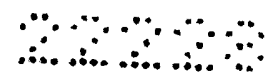


1999/45

**FÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY**



**70 636**

**ELJÁRÁS TÉRHÁLÓS ANIONCSERÉLŐ SZEMCSÉK ELŐÁLLÍTÁ-  
SÁRA** *ELŐÁLLÍTOTT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK*

Rohm and Haas Company, Philadelphia, Pennsylvania,  
Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1995. 01. 23.

Elsőbbsége: 1994. 01. 24. (08/185 534)  
Amerikai Egyesült Államok

Elsőbbsége: 1994. 01. 24. ((08/185 534)  
Amerikai Egyesült Államok

**K i v o n a t**

A találmány tárgya eljárás lényegében vízdoldhatatlan, szemcsés, előnyösen gömbalakú epesavmegkötő polimerek előállítására, az eljárásokkal előállított polimerszemcsék és az ilyen polimerszemcsét tartalmazó gyógyszerkészítmények. A polimerszemcsék, melyek epesavmegkötő-képessége nagyobb, előnyösen háromszor akkora, mint a kolesztiraminé, úgy állíthatók elő, hogy egy vagy több aminocsoportot tartalmazó polimert térhálósítunk egy vagy több többfunkciós, amin-reaktív vegyülettel. A találmány tárgya továbbá egy módszer emlősök vér-koleszterinszintjének csökkentésére, azzal jellemezve, hogy az emlőst orálisan kezeljük a polimerszemcsékkel.



A

Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

1999/95

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

ELJÁRÁS TÉRHÁLÓS ANIONCSERÉLŐ SZEMCSÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

ELJÁRÁS TÉRHÁLÓS ANIONCSERÉLŐ SZEMCSÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

Rohm and Haas Company, Philadelphia, Pennsylvania,

Amerikai Egyesült Államok

Feltalálók:

BLIEM Paul Edward, Pottstown, Pennsylvania,

STEFFIER Larry Wayne, Cherry Hill, New Jersey,

Amerikai Egyesült Államok

A bejelentés napja: 1995. 01. 23.

Elsőbbsége: 1994. 01. 24. (08/185 534)

Amerikai Egyesült Államok

80908-5402 TF/SM



A találmány tárgya térhálós anioncserélő szemcsék és ilyen szemcséket tartalmazó készítmények előállítása.

Felismerték, hogy az emberi koszorúér szívbetegek fő kockázati tényezője a vérplazma magas koleszterinszintje és hogy a plazma koleszterinszintjének csökkentésével csökkenthető a koszorúér szívbetegek kockázata. A vér koleszterinszintjének szabályzására már történtek sikeres próbálkozások pl. minimálisra csökkentették a koleszterindús és a magas zsírtartalmú ételek fogyasztását, valamint elősegítették az epesavak fokozott kiürülését a szervezetből.

Ismeretesek szemcsés gyanták - ilyen a 3 383 281 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett koleszteril-amin és a 3 692 895 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban szereplő colestipol - melyek alkalmasak az epesavak lekötésére. Emlős gazdaszervezetnek orálisan adva az ilyen gyanták komplexet képeznek az epesav konjugátumokkal és ilyen módon hatékonyan gátolják az epesavak bélrendszerből történő felszívódását. Ezt követően a gyanta és a lekötött epesavak a széklettel ürülnek a szervezetből, és így megnő az epesavak kiürülésének a sebessége. Az epesavak felgyorsult kiürülésével együtt a plazma koleszterinszintje is csökken, mivel az állandó epesavmennyiség biztosítására a szervezetben felgyorsul a koleszterin átalakulása epesavakká. A megnövelt epesav szintézishez szükséges koleszterinmennyiséget a szervezet úgy biztosítja, hogy kivonja a koleszterint a vérplazmából.

Az epesav-megkötőszerek különböző formában adhatók orálisan, jellemző módon például ételhez keverve. Az ismert epesav-megkötőszerek dózisa, mely emberben hatékonyan tudja a szérumban a koleszterinszintjét csökkenteni, általában a 10-15 g/nap tartományba esik, de még 50 g/nap dózisa is szükség lehet. A szemcsés epesav-



megkötőszerek fogyasztása kellemetlen lehet, különösen nagy dózisok esetén és a kellemetlen mellékhatások (felfúvódás, gázképződés, székrekedés, hasmenés, stb.) elég gyakoriak a gyantát fogyasztó betegek körében.

Folyamatos erőfeszítések történnek a területen a terápiásan hatékony epesavmegkötő kúrát kísérő kellemetlen mellékhatások csökkentésére, olyan hatásosabb epesav-megkötőszereket kísérelnek meg kifejleszteni, melyek egyúttal hatékony szérum koleszterinszint csökkentők is és kisebb dózisban hatásosak, mint az eddig használt koleszteril-amin és colestipol.

Egy új epesav-megkötőszerezrel szemben nemcsak az a követelmény, hogy legyen hatékony epesavmegkötő, hanem az is, hogy ne legyen toxikus a kezelt gazdaszervezetre. Egyes epesav-megkötőszerek kielégítő epesavmegkötő hatékonysággal rendelkeznek ugyan - ilyenek például egyes vízdékony polimerek - azonban citotoxikusnak bizonyultak a gazdaszervezettel szemben, mivel az élő szövet érzékeny volt a vízdékony epesav-megkötőszere. Ezért kívánatos lenne olyan epesav-megkötőszert találni, mely rendelkezik a vízdékony polimerek epesavmegkötő képességével annak citotoxikus mellékhatása nélkül, mely a használt megkötőszert és az élő szövet szoros kapcsolata miatt alakul ki.

Egyik megközelítés szerint a megfelelő fizikai tulajdonságok kombinációja az epesav-megkötőszerekben úgy építhető ki, hogy a funkciós csoporttal rendelkező monomereket, melyek funkciós csoportjuknak köszönhető oldódnak vízben, polimerizálják és a polimert olyan mértékig térhálósítják, hogy vízdídatlaná váljanak, ezáltal minimálissá válik toxikus hatásuk, anélkül, hogy a funkciós csoportok hozzáférhetőcsereélősége lecsökkenne, így továbbra is képesek az epesavak eltávolítására.

A találmány tárgya nagy epesavmegkötő-képességgel rendelkező, kis emlős citotoxicitású epesavmegkötő vegyület, ami egy térhálós polimer, mely funkciós csoportokat tartalmazó, vízdékony monomerből készült. A találmány tárgya továbbá eljárás epesavmegkötő polimerszemcsék, előnyösen gömbalakú polimerszemcsék előállítására.

A találmány eljárás lényegében vízdoldhatatlan epesavmegkötő polimerszemcsék anioncserélő gyanta formájában történő előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) szabadgyökös módszerrel polimerizálunk egy monomer sarzsot, mely egy vagy több aminocsoportot tartalmazó monomerből áll; és

b) nem-szabadgyökös térhálósítást végzünk egy- vagy többfunkciós amin-reaktív vegyülettel, mely nem-szabadgyökös térhálósítás elvégezhető az a) lépés előtt és/ vagy alatt és/ vagy után, mikoris olyan polimerszemcséket nyerünk, melyek epesavmegkötő-képessége nagyobb, mint a kolesztiraminé, feltéve, hogy az aminocsoport tartalmú monomer(ek) amino funkciós csoportja nem közvetlenül kapcsolódik a vinilcsoporthoz abban az esetben, ahol a b) lépést az a) lépés után végezzük, továbbá feltéve, hogy a b) lépés az a) lépés alatt megy végbe ha az a) lépésben használt monomer sarzs egy vagy több szabadgyökös mechanizmus szerint reakcióképes polivinil térhálósító monomert tartalmaz.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti eljárással előállított polimerszemcsék.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti eljárással előállított polimerszemcsékből gyártott polimer készítmények.

A találmány tárgyát képezik továbbá a találmány szerinti eljárással előállított epesavmegkötő polimerszemcséket és



gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmazó gyógyászati készítmények. A készítmény tartalmazhat még koleszterin bioszintézist gátló anyagot, pl. HMG-CoA-reduktáz inhibitor. A találmány egyik kivitelezési módja szerint a vízzoldékony, aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) polimerizálását szuszpenziós polimerizálással végezzük, ehhez egy vagy több diszpergálószer használhatunk olyan mennyiségben, mely biztosítja, hogy gömbalakú polimerszemcsék képződjenek. A találmány másik kivitelezési módja szerint a polimerizációt úgy hajtjuk végre, hogy a térhálósítás a többfunkciós amin-reaktív vegyület(ek)tel a polimerszemcsék képződésével egyidőben menjen végbe.

A találmány egyik kivitelezési módja szerint a aminocsoportot tartalmazó monomer(ek)et a következő(k)ből választjuk ki:

szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil-(met)akrilát észterek, pl. dimetil-amino-etil-metakrilát; szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil(met)akrilamidok, pl. dimetil-amino-propil-metakrilamid.

A találmány egyik kivitelezési módja szerint a többfunkciós, amin-reaktív vegyület(ek)et a következő osztályok szubsztituálatlan és szubsztituált tagjaiból választjuk ki: dihalo-alkánok, pl. 1,2-diklór-etán, 1,2-diklór-propán, 1,3-diklór-propán, 1,3-diklór-2-propanol, és 1,4-diklór-bután; aralkil-dihalidok; alkilén-diészterek; aril-diészterek; aralkil-diészterek, alkilén-diacil-halidok; aril-diacil-halidok; aralkil-diacil-halidok; dialdehidek, diepoxi-alkánok, epihalohidrinek, pl. epiklórhidrin; és aralkil-diepoxidok. Előnyösen a többfunkciós, amin-reaktív vegyület(ek)et a következő osztályok szubsztituálatlan és szubsztituált tagjaiból választjuk ki: 1-20 szénatomszámú dihalo-alkánok; 8-20 szénatomszámú aralkil-dihalidok; 1-20 szénatomszámú alkilén-diészterek; 6 szénatomszámú aril-diészterek; 8-20 szénatomszámú



aralkil-diészterek; 1-20 szénatomszámú alkilén-diacil-halidok; 6 szénatomszámú aril-diacil-halidok; 8-20 szénatomszámú aralkil-diacil-halidok; 1-20 szénatomszámú dialdehidek; 1-20 szénatomszámú diepoxi-alkánok; epihalohidrinek; és 8-20 szénatomszámú aralkil-diepoxidok.

A többfunkciós, amin-reaktív vegyület(ek)et előnyösen 0,1-50 mol% mennyiségben használjuk, pl. az összes jelen levő monomer 2-10 mol%-nyi mennyiségében.

A találmány egyik kivitelezési módja szerint az aminofunkciós csoportot oldallánc köti össze a polimervázzal. A találmány további kivitelezési módja szerint a szemcsék gyógyászati célra alkalmas só formájában készülnek.

A találmány egy másik kivitelezési módja szerint a polimer-szemcsék gyógyászati célra alkalmas só formájában készülnek, melynek epesavmegkötő hatékonysága legalább háromszorosa a kolesztiramin hatékonyságának.

A találmány további tárgya módszer emlősök ko-leszterinszintjének csökkentésére a vérben, oly módon, hogy az emlőst terápiásan hatékony mennyiségű, pl. napi 2-125 mg/tskg epesavmegkötő szemcsével - melyet az előbb említett eljárással állítottunk elő - kezeljük orálisan. Ezen kivitelezési mód szerint egyúttal egy koleszterin bioszintézist gátló anyagot is adhatunk az emlősnek terápiásan hatékony mennyiségben.

A találmány szerinti anioncserélő gyantákat ugyanazon eljárás különféle variációival állíthatjuk elő. Egyik variáció szerint a polimereket blokk-polimerizációval nyerjük. Az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek)et először elkeverjük egy vagy több monomerben oldódó többfunkciós amin-reaktív vegyülettel, a keveréket hevítjük pl. egy forró lapon, hengeren vagy lemezen, ahol a keverék szilárd tömeggé



polimerizál. Ezt követően a szilárd polimert őrléssel, pehelyképzéssel vagy más hasonló módszerrel szemcsékké granuláljuk.

Egy másik eljárásváltozat szerint magát a monomer sarzsot polimerizáljuk. Egy vagy több aminocsoportot tartalmazó monomerből szabad gyökös polimerizációval nem-térhálós polimert képezünk, majd ezt térhálósítjuk nem-szabadgyökös reakcióban egy vagy több többfunkciós amin-reaktív vegyülettel térhálós polimerszemcsékké. Ilyen típusú polimert előnyösen vizes oldatban készítünk és a kapott polimert őrléssel vagy más módszerrel granulálhatjuk a kívánt szemcsenagyságúra.

Egy további eljárásváltozat szerint a polimereket szuszpenziós polimerizációval nyerjük, előnyösen vizes közegben. Az egy vagy több aminocsoportot tartalmazó, vízben oldódó monomer sarzsot, egy vagy több monomerben oldódó többfunkciós vegyületet, melynek funkciócsoportjai képesek reakcióba lépni az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) amino-funkciós csoportjával és, amennyiben szükséges, egy vagy több kopolimerizálható monomert vízben szuszpendálunk és a szuszpenziót monomerben oldódó, szabadgyökös iniciátor jelenlétében polimerizáljuk amin-funkciót tartalmazó polimerszemcsékké. Gömb alakú polimerszemcsék előállítására céljából, előnyös módon szuszpendálást elősegítő szereket alkalmazunk, így például a vizes közeg tartalmazhat feloldott szerves sókat és megfelelő diszpergálószereket.

A találmány egyik előnyös kivitelezési módja szerint szuszpenziós polimerizációt végzünk egy vagy több vízoldható, aminocsoportot tartalmazó monomer sarzssal, szabad gyökös polimerizációval, egy vagy több diszpergálószer jelenlétében, mely biztosítja, hogy gömb alakú polimerszemcsék képződjenek, majd nem-szabad gyökös módszerrel térhálósítjuk egy vagy több többfunkciós



amin-reaktív vegyülettel, mikoris olyan polimerszemcséket nyerünk, melyek 1) epesavmegkötő képessége jobb, mint a koleszterinaminé és 2) amin-funkciójuk oldalláncon keresztül kapcsolódik a polimervázhoz. A találmány még előnyösebb kivitelezési módja szerint a polimerszemcsék terápiás célra alkalmas só formájában vannak, és epesavmegkötő képességük legalább háromszorosa a kolesztiraminénak.

Az itt alkalmazott "(met)akrilát" és "(met)akrilamid" kifejezések vagy a megfelelő akrilátra, ill. metakrilátra vagy akrilamidra, ill. metakrilamidra vonatkoznak. Az aminocsoportot tartalmazó monomerekkel és a többfunkciós amin-reaktív vegyületekkel kapcsolatban használt "szubsztituált" kifejezés azt jelzi, hogy a vegyületekben egy vagy két hidrogénatomot 1-8 szénatomszámú alkilcsoport, halogénatom (pl. klóratom, brómatom), hidroxilcsoport, stb. helyettesít, kivéve, ahol ilyen csoportok összeegyeztethetetlenek a már jelen levő funkcionális csoportokkal.

A jelen találmányban alkalmazható aminocsoportot tartalmazó monomerek közé tartoznak azok a vinil-monomerek, melyekben az aminocsoport nem közvetlenül a vinilcsoporthoz kapcsolódik. Ilyenek például olyan amid monomerek, mint a dialkil-amino-alkil-akrilamidok vagy metakrilamidok (pl. dimetil-amino-propil-metakrilamid), N,N-bisz(dimetil-amino-alkil)-akrilamidok vagy metakrilamidok, N-béta-amino-etil-akrilamid vagy metakrilamid, N-(metil-amino-etil)-akrilamid vagy metakrilamid, amino-alkil-pirazin-akrilamidok vagy metakrilamidok; akrilsav észter monomerek, mint pl. a dialkil-amino-akrilátok vagy metakrilátok (pl. dimetil-amino-etil-akrilát vagy metakrilát), béta-amino-etil-akrilát vagy metakrilát, N-(n-butil)-4-amino-butil-akrilát vagy metakrilát, metakril-oxi-etoxi-etilamin és akril-oxi-propoxi-propoxi-propilamin; vinil monomerek, mint pl. vinil-piridinek;



amino-alkil-vinil-éterek vagy szulfidok, mint pl. a béta-amino-etil-viniléter, béta-amino-etil-vinil-szulfid, N-metil-béta-amino-etil-vinil-éter vagy szulfid, N-etil-béta-amino-etil-vinil-éter vagy szulfid, N-butil-béta-amino-etil-vinil-éter vagy szulfid és N-metil-3-amino-propil-vinil-éter vagy szulfid; N-akril-oxi-alkil-oxazolidinek és N-akril-oxi-alkil-tetrahydro-1,3-oxazinok, mint pl. az oxazolidinil-etil-metakrilát, oxazolidinil-etil-akrilát, 3-(gamma-metakril-oxi-propil)-tetrahydro-1,3-oxazin, 3-(béta-metakril-oxi-etil)-2,2-pentametilén-oxazolidin, 3-(béta-metakril-oxi-etil)-2-metil-2-propil-oxazolidin, N-2-(2-akril-oxi-etoxi)-etil-oxazolidin, N-2-(2-metakril-oxi-etoxi)-etil-5-metil-oxazolidin, 3-[2-(2-metakril-oxi-etoxi)-etil]-2,2-dimetil-oxazolidin, N-2-(2-akril-oxi-etoxi)-etil-5-metil-oxazolidin, 3-[2-[(metakril-oxi-etoxi)-etil]-2-fenil-oxazolidin, N-2-(2-metakril-oxi-etoxi)-etil-oxazolidin és 3-[2-(2-metakril-oxi-etoxi)-etil]-2,2-pentametilén-oxazolidin.

A találmányban előnyösen használható vízben oldódó, aminocsoportot tartalmazó monomerek a szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil-(met)akrilát észterek és szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil-(met)akril-amidok. Ezek közé a monomerek közé sorolhatók a dimetil-amino-alkil-akrilamidok és metakrilamidok, N,N-biszdimetil-amino-alkil-akrilamidok és metakrilamidok, dimetil-amino-alkil-akrilátok és metakrilátok, és két vagy több ilyen monomert tartalmazó keverékek. A legelőnyösebb monomerek a dimetil-amino-alkil-akrilamidok és metakrilamidok, dimetil-amino-alkil-akrilátok és metakrilátok és két vagy több ilyen monomert tartalmazó keverékek, amelyekben az alkilcsoport 2-8 szénatomszámú és különösen előnyös a dimetil-amino-propil-metakrilamid, dimetil-amino-etil-metakrilát és két vagy több ilyen monomer keveréke. A monomer sarzs fő komponense jellemzően vízben oldódó monomer(ek), vagyis a vízzoldékony monomer ill. monomerek képezik az összes jelen levő monomer



legalább 50 %-át. A monomerekre alkalmazott "vízoldékony" kifejezés azt jelenti, hogy a monomer vízben való oldékonysága legalább 1 g per 100 g víz, előnyösen legalább 10 g per 100 g víz, ill. még előnyösebben legalább 50 g per 100 g víz.

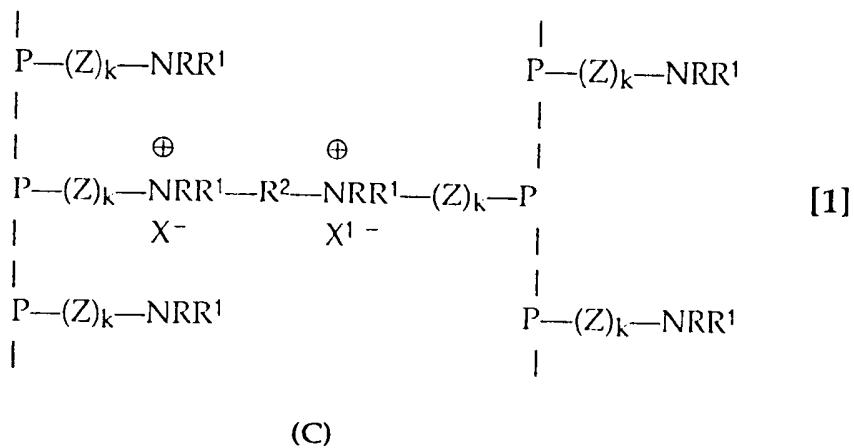
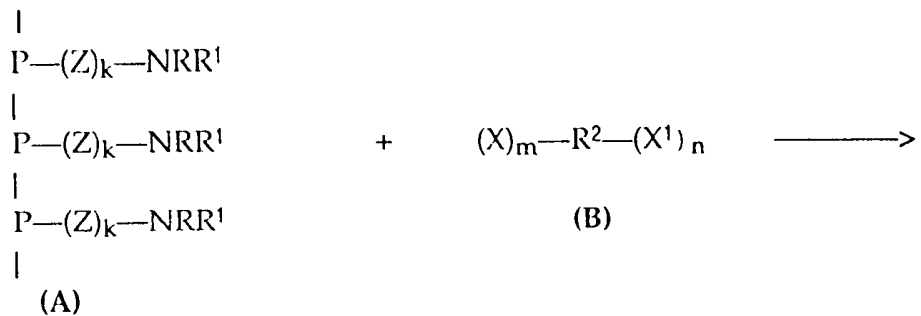
A monomer sarzsban jelen lehet minor komponensként egy vagy több egyéb, aminocsoportot nem tartalmazó monomer is; az ilyen monomerek képezhetik az összes jelen levő monomer kevesebb, mint 50 %-át. Előnyös módon az ilyen aminocsoportot nem tartalmazó monomerek mennyisége kevesebb, mint az összes monomer tömegének 25 %-a. A találmány szerinti eljárás szempontjából azok az aminocsoportot nem tartalmazó monomerek a hasznosak, melyeket kopolimerizálni lehet az aminocsoportot tartalmazó monomerekkel. Anélkül, hogy erre korlátoznánk, ilyen monomer pl. az aromás monomerek közül a sztírol és alfa-metil-sztírol, az alifás monomerek közül a metil-akrilát, metil-metakrilát, etil-akrilát, etil-metakrilát, butil-akrilát, butil-metakrilát, maleinsav-anhidrid, vinil-acetát és hasonló vegyületek, valamint két vagy több ilyen monomer keveréke.

Az aminocsoportot nem tartalmazó monomereken kívül egy vagy több inert oldószer is jelen lehet a monomer sarzsban. Ilyen inert oldószer jelen lehet pl. a teljes monomer tömegére kevesebb, mint 80 %-ban, előnyösen kevesebb, mint 50 %-ban, ill. előnyösen kevesebb, mint 25 %-ban. A találmány szerinti eljárásban előnyösen használható inert oldószer az, amely maga vízben nem oldódik, de keveredik az aminocsoportot tartalmazó monomerekkel. Azok az inert oldószer, melyek egyesítik magukban a vízzel oldhatatlanság és a monomerben való oldódás tulajdonságait, különösen előnyösen növelik a szuszpenziós polimerizáció során a vízoldékony, aminocsoportot tartalmazó monomer(ek)ből képződő, gömbalakú gyöngyök épségét. Anélkül,



hogy erre korlátoznánk, ilyen oldószer a hexán, heptán, izooktán, toluol, xilol, etil-benzol, és két vagy több ilyen oldószer keveréke.

A találmány előnyös kivitelezési módja szerint a (B) általános képletű térhálósító(k) molekula reakcióba lép az aminocsoportot tartalmazó polimer (részleges szerkezetét mutatja be az (A) molekularészlet) NRR<sup>1</sup> csoportjával vagy a megfelelő aminocsoportot tartalmazó monomer(ek)el, mikoris az alábbi 1. egyenlet szerint térhálós polimer (részleges szerkezetét mutatja be a (C) molekularészlet) képződik:



ahol

|

**P** jelentése polimerváz;

|

**Z** jelentése oldallánckapcsoló csoport,

**k, m, n** jelentése 0 vagy 1, 2 vagy 3, és lehet azonos

vagy különböző;

**R és R<sup>1</sup>** jelentése 1-8 szénatomszámú alkilcsoport vagy hidrogén; vagy

**R és R<sup>1</sup>** a hozzájuk kötődő nitrogénnel együtt telített gyűrűt képezhet, mely további egy vagy több heteroatomot, pl. oxigént vagy nitrogént tartalmazhat;

**R<sup>2</sup>** jelentése 1-20 szénatomszámú alkilencsoport, arilcsoport, 8-20 szénatomszámú aril-bisz(alkilén)csoport;

**X és X<sup>1</sup>** jelentése halogénatom, tozilát, mezilát, brozilát, nozilát, triflát, nonaflát, trezilát csoport, epoxid [(C képletben X vagy X<sup>1</sup> R<sup>2</sup>-höz -O<sup>-</sup>-ként kapcsolódik)] és lehet azonos vagy különböző.

A Z oldallánc bármely kémiaiailag stabil kapcsolatot jelenthet -NRR<sup>1</sup> és a polimerváz között, vagyis -NRR<sup>1</sup> nem kötődik közvetlenül a polimervázhoz. "Kémiaiailag stabil" azt jelenti, hogy Z nem károsodik vagy bomlik el sem a polimerizáció, sem a térhálósítás során. Ha k=0, akkor az amino funkciós csoport közvetlenül kapcsolódik a polimervázhoz. A találmány szerinti eljárásban használható összekötő oldallánccok pl. a következők lehetnek:

oxi-alkilén-csoport: -O-(CHR)<sub>x</sub>-,



tio-alkilén-csoport:  $-S-(CHR)_x-$ ,

alkil-amino-alkil-csoport:  $-(CHR)_x-NR-(CHR)_x-$ ,

alkiléncsoport:  $-(CHR)_x-$ ,

aril-alkilén-csoport:  $-C_6H_4-(CHR)_x-$ ,

alkoxi-alkil-csoport:  $-(CHR)_x-O-(CHR)_x-$ ,

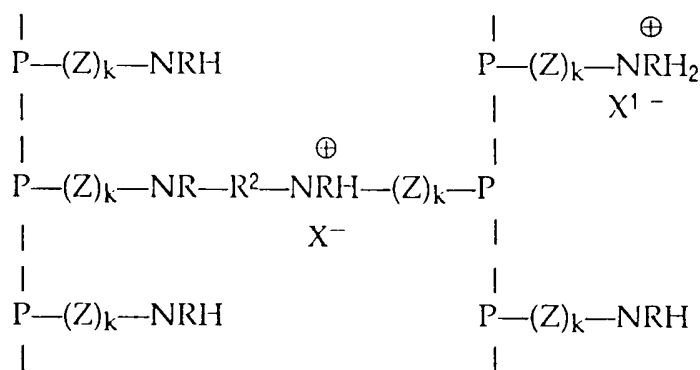
alkil-tio-alkil-csoport:  $-(CHR)_x-S-(CHR)_x-$  (és a megfelelő szulfon és szulfoxid származékok),

amido-alkilcsoport:  $-C(=O)NR-(CHR)_x-$ ,

karboxi-alkil-csoport:  $-C(=O)O-(CHR)_x$

ahol R jelentése a fenti és x egy 1 és 10 közötti egész szám. Ha  $n=m=1$ , akkor a többfunkciós amin-reaktív vegyület egy kétfunkciós térhálósító szer. Az oldalláncban jelen levő kénés nitrogénatomok - a reakcióban résztvevő anyagok reakcióképességétől függően - szerepet kaphatnak a többfunkciós amin-reaktív szerekkel végbemenő térhálósító reakcióban.

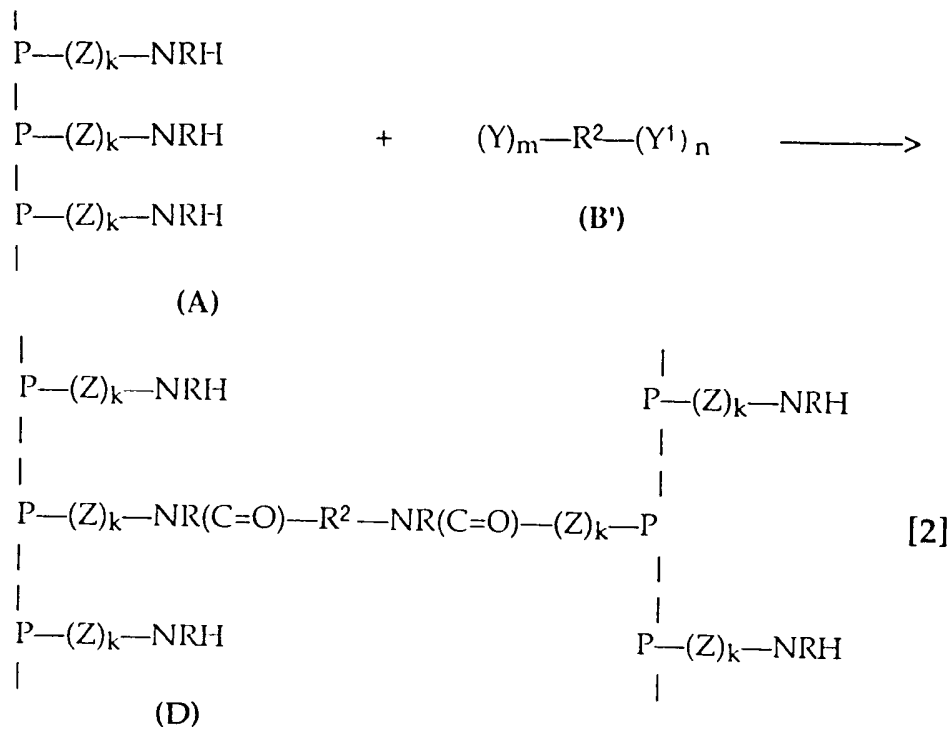
Ha az 1. egyenletben sem R, sem  $R^1$  nem hidrogénatom, akkor a kapott polimerben a keresztkötések helyeit kvaterner ammónium sók képviselik a (C) szerkezetnek megfelelően. Ha azonban akár R, akár  $R^1$  egy hidrogénatom, akkor a kapott polimerben a keresztkötések helyei [részleges szerkezetet mutat be a (C') molekularészlet] feles amin-funkció jelenlétében részben teljesen szabad bázis formájában vannak jelen.



(C')



Amikor a többfunkciós amin-reaktív vegyület egy diészter [(B'), ahol Y és Y<sup>1</sup> jelentése karbalkoxicsoprot, vagyis -COOR<sup>3</sup>] vagy disavklorid [(B'), ahol Y és Y<sup>1</sup> jelentése halo-acil-gyök, vagyis -COY<sup>2</sup>), A-ban legalább egy R vagy R<sup>1</sup> hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése 1-8 szénatomszámú alkilcsoport és Y<sup>2</sup> jelentése halogénatom, akkor a térhálósító reakció a 2-es egyenlet szerint megy végbe. Ha B' egy disavklorid, akkor a kapott térhálós polimerben (melynek részletét a D szerkezet mutatja) az amin-funkció egy része HY<sub>2</sub> só formájában van jelen és ha B' egy diészter, akkor az amin-funkció szabad bázis formájában van és R<sup>3</sup>OH a térhálósító reakció mellékterméke.



Ha (A)-ban az amino funkcióban mind R, mind R<sup>1</sup> hidrogénatom, akkor dialdehidek alkalmazhatók a polimer térhálósítására. Ebben az esetben a kapott térhálós polimer imincsoportokat tartalmaz, melyet Schiff-bázisnak nevezünk, ha a dialdehid aromás dialdehid, pl. izoftálaldehid, ftálaldehid vagy tereftálaldehid. Alkalmas alifás

dialdehidként példaként a glutáraldehid említhető. Ha R vagy R<sup>1</sup> hidrogénatom vagy mind R, mind R<sup>1</sup> hidrogénatom, akkor Michael-típusú reakció alkalmazható a polimer térhálósítására (konjugát addíció), ha a körülmények miatt nem áll fenn lehetőség szabadgyökös polimerizációra. Az ilyen típusú térhálósításban alkalmazható térhálósító anyagok az etilén-glikol-diakrilát, etilén-glikol-dimetakrilát, trimetilol-propán-triakrilát, trimetilol-propán-trimetakrilát és hasonlóak.

A találmány szerinti eljárásban jól használhatók az egynél több amin-reaktív helyet tartalmazó térhálósító szerek, vagyis a többfunkciós, amin-reaktív vegyületek. A találmány szerint alkalmas térhálósító vegyületek [az 1. és 2. egyenletben (B) és (B'')] a következő osztályok szubsztituálatlan és szubsztituált tagjai: dihalo-alkánok, aralkil-dihalidok [pl. bisz(klór-metil)-benzol], alkilén-diészterek, aril-diészterek, aralkil-diészterek, alkilén-diacil-halidok (pl. szukcinil-klorid), aril-diacil-halidok, aralkil-diacil-halidok, dialdehidek, diepoxi-alkánok és aralkil-diepoxidok. Kevert többfunkciós amin-reaktív vegyületek, (melyekben X és X<sup>1</sup> vagy Y és Y<sup>1</sup> különböző), pl. epihalohidrinek, mint az epiklórhidrin vagy epibrómhidrin szintén megfelelő térhálósító vegyületek. Ezenkívül a szubsztituálatlan és szubsztituált bifunkciós alkán és aralkánok származékai, mint pl. a tozilát (p-toluol-szulfonát), mezilát (metán-szulfonát), brozilát (p-bróm-benzol-szulfonát), nozilát (p-nitro-benzol-szulfonát), triflát (trifluór-metán-szulfonát), nonaflát (nonafluór-bután-szulfonát) és trezilát (trifluór-etán-szulfonát) származékai szintén alkalmas térhálósító szereik a találmánynak.

Előnyös dihaloalkánok a diklóralkánok, ilyenek kiválaszthatók a vegyületek következő csoportjából: 1,2-diklór-etán, 1,2-diklór-propán, 1,3-diklór-propán, 1,3-diklór-2-propanol és 1,4-diklór-bután. Előnyös alkilén-diészterek a dimetil-malonát, dimetil-szukcinát, dietil-glutarát, dietil-adipát, dietil-szuberát, dietil-azelát és dietil-szebacát.

A találmány szerinti polimerek előállítására olyan mennyiségben célszerű a többfunkciós, amin-reaktív vegyülete(ke)t alkalmazni, mely hatékonyan tudja a polimert lényegében vízoldhatatlanná tenni - így pl. az összes monomerre számítva 0,1-50 mólszázalékban, előnyösen 0,5-20 mólszázalékban - ugyanakkor azonban még hatékony epesavmegkötő marad. Az "összes monomer" alatt az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek), a térhálósításra használt többfunkciós, amin-reaktív vegyület és minden vinil- vagy polivinilcsoportot tartalmazó monomer(ek) összességét értjük. Legelőnyösebb, ha a térhálósításra azt a minimális térhálósító vegyületmennyiséget használjuk, mely hatékonyan tudja a polimert lényegében vízoldhatatlanná tenni, , vagyis az összes jelen levő monomerre számítva kb. 2-10 mólszázalékot, ugyanakkor azonban megmarad a polimer jó epesav megkötő hatékonysága.

A többfunkciós amin-reaktív térhálósító vegyület(ek)en kívül a találmány szerinti polimereket hagyományos szabadgyökös reakcióban is térhálósíthatjuk kismennyiségű, egy vagy több polivinil-monomerrel, így az összes monomerre számítva 10 mol% alatti, előnyösen 2 mol% alatti, még előnyösebben 0.5 mol% alatti mennyiségben. Hagyományos, szabadgyökös körülmények között kopolimerizálható polivinilmonomerek pl. a divinil-benzol, trivinil-benzol, divinil-toluol, divinil-piridin, etilén-glikol-diakrilát, etilén-glikol-dimetakrilát, trimetilol-propán-triakrilát, trimetilol-propán-trimetakrilát, dietilén-glikol-divinil-éter és hasonlók.

Nem kívánjuk magunkat elméleti szempontból megkötni, de elképzelésünk szerint semmi vagy legfeljebb kevés heterogenitás épül be a polimervázba, mivel a térhálósító molekula a polimerizáció során nem reagál szabadgyökös reaktív komonomer(ek)ként. Ehelyett a térhálósító reakció a polimer-gerinctől távoleső helyeken megy végbe

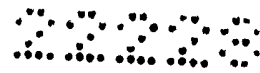
nukleofil helyettesítő reakciómechanizmus szerint. A találmány szerinti eljárás nagyobb valószínűséggel biztosítja a keresztkötéshelyek homogén eloszlását a képződő térhálós, aminocsoportot tartalmazó polimerszemcsékben, mint a hagyományos szabadgyökös kopolimerizációs eljárás (így készülnek a kolesztiramin és más polimerek polivinil komonomerrel) vagy ha a polimerváz kötőhelyeit közvetlenül térhálósítjuk (pl. a colestipolban). A keresztkötés helyeinek homogénebb eloszlásán kívül feltételezzük, hogy a hagyományos térhálós polimerekkel összehasonlítva a találmány szerinti eljárással 1) jobban kézben tartható a térhálósító vegyület molekuláris dimenziója, s ezzel a képződő térhálós szerkezet flexibilitása, 2) ami a kolesztiraminnál hatékonyabb, előnyösen legalább háromszoros, legelőnyösebben legalább négyszeres epesavmegkötőképességet eredményez.

A találmány szerinti polimerek térhálósításakor reakció megy végbe a polimer oldallánc nukleofil aminocsoportja és a térhálósító molekula amin-reaktív csoportja között; a reakció során végbemehet az oldallánc aminocsoportjainak kvaternerizálása vagy - primer vagy szekunder aminocsoportok esetén - acilezés, alkilezés, kondenzáció vagy konjugát addíciós reakció. A tényleges keresztkötést létrehozó reakció időbeli lefutása a polimerképződéshez képest a többfunkciós amin-reaktív vegyület(ek) és az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) reaktivitásának függvénye. A térháló kialakulhat az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) tényleges polimerizációja előtt, alatt vagy után vagy bármilyen kombinált módon. Vizes fázisban végzett szuszpenziós polimerizációnál célszerű az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) térhálósítását vízoldhatatlan, gömbölyű szemcsék képződésének megkönnyítésére legalább részben a polimerizáció során végezni. Előnyben részesítjük a találmány szerinti

polimer gömbalakú formáját, mivel így könnyebb a kezelése az izolálás, tisztítás és mosás során, azonban a polimerek más formái, így csapadék, por, stb. egyaránt hatékony epesavmegkötő kapacitásúak lehetnek.

A találmány szerinti eljárásban hasznos polimerizációs iniciátorok lehetnek monomerben oldódó iniciátorok, ilyenek a peroxidok, hidroperoxidok és ezekkel rokon iniciátorok, mint pl. a benzoil-peroxid, terc.-butil-hidroperoxid, kumén-peroxid, tetralin-peroxid, acetil-peroxid, kaproil-peroxid, terc.-butil-peroktoát, terc-butil-perbenzoát, terc.-butil-diperftalát, metil-etil-ke-ton-peroxid és hasonlók. Használhatók még azo-iniciátorok, mint pl. azo-diizobutironitril, azo-diizobutiramid, 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril), azo-bisz(alfa-metil-butironitril) és dimetil-, dietil- vagy dibutil-azo-bisz(metil-valerát). Előnyös iniciátorok az azoiniciátorok, különösen előnyös a 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril). A peroxid- és azo-iniciátorok előnyös mennyisége 0,01-3 t%, ill. 0,01-2 t% a vinil monomerek teljes súlyára számítva.

Az aminocsoport tartalmú monomer(ek) vizes fázisú polimerizációjánál az oldékonyság visszaszorítására alkalmazott sók lehetnek egyértékű, kétértékű vagy alumínium kationok és egyértékű vagy kétértékű anionok vízoldékony, nem-reakcióképes szervesetlen sói, pl. a klorid, bromid, jodid, szulfát, karbonát és nitrát nátrium, kálium, lítium, és ammonium sói, a klorid, bromid, jodid és nitrát magnézium és kalcium sói. Előnyösen használható só a nátrium-klorid, nátrium-szulfát és a nátrium-nitrát. A sót előnyösen feloldjuk a vizes fázisban, a teljes vizes fázis tömegére számított 5 t%-ot meghaladó mennyiségben, úgy, hogy a vizes fázis telítetté váljon a sóra nézve. A sókra vonatkozó "nem-reakcióképes" feltétel azt jelenti, hogy a só nem lép kémiai



reakcióba sem a vízzel, sem a monomerekkel vagy a monomerekből képződő polimerrel.

A találmány szerinti anioncserélő gyantaszemcsék előállításánál célszerűen alkalmazott diszpergálószeres nem-ionos, hidroxil-alkil-cellulóz vázú, felületaktív anyagok, melyek hidrofób alkil oldallánca 1-24 szénatomszámú és átlagban 1-8, előnyösen 1-5 etilén-oxid-csoport szubsztituálja a hidroxil-alkil-cellulóz váz ismétlődő egységeit, az alkilcsoportok előfordulási gyakorisága pedig 0,1-10 alkilcsoport per 100 ismétlődő egység a hidroxil-alkil-cellulóz vázon. A hidroxil-alkil-cellulóz alkilcsoportjai 1-24 szénatomosak és lehetnek egyenes láncúak, elágazó láncúak vagy ciklusosak. Előnyös az a hidroxil-alkil-cellulóz, mely 100 anhidroglükóz egységenként 0,1-10 16 szénatomos alkil-oldalláncot tartalmaz és melyben 2,5-4 etilén-oxid-csoport szubsztituál minden egyes anhidroglükóz egységet. A diszpergáló szerek különös előnye, hogy a találmány szerinti eljárással előállított gömbalakú polimerszemcsék nem agglomerálódnak, vagyis a szemcsehalmozatok nem tapadnak össze; agglomeráció akkor következik be, ha a védelem nélkül maradt vagy gyengén védett szemcsék összeütköznek a polimerizációs eljárás során.

A diszpergálószereket általában a teljes vizes fázis súlyára számított 0,01-4 t%-nyi mennyiségben alkalmazzuk.

A találmány szerinti anioncserélő gyantaszemcsék előállításánál alkalmazott további diszpergálószer lehet finom eloszlású kovaföld, agyag, őrölt ioncserélő gyanta vagy őrölt, térhálós, ioncserélő funkciómentes szuszpenziós kopolimer és szervetlen só, mint pl. a kalcium-hidroxi-foszfát, különösen hidroxil-apatittal kombinálva. A szervetlen sók lehetnek teljesen vagy nem teljesen vízoldékonyak, és amikor nem oldódnak teljesen, a finom eloszlású szemcsékhez hasonlóan viselkednek. A találmány szerinti anioncserélő gyantaszemcsék



előállításánál alkalmazott további diszpergálószeres lehetnek hidrofil vázat tartalmazó polimerek, melyek a két fázis találkozásánál lipofil oldalukkal a monomer fázis felé és hidrofil oldalukkal a vizes fázis felé fordulnak. Ilyen diszpergáló szerek a cellulózok, polivinil-pirrolidonok, polivinil-alkoholok, keményítők és egyéb hasonló anyagok.

Diszpergálószeres keverékei is alkalmazhatók. Ezek az egyéb diszpergálószeres kevésbé előnyösek, mivel jelenlétükben nagyobb mennyiségben képződnek agglomerátumok és egyéb nem-kívánatos anyagok.

A találmány szerinti epesavmegkötő polimerek előállíthatók ismert módszerekkel, makroporozus vagy makroretikuláris formában, a polimerizáció során alkalmazott kicsapószer segítségével, amelyet Meitzner és mtsai ismertetnek a 4 256 840 számú egyesült államokbeli szabadalmi leírásban. A kicsapószer a térhálósítás fokától és a kicsapószerrel függően alkalmazható 20-600 rész kicsapószer per 100 rész monomer arányban, vagyis a monomerre számított 20 % - 600 % arányban. A makroporozus és makroretikuláris polimerek előállításához jól használható kicsapószeres azok, melyek oldják a monomert, de nem oldják a keletkező térhálós polimert. Előnyösen használható kicsapószeres a dialkil-etonok, pl. metil-izobutil-eton, diizobutil-eton és hasonló vegyületek; 4-10 szénatomszámú alkoholok, pl. terc-amil-alkohol, 2-etil-hexanol, metil-izobutil-karbinol és hasonló; 6-8 szénatomszámú alkánok, pl. heptán, izooktán, és hasonló; 7-10 szénatomszámú aromás szénhidrogének, pl. toluol, xilol és hasonló.

A nem-téRHálós poli(dimetil-amino-propil-metakrilamid) jó epesavmegkötő tulajdonsága mellett (kolesztiramínhoz viszonyított) toxikusnak bizonyult, ha orálisan adagolták patkányoknak, majmoknak és kutyáknak. A találmány szerinti téRHálós epesav-megkötőszerek lineáris, vagyis nem-téRHálós poli(dimetil-amino-propil-metakrilamid)-



hoz viszonyított toxicitása emlős sejtekkel szemben kisebb.

Előnyös módon a találmány szerinti epesav-megkötőszerek anioncserélő kapacitása nagyobb, mint 3 milliekvivalens per gramm száraz polimer (mekv/g) és, még előnyösebben nagyobb, mint 4 mekv/g. Még előnyösebben a találmány szerinti epesavmegkötők anioncserélő kapacitása 5 mekv/g és 6 mekv/g közé esik.

A találmány szerinti epesav-megkötőszerek használhatók szabad bázis vagy gyógyászati célra alkalmas savak sói, ill. ezek keverékei formájában. Gyógyászati célra alkalmasak azon savak sói, melyek anionjai - terápiásan hatásos dózisban nem toxikusak a kezelt szervezetre. Ilyen sók lehetnek ásványi savakból képezett sók, pl. sósav és foszforsav vagy szerves savak, mint pl. ecetsav, citromsav, tejsav és malonsav. A találmány szerinti különböző só formák előállításakor a savat megfelelő oldószerben, pl. vízben vagy víz és alkohol oldatában oldjuk, sóképzés céljából ezzel az oldattal kezeljük a szabad bázist, majd izoláljuk az oldatból az oldhatatlan sót.

A hidratált , vagyis vízzel duzzasztott szemcsék közepes átmérője 10-400 mikron, előnyösen 10-200 mikron, ez a találmány szerinti eljárással előállított, epesav-megkötésre használható előnyös polimer forma.

Általában, a találmány szerinti epesav-megkötőszereket alkalmazzuk emlősök vérkoleszterinszintjének csökkentésére, úgy, hogy gyógyászatilag hatásos mennyiségben orálisan adagoljuk az epesavmegkötőt az emlősnek. A vér koleszterinszintjének csökkentésére alkalmazott megkötőszerek legalkalmasabb dózisa az adagolás módjának, a megkötőszer kisserelésének és az kezelt egyed fiziológiájának függvénye. Általában a beadott dózis 2-125 mg per emlős testtömeg kilogramm per nap (mg/ttkg/nap). Beagle kutyákon végzett fiziológiai vizsgálatok alapján (l. 5. példát) emberen a várható



terápiás dózis általában 2-125 mg/tskg/nap lesz. Ez egy 80 kg-os ember esetében 0,2-10 g/nap-os adagnak felel meg. Várható, hogy a gyakrabban használt dózis 35-50 mg/tskg/nap lesz, ami 80 kg-os ember esetében 2,5-4 g/napos dózist jelent.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények előállíthatók az 1) epesavmegkötő polimerszemcsék és 2) egy gyógyászati célra alkalmas hordozó kombinálásával. A találmány szerinti epesav-megkötőszerek bármilyen orális módon beadhatók, akár tisztán, akár gyógyászati készítmény formájában, melyben az epesav-megkötőszert gyógyászati célra alkalmas hordozóval kombináljuk, pl. tablettá, kapszula, szemcse, így granulátum vagy por formájában vagy vizes szuszpenzióban. Orális tablettákban az általánosan használt hordozó a laktóz és kukorica-keményítő és a nedvesítőszer a magnézium-sztearát. A kapszula forma jó hígítószer a laktóz és a szárított keményítő. Orális alkalmazásra szánt vizes szuszpenziókban az aktív hatóanyagot emulgeálószerrel és szuszpendálószerrel kombináljuk. Amennyiben kívánjuk, édesítő és ízesítő anyagot is adhatunk hozzá. Az epesavmegkötő szemcséket élelmiszerekhez keverve is beadhatjuk, ilyen lehet az almamártás, kompót, gyümölcslevek és gabonaféleségek.

A találmány szerinti epesav-megkötőszerek egyéb kezeléssel együtt is alkalmazhatók, melyek célja a vér koleszterinszintjének csökkentése. Előnyös gyógyászati készítmények tartalmaznak egy találmány szerinti epesav-megkötőszert, amit koleszterin bioszintézist gátló anyaggal kombinálunk. Ilyen anyag például - anélkül, hogy ezekre korlátoznánk magunkat - a HMG-koenzim A reduktáz (HMG-CoA)-reduktáz inhibitorok, HMG-CoA-szintáz inhibitorok, szkvalén-epoxidáz inhibitorok és szkvalén-szintáz inhibitorok. Még előnyösebben a gyógyászati készítmény koleszterin bioszintézist gátló anyagaként

HMG-CoA-reduktáz inhibitorot tartalmaz. Ilyen HMG-CoA-reduktáz inhibitor a lovasztatin, szimvasztatin, pravasztatin és fluvasztatin. A HMG-CoA-szintáz inhibitorok lehetnek béta-lakton származékok, béta-laktám származékok és helyettesített oxaciklopropán analógok. A találmány szerinti epesav-megkötőszerekkel együtt adható egyéb koleszterinszint csökkentő szer, pl. a niacin, probukol, fibrinsavak (klofibrát és gemfibrozil) és LDL-receptor gén induktorok.

A találmányt nem korlátozó jelleggel az alábbi példák szemléltetik. Az összes arány és százalék - ha másként nem jeleztük - tömeg szerinti, és az összes példákban használt reagens - ha másként nem jeleztük - jó kereskedelmi minőségű.

#### 1. példa

Ebben a példában írjuk le a találmány szerinti, gömbalakú, térhálós szemcsék előállítását dimetil-amino-propil-metakrilamid (DMAPMAM) monomerből, melyet a bifunkciós, amin-reaktív 1,3-diklór-propánnal térhálósítottunk.

Diszpergálószerként módosított hidroxietil-cellulózt használtunk, mely 4,0 mol etilén-oxid-ot tartalmazott anhidro-glükóz egységenként és közelítőleg 0,7-1,0 cetilcsoportot 100 anhidroglükóz egységenként, molekulatömege közelítőleg 300 000 és 1 %-os vizes oldatának viszkozitása közelítőleg 400 megaPascal volt.

A vizes oldat elkészítésénél úgy jártunk el, hogy bemértünk 99,4 g nátrium-kloridot, kb. 6 g-ot ebből a nátrium-kloridból egy dörzsocsészében 1,5 g diszpergálószerrel homogén keverékké dörzsöltünk szét. A változatlan, nem-szét dörzsölt nátrium-kloridot keverés közben beadagoltuk 274,1 g 55 C°-os ionmentes vízbe. Ezután lassan hozzáadtuk a vízhez a szét dörzsölt nátrium-klorid -

diszpergálószer keveréket, majd 55 C°-on kevertettük, míg az összes szilárd anyag fel nem oldódott.

A monomer keverék elkészítésénél 67,0 g DMAPMAM-ot elkevertünk 3,44 g 1,3-diklór-propánnal, 56,2 g o-xilollal és 0,687 g 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril)-lel. A bifunkciós amin-reaktív vegyület tömege az összes monomer tömegére számítva 5 % (7,3 mol%) volt.

A vizes fázist 1 literes, kétágú keverővel ellátott gömblombikba öntöttük és 55 C°-on kevertettük. A monomer keveréket utána átvittük a reaktorba, ahol 55 C°-on kevertettük 14 óra hosszat. Ekkor a kivált szilárd anyagot szűrtük, majd a só és a xilol fő mennyiségének eltávolítására háromszor vízzel mostuk.

A kimosott gyantát vákuumban szárítottuk 60 C°-on és 200 mikronnál kisebb szemcseméretre őröltük. A száraz gyanta hozama 80-85 %. A kémiai analízis elektron spektruma (Electron Spectroscopy for Chemical Analysis = ESCA) töltéssel rendelkező kvaterner nitrogén és semleges nitrogén (amid + amin) jelenlétét mutatta ki.

## 2. példa

Ebben a példában írjuk le a találmány szerinti gömbalakú, térhálós szemcsék előállítását dimetil-amino-propil-metakrilamid (DMAPMAM) monomerből, melyet a bifunkciós, amin-reaktív 1,3-diklór-2-propanollal térhálósítottunk.

A gömbalakú kopolimer gyöngyök előállításához az 1. példa eljárását alkalmaztuk, azzal a különbséggel, hogy 121,8 g DMAPMAM-ot, 6,25 g 1,3-diklór-2-propanolt, 1,25 g 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril)-t használtunk xilol nélkül. A bifunkciós amin-reaktív vegyület összes monomerre számítva 5 t% (6,5 mol%) volt. A szárított gyanta hozama 116 g (93 %) volt. Az ESCA töltéssel rendelkező



kvaterner nitrogén és semleges nitrogén (amid + amin) jelenlétét mutatta ki.

### 3. példa

Az 1. példához hasonlóan DMAPMAM-ot hagyományos polivinil térhálósító anyaggal, divinil-benzollal (DVB) kopolimerizálva, előállítottunk egy térhálós poli(dimetil-amino-propil-metakrilamid) mintát, porózus, gömbalakú gyöngyök formájában.

A monomer keverék készítésénél a DMAPMAM-ot elkevertük DVB-vel [55 % aktív (tömegre számolva), 45 % etil-vinil-benzol]; o-xilolt nem használtunk. A 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril) és 2,2'-azo-bisz(2-metil-butironitril) alapú, kevert iniciátor oldatot (30 t%-os acetonos oldat) szintén elkészítettük; a 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril) iniciátort a monomer tömegére számítva 0,7 % mennyiségben és a 2,2'-azo-bisz(2-metil-butironitril) iniciátort a monomer tömegére számítva 0,3 % mennyiségben használtuk.

A diszpergálószer (az 1. példa szerint nátrium-szulfátot használva nátrium-klorid helyett) tartalmazó vizes fázist keverővel felszerelt gömblombikba öntöttük. A monomer keveréket a reaktorba tettük és keverés mellett 72 C°-ra hevítettük. Ekkor hozzáadtuk az iniciátor oldatot és a hőmérsékletet 72 C°-on tartottuk 2,5 óra hosszat. Ezután a hőfokot 90 C°-ra emeltük és a keveréket ezen tartottuk 3 óra hosszat, majd a hőfokot tovább emeltük 100 C°-ra és ezen tartottuk újabb 3 óra hosszat. A kivált szilárd anyagot szűrtük, és a reakciókeverék lehűtése után a só eltávolítására gondosan mostuk. A mosott gyantát konvekciós szárítóban szárítottuk 60 C°-on és 200 mikronnál kisebb szemcsenagyságra őröltük.

Ilyen módon 3 különböző polimert állítottunk elő, melyeket különböző mennyiségű DVB-vel térhálósítottunk. A 3A minta 1 mol%



DVB-t, a 3B minta 3 mol% DVB-t és a 3C minta 5 mol% DVB-t tartalmazott.

#### 4. példa (összehasonlító példa)

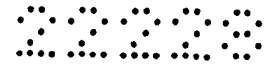
Az 1. példához hasonlóan DMAPMAM-ot hagyományos polivinil térhálósító anyagokkal, divinil-benzollal (DVB) és dietilénglikol-diviniléterre (DEGDVE) kopolimerizálva, előállítottunk egy térhálós poli(dimetil-amino-propil-metakrilamid) mintát, makroporózus, gömbalakú gyöngyök formájában.

A monomer keverék készítésénél a DMAPMAM-ot elkevertük DVB-vel [80 % aktiv (tömegre számolva), 20 % etil-vinil-benzol], DEGDVE-vel, az iniciátorral, 2,2'-azo-bisz(2,4-dimetil-valeronitril)-l (1 % az összes monomer tömegére számolva) és o-xilollal (91 % a monomerek tömegére számolva). A térhálósító anyagok koncentrációja az összes monomer tömegére számolva 4 % DVB és 0,5 % DEGDVE volt (5,7 mol% összes divinil térhálósító anyag).

A polimerizációt és a polimer feldolgozását az 1. példa szerint végeztük, azzal a különbséggel, hogy az o-xilol maradékát vízgőzdesztillációval távolítottuk el.

#### 5. példa

A találmány szerinti térhálós kopolimer epesavmegkötő hatékonyságát Beagle kutyákon vizsgáltuk. 9-11 kg-os Beagle kutyákat félszintetikus, alacsony koleszterin tartalmú táppal etettük naponta egyszer, olyan mennyiségben (200-300 g/kutya/nap), hogy stabilizálódjon a kutyák testtömege. A félszintetikus táp összetétele a következő volt: 32,01 % vitamin-mentes szabad kazein, 43,14 % dextróz, 12,42 % szalonna, 2,39 % tökealmáj olaj, 2,72 % kalcium-foszfát, 4,92 % sejtliszt és 2,39 % 14-es számú hegsted vitamin-keverék.



Minden egyes kutya alap plazma-koleszterinszintjét úgy értékeltük, hogy 6 hónapon keresztül tartottuk az állatokat epesav-megkötőszer-mentes, félszintetikus étrenden, és kétszer hetente mértük a levett vérminták plazma koleszterinszintjét. Miután beállt az alap szérumszint, kolesztiramin epesav-megkötőszert kevertünk a táphoz (3,6 és 12 g/kutya/nap dózisban) és 4 héten keresztül, hetente kétszer megmértük a plazma koleszterinszintjét abból a célból, hogy minden egyes kutya esetén meghatározzuk a kolesztiramin dózis és a szérumszint közötti összefüggést.

A dózis/hatás összefüggés differenciálása után a kutyákat 12 g kolesztiramin/kutya/nap étrenden tartottuk, majd a kolesztiramint felcseréltük a találmány szerinti kopolimerre 3 g/kutya/nap ill. 6 g/kutya/nap dózisban. A kutyákat a találmány szerinti kopolimerrel tápláltuk és 4 héten keresztül naponta megmértük a kutyák plazma koleszterinszintjét. Az epesav-megkötőszerrel táplált kutyák szérumszintjét. Az epesav-megkötőszerrel táplált kutyák szérumszintje az alapszint alatti szinten stabilizálódik. A találmány szerinti, térhálós epesav-megkötőszer és a kontroll 12 g kolesztiramin/nap dózis relatív hatékonyságát a hatékonysági tényezővel ("HT") definiáljuk, amit a 3 -as egyenlettel számítunk ki:

$$HT = ((N-B)/(N-A))(12/X) \quad [3]$$

ahol

HT jelentése hatékonysági tényező

N jelentése szérumszint (mg/dl) epesav-megkötőszer nélküli, félszintetikus étrendnél;

A jelentése szérumszint (mg/dl) vagy félszintetikus étrend 12 g kolesztiramin/napnál;

X találmány szerinti epesav-megkötőszer dózis (grammban mint epesav-megkötőszer/nap) a félszintetikus tápban és



B jelentése szérum koleszterinszint (mg/dl) X gramm találmány szerinti, térhálós epesav-megkötőszert tartalmazó félszintetikus étrendnél.

A 2. példa, valamint az összehasonlító 3A, 3B, 3C és 4. példa szerinti epesav-megkötőszereket a fenti módszerrel teszteltük Beagle kutyákon. Egy vizes fázisú polimerizációval előállított, szám szerint 261 000 átlag molekulatömegű és tömeg szerint 588 000 átlag molekulatömegű, nem térhálós poli(dimetil-amino-propil-metakrilamid)-ot szintén ezzel a módszerrel teszteltünk és az alábbi táblázatban mint 5A mintát szerepeltettük. Az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze HT értékek formájában, amit minden egyes epesav-megkötőszere a 3-as egyenlettel számítottunk ki, felsoroltuk még a beadott epesav-megkötőszere dózist g/kutya/nap formában és a kezelt kutya azonosítási számát (kutya száma).Az 1. táblázat eredményei mutatják, hogy a találmány szerinti epesav-megkötőszere (2. példa) hatékonysága nagyobb, mint akár a polivinil-térhálósítószerrel (3A., 3B., 3C. és 4.) vagy anélkül (5A példa) készített epesav-megkötőszere.



1. táblázat

	mol%		mol%		
Divinil	Nem-vinil	Példa	Kutya	Dózis	HT
térháló- sítószer	térháló- sítószer	száma	száma	g/kutya/nap	
0	6,5	2	205	3	4
1,0	0	3A			
		(összehasonlító)	209	3	1,3
3,0	0	3B			
		(összehasonlító)	206	3	1,75
0	0	3C			
		(összehasonlító)	205	3	2,1
5,7	0	4			
		(összehasonlító)	301	3	2,7
0	0	5A			
		(nem-térhálós)	206	6	3,2

### 6. példa

Ionmentes vízzel szuszpenziót készítettünk az epesav-megkötőszer szemcsékből, majd szérumentes táptalajjal sorozathígítást készítettünk belőle. A legtöményebb szuszpenzió epesav-megkötőszer tartalma 1000 µg/ml volt.

Exponenciális növekedési fázisban levő kínai hörcsög (CHO) ovárium sejtenyészeteket három óra hosszat kezeltünk az epesav-megkötőszer hígításaival. Homogén szuszpenzió biztosítására a tenyészeteket a kezelés teljes ideje alatt enyhén rázattuk egy rázóasztalon. A tenyészetek közé beállítottunk negatív kontrollokat ,



vagyis szérumentes táptalajjal kezelt CHO sejttenyészeteket és oldószer kontrollokat , vagyis 1 %-os ionmentes vízzel kezelt CHO sejttenyészeteket szérumentes táptalajban. A kezelés befejezése után a tenyészeteket kétszer mostuk Dulbecco foszfáttal puffertolt sóoldattal, és a sejteket 10 % főtális marhaszérumot tartalmazó McCoy 5A táptalajban hagytuk feléledni 0,5 vagy 21 óra hosszat , vagyis a kezelés kezdetétől számított 3,8 vagy 24 óráig.

A sejteket a 3. és 24. órában izoláltuk, tripszin-EDTA kezelés után lekapartuk a sejtrétegeket a lombik faláról. Az izolált sejteket a viszonylagos sejtszámcsökkenés meghatározására Coulter Counterrel számoltuk meg. Egyes kiválasztott dózisoknál Trypan kék exklúziós számolást is végeztünk hemacytométer segítségével a sejt életképességének megállapítására, hogy kiszűrjük az elhalt sejteket, melyeket a Coulter Counterrel megszámloltunk. A 8. órában nem végeztünk sejtszámlálást, de a sejtrétegeket invertált mikroszkóppal vizsgáltuk esetleges toxikus hatásra.

A fenti módszerrel vizsgáltuk a 2. példa és az 5A. összehasonlító példa (nem-térhálós) epesav-megkötőszereinek citotoxicitását. A citotoxicitási teszt eredményeit  $ED_{50}$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) érték formájában a 2. táblázatban foglaltuk össze. Az  $ED_{50}$  érték az epesav-megkötőszer azon legkisebb dózisa, mely a kezelt sejttenyészetben el tudja pusztítani a sejtek 50 %-át.

A 2. táblázat mutatja, hogy a találmány szerinti epesav-megkötőszer (2. példa) toxicitása sokkal kisebb, mint a nem térhálós epesav-megkötőszeré (5A. példa). A  $100 \mu\text{g/ml}$  vagy ennél nagyobb  $ED_{50}$  értékkel rendelkező anyagokat általában nem tekintjük toxikusnak, míg a  $100 \mu\text{g/ml}$  alattiak toxikusnak minősülnek, a toxicitás mértéke az  $ED_{50}$  érték csökkenésével nő.

**2. táblázat**

Példa száma	ED <sub>50</sub> μg/ml
2	>100
5A	10,0



## S z a b a d a l m i   i g é n y p o n t o k

1. Eljárás lényegében vízoldhatatlan epesavmegkötő polimerszemcsék előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) szabadgyökös polimerizációval polimerizálunk egy monomer sarzsot, mely egy vagy több aminocsoportot tartalmazó monomerből áll, és

b) nem-szabadgyökös térhálósítást végzünk egy vagy több többfunkciós amin-reaktív vegyülettel, ahol a nem- szabadgyökös térhálósítás végbemehet az a) lépés előtt és/vagy alatt és/vagy után, mikoris olyan polimerszemcséket nyerünk, melyek epesav-megkötő képessége nagyobb, mint a kolesztiraminé, feltéve, hogy az aminos csoport tartalmú monomer(ek) amino funkciós csoportja nem közvetlenül kapcsolódik a vinilcsoporthoz abban az esetben, ahol a b) lépést az a) lépés után végezzük, továbbá feltéve, hogy a b) lépés az a) lépés alatt megy végbe, ha az a) lépésben használt monomer sarzs egy vagy több szabadgyökös mechanizmus szerint reakcióképes polivinil térhálósító monomert tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polimerizációt szuszpenziós polimerizációval végezzük, és az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek) vízoldékonyak.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polimerizáció során egy vagy több diszpergálószeret használunk olyan mennyiségben, mely biztosítja, hogy gömbalakú polimerszemcsék képződjenek.

4. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás , azzal jellemezve, hogy

(i) a térhálósítás a polimerszemcsék képződése során megy végbe, vagy

(ii) az a) lépésben befejeződik a nem-térhálós polimerszemcsék előállítására és ezt követi a b) lépés.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott többfunkciós amin-reaktív vegyület(ek) mennyisége az összes jelen levő monomer mennyiségének 0,1-50 mol%-a.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az alkalmazott többfunkciós amin-reaktív vegyület(ek) mennyisége az összes jelen levő monomer mennyiségének 2 - 10 mol%-a.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aminocsoportot tartalmazó monomer(ek)et szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil-(met)akrilát-észter(ek) és szubsztituálatlan és szubsztituált amino-alkil-(met)akrilamid(ok).

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-alkil-(met)akrilát-észter a dimetil-amino-etil-metakrilát.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az amino-alkil-(met)akrilamid a dimetil-amino-propil-metakrilamid.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a többfunkciós aminoaktív vegyület(ek) a következő osztályok szubsztituálatlan vagy szubsztituált tagjai: dihalo-alkánok, aralkil-dihalidok, alkilén-diészterek, aril-diészterek, aralkil-diészterek, alkilén-diacil-halidok, aril-diacil-halidok, aralkil-diacil-halidok, dialdehidek, diepoxi-alkánok, epihalohidrinek és aralkil-diepoxidok.

11. A 10. igénypont szerinti eljárás fogatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a dihalo-alkán(oka)t a következő csoportból választjuk ki: 1,2-diklór-etán, 1,2-diklór-propán, 1,3-diklór-propán, 1,3-diklór-2-propanol és 1,4-diklór-bután.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy kiválasztott epihalohidrin az epiklórhidrin.



13. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polimerszemcsék aminocsoportja oldalláncon keresztül kapcsolódik a polimervázhoz.

14. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a polimerszemcsék gyógyászati célra alkalmas só formájában vannak.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a polimerszemcsék epesavmegkötő képessége legalább háromszorosa a kolesztiraminénak.

16. Az előző igénypontok bármelyike szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az aminocsoportot tartalmazó monomer dimetil-amino-propil-metakrilamid, és a többfunkciós amin-reaktív vegyület(ek) egy szubsztituált dihalo-alkán, pl. 1,3-diklór-propán vagy 1,3-diklór-2-propanol.

17. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény 1-16. igénypontok szerinti eljárásokkal előállított polimerszemcséket és egy gyógyászati célra alkalmas hordozót tartalmaz.

18. A 17. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a készítmény még koleszterin bioszintézist gátló anyagot is tartalmaz.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy a készítményben a koleszterin bioszintézist gátló anyag egy HMG-CoA-reduktáz inhibitor.

A meghatalmazott:

DANUBIA  
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.  
29.

Raj mics

fü

Orbán