

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/785
A61K 31/78
A61K 31/765



[12] 发 明 专 利 说 明 书

专利号 ZL 99802031.1

[45] 授权公告日 2005 年 7 月 27 日

[11] 授权公告号 CN 1212123C

[22] 申请日 1999.1.4 [21] 申请号 99802031.1
[30] 优先权
 [32] 1998. 1. 9 [33] US [31] 09/004,963
 [32] 1998.10. 5 [33] US [31] 09/166,453
[86] 国际申请 PCT/US1999/000028 1999.1.4
[87] 国际公布 WO1999/034787 英 1999.7.15
[85] 进入国家阶段日期 2000.7.5
[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·哈里·曼迪威利三世
 乔治·M·怀特塞茨
 史蒂芬·雷多·霍尔姆斯-法利
审查员 赵 超

[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 7 页 说明书 59 页

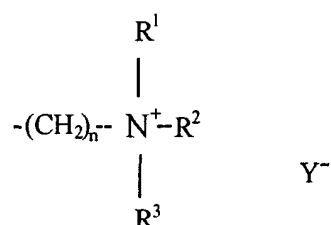
[54] 发明名称 脂肪结合聚合物
[57] 摘要

本发明涉及一种治疗肥胖的方法，一种降低对饮食脂肪的吸收的方法，一种治疗患者高甘油三酯血症的方法，还涉及使用在这些方法或药物制备中的具体聚合物。方法包括给哺乳动物，如人类口服治疗上有效量的一种或多种脂肪结合聚合物。服用本发明的脂肪结合聚合物可促使脂肪在消化前从身体中排出，只有最小限度的副作用和低毒性。在一个较好的具体实施中，一种或多种脂肪结合聚合物与一种或多种脂肪酶抑制剂，如脂肪酶活性抑制素和四氢脂肪酶活性抑制素结合服用。

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

1. 一种用于口服治疗哺乳动物肥胖的组合物，包括有效量的一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂，其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺)，聚(丙烯酸十二酯)，聚(丙烯酸十八酯)，聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
2. 依据权利要求1的组合物，其中聚合物被多官能共聚用单体交联。
3. 依据权利要求2的组合物，其中多官能共聚用单体选自由二丙烯酸酯，三丙烯酸酯，四丙烯酸酯，二甲基丙烯酸酯，二丙烯酰胺，二甲基丙烯酰胺，二烯丙基丙烯酰胺和聚乙炔基芳烃组成的组。
4. 依据权利要求3的组合物，其中多官能共聚用单体选自由乙二醇二丙烯酸酯，丙二醇二丙烯酸酯，丁二醇二丙烯酸酯，乙二醇二甲基丙烯酸酯，丁二醇二甲基丙烯酸酯，亚甲基双(甲基丙烯酰胺)，1,2-亚乙基双(丙烯酰胺)，1,2-亚乙基双(甲基丙烯酰胺)，亚乙基双(丙烯酰胺)，亚乙基双(甲基丙烯酰胺)，双酚A二甲基丙烯酸酯，和双酚A二丙烯酸酯，季戊四醇四丙烯酸酯，三羟甲基丙烷三丙烯酸酯，和二乙烯基苯组成的组。

5. 依据权利要求 2 的组合物，其中交联剂的量占交联剂和单体组合重量的 0.5 % 到 25 % 间。
6. 依据权利要求 1 的组合物，其中脂肪酶抑制剂选自由脂肪酶活性抑制素，四氢脂肪酶活性抑制素或它们的组合物组成的组。
7. 依据权利要求 1 的组合物，其中脂肪结合聚合物进一步包括一个或多个与部分胺氮结合的正电荷区域，其中所述的正电荷区域包括具有下列结构的含季铵组成：

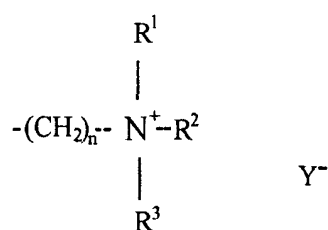


其中 R^1 、 R^2 和 R^3 表示氢或烷基基团，其中每个 R 都可单独分别是取代的或未取代的，直链的，支链的或环状的，含 1 个到 24 个碳原子的碳链长度的烷基基团；

其中 n 是 3 或更大的整数；

其中 Y 是负电平衡离子。

8. 依据权利要求 1 的组合物，其中脂肪结合聚合物进一步包括一个或多个含有 4 个到 24 个碳原子的烷基基团，和一个或多个含有具有下列结构的含季铵区域：

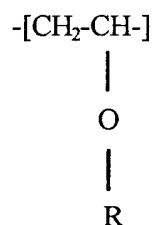


其中 R^1 , R^2 和 R^3 表示氢或烷基基团, 其中每个 R 都可单独分别是取代的或未取代的, 直链的, 支链的或环状的, 含 1 个到 24 个碳原子的碳链长度的烷基基团;

其中 n 是 3 或更大的整数;

其中 Y 是负电平衡离子。

9. 依据权利要求 1 的组合物, 其中脂肪结合聚合物包括具有下列结构的单体:



其中 R 是疏水区域, 包括取代的或未取代的, 直链的, 支链的或环状的含至少 4 个碳原子的烷基基团。

10. 依据权利要求 9 的组合物, 其中疏水区域包括含 4 个到 30 个碳原子的烷基基团。
11. 依据权利要求 10 的组合物, 其中疏水区域包括含 6 个碳原子的烷基基团。
12. 依据权利要求 1 的组合物, 其中脂肪结合聚合物用脂肪酶抑制剂取代。
13. 一种用于治疗哺乳动物肥胖的组合物, 包括有效量的一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂, 其中脂肪结合聚合物是胺聚合物, 从下列组中选取的聚烯丙基胺, 聚

乙烯亚胺，聚乙烯基胺，聚二烯丙基胺，和聚二烯丙基甲基胺。

14. 依据权利要求 13 的组合物，其中胺聚合物被多官能交联剂交联，所说的交联剂的存在量占交联剂和单体组合重量的 0.5% - 25%。
15. 依据权利要求 14 的组合物，其中胺聚合物进一步包括一个或多个与部分胺氮结合的疏水区域，其中所述的疏水区域是取代的或未取代的，直链的，支链的或环状的含至少 4 个碳原子的烷基基团。
16. 依据权利要求 15 的组合物，其中疏水区域与 1% 到 60% 的胺氮结合。
17. 依据权利要求 16 的组合物，其中疏水区域与 1% 到 30% 的胺氮结合。
18. 依据权利要求 15 的组合物，其中疏水区域是含 4 个到 30 个碳原子的烷基基团。
19. 依据权利要求 18 的组合物，其中疏水区域是含 6 个碳原子的烷基基团。
20. 依据权利要求 18 的组合物，其中疏水区域是含 8 个碳原子的烷基基团。
21. 依据权利要求 18 的组合物，其中疏水区域是含 10 个碳原子的烷基基团。

22. 依据权利要求 18 的组合物，其中疏水区域是含 12 个碳原子的烷基基团。
23. 依据权利要求 18 的组合物，其中疏水区域是含 18 个碳原子的烷基基团。
24. 一种用于口服降低哺乳动物对饮食脂肪吸收的组合物，包括有效量的一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂，其中，所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺)，聚(丙烯酸十二酯)，聚(丙烯酸十八酯)，聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
25. 一种用于口服治疗哺乳动物高甘油三酯血症的组合物，包括有效量的一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂，其中，所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺)，聚(丙烯酸十二酯)，聚(丙烯酸十八酯)，聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
26. 依据权利要求 1，24 或 25 的组合物，其中脂肪结合聚合物是聚-N-丙烯酰胺。

27. 依据权利要求 26 的组合物，其中脂肪结合聚合物被脂肪酶抑制剂取代。
28. 一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂的结合在制备治疗哺乳动物肥胖的药物中的应用，其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺)，聚(丙烯酸十二酯)，聚(丙烯酸十八酯)，聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
29. 一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂的结合在制备降低哺乳动物对饮食脂肪吸收的药物中的应用，其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺)，聚(丙烯酸十二酯)，聚(丙烯酸十八酯)，聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
30. 一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂的结合在制备治疗哺乳动物由于服用脂肪酶抑制剂导致的脂肪泻的药物中的应用，其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺)，聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯)，聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯)，聚(三甲基铵丙

基丙烯酰胺), 聚(丙烯酸十二酯), 聚(丙烯酸十八酯), 聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。

31. 一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂的结合在制备治疗哺乳动物的脂肪泻的药物中的应用, 其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯, 聚丙烯酰胺, 聚烷基甲基丙烯酸酯, 聚甲基丙烯酰胺, 聚-N-烷基丙烯酰胺, 聚-N-烷基甲基丙烯酰胺, 聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺), 聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯), 聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯), 聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺), 聚(丙烯酸十二酯), 聚(丙烯酸十八酯), 聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
32. 一种或多种脂肪结合聚合物和一种或多种脂肪酶抑制剂的结合在制备治疗哺乳动物高甘油三酯血症的药物中的应用, 其中所述的脂肪结合聚合物选自由聚烷基丙烯酸酯, 聚丙烯酰胺, 聚烷基甲基丙烯酸酯, 聚甲基丙烯酰胺, 聚-N-烷基丙烯酰胺, 聚-N-烷基甲基丙烯酰胺, 聚(二甲基氨基 丙基丙烯酰胺), 聚(三甲基铵 丙烯酸乙酯), 聚(三甲基铵甲基丙烯酸甲酯), 聚(三甲基铵丙基丙烯酰胺), 聚(丙烯酸十二酯), 聚(丙烯酸十八酯), 聚(甲基丙烯酸十八酯)和它们的共聚物组成的组。
33. 依据权利要求 28-32 任何一个的应用, 其中脂肪结合聚合物是聚-N-丙烯酰胺。
34. 依据权利要求 33 的应用, 其中脂肪结合聚合物被脂肪酶抑制剂取代。

脂肪结合聚合物

本发明的背景

肥胖被认为是人类的健康问题，在美国，临床上认定为超重的约有九千七百万人。身体脂肪的积累或保持与热量摄入有直接关系。因此，最常用的一种控制体重对抗肥胖的方法是摄入脂肪含量相对低的饮食，即，饮食含脂肪量少于“正常饮食”或是含脂肪量少于患者一般的消耗量。

在有很多种食物源中的脂肪含量大大地限制了能使用在低脂肪含量饮食中的食物源。此外，脂肪是产生多种食品的味道、外观及物理特性的原因。因此，低脂肪含量饮食的可接受性和保持这样的饮食是很困难的。

已建议使用多种化学方法来控制肥胖。厌食剂如右旋安非他命，非-安非他命药物苯丁胺和氟苯丙胺（Phen-Fen）的结合物，及仅有右旋氟苯丙胺（Redux），与严重的副作用有关。不吸收的物质如 olestra（OLEAN），矿物油或新戊基酯（参阅美国专利 No.2,962,419）已建议用作饮食用脂肪的替代物。藤黄酸及其衍生物也已被描述通过干扰脂肪酸合成来治疗肥胖。可膨胀交联乙烯基嘧啶树脂也已被描述通过提供无营养膨胀体积机理作为食欲抑制剂，如在美国专利 2,923,662 中所述。外科技术如临时回肠侧路手术，在特别情况中实施。

然而，治疗肥胖的方法，如上述的方法都有严重缺陷，以控制饮食作为控制肥胖的最普遍技术。因此，需要治疗肥胖的新方法。

本发明的概述

本发明涉及一种治疗肥胖的方法，一种降低对饮食脂肪的吸收的方法，一种治疗患者高甘油三酯血症的方法，还涉及使用在这些方法或药物制备中的具体聚合物。方法包括给哺乳动物，如人类口服治疗上有效量的一种或多种脂肪结合聚合物。服用本发明的脂肪结合聚合物可促使脂肪不消化就从身体中排出，并只有最小限度的副作用和低毒性。在一个较好的具体实施中，一种或多种脂肪结合聚合物与一种或多种脂肪酶抑制剂，如在 Hadvary 等人的美国专利 No.4,598,089 中描述的胰脂肪酶抑制剂结合服用。结合服用可减小当单独服用脂肪酶抑制剂，具体地讲是胰脂肪酶抑制剂脂肪酶活性抑制素和四氢脂肪酶活性抑制素时常遭受的不需要的副作用。如服用脂肪酶抑制剂产生的严重副作用是脂肪泻，或脂肪大便。

本发明的脂肪结合聚合物包括至少一个脂肪结合区域。脂肪结合区域可包括含正电荷的区域，疏水区域或含正电荷的疏水区域。

在一个具体实施中，脂肪结合聚合物是从下列基团中选取的脂肪族聚合物，包括聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-N-烷基甲基丙烯酰胺，它们的取代衍生物和它们的共聚物。如聚合物的取代衍生物特点在于有一个或多个取代基，如取代的或未取代的，饱和的或不饱和的烷基，及取代的或未取代的芳基基团。使用在烷基或芳基基团上的适当的取代基包括但不限于，阳离子或中性基团，如烷氧基，芳基，芳氧基，芳烷基，卤，胺，和铵基团。如聚合物可以是聚（二甲基氨基 丙基丙烯酰胺），聚（三甲基铵丙烯酸乙酯），聚（三甲基铵甲基丙烯酸乙酯），聚（三甲基铵 丙基丙烯酰胺），聚（丙烯酸十二酯），聚（丙烯酸十八酯），聚（甲基丙烯酸十八酯）及它们的共聚物。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物是合成的胺聚合物，适合使用在本发明中的胺聚合物包括但不限于，聚（烯丙基胺），聚乙烯亚胺，聚（乙烯基胺），聚（二烯丙基胺）和聚（二烯丙基甲基胺）。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物是含羟基聚合物，如聚（乙烯醇）。

在一个特别具体实施中，脂肪结合聚合物是含胺聚合物，其中一个或多个疏水区域与胺聚合物的部分胺氮结合。在一个具体实施中，约 1% 到约 60% 的胺氮被取代，较好地约 1% 到约 30% 的被取代。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物的疏水区域可包括一个疏水基团，如取代的或未取代的，含至少 4 个碳原子的正常的，支链的或环状烷基基团。在一个特别的具体实施中，疏水基团是含约 4 个到 30 个碳原子的烷基。

在另一个具体实施中，疏水区域是带有末端疏水取代基的含季铵的组成。可包括疏水基团和/或含季铵的组成的适当的疏水区域，如在本文及美国专利 No.5,607,669，5,679,717，和 5,618,530 中所描述的，这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物被脂肪酶抑制剂取代，如在 1998 年 1 月 9 日提交的 U.S.S.N.09/005,370 和 1998 年 10 月 5 日提交的 U.S.S.N.09/166,510 中所描述的，这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。

本发明的聚合物提供了所需的药理学属性，如优秀的脂肪结合属性和低毒性。此外，当脂肪结合聚合物与脂肪酶抑制剂，如本文所描述的，结合服用时，在单独服用脂肪酶抑制剂时所遭受的不需要的副作用如脂肪泻可减少。

本发明的详细描述

本发明的特点和其他细节在下面及在权利要求书中作更具体的描述和指示。可以理解认为对本发明的特别具体实施通过演示方式进行说明不是对本发明的限制。本发明的重要特点可在不背离本发明的精神的情况下使用在不同的具体实施中。

一个方面，本发明涉及治疗肥胖的方法，包括给哺乳动物口服治疗上有效量的一种或多种脂肪结合聚合物的步骤。在一个较好的具体实施中，脂肪结合聚合物与治疗上有效量的脂肪酶抑制剂结合服用。

另一方面，本发明涉及降低对饮食脂肪吸收的方法，包括给哺乳动物口服治疗上有效量的一种或多种脂肪结合聚合物的步骤。在一个较好的具体实施中，脂肪结合聚合物与治疗上有效量的脂肪酶抑制剂结合服用。

另一方面，本发明涉及治疗哺乳动物高甘油三酯血症的方法，包括给哺乳动物口服治疗上有效量的一种或多种脂肪结合聚合物的步骤。在一个较好的具体实施中，脂肪结合聚合物与治疗上有效量的脂肪酶抑制剂结合服用。

本发明的一个特别方面涉及治疗哺乳动物脂肪泻的方法，包括给哺乳动物口服治疗上有效量的脂肪结合聚合物的步骤。在一个特别具体实施中，脂肪泻是由于服用脂肪酶抑制剂造成的。

本发明还涉及使用在本发明的方法中的脂肪结合聚合物。

使用在本文中的“脂肪酶”是水解中性脂肪中酯键的普遍存在的酶。脂肪酶的实例包括但不限于，胰腺和胃脂肪酶。脂肪酶较好的基质是不溶于水的。在脂肪/水界面中脂肪酶表现出最大的活性。如胰脂肪酶，其是饮食甘油三酸酯吸收作用的关键酶，与胆汁盐和辅脂肪酶结合，在水/脂肪界面发挥其活性。

使用在本文中的“脂肪酶抑制剂”是能抑制脂肪酶如胃和胰脂肪酶活性的化合物。脂肪酶活性抑制素及其四氢衍生物，四氢脂肪酶活性抑制素，如在 Hadvary 等人的美国专利 No.4,598,089 中所描述的，该文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇，是胃和胰脂肪酶，以及胆固醇酯水解酶的有效抑制剂。脂肪酶活性抑制素是微生物源的自然产物，四氢脂肪酶活性抑制素是对脂肪酶活性抑制素催化加氢产生的。其他脂肪酶抑制剂包括通常称为 Panclicins 的一类化合物。Panclicins 是四氢脂肪酶活性抑制素的类似物（参阅 Mutoh,M., 等人的“Panclicins，新型胰脂肪酶抑制剂，II，结构说明”，抗生学期刊，47(12):1376-1384(1994)，这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。）。)

使用在本文中的“脂肪结合聚合物”是吸收，结合或用其他方式与脂肪结合从而抑制（部分或全部）在胃肠道中脂肪的消化，水解，或吸收和/或促使脂肪在消化前从身体中排出的聚合物。脂肪结合聚合物包括一个或多个脂肪结合区域。使用在本文中的“脂肪结合区域”可包括正电荷区域，疏水区域，或正电荷并疏水的区域。

使用在本文中的“脂肪”是通常包括脂肪酸的甘油酯的固体或液体油。脂肪源包括动物和植物脂肪，如饱和和/或不饱和

脂肪酸的甘油三酸酯，游离的脂肪酸，甘油二酯，单酸甘油酯，磷脂和胆固醇酯也是脂肪，如本文所定义的。

很多种聚合物可使用在本文所描述的发明中。聚合物可以是脂肪族的或芳族的合成聚合物。然而，较好的是脂肪族合成聚合物。使用在本文中的“合成聚合物”是不能从自然源直接或通过自然产生形式的次要衍生物获得的聚合物。并且，聚合物可以是疏水的，亲水的或疏水和/或亲水单体的共聚物。聚合物可从烯属或烯属单体（如乙烯醇，烯丙基胺或丙烯酸）或从缩合聚合物制备。

如，聚合物可以是聚乙烯醇，聚乙烯胺，聚-N-烷基乙烯胺，聚烯丙基胺，聚-N-烷基烯丙基胺，聚二烯丙基胺，聚N-烷基二烯丙基胺，聚烯炔亚胺，其他聚胺，聚醚，聚酰胺，聚丙烯酸，聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚甲基丙烯酸，聚烷基甲基丙烯酸酯，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺，聚苯乙烯，聚乙烯基萘，聚乙烯基苯，聚氨基苯乙烯，聚乙烯基二苯基，聚乙烯基苯甲醚，聚乙烯基咪唑基，聚乙烯基吡啶基，聚二甲基氨基甲基苯乙烯，聚三甲基铵甲基丙烯酸乙酯，聚三甲基铵丙烯酸乙酯，上面物质的取代衍生物（如它们的氟代单体）和它们的共聚物。此外，聚合物进一步特点在于具有一个或多个取代基如取代基，如取代的和未取代的，饱和的或不饱和的烷基，及取代的或未取代的芳基基团。适合使用的基团包括阳离子或中性基团，如烷氧基，芳基，芳氧基，芳烷基，卤，胺和铵基团。

特别推荐的聚合物包括聚烷基丙烯酸酯，聚丙烯酰胺，聚烷基甲基丙烯酰胺，聚甲基丙烯酰胺，聚-N-烷基丙烯酰胺，聚-N-烷基甲基丙烯酰胺和它们的共聚物。这些聚合物进一步特点在于具有一个或多个取代基，如取代的和未取代的，饱和

的或不饱和的烷基，及取代的或未取代的芳基基团。适合使用的基团包括阳离子或中性基团，如烷氧基，芳基，芳氧基，芳烷基，卤，胺和铵基团。

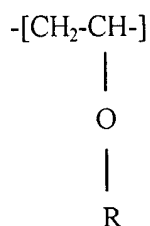
其他特别推荐的聚合物包括脂肪族胺聚合物，如聚烯丙基胺，聚二烯丙基胺，聚二烯丙基甲基胺，聚乙烯胺，聚乙烯亚胺。在一个特别具体实施中，胺聚合物包括与胺聚合物的部分胺氮结合的一个或多个疏水区域。在一个具体实施中，约 1% 到约 60% 的胺氮被取代，较好地约 1% 到约 30% 的被取代。

在一个具体实施中，脂肪结合聚合物的疏水区域可包括一个疏水基团，如取代的或未取代的，含至少 4 个碳原子的正常的，支链的或环状烷基基团。在一个特别的具体实施中，疏水基团是含约 4 个到 30 个碳原子的烷基。

在另一个具体实施中，疏水区域是带有末端疏水取代基的含季铵的组成。

在另一个具体实施中，脂肪结合区域包含氮，如胺的氮，能在胃肠道中存在的条件下具有正电荷。如含季铵的组成，或聚胺的氮。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物是含羟基聚合物，如含其他脂肪结合区域的聚（乙烯醇）。如聚合物包含具有下列结构的重复单元：



其中 R 是疏水区域。

可使用在权利要求的发明中的其他聚合物和制备方法已在专利文献中报道，如在美国专利 No.5,487,888，5,496,545，5,607,669，5,618,530，5,624,963，5,667,775 和 5,679,717 中，以及在共同待审的美国申请序列号 08/471,747，08/482,969，08/567,933，08/659,264，08/823,699，08/835,857，08/470,940，08/461,298，08/826,197，08/777,408，08/927,247，08/946,956，08/964,498 和 08/964,536 中，所有这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。。

聚合物可以是线性的或是交联的。可通过将共聚物与一种或多种交联试剂反应实施交联，交联试剂含两个或多个官能基团，如亲电子基团，其与聚合物的醇反应形成共价键。在这种情况下中可通过在亲电子基团上聚合物羟基基团的亲核攻击产生交联。这样形成了桥键单元，将不同聚合物链的两个或多个醇氧原子连接。这种类型适当的交联试剂包括含两个或多个从酰基氯代物，环氧化物，和烷基-X 中选取的基团的化合物，其中 X 是适当的离去基团，如卤，甲苯磺酰或甲磺酰基团。这种化合物的实例包括，但不限于此，表氯醇，琥珀酰二氯，丙烯酰氯，丁二醇缩水甘油醚，乙二醇缩水甘油醚，1,2,4,5-苯四酸二酐，和二卤代烷。这些交联剂本文称为多官能交联剂。

聚合物组合物也可通过在反应混合物中含多官能共聚用单体作为交联试剂来交联。多官能共聚用单体可掺入到两条或多条成长的聚合物链中，从而交联链。适当的多官能共聚用单体包括，但不限于此，二丙烯酸酯，三丙烯酸酯，四丙烯酸酯，二甲基丙烯酸酯，二丙烯酰胺，二烯丙基丙烯酰胺，和二甲基丙烯酰胺。具体实例包括乙二醇二丙烯酸酯，丙二醇二丙烯酸酯，丁二醇二丙烯酸酯，乙二醇二甲基丙烯酸酯，丁二醇二甲基丙烯酸酯，亚甲基双(甲基丙烯酰胺)，1,2-亚乙基双(丙烯

酰胺), 1,2-亚乙基双(甲基丙烯酰胺), 亚乙基双(丙烯酰胺), 亚乙基双(甲基丙烯酰胺), 季戊四醇四丙烯酸酯, 三羟甲基丙烷三丙烯酸酯, 双酚 A 二甲基丙烯酸酯, 和双酚 A 二丙烯酸酯。其他适当的多官能单体包括聚乙烯基芳烃, 如二乙烯基苯。

交联剂的量通常占交联剂和单体组合重量的约 0.5% 到约 25% 之间, 较好的是 1-20%。一般, 当交联剂是多官能试剂时, 与聚合物反应的交联剂的量足够在单体上产生约 0.1 到 20% 的亲核位点。在较好的具体实施中, 产生约 3% 到 15% 的亲核位点, 如胺与多官能交联剂反应。

脂肪结合聚合物的疏水区域或多个区域包括但不限于, 如, 疏水基团如取代的或未取代的, 含至少约 4 个碳原子的正常的, 支链或环状烷基基团。如, 疏水基团如至少 4 个碳原子的烷基能与脂肪结合聚合物结合, 如通过脂肪结合聚合物的胺。

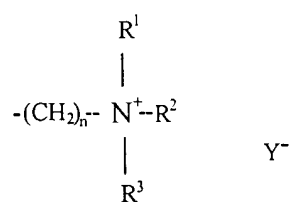
使用在本文中的“疏水基团”是作为独立实体在辛醇中比在水中溶解性大的一种组成。如, 辛基 (C_8H_{17}) 是疏水的, 因为其“母”烷, 辛烷, 在辛醇中比在水中溶解性大。疏水基团可以是饱和的或不饱和的, 取代的或未取代的烃基团。这样的基团包括取代的和未取代的, 正常的, 支链的或环状的含至少 4 个碳原子的烷基基团, 取代的或未取代的芳烷基或杂芳烷基基团及取代的或未取代的芳基或杂芳基。较好地, 疏水基团包括含约 4 个到 30 个碳原子的烷基基团。适当的疏水基团的具体实例包括下列烷基: n-己基, n-庚基, n-辛基, n-壬基, n-癸基, n-十一烷基, n-十二烷基, n-十四烷基, n-十八烷基, 2-乙基己基, 3-丙基-6-甲基癸基, 和它们的组合物。其他适当的疏水基团实例包括含至少 6 个碳原子的卤代烷基(如 10-卤代癸基), 含至少 6 个碳原子的羟烷基(如 11-羟十一烷基), 芳烷基(如苄基)。

脂肪结合聚合物的正电荷区域或多个区域包括但不限于此，如能在胃肠道中存在的条件下具有正电荷的胺氮和含季铵的组成。适当的含季铵的组成包括烷基三烷基铵基团，也称为氨溶烷基基团。本文使用的“氨溶烷基”是指被带有三个其他取代基的氮取代的烷基。这样，氮原子是铵氮原子，其带有连接铵氮原子和聚合物的亚烷基取代基，和三个含约 1 个多约 24 个碳原子的其他末端烷基取代基。本文使用的含季铵的组成的“末端取代基”是在聚合物主链和季铵中心之间不是碳链的季铵氮上的三个取代基的任何一个。在一个特别具体实施中，聚合物是胺聚合物，亚烷基基团连接铵氮原子和聚合物的氮原子。可以理解认为，多个组成可以与相同的胺结合，和/或与聚合物组合物的不同的胺结合。

在另一个具体实施中，含季铵的组成可带有至少一个末端疏水烷基取代基，如含约 4 个到 24 个碳原子的烷基，从而在组合物中即提供了疏水区域和也提供了正电荷区域。

氨溶烷基基团还包括负电平衡离子，如药用可接受的酸的共轭碱。适当的平衡离子实例包括 Cl^- ， PO_4^- ， Br^- ， CH_3SO_3^- ， HSO_4^- ， SO_4^- ， HCO_3^- ， CO_3^{2-} ，乙酸根，乳酸根，琥珀酸根，丙酸根，丁酸根，抗坏血酸根，柠檬酸根，马来酸根，叶酸根，氨基酸衍生物和核苷酸。

适当的氨溶烷基基团具有下列结构：



其中， R^1 ， R^2 和 R^3 表示烷基基团，其中 R^1-R^3 每个都可单独分别是正常的或支链的，取代的或未取代的含约1个到约24个碳原子的碳链长度的烷基基团， n 是2或更大的整数， Y 是负电平衡离子。在一个特别具体实施中， R^1 ， R^2 和 R^3 全是甲基基团， n 是从约2到约12的整数（如，2,3,4,5,6,7,8,9,10,11或12）。

提供了聚合物间的亚烷基结合基团，如含胺单体或重复单元的胺，及烷基三烷基铵基团的铵氮的烷基基团长度为2个或更多碳原子。较好的亚烷基结合基团的实例是乙基，丙基，丁基，戊基，己基，辛基和癸基基团。适当的含季铵的组成的实例包括，但不限于此：

3-（三甲基氨溶）丙基；4-（三甲基氨溶）丁基；

6-（三甲基氨溶）己基；8-（三甲基氨溶）辛基；

10-（三甲基氨溶）癸基；12-（三甲基氨溶）十二烷基和它们的组合物。特别推荐的含胺组成是6-（三甲基氨溶）己基基团。

或者，含季铵的组成和疏水基团存在与相同的取代基中，从而一同提供了正电荷和疏水区域。如，含季铵的组成的季胺氮或铵氮通过含2个或多个碳原子的亚烷基与聚合物结合。然而，铵氮的三个末端取代基（ R^1 ， R^2 和 R^3 ）中的至少一个是含4个到约24个碳原子的疏水烷基基团。剩余的末端取代基每个任意是正常的或支链的，取代的或未取代的含1个到约24个碳原子的烷基基团，或是一个氢原子。在另一个具体实施中，三个末端取代基中的至少两个可以是含4个到约24个碳原子的疏水烷基基团，剩余的是含1个到约24个碳原子的烷基基团或是一个氢原子。在另一个具体实施中，所有三个末端取代基可以都是含6个到约24个碳原子的疏水烷基基团。

使用在本文中的“疏水烷基基团”包括取代的或未取代的含4个到约24个碳原子的烷基基团，并且是疏水的，如前面所述。疏水烷基基团可以是，如，正常的或支链的，取代的或未取代的含6个到约24个碳原子的烷基基团。

同时提供疏水的并含季铵的取代基的含季铵的组成的具体实例包括但不限于：

4-（二辛基甲基氨溶）丁基；3-（十二烷基二甲基氨溶）丙基；

3-（辛基二甲基氨溶）丙基；3-（癸基二甲基氨溶）丙基

5-（十二烷基二甲基氨溶）戊基；6-（二甲基癸基氨溶）己基；

6-（癸基二甲基氨溶）己基；3-（三癸基氨溶）丙基；

3-（二十二烷基二甲基氨溶）丙基；6-（二十二烷基二甲基氨溶）己基；

4-（二十二烷基二甲基氨溶）丁基；3-（十八烷基二甲基氨溶）丙基；

3-（己基二甲基氨溶）丙基；3-（甲基二辛基氨溶）丙基；

3-（二癸基甲基氨溶）丙基；3-（庚基二甲基氨溶）丙基；

3-（二甲基壬基氨溶）丙基；6-（二甲基十一烷基氨溶）己基；

4-（庚基二甲基氨溶）丁基；4-（二辛基甲基氨溶）丁基；

6-（辛基二甲基氨溶）己基；12-（癸基二甲基氨溶）十二烷基；

3-（二甲基十一烷基氨溶）丙基；和3-（四癸基二甲基氨溶）丙基；

其他适当的含季铵组成包括仲和叔类似物，如 4-（二辛基甲基氨溶）4-甲基丁基和 4-（二辛基甲基氨溶）-4,4-二甲基丁基。

本发明的脂肪结合聚合物可通过，如将线性或交联的聚合物与适当的烷基化剂反应制备，或通过聚合烷基化的单体制备。

使用在本文中的“酰基化剂”意指一种反应物，当与特点在于具有本发明的重复单元并具有能与酰基化剂反应的亲核位点的单体或共聚物反应时，产生酰基取代基，具体地是疏水酰基取代基，如本文所述，与脂肪结合聚合物的一个或多个位点共价结合，如，分别为含胺或含羟基单体或聚合物的胺氮原子或羟基氧。并且，当使用多个取代基时，它们可与脂肪结合聚合物的相同和/或不同亲核位点结合，如含胺脂肪结合聚合物的相同和/或不同的胺氮或含羟基聚合物的羟基氧。

适当的酰基化剂是含酰基基团或酰基衍生物如酐的化合物。如当酰基化剂是乙酸酐时，亲核位点通过加入乙酰基基团被修改。适合加入疏水基团的酰基化剂含有具有至少 4 个碳原子的酰基基团，其与离去基团如卤（如氯，溴，碘）结合。活性酯也是适用的酰基化剂。提供疏水基团的适当的酰基化剂实例包括含至少 4 个碳原子的酰基卤代物，如丁酰卤代物，戊酰卤代物，己酰卤代物，庚酰卤代物，辛酰卤代物，壬酰卤代物，癸酰卤代物，十一酰卤代物，及它们的组合物。

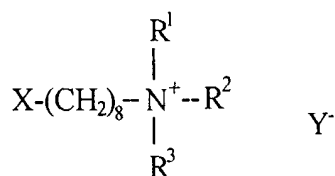
使用在本文中的“烷基化剂”意指一种反应物，当与特点在于具有本发明的重复单元并具有能与烷基化剂反应的亲核位点的单体或共聚物反应时，产生疏水取代基，如本文所述，与脂肪结合聚合物的一个或多个位点共价结合，如，分别为含胺或含羟基单体或聚合物的胺氮原子或羟基氧。并且，当使用多

个取代基时，它们可与脂肪结合聚合物的相同和/或不同亲核位点结合，如含胺脂肪结合聚合物的相同和/或不同的胺氮或含羟基聚合物的羟基氧。

适当的烷基化剂是含烷基基团或烷基衍生物的化合物，具有至少 4 个碳原子，其与离去基团如卤（如氯，溴，或碘），甲苯磺酸酯，甲磺酸酯或环氧基团结合。

提供疏水基团的适当的烷基化剂实例包括含至少 4 个碳原子的烷基卤代物，如 n-己基卤代物，n-庚基卤代物，n-辛基卤代物，n-壬基卤代物，n-癸基卤代物，n-十一烷基卤代物，n-十二烷基卤代物，n-十四烷基卤代物，n-十八烷基卤代物，及它们的组合物。其他实例包括：含至少 4 个碳原子的烷基基团的二卤代烷（如 1,10-二卤代癸烷）；含至少 4 个碳原子的羟基烷基卤代物（如 11-卤-1-十一癸醇）；芳烷基卤代物（如苄基卤代物）；含至少 6 个碳原子的烷基环氧铵盐（如缩水甘油基丙基-三甲基铵盐）和含至少 6 个碳原子的环氧烷基酰胺（如 N-(2,3-环氧丙基)丁酰胺或 N-(2,3-环氧丙基)己酰胺）。烷基卤代物的较好的卤素组成是溴和氯。当与聚合物组合物反应时，会产生包含第一取代基的胺聚合物反应产物的较好的烷基化剂是 1-溴代癸烷和 1-氯代辛烷。

能提供含季铵组成的适当的烷基化剂实例具有下列结构：



其中 R^1 ， R^2 和 R^3 表示烷基基团，其中每个 R 都可单独分别是正常的或支链的，取代的或未取代的含约 1 个到约 24 个碳原子的碳链长度的烷基基团，n 是 2 或更大的整数，

X 是如前面所述的离去基团，

Y 是负电平衡离子。

当季铵烷基化剂的三个末端取代基中的至少一个是含 4 个到约 24 个碳原子的疏水烷基基团时，这样烷基化剂同时提供了疏水基团和含季铵组成。在这种情况下亚烷基团长度为三个或更多个碳原子。

适用为烷基化剂的季铵化合物实例包括：

溴化（4-溴代丁基）二辛基甲基铵；

溴化（3-溴代丙基）十二烷基二甲基铵；

溴化（3-氯代丙基）十二烷基二甲基铵；

溴化（3-氯代丙基）癸基二甲基铵；

溴化（5-甲苯磺酰基戊基）十二烷基二甲基铵；

溴化（6-溴代己基）二甲基癸基铵；

溴化（12-溴代十二烷基）癸基二甲基铵；

溴化（3-溴代丙基）三癸基铵；

溴化（3-溴代丙基）二十二烷基二甲基铵；

溴化（6-溴代己基）二十二烷基二甲基铵；

溴化（4-氯代丁基）十二烷基二甲基铵；

溴化（3-氯代丙基）十八烷基二甲基铵；

溴化（3-溴代丙基）辛基二甲基铵；

溴化（4-碘代丁基）二辛基甲基铵；

溴化（2,3-环氧丙基）癸基二甲基铵；和

溴化（6-溴代己基）二十二烷基二甲基铵。

其他适当的烷基化剂包括仲和叔类似物，如溴化（3-溴代丁基）二辛基甲基铵和溴化（3-氯代-3,3-二甲基丙基）二辛基甲基铵。

适当的烷基三甲基铵烷基化剂实例包括烷基卤代物三甲基铵盐，如：

（4-卤代丁基）三甲基铵盐；（5-卤代戊基）三甲基铵盐；

（6-卤代己基）三甲基铵盐；（7-卤代庚基）三甲基铵盐；

（8-卤代辛基）三甲基铵盐；（9-卤代壬基）三甲基铵盐；

（10-卤代癸基）三甲基铵盐；（11-卤代十一烷基基）三甲基铵盐；（12-卤代十二烷基）三甲基铵盐；和它们的组合物。较好的含季铵烷基化剂是溴化（6-溴代己基）-三甲基铵。

在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物可含有与聚合物共价结合的脂肪酶抑制剂，如在 1998 年 1 月 9 日提交的 U.S.SN.09/005,379 中和 1998 年 10 月 5 日提交的 U.S.S.N.09/166,510 中所描述的，这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。在另一个具体实施中，脂肪结合聚合物可与如在 1998 年 1 月 9 日提交的 U.S.SN.09/005,379 中和 1998 年 10 月 5 日提交的 U.S.S.N.09/166,510 中所描述的、与聚合物共价结合的脂肪酶抑制剂结合服用，这些文献的全部内容都通过在此引述而收入本篇。

如本文所使用的“治疗上的有效量”和“治疗量”是同义的。术语是指治疗肥胖，降低对脂肪的吸收，促使脂肪在消化前排出或治疗高甘油三酯血症的充分量。给患者服用的脂肪结合聚合物剂量除随着患者的体重和患者的通常健康状况外还随着其他因素而变化。剂量可按照已确定的医学惯例确定。服用的脂

肪结合聚合物的量可在范围从约 0.01 毫克/公斤体重/每天到约 1 克/公斤体重/每天。能与本发明的脂肪结合聚合物结合服用的脂肪酶抑制剂的量可按照可接受的医学惯例确定。

如上面所公开的，在一个较好的具体实施中，脂肪结合聚合物与脂肪酶抑制剂结合服用，如本文所描述的。上下文中的“结合”包括脂肪结合聚合物和脂肪酶抑制剂的同时服用或顺序服用（任一化合物先服用）。脂肪结合聚合物和脂肪酶抑制剂，当结合使用时，可一起使用在相同药剂形式中或独立药剂形式中，同时服用或在一段时间内服用，其中脂肪结合聚合物和脂肪酶抑制剂都以治疗上有效量存在。

使用传统的惰性药用辅剂物质可将本发明的脂肪结合聚合物配制成适合口服的药剂形式。口服药剂形式包括片剂，胶囊，悬浮液，溶液等。配制本发明的脂肪结合聚合物时使用的惰性辅剂物质特性对此领域中的技术人员是显而易见的。这些辅剂物质，性质上是无机的或有机的，包括如凝胶，清蛋白，乳糖，淀粉，硬脂酸镁，防腐剂（稳定剂），软化剂，乳化剂，盐和缓冲液。

对于高甘油三酯血症患者，可以理解认为患者不必要受到高胆固醇血症伤害。

试验

实例 1：二烯丙基胺 - 盐酸（DAA - HCl）溶液的合成

将二烯丙基胺（DAA）（2000.3 g）经 2 天缓慢加入到浓盐酸（2035.6 g）中。通过将烧瓶冷却在冰 - 盐水浴中，并通过调节加料速度将反应温度保持在 10℃ 以下。产物 DDA - HCl 溶液（86.16% DDA - HCl）的室温 pH 为 0.005。

实例 2: 二烯丙基胺 - 盐酸的聚合反应

在装配有顶部搅拌器和空气冷凝器的 12 升 4 颈口园底烧瓶中加入 DAA - HCl[3667.8 g 的 68.16%溶液和去离子水 (4665.5 g)]。产物溶液 PH 为 0.741。在烧瓶中加入氢氧化钠 (66.8 g 的 50%水溶液)。产物溶液 pH 为 2.554。通过不锈钢针, 用氮气鼓泡溶液, 伴随搅拌, 及在空气冷凝器顶部通风 2 小时。氮气管线置于空气冷凝器顶部, 正压, 从矿物油鼓泡器来。在烧瓶中加入 125.0 g 新鲜制备的 25% V-50 (美国化学 Wako 有限公司, Richmond, VA) 去离子水溶液。溶液是通过隔膜用注射器加入。V-50 溶液不用氮气除去气体。将溶液经 1 小时 8 分钟加热到 60℃, 用加热罩与 J-Kem 温度控制器连接。溶液在 60℃加热 18 小时。第一个 18 小时加热阶段后, 将反应溶液缓慢冷却到 49℃, 并向烧瓶内加入新鲜制备的 20%的 V-50 去离子水溶液 125.0 g。经约 15 分钟溶液加热到 60℃, 用加热罩与 J-Kem 温度控制器连接。将溶液在 60℃加热 18 小时。第二个 18 小时加热阶段后, 反应溶液缓慢冷却到 40℃, 并向烧瓶内加入新鲜制备的 20%的 V-50 去离子水溶液 125.0 g。经约 15 分钟溶液加热到 60℃, 用加热罩与 J-Kem 温度控制器连接。将溶液在 60℃加热 18 小时。冷却到室温后, 溶液为深橙色粘稠, 可流动, 透明溶液。烧瓶内容物加入去离子水 (4166.7 g), 产物溶液 PH 为 4.4。SEC 分析: Mw 61494 道尔顿; 多分散性 2.43。

实例 3: 交联可溶聚合物获得不溶凝胶; 制备 3% 摩尔比的交联的聚(烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器的 1 升园底烧瓶内, 将聚(烯丙基胺) HCl (200 g 50%水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中。通过加入氢氧化钠将溶液的 PH 值升高到 10.0-10.2。然后将表氯醇 (2.97 g, 32.07

毫摩尔)一次加入到快速搅拌的溶液中。混合物在室温(19-22℃)下搅拌直到凝胶形成(约30分钟),然后停止搅拌,将混合物在室温下放置20小时。20小时反应时间过去后,将凝胶转移到有3升去离子水的5升桶内。用顶部机械搅拌器搅拌混合物直到凝胶均匀分散到溶液中。使用浓盐酸调节 $\text{PH}<1$ 。然后将混合物用Whatman541滤纸真空过滤。收集过滤的聚合物凝胶,并通过悬浮到4升去离子水中,接着用Whatman541滤纸真空过滤提纯。悬浮到去离子水中接着真空过滤的步骤重复几次,直到悬浮聚合物凝胶的传导率 $<0.5\text{mS/cm}$ 。最后的真空过滤后,聚合物凝胶转移到几个Pyrex干燥盘中并置于对流烘箱内,在70℃干燥(24-48小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末,并用筛(50目)筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在60℃ 28 mmHg下至少16小时。产率=83%。

表 1: 使用与实例 3 相似的过程实施表氯醇交联反应

实例	聚胺	交联摩尔 %
4	聚(烯丙基胺) HCl	6
5	聚(烯丙基胺) HCl	9
6	聚(烯丙基胺) HCl 10 摩尔 % $\text{C}_{12}\text{H}_{25}$ (依据实例 82 制备)	3
7	聚乙基亚胺	3
8	聚乙基亚胺	6
9	聚(烯丙基胺) HCl	3
10	聚(烯丙基胺) HCl	4.5
11	聚(烯丙基胺) HCl	6
12	聚(二烯丙基甲基胺) HCl	4.5
13	聚(乙烯基胺)	4.5

实例 14: 可溶聚合物的低含量交联获得高分子量的可溶聚合物; 制备 0.75%摩尔比交联的可溶聚(烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器的 1 升园底烧瓶内, 将聚(烯丙基胺) HCl (200 g 50% 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇(213 毫升) 和水(125 毫升) 混合物中。通过加入氢氧化钠(50% 溶液) 将溶液的 PH 值升高到 10.0-10.2。然后在室温(19-22℃) 下将表氯醇(743 mg, 8.03 毫摩尔) 一次加入到快速搅拌的溶液中。混合物在室温(19-22℃) 下搅拌 20 小时。20 小时反应时间过去后, 加入 50% 氢氧化钠溶液调节 PH 到 11.5-12.0。然后将反应混合物倒入有 2 升甲醇的 5 升大口杯内, 用顶部机械搅拌器搅拌。当搅拌混合物 30 分时, 可观察到均匀沉淀。将混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。透明的过滤物用浓盐酸(PH<1) 酸化产生粗大沉淀及混浊溶液。从粗制产物中倒出混浊甲醇溶液。将沉淀溶解在最少量的水(约 300 毫升) 中, 并用浓盐酸酸化到 pH<2。然后将水溶聚合物溶液倒入顶部机械搅拌的内有至少 5 个体积(约 1.5 升) 甲醇的 3 升大口杯内(在这个步骤中可用异丙醇替代甲醇)。聚合产物沉淀为白色固体。搅拌 15 分钟后, 通过倾倒将沉淀从溶液中分离, 并悬浮到 2 升异丙醇中。用金属抹刀将固体破碎, 将混合物搅拌 2 小时。倾倒除去异丙醇, 将产物再次悬浮到 2 升异丙醇中。搅拌 2 小时后, 倾倒除去溶剂, 并将产物置于对流烘箱内, 在 70℃ 干燥(24-48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛(50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产率 = 88%。

实例 15: 制备 0.75% 摩尔比交联的聚(二烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器的 20 升桶内, 加入聚(二烯丙基胺) HCl (3250 g 20% 水溶液, 4.86 摩尔单体当量)。通过加入

氢氧化钠（50%溶液）将溶液的 pH 值升高到 10.6。然后在室温（19–22℃）下将表氯醇（2.86 毫升，0.037 毫摩尔）一次加入到快速搅拌的溶液中。混合物在室温（19–22℃）下搅拌 20 小时。产生粘稠溶液。加入甲醇（10 升），加入 50%氢氧化钠溶液调节 pH 到 >11.5。透明的过滤物用浓盐酸（pH<1）酸化到 pH<2。加入大量的乙醇使聚合物产物沉淀。倾倒收集固体并用异丙醇冲洗。然后将产物置于对流烘箱内，在 70℃干燥（24–48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 355 g。

实例 16: 不溶凝胶的烷基化作用，制备 10% 摩尔比十二烷基取代的，3% 摩尔比交联的聚（烯丙基胺）HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 3 升园底烧瓶内，将表氯醇（3% 摩尔比）交联的聚（烯丙基胺）HCl（100 g 干燥固体，1.05 摩尔单体当量）悬浮在甲醇（1250 毫升）中。均匀搅拌将去离子水（750 毫升）缓慢加入到悬浮液中，搅拌混合物直到产生均匀的悬浮液（约 3 小时）。然后将混合物加热到 70℃，加入氢氧化钠（50%溶液）将溶液的 pH 值升高到 10.0-10.2。然后将 1-溴代十二烷（26.17 g, 0.105 摩尔）一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃搅拌 20 小时。在这期间定期检查溶液的 pH，并通过加入少量的 50%氢氧化钠溶液保持 pH 在 10.0-10.2。20 小时反应时间过去后，将混合物冷却到室温，并用浓盐酸将 pH 调节到 <1。将混合物倒入到有 3 升甲醇的装配有顶部搅拌器的 5 升大口杯内。搅拌混合物直到产生均匀的悬浮液。然后将混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。收集过滤的聚合物凝胶，并悬浮到 3 升新鲜的甲醇中。用浓盐酸酸化甲醇悬浮液到 pH<1。混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。收集

过滤的聚合物凝胶，并悬浮到 4 升 2M 水溶氯化钠中。水溶悬浮液用浓盐酸酸化到 $\text{pH} < 1$ 。混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。收集过滤的聚合物凝胶，并通过悬浮到 4 升去离子水中接着用 Whatman541 滤纸真空过滤提纯，悬浮到去离子水中接着真空过滤的步骤重复几次，直到悬浮聚合物凝胶的传导率 $< 0.5 \text{ mS/cm}$ 。最后的真空过滤后，聚合物凝胶转移到几个 Pyrex 干燥盘中并置于对流烘箱内，在 70°C 干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产率 = 82 %。

表 2: 使用实例 16 的过程交联的聚胺的烷基化反应

实例	聚胺	烷基化剂	尔比 %
17	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代己烷	5
18	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代己烷	10
19	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代己烷	25
20	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代己烷	50
21	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代辛烷	5
22	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代辛烷	10
23	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代辛烷	25

24	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代辛烷	50
25	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十二烷	5
26	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十二烷	25
27	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十二烷	50
28	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十八烷	5
29	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十八烷	10
30	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代十八烷	25
31	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代-2-乙基己烷	5
32	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代-2-乙基己烷	10
33	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代-2-乙基己烷	25
34	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代-2-乙基己烷	50
35	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	（溴代甲基）环己烷	5
36	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	（溴代甲基）环己烷	10
37	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	（溴代甲基）环己烷	25

38	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	溴化（3- 溴代丙基）三甲基铵	5
39	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	溴化（3-溴代丙基）三甲基铵	10
40	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	溴化（3-溴代丙基）三甲基铵	25
41	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	氯化（6-溴代己基）三甲基铵	10
42	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1,3-丙烷磺内酯	5
43	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1,3-丙烷磺内酯	10
44	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1,3-丙烷磺内酯	25
45	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代乙酸	5
46	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代乙酸	10
47	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	1-溴代乙酸	25
48	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	2-溴代乙烷磺酸钠盐	5
49	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	2-溴代乙烷磺酸钠盐	10
50	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	2-溴代乙烷磺酸钠盐	25
51	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	2-溴代十二烷 氯化（6-溴代己基）三甲基铵	10 10

52	聚（烯丙基胺）HCl 交联 6%摩尔比	1-溴代十二烷	10
53	聚（烯丙基胺）HCl 交联 6%摩尔比	2-溴代十二烷 氯化（6-溴代己基） 三甲基铵	10 10
54	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	溴化（4-氯代丁基） 十二烷基二甲基铵	10
55	聚（烯丙基胺）HCl 交联 3%摩尔比	溴化（4-氯代丁基） 十二烷基二甲基铵	40
56	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代己烷	5
57	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代己烷	10
58	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代己烷	25
59	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代辛烷	5
60	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代辛烷	10
61	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代辛烷	25
62	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代十二烷	5
63	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代十二烷	10
64	聚（乙基亚胺）交联 3 % 摩尔比	1-溴代十二烷	25

65	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代己烷	5
66	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代己烷	25
67	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代己烷	50
68	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代辛烷	5
69	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代辛烷	30
70	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代辛烷	40
71	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代十二烷	5
72	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代十二烷	11
73	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	1-溴代十二烷	25
74	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	溴化（4-氯代丁基） 十二烷基二甲基铵	10
75	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	溴化（4-氯代丁基） 十二烷基二甲基铵	20
76	聚（二烯丙基胺）HCl 交联 4.5%摩尔比	溴化（4-氯代丁基） 十二烷基二甲基铵	30

实例 77: 交联聚合物凝胶的乙酰均基化, 制备 25 % 摩尔比乙酰基化聚(烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 2 升园底烧瓶内, 将表氯醇 (3 % 摩尔比) 交联的聚(烯丙基胺) HCl (57.4 g 干燥固体, 0.602 摩尔单体当量) 悬浮在甲醇 (1 升) 中。均匀搅拌将去离子水 (500 毫升) 缓慢加入到悬浮液中, 搅拌混合物直到产生均匀的悬浮液 (约 3 小时)。然后将混合物冰浴冷却到 15℃, 加入氢氧化钠 (50 % 溶液) 将溶液的 pH 值升高到 9.5。然后将乙酸酐 (15.41 g, 0.151 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 15℃ 搅拌 30 分钟。在这期间通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液保持 pH 在 9.5。30 分钟后观察到 pH 值是稳定的。然后粗制产物通过悬浮到 4 升去离子水中接着用 Whatman541 滤纸真空过滤提纯。用浓盐酸酸化甲醇悬浮液到 pH<1。混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。悬浮到去离子水中接着真空过滤的步骤重复几次, 直到悬浮聚合物凝胶的传导率<1mS/cm。然后将产物悬浮到去离子水中 (2 升), 用浓盐酸酸化混合物到 pH<2.5。将混合物过滤, 并转移到几个 Pyrex 干燥盘中, 将盘置于对流烘箱内, 在 70℃ 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 49.9 g。

表 3: 按照实例 77 的过程进行的乙酰基化反应

实例	聚胺	摩尔比 % 乙酰基化
78	聚(烯丙基胺) HCl	50
79	聚(二烯丙基胺) HCl	25
80	聚(二烯丙基胺) HCl	50
81	聚(二烯丙基胺) HCl	100

实例 82: 可溶聚合物的烷基化, 制备 10% 摩尔 比十二烷基聚(烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将聚(烯丙基胺) HCl (200 g 50% 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70℃。通过加入氢氧化钠 (50% 溶液) 将溶液的 PH 值升高到 10.0-10.2。然后将 1-溴代十二烷 (26.66 g, 0.107 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50% 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并加入 50% 氢氧化钠溶液调节 pH 到 11.5-12.0。然后将反应混合物倒入有 2 升甲醇的 5 升大口杯内, 用顶部机械搅拌器搅拌。当搅拌混合物 30 分时, 可观察到均匀沉淀。将混合物用 Whatman541 滤纸真空过滤。透明的过滤物用浓盐酸 (pH<1) 酸化产生粗大沉淀及混浊溶液。从粗制固体产物中倒出混浊甲醇溶液。将沉淀溶解在最少量的水 (约 300 毫升) 中, 并用浓盐酸酸化到 pH<2。然后将水溶聚合物溶液倒入顶部机械搅拌的内有至少 5 个体积 (约 1.5 升) 甲醇的 3 升大口杯内 (在这个步骤中可用异丙醇替代甲醇)。聚合产物沉淀为白色固体。搅拌 15 分钟后, 通过倾倒将沉淀从溶液中分离, 并悬浮到 2 升异丙醇中。用金属抹刀将固体破碎, 将混合物搅拌 2 小时。倾倒除去异丙醇, 将产物再次悬浮到 2 升新鲜的异丙醇中。搅拌 2 小时后, 倾倒除去溶剂, 并将产物置于对流烘箱内, 在 70℃ 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产率 = 86%。

实例 83: 制备 0.75 % 摩尔比交联的, 10 % 摩尔比
己基 - 聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 82 的过程, 将聚 (烯丙基胺) HCl 的 50 % 水溶液用等同量的实例 14 的聚合物产物的 50 % 水溶液替换。用 1 - 溴代己烷 (17.66 g, 0.107 摩尔) 替换 1 - 溴代十二烷。

实例 84: 制备 0.75 % 摩尔比交联的, 10 % 摩尔比
十二烷基 - 聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 82 的过程。将聚 (烯丙基胺) HCl 的 50 % 水溶液用等同量的实例 14 的聚合物产物的 50 % 水溶液替换。

实例 85: 制备 0.75 % 摩尔比交联的, 2 % 摩尔比
十八烷基 - 聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 82 的过程。将聚 (烯丙基胺) HCl 的 50 % 水溶液用等同量的实例 14 的聚合物产物的 50 % 水溶液替换。用 1 - 溴代十八烷 (7.13 g, 0.021 摩尔) 替换 1 - 溴代十二烷。

实例 86: 制备 0.75 % 摩尔比交联的, 25 % 摩尔比
十二烷基 - 聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 82 的过程。1 - 溴代十二烷的使用量是 67.3 g, 0.27 摩尔。将聚 (烯丙基胺) HCl 的 50 % 水溶液用等同量的实例 14 的聚合物产物的 50 % 水溶液替换。

实例 87: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 25
% 摩尔比己基聚 (烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将从实例 14 获得的 0.75 % 表氯醇交联的聚 (烯丙基胺) HCl (200 g 50 % 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70℃。通过加入氢氧化钠 (50 % 溶液) 将溶液的 pH 值升高到 10.0-10.2。然后将 1-溴代己烷 (44.2 g, 0.27 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并加入 50 % 氢氧化钠溶液调节 pH 到 11.5-12.0。然后将反应混合物倒入有 2 升甲醇的 5 升大口杯内, 用顶部机械搅拌器搅拌。在这种情况下, 没有沉淀形成。将甲醇溶液蒸发到干燥得到发粘的固体。将固体溶解在 800 毫升的甲醇中并加入 3 升己烷沉淀聚合物。过滤收集后, 聚合物固体用另外的 1 升己烷冲洗并过滤收集。将固体产物置于对流烘箱内, 在 70℃ 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 89.3 g。

实例 88: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 50 %
摩尔比己基聚 (烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将从实例 14 获得的 0.75 % 表氯醇交联的聚 (烯丙基胺) HCl (200 g 50 % 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70℃。通过加入氢氧化钠 (50 % 溶液) 将溶液的 PH 值升高到 10.0-10.2。

然后将 1-溴代己烷 (88.4 g, 0.51 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50% 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温得到白色悬浮聚合物。白色固体沉淀并将溶液倒出。加入去离子水 (1 升), 并将物浆搅拌 15 分钟。固体沉淀并倒出溶液。将固体溶解在 800 毫升异丙醇中。加入浓盐酸 (120 毫升), 但没有观察到沉淀。加入己烷 (3 升), 白色固体从溶液中沉淀出。过滤收集后, 聚合物固体用另外的 1.5 升己烷冲洗并过滤收集。将固体产物置于对流烘箱内, 在 70℃ 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 117 g。

实例 89: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 5 % 摩尔比十二烷基聚 (烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将从实例 14 获得的 0.75 % 表氯醇交联的聚 (烯丙基胺) HCl (200 g 50 % 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70℃。通过加入氢氧化钠 (50 % 溶液) 将溶液的 pH 值升高到 10.0-10.2。然后将 1-溴代十二烷 (13.33 g, 0.054 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50% 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并加入 50 % 氢氧化钠溶液调节 pH 到 11.5-12.0。然后将反应混合物倒入有 2 升甲醇的 5 升大口杯内, 用顶部机械搅拌器搅拌。当混合物搅拌 30 分钟时, 可观察到均匀沉淀。将混合物用 Whatman541 滤

纸真空过滤。透明的过滤物用浓盐酸 ($\text{pH} < 1$) 酸化产生粗大沉淀及混浊溶液。从粗制固体产物中倒出混浊甲醇溶液。加入异丙醇 (2.5 升), 用金属抹刀将固体破碎。倾倒入收集固体, 并用新鲜异丙醇形成第二次。将固体产物置于对流烘箱内, 在 70°C 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 81 g。

实例 90: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 5 %
摩尔比十八烷基聚 (烯丙基胺) HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将从实例 14 获得的 0.75 % 表氯醇交联的聚 (烯丙基胺) HCl (200 g 50 % 水溶液, 1.07 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70°C 。通过加入氢氧化钠 (50 % 溶液) 将溶液的 pH 值升高到 10.0-10.2。然后将 1 - 溴代十八烷 (17.84 g, 0.054 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70°C 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 PH 值, 并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并倒入有 2 升甲醇的 5 升大口杯内, 用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸 ($\text{pH} < 1$) 酸化混合物产生粗大沉淀。从粗制固体产物中倒出甲醇溶液, 加入水 (约 300 毫升) 分散聚合物产物成物浆。加入甲醇 (900 毫升) 得到浓厚沉淀。将溶液倒出, 将聚合物第二次分散在水中成物浆, 并用甲醇沉淀。固体聚合物用 2.5 升异丙醇冲洗, 然后用 1 升二乙基醚冲洗。然后将固体产物置于对流烘箱内, 在 70°C 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大

颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 111 g。

实例 91: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 10 %
摩尔比十八烷基聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 90 的过程。十八烷基溴代物的使用量为 35.67 g, 0.107 摩尔。产量 = 124 g。

实例 92: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 5 %
摩尔比二十二烷基聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 90 的过程。二十二烷基溴代物的使用量为 21.03 g, 0.054 摩尔。产量 = 96 g。

实例 93: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 10 %
摩尔比二十二烷基聚 (烯丙基胺) HCl

使用实例 90 的过程。二十二烷基溴代物的使用量为 41.68 g, 0.107 摩尔。产量 = 101 g。

实例 94: 制备 25 % 摩尔比己基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将聚乙基亚胺 (200 g 50 % 水溶液, 从 Aldrich 化学公司获得, 2.32 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70℃。然后将 1-溴代己烷 (95.7 g, 0.58 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并倒入有 3 升甲醇的 20 升桶内, 用顶部机械

搅拌器搅拌。用浓盐酸 ($\text{pH} < 2$) 酸化混合物, 但没有产生沉淀。加入异丙醇 (6 升), 得到少量沉淀。然后加入二乙基醚 (3 升), 粗制产物沉淀。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到 750 毫升去离子水中。用浓盐酸调节 $\text{pH} < 2$ 。加入甲基氰 (5 升) 沉淀聚合物。倾倒入收集固体产物并用 2 升异丙醇冲洗。然后将固体产物置于对流烘箱内, 在 70°C 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28mmHg 下至少 16 小时。产量 = 172 g。

实例 95: 制备 50% 摩尔比己基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将聚乙基亚胺 (200 g 50% 水溶液, 从 Aldrich 化学公司获得, 2.32 摩尔单体当量) 溶解在乙醇 (213 毫升) 和水 (125 毫升) 混合物中, 并加热到 70°C 。然后将 1-溴代己烷 (191.5 g, 1.16 摩尔) 一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70°C 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50% 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并倒入有 2 升甲醇的 20 升桶内, 用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸 ($\text{pH} < 2$) 酸化混合物, 但没有产生沉淀。然后加入二乙基醚 (3 升), 粗制产物沉淀。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到乙醇 (3 升) 中。用浓氢氧化钠调节 $\text{pH} > 11.5$ 。游离碱聚合物溶解, 产生盐的悬浮液。使用 Whatman 滤纸真空过滤混合物, 用浓盐酸 ($\text{pH} < 1$) 酸化透明过滤物。加入二乙基醚沉淀产物, 倾倒入收集产物。然后将固体产物置于对流烘箱内, 在 70°C 干燥 (24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛 (50 目) 筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 110 g。

实例 96: 制备 5 % 摩尔比十二烷基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 1 升园底烧瓶内，将聚乙基亚胺（200 g 50 % 水溶液，从 Aldrich 化学公司获得，2.32 摩尔单体当量）溶解在乙醇（213 毫升）和水（125 毫升）混合物中，并加热到 70℃。然后将 1 - 溴代十二烷（28.9 g，0.116 摩尔）一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值，并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后，混合物冷却到室温并倒入有 2 升甲醇的 20 升桶内，用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸（pH<2）酸化混合物，产生一些聚合物沉淀。然后加入异丙醇（3 升），沉淀粗制产物。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到 750 毫升水和 400 毫升甲醇中，用浓盐酸调节 pH<2。加入异丙醇（6 升）沉淀产物，倾倒入收集产物。然后将固体产物置于对流烘箱内，在 70℃ 干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 146 g。

实例 97: 制备 10 % 摩尔比十二烷基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 1 升园底烧瓶内，将聚乙基亚胺（200 g 50 % 水溶液，从 Aldrich 化学公司获得，2.32 摩尔单体当量）溶解在乙醇（213 毫升）和水（125 毫升）混合物中，并加热到 70℃。然后将 1 - 溴代十二烷（57.8 g，0.232 摩尔）一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃ 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值，并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后，混合物冷却到室温并倒入有 2 升甲醇的 20 升桶内，用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸（pH<2）酸化混合物，产生一些聚

合物沉淀。然后加入异丙醇（3 升），沉淀粗制产物。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到 750 毫升水和 400 毫升甲醇中，用浓盐酸调节 $\text{pH} < 2$ 。加入异丙醇（6 升）沉淀产物，倾倒入收集产物。然后将固体产物置于对流烘箱内，在 70°C 干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 119 g。

实例 98: 制备 25 % 摩尔比十二烷基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 1 升园底烧瓶内，将聚乙基亚胺（200 g 50 % 水溶液，从 Aldrich 化学公司获得，2.32 摩尔单体当量）溶解在乙醇（213 毫升）和水（125 毫升）混合物中，并加热到 70°C 。然后将 1 - 溴代十二烷（144.6g, 0.58 摩尔）一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70°C 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值，并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 PH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后，混合物冷却到室温并倒入有 5 升乙醇的 20 升桶内，用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸（ $\text{pH} < 2$ ）酸化混合物，产生粗制产物沉淀。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到 750 毫升水中，用浓盐酸调节 $\text{pH} < 2$ 。加入异丙醇（6 升）沉淀产物，倾倒入收集产物。然后将固体产物置于对流烘箱内，在 70°C 干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 197 g。

实例 99: 制备 2.5 % 摩尔比十八烷基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 1 升园底烧瓶内，将聚乙基亚胺（200 g 50 % 水溶液，从 Aldrich 化学

公司获得, 2.32 摩尔单体当量)溶解在乙醇(213 毫升)和水(125 毫升)混合物中, 并加热到 70℃。然后将 1-溴代十八烷(19.3 g, 0.058 摩尔)一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并倒入有 3.5 升甲醇的 20 升桶内, 用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸 (pH<2) 酸化混合物, 产生粗制产物沉淀。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到水(1100 毫升)中, 用浓盐酸调节 pH<2。加入异丙醇(6 升)沉淀产物, 倾倒收集产物。固体用另外 2 升清洁的异丙醇冲洗并倾倒收集。然后将固体产物置于对流烘箱内, 在 70℃干燥(24 - 48 小时)。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末, 并用筛(50 目)筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 169 g。

实例 100: 制备 5 % 摩尔比十八烷基聚乙基亚胺 HCl

使用实例 99 的过程。1-溴代十八烷的使用量为 38.7 g, 0.116 摩尔。产量 = 198 g。

实例 101: 制备 2 % 摩尔比二十二烷基聚乙基亚胺 HCl

在装配有顶部机械搅拌器, 冷凝器, 热电偶探头的 1 升园底烧瓶内, 将聚乙基亚胺(200 g 50 % 水溶液, 从 Aldrich 化学公司获得, 2.32 摩尔单体当量)溶解在乙醇(213 毫升)和水(125 毫升)混合物中, 并加热到 70℃。然后将 1-溴代二十二烷(18.1g, 0.046 摩尔)一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70℃搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值, 并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后, 混合物冷却到室温并倒入有 2.4 升乙醇的 20 升

桶内，用顶部机械搅拌器搅拌。用浓盐酸（ $\text{pH}<2$ ）酸化混合物，产生粗制产物沉淀。从产物中倒出溶剂。将粗制产物重新分散到水（700 毫升）中，用浓盐酸调节 $\text{pH}<2$ 。加入异丙醇（6 升）沉淀产物，倾倒收集产物。固体用另外 2 升清洁的异丙醇冲洗并倾倒收集。然后将固体产物置于对流烘箱内，在 70°C 干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60°C 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 154 g。

实例 102：制备 5 % 摩尔比二十二烷基聚乙基亚胺 HCl

使用实例 101 的过程，1 - 溴代二十二烷的使用量为 45.2 g，0.116 摩尔。产量 = 160 g。

实例 103：制备 0.75% 摩尔比表氯醇交联的，5 % 摩尔比十二烷基聚（二烯丙基胺）HCl

在装配有顶部机械搅拌器，冷凝器，热电偶探头的 1 升园底烧瓶内，将从实例 15 得到的 0.75% 摩尔比表氯醇交联的聚（二烯丙基胺）HCl（60 g，0.45 摩尔单体当量）分散在乙醇（500 毫升）中。加入氢氧化钠（30 g 50 % 溶液），同时加入去离子水（200 毫升），并将混合物加热到 70°C 。加入氢氧化钠（50 % 溶液）将溶液 pH 升高到 10.0-10.2。然后将 1 - 溴代十二烷（5.6 g，0.023 摩尔）一次加入到搅拌的溶液中。混合物在 70°C 搅拌 20 小时。在这个期间定期检查溶液 pH 值，并通过加入少量的 50 % 氢氧化钠溶液使 pH 保持在 10.0 - 10.2。20 小时反应时间过去后，混合物冷却到室温并倒入有 3 升去离子水的 5 升桶内，用顶部机械搅拌器搅拌。粗制产物从溶液中沉淀，倾倒收集。向粗制产物中加入 300 毫升去离子水和 300 毫升乙醇混合物。用浓盐酸（ $\text{pH}<1$ ）酸化混合物，并搅拌至少 2 小时。然后加入异

丙醇（3 升）沉淀产物。固体用 2 升清洁的异丙醇冲洗。然后将固体产物置于对流烘箱内，在 70℃干燥（24 - 48 小时）。干燥的固体用带有不锈钢刀的实验室磨粉机磨成均匀粉末，并用筛（50 目）筛过除去大颗粒。然后将粉状产物置于真空烘箱内在 60℃ 28 mmHg 下至少 16 小时。产量 = 27 g。

实例 104: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的，10 % 摩尔比十二烷基聚（二烯丙基胺）HCl

使用实例 104 的过程。1 - 溴代十二烷的使用量为 11.2 g, 0.045 摩尔。产量 = 46 g。

实例 105: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的，25 % 摩尔比十二烷基聚（二烯丙基胺）HCl

使用实例 104 的过程。1 - 溴代十二烷的使用量为 28.2 g, 0.113 摩尔。产量 = 52 g。

实例 106: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的，5 % 摩尔比己基聚（二烯丙基胺）HCl

使用实例 104 的过程。1 - 溴代己烷的使用量为 3.72 g, 0.023 摩尔。

实例 107: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的，10 % 摩尔比己基聚（二烯丙基胺）HCl

使用实例 104 的过程。1 - 溴代己烷的使用量为 7.43 g, 0.045 摩尔。产量 = 36 g。

实例 108: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 25 %
摩尔比己基聚(二烯丙基胺) HCl

使用实例 104 的过程。1-溴代己烷的使用量为 18.65 g, 0.113 摩尔。产量 = 49 g。

实例 109: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 50 %
摩尔比己基聚(二烯丙基胺) HCl

使用实例 104 的过程。1-溴代己烷的使用量为 38.0 g, 0.230 摩尔。产量 = 67 g。

实例 110: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 2 %
摩尔比十八烷基聚(二烯丙基胺) HCl

使用实例 104 的过程。1-溴代十八烷的使用量为 3.0 g, 0.009 摩尔。产量 = 23 g。

实例 111: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 5 %
摩尔比十八烷基聚(二烯丙基胺) HCl

使用实例 104 的过程。1-溴代十八烷的使用量为 7.7 g, 0.023 摩尔。产量 = 35 g。

实例 112: 制备 0.75 % 摩尔比表氯醇交联的, 10 % 摩
尔比十八烷基聚(二烯丙基胺) HCl

使用实例 104 的过程。1-溴代十八烷的使用量为 15.0 g, 0.045 摩尔。产量 = 35 g。

实例 113: 制备丙烯酰胺（20％摩尔比）/三甲基氨基
乙基丙烯酰氯季盐（TMAEAC）（78％摩尔比）/丙烯
酸十八酯（2％摩尔比）的共聚物

在装配有冷却器和搅拌桨的 1 升三颈口烧瓶内加入三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐（TMAEAC）50％水溶液（150.90 g 50％溶液，390 毫摩尔，78％摩尔比），丙烯酰胺（7.11 g，100 毫摩尔，20％摩尔比），丙烯酸十八酯（3.25 g，10 毫摩尔，2％摩尔比）和异丙醇（400 毫升）。在加入自由基引发剂，AIBN（330 毫克，2 毫摩尔）前 10 分钟用氮气给混合物换气。将混合物加热到 70℃16 小时。在 16 小时反应时间的最后，将反应混合物冷却到室温并倒入含异丙醇（1 升）的大口杯内。白色固体聚合物沉淀，收集并用异丙醇作为溶剂用搅拌器将其磨成小片。过滤收集小片，在真空下 60℃将聚合物干燥 2 天。物料磨成均匀粉末（82 g），用在体内和体外研究中。

表 4 列出使用上述过程用含不同组分的丙烯酰胺，TMAEAC，和丙烯酸十八酯制备的聚合物。

表 4

实例序号	丙烯酰胺(% 摩尔比)	TMAEAC(% 摩尔比)	丙烯酸十八酯(% 摩尔比)
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

实例 125: 制备丙烯酰胺（20 % 摩尔比）/三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐（TMAEAC）（75 % 摩尔比）/丙烯酸十二酯（5 % 摩尔比）的共聚物

在装配有冷却器和搅拌桨的 1 升三颈口烧瓶内加入三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐（TMAEAC）50 % 水溶液（145.80 g 50 % 溶液，375 毫摩尔，75%摩尔比），丙烯酰胺（7.11 g，100 毫摩尔，20 % 摩尔比），丙烯酸十二酯（6.01 g，25 毫摩尔，5 % 摩尔比）和异丙醇（400 毫升）。在加入自由基引发剂，AIBN（330 毫克，2 毫摩尔）前 10 分钟用氮气给混合物换气。将混合物加热到 70℃16 小时。在 16 小时反应时间的最后，将反应混合物冷却到室温并倒入含异丙醇（1 升）的大口杯内。白色固体聚合物沉淀，收集并用异丙醇作为溶剂用搅拌器将其磨成小片。过滤收集小片，在真空下 60℃将聚合物干燥 2 天。物料磨成均匀粉末（80 g），用在体内和体外研究中。

表 5 列出使用上述过程制备的聚合物。

表 5

实例序号	丙烯酰胺(% 摩尔比)	TMAEAC(% 摩尔比)	丙烯酸十八酯(% 摩尔比)
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

实例 141: 制备丙烯酰胺 (20% 摩尔比) / 三甲基氨基乙基
丙烯酰氯季盐 (TMAEAC) (80% 摩尔比) 的共聚物

在装配有冷却器和搅拌桨的 1 升三颈口烧瓶内加入三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐 (TMAEAC) 50% 水溶液 (154.76 g 50% 溶液, 400 毫摩尔, 80% 摩尔比), 丙烯酰胺 (7.11 g, 100 毫摩尔, 20% 摩尔比) 和异丙醇 (400 毫升)。在加入自由基引发剂, AIBN (330 毫克, 2 毫摩尔) 前 10 分钟用氮气给混合物换气。将混合物加热到 70℃ 16 小时。在 16 小时反应时间的最后, 将反应混合物冷却到室温并倒入含异丙醇 (1 升) 的大口杯内。白色固体聚合物沉淀, 收集并用异丙醇作为溶剂用搅拌器将其磨成小片。过滤收集小片, 在真空下 60℃ 将聚合物干燥 2 天。物料磨成均匀粉末 (80 g), 用在体内和体外研究中。

表 6 列出使用上述过程制备的聚合物。

表 6

实例序号	丙烯酰胺(% 摩尔比)	TMAEAC(% 摩尔比)
142	0	100
143	10	90
141	20	80
144	35	65
145	50	50

实例 146: 制备丙烯酰胺 (20% 摩尔比) / 三甲基氨基乙基丙烯
酰氯季盐 (TMAEAC) (78% 摩尔比) / 丙烯酸十八酯 (2% 摩尔
比) 的亚甲基双丙烯酰胺 (4% 摩尔比) 交联的聚合物

在装配有冷却器和搅拌桨的 1 升三颈口烧瓶内加入三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐 (TMAEAC) 50% 水溶液 (150.90 g 50% 溶液, 390 毫摩尔, 78% 摩尔比), 丙烯酰胺 (7.11 g, 100 毫

摩尔, 20%摩尔比), 丙烯酸十八酯 (3.25 g, 10 毫摩尔, 2%摩尔比), 亚甲基双丙烯酰胺 (3.08 g, 20 毫摩尔, 4%摩尔比) 和乙醇 (300 毫升)。在加入自由基引发剂, AIBN (330 毫克, 2 毫摩尔) 前 10 分钟用氮气给混合物换气。将混合物加热到 70℃ 16 小时。在 16 小时反应时间的最后, 将反应混合物冷却到室温并倒入含异丙醇 (1 升) 的大口杯内。白色固体聚合物沉淀, 收集并用异丙醇作为溶剂用搅拌器将其磨成小片。过滤收集小片, 在真空下 60℃ 将聚合物干燥 2 天。物料磨成均匀粉末 (84 g), 用在体内和体外研究中。

表 7 列出使用上述过程制备的化合物。

实例 序号	丙烯酰胺 (%摩尔比)	TMAEAC(%摩尔比)	丙烯酸十八 酯(%摩尔比)	亚甲基双丙烯 酰胺(%摩尔比)
147	20	75	5	4
148	20	70	10	4
149	35	63	2	4
150	35	60	5	4
150	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

实例 158: 制备丙烯酰胺（20%摩尔比）/三甲基氨基乙基丙
烯酰氯季盐（TMAEAC）（75%摩尔比）/丙烯酸十二酯（5%
摩尔比）的亚甲基双丙烯酰胺（4%摩尔比）交联的聚合物

在装配有冷却器和搅拌桨的 1 升三颈口烧瓶内加入三甲基氨基乙基丙烯酰氯季盐（TMAEAC）50%水溶液（145.80 g 50%溶液，375 毫摩尔，75%摩尔比），丙烯酰胺（7.11 g，100 毫摩尔，20%摩尔比），丙烯酸十二酯（6.01 g，25 毫摩尔，5%摩尔比），亚甲基双丙烯酰胺（3.08 g，20 毫摩尔，4%摩尔比）和乙醇（300 毫升）。在加入自由基引发剂，AIBN（330 毫克，2 毫摩尔）前 10 分钟用氮气给混合物换气。将混合物加热到 70℃ 16 小时。在 16 小时反应时间的最后，将反应混合物冷却到室温并倒入含异丙醇（1 升）的大口杯内。白色固体聚合物沉淀，收集并用异丙醇作为溶剂用搅拌器将其磨成小片。过滤收集小片，在真空下 60℃将聚合物干燥 2 天。物料磨成均匀粉末（80 g），用在体内和体外研究中。

表 8 列出使用上述过程制备的聚合物

表 8

实例 序号	丙烯酰胺 (%摩尔比)	TMAEAC(%摩尔比)	丙烯酸十八 酯(%摩尔比)	亚甲基双丙烯 酰胺(%摩尔比)
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

实例 170: 制备甲基丙烯酸酰胺 (20% 摩尔比) / 三甲基
氨合乙基 2-甲基丙烯酸酰氯季盐 (TMAEMC) (78% 摩
尔比) / 甲基丙烯酸十八酯 (2% 摩尔比) 的共聚物

在装配有冷却器, 搅拌桨, 加热罩 (带有 J-Kem 温度控制
器) 和氮气鼓泡器的 1 升三颈口园底烧瓶内加入: 三甲基氨合
乙基 2-甲基丙烯酸酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75% 水溶液, 87.19 g
(420.39 毫摩尔), 甲基丙烯酸酰胺 (9.16 g, 107.76 毫摩尔), 甲
基丙烯酸十八酯 (3.65 g, 10.80 毫摩尔) 和乙醇 (300 毫升)。
单体固体总量应是 100 g。在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮 (2
- 甲基 - 丙腈)] 前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟。这时将
氮气设定为覆盖混合物, 将混合物加热到 70℃。反应在 70℃加
热 22 小时。当聚合物仍温热时将其从烧瓶内倒入 Nalgene 桶中,
并在共四次的每次用 1 升异丙醇冲洗中, 静置至少 3 小时。一
旦聚合物变得有些硬或有弹性时, 用搅拌器 (用异丙醇作为溶
剂) 将其破碎。过滤粗粒产物并用更多的异丙醇冲洗, 置于 70
℃对流烤箱中的结晶盘中 2 天。之后, 将产物移出, 用磨将其
磨成均匀粉末并放回烤箱内 2 天。含甲基丙烯酸十八酯聚合物的
GPC 分析显示 MW 范围从 100K - 150K, 多分散性范围从 2.5
- 5。下面表中列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分
比。

表 9 列出使用上述过程制备的聚合物。

表 9

实例序号	甲基丙烯酰胺(%摩尔比)	TMAEMC(%摩尔比)	甲基丙烯酸十八酯(%摩尔比)
171	0	98	2
172	0	95	5
173	0	90	10
174	0	85	15
175	0	85	20
170	20	78	2
176	20	75	5
177	20	70	10
178	35	63	2
179	35	6	5
180	35	55	10
181	50	48	2
182	50	45	5
183	50	40	10

实例 184: 制备甲基丙烯酰胺 (20 % 摩尔比) / 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) (75 % 摩尔比) / 甲基丙烯酸十二酯 (5 % 摩尔比) 的共聚物

在装配有冷却器, 搅拌桨, 加热罩 (带有 J-Kem 温度控制器) 和氮气鼓泡器的 1 升三颈口园底烧瓶内加入: 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75 % 水溶液, 83.97 g (404.86 毫摩尔), 甲基丙烯酰胺 (9.18 g, 108.0 毫摩尔), 甲基丙烯酸十二酯 (6.85 g, 26.96 毫摩尔) 和乙醇 (300 毫升)。单体固体总量应是 100 g。在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮 (2-

甲基-丙腈)]前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟。这时将氮气设定为覆盖混合物,将混合物加热到 70℃。反应在 70℃加热 22 小时。当聚合物仍温热时将其从烧瓶内倒入 Nalgene 桶中,并在共四次的每次用 1 升异丙醇冲洗中,静置至少 3 小时。一旦聚合物变得有些硬或有弹性时,用搅拌器(用异丙醇作为溶剂)将其破碎。过滤粗粒产物并用更多的异丙醇冲洗,置于 70℃对流烤箱中的结晶盘中 2 天。之后,将产物移出,用磨将其磨成均匀粉末并放回烤箱内 2 天。含甲基丙烯酸十二酯聚合物的 GPC 分析显示 MW 范围从 170K-190K,多分散性范围从 2.3-2.8。表 10 中列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分比。

表 10 列出使用上述过程制备的聚合物。

实例序号	甲基丙烯酰胺(%摩尔比)	TMAEMC(%摩尔比)	基丙烯酸十二酯(%摩尔比)
185	0	95	5
186	0	90	10
187	0	75	25
184	20	75	5
188	20	70	10
199	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

实例 196: 制备甲基丙烯酰胺 (20% 摩尔比)
/TMAEMC (80% 摩尔比) 的共聚物

在装配有冷却器, 搅拌桨, 加热罩 (带有 J-Kem 温度控制器) 和氮气鼓泡器的 1 升三颈口园底烧瓶内加入: 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75% 水溶液, 90.71g (437.36 毫摩尔), 甲基丙烯酰胺 (9.29 g, 109.29 毫摩尔) 和乙醇 (300 毫升). 单体固体总量应是 100g. 在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮 (2-甲基-丙腈)] 前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟. 这时将氮气设定为覆盖混合物, 将混合物加热到 70℃. 反应在 70℃ 加热 22 小时. 当聚合物仍温热时将其从烧瓶内倒入 Nalgene 桶中, 并在共四次的每次用 1 升异丙醇冲洗中, 静置至少 3 小时. 一旦聚合物变得有些硬或有弹性时, 用搅拌器 (用异丙醇作为溶剂) 将其破碎. 过滤粗粒产物并用更多的异丙醇冲洗, 置于 70℃ 对流烤箱中的结晶盘中 2 天. 之后, 将产物移出, 用磨将其磨成均匀粉末并放回烤箱内 2 天. 表 11 中列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分比.

表 11 列出使用上述过程制备的聚合物。

实例序号	甲基丙烯酰胺(% 摩尔比)	TMAEMC(% 摩尔比)
197	0	100
196	20	80
198	35	65
199	50	50

实例 200: 制备甲基丙烯酸酯 亚甲基双甲基丙烯酰胺 (2% 摩尔比) 交联的甲基丙烯酰胺 (20% 摩尔比) /TMAEMC (78% 摩尔比) /甲基丙烯酸十八酯 (2% 摩尔比) 的聚合物

在装配有冷却器, 机械搅拌桨, 水浴和氮气鼓泡器的 1 升三颈口两部分反应的烧瓶内加入: 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75% 水溶液, 87.19 g (420.39 毫摩尔), 甲基丙烯酰胺 (9.16 g, 107.76 毫摩尔), 甲基丙烯酸十八酯 (3.65g, 10.80 毫摩尔) 和乙醇 (300 毫升)。单体固体总量应是 100g。在其中加入另外 2% 摩尔比 (总单体) 的 N,N'-亚甲基双甲基丙烯酰胺 (1.96 g, 10.76 毫摩尔)。在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮 (2-甲基-丙腈)] 前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟。这时氮气设定为覆盖混合物, 将混合物加热到 70℃。一旦聚合物开始凝胶就关闭搅拌; 在 70℃ 总加热时间约为 5 小时。然后将聚合物冷却到室温并静置过夜。将凝胶的产物从烧瓶内挖出并在 500 毫升异丙醇/1000 毫升水混合物中溶胀成透明凝胶。凝胶用 1000 毫升异丙醇冲洗 6 次, 并用 50 目筛过滤。一旦聚合物变得有些硬或有弹性时, 用搅拌器 (用异丙醇作为溶剂) 将其破碎成大块。用筛过滤产物并挤干, 置于 70℃ 对流烤箱中的干燥盘中 2 天。之后, 将产物移出, 用磨将其磨成均匀粉末并放回烤箱的玻璃结晶盘中 2 天。表 12 列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分比。

表 12 列出使用上述过程制备的聚合物。

实例序号	甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)	TMAEMC (%摩尔比)	甲基丙烯酸十八酯 (%摩尔比)	亚甲基双甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)
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

实例 214: 制备甲基丙烯酸酯亚甲基双甲基丙烯酰胺 (2% 摩尔比) 交联的甲基丙烯酰胺 (20% 摩尔比) /TMAEMC (75% 摩尔比) /甲基丙烯酸十二酯 (5% 摩尔比) 的聚合物

在装配有冷却器, 机械搅拌桨, 水浴和氮气鼓泡器的 1 升三颈口两部分反应的烧瓶内加入: 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75% 水溶液, 83.97 g (404.86 毫摩尔), 甲基丙烯酰胺 (9.18 g, 108.0 毫摩尔), 甲基丙烯酸十二酯 (6.85g, 26.96 毫摩尔) 和乙醇 (400 毫升)。单体固体总量应是 100 g。在其中加入另外 2% 摩尔比 (总单体) 的 N,N'-亚甲基双甲基

丙烯酰胺 (1.96 g, 10.76 毫摩尔)。在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮(2-甲基-丙腈)]前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟。这时氮气设定为覆盖混合物, 将混合物加热到 70℃。一旦聚合物开始凝胶就关闭搅拌; 在 70℃总加热时间约为 5 小时。然后将聚合物冷却到室温并静置过夜。将凝胶的产物从烧瓶内挖出并在 500 毫升异丙醇/1000 毫升水混合物中溶胀成透明凝胶。凝胶用 1000 毫升异丙醇冲洗 6 次, 并用 50 目筛过滤。一旦聚合物变得有些硬或有弹性时, 用搅拌器(用异丙醇作为溶剂)将其破碎成大块。用筛过滤产物并挤干, 置于 70℃对流烤箱中的干燥盘中 2 天。之后, 将产物移出, 用磨将其磨成均匀粉末并放回烤箱的玻璃结晶盘中 2 天。表 13 列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分比。

表 13

实例序号	甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)	TMAEMC (%摩尔比)	甲基丙烯酸十二酯 (%摩尔比)	亚甲基双甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)
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

实例 226: 制备甲基丙烯酸酯 亚甲基双甲基丙烯酰胺
(2% 摩尔比) 交联的甲基丙烯酰胺 (20% 摩尔比)
/TMAEMC (80% 摩尔比) 的聚合物

在装配有冷却器, 机械搅拌桨, 水浴和氮气鼓泡器的 1 升三颈口两部分反应的烧瓶内加入: 三甲基氨合乙基 2-甲基丙烯酰氯季盐 (TMAEMC) 约 75% 水溶液, 90.71 g (437.36 毫摩尔), 甲基丙烯酰胺 (9.29 g, 109.29 毫摩尔) 和乙醇 (400 毫升)。单体固体总量应是 100 g。在其中加入另外 2% 摩尔比 (总单体) 的 N,N'-亚甲基双甲基丙烯酰胺 (1.989 g, 10.93 毫摩尔)。在加入 0.275 g AIBN[2,2'-偶氮(2-甲基-丙腈)]前用氮气给混合物鼓泡至少 20 分钟。这时氮气设定为覆盖混合物, 将混合物加热到 70℃。一旦聚合物开始凝胶就关闭搅拌; 在 70℃总加热时间约为 5 小时。然后将聚合物冷却到室温并静置过夜。将凝胶的产物从烧瓶内挖出并在 500 毫升异丙醇/1000 毫升水混合物中溶胀成透明凝胶。凝胶用 1000 毫升异丙醇冲洗 6 次, 并用 50 目筛过滤。一旦聚合物变得有些硬或有弹性时, 用搅拌器 (用异丙醇作为溶剂) 将其破碎成大块。用筛过滤产物并挤干, 置于 70℃对流烤箱中的干燥盘中 2 天。之后, 将产物移出, 用磨将其磨成均匀粉末并放回烤箱的玻璃结晶盘中 2 天。表 14 列出用这种方式制备的聚合物的组分摩尔百分比。

表 14 列出使用上述过程制备的聚合物。

表 14

实例序号	甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)	TMAEMC (%摩尔比)	亚甲基双甲基丙烯酰胺 (%摩尔比)
227	0	100	2
226	20	8	2
228	35	65	2
229	50	50	2

使用含生理乳化剂的棕榈油乳液确定脂肪结合聚合物结合乳液微粒的方法

制备脂肪结合测试用的棕榈油乳液

乳化剂溶液

在 1 升园底烧瓶内将蛋黄卵磷脂 2.54 毫摩尔 (2.00 g) 和胆固醇 1.25 毫摩尔 (0.483 g) 溶解在 100 毫升氯仿中, 使用旋转汽化器将溶剂快速除去。得到卵磷脂和胆固醇膜层, 附着在烧瓶的壁面上。这层物质在真空下保存 12 小时。然后加入下列胆汁酸的钠盐: 甘氨酸胆酸 1.217 g (2.496 毫摩尔), 牛磺胆酸 0.895 g (1.664 毫摩尔), 脱氧甘氨酸胆酸 1.766 g (3.744 毫摩尔), 脱氧牛磺胆酸 1.302 g (2.496 毫摩尔)。制备含 0.1M 2-[N-吗啉代]乙烷磺酸 (MES) 和 0.1 M 氯化钠的水溶缓冲液, 并用 50% 氢氧化钠将 pH 值调节到 pH = 6.5。将 1 升这样的缓冲液加入到含卵磷脂和胆固醇膜的烧瓶中, 混合物搅拌 3-4 小时。在这期间, 卵磷脂胆固醇膜溶解在溶液中。得到混浊溶液。

乳液

在 400 毫升厚壁大口杯内混合高度精馏的不含酸棕榈油 31.49 g 和油酸 3.51 g。然后加入上述乳化剂溶液, 得到总重为 350g 的混合物。加入干燥涂层搅拌桨, 磁力搅拌混合物 2-5 分钟。然后使用在最大功率操作的带有 3/4" solid horn 的 Branson 超声波降解器 450 用 2 个脉冲 (每次 45 秒, 脉冲之间有 2 分钟磁力搅拌) 的超声波照射混合物。产物溶液的 pH 调节到 6.5 (20 °C)。用这种方法制备的乳液马上用在脂肪结合试验中, 但也可保存在冰箱 (4 °C) 中一周。

当上述的生理乳液与测试聚合物混合时，可以观察到在有些情况中会形成固体聚合物/脂肪复合物。试验设计用来测量测试聚合物从生理乳液中吸收的脂肪量。

脂肪结合测试

测试聚合物（25 毫克）在带有 10 微米聚丙烯网过滤器（Whatman VECTASPIN20™ 离心过滤器）的称过皮重的 20 毫升离心过滤器杯中称重。然后用胶带将过滤器杯底部密封防止溶液在测试中泄漏。试验分析吸液管，将含氯化钠（0.1 M）和 MES（0.1 M）pH = 6.5 的水溶缓冲液（3 毫升）加入到过滤器杯内。将过滤器杯插入到与其相配的离心试管中并用盖密封。为了溶解或分散测试聚合物，这种装配在轨道混合器中摇动至少 1 小时。然后使用分析吸液管将上述棕榈油乳液（15 毫升）加入到过滤器杯内。重新加上盖。然后拆开离心过滤器设备，使得可从离心过滤器杯底部除去胶带。马上重新装配并在离心机中 25℃ 以 500G 的 RCF 旋转 30 分钟。将离心过滤器制备从离心机中移出并拆开。称重过滤器杯，得到湿聚合物/脂肪复合物的重量增加。用抹刀将物料从过滤器杯中移出，并置于称过皮重的玻璃小瓶内。再次称重小瓶得到聚合物/脂肪样品的重量。将小瓶置于离心汽化器中，在 60℃ 真空下干燥直到获得 0.15 Torr 或更小的压力（8 - 18 小时）。将小瓶移出并称重得到干燥的聚合物/脂肪样品的重量。然后计算出在过滤器杯中初始 25 毫克聚合物样品所吸收的脂肪量。比重测试结果用来测量聚合物结合的脂肪，每克聚合物吸收的脂肪重量在所附表中列出。

表 15

实例序号	被 1 克聚合物吸收的 脂肪重量(g)	实例序号	被 1 克聚合物吸收的 脂肪重量(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	4.2	123	54

表 15 续

实例序号	被 1 克聚合物吸收的 脂肪重量(g)	实例序号	被 1 克聚合物吸收的 脂肪重量(g)
124	50	180	57
125	59	181	68
126	42	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		

体内测试脂肪结合聚合物

与对照组相比，在正常鼠中经 6 天时间，评估实例 5, 6, 10, 72, 172 的交联的和非交联的脂肪结合聚合物和 Chitosan 通过增加排泄物中的脂肪排泄能力。雄性 Sprague-Dawley 鼠（5 到 6 周龄）分别关住并自由喂给粉末“高脂肪食物”，包括补充有 15 % 重量比脂肪的标准啮齿动物食物。将这种食物喂给动物 5 天后，称重动物并分类成治疗组和对照组（每组 4-6 只动物，每组具有相同的平均体重）。用测试化合物治疗动物 6 天，测试化合物加在“高脂肪食物”中，浓度（w/w）占食物的 0.0%（对照组），2.0 或 5.0 百分比。在一项研究中评估 Chitosan 对排泄物脂肪排泄的影响。

药物治疗 6 天中的最后 3 天收集鼠排泄物样品。将样品冻干并磨成粉末。称出样品克数的一半转移到提取细胞中。样品在加速溶剂提取器（ASE200 加速溶剂提取器，Dyonex 公司，Sunnyvale, CA）中用 95 % 乙醇，5 % 水和 100mM 氢氧化钾提取。样品在 150℃ 1500 psi 提取 17 分钟。将提取物的等分份转移到含过量摩尔数的盐酸的测试试管中。然后蒸发样品并再置于含 2 % Triton X-1200，1% 聚氧乙烯月桂基醚和 0.9% 氯化钠的清洁剂溶液中。用比色工具（德国 Neuss, Wako Chemical GmbH, NEFAC）从酶上定量脂肪酸。

表 16 列出排泄物脂肪排泄占摄入脂肪的百分比。

表 16: 在体内脂肪结合聚合物的功效

实例表示	剂量(w/w % 饮食)	排泄物脂肪排泄 量占摄入脂肪 %
实例 6-PAA3 % 交联,10 % C12	5	40
实例 6-PAA3%交联,10%C12	2	12
实例 5-PAA9.4%交联	2	22
实例 10-PDA4.5%交联	2	30
实例 72-PDA4.5%交联,11%C12	2	29
实例 173-TMAEMC(90%摩尔比)+ 甲基丙烯酸十八酯(10%摩尔比)	2	20
Chitosan	2	8

排泄物脂肪/消耗脂肪的计算如下:

酶测试得到的脂肪酸浓度表示为毫摩尔/毫升。毫摩尔/毫升的脂肪酸乘以从 500 mg 样品中得到提取物的毫升数,得到脂肪酸的总毫摩尔数。使用中链到长链脂肪酸(270 D)的平均分子量将脂肪酸的总毫摩尔值转换为脂肪酸的总毫克值。这个值对于样品处理期间的任何稀释都是正确的。当结果表示为 mgs/gm 排泄物时,脂肪酸的总毫克数乘以 2。当结果表示为 24 小时内排泄脂肪酸的总毫克数时, mgs/gm 排泄物值乘以 24 小时内排泄的排泄物重量克数。当结果表示为 24 小时内排泄脂肪占消耗脂肪的百分比时, 24 小时内排泄的脂肪除以 24 小时消耗的脂肪酸的重量并乘以 100。

虽然本发明已特别演示并描述了其较好的具体实施,但本领域中的技术人员应该理解的是,在不背离本发明的精神和所附权利要求书所限定的本发明范围的情况下,可作形式上和细节上的多种变化。本领域中的技术人员可认出或仅使用常规试验能确定,本文特别描述的本发明的具体实施的许多等同物。这样的等同物都包括在本发明的范围内。