啶基、噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、6,7-二氫-5H-[1]吡啶基、苯並[b]噻吩基、5,6,7,8-四氫喹啉-3-基、苯並惡唑基、苯並噻唑基、苯並異噻唑基、苯並異惡唑基、苯並咪唑基、硫茛基、異硫茛基、苯並呋喃基、異苯並呋喃基、異吲哚基、吲哚基、吲嗪基、吲唑基、異喹啉基、喹啉基、酞嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基和苯並惡嗪基等。(C₂-C₉)雜芳基典型地經由碳原子與主結構連接，然而本領域技術人員將認識到的是，某些其它原子

例如雜環原子可與主結構連接。考慮到本公開的益處，其它(C₂-C₉)雜芳基對於本領域技術人員來說將是顯而易見的。

【0015】 本文使用的術語“烷基胺”意指含有伯胺、仲胺或叔胺基團代替一個氫原子的(C₁-C₁₀)烷基，其由(C₁-C₁₀)烷基胺和((C₁-C₁₀)烷基)₂胺表示。

【0016】 術語“烷基酯”意指含有酯基團代替一個氫原子的(C₁-C₁₀)烷基，其由-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基表示。

【0017】 術語“烷基酸”意指含有羧酸基團代替一個氫原子的(C₁-C₁₀)烷基，其由(C₁-C₁₀)烷基-COOH表示。

【0018】 術語“脂族酸”意指非芳族烴的酸，其由(C₃-C₁₀)環烷基-COOH表示。

【0019】 術語“鹵素”意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)、碘(I)或砒(At)離子。

【0020】 術語“甲氧基”意指含有氧代替一個氫原子的(C₁)烷基，其由-(O)CH₃表示。

【0021】 術語“多元醇”意指含有多個羥基(-OH)的醇。

【0022】 “經取代”意指烷基、雜環或芳基中的碳被一個或多個非碳代替物代替。非碳代替物選自氮、氧和硫。

【0023】 “未經取代”意指基團僅由氫和碳構成。

【0024】 術語“聚合物”意指由重複單元構成的分子。術語“重複單元”或“單體”意指在聚合物中多次重複或出現的在聚合物中的基團。若重複單元或“共聚單體”在化學和結構上彼此不同，則聚合物可為共聚物。

【0025】 術語“聚合物鏈”為構成聚合物的重複單元的網絡。聚合物可包含單聚合物鏈或多聚合物鏈。

【0026】 所公開的聚合物典型地與多官能性交聯基團交聯。術語“交聯”意指使一個聚合物鏈與另一個聚合物鏈連接的鍵或使單聚合物鏈在內

部連接的鍵。術語“內部交聯”意指以下聚合物鏈，其具有將單聚合物鏈上的不同點連接的鍵。術語“多官能性交聯基團”意指將聚合物中的兩個或更多個重複單元或聚合單體連接的基團。所公開的聚合物中的多官能性交聯基團典型地與聚合胺單體或胺重複單元中的氮原子共價鍵合。在一種選擇中，所公開的聚合物僅包含一種類型的交聯基團。可選擇地，所公開的聚合物包含兩個或更多個不同的交聯基團。

【0027】 所公開的聚合物中的多官能性交聯基團典型地由多官能性交聯劑形成，所述多官能性交聯劑包含兩個或更多個能夠與氮原子反應並形成共價鍵的親電子基團。合適的親電子基團的實例包括鹵化物、環氧化物、丙烯酸酯、芳基磺酸酯和烷基磺酸酯。本文所公開的多官能性交聯劑與胺單體的反應可形成所公開的聚合物。多官能性交聯劑在其與胺單體反應後剩餘的部分形成交聯基團且也被稱作“交聯劑的殘基”。例如， $-(CH_2)_6-$ 為由交聯劑1,6-二溴己烷形成的交聯基團且也被稱作1,6-二溴己烷的殘基。

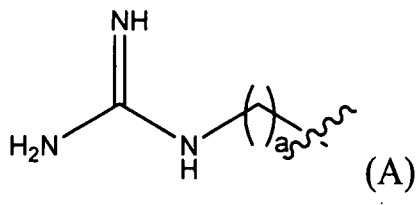
【0028】 合適類型的交聯劑的實例包括二鹵代烷烴、鹵代烷基環氧乙烷、烷基環氧乙烷磺酸酯、二(鹵代烷基)胺、三(鹵代烷基)胺、二過氧化物、三過氧化物、四過氧化物、二(鹵代甲基)苯、三(鹵代甲基)苯和四(鹵代甲基)苯。

【0029】 交聯劑的具體實例包括表氯醇、表溴醇、(碘甲基)環氧乙烷、甲苯磺酸縮水甘油酯、3-硝基苯磺酸縮水甘油酯、4-甲苯磺醯基氧基-1,2-環氧丁烷、溴-1,2-環氧丁烷、1,2-二溴乙烷、1-溴-2-氯乙烷、1,3-二溴丙烷、二(2-氯乙基)胺、三(2-氯乙基)胺、二(2-氯乙基)甲胺、1,3-丁二烯二環氧化物、1,5-己二烯二環氧化物、二縮水甘油醚、1,2,7,8-二環氧辛烷、1,2,9,10-二環氧癸烷、乙二醇二縮水甘油醚、丙二醇二縮水甘油醚、1,4-丁二醇二縮水甘油醚、甘油二縮水甘油醚、1,3-二縮水甘油甘油醚、N,N-二縮水甘油基

苯胺、新戊二醇二縮水甘油醚、二乙二醇二縮水甘油醚、1,4-二(縮水甘油基氧基)苯、間苯二酚二縮水甘油醚、1,6-己二醇二縮水甘油醚、三羥甲基丙烷二縮水甘油醚、1,4-環己烷二甲醇二縮水甘油醚、1,3-二(2,3-環氧丙基氧基)-2-(2,3-二羥基丙基氧基)丙烷、1,2-環己烷二羧酸二縮水甘油酯、2,2'-二(縮水甘油基氧基)二苯基甲烷、雙酚F二縮水甘油醚、1,4-二(2',3'-環氧丙基)全氟正丁烷、2,6-二(環氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯並[3,4-f]異吲哚-1,3,5,7-四酮、雙酚A二縮水甘油醚、5-羥基-6,8-二(環氧乙烷-2-基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯、二[4-(2,3-環氧-丙基硫基)苯基]-硫化物、1,3-二(3-縮水甘油基氧基丙基)四甲基二矽氧烷、9,9-二[4-(縮水甘油基氧基)苯基]芴、三環氧異氰脲酸酯、甘油三縮水甘油醚、N,N-二縮水甘油基-4-縮水甘油基氧基苯胺、異氰脲酸(S,S,S)-三縮水甘油酯、異氰脲酸(R,R,R)-三縮水甘油酯、異氰脲酸三縮水甘油酯、三羥甲基丙烷三縮水甘油醚、甘油丙氧基化物三縮水甘油醚、三羥苯基甲烷三縮水甘油醚、3,7,14-三[[3-(環氧丙氧基)丙基]二甲基甲矽烷基氧基]-1,3,5,7,9,11,14-七環戊基三環[7.3.3.15,11]七矽氧烷、4,4'-亞甲基二(N,N-二縮水甘油基苯胺)、二(鹵代甲基)苯、二(鹵代甲基)聯苯和二(鹵代甲基)萘。

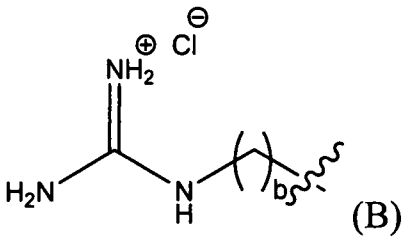
【0030】 術語“醫藥上可接受之陰離子”意指適用於藥物用途的陰離子。醫藥上可接受之陰離子包括但不限於鹵化物、碳酸根、碳酸氫根、硫酸根、硫酸氫根、氫氧根、硝酸根、過硫酸根、亞硫酸根、乙酸根、抗壞血酸根、苯甲酸根、檸檬酸根、檸檬酸二氫根、檸檬酸氫根、草酸根、琥珀酸根、酒石酸根、牛磺酸根、甘氨酸根和膽酸根。

【0031】 “胍基”由式(A)表示：



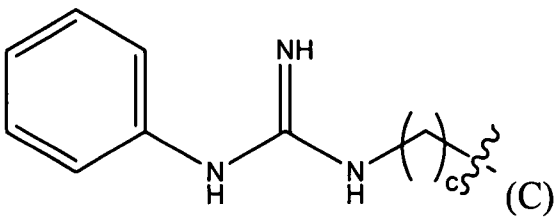
其中a為0至25的整數。

【0032】 “氯化胍鎗基團”由式(B)表示：



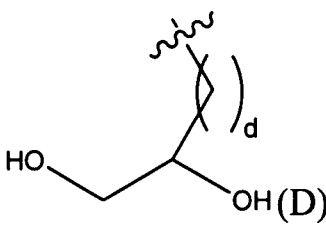
其中b為0至25的整數。

【0033】 “胍基苯基團”由式(C)表示：



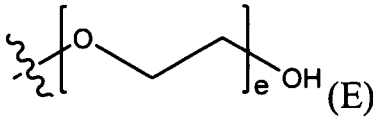
其中c為0至25的整數。

【0034】 “二羥基基團”由式(D)表示：



其中d為0至25的整數。

【0035】 “聚乙二醇基團”由式(E)表示：

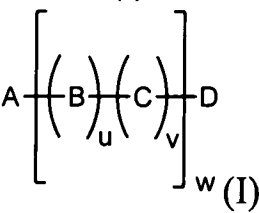


其中e為1至400的整數。

【0036】 術語“有效量”的所公開的胺官能化聚醯胺為足以對所治療的具體病症實現治療和/或預防效果的量，諸如使與粘膜炎、口腔粘膜炎、感染和手術部位感染相關的症狀及與囊性纖維化相關的肺部感染得以預防或減輕的量。所給藥的精確量的所公開的胺官能化聚醯胺將取決於所治療的粘膜炎或感染的類型和嚴重性及個體的特徵諸如一般健康狀況、年齡、

性別、體重和對藥物的耐受。

【0037】 在第一個實施方案中，本發明涉及聚二烯丙基胺共聚物，其包含符合式(I)的聚合物鏈：



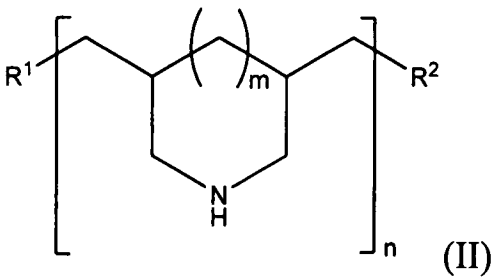
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數；

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



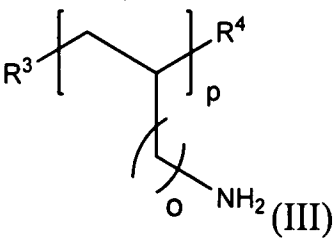
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

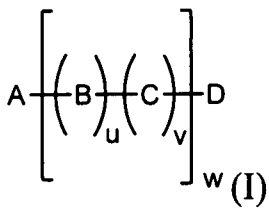
o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的連接點；

條件是式(I)的共聚物不只是式(II)的聚合物或不只是式(III)的聚合物。

【0038】 在第二個實施方案中，本發明涉及包含兩個或更多個聚合物鏈的聚二烯丙基胺共聚物，其中每個聚合物鏈符合式(I)：



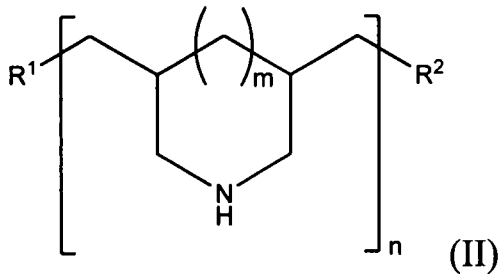
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



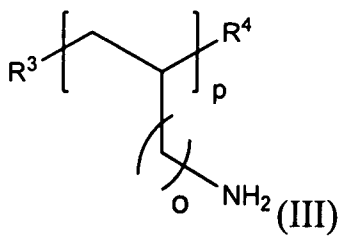
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的連接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o為0或1；

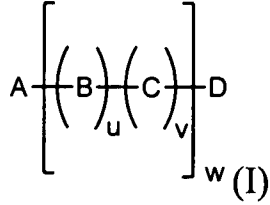
p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且其中：

- (a)每個聚合物鏈必須與至少一個其它聚合物鏈交聯，且
- (b)每個聚合物鏈可內部交聯。

【0039】 在第三個實施方案中，本發明涉及包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物，所述聚二烯丙基胺共聚物包含符合式(I)的聚合物鏈：



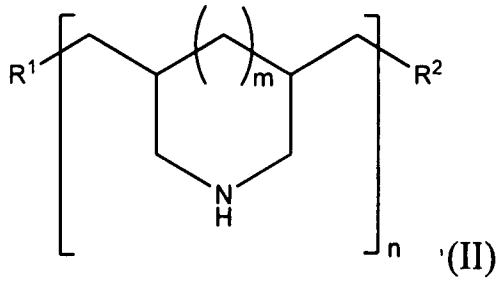
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數；

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



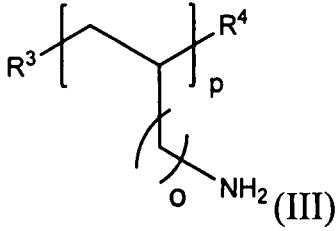
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

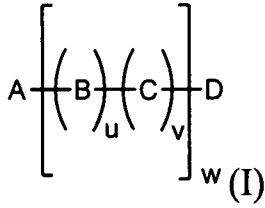
o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

條件是式(I)的共聚物不只是式(II)的聚合物或不只是式(III)的聚合物。

【0040】 在第四個實施方案中，本發明涉及包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物，所述聚二烯丙基胺共聚物包含兩個或更多個聚合物鏈，其中每個聚合物鏈符合式(I)：



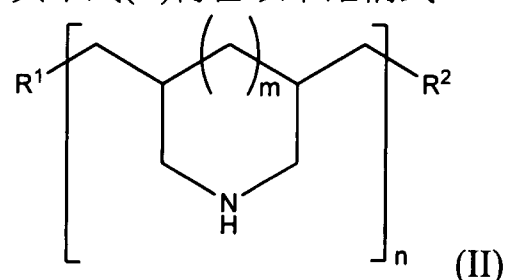
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



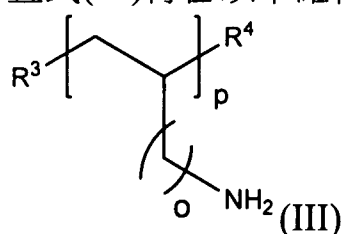
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且其中：

(a)每個聚合物鏈必須與至少一個其它聚合物鏈交聯，且

(b)每個聚合物鏈可內部交聯。

【0041】 在第五個實施方案中，本發明涉及使用聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物的方法。這些方法涉及向有此需

要的受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物用於治療2型糖尿病、緩解與2型糖尿病相關的併發症、減少血液血紅蛋白、改善胰島素抗性、改善脂質分佈、減少LDL膽固醇、減少總膽固醇、降低升高的脂質、結合膳食脂類、降低尿毒症毒素、減少血清磷、減少膳食磷酸類的吸收、結合AGE前體、結合膳食、減少氧化壓力、結合膽酸的和減少體脂肪。

【圖式簡單說明】

【0042】 圖1. 交聯的聚二烯丙基胺-聚乙烯基胺(PDA-PVAm)共聚物的一般合成方案。使起始單體聚二烯丙基胺和聚乙烯基胺與交聯劑在多種條件下反應以產生在實施例中描述的所得PDA-PVAm共聚物。

【0043】 圖2. 交聯的聚二烯丙基胺-聚烯丙基胺(PDA-PAA)共聚物的一般合成方案。使起始單體聚二烯丙基胺和聚烯丙基胺與交聯劑在多種條件下反應以產生在實施例中描述的所得PDA-PAA共聚物。

【0044】 圖3. 交聯的PDA-PVAm共聚物在4周治療後對血糖的體內作用。在10周齡雄性清瘦的(C57BL/6J)和肥胖的糖尿病性db/db小鼠(C57BL6/J)中測量在用對照媒介物、PDA-PVAm(12.5:87.5摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(75:25摩爾/摩爾)共聚物、司維拉姆(sevelamer)和利拉利汀(linagliptin)治療的動物中在治療後第0、7、14和28天對血糖的體內作用。

【0045】 圖4. 交聯的PDA-PVAm共聚物在4周治療後對HbA_{1c}的體內作用。在10周齡雄性清瘦的(C57BL/6J)和肥胖的糖尿病性db/db小鼠(C57BL6/J)中測量在用對照媒介物、PDA-PVAm(12.5:87.5摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(75:25摩爾/摩爾)共聚物、司維拉姆、利拉利汀、司維拉姆+利拉利汀和PDA-PVAm(50:50摩爾/

摩爾)+聚物和利拉利汀治療的動物中在治療後4周對HbA_{1c}的體內作用。

【0046】 圖5. 交聯的PDA-PVAm共聚物對血糖分佈的體內作用。在7周齡雄性Sprague Dawley大鼠中通過使用由膳食誘導的肥胖(DIO)大鼠作為疾病模型的口服葡萄糖耐受測試(OGTT)在用對照媒介物、PDA-PVAm(25:75摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物、PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物+利拉利汀、司維拉姆、利拉利汀、司維拉姆+利拉利汀、PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物+利拉利汀、考來維侖(colesevelam)和利拉利汀治療的大鼠中在治療後40、140和240分鐘評價對血糖的體內作用。

【0047】 圖6. 交聯的PDA-PAA共聚物對HbA_{1c}的體內作用。測量交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的血液HbA_{1c}的體內作用。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

【0048】 圖7. 交聯的PDA-PAA共聚物對肝重量的體內作用。測量交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的肝重量的體內作用。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

【0049】 圖8. 交聯的PDA-PAA共聚物對肝甘油三酯的體內作用。測量交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的肝甘油三酯含量的體內作用。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

【0050】 圖9. 交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物對血糖分佈的體內作用。聚二烯丙基胺共聚物對改善胰島素抗性(葡萄糖體內穩態)的作用通過使用由膳食誘導的肥胖(DIO)大鼠作為疾病模型的口服葡萄糖耐受測

試(OGTT)進行評價。

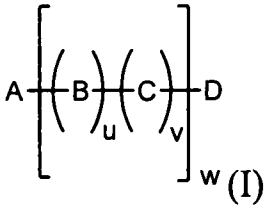
【0051】 圖10. 治療7周後對用交聯的PDA-PAA共聚物治療的KKAy小鼠的血糖的體內作用。在糖尿病性KKAy小鼠中測量治療對血糖的作用且將結果概述成它們的值在研究開始時與在7周治療結束時的差異。

【0052】 圖11. 治療7周後對用交聯的PDA-PAA共聚物治療的KKAy小鼠的HbA1c的體內作用。在糖尿病性KKAy小鼠中測量治療對HbA1c的作用且將結果概述成它們的值在研究開始時與在7周治療結束時的差異。

【實施方式】

【0053】 本發明涉及聚二烯丙基胺共聚物。所述聚二烯丙基胺共聚物包含聚二烯丙基胺的單體和聚烯丙基胺或聚乙基胺的單體。本發明的聚二烯丙基胺共聚物是交聯的。另外，本發明的聚二烯丙基胺共聚物具有各種分子量並交聯成各種程度。本發明的聚二烯丙基胺共聚物提供比意欲用於類似用途的其它治療性聚合物好的某些優勢。

【0054】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物包含式(I)的聚合物鏈：



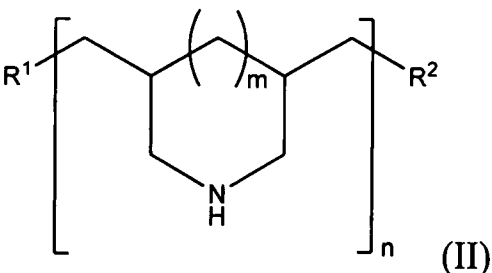
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



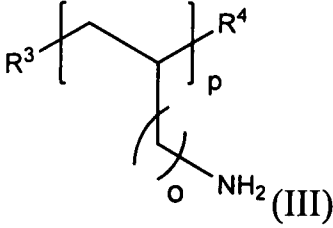
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

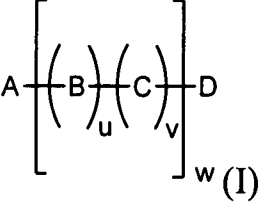
o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

條件是式(I)的共聚物不只是式(II)的聚合物或不只是式(III)的聚合物。

【0055】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物還包括以下共聚物，其包含2至2000000個聚合物鏈，其中每個聚合物鏈符合式(I)：



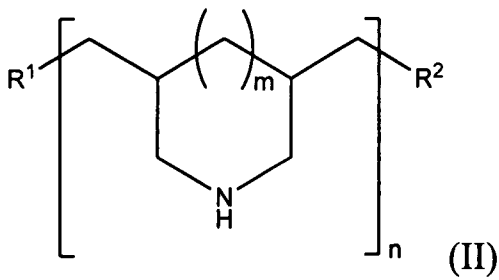
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



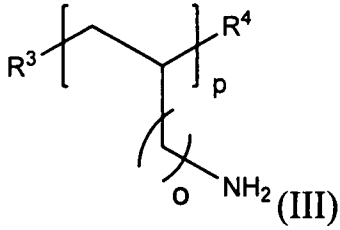
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且其中：

- (a)每個聚合物鏈必須與至少一個其它聚合物鏈交聯，且
- (b)每個聚合物鏈可內部交聯。

【0056】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為0。可選擇地，所述聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為1。

【0057】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中o為0。在其它情況下，所述聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中o為1。

【0058】 所述聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為0且o為0。在另一個優選的實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為0且o為1。

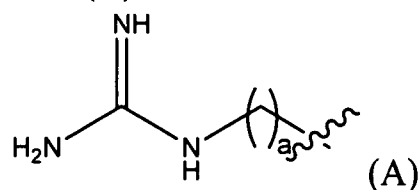
【0059】 所述聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為1且o為0。本發明的聚二烯丙基胺共聚物為包含式(II)和式(III)的單體的共聚物，其中m為1且o為1。

【0060】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物用醫藥上可接受之末端基團封端(R¹和R²及R³和R⁴)。醫藥上可接受之末端基團的代表性實例包括但不限於：

H，

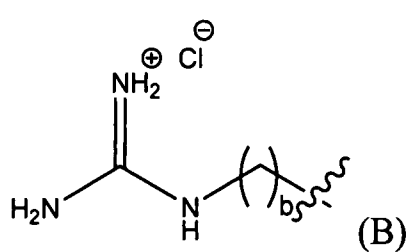
選自以下的基團：(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、醯胺，

由式(A)表示的胍基：



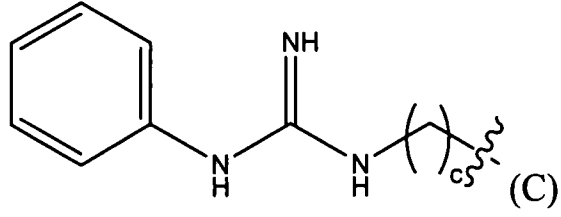
其中a為0至25的整數，

由式(B)表示的氯化胍鎗基團：



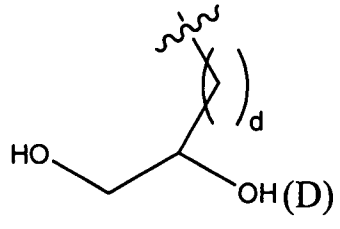
其中b為0至25的整數，

由式(C)表示的胍基苯基團：



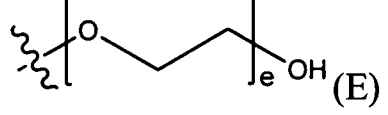
其中c為0至25的整數，

由式(D)表示的二羥基基團：



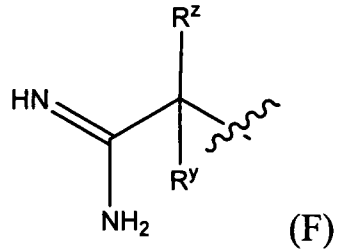
其中d為0至25的整數，

由式(E)表示的聚乙二醇基團：



其中e為1至400的整數，

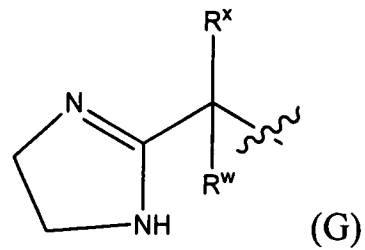
由式(F)表示的基團：



其中R^z和R^y各自獨立地選自H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、

-(O)CH₃、-OH、醯胺，或

由式(G)表示的基團：



其中R^x和R^w各自獨立地選自H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、氰基、氰基(C₁-C₁₀)烷基、-OH、醯胺，或與共聚物的另一重複單元連接的連接點。

【0061】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物可包括各種比例的由式(II)和式(III)表示的單體。例如，所述聚二烯丙基胺共聚物中式(II)單體:式(III)單體的比例為99:1至1:99。另外，所述聚二烯丙基胺共聚物中式(II)單體:式(III)單體的比例為90:10至5:95。更具體地，所述聚二烯丙基胺共聚物中式(II)單體:式(III)單體的比例為12.5:87.5至87.5:12.5。在另一個實施例中，本發明的聚二烯丙基胺共聚物中式(II)單體:式(III)單體的比例為25:75至75:25。

【0062】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物還可為嵌段共聚物。所述嵌段聚二烯丙基胺共聚物在同一聚合物鏈中包含式(II)的嵌段和式(III)的嵌段。在一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物為嵌段共聚物，其中嵌段中式(II)的重複單元的相對百分數為約99%至約1%重複單元，且其中嵌段中式(III)的重複單元的相對百分數為約1%至約99%重複單元。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物為嵌段共聚物，其中嵌段中式(II)的重複單元的相對百分數為約95%至約5%重複單元，且其中嵌段中式(III)的重複單元的相對百分數為約5%至約95%重複單元。本發明的嵌段聚二烯丙基胺共聚物

可以是交聯的。

【0063】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物包含兩個或更多個聚合物鏈。在本領域中應當理解的是，交聯的聚合物可具有無限的聚合物鏈的網絡；這些聚合物分子彼此交聯形成大分子(Text Book of Polymer Science, 第2版)。

【0064】 在優選的實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至2000000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至1000000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至500000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至25萬個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至100000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至50000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至25000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至10000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至5000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至1000個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至500個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至250個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至100個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至50個聚合物鏈。在另一個實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至25個聚合物鏈。在優選的實施方案中，所述共聚物包含2至10個聚合物鏈。在具體的實施方案中，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2個聚合物鏈、3個聚合物鏈、4個聚合物鏈、5個聚合物鏈或6個聚合物鏈。

【0065】 所述聚二烯丙基胺共聚物可用交聯劑交聯。所述聚二烯丙基

胺共聚物的交聯可在共聚物的單鏈中、在聚合物的兩個鏈之間或優選地既在共聚物的單鏈中又在聚合物鏈之間。

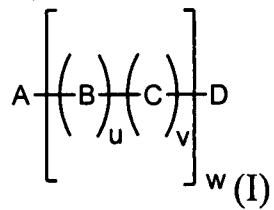
【0066】 當交聯時，所述聚二烯丙基胺共聚物可用多官能性多價胺特異性試劑交聯。用於交聯聚二烯丙基胺共聚物的優選的多官能性多價胺特異性試劑包括包含兩個或更多個親電子基團的那些多官能性多價胺特異性試劑。用於交聯聚二烯丙基胺共聚物的具有兩個或更多個親電子基團的多官能性多價胺特異性試劑的實例包括但不限於鹵化物、醛、酮、醯鹵、酸活性酯、環氧化物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯和乙烯基磺。

【0067】 用於交聯本發明的聚二烯丙基胺共聚物的優選的交聯劑選自表氯醇、表溴醇、(碘甲基)環氧乙烷、甲苯磺酸縮水甘油酯、3-硝基苯磺酸縮水甘油酯、4-甲苯磺醯基氧基-1,2-環氧丁烷、溴-1,2-環氧丁烷、1,2-二溴乙烷、1-溴-2-氯乙烷、1,3-二溴丙烷、二(2-氯乙基)胺、三(2-氯乙基)胺、二(2-氯乙基)甲胺、1,3-丁二烯二環氧化物、1,5-己二烯二環氧化物、二縮水甘油醚、1,2,7,8-二環氧辛烷、1,2,9,10-二環氧癸烷、乙二醇二縮水甘油醚、丙二醇二縮水甘油醚、1,4-丁二醇二縮水甘油醚、甘油二縮水甘油醚、1,3-二縮水甘油甘油醚、N,N-二縮水甘油基苯胺、新戊二醇二縮水甘油醚、二乙二醇二縮水甘油醚、1,4-二(縮水甘油基氧基)苯、間苯二酚二縮水甘油醚、1,6-己二醇二縮水甘油醚、三羥甲基丙烷二縮水甘油醚、1,4-環己烷二甲醇二縮水甘油醚、1,3-二(2,3-環氧丙基氧基)-2-(2,3-二羥基丙基氧基)丙烷、1,2-環己烷二羧酸二縮水甘油酯、2,2'-二(縮水甘油基氧基)二苯基甲烷、雙酚F二縮水甘油醚、1,4-二(2',3'-環氧丙基)全氟正丁烷、2,6-二(環氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯並[3,4-f]異吲哚-1,3,5,7-四酮、雙酚A二縮水甘油醚、5-羥基-6,8-二(環氧乙烷-2-基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯、二

[4-(2,3-環氧-丙基硫基)苯基]-硫化物、1,3-二(3-縮水甘油基氧基丙基)四甲基二矽氧烷、9,9-二[4-(縮水甘油基氧基)苯基]芴、三環氧異氰脲酸酯、甘油三縮水甘油醚、N,N-二縮水甘油基-4-縮水甘油基氧基苯胺、異氰脲酸(S,S,S)-三縮水甘油酯、異氰脲酸(R,R,R)-三縮水甘油酯、異氰脲酸三縮水甘油酯、三羥甲基丙烷三縮水甘油醚、甘油丙氧基化物三縮水甘油醚、三羥苯基甲烷三縮水甘油醚、3,7,14-三[[3-(環氧丙氧基)丙基]二甲基甲矽烷基氧基]-1,3,5,7,9,11,14-七環戊基三環[7.3.3.15,11]七矽氧烷、4,4'-亞甲基二(N,N-二縮水甘油基苯胺)、二(鹵代甲基)苯、二(鹵代甲基)聯苯和二(鹵代甲基)萘。用於交聯本發明的聚二烯丙基胺共聚物的特別優選的交聯劑為表氯醇或其殘基。

【0068】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物優選是交聯的，且交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為1:99至50:50。

【0069】 本發明還涉及包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。本發明的醫藥組合物包含共聚物及醫藥上可接受之賦形劑，所述共聚物包含符合式(I)的聚合物鏈：



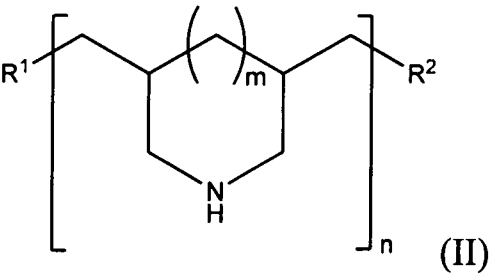
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



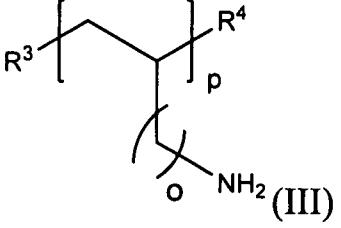
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

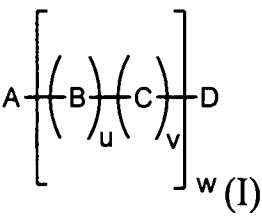
o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

條件是式(I)的共聚物不只是式(II)的聚合物或不只是式(III)的聚合物。

【0070】 本發明還涉及包含聚二烯丙基胺共聚物及醫藥上可接受之賦形劑的醫藥組合物，所述聚二烯丙基胺共聚物包含2至2000000個聚合物鏈，其中每個聚合物鏈符合式(I)：



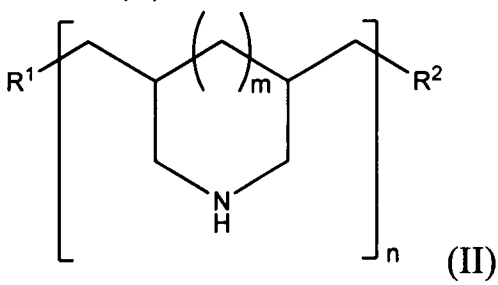
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數，

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



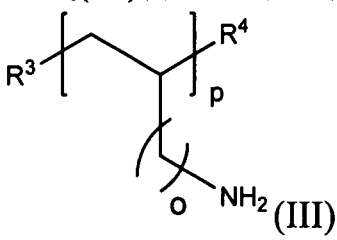
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o為0或1；

p為1至200000的整數；

R³和R⁴各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且其中：

(a)每個聚合物鏈必須與至少一個其它聚合物鏈交聯，且

(b)每個聚合物鏈可內部交聯。

【0071】 本發明的醫藥組合物包含在以上多個實施方案中描述的聚二烯丙基胺共聚物。

【0072】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物可單獨給藥或在包含交聯的聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物中給藥。合適的醫藥組合物可包含聚二烯丙基胺共聚物的一種或多種醫藥上可接受之賦形劑。聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物的給藥形式例如粉劑、片劑、膠囊劑、溶液劑或乳劑部分地取決於其給藥途徑。聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物可例如局部、口服、鼻內、通過氣霧劑或直腸給藥。合適的賦形劑包括但不限於無機或有機物質諸如明膠、白蛋白、乳糖、澱粉、穩定劑、熔融劑，乳化劑、鹽和緩沖劑。用於局部製劑諸如軟膏劑、乳膏劑和凝膠劑的合適的醫藥上可接受之賦形劑包括但不限於補充有白蛋白、甲基纖維素或膠原基質的市售惰性凝膠或液體。

【0073】 儘管現將參照實施例描述本公開的具體實施方案，但是應當理解的是，這樣的實施方案僅是舉例的方式且僅用於說明可適用本公開的原理的多個可能的具體實施方案中的少數幾個。考慮到本公開的益處，各種變化和修改對於本領域技術人員來說將是顯而易見的且被認為在如所附請求項書進一步限定的本公開的主旨和範圍內。

【0074】 除非另有定義，本文使用的所有技術和科學術語具有與本公開所屬領域的普通技術人員通常所理解相同的含義。儘管其它化合物或方法可用於實施或測試，但是現在在以下製備和方案的上下文中描述某些優選的方法。

【0075】 本發明公開的化合物的所有醫藥上可接受之鹽、前藥、互變異構體、水合物和溶劑化物也在本公開的範圍內。

【0076】 本發明公開的鹼性的化合物通常能夠與各種無機和/或有機酸形成很多種不同的鹽。儘管這樣的鹽就向動物和人類給藥而言通常是藥學上可接受的，但是在實踐中經常希望的是，將化合物從反應混合物中初始分離為藥學上不可接受的鹽，然後將後者通過用鹼性試劑處理簡單地轉化回游離城化合物，隨後將游離城轉化成醫藥上可接受之酸加成鹽。城化合物的酸加成鹽可使用常規技術容易地製備，例如通過將城化合物在含水溶劑介質中或在合適的有機溶劑例如甲醇或乙醇中用基本上等量的所選無機或有機酸處理。小心地蒸發溶劑後，得到所期望的固體鹽。

【0077】 可用於製備城化合物的醫藥上可接受之酸加成鹽的酸為可形成無毒酸加成鹽的那些酸，即含有醫藥上可接受之陰離子的鹽，諸如氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸鹽或硫酸氫鹽、磷酸鹽或酸式磷酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽或酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽或酒石酸氫鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、糖酸鹽、苯甲酸鹽、甲磺酸鹽和雙羥萘酸鹽[即1,1'-亞甲基-二(2-羥基-3-萘甲酸鹽)]。

【0078】 本發明公開的酸性的例如含有COOH或四唑部分的化合物通常能夠與各種無機和/或有機城形成很多種不同的鹽。儘管這樣的鹽就向動物和人類給藥而言通常是藥學上可接受的，但是在實踐中經常希望的是，將化合物從反應混合物中初始分離為藥學上不可接受的鹽，然後將後者通過用酸性試劑處理簡單地轉化回游離酸化合物，隨後將游離酸轉化成醫藥上可接受之城加成鹽。這些城加成鹽可使用常規技術容易地製備，例如通過將相應的酸性化合物用含有所需醫藥上可接受之陽離子的水溶液處理，然後將所得溶液蒸發至幹，優選在減壓下。可選擇地，它們也可如下製備：將酸性化合物的低級烷醇溶液與所需鹼金屬醇鹽混合在一起，然後以與前述相同的方式將所得溶液蒸發至幹。在每種情況下，優選地使用化

學計量的試劑以確保反應完全和所期望的固體鹽的最大產物收率。

【0079】 可用於製備酸化合物的醫藥上可接受之域加成鹽的域為可形成無毒域加成鹽的那些域，即含有醫藥上可接受之陽離子的鹽，例如鹼金屬陽離子(例如鉀和鈉)、鹼土金屬陽離子(例如鈣和鎂)、銨或其它水溶性胺加成鹽諸如N-甲基葡糖胺(葡甲胺)、低級烷醇銨和其它這樣的有機胺域。

【0080】 同位素標記的化合物也在本公開的範圍內。本文使用的“同位素標記的化合物”是指本發明公開的各自如本文所述的包括其醫藥上可接受之鹽及前藥在內的化合物，其中一個或多個原子被原子質量或質量數與在自然界中常見的原子質量或質量數不同的原子代替。可引入到本發明公開的化合物中的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，其分別為諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。

【0081】 通過同位素標記本發明公開的化合物，所述化合物可用於藥物和/或底物組織分佈測定。氚標記(^3H)和碳-14(^{14}C)標記的化合物由於其易於製備和檢測而是特別優選的。另外，用較重的同位素諸如氘(^2H)進行的代替可提供由較高的代謝穩定性所帶來的某些治療優勢例如提高的體內半衰期或降低的劑量需求且因此在一些情況下可能是優選的。同位素標記的本發明公開的包括其醫藥上可接受之鹽及前藥在內的化合物可通過本領域已知的任何方法製備。

【0082】 本發明公開的化合物的立體異構體(例如順式和反式異構體)和所有光學異構體(例如R和S對映異構體)及外消旋體、非對映異構體和這些異構體的其它混合物在本公開的範圍內。

【0083】 本發明公開的化合物、鹽、前藥、水合物和溶劑化物可按幾種互變異構形式和幾何異構體及其混合物形式存在，所述互變異構形式包

括烯醇和亞胺形式及酮和烯胺形式。互變異構體在溶液中以成套互變異構體的混合物形式存在。在固體形式中，通常一種互變異構體佔優勢。即使可能描述了一種互變異構體，所有互變異構體也都在本公開的範圍內。

【0084】 阻轉異構體也在本公開的範圍內。阻轉異構體是指可被分離成旋轉受限的異構體的化合物。

【0085】 本公開還提供包含至少一種本發明公開的化合物和至少一種醫藥上可接受之載體的醫藥組合物。醫藥上可接受之載體可以是本領域已知的任何這樣的載體，包括例如在Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.(A.R.Gennaro編輯, 1985)中描述的那些。本發明公開的化合物的醫藥組合物可通過本領域已知的常規手段製備，包括例如使至少一種本發明公開的化合物與醫藥上可接受之載體混合。

【0086】 本發明公開的醫藥組合物可在動物或人類中使用。因此，可將本發明公開的化合物配製成用於口服、含服、胃腸外(例如靜脈內、肌內或皮下)、局部、直腸或鼻內給藥的醫藥組合物或適於通過吸入或吹入給藥的形式。

【0087】 也可根據本領域技術人員公知的方法將本發明公開的化合物配製成用於持續遞送。這樣的製劑的實例可參見美國專利3,119,742、3,492,397、3,538,214、4,060,598和4,173,626。

【0088】 對於口服給藥，醫藥組合物可採用例如通過常規方法用醫藥上可接受之賦形劑製備的片劑或膠囊劑形式，所述醫藥上可接受之賦形劑為諸如粘合劑(例如預膠化玉米澱粉、聚乙基吡咯烷酮或羥丙基甲基纖維素)；填充劑(例如乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)；潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或矽石)；崩解劑(例如馬鈴薯澱粉或羥基乙酸澱粉鈉)；和/或潤濕劑(例如月桂基硫酸鈉)。片劑可通過本領域公知的方法進行包衣。用於口服給藥的

液體製劑可採用例如溶液劑、糖漿劑或混懸劑形式，或它們可提供為在使用前用水或其它合適的媒介物複溶的乾燥產品形式。這樣的液體製劑可通過常規手段用醫藥上可接受之添加劑製備，所述醫藥上可接受之添加劑為諸如助懸劑(例如山梨醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪)；乳化劑(例如卵磷脂或阿拉伯膠)；非水性媒介物(例如杏仁油、油性酯或乙醇)；和/或防腐劑(例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯或山梨酸)。

【0089】 對於含服給藥，組合物可採用以常規方式配製的片劑或錠劑形式。

【0090】 可將本發明公開的化合物配製成用於胃腸外注射給藥，包括使用常規導管技術或輸注。注射用製劑可提供為添加有防腐劑的單位劑量形式，例如在安瓿或多劑量容器中。組合物可採用諸如在油性或水性媒介物中的混懸劑、溶液劑或乳劑那樣的形式且可含有本領域技術人員公認的配製劑諸如助懸劑、穩定劑和/或分散劑。可選擇地，活性成分可呈在使用前用合適的媒介物例如無菌無熱原水複溶的粉末形式。

【0091】 對於局部給藥，可將本發明公開的化合物配製成軟膏劑或乳膏劑。

【0092】 也可將本發明公開的化合物配製成直腸組合物諸如栓劑或保留灌腸劑，例如含有常規栓劑基質諸如可可脂或其它甘油酯。

【0093】 對於鼻內給藥或吸入給藥，本發明公開的化合物可方便地以來自被患者所擠壓或泵送的泵噴霧容器的溶液或混懸液形式或以來自加壓容器或噴霧器的氣溶膠噴霧形式通過使用合適的拋射劑例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它合適的氣體遞送。在加壓氣溶膠的情況下，劑量單位可通過提供閥以遞送計量的量來確定。加壓容器或噴霧器可含有本發明公開的化合物的溶液或混懸液。可將在吸入器

或吹入器中使用的膠囊和藥筒(例如由明膠製成)配製成含有本發明公開的化合物和合適的粉末基質諸如乳糖或澱粉的粉末混合物。

【0094】 聚二烯丙基胺共聚物可按醫藥組合物形式給藥。聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物可每天一次至每天三次給藥。這些包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物在適當的給藥方案中以有效量給藥以實現所需要的療效。本領域技術人員將能夠根據個體和所治療的病症而確定聚二烯丙基胺共聚物的有效量和給藥頻率。

【0095】 醫藥組合物和治療或預防方法(包括給藥至少一種本發明公開的化合物的前藥)也在本公開的範圍內。

【0096】 本發明還涉及在有此需要的受試者中治療2型糖尿病的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。本發明還涉及在受試者中治療2型糖尿病的方法，其中所述受試者罹患腎功能降低，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。更具體地，本發明涉及在有此需要的受試者中治療2型糖尿病的方法，其中所述受試者罹患其它合併症，包括但不限於慢性腎病(CKD)，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。本發明還涉及在受試者中治療2型糖尿病的方法，所述受試者還罹患與CKD相關的高磷血症。

【0097】 本發明還涉及在有此需要的受試者中治療2型糖尿病的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物，還包括向所述受試者給藥一種或多種選自以下的其它藥物：雙胍類、磺醯脲類、二肽基肽酶抑制劑、過氧化物酶體增生物活化受體激動劑、雙重過氧化物酶體增生物活化受體激動劑、鈉依賴性

葡萄糖協同轉運蛋白抑制劑、回腸膽酸轉運蛋白抑制劑、胰島素、胰島素類似物、胰高血糖素樣肽-1激動劑、雙重激動劑、 α 糖苷酶抑制劑及胰澱素類似物。本發明還涉及在有此需要的受試者中治療2型糖尿病的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物，還包括向所述受試者給予一種或多種 β 細胞和 β 細胞形成療法。

【0098】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減輕2型糖尿病的併發症的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。本發明還涉及在有此需要的受試者中減輕2型糖尿病的併發症的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物，還包括向所述受試者給藥一種或多種選自以下的其它藥物：3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A還原酶抑制劑、貝特類、菸酸、膽固醇吸收抑制劑、胰脂酶抑制劑、5-HT_{2c}受體激動劑、磷酸轉運抑制劑、鹼性磷酸酶抑制劑、膽酸螯合劑、維生素D類似物或鈣敏感受體活化劑(擬鈣劑)。

【0099】 本發明還涉及在有此需要的受試者中降低血糖的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0100】 本發明還涉及在有此需要的受試者中降低血液血紅蛋白A1c的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0101】 本發明還涉及在有此需要的受試者中改善胰島素抗性的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0102】 本發明還涉及在有此需要的受試者中改善脂質分佈的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0103】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少LDL膽固醇的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0104】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少總膽固醇的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0105】 本發明還涉及在有此需要的受試者中降低升高的脂質的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0106】 本發明還涉及在有此需要的受試者中結合膳食脂質的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0107】 本發明還涉及在有此需要的受試者中降低尿毒症毒素的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0108】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少血清磷的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0109】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少膳食磷酸類的吸收的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0110】 本發明還涉及在有此需要的受試者中結合AGE前體的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0111】 本發明還涉及在有此需要的受試者中結合膳食二羰基類的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0112】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少氧化壓力的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0113】 本發明還涉及在有此需要的受試者中結合膽酸的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0114】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少體脂肪的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0115】 本發明還涉及在有此需要的受試者中減少炎症參數的方法，所述方法包括向所述受試者給藥聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物。

【0116】 聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物可單獨或與一種或多種其它藥物組合給藥。與本發明的聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物組合給藥的其它藥物包括意欲組合的其它藥物，包括用於治療2型糖尿病的那些其它藥物和用於減輕2型糖尿病的風險的那些其它藥物。

【0117】 其它藥物可與聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共

聚物的醫藥組合物同時給藥。其它藥物也可與聚二烯丙基胺共聚物或包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物依序給藥。包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物也可進一步包含用於治療2型糖尿病的藥物。

【0118】 可與本發明的聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物一起用於治療2型糖尿病的其他藥物的實例包括雙胍類、磺醯脲類、二肽基肽酶(DDP-IV)抑制劑、過氧化物酶體增生物啟動受體(PPAR)激動劑、雙重PPAR激動劑、鈉依賴性葡萄糖轉運蛋白(SGLT)抑制劑、回腸膽酸轉運蛋白(IBAT)抑制劑、胰島素、胰島素類似物、胰高血糖素樣肽-1(GLP-1)激動劑、雙重GLP-1和葡萄糖依賴性促胰島素多肽(GIP)激動劑、 α 糖苷酶抑制劑及胰澱素類似物。

【0119】 雙胍類的實例包括但不限於二甲雙胍和苯乙雙胍。磺醯脲類的實例包括但不限於醋磺己脲、氨磺丁脲、氯磺丙脲、美他己脲、甲苯磺丁脲、妥拉磺脲、格列本脲、bilibornuride、格列吡嗪、格列喹酮、格列帕特、格列吡脲、格列美脲和格列齊特。DDP-IV抑制劑的實例包括但不限於阿格列汀、阿拉格列汀、吉格列汀、利拉利汀、沙格列汀、西格列汀、特立列汀和維格列汀。PPAR激動劑的實例包括但不限於吡格列酮、來格列酮、羅格列酮和曲格列酮。雙重PPAR激動劑的實例包括但不限於阿格列紮、莫格列紮、薩格列紮和替格列紮。SGLT抑制劑的實例包括但不限於卡格列淨、達帕格列淨、恩格列淨、瑞格列淨、舍格列淨和托格列淨。IBAT抑制劑的實例包括但不限於elobixibat和(3R,5R)-3-丁基-3-乙基-7,8-二甲氧基-5-苯基-4,5-二氫-2H-苯並[f][1,4]硫雜氮雜萘1,1-二氧化物。胰島素類似物的實例包括但不限於賴脯胰島素、門冬胰島素、賴谷胰島素、甘精胰島素、地特胰島素、德穀胰島素和可吸入的胰島素。GLP-1激動劑的實例包括但不限於艾塞那肽、利拉魯肽、他司魯肽、阿必魯肽、利西拉來、度拉糖肽和

索馬魯肽。雙重 GLP-1/GIP 激動劑的實例包括但不限於 Y(1)-dA(2)-I(12)-N(17)-V(18)-I(27)-G(28,29)-胰高血糖素(YAG-胰高血糖素)。α葡萄糖苷酶抑制劑的實例包括但不限於阿卡波糖、米格列醇和伏格列波糖。胰澱素類似物的實例包括但不限於普蘭林肽。

【0120】 可與本發明的聚二烯丙基胺共聚物和包含聚二烯丙基胺共聚物的醫藥組合物一起用於減輕與2型糖尿病相關的風險的其它藥物的實例包括β-羥基-β-甲基戊二醯基輔酶A還原酶(HMG-CoA)抑制劑(他汀類)、貝特類(過氧化物酶體增生物啟動受體-α[PPARα]激動劑)、菸酸和菸酸類似物、膽固醇吸收抑制劑、胰脂酶抑制劑、5-HT_{2c}受體激動劑、磷酸轉運抑制劑、鹼性磷酸酶抑制劑、膽酸螯合劑、維生素D類似物或鈣敏感受體活化劑(擬鈣劑)。

【0121】 他汀類的實例包括但不限於阿托伐他汀、西伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、美伐他汀、匹伐他汀、普伐他汀、羅蘇伐他汀和辛伐他汀。貝特類的實例包括但不限於苯紮貝特、環丙貝特、氯貝丁酯、吉非貝齊和非諾貝特。菸酸和菸酸衍生物的實例包括菸酸戊四醇酯、菸酸、尼可呋糖、菸酸鋁、煙醇和阿昔莫司。膽固醇吸收抑制劑的實例包括但不限於exetimibe和(3R,4S)-1,4-二(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯基丙基)-2-氮雜環丁酮。胰脂酶抑制劑的實例包括但不限於奧利司他。5-HT_{2c}受體激動劑的實例包括但不限於氯卡色林。磷酸轉運抑制劑的實例包括但不限於菸酸。鹼性磷酸酶抑制劑的實例包括但不限於鈎酸鹽。膽酸螯合劑的實例包括但不限於消膽胺、考來替泊、考來替蘭、考來糖酐和考來維命。維生素D類似物的實例包括但不限於骨化三醇、雙氫速甾醇、度骨化醇和帕立骨化醇。擬鈣劑的實例包括但不限於西那卡塞。

【0122】 本發明的聚二烯丙基胺共聚物的重複單元的數目和分子量

受到化合物的合成的控制。優選的本發明的聚二烯丙基胺共聚物提供在下文實施例中。用於式(I)的起始聚合物、聚二烯丙基胺、式(II)的起始聚合物、聚烯丙基胺或聚乙基胺的合成方法及用作製備這些共聚物網絡的中間體的交聯劑是文獻中已知的。本發明公開的聚二烯丙基胺共聚物網絡是新穎的組合物。製備優選的本發明的聚二烯丙基胺共聚物及控制重複單元的數目和分子量的方法描述在實施例1中。

實施例

實施例1：交聯的聚二烯丙基胺共聚物的合成

實施例1-1：交聯的聚二烯丙基胺-聚乙基胺(PDA-PVAm)共聚物的合成 (請參見圖1)

【0123】 根據下述方法合成了總計十九(19)種含有聚二烯丙基胺和聚乙基胺的交聯共聚物。PDA-PVAm共聚物通過各種方法諸如元素分析(碳與氮的摩爾比)、電位滴定(以評估胺含量)、溶脹指數、碳酸鹽抗衡離子的存在(通過熱重分析)等表徵。實施例1-1-1至實施例1-1-5中的聚合物的結果提供在

【0124】 中；實施例1-1-6至實施例1-1-19中的聚合物的結果提供在表2中。

實施例1-1-1：PDA-PVAm(12.5:87.5摩爾/摩爾)共聚物

【0125】 在配有頂置攪拌的250ml三頸圓底燒瓶中加入10.64g 50%(w/w)聚(二烯丙基胺-HCl)的水溶液、77.92g 15.4%(w/w)聚(乙基胺)的水溶液和84.64g去離子水。將聚合物溶液攪拌14小時後，通過加入適量的1.0N HCl將反應混合物的pH調節至10.8。在攪拌下向聚合物溶液中加入1.25ml表氯醇。繼續攪拌直到溶液變成凝膠。此時停止攪拌並將反應混合物在25°C放置48小時。將所得聚合物凝膠破碎成小塊。向這些破碎的凝膠顆

粒中加入500ml去離子水並使用700S Waring Blender將混懸液共混15秒。將所得混懸液與1L去離子水混合並攪拌15分鐘。使用50%(w/w)NaOH水溶液將混懸液的pH調節至12.80並攪拌15分鐘。過濾混懸液。將過濾的凝膠與2L去離子水混合並將混懸液攪拌15分鐘。過濾後，將凝膠分散到3L去離子水中並攪拌15分鐘。混懸液用CO₂氣體鼓泡直到混懸液的pH為8.0。過濾後，將分離的凝膠在強制空氣烘箱中在60℃乾燥18小時，得到19.23g聚合物，其為灰白色固體。

實施例1-1-2：PDA-PVAm(25:75摩爾/摩爾)共聚物

【0126】 在配有頂置攪拌的250ml三頸圓底燒瓶中放入18.0g 50%(w/w)聚(二烯丙基胺-HCl)的水溶液、56.5g 15.4%(w/w)聚(乙烷基胺)的水溶液和102.5g去離子水。將聚合物溶液攪拌14小時後，通過加入適量的50%(w/w)NaOH水溶液將反應混合物的pH調節至10.7。在攪拌下向聚合物溶液中加入1.05ml表氯醇。繼續攪拌直到溶液變成凝膠。此時停止攪拌並將反應混合物在25℃放置48小時。將所得聚合物凝膠破碎成小塊。向這些破碎的凝膠顆粒中加入500ml去離子水並使用700S Waring Blender將混懸液共混15秒。將所得混懸液與1L去離子水混合並攪拌15分鐘。使用50%(w/w)NaOH水溶液將混懸液的pH調節至12.80並攪拌15分鐘。過濾混懸液。將過濾的凝膠與2L去離子水混合並將混懸液攪拌15分鐘。過濾後，將凝膠分散到3L去離子水中並攪拌15分鐘。混懸液用CO₂氣體鼓泡直到混懸液的pH為8.0。過濾後，將分離的凝膠在強制空氣烘箱中在60℃乾燥18小時，得到14.8g聚合物，其為灰白色固體。

實施例1-1-3：PDA-PVAm(50:50摩爾/摩爾)共聚物

【0127】 在配有頂置攪拌的250ml三頸圓底燒瓶中放入26.0g 50%(w/w)聚(二烯丙基胺-HCl)的水溶液、27.2g 15.4%(w/w)聚(乙烷基胺)的

水溶液和118.7g去離子水。將聚合物溶液攪拌14小時後，通過加入適量的50%(w/w)NaOH水溶液將反應混合物的pH調節至10.5。在攪拌下向聚合物溶液中加入0.76ml表氯醇。繼續攪拌直到溶液變成凝膠。此時停止攪拌並將反應混合物在25℃放置48小時。將所得聚合物凝膠破碎成小塊。向這些破碎的凝膠顆粒中加入500ml去離子水並使用700S Waring Blender將混懸液共混15秒。將所得混懸液與1L去離子水混合並攪拌15分鐘。使用50%(w/w)NaOH水溶液將混懸液的pH調節至12.80並攪拌15分鐘。過濾混懸液。將過濾的凝膠與2L去離子水混合並將混懸液攪拌15分鐘。過濾後，將凝膠分散到3L去離子水中並攪拌15分鐘。混懸液用CO₂氣體鼓泡直到混懸液的pH為8.0。過濾後，將分離的凝膠在強制空氣烘箱中在60℃乾燥18小時，得到12.9g聚合物，其為灰白色固體。

實施例1-1-4：PDA-PVAm(75:25摩爾/摩爾)共聚物

【0128】 在配有頂置攪拌的250ml三頸圓底燒瓶中放入32.0g 50%(w/w)聚(二烯丙基胺-HCl)的水溶液、11.17g 15.4%(w/w)聚(乙烯基胺)的水溶液和129g去離子水。將聚合物溶液攪拌14小時後，通過加入適量的50%(w/w)NaOH水溶液將反應混合物的pH調節至10.6。在攪拌下向聚合物溶液中加入0.62ml表氯醇。繼續攪拌直到溶液變成凝膠。此時停止攪拌並將反應混合物在25℃放置48小時。將所得聚合物凝膠破碎成小塊。向這些破碎的凝膠顆粒中加入500ml去離子水並使用700S Waring Blender將混懸液共混15秒。將所得混懸液與1L去離子水混合並攪拌15分鐘。使用50%(w/w)NaOH水溶液將混懸液的pH調節至12.80並攪拌15分鐘。過濾混懸液。將過濾的凝膠與2L去離子水混合並將混懸液攪拌15分鐘。過濾後，將凝膠分散到3L去離子水中並攪拌15分鐘。混懸液用CO₂氣體鼓泡直到混懸液的pH為8.0。過濾後，將分離的凝膠在強制空氣烘箱中在60℃乾燥18小時，得到11.34g聚合

物，其為灰白色固體。

實施例1-1-5：PDA:PVAm(87.5:12.5摩爾/摩爾)共聚物

【0129】 在配有頂置攪拌的250ml三頸圓底燒瓶中放入34.0g 50%(w/w)聚(二烯丙基胺-HCl)的水溶液、5.1g 15.4%(w/w)聚(乙烯基胺)的水溶液和129g去離子水。將聚合物溶液攪拌14小時後，通過加入適量的50%(w/w)NaOH水溶液將反應混合物的pH調節至10.5。在攪拌下向聚合物溶液中加入0.57ml表氯醇。繼續攪拌直到溶液變成凝膠。此時停止攪拌並將反應混合物在25℃放置48小時。將所得聚合物凝膠破碎成小塊。向這些破碎的凝膠顆粒中加入500ml去離子水並使用700S Waring Blender將混懸液共混15秒。將所得混懸液與1L去離子水混合並攪拌15分鐘。使用50%(w/w)NaOH水溶液將混懸液的pH調節至12.80並攪拌15分鐘。過濾混懸液。將過濾的凝膠與2L去離子水混合並將混懸液攪拌15分鐘。過濾後，將凝膠分散到3L去離子水中並攪拌15分鐘。混懸液用CO₂氣體鼓泡直到混懸液的pH為8.0。過濾後，將分離的凝膠在強制空氣烘箱中在60℃乾燥18小時，得到9.2g聚合物，其為灰白色固體。

表1：交聯的聚二烯丙基胺-聚(乙烯基胺)(PDA-PVAm)共聚物的表徵結果

PDA-PVAm 共聚物	PDA:PVAm (摩爾:摩爾)	總可滴定的胺 (mmol/g)	溶脹 指數	CO ₃ %
實施例1-1-1	87.5 :12.5	12.205	10.5	20.36
實施例1-1-2	75:25	9.238	14.4	19.53
實施例1-1-3	50:50	7.449	23.3	18.19
實施例1-1-4	25:75	7.942	30.8	18.26
實施例1-1-5	12.5:87.5	8.72	38	17.09

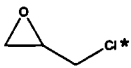
其它交聯的聚(二烯丙基胺)-聚(乙烯基胺)(PDA:PVAm)共聚物的合成

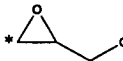
【0130】 在各種反應參數下合成了總計十四(14)種含有聚二烯丙基胺和聚烯丙基胺的交聯共聚物，所述反應參數包括聚二烯丙基胺與聚烯丙基胺的比例、交聯劑的量、聚合物溶液的濃度和反應溫度。用於合成這些

共聚物的一般程序在下文提供。關於實驗參數及其分子表徵結果的具體細節概述在下表2中。

【0131】 將適量的聚二烯丙基胺鹽酸鹽(PDA.HCl)和聚乙烷基胺(PVAm)置於500mL圓底燒瓶中。通過加入適量的去離子水調節聚合物溶液的期望濃度。實現期望濃度後，通過加入NaOH小球將溶液的pH調節至期望水平並冷卻至25℃。向該快速攪拌的聚合物溶液中加入適量的交聯劑(表氯醇)並將反應混合物攪拌30秒。在攪拌下將溫度升至期望水平。形成凝膠後，停止攪拌並將反應混合物在25℃在減壓下放置24小時。將凝膠破碎成小塊並擠壓通過2000mm篩以得到均勻的顆粒。將聚合物顆粒混懸在去離子水中並通過加入NaOH小球將混懸液的pH調節至13，攪拌10分鐘並過濾。凝膠顆粒經歷一系列洗滌和過濾步驟直到混懸液的電導率達到 $\leq 200\text{mScm}^{-1}$ 的值。聚合物混懸液用適量的CO₂氣體鼓泡以實現期望的碳酸鹽水准。然後過濾凝膠顆粒並在60℃減壓乾燥至恒重。

表2：交聯的聚二烯丙基胺-聚乙烷基胺(PDA-PVAm)共聚物的反應條件和表徵結果

PDA:PVAm 交聯共聚物	PDA:PVAm (摩爾:摩爾)	PVAm (g)	PDA (g)	摩爾% 	溶脹 指數
實施例1-1-6	1:3	3.93	4.07	10	4.5
實施例1-1-7	1:10	6.11	1.89	10	7.5
實施例1-1-8	1:3	3.93	4.07	10	8.2
實施例1-1-9	1:10	6.11	1.89	10	10.3
實施例1-1-10	1:3	3.93	4.07	10	7.1
實施例1-1-11	1:10	6.11	1.89	10	9.6
實施例1-1-12	1:3	3.93	4.07	20	2.1
實施例1-1-13	1:10	6.11	1.89	20	3.7
實施例1-1-14	1:3	3.93	4.07	20	4.4
實施例1-1-15	1:10	6.11	1.89	20	6.0
實施例1-1-16	1:3	3.93	4.07	20	5.6
實施例1-1-17	1:10	6.11	1.89	20	4.6
實施例1-1-18	1:6.5	5.42	2.58	15	5.6
實施例1-1-19	1:6.5	5.42	2.58	15	8.4

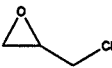
 (表氯醇)即交聯劑；相對於總聚合物的摩爾%

實施例1-2：交聯的聚二烯丙基胺-聚烯丙基胺(PDA-PAA)共聚物的合成
(請參見圖2)

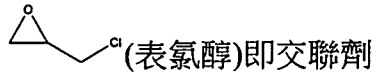
【0132】 在各種反應參數下合成了總計十九(19)種含有聚二烯丙基胺和聚烯丙基胺的交聯共聚物，所述反應參數包括聚二烯丙基胺與聚烯丙基胺的比例、交聯劑的量、聚合物溶液的濃度和反應溫度。用於合成這些共聚物的一般程序在下文提供。關於包括所用不同試劑的量、溫度、pH和分子表徵結果在內的實驗參數的具體細節概述在下表3中。

【0133】 將適量的聚二烯丙基胺鹽酸鹽(PDA.HCl)和聚烯丙基胺鹽酸鹽(PAA.HCl)置於500mL圓底燒瓶中。通過加入適量的去離子水調節聚合物溶液的期望濃度。實現期望濃度後，通過加入NaOH小球將溶液的pH調節至期望水平並冷卻至25℃。向該快速攪拌的聚合物溶液中加入適量的交聯劑(表氯醇)並將反應混合物攪拌30秒。在攪拌下將溫度升至期望水平。形成凝膠後，停止攪拌並將反應混合物在25℃在減壓下放置24小時。將凝膠破碎成小塊並擠壓通過2000mm篩以得到均勻的顆粒。將聚合物顆粒混懸在去離子水中並通過加入NaOH小球將混懸液的pH調節至13，攪拌10分鐘並過濾。凝膠顆粒經歷一系列洗滌和過濾步驟直到混懸液的電導率達到 $\leq 200\text{mScm}^{-1}$ 的值。聚合物混懸液用適量的CO₂氣體鼓泡以實現期望的碳酸鹽水準。然後過濾凝膠顆粒並在60℃減壓乾燥至恒重。

表3：交聯的聚二烯丙基胺-聚烯丙基胺(PDA-PAA)共聚物的反應條件和表徵結果

PDA-PAA 共聚物	PDA.HCl (g)	PAA.HCl (g)	反應 溫度 (℃)	pH	[總聚合物] (wt%)	 (g)	%CO ₃	溶脹 指數	總可滴 定的胺 (mmol/g)
實施例1-2-1	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	17.53	9.9	10.59
實施例1-2-2	2.1	12.6	60	12.0	35	1.80	20.99	8.5	10.39

實施例1-2-3	5.7	7.98	40	13.0	45	2.74	2.82	2.2	7.86
實施例1-2-4	1.36	13.6	40	13.0	25	0.67	4.11	21	13.23
實施例1-2-5	5.7	7.98	80	11.0	25	2.74	2.39	4.2	8.49
實施例1-2-6	1.36	13.6	80	13.0	25	2.99	2.89	4.4	11.95
實施例1-2-7	1.36	13.6	40	13.0	45	0.67	13.37	8.5	11.8
實施例1-2-8	5.7	7.98	40	11.0	45	0.62	22.98	7.2	10.27
實施例1-2-9	5.7	7.98	80	13.0	25	0.62	21.45	12.8	8.9
實施例1-2-10	5.7	7.98	80	11.0	45	2.74	9.06	1.9	8.15
實施例1-2-11	5.7	7.98	40	11.0	25	0.62	8.82	13.5	11.27
實施例1-2-12	1.36	13.6	80	13.0	45	2.99	16.66	3	9.34
實施例1-2-13	5.7	7.98	80	13.0	45	0.62	2.3	9.2	10.19
實施例1-2-14	1.36	13.6	40	11.0	45	2.99	2.52	4.5	12.37
實施例1-2-15	5.7	7.98	40	13.0	25	2.74	11.16	4.3	7.91
實施例1-2-16	1.36	13.6	80	11.0	45	0.679	2.57	11.4	12.36
實施例1-2-17	1.36	13.6	40	11.0	25	2.99	19.09	4.1	10.27
實施例1-2-18	1.36	13.6	80	11.0	25	0.67	26.13	9.1	10.5
實施例1-2-19	2.1	12.6	60	12.0	35	1.8	14.38	5.2	9.98



實施例2：體外研究

實施例2-1：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的體外磷酸結合性質

【0134】 交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的磷酸結合性質在體外條件下確定。向預標記的50mL離心管中加入預稱重量的聚合物。聚合物樣品的重量針對乾燥失重進行校正(所述乾燥失重通過熱重分析(TGA)方法測量)。向含有聚合物的離心管中加入20mL具有適當濃度的磷酸鹽溶液(通過將KH₂PO₄溶解在pH為7.0的BES緩衝液中製備)。使用定軌振盪器將含有聚合物混懸液的離心管在37℃緩慢地振盪2小時。使用配有0.45μm Supor Acrodisc注射器濾器的3mL注射器對聚合物混懸液進行過濾。收集濾液並通過離子色譜使用由已知濃度的儲備磷酸鹽溶液得到的標準曲線估計濾液中的磷酸鹽含量。未結合的磷酸鹽值用於計算結合有聚合物的磷酸鹽。

實施例2-2：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的體外膽酸結合性質

【0135】 交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的膽酸結合性質在體

外條件下確定。在N,N-二(羥基乙基)-2-胺基乙烷-磺酸(BES)緩衝液中製備不同濃度的膽酸、甘氨酸(GC)和甘氨酸脫氧膽酸(GCDC)的溶液。將適量的聚合物置於預稱重的50mL離心管中。聚合物樣品的重量針對乾燥失重進行校正(所述乾燥失重通過熱重分析(TGA)方法測量)。向含有聚合物的離心管中加入適量的膽酸溶液。向該混懸液中再加入BES緩衝液以使總體積為40mL。將混懸液渦旋1分鐘，隨後在50℃攪拌3小時。在該時間結束時使用0.45微米濾器過濾混懸液。通過HPLC分析濾液的膽酸含量，其對應於未結合的膽酸。這些未結合的膽酸值用於計算聚合物水凝膠的膽酸結合能力。

【0136】 交聯的PDA-PVAm共聚物的底物結合結果概述在下表4中。交聯的PDA-PAA共聚物的底物結合結果概述在下表5中。

表4：交聯的PDA-PVAm共聚物的體外磷酸和膽酸結合性質

測試品	PO ₄ 結合 (mM/g)	GC結合 (mM/g)	GCDC結合 (mM/g)
實施例1-1-1	4.3	1.45	2.31
實施例1-1-2	4.22	1.47	2.32
實施例1-1-3	3.18	1.42	2.31
實施例1-1-4	2.66	1.38	2.28
實施例1-1-5	2.35	1.38	2.28
實施例1-1-6	--	1.043	1.968
實施例1-1-7	--	1.216	2.214
實施例1-1-8	--	1.020	1.952
實施例1-1-9	--	1.340	2.319
實施例1-1-10	--	0.937	1.584
實施例1-1-11	--	1.340	2.247
實施例1-1-12	--	0.673	1.055
實施例1-1-13	--	0.818	1.475
實施例1-1-14	--	0.702	1.257
實施例1-1-15	--	0.918	1.437
實施例1-1-16	--	1.131	1.994
實施例1-1-17	--	1.143	1.770
實施例1-1-18	--	1.246	2.230
實施例1-1-19	--	1.358	2.280
考來維侖.HCl	--	0.77	1.64
4.5%表氯醇交聯的PDA	2.37	1.34	2.24

4.5%表氯醇交聯的PVAm	3.78	1.40	2.28
----------------	------	------	------

--表示未測試

表5：交聯的PDA-PAA共聚物的體外磷酸和膽酸結合性質

測試品	PO ₄ 結合 (mM/g)	GC結合 (mM/g)	GCDC結合 (mM/g)
實施例1-2-1	4.54	1.03	1.94
實施例1-2-2	3.32	1.16	1.53
實施例1-2-3	3.64	0.61	0.68
實施例1-2-4	6.49	1.9	2.45
實施例1-2-5	4.05	0.81	1.32
實施例1-2-6	4.73	0.76	1.27
實施例1-2-7	5.21	1.19	2.1
實施例1-2-8	4.17	1.65	2.38
實施例1-2-9	3.85	1.29	2.27
實施例1-2-10	2.93	0.65	0.67
實施例1-2-11	5.17	1.86	2.42
實施例1-2-12	3.31	0.9	1.54
實施例1-2-13	4.99	1.2	2.17
實施例1-2-14	5.16	0.84	1.28
實施例1-2-15	3.30	0.75	0.97
實施例1-2-16	7.04	1.81	2.43
實施例1-2-17	4.10	0.94	1.73
實施例1-2-18	4.50	1.6	2.39
實施例1-2-19	3.81	1.09	1.77
考來維侖.HCl	--	0.77	1.64
4.5%表氯醇交聯的PDA	2.37	1.34	2.24

--表示未測試

實施例3：體內研究

實施例3-1：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的體內磷酸結合性質

【0137】 適應設施1周後，將雄性Sprague Dawley大鼠(n=6)轉移到代謝籠中以分離尿和糞便。向動物提供口糧膳食加預定量的聚合物。對照組不給予藥物。在治療的第3天或第7天收集24小時糞便物質。將糞便物質冷凍乾燥並在研磨器中研磨成均勻的粉末。將粉狀物質(1g)置於提取細胞器中並使用100mM NaOH在80%含水甲醇中的溶液進行提取。通過將樣品和溶劑保持在100℃和1500psi的壓力下進行提取過程。蒸發提取物的一部分

(0.25mL)並複溶在胎牛血清中。然後使用比色測定通過酶法對樣品的膽酸濃度進行分析。不同共聚物的體內膽酸結合性質提供在表5中。

表6：交聯的PDA-PVAm共聚物的體內膽酸結合研究

測試品	劑量 (%膳食)	治療3天后 24小時內的總糞便膽酸
對照組	0	21
實施例1-1-1	0.2	44
實施例1-1-2	0.2	42
實施例1-1-3	0.2	34
實施例1-1-4	0.2	41
實施例1-1-5	0.2	45
考來維侖.HCl	0.4	65
4.5%表氯醇交聯的PDA	0.4	80
4.5%表氯醇交聯的PVAm	0.4	95

實施例3-2：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的體內抗糖尿病性質

【0138】 10周齡雄性清瘦的(C57BL/6J)和肥胖的糖尿病性db/db小鼠(C57BL6/J)被安置在黑暗-明亮循環(各自12小時)的溫度受到控制的室內。到達動物設施後1周，通過分開db/db動物與清瘦的動物將動物分組成每組8只。對動物飼喂含有標準實驗室口糧的膳食及高脂肪膳食。治療組動物的膳食補充有占膳食的不同重量%的呈乾粉形式的聚合物。每隔一天監測動物的體重和食物攝入。在實驗開始前和在治療的第2周、第3周和第4周結束時測量進食和半禁食血糖、HbA1c和血漿胰島素。測量治療對血糖的作用並將結果概述成血糖濃度在研究開始時與在特定時間點時的差異(mmol/L血液)。

表7：交聯的PDA-PVAm共聚物對血糖的體內作用

測試品	劑量 (%膳食)	相對於開始日期歸一化的非禁食血糖 (Δ葡萄糖, mmol/L)		
		第2周	第3周	第4周
對照	0	-0.2	-0.5	-1.7
實施例1-1-4	1.2	-3.2	-3.2	-3.5
實施例1-1-3	1.2	-3.8	-2.2	-5.3
實施例1-1-1	1.2	-3.4	-3.4	-4.5
司維拉姆	1.2	-3.2	-0.5	-3.5

利拉利汀 (DDP-4抑制劑)	3mg/kg體重	-4.3	-0.5	-1.6
--------------------	----------	------	------	------

(請參見圖3)

表8：交聯的PDA-PVAm共聚物對血漿胰島素的體內作用

測試品	劑量 (%膳食)	相對於開始日期歸一化的非禁食血糖 (Δ葡萄糖, mmol/L)		
		第2周	第3周	第4周
對照	0	--	--	-1.7
實施例1-1-4	1.2	--	--	-1.5
實施例1-1-3	1.2	--	--	-1.9
實施例1-1-1	1.2	--	--	-4.6
司維拉姆	1.2	--	--	-3.8

--表示未測試

(請參見圖4和圖5)

【0139】 交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的血糖的體內作用提供在圖5中。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

(請參見圖6)

【0140】 交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的血液HBA1C的體內作用提供在圖6中。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

(請參見圖7)

【0141】 交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的肝重量的體內作用提供在圖7中。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

(請參見圖8)

【0142】 交聯的PDA-PAA共聚物的不同組合物在測試品的劑量逐漸增大的情況下對dbd/db小鼠的肝甘油三酯含量的體內作用提供在圖8中。以兩周間隔給予動物增加劑量的化合物(膳食的1wt.%(第0天)、2wt.%(第14天)和3wt.%(第28天))。

實施例3-3：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物對胰島素抗性的體內作用

【0143】 聚二烯丙基胺共聚物對改善胰島素抗性(葡萄糖體內穩態)的作用通過使用由膳食誘導的肥胖(DIO)大鼠作為疾病模型的口服葡萄糖耐受測試(OGTT)進行評價。7周齡雄性SPD大鼠(Taconic, Denmark)分別給予由正常口糧構成的膳食和高脂肪含量膳食。用該膳食飼喂24周後，根據體重和總體脂肪將動物隨機分組。每個治療組含有10只動物。在整個研究期間將動物單獨地置於分開的籠子中。隨後向動物給予在食物中混有適量聚合物的上述食物且持續4周。在第4周結束時進行OGTT。對於OGTT，禁食16小時後，通過口服途徑向動物給予葡萄糖(1g/kg)。在葡萄糖處理前1小時和在葡萄糖處理前即刻及在葡萄糖處理後以特定時間間隔直到4小時收集血液樣品。測量血液樣品中的血清葡萄糖水平。每個治療組在整個時間過程中的平均血糖濃度(AUC)提供在表9中。

表9：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物對血糖的體內作用

測試品	劑量(%膳食)	[血糖] _{平均} (mmol/L*min) [†]
對照	0	2154
實施例1-1-2	1.2	2005
實施例1-1-3	1.2	1982
實施例1-1-3+利拉利汀	1.2+3mg/kg	1827
考來維侖	1.2	2112
利拉利汀	3mg/kg	1940

[†]口服給予葡萄糖後-60分鐘至+240分鐘的平均血糖濃度

(請參見圖9)

實施例3-4：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物的體內抗糖尿病性質

【0144】 6周齡肥胖糖尿病性KKAy小鼠被安置在黑暗-明亮循環(各自12小時)的溫度受到控制的室內。到達動物設施後1周，將動物分組成每組8只。對動物飼喂高脂肪膳食且再保持3周。當實現目標水平的血糖和HbA1c時，膳食用占膳食的不同重量%的聚合物補充。動物用混合有聚合物的膳食治療6周。每隔一天監測動物的體重和食物攝入。在實驗開始前和在每週治療結束時測量進食和半禁食血糖、HbA1c和血漿胰島素。測量治療對血糖和HbA1c的作用並將結果概述成它們的值在研究開始時與在7周治療結束時的差異且提供在下圖 10和圖 11中。

(請參見圖 10和圖 11)

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

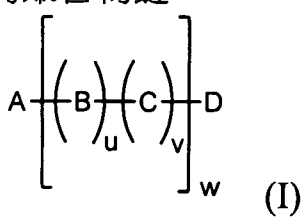
國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載) 無

申請專利範圍

1. 一種共聚物，其包含式(I)的聚合物鏈：



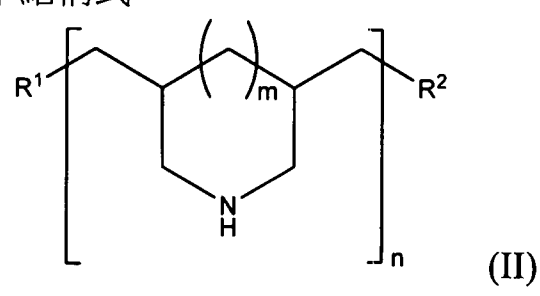
其中：

u和v各自獨立地為0至200000的整數；且

w為1至200000的整數；

A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；

其中式(II)符合以下結構式：



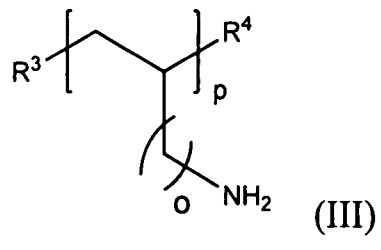
或其醫藥上可接受之鹽，其中：

m為0或1；

n為1至200000的整數；

R¹和R²各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的連接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o為0或1；

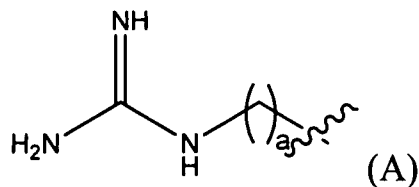
p為1至200000的整數；

R^3 和 R^4 各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

條件是式(I)的共聚物不只是式(II)的聚合物或不只是式(III)的聚合物。

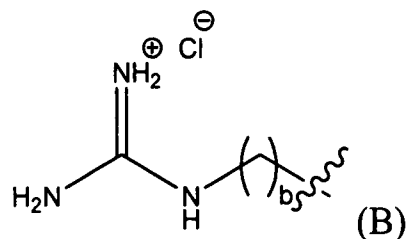
- 2. 如請求項1的共聚物，其中每個m為0。
- 3. 如請求項1的共聚物，其中每個m為1。
- 4. 如請求項1至3中任一項的共聚物，其中每個o為0。
- 5. 如請求項1至3中任一項的共聚物，其中每個o為1。
- 6. 如請求項1的共聚物，其中每個m為0且每個o為0。
- 7. 如請求項1的共聚物，其中每個m為1且每個o為0。
- 8. 如請求項1的共聚物，其中每個m為0且每個o為1。
- 9. 如請求項1的共聚物，其中每個m為1且每個o為1。
- 10.如請求項1至9中任一項的共聚物，其中 R^1 和 R^2 和 R^3 和 R^4 各自獨立地選自
H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)
芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)
烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、醯胺，

由式(A)表示的胍基：



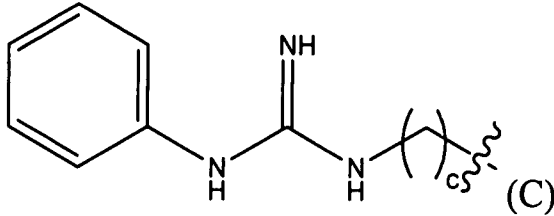
其中a為0至25的整數，

由式(B)表示的氯化胍鎗基團：



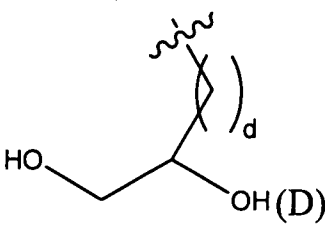
其中b為0至25的整數，

由式(C)表示的胍基苯基團：



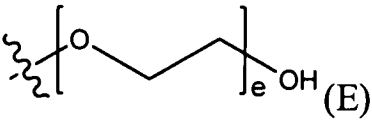
其中c為0至25的整數，

由式(D)表示的二羟基基團：



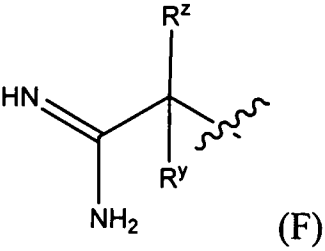
其中d為0至25的整數，

由式(E)表示的聚乙二醇基團：



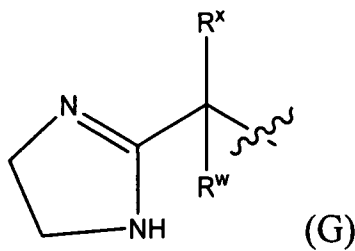
其中e為1至400的整數，

由式(F)表示的基團：



其中 R^z 和 R^y 各自獨立地選自H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、醯胺，或

由式(G)表示的基團：



其中R^x和R^w各自獨立地選自H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、氰基、氰基(C₁-C₁₀)烷基、-OH、醯胺，或
或與共聚物的另一重複單元連接的连接點。

- 11.如請求項1至10中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為99:1至1:99。
- 12.如請求項1至11中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為90:10至5:95。
- 13.如請求項1至12中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為12.5:87.5至87.5:12.5。
- 14.如請求項1至13中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為25:75至75:25。
- 15.如請求項1至14中任一項的共聚物，其中該共聚物用交聯劑交聯。
- 16.如請求項15的共聚物，其中該交聯劑為多官能性多價胺特異性試劑。
- 17.如請求項16的共聚物，其中該多官能性多價胺特異性試劑包含兩個或更多個親電子基團。
- 18.如請求項17的共聚物，其中該多官能性多價胺特異性試劑選自由下列組成之群組：鹵化物、醛、酮、醯鹵、酸活性酯、環氧化物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯和乙烯基砜。
- 19.如請求項15的共聚物，其中該交聯劑選自表氯醇、表溴醇、(碘甲基)環氧乙烷、甲苯磺酸縮水甘油酯、3-硝基苯磺酸縮水甘油酯、4-甲苯磺醯

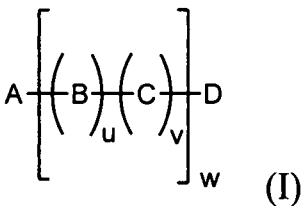
基氧基-1,2-環氧丁烷、溴-1,2-環氧丁烷、1,2-二溴乙烷、1-溴-2-氯乙烷、1,3-二溴丙烷、二(2-氯乙基)胺、三(2-氯乙基)胺、二(2-氯乙基)甲胺、1,3-丁二烯二環氧化物、1,5-己二烯二環氧化物、二縮水甘油醚、1,2,7,8-二環氧辛烷、1,2,9,10-二環氧癸烷、乙二醇二縮水甘油醚、丙二醇二縮水甘油醚、1,4-丁二醇二縮水甘油醚、甘油二縮水甘油醚、1,3-二縮水甘油甘油醚、N,N-二縮水甘油基苯胺、新戊二醇二縮水甘油醚、二乙二醇二縮水甘油醚、1,4-二(縮水甘油基氧基)苯、間苯二酚二縮水甘油醚、1,6-己二醇二縮水甘油醚、三羥甲基丙烷二縮水甘油醚、1,4-環己烷二甲醇二縮水甘油醚、1,3-二(2,3-環氧丙基氧基)-2-(2,3-二羥基丙基氧基)丙烷、1,2-環己烷二羧酸二縮水甘油酯、2,2'-二(縮水甘油基氧基)二苯基甲烷、雙酚F二縮水甘油醚、1,4-二(2',3'-環氧丙基)全氟正丁烷、2,6-二(環氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯並[3,4-f]異吡啶-1,3,5,7-四酮、雙酚A二縮水甘油醚、5-羥基-6,8-二(環氧乙烷-2-基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯、二[4-(2,3-環氧-丙基硫基)苯基]-硫化物、1,3-二(3-縮水甘油基氧基丙基)四甲基二矽氧烷、9,9-二[4-(縮水甘油基氧基)苯基]芴、三環氧異氰脲酸酯、甘油三縮水甘油醚、N,N-二縮水甘油基-4-縮水甘油基氧基苯胺、異氰脲酸(S,S,S)-三縮水甘油酯、異氰脲酸(R,R,R)-三縮水甘油酯、異氰脲酸三縮水甘油酯、三羥甲基丙烷三縮水甘油醚、甘油丙氧基化物三縮水甘油醚、三羥苯基甲烷三縮水甘油醚、3,7,14-三[[3-(環氧丙氧基)丙基]二甲基甲矽烷基氧基]-1,3,5,7,9,11,14-七環戊基三環[7.3.3.15,11]七矽氧烷、4,4'-亞甲基二(N,N-二縮水甘油基苯胺)、二(鹵代甲基)苯、二(鹵代甲基)聯苯和二(鹵代甲基)萘。

20.如請求項19的共聚物，其中該交聯劑為表氯醇或其殘基。

21.如請求項15至20中任一項的共聚物，其中交聯的重複單元:未交聯的重複

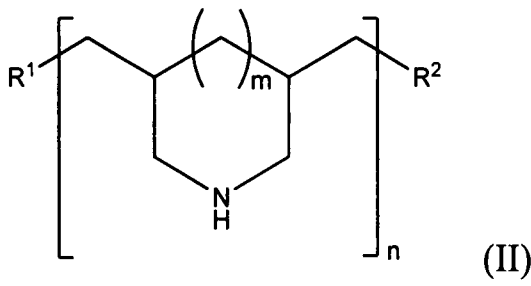
單元的比例為1:99至50:50。

- 22.如請求項15至21中任一項的共聚物，其中該共聚物為嵌段共聚物。
- 23.如請求項22的共聚物，其中嵌段中式(I)的重複單元的相對百分數為約99%至約1%重複單元且其中嵌段中式(II)的重複單元的相對百分數為約1%至約99%重複單元。
- 24.如請求項23的共聚物，其中嵌段中式(I)的重複單元的相對百分數為約95%至約5%重複單元且其中嵌段中式(II)的重複單元的相對百分數為約5%至約95%重複單元。
- 25.一種共聚物，其包含2至2000000個聚合物鏈，其中每個聚合物鏈符合式(I)：



其中：

- u和v各自獨立地為0至200000的整數；且
- w為1至200000的整數，
- A、B、C和D各自獨立地為選自式(II)或式(III)的重複單元；
- 其中式(II)符合以下結構式：

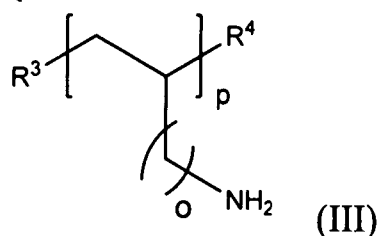


或其醫藥上可接受之鹽，其中：

- m為0或1；
- n為1至200000的整數；

R^1 和 R^2 各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且式(III)符合以下結構式：



或其醫藥上可接受之鹽，其中：

o 為0或1；

p 為1至200000的整數；

R^3 和 R^4 各自獨立地為醫藥上可接受之末端基團或與共聚物的另一重複單元連接的连接點；

且其中：

(e)每個聚合物鏈必須與至少一個其它聚合物鏈交聯，且

(f)每個聚合物鏈可內部交聯。

26.如請求項25的共聚物，其中該共聚物包含2至1000000個聚合物鏈。

27.如請求項25至26中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至500000個聚合物鏈。

28.如請求項25至27中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至250000個聚合物鏈。

29.如請求項25至28中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至100000個聚合物鏈。

30.如請求項25至29中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至50000個聚合物鏈。

31.如請求項25至30中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至25000個聚合物鏈。

物鏈。

32.如請求項25至31中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至10000個聚合物鏈。

33.如請求項25至32中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至5000個聚合物鏈。

34.如請求項25至33中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至1000個聚合物鏈。

35.如請求項25至34中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至500個聚合物鏈。

36.如請求項25至35中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至250個聚合物鏈。

37.如請求項25至36中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至100個聚合物鏈。

38.如請求項25至37中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至50個聚合物鏈。

39.請求項25至38中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至25個聚合物鏈。

40.如請求項25至39中任一項的共聚物，其中該共聚物包含2至10個聚合物鏈。

41.如請求項26的共聚物，其中該共聚物包含2個聚合物鏈。

42.如請求項26的共聚物，其中該共聚物包含3個聚合物鏈。

43.如請求項26的共聚物，其中該共聚物包含4個聚合物鏈。

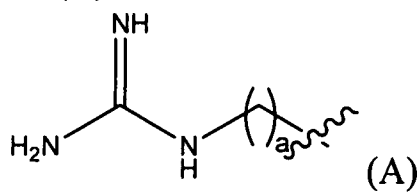
44.如請求項26的共聚物，其中該共聚物包含5個聚合物鏈。

45.如請求項26的共聚物，其中該共聚物包含6個聚合物鏈。

46.如請求項25至45中任一項的共聚物，其中 R^1 和 R^2 和 R^3 和 R^4 各自獨立地選

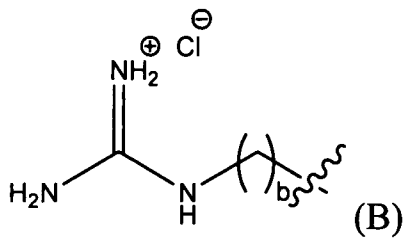
自由下列組成的群組：H、(C₁-C₁₀)烷基、(C₂-C₉)雜烷基、(C₃-C₁₀)環烷基、(C₂-C₉)雜環烷基、(C₆-C₁₄)芳基、(C₂-C₉)雜芳基、(C₁-C₁₀)烷基胺、-O(O)C-(C₁-C₁₀)烷基、(C₁-C₁₀)烷基-COOH、(C₃-C₁₀)環烷基-COOH、-(O)CH₃、-OH、醯胺，

由式(A)表示的胍基：



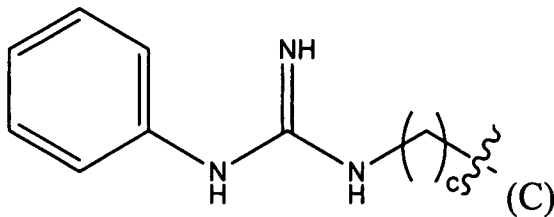
其中a為0至25的整數，

由式(B)表示的氯化胍鎧基團：



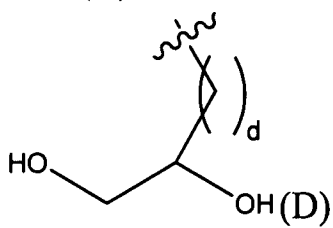
其中b為0至25的整數，

由式(C)表示的胍基苯基團：



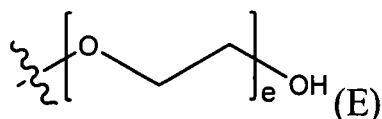
其中c為0至25的整數，

由式(D)表示的二羥基基團：



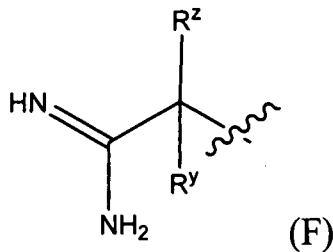
其中d為0至25的整數，

由式(E)表示的聚乙二醇基團：



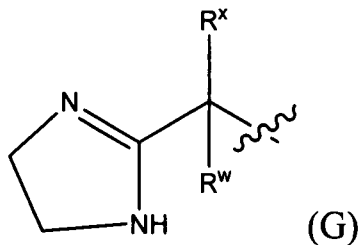
其中 e 為1至400的整數，

由式(F)表示的基團：



其中 R^Z 和 R^Y 各自獨立地選自由下列組成的群組：H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基- $COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 環烷基- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、 $-OH$ 、醯胺，或

由式(G)表示的基團：



其中 R^X 和 R^W 各自獨立地選自由下列組成的群組：H、 (C_1-C_{10}) 烷基、 (C_2-C_9) 雜烷基、 (C_3-C_{10}) 環烷基、 (C_2-C_9) 雜環烷基、 (C_6-C_{14}) 芳基、 (C_2-C_9) 雜芳基、 (C_1-C_{10}) 烷基胺、 $-O(O)C-(C_1-C_{10})$ 烷基、 (C_1-C_{10}) 烷基- $COOH$ 、 (C_3-C_{10}) 環烷基- $COOH$ 、 $-(O)CH_3$ 、氰基、氰基 (C_1-C_{10}) 烷基、 $-OH$ 、醯胺；

或與共聚物的另一重複單元連接的连接點。

47.如請求項25至46中任一項的共聚物，其中該交聯劑為多官能性多價胺特異性試劑。

48.如請求項25至47中任一項的共聚物，其中該多官能性多價胺特異性試劑包含兩個或更多個親電子基團。

- 49.如請求項25至48中任一項的共聚物，其中該多官能性多價胺特異性試劑選自由下列組成的群組：鹵化物、醛、酮、醯鹵、酸活性酯、環氧化物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯、芳基磺酸酯、烷基磺酸酯和乙烯基砜。
- 50.如請求項25至46中任一項的共聚物，其中該交聯劑選自表氯醇、表溴醇、(碘甲基)環氧乙烷、甲苯磺酸縮水甘油酯、3-硝基苯磺酸縮水甘油酯、4-甲苯磺醯基氧基-1,2-環氧丁烷、溴-1,2-環氧丁烷、1,2-二溴乙烷、1-溴-2-氯乙烷、1,3-二溴丙烷、二(2-氯乙基)胺、三(2-氯乙基)胺、二(2-氯乙基)甲胺、1,3-丁二烯二環氧化物、1,5-己二烯二環氧化物、二縮水甘油醚、1,2,7,8-二環氧辛烷、1,2,9,10-二環氧癸烷、乙二醇二縮水甘油醚、丙二醇二縮水甘油醚、1,4-丁二醇二縮水甘油醚、甘油二縮水甘油醚、1,3-二縮水甘油甘油醚、N,N-二縮水甘油基苯胺、新戊二醇二縮水甘油醚、二乙二醇二縮水甘油醚、1,4-二(縮水甘油基氧基)苯、間苯二酚二縮水甘油醚、1,6-己二醇二縮水甘油醚、三羥甲基丙烷二縮水甘油醚、1,4-環己烷二甲醇二縮水甘油醚、1,3-二(2,3-環氧丙基氧基)-2-(2,3-二羥基丙基氧基)丙烷、1,2-環己烷二羧酸二縮水甘油酯、2,2'-二(縮水甘油基氧基)二苯基甲烷、雙酚F二縮水甘油醚、1,4-二(2',3'-環氧丙基)全氟正丁烷、2,6-二(環氧乙烷-2-基甲基)-1,2,3,5,6,7-六氫吡咯並[3,4-f]異吲哚-1,3,5,7-四酮、雙酚A二縮水甘油醚、5-羥基-6,8-二(環氧乙烷-2-基甲基)-4-氧代-4H-色烯-2-羧酸乙酯、二[4-(2,3-環氧-丙基硫基)苯基]-硫化物、1,3-二(3-縮水甘油基氧基丙基)四甲基二矽氧烷、9,9-二[4-(縮水甘油基氧基)苯基]芴、三環氧異氰脲酸酯、甘油三縮水甘油醚、N,N-二縮水甘油基-4-縮水甘油基氧基苯胺、異氰脲酸(S,S,S)-三縮水甘油酯、異氰脲酸(R,R,R)-三縮水甘油酯、異氰脲酸三縮水甘油酯、三羥甲基丙烷三縮水甘油醚、甘油丙氧基化物三縮水甘油醚、三羥苯基甲烷三縮水甘油醚、3,7,14-三[[3-(環氧丙氧基)

丙基]二甲基甲矽烷基氧基]-1,3,5,7,9,11,14-七環戊基三環[7.3.3.15,11]七矽氧烷、4,4'-亞甲基二(N,N-二縮水甘油基苯胺)、二(鹵代甲基)苯、二(鹵代甲基)聯苯和二(鹵代甲基)萘。

- 51.如請求項50的共聚物，其中該交聯劑為表氯醇或其殘基。
- 52.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為0。
- 53.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為1。
- 54.如請求項25至53中任一項的共聚物，其中每個o為0。
- 55.如請求項25至53中任一項的共聚物，其中每個o為1。
- 56.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為0且每個o為0。
- 57.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為1且每個o為0。
- 58.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為0且每個o為1。
- 59.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中每個m為1且每個o為1。
- 60.如請求項25至59中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為99:1至1:99。
- 61.如請求項25至59中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為90:10至5:95。
- 62.如請求項25至59中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為12.5:87.5至87.5:12.5。
- 63.如請求項25至59中任一項的共聚物，其中式(I):式(II)的比例為25:75至75:25。
- 64.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：
 - 每個m為0；
 - 每個o為0；
 - 式(I):式(II)的比例為1:1；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為2:3。

65.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為0；

式(I):式(II)的比例為12.5:87.5；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為1:10。

66.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為0；

式(I):式(II)的比例為1:6；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為8:17。

67.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為0；

式(I):式(II)的比例為1:5；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為1:4。

68.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為1；

式(I):式(II)的比例為1:1；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為2:3。

69.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為1；

式(I):式(II)的比例為12.5:87.5；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為1:10。

70.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為1；

式(I):式(II)的比例為1:6；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為8:17。

71.如請求項25至51中任一項的共聚物，其中：

每個m為0；

每個o為1；

式(I):式(II)的比例為1:5；且

交聯的重複單元:未交聯的重複單元的比例為1:4。

72.一種醫藥組合物，其包含如請求項1至71中任一項的共聚物。

73.一種在有此需要的受試者中治療2型糖尿病的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。

74.如請求項73的方法，其還包括向該受試者給藥一種或多種選自以下組成群組的其它藥物：雙胍類、磺醯脲類、二肽基肽酶抑制劑、過氧化物酶體增生物活化受體激動劑、雙重過氧化物酶體增生物活化受體激動劑、鈉依賴性葡萄糖協同轉運蛋白抑制劑、回腸膽酸轉運蛋白抑制劑、胰島素、胰島素類似物、胰高血糖素樣肽-1激動劑、雙重激動劑、 α 糖苷酶抑制劑及胰澱素類似物。

75.如請求項73或請求項74中任一項的方法，其還包括向該受試者投予一種或多種 β 細胞和 β 細胞形成療法。

76.一種在有此需要的受試者中減輕2型糖尿病的併發症的方法，其包括向該

受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。

- 77.如請求項76的方法，其還包括向該受試者給藥一種或多種選自以下組成群組的其它藥物：3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A還原酶抑制劑、貝特類(fibrate)、菸酸、膽固醇吸收抑制劑、胰脂酶抑制劑、5-HT_{2c}受體激動劑、磷酸轉運抑制劑、鹼性磷酸酶抑制劑、膽酸螯合劑、維生素D類似物或鈣敏感受體活化劑(擬鈣劑)。
- 78.一種在有此需要的受試者中降低血糖的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 79.一種在有此需要的受試者中降低血液血紅蛋白A1c的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 80.一種在有此需要的受試者中改善胰島素抗性的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 81.一種在有此需要的受試者中改善脂質分佈的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 82.一種在有此需要的受試者中減少LDL膽固醇的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 83.一種在有此需要的受試者中減少總膽固醇的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 84.一種在有此需要的受試者中降低升高的脂質的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 85.一種在有此需要的受試者中結合膳食脂質的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。

- 86.一種在有此需要的受試者中降低尿毒症毒素的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 87.一種在有此需要的受試者中減少血清磷的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 88.一種在有此需要的受試者中減少膳食磷酸類的吸收的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 89.一種在有此需要的受試者中結合AGE前體的方法，其包括向該受試者給藥請求項1至71中任一項的共聚物或請求項72的醫藥組合物。
- 90.一種在有此需要的受試者中結合膳食二羰基類的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 91.一種在有此需要的受試者中減少氧化壓力的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 92.一種在有此需要的受試者中結合膽酸的方法，其包括向該受試者給藥請求項1至71中任一項的共聚物或請求項72的醫藥組合物。
- 93.一種在有此需要的受試者中減少體脂肪的方法，其包括向該受試者給藥如請求項1至71中任一項的共聚物或如請求項72的醫藥組合物。
- 94.一種在有此需要的受試者中減少炎症參數的方法，其包括向該受試者給藥請求項1至71中任一項的共聚物或請求項72的醫藥組合物。

圖式

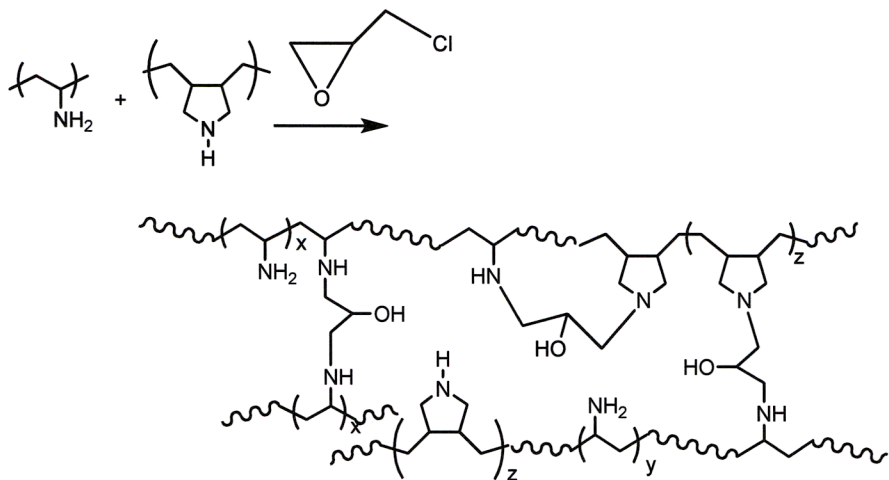


圖1：交聯的聚二烯丙基胺-聚乙基胺(PDA-PVAm)共聚物的一般合成方案

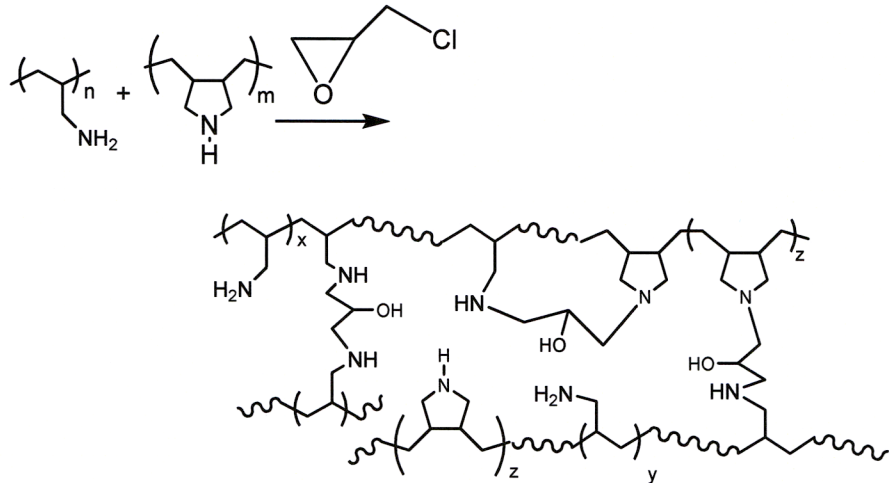


圖2：交聯的聚二烯丙基胺-聚烯丙基胺(PDA-PAA)共聚物的一般合成方案

圖3：交聯的PDA-PVAm共聚物在4周治療後對血糖的體內作用

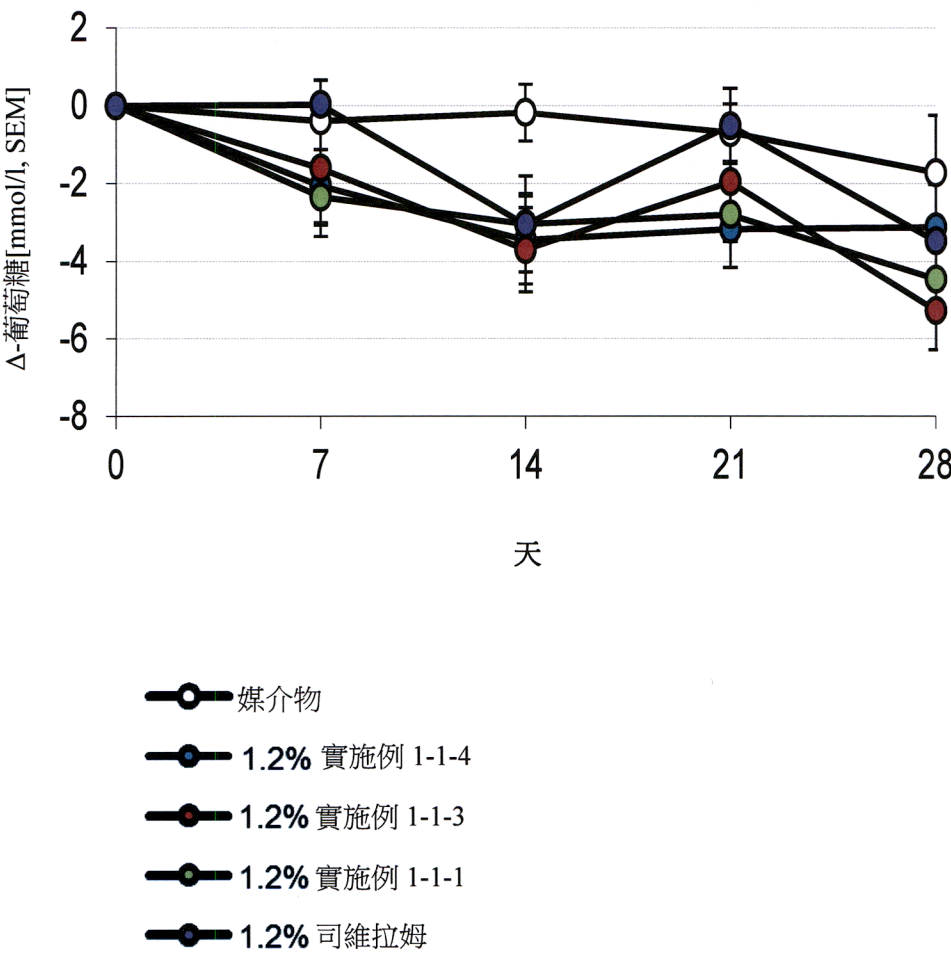
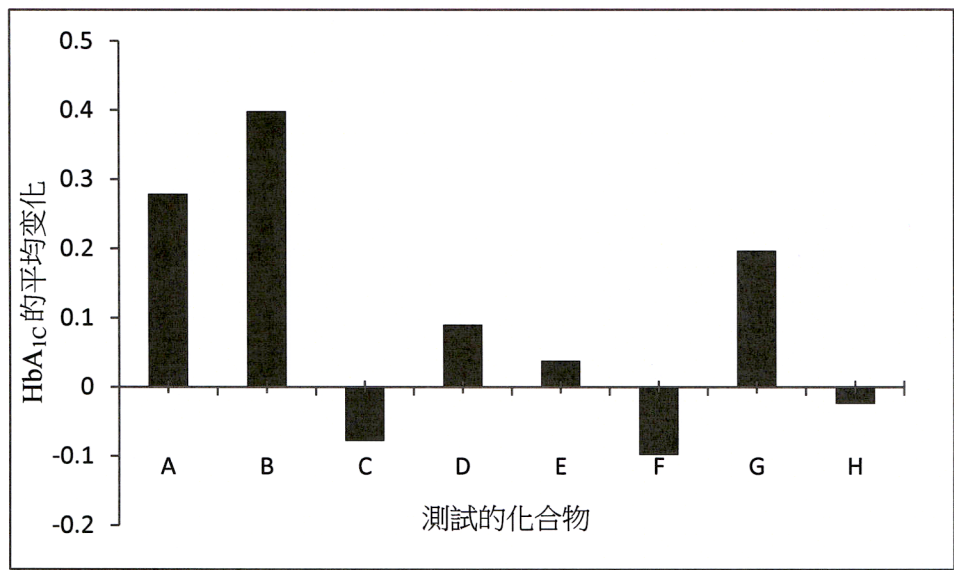


圖4：交聯的PDA-PVAm共聚物在4周治療後對HbA_{1c}的體內作用



A=媒介物對照；B=司維拉姆；C=利拉利汀；D=實施例1-1-4；E=實施例1-1-3；F=實施例1-1-1；G=司維拉姆+利拉利汀；H=實施例1-1-3+利拉利汀

圖5：交聯的PDA-PAA共聚物對血糖的體內作用

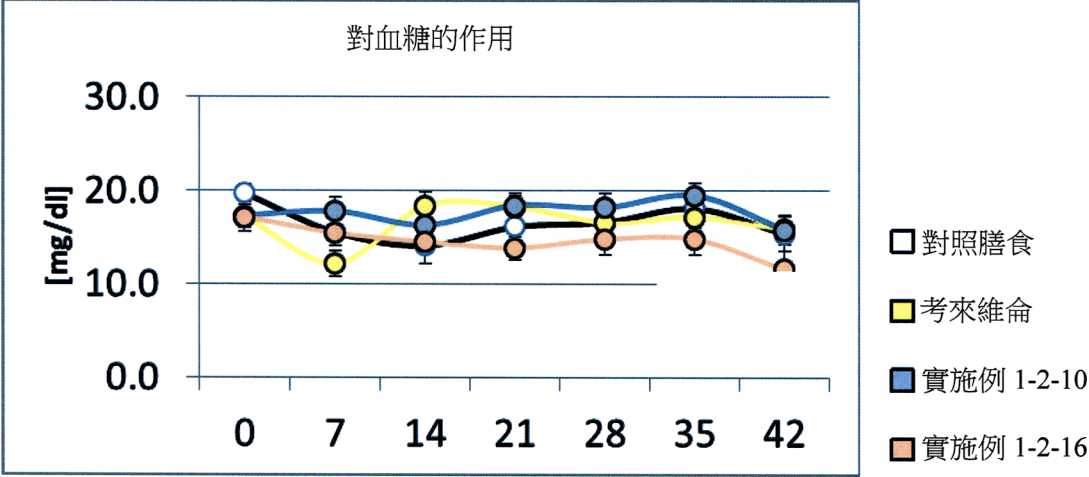


圖6：交聯的PDA-PAA共聚物對HbA1c的體內作用

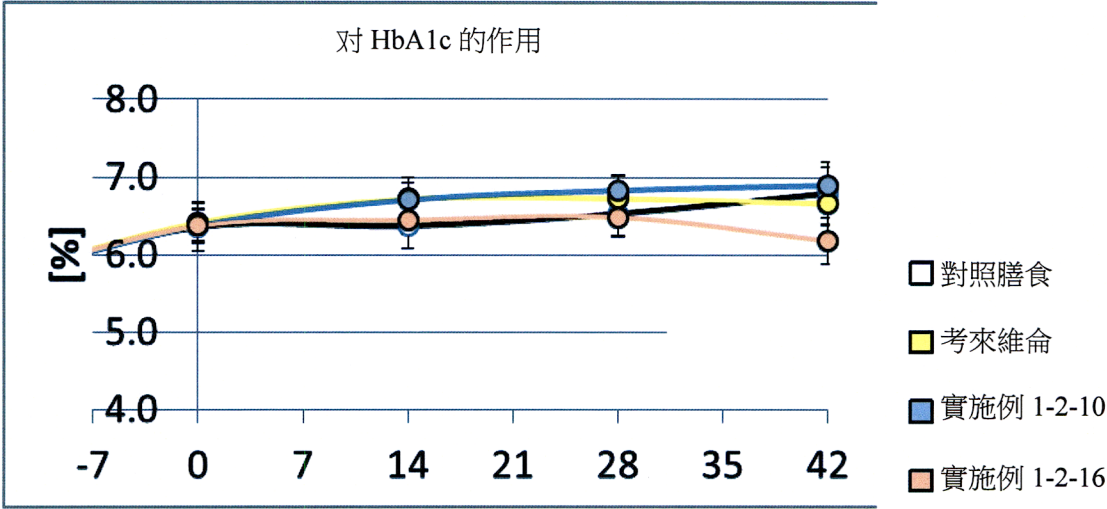


圖7：交聯的PDA-PAA共聚物對肝重量的體內作用

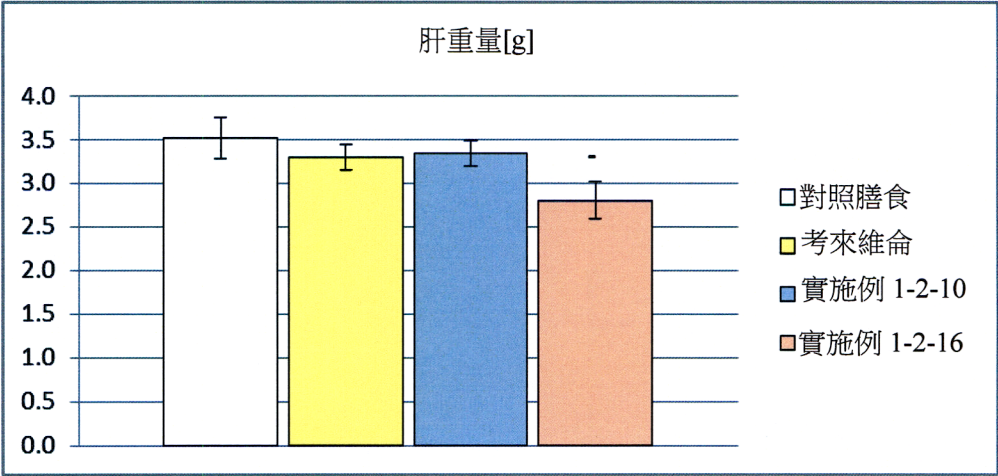


圖8：交聯的PDA-PAA共聚物對肝甘油三酯的體內作用

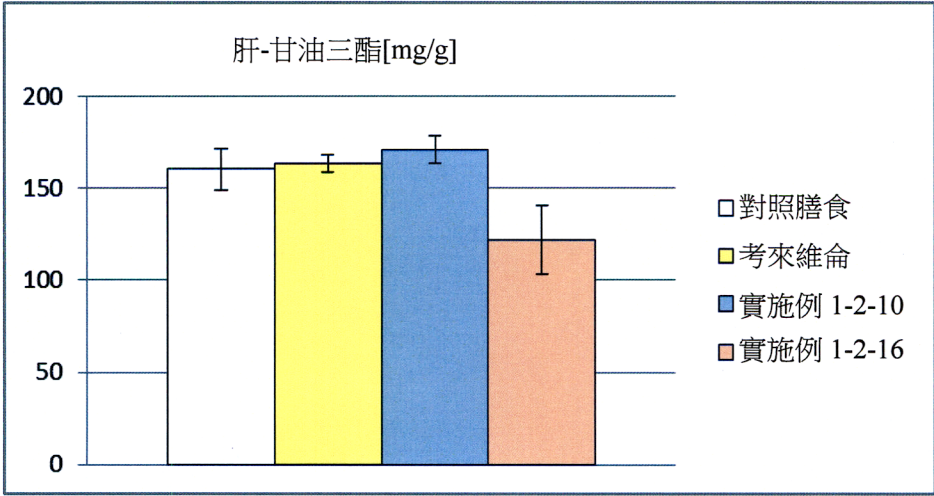


圖9：交聯的PDA-PVAm和PDA-PAA共聚物對血糖分佈的體內作用

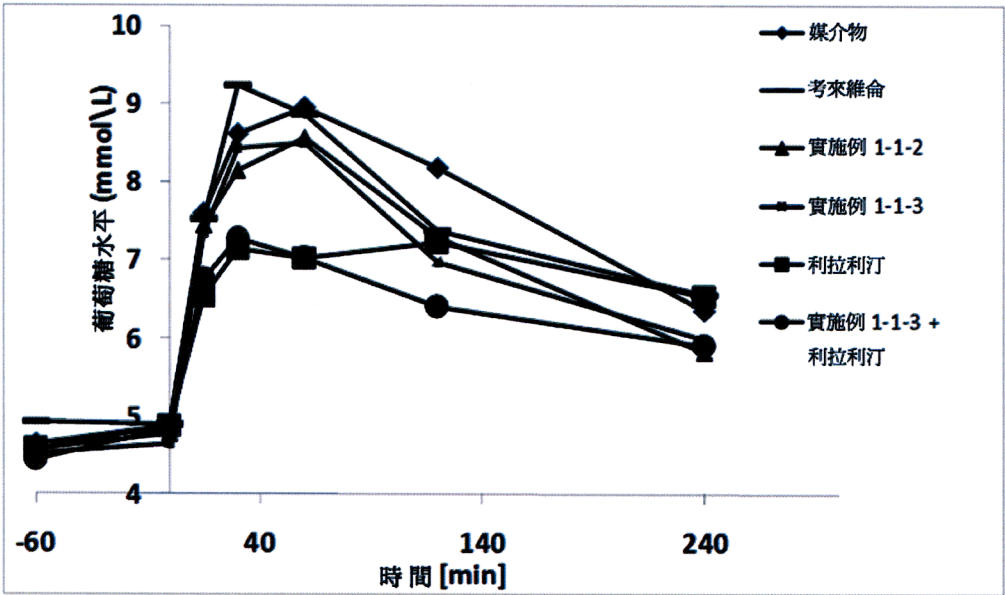


圖10：治療7周後對用交聯的PDA-PAA共聚物治療的KKAy小鼠的血糖的體內作用

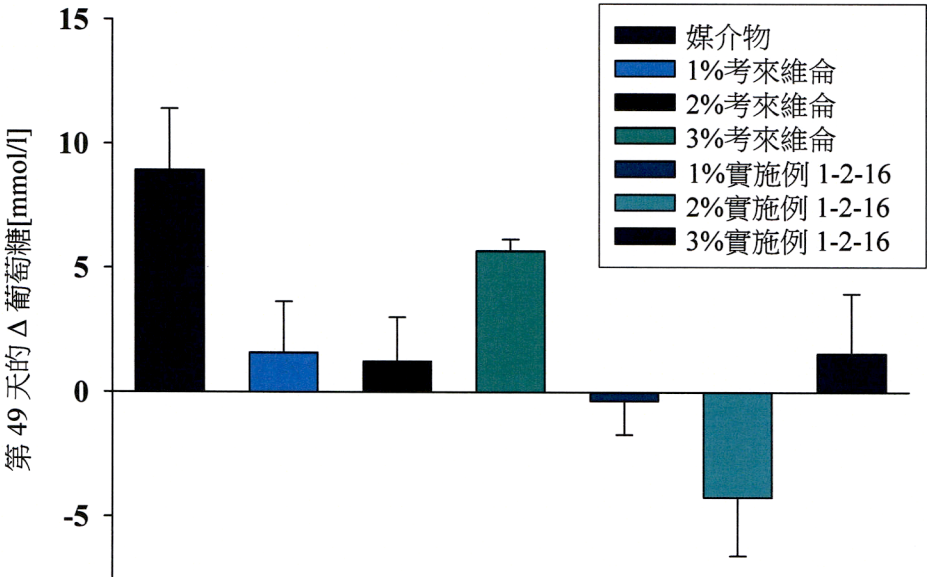


圖 11：治療7周後對用交聯的PDA-PAA共聚物治療的KKAy小鼠的HbA1c的體內作用

