[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1115768A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95101432.3

[51]Int.Cl[6]

[43]公开日 1996 年 1 月 31 日

C08J 3/12

[22]申请日 95.1.20

[30]优先权

[32]94.1.24 [33]US[31]185,534

[71]申请人 罗姆和哈斯公司

地址 美国宾夕法尼亚

[72]发明人 P·E·布利姆

L·W·斯迷菲

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 张元忠

C08F 20/56 C08F 20/10

A61K 31/78

权利要求书 4 页 说明书 27 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 交联的阴离子交换剂颗粒以及生产该颗粒的方法

[57]摘要

本发明涉及新有胆汁酸多价螯合剂聚合物组合物和制备特定形式，特别是球形的此种聚合物的方法。通过用量足以使含胺聚合物交联的多官能胺活性化合物使该聚合物交联以制备聚合物颗粒，因此该聚合物颗粒基本是水不溶性的，其胆汁酸分离效能大于消胆胺物，优选比消胆胺的效能大三倍。本发明还涉及含有上述胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒的药物组合物以及用所述药物组合物降低血液中胆固醇水平的方法。

权 利 要 求 书

1．制备基本上不溶于水的胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒的方法，包括：

(*a*)用自由基聚合使含胺单体混合物聚合，以及

(*b*)用多官能胺活性化合物进行非自由基交联，

以提供其胆汁酸分离效能大于消胆胺的聚合物颗粒的。

2. 权利要求 1 的方法，其中聚合是悬浮聚合，以及含胺单体是水溶性的。

3. 权利要求 2 的方法，其中进一步包括在聚合中使用分散剂，其用量为足以得到球形的聚合物颗粒。

4. 权利要求 1 的方法，其中交联在形成聚合物颗粒的过程中进行。

5. 权利要求 1 的方法，其中多官能胺活性化合物的用量为存在总体总量的大约 0.1 至大约 50 摩尔百分数。

6. 权利要求 1 的方法，其中多官能胺活性化合物的用量为存在单体总量的大约 2 至大约 10 摩尔百分数。

7. 权利要求 1 的方法，其中完成步骤(*a*)得到未交联聚合物，接着进行步骤(*b*)。

8. 权利要求 1 的方法，其中的含胺单体是未取代或取代的氨

烷基(甲基)丙烯酸酯或未取代或取代的氨烷基(甲基)丙烯酰胺。

9. 权利要求 8 的方法，其中氨烷基(甲基)丙烯酸酯是二甲氨基乙基甲基丙烯酸酯。

10. 权利要求 8 的方法，其中氨烷基(甲基)丙烯酰胺是二甲氨基乙基甲基丙烯酰胺。

11. 权利要求 1 的方法，其中多官能胺活性化合物选自下述数组未取代或取代的化合物：二卤代烷、芳烷基二卤化物、亚烷基二酯、芳基二酯、芳烷基二酯、亚烷基二酰基卤、芳基二酰基卤、芳烷基二酰基卤、二醛、二环氧基烷烃。表卤代醇和芳烷基二环氧化合物。

12. 权利要求 11 的方法，其中二卤代烷选自 1,2—二氯乙烷、1,2—二氯丙烷、1,3—二氯丙烷、1,3—二氯—2—丙醇和 1,4—二氯丁烷。

13. 权利要求 11 的方法，其中表卤代醇是表氯醇。

14. 按照权利要求 1 的方法制得的聚合物组合物。

15. 权利要求 14 的聚合物组合物，其中聚合物颗粒具有通过侧链键合基团连接于聚合物主链上的胺官能度。

16. 权利要求 14 的聚合物组合物，其中的聚合物颗粒是药学上可接受盐的形式。

17. 药物组合物，含有治疗有效量的权利要求 14 的聚合物组合物和药学上可接受的载体。

18. 权利要求 17 的药物组合物，其中还包括治疗有效量的胆固醇生物合成抑制物。

19. 权利要求 18 的药物组合物，其中的胆固醇生物合成抑制物是 *HMG—CoA* 还原酶抑制剂。

20. 降低哺乳动物血液中胆固醇水平的方法，包括给哺乳动物口服治疗有效量的用权利要求 1 的方法制备的胆汁酸多价螯合剂。

21. 权利要求 20 的方法，其中服用量为每天每公斤哺乳动物体重大约 2 毫克至大约 125 毫克。

22. 权利要求 20 的方法，还包括给哺乳动物服用治疗有效量的胆固醇生物合成抑制物。

23. 制备基本不溶于水的胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒的方法，包括：

（*a*）用分散剂使包括有水溶性含胺单体的单体混合物通过自由基聚合悬浮聚合以得到球形的聚合物颗粒，

（*b*）在形成颗粒物过程中用多官能胺活性化合物进行非自由基交联，

以提供其胆汁酸分离效能大于消胆胺，并且具有通过侧链键合基团连接于聚合物主链的胺官能度的聚合物颗粒。

24. 按照权利要求 23 制备的聚合物组合物，其中含胺单体是二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺，以及多官能胺活性化合物是取代的

二卤代烷。

25. 权利要求 24 的聚合物组合物，其中多官能胺活性化合物用量为存在单体总量的大约 2 至大约 10 摩尔百分数。

26. 权利要求 25 的聚合物组合物，其中取代的二卤代烷是 1，3—二氯丙烷或 1,3—二氯—2—丙醇。

27. 权利要求 24 的聚合物组合物，其中聚合物颗粒为胆汁酸分离效能至少三倍于消胆胺效能的药学上可接受盐的形式。

说　　明　　书

交联的阴离子交换剂颗粒以及生产该颗粒的方法

已经知道血浆中胆固醇水平提高是人类冠心病的主要危险因素，而降低胆固醇水平就会减少冠心病的危险性。成功地控制血液中胆固醇水平的方法包括食谱的改进，例如最小量地摄入富胆固醇食品和高脂肪含量食品，抑制胆固醇的生物合成，以及促进身体内去除胆汁酸量的提高。

已知诸如US3383281中所叙的消胆胺以及US3692895中所述的降脂二号树脂的颗粒状树脂能够分离胆汁酸。当给哺乳类宿主口吸服给药时，此类树脂能与肠内的胆汁酸结合体形成复合物，从而有效地阻滞肠对胆汁酸的吸收。树脂和被分离的胆汁酸随后以渣滓物形式由体内排出，因而提高了体内去除胆汁酸的速度。同时还有其它因素，为了能保持体内有常量的胆汁酸，在提高了体内排出胆汁酸的速度后，会通过加速胆固醇向胆汁酸的转化而引起血浆中胆固醇水平的降低。为增加胆汁酸合成所用的这部份胆固醇来自于血浆中胆固醇的减少。

胆汁酸多价螯合剂可以多种形式口服给药，典型的是食物的混

合物。已知多价螯合剂用于降低人体血浆中胆固醇的有效剂量典型的为10至15g/天，但也可用高达50g/天的剂量。服用颗粒状胆汁酸多价螯合剂树脂后可能不舒服，特别是在使用大剂量时，服用了树脂的病人中常会出现有害的副作用（胃气胀、气体生成、便秘、腹泻等等）。

为了使用胆汁酸多价螯合剂治疗方法进行有效治疗时伴随产生的有害副作用降到最小，在此领域内人们仍在继续努力进行研究，人们在研究多价螯合剂，使其在用药量比现在用消胆胺和降脂2号树脂更低的剂量时仍具有更大的分离胆汁酸的能力，同时也能有效的降低血浆中胆固醇。

而新的待选的胆汁酸多价螯合剂必须具有令人满意的胆汁酸分离效能，并且对接受治疗的宿主必须是无毒的。某些胆汁酸多价螯合剂可能具有良好的胆汁酸分离效能，例如水溶性聚合物，但是，已经发现由于接触到水溶性胆汁酸螯合剂的存活组织的敏感性，因而它们对宿主具有细胞毒性。所以希望得到这样的胆汁酸多价螯合剂，它们具有上述水溶性聚合物的胆汁酸分离效能，但是又没有与所用螯合剂与接触到螯合剂的存活组织发生密切接触时所出现的细胞毒副作用。

要得到具有各种物理性质适当结合的胆汁酸多价螯合剂，一种途径是聚合官能化的单体，这些单体由于其官能化的性质而是水溶性的，并且使聚合物进行一定程度的交联使其得到水不溶性，这样

使细胞毒性作用减到最小，而又不影响多价螯合剂上官能位置对需去除靶胆汁酸的可接受性。

本发明的目的是提供一种胆汁酸多价螯合剂，它具有提高的胆汁酸分离效能和低哺乳动物细胞毒性，这是基于用官能化的水溶性单体制成的交联聚合物。本发明的另一目的是提供一种制备该胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒，优选为球形聚合物颗粒的方法。

本发明提供了基本上是水不溶性的胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒，为阴离子交换树脂形式，还提供了制备该聚合物颗粒的方法，它包括(*a*)用自由基聚合方法使包括有含胺单体的单体混合物聚合，和(*b*)用多官能胺活性化合物进行非自由基交联，得到的聚合物颗粒有比消胆胺更高的分离胆汁酸效能。

本发明的一个方面是，聚合方法包括水溶性含胺单体的悬浮聚合，选择性地使用足量的分散剂以得到球形的聚合物颗粒。本发明的另一方面包括用多官能胺活性化合物进行交联的聚合作用在形成聚合物颗粒的过程中进行。

本发明的另一方面提供了含有用上述方法制备的胆汁酸多价螯合剂颗粒的聚合物组合物，例如，其中的含胺单体为未取代或取代的氨基烷基(甲基)丙烯酸酯，或未取代或取代的氨基烷基(甲基)丙烯酰胺；以及多官能胺活性化合物为选自下述各类未取代或取代的化合物：二卤代烷类、芳烷基二卤化物、亚烷基二酯、芳基二酯、芳烷基二酯、亚烷基二酰基卤、芳基二酰基卤、芳烷基二酰基卤、二醛、二

环氧烷类、表卤代醇和芳烷基二环氧化合物。

本发明的另一方面提供了包括有胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒的聚合物组合物，它带有通过侧链键合基团连于聚合物主链上的胺官能度。另一方面聚合物组合物还包括为药学上可接受盐形式的聚合物颗粒。

本发明提供了药物组合物，它包括治疗有效量的胆汁酸多价螯合物颗粒的聚合物组合物以及药学上可接受的载体。

本发明还提供了降低哺乳动物血液中胆固醇水平的方法，它包括给哺乳动物口服治疗有效量的用前文所述方法制备的胆汁酸多价螯合物聚合物颗粒。

本发明的阴离子交换树脂可用同一方法的几种变更的形式来制备。在一种变化的方法中用本体聚合生产聚合物，其是将含胺单体首先与可溶于单体的多官能胺活性化合物混合；然后使该混合物在例如加 热板、辊或片上加热聚合成固体块，之后将固体聚合物通过研磨、刨片或其它类似手段造粒成为颗粒。

在另一变化的方法中，聚合物的生产是通过自由基聚合使包含有含胺单体的单体混合物进行聚合而生成未交联聚合物，之后用多官能胺活性化合物进行非自由基交联生成交联的聚合物颗粒。优选的是，此类聚合物在水溶液中制备，得到的聚合物可进一步用研磨和类似方法制成合适大小的颗粒。

本发明聚合物的另一种变化的方法是悬浮聚合，优选在水介质

中进行。一种或多种水溶性的含胺单体，选择性地含有一种或多种另外的可共聚的单体，和含有数个能与含胺单体的胺官能团反应的官能团并能溶于单体的多官能化合物的单体混合物悬浮于水介质中，该悬浮液在有可溶于单体的自由基引发剂存在下聚合生成具有氨官能度的聚合物。使用优选的悬浮助剂得到球形的聚合物颗粒，例如水相中可含有能溶解的无机盐和适当的分散剂。

在本发明的优选实施方案中，其方法包括使用分散剂使含有水溶性含胺单体的单体混合物用自由基聚合方法悬浮聚合，得到球形颗粒，并且在形成颗粒的过程中用多官能的胺活性化合物进行非自由基交联得到聚合物颗粒，该颗粒具有：(1)其分离胆汁酸效能大于消胆胺的效能；以及(2)通过侧键键合基团连接于聚合物主链的氨官能度。聚合物颗粒的更优选实施方案是药学上可接受的盐的形式，它分离胆汁酸的效能至少是消胆胺的三倍。

这里所用的术语“(甲基)丙烯酸酯”和“(甲基)丙烯酰胺”分别是指相应的丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，以及相应的丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺。还有，本文中与各种含胺单体和多官能胺活性化合物结合使用的术语“取代的”是指这些化合物中有一个或多个氢被例如(C_1—C_8)烷基、卤素(如氯或溴—)、羟基等基团所取代，除非这些基团与分子上已带有的官能团是不相容的。

适宜用于本发明的含胺单体是含有不直接连于乙烯基的胺官能度的乙烯基单体。这些单体包括，例如酰胺单体，如二烷氨基烷基丙

烯酰胺或甲基丙烯酰胺（例如二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺），*N*，*N*—双—（二甲氨基烷基）丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺，*N*—*β*—氨基乙基丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺，*N*—（甲氨基乙基）丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺，氨烷基吡嗪丙烯酰胺或甲基丙烯酰胺；丙烯酸酯单体如二烷氨基烷基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯（例如二甲氨基乙基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯），*β*—氨基乙基丙烯酸酯或甲 基丙烯酸酯，*N*—（正丁基）—4—氨基丁基丙烯酸酯或甲基丙烯酸酯，甲基丙酰氧基乙氧基乙胺，以及丙烯酰氧基丙氧基丙氧基丙胺；乙烯基单体如乙烯基吡啶；氨烷基乙烯基醚或硫醚，如*β*—氨基乙基乙烯基醚，*β*—氨基乙基乙烯基硫醚，*N*—甲基—*β*—氨基乙基乙烯基醚或硫醚，*N*—乙基—*β*—氨基乙基乙烯基醚或硫醚，*N*—丁基—*β*—氨基乙基乙烯基醚或硫醚，以及*N*—甲基—3—氨基丙基乙烯基醚或硫醚；*N*—丙烯酰氧基烷基噁唑烷和*N*—丙烯酰氧基烷基四氢—1，3—噁唑，如噁唑烷基乙基甲基丙烯酸酯，噁唑烷基乙基丙烯酸酯，3—（*γ*—甲基丙烯酰氧基丙基（四氢—1，3—噁唑，3—（*β*—甲基丙烯酰氧基乙基）—2，2—五亚甲基—噁唑烷，3—（*β*—甲基丙烯酰氧基乙基）—2—甲基—2—丙基—噁唑烷，*N*—2—（2—丙烯酰氧基乙氧基）乙基—噁唑烷，*N*—2—（2—甲基丙烯酰氧基乙氧基）乙基—5—甲基—噁噁唑烷，3—〔2—（2—甲基丙烯酰氧基乙氧基）乙基〕—2，2—二甲基噁唑烷，*N*—2—（2—丙烯酰氧基乙氧基）乙基—5—甲基—噁唑烷，3—〔2—（甲基丙烯酰氧基）乙基）—2—苯基—噁唑烷，*N*—2—（2—甲基丙烯酰

氧基乙氧基)乙基—噁唑烷,和 3—〔2—(2—甲基丙烯酰氧基乙氧基)乙基〕—2,2—五亚甲基—噁唑烷。

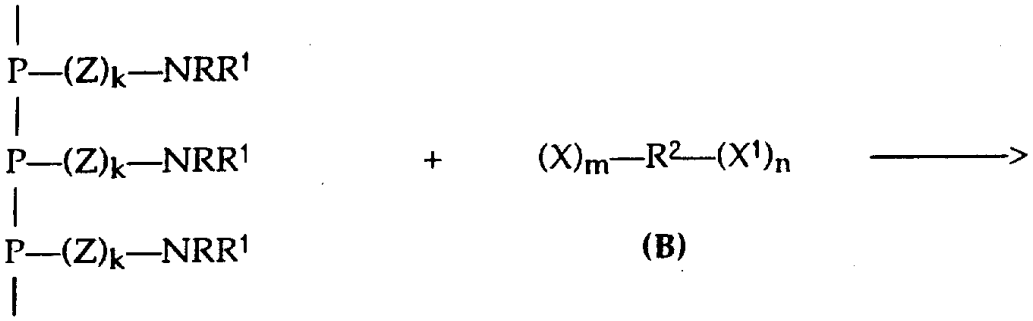
本发明中使用的优选水溶性含胺单体是未取代的或取代的氨烷基(甲基)丙烯酸酯类和未取代或取代的氨烷基(甲基)丙烯酰胺。这些单体包括:二甲氨基烷基丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺,*N*,*N*—双(二甲氨基烷基)丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺,二甲氨基烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯,或是任何上述这些单体的混合物。最优选的是二甲氨基烷基丙烯酰胺和甲基丙烯酰胺,二甲氨基烷基丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯,以及它们的混合物,其中的烷基有 2 至大约 8 个碳原子,特别优选的是二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺、二甲氨基乙基甲基丙烯酸酯和其混合物。在单体混合物中存在有水溶性单体,为主要组分;这就是说当有一种水溶性单体或有多种水溶性单体时,它们的含量至少应为单体总重量的 50%,这里所用的术语"水溶性",如用于说明单体的术语,是指单体在每 100g 水中至少其溶解度为大约 1g,优选在每 100g 水中至少为大约 10g,最优选在每 100g 水中至少为大约 50g。

另外,不含胺单体可选择性地作为单体混合物的次要组分;这就是说它们的总量小于单体混合物总重量的大约 50%。优选这些不含胺单体的量小于单体混合物总重量的 25%左右,本发明中所用不含胺单体包括能与水溶性单体共聚的单体。此类其它单体的实例包括,但不局限于,芳族单体,如苯乙烯和 α—甲基苯乙烯,以及脂族单

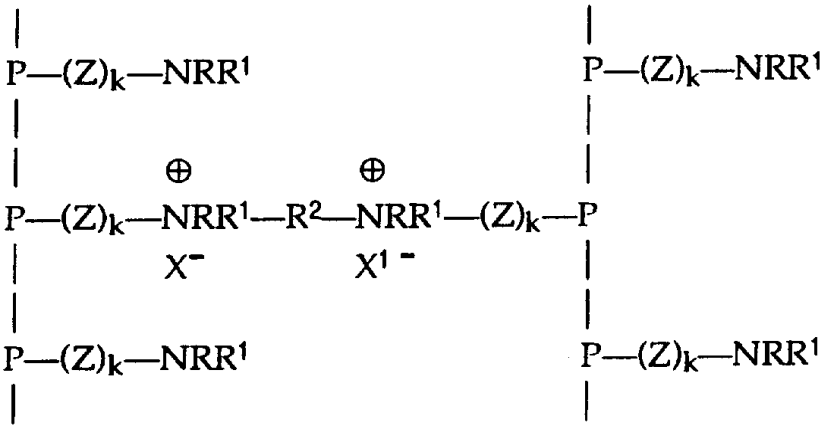
体，如丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸丁酯、马来酸酐、乙酸乙烯酯等，以及它们的混合物。

除了有不含胺单体以外，在单体混合物中还可有惰性溶剂存在，这就是说，它们在单体混合物的总重量中可少于80%左右，优选少于50%左右。优选这些惰性溶剂少于单体混合物总重的25%。本发明中使用的优选惰性溶剂包括下面的溶剂：该溶剂本身是水不溶性的，但它能与水溶性单体互溶。把水不溶性和单体可溶性两种性质结合起来的惰性溶剂特别用于在水溶性含胺单体悬浮聚合中提高形成球形珠粒的完整性。这些溶剂的实例包括，但不局限于己烷、庚烷、异辛烷、甲苯、二甲苯、乙苯，及其混合物。

按照反应方程式1，通式B的交联剂与含胺聚合物（部分用结构式A表示）或相应的含胺单体中的胺官能度NRR^1反应生成交联的聚合物（部分用结构式C表示）：



(A)　　(B)



(C)　　[1]

其中 $\begin{array}{c}|\\P\\|\end{array}$ ＝聚合物主链；

Z ＝侧链键合基团；

k、m、n ＝零或 1—3 的整数，可以相同或不同；

R、R^1 ＝(C_1—C_8)烷基或氢；或 R 和 R^1 与和它们相连的氮原子一起形成饱和环，选择性地带有一个或多个其它杂原子，如氧或氮；

R^2 ＝(C_1—C_{20})亚烷基、芳基、芳基—双(C_8—C_{20})亚烷基)；

X，X^1 ＝卤素、甲苯磺酸根、甲磺酸根、对溴苯磺酸根、

对硝基苯磺酸根、三氟甲磺酸根、九氟丁磺酸根和三氟乙磺酸根，环氧化合物（X 或 X^1 以 $-O^-$ 接于 C 和 R^2 上），并且可以相同或不同。

侧链键合基团 Z 是 $-NRR^1$ 和聚合物主链之间的任何化学稳定的键，即 $-NRR^1$ 不是直接连接于聚合物主链上，“化学稳定的”是指在聚合和交联反应中 Z 基本上不发生分解或降解。当 k 为 0 时，氨基官能团直接连于聚合物主链上。适宜用于本发明的典型侧链键合基团包括例如：

氧亚烷基基团：$-O-(CHR)_x-$，

硫亚烷基基团：$-S-(CHR)_x-$，

烷氨基烷基基团：$-(CHR)_x-NR-(CHR)_x-$，

亚烷基基团：$-(CHR)_x-$，

芳亚烷基基团：$-C_6H_4-(CHR)_x-$，

烷氧基烷基基团：$-(CHR)_x-O-(CHR)_x$，

烷硫基烷基基团：$-(CHR)_x-S-(CHR)_x-$（以及相应的砜或亚砜衍生物），

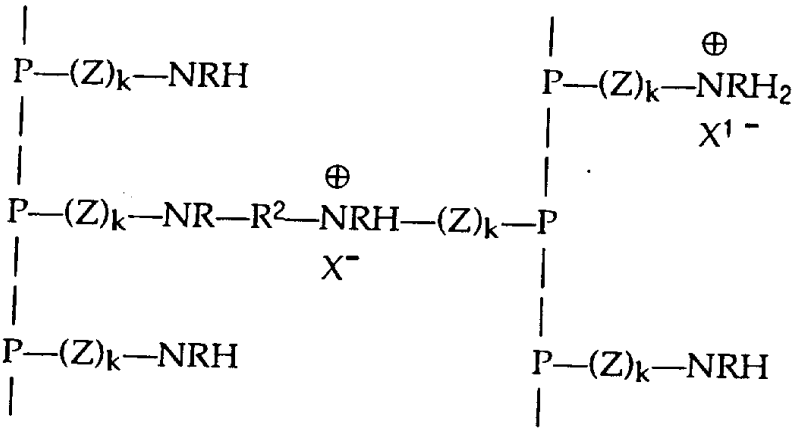
酰氨基烷基基团：$-C(=0)NR-(CHR)_x-$，

羧基烷基基团：$-C(=0)O-(CHR)_x-$，

基中 R 如上文定义，x 为 1 至 10 的整数。当 $n=m=1$ 时多官能胺活性化合物表示为双官能交联剂。在侧链键中存在的硫和氮原子可能会参与和多官能胺活性化合物的交联反应，这取决于参加反应

的具体反应物的活性。

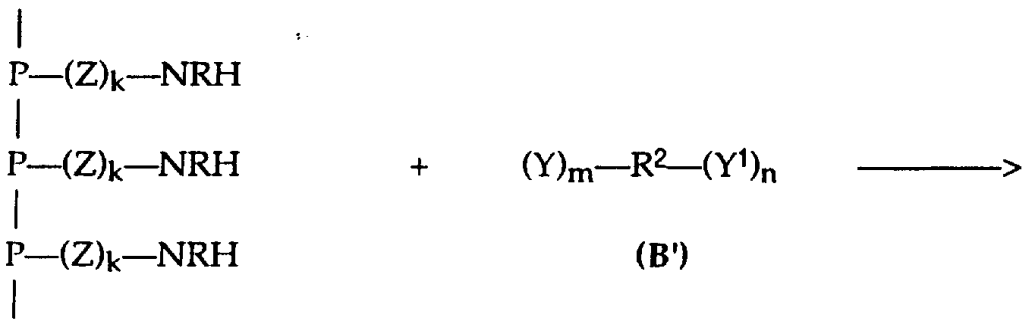
当方程式1中的 R 和 R^1 都不是氢时，所得聚合物上的交联位置如结构式 C 说明用季铵盐形式表示。当 R 或 R^1 是氢时，在存在过量胺官能度时，所得聚合物(部分由结构式 C' 表示)的交联位置可能部分或全部为游离碱形式。



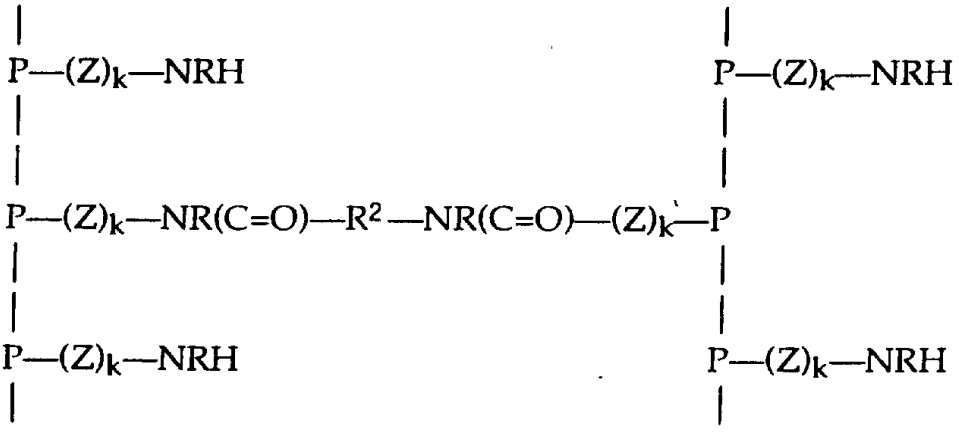
(C')

当多官能胺活性化合物为二酯(B'，其中 Y 和 Y^1 为羰烷氧基，用 $-COOR^3$ 表示)，或二酰氯(B'，其 Y 和 Y^1 为卤代酰基，用 $-COY^2$ 表示)时，A 中的 R 或 R^1 至少有一个为氢，R^3 为(C_1-C_8)烷基，和 Y^2 为卤原子，此时交联反应按反应方程式2进行。当 B' 为二酰氯时，在所得交联聚合物(部分用结构式 D 表示)中部分胺官能度将会时是 HY^2 盐的形式，当 B' 是二酯时，胺官能度将是游离碱形

式，同时 R^3OH 是交联反应的副产物。



(A)



(D)

[2]

当 A 中的胺官能度中至少有一部分是 R 和 R^1 都是表示氢时，就可用二醛交联聚合物。在此情况下，如果二醛是芳基二醛如间苯二醛、邻苯二醛或对苯二醛时得到的交联聚合物含有亚胺基，称作席夫碱。脂族二醛的适当实例是戊二醛。

在没有自由基聚合物条件下，如果 R 或 R^1 为氢，或 R 和 R^1 都是氢时，可用迈克尔型反应(也称作共轭加成作用)交联聚合物，以此方法交联聚合物的适当交联剂的实例是乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯及其类似物。

实施本发明的交联剂是含有一个以上胺活性位置的化合物，即任何多官能活性胺化合物。在本发明中适用的交联剂化合物(方程式1和2中设定为 B 或 B')是下面各类未取代和取代的化合物：二卤代烷、芳烷基二卤化物(如双(氯甲基)苯)、亚烷基二酯、芳基二酯、芳烷基二酯、亚烷基二酰基卤(如琥珀酰氯)、芳基二酰基卤、芳烷基二酰基卤、二醛、二环氧基烷烃和芳烷基二环氧化合物。有混合官能团的多官能胺活性化合物(当 X 和 X^1 或 Y 和 Y^1 不同时)，例如，表卤代醇如表氯醇、表溴醇也适用于作交联剂。此外，未取代和取代的二官能烷烃和芳烷烃的下述衍生物：甲苯磺酸酯(*tosylate*)、甲磺酸酯(*mesylate*)、对溴苯磺酸酸(*brosylate*)、对硝基苯磺酸酯(*nosylate*)、三氟甲磺酸酯(*triflate*)、九氟丁磺酸酯(*nonaflate*)和三氟乙磺酸酯(*treesylate*)也适用于作本发明的交联剂。

优选的二卤代烷烃是二氯代烷，例如其代表是选自下述化合物：1,2—二氯乙烷、1,2—二氯丙烷、1,3—二氯丙烷、1,3—二氯—2—丙醇和1，4—二氯丁烷。优选的亚烷基二酯是丙二酸二甲酯、琥珀酸二甲酯、戊二酸二乙酯、己二酸二乙酯、辛二酸二乙酯、壬二酸二乙酯和癸二酸二乙酯。

在本 发明聚合物中用多官能胺活性化合物形成的交联是可以是能有效地形成聚合物的水不溶性，而同时又保持着胆汁酸多价螯合剂的效能的任何量，例如 为单体总量的大约0.1至大约50摩尔百分数，优选为大 约0.5至大约20摩尔百分数。在这里所用的术语“ 单体总量”，其内容包括含胺单体和作为交联剂使用的多官能胺活性化合物。最优选的交联量是能产生水不溶性的最小有效量，而同时又保持着胆汁酸多价螯合剂的最高效能的数量，例如占单体总量的大约2至大约10摩尔百分数。

除了用多官能胺活性交联剂化合物以外，本发明聚合物也还可以用少量常规的有自由基活性的聚乙烯单体交联，即用少于单体总量的大约10摩尔百分数，优选大约2摩尔百分数，最优选大约0.5摩尔百分数。能够在自由基聚合条件下共聚的常规聚乙烯单体包括例如二乙烯苯、三乙烯苯、二乙烯甲苯、二乙烯吡啶、乙二醇二丙烯酸酯、乙二醇二甲基丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三丙烯酸酯、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯、二甘醇二乙烯基醚及其类似物。

虽然我们不希望被理论所束缚，但还是相信在本发明的情况下，

由于在含胺单体聚合过程中交联剂不起自由基活性单体的作用，因此在聚合物主链中很少或不能引入不均匀性。但是，交联反 应是通过亲核取代反应机理发生在远离聚合物主链的位置。和用自由基共聚制备的(如消胆胺和用聚乙烯共聚单体制备的其它聚合物颗粒)或通过聚合物主链位置直接交联而制备的(如降脂二号树脂)常规交联颗粒物相比，本发明的方法为在所得交联含胺聚合颗粒物上交联位置的随机 均匀分布提供了更多的机会。除了交联位置的均匀分布以外，还确信本发明的方法使得(1).与常规的交联聚合物相比能更好控制交联部分分子的大小，并且随之更好控制所得交联结构的柔韧性，从而使(2).胆汁酸分离效能大于消胆胺，优选至少比消胆胺大三倍，最优选至少大 4 倍。

本发明聚合物交联的机理涉及到聚合物侧链上的亲核基团与交联剂分子的胺活性位置之间的反应，这些反应可能涉及侧链胺的季铵化，或者在初级或二级胺的情况下涉及酰化、烷基化或共轭加成反应。与生成聚合物有关的实际交联反应时间可以随多官能胺活性化合物和含胺单体的活性变化。交联可能在含胺单体实际聚合前、聚合中或聚合后发生，或者是它们结合进行。在水相悬浮聚合情况下，优选在含胺单体聚合过程中至少出现部分交联以有助于形成水不溶性的球性颗粒。因为球形颗粒更便于聚合物的分离、净化和洗涤加工，因此本发明的聚合物优选球形颗粒的形式，但是，聚合物的其它形式，例如沉淀，粉末状的等等也有相同的胆汁酸分离效能。

本发明使用的聚合引发剂包括可溶于单体的引发剂如过氧化物、氢过氧 化物和相关引发剂，例如过氧化苯甲酰、叔丁基化过氧化氢、枯烯过氧化物、1,2,3,4—四氢萘过氧化物、过氧化乙酰、过氧化丙酰、过辛酸叔丁酯、过苯甲酸叔丁酯、二过邻苯二甲酸叔丁酯、甲乙酮过氧化物等等。也可以用偶氮引发剂例如偶氮二异丁腈、偶氮二异丁酰胺、2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈)、偶氮—双(α—甲基丁腈) 和二甲基一、二乙基—或二丁基—偶氮—双(甲基戊酸酯)。优选使用偶氮引发剂，特别优选的是 2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈) 。过氧化物和偶氮引发剂的优选用量以乙烯单体的总重量为基础计算分别为从大约 0.01%至 3%(重量)和从大约 0.01%至大约 2%(重量)。

为减小水溶性单体在水相中的溶解度所使用的盐为一价、二价或铝阳离子和一价或二价阴离子的水溶性、非活性的无机盐，但并不限于一价、二价或铝阳离子和一价或二介阴离子的水溶性非活性无机盐，例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、碳酸和硝酸的钠、钾、锂和铵盐以及盐酸、氢溴酸、氢碘酸和硝酸的镁和钙盐，优选的盐是氯化钠、硫酸钠和硝酸钠。溶解于水相中的盐量以水相总重计大约为重量的 5%至盐在水相中饱和。这里对盐使用的术语“非活性的”是指该盐不与水单体以及由单体生成的聚合物发生反应。

在制备本发明的阴离子交换树脂颗粒中所用的优选分散剂是非离子表面活性剂，它具有羟烷基纤维素主链，有 1 至约 24 个碳原

子，平均为1至大约8个，优选由大约1至大约5个碳原子的疏水侧链，在羟烷基纤维素主链上每个重复单元取代有烯化氧基团，在羟烷基纤维素主链的每100个重复单元上带有的烷基侧链为大约0.1至10个烷基的水平。羟烷基纤维素上的烷基可含有1至约24个碳原子，可以是线性的、支链的或环状的。更优选的是羟烷基纤维素中每100个葡糖酐单元有大约0.1至大约10个(C_{16})烷基，每个葡糖酐单元取代大约2.5至大约4个烯化氧基团。这些分散剂中特别大的优点是用它们可生产出本发明的球状聚合物颗粒而不会结块，即颗粒块不会粘合在一起；在聚合过程中未保护或保护不好的颗粒相撞时会发生结块。以水相总重量为基础，典型的分散剂用量是由大约重量的0.01至大约4%。

制备 本发明的阳离子交换树脂颗粒时所用的其它分散剂包括精细的颗粒物如二氧化硅、粘土、或者是磨细的阴离子交换剂或没有阴离子交换官能度的磨细的、交联的悬浮聚合共聚物，和无机盐，如羟基磷酸钙，特别是与羟基磷灰石一起使用。无机盐可以能完全溶于水或完全不溶于水，当它们完全不溶于水时其作用类似于精细的颗粒物。制备本发明的阴离子交换树脂颗粒使用的其它分散剂是含有亲水骨架的聚合物，在两相的界面上它们可以使其亲脂部分取向为对着单体相而使其亲水部分取向于水相，这种聚合物分散剂包括纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、淀粉等等。还可使用分散剂混合物。这部分分散剂较少被选用，因为它们有形成更大量凝结物或产

生其它不希望有的物质的趋势。

按已知的方法，在有沉淀剂存在下可以制成大孔或大网状形式的本发明胆汁酸多价螯合剂聚合物，例如在 *Meitzner* 等人，*US*4，256,840 中所公开的方法。沉淀剂加入的比例可由每 100 份单体有大约 20 份，即单体的 20%，至每 100 份单体用大约 600 份，即单体的 600%，这取决于交联的程度和所用的沉淀剂。制备大孔或大网状聚合物的适当沉淀剂是这样一些物质：它们是单体的溶剂和所得交联聚合物的非溶剂。优选的沉淀剂包括：二烷基酮，如甲基异丁基酮、二异丁基酮及其类似物；(C_4—C_{10})醇，如叔戊醇、2—乙基己醇、甲基异丁基甲醇及其类似物；(C_6—C_8)烷烃，如庚烷、异辛烷及其类似物；以及(C_7—C_{10})芳烃，如甲苯、二甲苯及其类似物。

未交联的聚(二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺)具有作为胆汁酸多价螯合剂的效能(相对于消胆胺)，但同时业已证明在对大鼠、猴子和狗口服给药时的毒性。本发明的交联胆汁酸多价螯合剂相对于线性，即未交联聚(二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺)而言毒性减小。

优选的是，本发明的胆汁酸多价螯合剂的阴离子交换容量为每克干聚合物大于大约 3 毫克当量(*meq/g*)，更优选的是大于 4*meq/g* 左右，最优选的是本发明的胆汁酸多价螯合剂的阴离子交换容量为大约 5*meq/g* 至大约 6*meq/g*。

本发明的胆汁酸多价螯合剂可以游离碱或其药学上可接受的酸盐的形式使用，或者以它们的的混合物使用。药学上可接受的酸盐

是当将其以治疗有效量给患者施用时，该盐的阴离子对生物体是无毒的。此类盐的实例是由无机酸如盐、酸和磷酸衍生的盐，或由有机酸如乙酸，柠檬酸、乳酸和丙二酸衍生的酸。本发明的各种形式的盐可以用下述方法制备：把酸溶于适当溶剂，如水或水和醇的溶液，用该溶液处理游离碱以形成盐，然后由溶液中分离出不溶的盐。

用本发明的方法制备的，作为胆汁酸多价螯合剂使用的聚合物其优选形式为水合的，即溶胀的颗粒，平均颗粒直径由大约 10 微米至大约 400 微米，优选大约 10 至大约 200 微米。

一般来说，通过给哺乳动物口服治疗有效量的胆汁酸多价螯合剂将本发 明 的胆汁酸多价螯合剂用于降低哺乳动物血液中胆固醇水平。降低血液中胆固醇水平所用多价螯合剂的最适宜剂量随用药形式，特别是具体的螯合剂而变化，并且也随施用多价螯合剂宿主的生理特征而变化。通常用药量为每天哺乳动物每公斤体重大约 2 至 125 毫克（*mg/kg*）。根据用猎兔猎犬进行的生理学研究（如实施例 5 所述），要求人体的治疗剂量一般为每天大约 2 至大约 125*mg/kg* 体重。这就是 说对于体重 80*kg* 的人类宿主其用药剂量要求在大约 0.2 至大约 10g/天。而常使用的剂量为由每天大约 35 至大约 50*mg/kg* 体重，相应于 80*kg* 的宿主使用剂量为大约 2.5 至大约 4g/天。

本发明的药物组合物是把下述二部分组合而制成：(1)治疗有效量的含有胆汁酸多价螯合剂聚合物颗粒的聚合物组合物，和(2)药学上可接受的载体。本发明的胆汁酸螯合剂可以任何合适的方式口服

给药，包括纯净的形式或者是以多价螯合剂与药学上可接受的载体相结合的药物组合物形式，例如片剂，胶囊，颗粒物，即粒剂或粉剂的形式，或水悬浮液形式。在口服片剂的情况下，通常使用的载体如乳糖或玉米淀粉，还可以加入润滑剂如硬脂酸镁。对口肥胶囊形式而言所用稀释剂包括诸如乳糖或干淀粉。当需要口服用水悬浮液时，把活性成分与乳化剂和悬浮剂结合在一起，需要时可加入甜味剂和调味剂。多价螯合剂用药的具体形式可以是和食品产品如苹果酱、煨什锦水果、果汁和谷类加工食品的混合物。

本发明的胆汁酸多价螯合剂可与已知是降低血液中胆固醇水平的其它治疗剂结合使用。优选的药物组合物包括与治疗有效量的能抑制胆固醇生物合成的物质结合使用的本发明的多价螯合剂。这种物质的实例包括但不限于下述物质：*HMG—*辅酶 *A*(*HMG—CoA*)还原酶抑制剂、*HMG—CoA* 合成酶抑制剂、角鲨烯环氧酶抑制剂和角鲨烯合成酶抑制剂。更优选的药物组合物包含了作为胆固醇生物合成抑制剂物质的 *HMG—CoA* 还原酶抑制剂。这些 *HMG—CoA* 还原酶抑制剂举例说明如下：*lovastatin*、*simvastatin*、*pravastatin* 和 *fluvastatin*。*HMG—CoA* 合成酶抑制剂的实例是 *β*—内酯衍生物、*β*—内酰胺衍生物和取代的氧杂环丙烷类似物。其它可与本发明的多价螯合剂共同用药的胆固醇水平降低药剂包括烟酸、丙丁酚、*the fibric acid*(祛脂乙酯和二甲苯氧庚酸)和 *LDL*—多体基因诱导物。

下面的实施例意在说明本发明而不是限制本发明，在权利要求书中作出的限定除外。除另有说明之外，这里所用的比例和百分数都是按重量计，除另有说明的以外实施例中使用的所有试剂均是高商品质量的。

实施例1

本 实施例说明了由水溶性的二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺(*DMAPMAM*) 单体制备本发明的球形交联颗粒物，该单体是用二官能的 胺活性化合物 1,3—二氯丙烷交联的。

所用分散剂为改性羟乙基纤维素，其特征是在每个葡糖酐单元上取代有大约 4.0 摩尔的环氧乙烷和每 100 个葡糖酐单元上取代有大约 0.7—1.0 个十六烷基，分子量为大约 300,000，1%水溶液的粘度为大约 400 兆帕。

制备水溶液：称重 99.4g 氯化钠，把大约 6g 上述氯化钠和 1.5g 分散剂在研钵中研磨成均匀混合物，在 55℃，搅拌下，把未研磨的氯化钠加入 274.1g 去离子水中，把研磨的氯化钠—分散剂混合物缓慢加入水中，而后于 55℃下搅拌直至所有的固体溶解。

单 体混合物的制备是将 67.0g *DMAPMAM*、3.44g 1，3—二氯丙烷、56.2g 邻二甲苯和 0.687g 2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈)混合，二官能胺活性化合物含量以单体总重量为基础计算为 5%(7.3 摩尔%)。

把水相放入装有二叶搅拌器的圆低烧瓶中并在 55℃搅拌，把单

体混合物转移至反应容器并维持反应温度55℃14小时，之后淋净固体中的液体，把固体用水洗涤三次以去除盐和大部分二甲苯。

把洗涤过的树脂在60℃真空干燥，研磨成其尺寸为小于200μ左右的颗粒。干树脂回收率为80—85%左右。化学分析用电子能谱(*ESCA*)说明存在有荷电的(四级)氮和中性(酰胺+胺)氮。

实施例2

本实施例说明了由*DMAPMAM*单体制备本发明的球形交联颗粒，它是由二官能胺活性化合物1,3—二氯—2—丙醇进行交联的。

本实施例的球形共聚物珠粒是用与实施例1相同的方法制备的，只是使用121.8g *DMAPMAM*，6.25g 1,3—二氯—2—丙醇，1.25g 2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈)和不用二甲苯。二官能胺活性化合物的用量为单体总重的5%(6.5摩尔%)。干树脂回收率为116g(93%)。*ESCA*表明存在有荷电(四级)氮和中性(酰胺+胺)氮。

实施例3(比较)

按与实施例1类似的方法，用常规的聚乙烯交联剂二乙烯苯(*DVB*)制备多孔、球形珠粒形式的交联聚(二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺)样品。

单体混合物制备是将*DMAPMAM*和*DVB*(重量比为55%是活性的，45%是乙基乙烯基苯)混合，不使用邻二甲苯。以2,2′—偶

氮—双(2,4—二甲基戊腈)和 2,2′—偶氮—双(2—甲基丁腈)为基础制备混合引发剂溶液(在丙酮中重量比 30%),所用 2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈)为单体重量的 0.7%,所用 2,2′—偶氮—双(2—甲基丁腈)为单体重量的 0.3%。

把含有分散剂(用硫酸钠代替实施例 1 中所述的氯化钠)的水相加入配有搅拌器的圆底烧瓶中,把单体混合物转移至反应容器中并在搅拌下加热至 72℃。然后加入引发剂溶液并使温度保持 72℃ 2.5 小时。提高温度至 90℃,维持 3 小时,再提高至 100℃,维持 3 小时。反应混合物冷却后排尽固体中的液体,彻底洗涤固体以除去盐。洗涤后的树脂在 60℃对流式烘箱内干燥,研磨成其大小为小于 200μ 左右的颗粒。

按此方法,用不同量 *DVB* 交联制备 3 种不同的聚合物,样品 3*A* 含有 1 摩尔%的 *DVB*,样品 3*B* 含 3 摩尔%的 *DVB*,以及样品 3*C* 含 5 摩尔%的 *DVB*。

实施例 4(比较)

按与实施例 1 类似的方法,使 *DMAPMAM* 和常规的聚乙烯交联剂二乙烯基苯(*DVB*)和二甘醇二乙烯基醚(*DEGDVE*)共聚制备大孔、珠粒形式的交联聚(二甲氨基丙基甲基丙烯酰胺)。

单体混合物制备是把 *DMAPMAM*、*DVB*(重量比 80%为活性的,20%乙基乙烯基苯)、*DEGDVE*、2,2′—偶氮—双(2,4—二甲基戊腈)引发剂(单体总重的 1%)和邻二甲苯(单体重量的 91%)混

合，交联剂浓度为单体总重 4%的 *DVB* 和 0.5%的 *DEGDVE*（总二乙烯基交联剂为 5.7 摩尔%）。

聚合和聚合物处理按实施例 1 进行，但残余邻二甲苯用蒸汽吹扫蒸馏除去。

实施例 5

本发 明交联共聚物作为胆汁酸多价螯合剂的效能用猎兔猎犬进行评价。给体重 9 至 11*kg* 的猎兔获猎犬每天各自以 200 至 300g/只/天的量喂食半合成的低胆固醇饲料以稳定每只狗的体重。这种半合成饲料包括 32.01%无酪蛋白维生素，43.14%右旋糖，12.42%猪油，2.39%鳕鱼肝油，2.72%磷酸钙，4.92%细胞粉，以及 2.39% *hegsted vitamin mix No.* 14。

通过 喂食无胆汁酸多价螯合剂的饲料 6 个月并且每周测定二次血样中的血浆胆固醇水平来确定基础血浆胆固醇水平。在确定了基础血浆胆固醇水平之后，把消胆胺胆汁酸多价螯合剂与饲料混合（剂量为 3，6 和 12g/只/天），每周测定二次共测四周血浆胆固醇水平，以描述每只狗的消胆胺剂量与血浆胆固醇水平之间的关系。

按照要推导剂量/响应关系式，使狗保持 12g 清胆胺/只/天方式直至在饲料中以 3g/只/天或 6g/只/天剂量的本发明共聚物代替消胆胺。用本发 明的共聚物给狗喂食并且每天测定狗的血浆中胆固醇水平，共测四周。喂食胆汁酸多价螯合剂的狗的血浆胆固醇水平稳定在低于基础水平以下，本发明的交联胆汁酸多价螯合剂与对照剂量

为 12g 消胆胺/天的相对效能可通过用方程式 3 计算效能因子（"*EF*"）来确定：

$$EF=((N-B)/(N-A)(12/X) \qquad [3]$$

其中 *EF*＝效能因子；

N ＝进食无胆汁酸多价螯合剂的半合成饲料时以毫克胆固醇计的血浆胆固醇水平/分升血浆(*mg/dl*)；

A ＝半合成饲料中包括有 12g 消胆胺/天时的血浆胆固醇水平(*mg/dl*)；

X ＝作为胆汁酸多价螯合剂包括于合成饲料中的本发明胆汁酸多价螯合剂的剂量克/天；

B ＝半合成饲料中包括 *X*g 本发明交联胆汁酸多价螯合剂时的血浆胆固醇水平(*mg/dl*)。

实施例 2 和比较实施例 3*A*、3*B*、3*C* 和 4 的多价螯合剂各自按上述方法用猎兔猎犬作试验。用水相溶液聚合制备未交联聚(二甲氨基丙基 甲基丙烯酰胺，其数均分子量为 261,000，重均分子量 588,000，将其也按此方法进行试验并在下面的表中写作样品 5*A*。按方程式 3 对每种试验多价螯合剂计算结果 *EF* 列于表 1，同时列出用药剂量，以每只狗每天多价螯合剂克数表示(g/只/天)，以及确认该用药剂量的狗的编号(*Dog No.*)。

表 1 的结果表明本发明的胆汁酸多价螯合剂(实施例 2)比用聚乙烯交联剂(实施例 3*A*、3*B*、3*C* 和 4)或不用交联剂(实施例 5*A*)制

备的多价螯合剂有更高的效能。

表 1

二乙烯其交联剂摩尔百分数	非乙烯其交联剂摩尔百分数	实施例编号	狗的编号	剂量 (g/dog/day)	EF
0	6.5	2	205	3	4
1.0	0	3A （对比）	209	3	1.3
3.0	0	3B （对比）	206	3	1.7
5.0	0	3C （对比）	205	3	2.1
5.7	0	4 （对比）	301	3	2.7
0	0	5A （未交联的）	206	6	3.2

实施例 6

制备多价螯合剂颗粒物于去离子水中的悬浮液，把悬浮液稀释成一系列无血浆培养介质，最大试验悬浮剂浓度为每毫升悬浮液含1000微克多价螯合剂(*μg/ml*)。

把以指数增长的中国仓鼠卵巢(*CHO*)细胞培养物用上述多价螯合剂稀释液处理3小时。在整个处理过程中为了对细胞保持均匀的悬浮状态处理中要把培养物在一振动台上缓慢振动。试验还包括负性对照，即用无血浆培养介质处理的*CHO*，以及溶剂对照，在无血浆培养介质中用1%去离子水处理*CHO*。

以*Dulbecco*磷酸盐缓冲盐水把培养液洗涤二次以中止处理过程，在含10%胎儿牛血清的*McCoy 5A*介质中回收细胞0，5或21小时，即从处理开始计为3，8或24小时。

用胰蛋白酶—*EDTA* 处理并由培养瓶中刮下的单细胞层收取在 3 和 24 小时时得的细胞。用 *Counter* 计数器对得到的细胞计数以测定细胞数的减少。在选定的剂量下，用血细胞计数器进行锥虫兰(*Trypan blue*)排除计数来测定细胞存活力，以便控制某些死亡细胞被 *Counter* 计数器计数的可能性。对 8 小时的没有对细胞计数，但在倒置显微镜下测定单层细胞培养物以证明其毒性。

用上述提到的方法试验实施例 2 和比较实施例 5*A*(未交联)的多价螯合剂的细胞毒性。试验的细胞毒性结果列于表 2，以每种多价螯合剂的 ED_{50} 值(*μg/ml*)表示，ED_{50} 值是指在处理的细胞培养物中杀死 50%细胞时各多价螯合剂的最小有效剂量。

表 2 的结果说明本发明的胆汁酸多价螯合剂(实施例 2)比无交联剂(实施例 5*A*) 时制得的多价螯合剂的毒性大大减小。ED_{50} 值为 100*μm/ml* 或更大值时的物质通常被认为是无毒的，而 ED_{50} 值低于 100*μg/ml* 的物质被认为是有毒性的，其毒性随 ED_{50} 值减小到更加低于 100*μg/ml* 而增加。

表 2

实施例编号	ED_{50} (μg/ml)
2	> 100
5A	10.0