



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101977945 A

(43) 申请公布日 2011. 02. 16

(21) 申请号	200880124515. 5	<i>A01N 35/02</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2008. 08. 06	<i>A61P 7/02</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>A61P 35/00</i> (2006. 01)
	2007906124 2007. 11. 07 AU	<i>A01N 61/00</i> (2006. 01)
		<i>A61P 29/00</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>C08G 2/00</i> (2006. 01)
	2010. 07. 07	
(86) PCT申请的申请数据		
	PCT/AU2008/001140 2008. 08. 06	
(87) PCT申请的公布数据		
	W02009/059350 EN 2009. 05. 14	
(71) 申请人	瑞克私人有限公司	
	地址 澳大利亚西澳大利亚州	
(72) 发明人	格雷厄姆·J·H·梅尔罗斯	
(74) 专利代理机构	上海浦一知识产权代理有限公司	
	31211	
	代理人 丁纪铁	
(51) Int. Cl.		
	<i>C08F 16/34</i> (2006. 01)	
	<i>A61K 31/78</i> (2006. 01)	
	<i>A61P 31/04</i> (2006. 01)	

权利要求书 2 页 说明书 12 页

(54) 发明名称

抗微生物聚合物及其组合物

(57) 摘要

本发明公开了一种可直接由丙烯醛单体衍生且大体上可溶于水和 / 或水介质中的聚合物、以及一些用于制备所述聚合物和组合物的方法,所述聚合物和所述组合物例如可用作抗微生物药、抗癌药、抗炎药和 / 或抗凝剂。

1. 一种可直接由丙烯醛单体衍生且大体上可溶于水和 / 或水介质中的聚合物。
2. 根据权利要求 1 所述的聚合物, 其中所述聚合物在 pH 约小于 4 时可溶。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的聚合物, 其中在其制备过程中未使用中间自然氧化步骤。
4. 根据前述权利要求中的任何一个所述的聚合物, 其中所述聚合物大体上是抗微生物性的。
5. 根据前述权利要求中的任何一个所述的聚合物, 其中所述聚合物的平均分子量大于约 1000 道尔顿。
6. 根据前述权利要求中的任何一个所述的聚合物, 其中由于因含有羧基而具有高度的极性和 / 或亲水性, 所述聚合物更不易迁移通过薄膜, 且这些羧基或者在作为缩醛基附于所述聚合物上的羟基羧酸内, 或者在所述聚合物的单体残余物内。
7. 根据权利要求 6 所述的聚合物, 其中所述聚合物的平均分子量大于 1000 道尔顿, 且大体上被阻抑通过薄膜, 这些薄膜设计上可使所有分子量最高达 1000 道尔顿的分子通过。
8. 根据权利要求 1 至 5 中的任何一个所述的聚合物, 其中所述聚合物由于具有某些结构而呈现为较不易迁移通过薄膜, 这些结构源于烷醇 (和 / 或其离子) 与在所述聚合物内的丙烯醛残余物中离所述羰基最近的碳之间的反应。
9. 根据权利要求 8 所述的聚合物, 其中所述聚合物的平均分子量大于 1000 道尔顿, 且大体上被阻抑通过薄膜, 这些薄膜设计上可使所有分子量最高达 1000 道尔顿的分子通过。
10. 根据前述权利要求中的任何一个所述的聚合物, 其中所述聚合物的羧基含量约在 0.1-25 摩尔 / 公斤聚合物之间。
11. 一种至少部分包含前述权利要求中的任何一个所述的聚合物的组合物, 该组合物为物质的溶液、凝胶体、乳状液或悬浮液。
12. 一种在活体内和 / 或在活体外的抗微生物组合物, 至少部分包含前述权利要求中的任何一个所述的聚合物。
13. 根据权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物合成方法, 其中通过由该方法制备所述聚合物, 可将由丙烯醛 (单体或残余物) 与羟基羧酸 (和 / 或其离子) 之间的反应生成的缩醛结构引入到所述聚合物内, 或将由烷醇 (和 / 或其离子) 与在丙烯醛残余物中离羰基最近的碳之间的反应生成的结构引入到所述聚合物内。
14. 根据权利要求 13 所述的方法, 其中所述方法还包括与羟基羧酸的所述聚合, 所述聚合发生在有碱性催化剂存在的碱性水溶液中, 该碱性催化剂为丙烯醛、和 / 或丙烯醛 + 烷醇、和 / 或其他有机亲核试剂、和 / 或丙烯醛缩醛; 可选地, 所述聚合可发生在含有其他单体、和 / 或抗坏血酸 (和 / 或其离子)、和 / 或其他抗氧化物、和 / 或其他酸的溶液中。
15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中优选所述碱性水溶液为 pH 约在 9 至 14 之间的水合氢氧化钠, 再优选该 pH 在 10 至 13 之间。
16. 根据权利要求 14 或 15 所述的方法, 其中所述羟基羧酸为酒石酸和 / 或抗坏血酸。
17. 根据权利要求 14 至 16 中的任何一个所述的方法, 其中所述缩醛由酸催化作用生成。
18. 根据权利要求 17 所述的方法, 其中所述酸催化作用使用稀硫酸。
19. 根据权利要求 14 至 18 中的任何一个所述的方法, 其中所述烷醇是聚烷撑二醇。
20. 根据权利要求 19 所述的方法, 其中所述聚烷撑二醇是聚乙二醇。

21. 根据权利要求 20 所述的方法,其中所述聚乙二醇的平均分子量约为 200 至 10,000 道尔顿。

22. 根据权利要求 20 或 21 所述的方法,其中聚乙二醇:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值大于 1 : 1w/w(重量比)。

23. 根据权利要求 20、21 或 22 所述的方法,其中聚乙二醇:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值大于 4 : 1w/w(重量比)。

24. 根据权利要求 13 至 23 中的任何一个所述的方法,其中所述单体是丙烯酸。

25. 根据权利要求 24 所述的方法,其中丙烯酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值约在 0.05 至 0.10 : 1w/w(重量比)的范围内。

26. 根据权利要求 14 至 25 中的任何一个所述的方法,其中所述有机亲核试剂是羧酸。

27. 根据权利要求 14 至 26 中的任何一个所述的方法,其中抗坏血酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值约在 0.01 至 10 : 1.00w/w(重量比)的范围内。

28. 根据权利要求 14 至 27 中的任何一个所述的方法,其中抗坏血酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值约在 0.1 至 2.0 : 1.0w/w(重量比)的范围内。

29. 根据权利要求 14 至 28 中的任何一个所述的方法,其中抗坏血酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值约在 0.6 : 1.0w/w(重量比)的范围内。

30. 一种用于治疗癌症的方法,包括给受治疗者服用在药理上可接受剂量的权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物或含有上述聚合物的组合物。

31. 一种用于治疗凝血功能紊乱的方法,包括给受治疗者服用在药理上可接受剂量的权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物或含有上述聚合物的组合物。

32. 一种用于治疗炎症紊乱的方法,包括给受治疗者服用在药理上可接受剂量的权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物或含有上述聚合物的组合物。

33. 将权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物用于制备治疗癌症的医药。

34. 将权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物用于制备治疗凝血功能障碍性疾病的药物。

35. 将权利要求 1 至 10 中的任何一个所述的聚合物用于制备治疗炎症紊乱或发炎状况的药物。

36. 一种在上文中大体上参考实施例 6 或 7 描述的聚合物。

37. 一种用于合成在上文中大体上参考实施例 6 或 7 描述的聚合物的方法。

抗微生物聚合物及其组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及抗微生物聚合物及其组合物。这些聚合物衍生自丙烯醛和 / 或其缩醛与羟基羧酸的水碱性催化聚合, 且可选在抗坏血酸和 / 或抗氧化剂和 / 或烷醇存在的情况下进行。本发明部分旨在这些化合物的制造、以及由此衍生的组合物在活体内或外的使用, 尤其是在人类或动物的胃肠道内用作抗微生物剂。

背景技术

[0002] “纯”聚合物固有地为由不同分子构成的混合物。这些分子具有不同的分子量, 且通常具有不同的构型, 这取决于由聚合物单体生成聚合物的聚合条件。由此, 由单体聚合模式决定化学结构, 并因而决定聚合物的所有性能。假设由一种单体制得的所有聚合物要么相同、要么以相同的方式反应是毫无根据的, 且在大多情况下是错误的。特别是丙烯醛 (2- 丙烯 -1- 醛) 具有交替的反应区域, 且每个“聚丙烯醛”是不同的。

[0003] 在本发明中, 描述了一种用于由丙烯醛和 / 或其缩醛与羟基羧酸制得一系列新颖有用的聚合物的聚合作用, 以制得具有不同和需要的物理、化学和抗微生物性能的独特聚合物。

[0004] 在 1843 年首次报道了丙烯醛的聚合作用¹, 由该聚合作用制得了一种不溶于所有普通溶剂中且无重要用途的固体。

[0005] 许多年后, 梅尔罗斯 (Melrose) 等²在 1987 年首次描述了作为抗微生物剂的一系列丙烯醛聚合物的制造、组合物和用途。通过论证所述聚合物与化学杀菌剂戊二醛 (pentane-1,5-dial) 之间的结构相似性, 羰基被确定为在所述聚合物内的抗微生物区域。由于水是几乎所有微生物的生长域, 所以水溶性或至少分散能力对于对抗这些微生物所需的抗微生物活性是必需的。因此, 所述聚合物通常也包含亲水性共聚用单体, 以使所述聚合物更具有水溶性。但由于所述聚合物具有高含量的共聚用单体, 而高含量共聚用单体只有助于亲水性, 所以所述聚合物的抗微生物活性仍保持很低。

[0006] 为尽力避开这一限制性的水不溶性, 后来的技术³⁻⁷始终要求第一, 只有丙烯醛单体具有阴离子均聚合, 以制得不溶性聚丙烯醛; 因此随后第二, 对得到的水不溶性聚合物进行过滤; 然后第三, 将聚合物在几天中在空气或氧气中加热, 使其进行长期自然氧化, 以制得含量为 0.1 至 5 摩尔 (亲水性) 羧基 / 公斤聚合物的丙烯醛聚合物聚 (2- 丙烯醛、2- 丙烯酸), 从而获得水溶性, 虽然该反应只⁴在 pH 大于 5.5 时进行; 第四, 在既弱碱性又随后酸性的条件范围内, 可使用聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 对自然氧化聚合物进行处理, 以制得具有增强亲水性的丙烯醛聚合物、以及由与聚乙二醇反应衍生的缩醛基。然而, 由于众所周知丙烯醛聚合物易于在过滤期间恢复为不溶性胶质物, 尤其是在被加热时 (该性能已阻抑其使用长达一百年以上⁸), 所以这种顺序合成方法的自然氧化步骤既耗时又烦琐, 从而使该顺序合成方法大体上受到限制。作为这些缺点的直接结果是, 不能以定期方式成功重复这一工艺。

[0007] 因此, 本发明的一个 (第一) 目的是通过实际合成路线制得一种新颖的具有抗微

生物性和水溶性的丙烯醛聚合物,这样做的目的尤其是为了要避免进行聚合物的自然氧化步骤。

[0008] 在人类的胃肠道内,细菌幽门螺杆菌¹⁰会藏匿在牙垢中;它也会被包围在保护性的天然聚合物中,且存在于全球约50%的人的胃内。在人体内,它明确地与胃和十二指肠溃疡以及癌有关;值得注意的是,细菌在胃的酸性pH中生长旺盛。对感染病人的治疗必然包括使用一系列不同的抗生素,因为该治疗正日益受挫于对已知抗生素具有抗性的幽门螺杆菌菌株。在动物中,其他螺杆菌也已与胃肠疾病有关,不过不太确定。

[0009] 可溶性丙烯醛聚合物始终已显示出范围格外宽的抗微生物活性,甚至可抗耐抗生素细菌,这一点可通过聚合物的羰基含量得以说明,这些羰基可与始终存在于所有微生物外膜中的蛋白质发生破坏性的非选择性反应。特别是梅尔罗斯(Melrose)等⁷已报道丙烯醛聚合物、聚(2-丙烯醛、2-丙烯酸)在试管中在pH 4或pH 7下对抗幽门螺杆菌的抗微生物活性,但所述聚合物的水溶性和抗微生物活性在与胃含量有关的较低pH下(即pH小于4)大幅降低。

[0010] 的确,如果进行测试,每种可溶于水溶剂中的丙烯醛聚合物已显示出抗微生物活性。然而,本发明的中心观点是对于所有丙烯醛聚合物的这种潜在抗菌性能,始终存在一种复杂的折衷:它是可溶的。特别是缺少可溶性会减弱所述聚合物在水中的低pH范围内所显示出的高且广泛的抗微生物性能。

[0011] 因此,本发明的第二个目的是提供一种由丙烯醛制得的新颖聚合物,且该聚合物在人类胃内所发现的低pH范围内是可溶的,且尤其与幽门螺杆菌的生长有关。

[0012] 众所周知^{3-7,9},丙烯醛可以是人类或动物的极度刺激源。通常认为任何分子量小于800的分子可适度地自由通过天然薄膜(皮肤或肠)。因此,刺激性丙烯醛单体以及丙烯醛或其缩醛的低分子量低聚物易于穿透人类或动物体内的保护性薄膜,进入血管系统,从而引起刺激。

[0013] 因此,本发明的第三个目的是提供一种由丙烯醛制得的聚合物,该聚合物在所有pH下均是新颖的和可溶性的,且具有抗微生物性,同时还具有较不易横向迁移通过薄膜的结构。

[0014] 说明书WO 2005/044874描述了一种用于制备所谓可溶的、微生物活性的和稳定的丙烯醛聚合物的方法。重要的是,所述聚合物不是由丙烯醛直接衍生的,且受与衍生丙烯醛初滤有关的已知问题的影响,因而受到乳状液和胶质物形成的限制。这些问题已在现有技术4中凸显出来。由这种方法制得的聚合物不具有明显的抗微生物性,且在本说明书中公开的最低致死浓度(minimum kill concentration, MKC)已知包括24小时的暴露时间。除刚刚上文所指出的以外,所述制造方法还包括若干限制。这些包括:在65°C及以上温度下的自然氧化/剧烈加热条件(这些条件被描述为必要条件);在酸性条件下的衍生反应;要求随后使用碱对所述聚合物进行处理,以获得稳定性;所述聚合物的显著降解(可由其褐色证实)。以这种方式衍生的聚合物是另外的聚缩醛,且包含相当多的羧基,这可从以下现象明显看出,即由于羧基的中和作用,所述聚合物在碳酸钠溶液中(通常约pH 11)的分解只得到pH 8。

[0015] 对技术背景的这一讨论不过是想有助于对本发明的理解。该讨论并非承认或许可任何提到的材料在本申请的优先权日现在是或过去是常识的一部分。

[0016] 在本说明书中：

[0017] (a) 除非明确指明，否则“烷醇”始终是指任何含有一或多个羟基的化合物，包括烷烃、烯烃、炔、芳香族化合物、杂环、糖、天然或合成聚合物的羟基衍生物；

[0018] (b) 除非明确指明，否则“羟基羧酸”或“含羧基的烷醇”始终包括与烷烃、烯烃、炔、芳香族化合物、杂环、糖、天然或合成聚合物有关的羟基羧酸类似物，以及是指具有一或两个这些官能团的单官能化合物，也可包括实质上不干扰羟基或羧基的官能性的化合物，如含有超过一个羟基和 / 或超过一个羧基和 / 或其他基团的化合物；

[0019] (c) 除非明确指明，否则“缩醛始终可描述单缩醛和 / 或双缩醛；

[0020] (d) 除非明确指明，否则“聚合”始终可描述均聚合和 / 或共聚合；

[0021] (e) 除非明确指明，否则“含有羧基的烯单体”始终可描述在任何离子化状态下均能聚合且含有一或多个羧基的烯烃单体；

[0022] (f) 除非明确指明，否则“丙烯醛”不仅始终可描述和 / 或包括游离的丙烯醛单体，而且可在同一上下文中描述和 / 或包括在聚合物内的丙烯醛残余物；

[0023] (g) 当在此特别讨论幽门螺杆菌时，本发明也可适用于其他螺杆菌或其他微生物，尤其其中包括细菌、真菌、酵母、病毒和 / 或原生动物；

[0024] (h) 当根据丙烯醛描述本发明时，不应将其理解为仅限于此，而应

[0025] 包括丙烯醛的衍生物（例如甲基丙烯醛）。

[0026] 在本说明书和权利要求中，除非上下文另有要求，否则单词“包括”或诸如“包含”或“含有”的其他变体形式将被理解为意指包括一定的整数或整数组，但并不排除任何其他整数或整数组。

发明内容

[0027] 根据本发明，提供一种直接由丙烯醛单体衍生的聚合物，这些聚合物大体上可溶于水 / 或水介质中。

[0028] 优选本发明的聚合物在 pH 约小于 4 时可溶。

[0029] 再优选在本发明聚合物的制备过程中不使用中间自然氧化步骤。

[0030] 又优选本发明的聚合物大体上是抗微生物性的。

[0031] 又再优选本发明聚合物的平均分子量大于约 1000 道尔顿。由于因含有羧基而具有高度的极性和 / 或亲水性，该聚合物的制备可使其更不易迁移通过薄膜，且这些羧基或者在作为缩醛基附于所述聚合物上的羟基羧酸内，或者在所述聚合物内的单体残留物内。由此这些平均分子量大于 1000 道尔顿的聚合物大体上被阻抑通过薄膜，这些薄膜设计上可使所有分子量最高达 1000 道尔顿的分子通过。

[0032] 可另外或进一步制备本发明的聚合物，以使其更不易迁移通过薄膜，这是由于该聚合物具有某种结构，该结构源于烷醇（和 / 或其离子）与在聚合物内的丙烯醛残余物中离羰基最近的碳之间的反应。由此这些平均分子量大于 1000 道尔顿的聚合物大体上被阻抑通过薄膜，这些薄膜设计上可使所有分子量最高达 1000 道尔顿的分子通过。

[0033] 优选本发明聚合物的羧基含量约在 0.1-25 摩尔 / 公斤聚合物之间。

[0034] 根据本发明，还提供一种组合物，该组合物为某物质的溶液、凝胶体、乳状液或悬浮液，且该物质至少部分包含上述聚合物。

[0035] 根据本发明,还再提供一种在活体内和 / 或在活体外的抗微生物组合物,该组合物至少部分包含上述聚合物。

[0036] 根据本发明,还又提供一种合成上述聚合物的方法;通过由该方法制备所述聚合物,可将由丙烯醛(单体或残余物)与羟基羧酸(和 / 或其离子)之间的反应生成的缩醛结构引入到所述聚合物内,或将由烷醇(和 / 或其离子)与在丙烯醛残余物中离羰基最近的碳之间的反应生成的结构引入到所述聚合物内。

[0037] 该方法还可包括与羟基羧酸的聚合,该聚合发生在有碱性催化剂存在的碱性水溶液中,该碱性催化剂为丙烯醛、和 / 或丙烯醛 + 烷醇、和 / 或其他有机亲核试剂、和 / 或丙烯醛缩醛;可选地,该聚合可发生在含有其他单体、和 / 或抗坏血酸(和 / 或其离子)、和 / 或其他抗氧化物、和 / 或其他酸的溶液中。

[0038] 优选碱性水介质为 pH 在 9 至 14 之间的水合氢氧化钠,再优选该 pH 在 10 至 13 之间。

[0039] 优选羟基羧酸为酒石酸和 / 或抗坏血酸。优选缩醛由酸催化作用生成,再优选使用稀硫酸。优选烷醇为聚烷撑二醇。优选聚烷撑二醇为聚乙二醇。

[0040] 优选聚乙二醇的平均分子量为 200 至 10,000 道尔顿。优选聚乙二醇:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值大于 1 : 1v/v(体积比),且优选大于 4 : 1v/v(体积比)。

[0041] 优选单体是丙烯酸,再优选丙烯酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值在 0.05 至 0.10 : 1w/w(重量比)的范围内。优选有机亲核试剂为羧酸。优选抗坏血酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值约在 0.01 至 10 : 1.00w/w(重量比)的范围内。再优选抗坏血酸:丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛)的比值在 0.1 至 2.0 : 1.0w/w(重量比)的范围内,且优选为 0.6 : 1.0w/w(重量比)。

[0042] 根据本发明,还再提供一些治疗癌、凝血功能紊乱和 / 或炎症紊乱的方法,每种方法均包括给受治疗者服用在药理上可接受剂量的上述聚合物或含有上述聚合物的组合物。

[0043] 根据本发明,还又将上述聚合物用于制备医药,以治疗一种或多种癌、凝血功能紊乱和 / 或炎症紊乱或发炎状况。

[0044] 在此假设可使用一种或二、三种方法的组合阻抑或避免由丙烯醛单体现有聚合方式得到的聚合物³⁻⁷的遍在性和完全不溶性(以及显示出的抗微生物性能)。首先,假设不溶性完全只与聚合物内的分子间交联一致。

[0045] 方法 1:由于这种交联发生在碱性 pH 范围内,因而认为快速形成的交联不会是缩醛,因为这些交联只在酸性条件下¹¹形成;因此,造成不溶性的交联有可能源于基团,且可在聚合之中或之后由抗坏血酸阻抑(抗坏血酸具有水溶性抗氧化剂以及酸的性能)。

[0046] 因此,根据本发明的目的一和目的二,已将使用抗坏血酸和 / 或其离子的这第一种方法(参见下文中的例 5(a))成功地用于制备聚合物(无自然氧化步骤),且这些聚合物在所有 pH 下均具有新颖性、抗微生物性和水溶性。

[0047] 值得注意的是,由现有技术衍生的所有三种“聚丙烯醛”(参见下文中的实施例 1)和在抗坏血酸存在时由丙烯醛的上述聚合衍生的聚合物(参见实施例 5(a))是很不同的:显然,由两种合成方法中的任何一种得到的最终聚合物是由不同前体衍生的,即由第二中间聚合物(实施例 1)制得现有聚合物、以及直接由单体(实施例 5(a))制得本发明的聚合物;此外,现有聚合物在低于 pH 4 时是不溶的,羰基含量为 380%,且明显带有颜色,表明在

分子内大体上共轭,而本发明的聚合物在低于 pH 4 时是可溶的,羰基含量仅为 40%,且无明显的颜色或无明显的共轭。在现有技术中,第一中间聚合物完全不可溶,且显然是一种不同的“聚丙烯醛”。然而,被称为第二中间聚合物(由第一中间聚合物的自然氧化衍生制得)的现有“聚丙烯醛”大体上是抗微生物性的(只需少量即可阻抑微生物的生长),且比本发明聚合物最初的抗微生物性能强八倍;使用碱和聚乙二醇对这种由现有技术制得的第二中间聚合物进行处理,可使阻抑所需的聚合物量增加两倍(实施例 1);对由本发明制得的聚丙烯醛进行相似的处理会产生相反的效果,可使阻抑所需的聚合物量降低四十倍(实施例 5);此外,这种第二中间聚合物在此也明显不同于完全可溶的聚合物,不同之处在于它在低于 pH 5.5 时不可溶。

[0048] 方法 2:如果在使用碱性有机亲核试剂进行离子聚合期间,尤其当包括烷醇时,假设可由分离的分子间的位阻阻抑形成造成聚合物不溶性的分子间键,由于由迈克尔反应^{11A}得到的烷醇或其离子键活化(就失去附着氢的活性倾向而言)在聚合物内离羰基最近的碳,因而在单独的聚合物分子中形成庞大的侧基团,该侧基团可阻抑交联和不溶性。

[0049] 因此,根据本发明的目的一和目的二,已将使用烷醇的这第二种方法(参见下文中的实施例 6 和 7)成功地用于制备聚合物(无自然氧化步骤),且这些聚合物在所有 pH 下均具有新颖性、抗微生物性和水溶性。最初未预料到会成功阻抑交联以及由此造成的丙烯醛聚合物的不溶性(实施例 6 和 7),原因是以前由丙烯醛与烷醇之间的聚合始终制得不溶性聚合物⁹。此外,如果在现有技术⁴中聚合物会即刻沉积,还会料想不到的是,在此在聚合期间由烷醇引起的反应很快,可避免任何沉积甚至发浑。在由这种方式衍生的聚合物(实施例 7)与由现有技术⁵制得的聚合物(也使用烷醇)(实施例 1)之间存在有明显的差异:第一,本发明的聚合物(前者)直接由丙烯醛单体合成,而现有技术的聚合物(后者)由聚(2-丙烯醛、2-丙烯酸)合成;第二,前者完全在碱性条件下制备,不能具有缩醛结构^{11B},而在包括酸处理在内的条件下制备的后者可使用烷醇获得缩醛结构;第三,前者在 pH 低于 4 时是可溶的,而后者不是;第四,前者是无色的,而后者是深红色的,表明在分子内存在相当大的不饱和性;第五,前者的羰基含量为 20%,而后者为 380%;第六,前者的抗微生物活性强许多倍,可阻抑 100ppm 的混合微生物,并在 3 分钟内杀死 106 的大肠杆菌,而对于后者,这些参数分别为 500ppm 和 3 小时。

[0050] 另外,本发明的聚合物(实施例 6)具有与现有技术的聚合物类似的不同(实施例 1)。

[0051] 总而言之,本发明的聚合物不仅在抗微生物性能方面比现有技术⁵的“超级活化”聚合物强许多倍,而且在大的 pH 范围内具有水溶性,而现有技术的聚合物不是。

[0052] 方法 3:如果在聚合之前使用羟基羧酸至少使一部分丙烯醛转化为其缩醛衍生物,由于在本发明聚合物分子内的离子化羧基之间存在分子间斥力,假设可阻抑形成造成不溶性的分子间键,尤其在碱性条件下。

[0053] 因此,可根据本发明的目的一和目的二,提供第三种方法(无自然氧化步骤),用于制备聚合物,这些聚合物在所有 pH 下都具有新颖性、抗微生物性和水溶性,且由丙烯醛、其衍生物和/或其缩醛与羟基羧酸的聚合衍生制得(参见下文实施例 3)。可选地,另外在抗坏血酸存在的条件下使用该方法也可给出高产率的聚合物,这些聚合物在所有 pH 下均具有水溶性以及抗微生物性(参见下文实施例 4)。

[0054] 此外,由所有三种方法制得的新颖的丙烯醛抗微生物聚合物在胃内的模拟 pH 下和滞留时间内具有实用程度的稳定性。

[0055] 通过在此的设计,使用羟基羧酸生成缩醛的另一重要优点是它使聚合物更具有亲水性,使聚合物不易在活的有机体内横向迁移通过生物膜;在现有技术中众所周知,亲水性增强会减慢迁移。

[0056] 因此,根据本发明的第三个目的,提供丙烯醛聚合物,该聚合物具有新颖性和抗微生物性,在所有 pH 下可溶,且不易横向迁移通过生物膜。

[0057] 根据本发明,由缩醛共聚衍生的聚合物的羧基含量约为 0.1 至 15 摩尔 /

[0058] 公斤聚合物,优选约 5 至 10 摩尔羧基 / 公斤聚合物。即新颖聚合物通常比现有技术的聚合物具有更高的羧基含量,且更不易横向迁移通过生物膜。

[0059] 在渗析时,这些聚合物被阻抑从薄膜通过,该薄膜设计上对所有分子量最高达 10,000 道尔顿的分子是可透膜。在此,为估计抗微生物活性,选择对阻抑微生物在牛奶中的生长进行化验,由于牛奶含有广泛的不同微生物,且含有蛋白质类材料,这些蛋白质类材料通常容易与丙烯醛聚合物键合,并降低丙烯醛聚合物的活化。下文提供的实施例显示本发明可在这些苛刻条件下提供大体上抗微生物的聚合物。同时,人们估计这些聚合物可抗致腹泻细菌,即大肠杆菌。

[0060] 下文实施例 4 和 7 中的聚合物是本发明的两种优选聚合物,两者均在无自然氧化步骤的条件下制得,且均在所有 pH 下可溶,且其结构的设计旨在使其相对于现有技术的丙烯醛聚合物可最小程度地横向迁移通过薄膜。此外,由对这些聚合物的估计可看出,最好的现有聚合物(实施例 1)也在此显示可提供比任何现有丙烯醛聚合物明显更具有抗微生物性的聚合物。

[0061] 表 1:聚合物抗微生物性比较(欲详细了解方法,请参见“实施例”部分)

[0062] 实施例最低致死量(ppm) 杀死大肠杆菌所需时间(分钟)

[0063] 4 250 180

[0064] 7 50 3

[0065] 1 500 180

具体实施方式

[0066] 本发明的方法按时间顺序包括下列概要步骤:

[0067] 1. 可选地,在使用酸催化剂的条件下,使用羟基羧酸将丙烯醛单体部分转化为其缩醛衍生物;

[0068] 2. 在碱性水溶液中聚合,且在该碱性水溶液中具有碱性催化剂,该碱性催化剂为丙烯醛、和 / 或丙烯醛加烷醇、和 / 或其他有机亲核试剂(和 / 或其离子)、和 / 或由上述步骤 1 制得的产物;可选地,所述聚合发生在具有其他单体、和 / 或抗坏血酸(和 / 或其离子)、和 / 或其他抗氧化物、和 / 或其他酸的溶液中;以及

[0069] 3. 使用酸将所得溶液调至 pH 7。

[0070] 另外,在开始步骤 3 时(在调至 pH 7 之前),显而易见的是,本发明的所有制备均受阻水渗析的影响;尤其是这可完全除去任何低分子量部分,这些低分子量部分可穿透在活的有机体内的薄膜。然而,当将该技术应用到聚合物时(参见下文实施例 4),观察到有一

部分抗微生物活性丧失；可选地，可通过阻酒石酸钠溶液渗析避免这一现象的发生，该酒石酸钠溶液被调至 pH 6。随着使用这一选项和抗微生物活性的恢复，羰基含量降低；建议该缩醛聚合物具有不同于羰基的可引发抗微生物活性的不同区域。

[0071] 在下文讨论的实施例 8 中的方法组合（下文中的实施例 4 和 7）是本发明的另一优选方法，可制得具有显著抗微生物活性的聚合物。然而，实施例 4 和 6 中方法的类似组合制得一种只具有微小抗微生物活性的聚合物（参见下文实施例 9）。实施例 8 和 9 的共同元素是由二者制得的聚合物的羰基由于缩醛的生成（包括实施例 4 中生成缩醛的通常方法）受到阻碍。造成其不同的原因在以下情形下是显而易见的：当认为实施例 7 中聚合物的抗微生物活性区域位于其余活性碳原子处，且聚乙二醇与这些碳原子反应；而在实施例 6 的聚合物中，所有活性碳均与聚乙二醇反应，且羰基独占地保持为抗微生物活性的唯一区域。（在实施例 4 中衍生的聚合物的选择性渗析条件后，得到的具有更高抗微生物活性的聚合物具有更低的羰基含量；这也表明对于羰基的选择性活性区域。）因此，显然本发明的方法的另一优点是可提供具有两个不同抗微生物区域的聚合物，例如分别由实施例 4 或 7、或实施例 6 可看出。特别是这提供一种克服细菌抗微生物抗性进化的选择性保护。在步骤 1 中，通常对羟基羧酸使用理想配比过剩的丙烯醛，从而在步骤 2 中在丙烯醛的缩醛与剩余过量的丙烯醛之间发生共聚合。

[0072] 在步骤 1 中，羟基羧酸例如可以是酒石酸、乳酸、甘油酸、乙醇酸、柠檬酸或 2-羟基-丁酸，或概念上由以下物质的选择性氧化衍生的其他羟基羧酸，即二醇、烷烃二醇、多元醇、聚（氧化烯烃）、糖、或其他诸如乙烷-1,2-二醇、丙三醇或聚乙二醇的含有多个羟基的分子。也可使用诸如谷胱甘肽的羟基羧酸的硫醇类似物。

[0073] 在步骤 1 中，其中缩醛的生成是通过将无缩醛聚合物（实施例 1 和 5(a)）的性能与含缩醛聚合物（分别参见实施例 3 和 4）的性能作对比得到确认的。

[0074] 当其使用丙烯醛生成环状缩醛时（这种方式相比线状缩醛在其平衡形成反应¹³中更有利），优选羟基羧酸为酒石酸或抗坏血酸，尤其是前者。在实际限度内以及在聚合物中，酒石酸缩醛在 37℃ 和 pH 2 时可处于稳定状态达 4 小时，该条件与食物在胃内滞留的时间长短有关。

[0075] 在步骤 2 中，优选碱是 pH 在 10 至 13 之间的水合氢氧化钠溶液。

[0076] 在步骤 2 中，优选有机亲核试剂是烷醇，虽然可使用羧酸；更优选烷醇是聚烷撑二醇，尤其是聚乙二醇；优选聚乙二醇的分子量在 200-2000 道尔顿的范围内。对于给定的烷醇与丙烯醛间的重量比，烷醇的分子量越高，越具有阻碍性，聚合物更不易迁移通过薄膜；相反，可优选较低分子量的烷醇，以使丙烯醛聚合物穿透环绕在靶细菌周围的天然聚合物。优选聚乙二醇：丙烯醛（或其缩醛）的比值大于 1：1w/w（重量比），更优选大于 4：1w/w（重量比）。

[0077] 在步骤 2 中，与上述讨论一致，羟基与聚乙二醇的相对低的化学计量比（由高分子量和/或低浓度的聚乙二醇造成）将使未反应的活性碳留在制得的聚合物内，且使有利的抗微生物活性位于聚合物内的这一区域。这种逆反将有利于在聚合物内羰基处的抗微生物活性。

[0078] 在步骤 2 中，如果既使用酒石酸又使用聚乙二醇（后者为 MW2000），很优选不加热（参见下文实施例 8）。

[0079] 在步骤 2 中,优选抗坏血酸(和/或其离子);可使用在现有技术以外的那些水溶性抗氧化剂。当未通过增加烷醇以避免不溶性时,抗坏血酸(用碱中和,以避免生成缩醛)的使用量应大于约 0.15 重量份(相对于每 1.00 份的丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛))。抗坏血酸可作为抗氧化剂、烷醇或羧酸,有助于阻抑在聚合物之间的交联。

[0080] 在步骤 2 中,选择性的共聚用单体(如果使用)通常为含有羧基的烯单体;优选丙烯酸的使用量为约 0.05 至 0.10 重量份(相对于每 1.00 份的丙烯醛(或结合为其缩醛的丙烯醛))。同时,共聚用单体的羧基含量可超过一个,例如马来酸。含有单体的通常目的是提供在聚合期间在分子(或其离子)间的斥力、和/或在产品聚合物中的亲水性。

[0081] 本发明的聚合物已作为其水溶液(参见实施例 2、5、8),或在渗析后被分离为干液态聚合物(参见实施例 4、6、7)。

[0082] 本发明的聚合物具有物理和抗微生物稳定性,这使其对于其旨在用途具有实用价值,尤其在胃中的模拟滞留时间条件下(pH 2/37°C/4 小时)。与现有技术相反,无耗时的自然氧化步骤;现提供水溶性和大体上抗微生物性的聚合物的合成,该合成受大幅改善的连续流生产经济(现有技术要求批量生产)的影响。

[0083] 显然,在此的实施例包括实验室方法。这些实施例在工业上将被显著改变,且这些改变方式对于本领域技术人员是显而易见的,所以它们仍被涵盖在本发明的精神和范围内。

[0084] 在本发明的描述中,在所有方法中,溶剂是含水的或完全是水。然而,制备会受诸如乳状液、分散液或悬浮液技术的不同技术的影响。也显而易见的是,由于游离丙烯醛单体和/或其衍生物,尤其由于羟基羧酸,在此描述的反应可受在聚合物内与固定丙烯醛残余物的相同反应的影响。

[0085] 对于本领域技术人员显而易见的是,本发明的聚合物可在受控释放的组合物中和/或与诸如固体、溶液、乳状液、悬浮液或凝胶体的其他材料一起,被配制成适用于人类或动物保健的组合物,尤其适用于胃肠道内。

具体实施方式

[0086] 实施例 1:现有技术⁵:聚(2-丙烯醛、2-丙烯酸)的制备

[0087] 在室温下持续搅拌,按时间顺序:

[0088] 1. 将新蒸馏且不含阻抑剂的丙烯醛(15g)加入到水(180g)中;

[0089] 以及

[0090] 2. 通过加入水合氢氧化钠(ca 5ml 0.8% w/w(重量比)),将 pH 调至 10.5。

[0091] 在 30 分钟后,过滤掉第一中间聚合物的不溶性沉淀物(在第一分钟内已生成)。然后通过以下方式风干:首先在室温下保持 1 天(干重 7.62g;聚合产率为 50%;在 80°C 左右变软),然后在 2 天中连续加热升温至 75°C,接着在 85°C 下加热 1 天。这种得到的第二中间聚合物可溶于碱性水溶剂中,得到深红色溶液,但在 pH 低于 6 时析出;微生物鉴定显示最低在聚合物浓度为 250ppm 时发生阻抑。

[0092] 通过在 65°C 下搅拌和加热这种自然氧化的第二中间聚合物(5g)样品,可使该样品部分溶于聚乙二醇中(60g;MW ca 200),然后溶于水合碳酸氢钠中(30g;1% w/w(重量比))。将制得的深红色溶液(pH 8)在 100°C 下加热 4 小时,得到要求的(第三)丙烯醛聚

合物溶液（最终 pH 为 6），即聚（2- 丙烯醛、2- 丙烯酸）。

[0093] 微生物鉴定（参见下文中的所有方法）表明，最低在聚合物 500ppm 时阻抑，且在 180 分钟后杀死大肠杆菌；由羰基化验表明在聚合物内有 380% 的氧化产物；聚合物在低于 pH 4 时从溶液中析出。

[0094] 由下列实施例论证本发明，但不应将这些实施例视为限制本发明的保护范围：

[0095] 抗微生物活性估计

[0096] (a) 微生物鉴定：阻抑微生物：在水溶液（5ml）中通过连续 50% 稀释配制出平行双样，并将每个样本加入到单独的用塞子塞住的试管中，这些试管中装有溶有蔗糖（3g）的巴氏灭菌全脂奶（20ml）。在试管中的每个制得的样本被置于 32°C -38°C 水浴中达 20-24 小时；准备“阳性”试管，该试管中含有水（5ml），而不是样本溶液（5ml）。在这些方案之前和之后测量每个内容物的 pH。当测试内容物与“阳性”物之间的 pH 差值超过 0.5 时，可注意到发生“阻抑”；测试结果以聚合物的 ppm w/w 形式给出（假设已在 100% 产率下进行聚合）。

[0097] 本质上，该化验可测量阻抑大范围微生物的抗微生物能力，且被设计为在体温时存在食物成分条件下与抗微生物环境相关。化验准确度被认为在 1 个稀释度内。

[0098] (b) 杀死大肠杆菌：将平行双样溶于 1% 水合碳酸氢钠中，得到聚合物溶液（0.125% w/w（重量比）的聚合物，且假设 100% 聚合）。将溶液样本（20ml）与 0.1ml 10×E6 的存活溶血性大肠杆菌（血清型 O149, K88）混合。按 0、3、10、30 和 180 分钟的时间间隔，将等量样本（两份）置于血琼脂皿上，并对数量作半定量估计。

[0099] 羰基估计

[0100] 该估计是在由史密斯（Smith）¹⁴ 确立的方法的基础上进行的。对含水样本（1g）称重至 0.01g 的准确度，加入水（9g），然后以适当方式加入 0.01M 盐酸或 0.01M 水合氢氧化钠，将样本溶液调至 pH 6.00。使用 0.01M 水合氢氧化钠将 1% 盐酸羟胺（50ml）溶液调至 pH 6.00。将上述样本溶液和试剂溶液混合，并在室温下维持达 30 分钟；使用 0.01M 水合氢氧化钠（V ml）将反应物回滴定至 pH 6.00。然后，最初样本（W g）的羰基含量（估计为丙烯醛；w/w（重量比）%）等于： $(V \times 0.10 \times 5.6) / (W \times f)$ ，其中 f 是聚合物在含水样本中的重量分数（以十进制形式表示）（假设在此实际聚合产率为 60%，且所得的聚合物中羰基含量可与现有技术相比和相似）。对两份确定结果进行平均。

[0101] 通过渗析对聚合物溶液定量分析

[0102] 在磁性搅拌、单侧微渗析室内（SIGMA-ALDRICH）对一式两份聚合物（1.00g）水溶液进行阻水（1L）渗析达 4 至 5 小时，适当时可使用低键合醋酸纤维素薄膜（SIGMA-ALDRICH），其上限分子量渗透性为 1,000 道尔顿或 10,000 道尔顿。在室温下将渗析液干燥至恒量，以恢复聚合物分数。

[0103] 在试管中模拟胃内酸性滞留条件

[0104] 将两份含水样本（1.00g）溶于水（9g）中，然后加入 10% 盐酸，使 pH 为 2；此外，对用于空白对照的两份样本作同样处理，但用相同体积的水代替盐酸。

[0105] 全部在 37°C 被加热达 4 小时，然后在分析它们的物理、化学或微生物性能之前，将 pH 调至 6.00。

[0106] 实施例 2

[0107] 在室温下持续搅拌，按时间顺序：

[0108] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到在水 (33g) 中的抗坏血酸 (8.25g) 水溶液中, 该水溶液含有 1% 的硫酸 (0.25ml) ;

[0109] 2. 在 2 小时后, 将溶液在 30 分钟内缓慢加入到水 (100ml) 中, 并逐渐加入 10% 水合氢氧化钠, 将其维持在 pH ca. 11 ;以及

[0110] 3. 再过 30 分钟后, 使用 10% 盐酸将透明的聚合物溶液的 pH 调至 7。

[0111] 微生物鉴定显示最低在聚合物浓度为 250ppm 时发生阻抑。

[0112] 实施例 3

[0113] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序 :

[0114] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到在水 (33g) 中的酒石酸 (7g) 水溶液中, 该水溶液含有 1% 硫酸 (0.25ml) ;

[0115] 2. 在 2 小时后, 将溶液在 30 分钟内缓慢加入到水 (100ml) 中, 并逐渐加入 10% 水合氢氧化钠, 将其维持在 pH ca. 11 ;以及

[0116] 3. 再过 30 分钟后, 使用 10% 盐酸将 pH 调至 7, 且使用少量水过滤和清洗聚合物的微小沉淀物, 并干燥 (1.75g ;聚合物在低于 125℃ 时不变软) ;大部分聚合物保留在溶液中 ;其最低阻抑量为 250ppm 聚合物。

[0117] 实施例 4

[0118] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序 :

[0119] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到在水 (30ml) 中的酒石酸 (7g) 水溶液中, 该水溶液含有 1% 硫酸 (0.25ml) ;

[0120] 2. 在 2 小时后, 将溶液在 30 分钟内缓慢加入到在水 (30ml) 中的抗坏血酸 (5g) 中, 并逐渐加入 10% 水合氢氧化钠, 将其调至并随后维持在 pH ca. 11 ;以及

[0121] 3. 再过 30 分钟后, 使用 10% 盐酸调节 pH, 得到透明且几乎无色的 pH 7.5 溶液。

[0122] 当向下测试至 pH 1 时, 聚合物保持可溶。微生物鉴定显示最低在 250ppm 聚合物时阻抑, 且在储存于 7℃ 达 6 个月后不变。在 180 分钟后可杀死所有大肠杆菌 (参见上文中的方法)。使用 1,000 道尔顿或 10,000 道尔顿的薄膜渗析聚合物溶液, 以分离出干燥的液态聚合物 (聚合产率为 60%), 该液态聚合物在 500ppm 时被阻抑。可选地, 在 pH2/37℃ /4 小时下暴露于胃内的模拟滞留条件后, 样本在 500ppm-1000ppm 的范围内被阻抑。

[0123] 在 pH 2/37℃ /4 小时下暴露于胃内的模拟滞留条件之前和之后, 在聚合物内的羰基含量均为 25%。聚合物的羰基含量是 55%, 且其在阻水 (pH 6) 渗析后最低在 2000ppm 时被阻抑 ;在阻水合酒石酸钠溶液 (16% w/w (重量比) pH 6) 渗析后, 聚合物的羰基含量是 5%, 且微生物鉴定

[0124] 2. 在 30 分钟后, 将水 (10ml) 加入到透明无色的溶液中, 并使用几滴 10% 盐酸将 pH 调至 7。

[0125] 当向下测试至 pH 1 时, 聚合物保持可溶。微生物鉴定显示, 最低在 50ppm 聚合物时发生阻抑。在聚合物溶液渗析后使用 1,000 道尔顿薄膜回收干液态残余物, 所得重量表明聚乙二醇 : 丙烯醛残余物的比值为 1 : 1。

[0126] 实施例 7

[0127] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序 :

[0128] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;89mmole ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓

慢加入到水 (30ml)+ 聚乙二醇 (30g ;15mMole ;MW 2000) 中 ;通过加入 10% 水合氢氧化钠 (2 滴), 使 pH 为 12 至 13 ;以及

[0129] 2. 在 60 分钟后, 使用几滴 10% 盐酸将透明溶液的 pH 调至 7。

[0130] 当向下测试至 pH 1 时, 聚合物保持可溶。微生物鉴定显示, 最低在 100ppm 聚合物时发生阻抑, 且在储存后在 7°C /6 个月时再生。在 3 分钟后杀死所有大肠杆菌 (参见上文中的方法)。在 pH 2/37°C /4 小时下的模拟处理后 (参见上文), 聚合物的阻抑是 250ppm。使用 10,000 道尔顿的薄膜进行聚合物溶液的渗析, 然后回收, 得到干燥的液态聚合物, 所得重量表明聚合产率为 60%, 且在聚合物内聚乙二醇: 丙烯醛的比值约为 1 : 6。聚合物的渗析残余物表明, 在 250ppm 时发生微生物阻抑; 羰基含量被确定为 20%。

[0131] 显示聚合物最低在 500ppm 时被阻抑。

[0132] 实施例 5

[0133] 持续搅拌, 按时间顺序:

[0134] (a) 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到在水 (19ml)+10% 水合氢氧化钠 (12ml) 中的 pH 11 抗坏血酸 (5g) 水溶液中; 加入另外的氢氧化钠溶液 (1ml) 等量样本, 以在加入期间将 pH 维持在 11 ;在作微生物鉴定测试时, 直到聚合物达 2000ppm, 少量等量样本的透明淡金色溶液才开始阻抑 ;以及

[0135] (b) 在 15 分钟后, 加入聚乙二醇 200 (60ml), 并随后将透明溶液在 1 小时内在 50°C 至 60°C 加热。然后使用 10% 盐酸将 pH 调至 8。

[0136] 当低至 pH 1 时, 小部分透明溶液未沉降 / 发浑 ;微生物鉴定显示, 最低在 50ppm 聚合物时发生阻抑 ;聚合物内的羰基含量为 40%。

[0137] 实施例 6

[0138] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序:

[0139] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;89mMole ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到水 (20ml)+ 聚乙二醇 (60ml ;330mMole ;MW 200) 中 ;通过加入 10% 水合氢氧化钠 (2 滴), 使 pH 为 12 至 13 ;以及

[0140] 实施例 8

[0141] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序:

[0142] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;89mMole ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑) 缓慢加入到在水 (25ml) 中的酒石酸 (2.5g) 水溶液中, 该水溶液含有 1% 硫酸 (0.25ml) ;

[0143] 2. 在 2 小时后, 将上述溶液在 15 分钟内缓慢加入到在水 (30ml) 中的抗坏血酸 (1g)+ 聚乙二醇 (30g ;15mMole ;MW 2000) 中 (预先被调至 pH 12) ;然后在加入期间将反应维持在 pH 12 至 13 (通过另外加入 10% 水合氢氧化钠溶液) ;以及

[0144] 3. 在 30 分钟后, 使用 10% 盐酸将聚合物的透明淡金色溶液的 pH 调至 7。

[0145] 微生物鉴定 (参见上文) 表明, 最低阻抑量在 250ppm 聚合物。聚合物在稀释的 pH 1 盐酸中保持可溶。聚合物溶液的阻水 (pH 2) 渗析使溶液具有最低阻抑量, 即 500ppm 聚合物 ;由于聚合物回收得到的重量表明, 在聚合物内聚乙二醇: 丙烯醛的比值为 1 : 11。

[0146] 实施例 9

[0147] 在室温下持续搅拌, 按时间顺序:

[0148] 1. 将新蒸馏的丙烯醛 (5g ;89mMole) ;使用 0.1% w/w (重量比) 对苯二酚阻抑)

缓慢加入到在水 (25ml) 中的酒石酸 (2.5g) 水溶液中, 该水溶液含有 1% 硫酸 (0.25ml);

[0149] 2. 在 2 小时后, 将上述溶液在 15 分钟内缓慢加入到在水 (30ml) 中的抗坏血酸 (1g)+ 聚乙二醇 (30g; 300mMole; MW 200) 中 (预先被调至 pH 12); 然后在加入期间将反应维持在 pH 12 至 13 (通过另外加入 10% 水合氢氧化钠溶液); 以及

[0150] 3. 在 30 分钟后, 使用 10% 盐酸将聚合物的透明金色溶液的 pH 调至 7。

[0151] 微生物鉴定 (参见上文) 不表明最低阻抑量为 2000ppm 聚合物。该聚合物在稀释的 pH 1 盐酸中保持可溶。在阻水 (pH 7) 渗析后进行聚合物回收, 所得重量表明聚乙二醇: 丙烯醛的比值为 1 : 3。

[0152] 由上文对本发明聚合物性能的证明, 可设想本发明的聚合物将在对癌、凝血功能紊乱和炎症的治疗中证明是有效的。由此, 可设想按药物可接受剂量将本发明的聚合物用于抗癌药、抗凝剂和抗炎组合中将被证明是有用的和有效的。

[0153] 诸如对于本领域技术人员显而易见的修正和改变将被视为在其保护范围内。

[0154] 参考文献

[0155] 1. J. Redtenbacher, Ann., 47, 113 (1843).

[0156] 2. G. J. H. Melrose, C. M. Kleppe, J. W. Langley, J. M. Stewart and J. VanDyk, 国际专利公开文献 WO 88/04671.

[0157] 3. G. J. H. Melrose, 国际专利公开文献 WO 96/38186.

[0158] 4. G. J. H. Melrose and A. J. Huxham, 国际专利公开文献 WO 00/03723.

[0159] 5. G. J. H. Melrose, G. Daly and A. J. Huxham, 国际专利公开文献 WO 01/60874A1.

[0160] 6. J. A. Staton and G. J. H. Melrose, 国际专利公开文献 WO 02/26211A1.

[0161] 7. G. J. H. Melrose, A. J. Huxham, D. M. G. Tilbrook and V. L. Wycoco, 国际专利公开文献 WO 03/061672A1.

[0162] 8. R. F. Fischer in C. W. Smith, "Acrolein", John Wiley and Sons, Inc., 1962, 第 14 章, 225 页.

[0163] 9. P. Werle, H. P. Krimmer, M. Trageser and F. R. Kunz, 美国专利 6,060,571.

[0164] 10. C. Liu and J. M. Crawford in V. Kumar, A. K. Abbas and N. Fausto, "Robbins and Cotran Pathologic Bases of Disease", Elsevier Inc. 第 7 版 (国际) 2005, 第 17 章, 第 8 页.

[0165] 11. M. B. Smith and J. March, "March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure" John Wiley and Sons, Inc., 第五版, 2001. A: 第 15 章, 第 975 页; B: 第 16 章, 第 1180 页.

[0166] 12. G. Odian, "Principles of Polymerisation", John Wiley and Sons, Inc., 第 2 版 1981, 第 5 章, 第 460 页.

[0167] 13. R. C. Morris in 文献 8, 第 7 章, 第 110 页.

[0168] 14. E. D. Peters in 文献 8, 第 16 章, 第 256 页.