

修正

本85年8月1日

補充

A4

C4

申請日期	84.5.22
案號	84105201
類別	A61K31/785

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 474813
 發新

一、發明 名稱	中文	自病人移去膽鹽的烷基化組成物
	英文	Alkylated Composition FOR REMOVING BILE SALTS FROM A PATIENT
二、發明人 創作	姓名	(1) W.海利.曼德威爾三世 (2) 史帝芬.蘭道.荷姆斯-法利
	國籍	美國
三、申請人	住、居所	(1) 美國 01940 麻塞諸色州.林恩菲德市.皮林路7號 (2) 美國 02174 麻塞諸色州.阿靈頓市.諾佛克路20號
	姓名 (名稱)	蓋爾泰克斯醫藥公司
代表人 姓名	國籍	美國
	住、居所 (事務所)	美國 02154 麻塞諸色州.渥爾森市.熊丘路303號
	代表人 姓名	W.海利.曼德威爾三世

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C 分類：

A6
B6

本案已向：

美 國 (地 區) 申 請 專 利 ， 申 請 日 期 ： 1994.06.10 案 號 ： 08/258,431 有 無 主 張 優 先 權

有 關 微 生 物 已 寄 存 於 ： ， 寄 存 日 期 ： ， 寄 存 號 碼 ：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (/)

發明背景

本發明相關自病人身上移除膽鹽的方法。

在病人身上隔離 (Sequestering) 及移除膽鹽 (例如，膽酸鹽，甘胺鹽基膽酸鹽 (glycocholate)，glycocheno膽酸鹽，牛黃膽酸鹽，及去氧膽酸鹽類) 可用於降低病人的膽固醇水平。當攝入離子交換樹脂時，經由消化道移除膽鹽可加以使用。膽鹽的去除引起身體製備較多的膽鹽。由於膽鹽的先質為膽固醇，膽固醇的代謝作用使得病人身上的膽鹽及膽固醇一起降低。

發明總論

通常，本發明的特徵在於一自病人身上去除膽鹽的方法，其包括施用至病人身上一治療上有效份量之來自下列反應物之反應產物：

(a) 一種或多種高度被交聯之聚合物，其特徵在於一重複性單元，其係選自基本上包含：

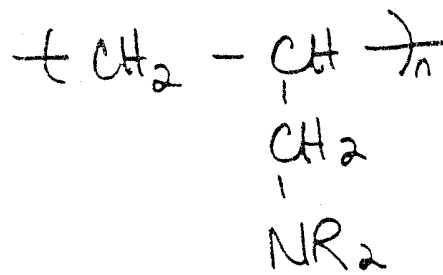
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

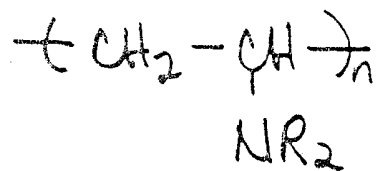
訂

線

五、發明說明(>)



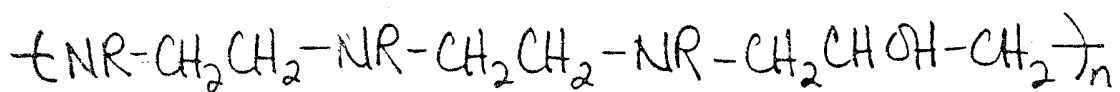
(1)



(2)



(3)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明()

(4)

及其鹽類及共聚物之一群組，其中 n 為一整數且每個 R ，獨立地，為 H 或 $-C_1 - C_8$ 烷基；及

(b) 至少一種烷基化劑。反應產物特徵為：

(i) 至少一些在重複性單元中的氮原子未與烷基化劑發生反應；

(ii) 重複性單元中低於 $10\text{mol}\%$ 之氮原子與烷基化劑發生反應而產生四級銨單元；及

(iii) 當攝取後反應產物為非毒性的且穩定的。

“非毒性的”意謂當攝入治療上有效份量時，反應產物及任何在離子交換時釋人體內的離子皆不為有害的。

“穩定的”意謂當攝入治療上有效份量時，反應產物不會溶解或分解而形成潛在性有害的副產物，且基本上保持完整以致於能夠將物質運輸出身體。

“鹽”意謂在重複性單元中的氮基團被質子化以創造

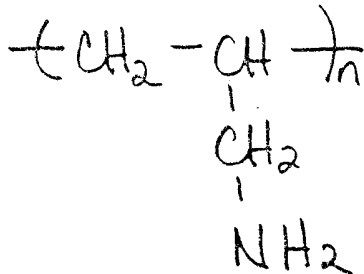
五、發明說明(4)

與一陰性電荷離子相反離子 (counterion) 相聯之陽性電荷之氮原子。

“烷基化劑”意謂著一反應劑，當其與被交聯之聚合物進行反應時，產生一與聚合物中的一個或多個氮原子共價性鍵結之烷基或其衍生物（例如，芳烷基，羥基烷基，烷基銨鹽，烷基醯胺，或其組合）。

在一偏好的具體事實中，反應產物經由一多功能之交聯劑被交聯，該交聯劑存在的份量，基於單體加上交聯劑之總量，自約重量百分比 1-25%（較偏好為約 2.5-20%）。一偏好的交聯劑為 3-氯-1,2-環氧丙烷。

偏好的聚合物之實施例特徵在於一具有下式之重複性單元，

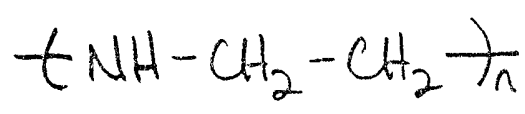


(5)

或其鹽或共聚物。

五、發明說明 (5)

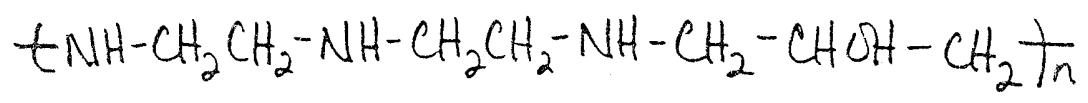
偏好的聚合物之第二個實施例，其特徵在於一具有下式之重複性單元，



(6)

或其一種鹽或共聚合物。

偏好的聚合物之第三個實施例，其特徵在於一具有下式之重複性單元，



(7)

或其一種鹽或共聚合物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明(6)

偏好的烷基化劑具有式RX，其中R為一C₁ - C₂。烷基，C₁ - C₂。羥基烷基，C₁ - C₂。芳烷基，C₁ - C₂。烷基銨，或C₁ - C₂。烷基醯胺基且X包含一種或多種電子親和性離去基團。“電子親和性離去基團”意謂一基團在烷基化反應中被在被交聯之聚合物之中的氮原子置換。偏好的離去基團之實施例包含鹵化物，環氧基，甲苯磺酸鹽，及甲磺酸鹽基團。在，例如，環氧化物基團的情形下，烷基化反應使得三員環氧化物環被打開。

偏好的烷基化劑類的實施例包含一C₁ - C₂。烷基鹵化物（例如，一n-丁基鹵化物，n-己基鹵化物，n-辛基鹵化物，n-癸基鹵化物，n-十二烷基鹵化物，n-十四烷基鹵化物，n-十八烷基鹵化物，及其組合）；一C₁ - C₂。二鹵烷（例如，一1, 10-二鹵癸烷）；一C₁ - C₂。羥基烷基鹵化物（例如，一11-鹵-1-十一烷醇）；一C₁ - C₂。芳烷基鹵化物（例如，一苄基鹵化物）；一C₁ - C₂。烷基鹵化物銨鹽（例如，一（4-鹵丁基）三甲基銨鹽，（6-鹵己基）三甲基銨鹽，（8-鹵辛基）三甲基銨鹽，（10-鹵癸基）三甲基銨鹽，（12-鹵十二烷基）三甲基銨鹽類及其組合）；一C₁ - C₂。烷基環氧銨鹽（例如，一（縮水甘油基丙基）三甲基銨鹽）；及一C₁ - C₂。環氧烷基醯胺（例如，一N-（2, 3-環氧丙烷）丁醯胺，N-（2, 3-環氧丙烷）己醯胺，及其組合）。

五、發明說明(7)

特別偏好的將該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應。在一偏好的實施例中，其中一種烷基化劑具有式 RX ，其中 R 為 $-C_1 - C_2$ 。烷基且 X 包括一種或多種電子親和性離去基團（例如，一烷基鹵化物），且另一種烷基化劑具有式 $R'X$ ，其中 R' 為 $-C_1 - C_2$ 。烷基銨且 X 包括一種或多種電子親和性離去基團（例如，一烷基鹵化物銨鹽）。

在另一個偏好的實施例中，其中一種烷基化劑具有式 RX ，其中 R 為 $-C_1 - C_2$ 。烷基且 X 包括一種或多種電子親和性離去基團（例如，一烷基鹵化物），且另一種烷基化劑具有式 $R'X$ ，其中 R' 為 $-C_1 - C_2$ 。羥基烷基且 X 包括一種或多種電子親和性離去基團（例如，一羥基烷基鹵化物）。

在另一個偏好的實施例中，其中一種烷基化劑為 $-C_1 - C_2$ 。二鹵烷且另一種烷基化劑為 $-C_1 - C_2$ 。烷基銨鹽。

反應產物可具有固定的陽性電荷，或於生理 pH 進行消化時能夠變成帶電荷的。在後一種情形，帶電荷的離子在消化時可以攜帶陰性電荷的相反離子（counterion），其可以與膽鹽進行交換。在反應產物具有固定的陽性電荷的

五、發明說明(8)

情形下，然而，該反應產物可以提供一個或多個可交換的相反離子。合適的相反離子(counterion)之實施例包括 Cl^- ， Br^- ， $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ ， HSO_4^- ， SO_4^{2-} ， HCO_3^- ， CO_3^- ，乙酸鹽，乳酸鹽，丁二酸鹽，丙酸鹽，丁酸鹽，抗壞血酸鹽，檸檬酸鹽，順丁烯二酸鹽，葉酸鹽，一胺基酸衍生物，一核苷酸，一脂質，或一磷脂質。相反離子(counterion)可為彼此相同的，或相異的。例如，反應產物可以包含兩相異種類之相反離子(counterion)，兩個皆可與被去除的膽鹽進行交換。超過一種反應產物，每個具有與固定電荷相聯之相異的相反離子(counterion)，可以被施用。

本發明的特徵亦包含基於上述反應產物之組成物。

本發明提供一有效治療而於病人身上去除膽鹽(且藉此病人的膽固醇水平)。該組成物以一治療上有效份量攝入時為非毒性的且安定的。

其他的特徵及優點將明示於下列偏好的具體事實及申請專利範圍之描述，

偏好的具體事實之描述

五、發明說明(9)

組成物

偏好的反應產物為一種或多種被交聯之聚合物，其具有在上述發明總論中縮揭示之化學式，與一種或多種烷基化劑的產物。該聚合物為高度被交聯的。交聯作用之高水平使得聚合物完全為不溶性且因此將烷基化反應產物的活行限制在胃腸道。因此，該組成物的活性為非全身性並因而降低在病人身上引發的副作用。

聚合物偏好在烷基化作用之前進行交聯。合適的交聯劑之實施例包括丙烯醯氯，3-氯-1,2-環氧丙烷，丁二醇二縮水甘油基醚，乙二醇二縮水甘油基醚，及丁二酸二甲基酯。交聯劑的份量，基於交聯劑與單體的總重，典型上介於1.0及25重量百分比，偏好為2.5-20%。

偏好的烷基化劑的實施例揭示於上述發明總論中。烷基化作用牽涉聚合物的氮原子與烷基化劑之間的反應（其可包含額外的氮原子，例如，醯胺或銨基團）。本發明之發明人以發現偏好的組成物為聚合物上至少有一些氮原子（即，在烷基化作用前出現於聚合物上的氮原子）在烷基化作用結束時仍未與烷基化劑（類）進行反應，該結果經由控制被交聯之聚合物及烷基化劑（類）的化學計量而達成。另外，未與烷基化劑（類）反應的氮原抵抗形成四

五、發明說明(10)

級銨離子之多重烷基化作用，使得少於10mol%之氮原子在烷基化作用結束時形成四級銨離子。

實施例

A. 聚合物的製備

1. 聚(乙烯基胺)的製備

第一個步驟牽涉亞乙基雙乙醯胺的製備。乙醯胺(118公克)，乙醛(44.06公克)，乙酸銅(0.2公克)，及水(300毫升)被置於一1公升之三頸錐形瓶，其配置冷凝管，溫度計，及機械式攪拌器。加入濃HCl(34毫升)且該混合物一邊被攪拌一邊被加熱至45-50℃達24小時。水隨後於真空狀態下移除而留下稠泥狀物，其被冷卻至50℃時形成結晶。加入丙酮(200毫升)且攪拌數分鐘，之後固體被濾除且丟棄。丙酮被冷卻至0℃且固體被濾除。此固體在500毫升之丙酮中6清洗進行空氣乾燥18小時以產製31.5公克之亞乙基雙乙醯胺。

下一個步驟牽涉自亞乙基雙乙醯胺製備乙烯基乙醯胺。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(11)

亞乙基雙乙醯胺 (31.05公克) , 碳酸鈣 (2公克) 及 celite541 (2公克) 被置入一500毫升之三頸錐形瓶中, 該錐形瓶配置一溫度計, 一機械式攪拌器, 及一蒸餾頂蓋, 其位於一Vigroux管柱上。該混合物於35mmHg經由將鍋加熱至180-225℃而進行真空蒸餾。僅收集除了產物(經NMR決定)以外含大部份乙醯胺(10.8公克)之部分。此固體產物被溶解於異丙醇(30毫升)中以形成粗製乙烯基乙醯胺溶液, 其用於聚合作用。

粗製乙烯基乙醯胺溶液(15毫升), 二乙烯基苯(1公克, 工業級, 55%純化的, 混合之異構物), 及AIBN(0.3公克)進行混合並於氮氣環境下進行加熱至迴流狀態達90分鐘, 形成固體沉澱。該溶液被冷卻, 加入異丙醇(50毫升), 且該固體藉由離心法加以收集, 該固體在異丙醇中清洗兩次, 在水中清洗一次, 並於真空爐中進行乾燥而產製0.8公克之聚(乙烯基乙醯胺), 其如下列方式被用於製備聚(乙烯基胺)。

聚(乙烯基乙醯胺)(0.79公克)被置於一100毫升之單頸錐形瓶中, 其含有水(25毫升)及濃HCl(25毫升)。該混合物加熱至迴流狀態5天, 之後固體被濾除, 在水中清洗一次, 在異丙醇中清洗二次, 並於真空爐中進行乾燥而產製0.77公克之產物。紅外線光譜鏡只出有明顯份量之

五、發明說明 (j>)

鹽胺 (1656公分⁻¹) 殘留且沒有很多胺 (1606公分⁻¹) 被形成。此反應之產物 (~0.84公克) 被懸浮於 NaOH (46公克) 及水 (46公克) 中並被加熱至沸騰 (~140℃)。由於起泡沫，將溫度降低且維持於 ~100℃ 2小時。加入水 (100毫升) 並以過濾法收集固體。在水中清洗一次後，該固體被懸浮於水中 (500毫升) 且以乙酸調至 pH5。該固體被再次濾除，以水，及異丙醇加以清洗，並於真空爐中進行乾燥而產製 0.51公克之產物。紅外線光譜鏡指出明顯份量的胺形成。

2. 聚 (伸乙基亞胺) 的製備

伸乙基亞胺 (120公克之 50% 水性溶液; Scientific Polymer Products) 被溶解於水 (250毫升) 中。3-氯-1,2-環氧丙烷 (22.1毫升) 被逐滴加入。該溶液被加熱至 600℃ 達 4小時，之後其形成膠態。該膠態被移出，以水 (1.5公升) 混合且固體被濾除，以水 (3公升) 清洗三次且以異丙醇 (3公升) 清洗兩次，且得到的凝膠在真空爐進行乾燥而產製 81.2公克之標題聚合物。

3. 聚 (烯丙基胺) 氫氯化物之製備

在一 2公升，水一包圍之反應壺中，其裝設 (1) 一頂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(17)

端具有氮氣入口之冷凝管，(2)一溫度計，及(3)一機械式攪拌器，加入濃氫氯酸(360毫升)。該酸使用在反應壺之外圍的冷卻水被冷卻至50℃(水溫度=0℃)。烯丙基胺(328.5毫升，250公克)一邊攪拌一邊被逐滴加入，此時反應溫度被維持在5-10℃。當添加完成時，混合物被移出，置於一3公升之單頸錐形瓶中，且206公克之液體經由旋轉式真空揮發作用於60℃移出。隨後加入水(20毫升)且該液體被裝回該反應壺中。被懸浮於11毫升之水中的偶氮雙(甲咪基丙烷)二氫氯化物(0.5公克)隨後被加入。得到的反應混合物於氮氣環境下一邊攪拌一邊被加熱至50℃達24小時。額外被懸浮於11毫升之水中的偶氮雙(甲咪基丙烷)二氫氯化物(5毫升)隨後加入，之後繼續加熱及攪拌44小時。

此階段結束時，蒸餾水(100毫升)被加入該反應混合物中且該液體混合物以攪拌冷卻之。該混合物隨後移出並置於一2公升之分液漏斗中，之後被逐滴加入一攪拌中的甲醇溶液(4L)，使得固體形成。該固體經由過濾去除，再懸浮於甲醇中(4公升)，進行攪拌1小時，並經由過濾收集。甲醇清洗步驟隨後重複一次且該固體於一真空爐中進行乾燥而得到215.1公克之白色顆粒型式之聚(烯丙基胺)氫氯化物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (14)

4. 與 3-氯-1, 2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) 氫氧化物之製備

在一 5 加侖的容器中加入聚(烯丙基胺) 氫氧化物 (1 公斤)，其根據實施例 3 所敘述的方法進行製備，及水 (4 公升)。該混合物進行攪拌以溶解氫氧化物且 pH 經由加入固體 NaOH (284 公克) 而予以調整。得到的溶液被冷卻至室溫，之後 3-氯-1, 2-環氧丙烷交聯劑於攪拌時 (50 毫升) 被一次加入。得到的混合物被緩緩攪拌，直到形成膠態 (約 35 分鐘)。交聯反應於室溫繼續進行 18 小時，之後聚合物膠被移出且逐部份與總共 10 公升的水加入一混合器中。每部份緩緩混合約 3 分鐘而形成粗顆粒，其隨後進行攪拌 1 小時且經由過濾進行收集。該固體經由懸浮於水中而進行清洗三次 (10 公升，15 公升，20 公升)，攪動懸浮液 1 小時，且每次經由過濾收集固體。得到的固體隨後經由懸浮於異丙醇中 (17 公升) 清洗一次，將混合物攪拌 1 小時，且隨後經由過濾收集固體，之後該固體於一真空爐中在 50°C 進行乾燥 18 小時以產製約 677 公克之被交聯之聚合物，其為一顆粒狀，易碎的，白色固體。

5. 與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺) 氫氧化物之製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (15)

在一 5 加侖之塑膠桶中加入聚 (烯丙基胺) 氫氯化物 (500 公克) ，其根據實施例 3 所敘述的方法進行製備，及水 (2 公升) 。該混合物進行攪拌以溶解氫氯化物且 pH 經由加入固體 NaOH (134.6 公克) 調整至 10。得到的溶液在桶中被冷卻至室溫，之後一邊攪拌一邊一次加入 1,4- 丁二醇二縮水甘油基醚交聯劑 (65 毫升) 。得到的混合物被緩緩攪拌，直到形成膠態 (約 6 分鐘) 。交聯反應於室溫繼續進行 18 小時，之後聚合物膠被移出並於一真空爐 75℃ 進行乾燥 24 小時。乾燥固體隨後被研磨被篩至 - 30 網眼，之後其被懸浮於 6 加侖的水中並攪拌 1 小時。該固體隨後被濾出且清洗過程再進行兩次。得到的固體隨後進行空氣乾燥 48 小時，接著在一真空爐中於 50℃ 進行乾燥 24 小時以產製約 415 公克之白色固體形式之被交聯之聚合物。

6. 與乙二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚 (烯丙基胺) 氫氯化物之製備

在一 100 毫升之燒杯中加入聚 (烯丙基胺) 氫氯化物 (10 公克) ，其根據實施例 3 所敘述的方法進行製備，及水 (40 毫升) 。該混合物進行攪拌以溶解氫氯化物且 pH 經由加入固體 NaOH 而調整至 10。得到的溶液在燒杯中被冷卻至室溫，之後 1,2- 乙二醇二縮水甘油基醚交聯劑 (2.0 毫升) 一邊攪拌一邊一次加入。得到的混合物被緩緩攪拌直到

五、發明說明(1b)

膠態形成(約4分鐘)。交聯反應在室溫繼續進行18小時，之後該聚合物被移出且被混合於500毫升之甲醇中。該固體隨後被濾除且被懸浮於水(500毫升)中。攪拌1小時後，該固體被濾除並重複清洗過程。得到的固體在異丙醇中(400毫升)清洗兩次且隨後於一真空爐中於50℃進行乾燥24小時而產製8.7公克之白色固體形式之被交聯之聚合物。

7. 與二甲基丁二酸鹽進行交聯之聚(烯丙基胺)氫氯化物製備

在一500毫升之圓底錐形瓶中，加入聚(烯丙基胺)氫氯化物(10公克)，其根據實施例3所敘述的方法進行製備，甲醇(100毫升)，及三乙基胺(10毫升)。該混合物進行攪拌並加入二甲基丁二酸鹽交聯劑(1毫升)。該溶液被加熱至迴流狀態且攪拌作用於30分鐘後中斷。18小時後，該溶液被冷卻至室溫，且該固體被濾除並於400毫升之異丙醇中進行混合。該固體隨後被濾除且隨後被懸浮於水(1公升)中。攪拌1小時後，該固體被濾除且清洗過程被重複兩次。該固體隨後在異丙醇中(800毫升)清洗一次並於真空爐中50℃進行乾燥24小時而產製5.9公克之白色固體形式之被交聯之聚合物。

8. 與丙烯醯氯進行交聯之聚(亞乙基亞胺)之製備

五、發明說明(17)

在一5公升之三頸錐形瓶中，其配置一機械式攪拌器，一溫度計，及一額外之漏斗，加入聚(亞乙基亞胺)(510公克之50%水溶液，相當於255公克之無水聚合物)及異丙醇(2.5公升)。丙烯醯氯交聯劑經由一添加漏斗以一35分鐘的期間(50公克)被逐滴加入，斯時維持溫度低於29℃。該溶液隨後一邊攪拌一邊加熱至60℃達18小時，之後該溶液被冷卻且固體立刻被濾出。該固體隨後經由懸浮於水中(2加侖)進行清洗三次，攪拌1小時，並進行過濾以回收固體。接著，該固體經由懸浮於甲醇(2加侖)中清洗一次，攪拌30分鐘，並進行過濾以回收固體。最後，該固體在異丙醇中根據實施例7中的方式進行清洗並於一真空爐中於50℃進行乾燥18小時而產製206公克之被交聯之淺橙色顆粒固體形式之聚合物。

9. 與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)以1-碘辛烷烷基化劑進行烷基化作用

與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)(5公克)，其根據實施例5所敘述的方法進行製備，其被溶解於甲醇(100毫升)中且加入氫氧化鈉(0.2g)。攪拌15分鐘後，加入1-碘辛烷(1.92毫升)且該混合物於60℃進行攪拌20小時。該混合物隨後被冷卻且固體被濾出

五、發明說明 (18)

。接著，該固體經由懸浮於異丙醇（500毫升）中進行清洗，之後其被攪拌1小時且隨後經由過濾收集。清洗步驟隨後使用氯化鈉水溶液（500毫升之1M溶液）重複兩次，以水（500毫升）重複兩次，並以異丙醇（500毫升）重複一次，之後於一真空爐中在50℃進行乾燥24小時以產製4-65公克之烷基化產物。

該步驟使用2.88毫升之1-碘辛烷重複一次以產製4.68公克之烷基化產物。

10. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）以1-碘辛烷烷基化劑進行烷基化作用

與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）（5公克），其根據實施例4所敘述的方法進行製備，依據見述於實施例9中方式進行烷基化作用，除了使用3.84毫升之1-碘辛烷。該步驟產製5.94公克之烷基化產物。

11. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）以1-碘十八烷烷基化劑進行烷基化作用

與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）（10公克），其根據實施例4所敘述的方法進行製備，被懸

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明(19)

浮於甲醇(100毫升)中且加入氫氧化鈉(0.2公克)。攪拌15分鐘以後，加入1-碘十八烷(8.1公克)且該混合物於60℃進行攪拌20小時。該混合物隨後被冷卻且該固體被濾出。接著，該固體經由被懸浮於異丙醇(500毫升)中加以清洗，之後其被攪拌1小時且隨後經由過濾收集。該清洗步驟使用氯化鈉水溶液(500毫升之1M溶液)重複兩次，以水(500毫升)重複兩次，且以異丙醇(500毫升)重複一次，之後於一真空爐中在50℃進行乾燥24小時以產製9.6公克之烷基化產物。

12. 與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)以1-碘十二烷烷基化劑進行烷基化作用

與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)(5公克)，其根據實施例5所敘述的方法進行製備，依據見述於實施例11的步驟進行烷基化作用，除了使用2.47毫升之1-碘十二烷。該步驟產製4.7公克之烷基化產物。

13. 與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)以苄基溴烷基化劑進行烷基化作用

與丁二醇二縮水甘油基醚進行交聯之聚(烯丙基胺)(5公克)，其根據實施例5所敘述的方法進行製備，依據

五、發明說明 (50)

見述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 2.42 毫升之苄基溴。該步驟產製 6.4 公克之烷基化產物。

14. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)以苄基溴烷基化劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) (5公克)，其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備，依據見述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 1.21 毫升之苄基溴。該步驟產製 6.6 公克之烷基化產物。

15. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)以 1-碘癸烷烷基化劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) (20公克)，其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備，依據見述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 7.15 公克之 1-碘癸烷及 2.1 公克之 NaOH。該步驟產製 20.67 公克之烷基化產物。

16. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)以 1-碘丁烷烷基化劑進行烷基化作用

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (>/)

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(20公克)，其根據實施例4所敘述的方法進行製備，依據
見述於實施例11的步驟進行烷基化作用，除了使用22.03
公克之1-碘癸烷及8.0公克之NaOH。該步驟產製24.0
公克之烷基化產物。

該步驟使用29.44公克及14.72公克之1-碘丁烷進行
以分別產製17.0公克及21.0公克之烷基化產物。

17. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基
胺)以1-碘十四烷烷基化劑進行烷基化作用

與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(5公克)，其根據實施例4所敘述的方法進行製備，依據
見述於實施例11的步驟進行烷基化作用，除了使用2.1毫
升之1-碘十四烷。該步驟產製5.2公克之烷基化產物。

該步驟使用6.4毫升之1-碘十四烷進行以產製7.15
公克之烷基化產物。

18. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基
胺)以1-碘辛烷烷基化劑進行烷基化作用

五、發明說明 ()

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(5公克)，其根據實施例 8 所敘述的方法進行製備，依據
見述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 1.92 毫
升之 1-碘辛烷。該步驟產製 5.0 公克之烷基化產物。

19. 二伸乙基三胺及 3-氯-1,2-環氧丙烷之共聚合物
物以 1-碘辛烷烷基化劑進行烷基化作用

二伸乙基三胺及 3-氯-1,2-環氧丙烷之共聚合物 (10公克)
依據見述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 1.92 毫
升之 1-碘辛烷。該步驟產製 5.3 公克之烷基化產物。

20. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基
胺)以 1-碘十二烷及縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物烷基
化劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(20公克)，其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備依據見
述於實施例 11 的步驟進行烷基化作用，除了使用 23.66 公
克之 1-碘十二烷，6.4 公克之氫氧化鈉，及 500 毫升之甲
醇。24 公克之烷基化產物隨後與 50 公克之 90% 在甲醇 (1 L
) 中之縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物進行反應。該混合

五、發明說明 (23)

物於迴流狀態進行攪拌 24 小時，之後其被冷卻至室溫且連續以水（三次，每次使用 2.5 公升）加以清洗。真空乾燥提供 22.4 公克之二烷基化產物。二烷基化產物以類似的方式加以製造，其中以 1-碘癸烷及 1-碘十八烷分別取代 1-碘十二烷，接著以縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物進行烷基化作用。

21. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）以縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物烷基化劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）（5 公克），其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備，與 11.63 公克之 90% 在甲醇（100 毫升）中之縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物（1 莫耳當量）進行反應。該混合物在 60℃ 進行攪拌 20 小時，之後其被冷卻至室溫並連續以水（三次，每次使用 400 毫升）及異丙醇（一次，使用 400 毫升）加以清洗。真空乾燥提供 6.93 公克之烷基化產物。

烷基化產物以類似的方式使用 50%，200%，及 300% 之 90% 之縮水甘油基丙基三甲基銨氯化物加以製備。

22. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

線

五、發明說明 (4)

胺) 以 (10-溴癸基) 三甲基銨溴化物烷基化劑進行烷基化作用

第一步為 (10-溴癸基) 三甲基銨溴化物如下的製備

1. 10-二溴癸烷 (200公克) 被溶解於在一5公升之三頸圓底錐形瓶內之甲醇 (3公升) 中, 該錐形瓶配置一冷凝器 (-5℃)。在該混合物中加入水性三甲基胺 (176毫升之24%水溶液, w/w)。該混合物於室溫進行攪拌4小時, 之後繼續被加熱至迴流狀態18小時。在加熱階段結束後, 該錐形瓶被冷卻至50℃且該溶劑於真空下被移除而留下固體。加入丙酮 (300毫升) 且該混合物於40℃進行攪拌1小時。固體被濾出, 再懸浮於額外部份之丙酮中 (1公升), 且進行攪拌90分鐘。

在攪拌階段結束時, 固體進行過濾並被丟棄, 且丙酮分液被混合並於真空下進行揮發至乾燥。加入己烷 (約1.5公升) 且該混合物隨後攪拌1小時, 之後固體被濾除且隨後在過濾漏斗以新鮮己烷加以清洗。得到的固體於40℃被溶解於異丙醇 (75毫升) 中。加入乙酸乙酯 (1500毫升) 且將溫度升高至約50℃以完全溶解固體物質。該錐形瓶以布包裹並置於冰箱中24小時, 導致固體結晶形成。結晶被

五、發明說明 (5)

濾除，在冷乙酸乙酯中清洗，並於真空爐中於 75℃ 進行乾燥而產製 100.9 公克之白色結晶形式之 (10-溴癸基) 三甲基銨溴化物。

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) (10公克)，其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備，被懸浮於甲醇中 (300 毫升)。加入氫氧化鈉 (3.3 公克) 且攪拌該混合物直到其被溶解。加入 (10-溴癸基) 三甲基銨溴化物 (20.7 公克) 且該混合物在迴流狀態下進行攪拌 20 小時。該混合物隨後被冷卻至室溫並連續以甲醇 (兩次，每次使用 1 公升)，氯化鈉 (兩次，每次使用 1 L 之 1M 溶液)，水 (三次，每次使用 1 公升)，及異丙醇 (一次，使用 1 公升)。真空乾燥產製 14.3 公克之烷基化產物。

23. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) 以 (10-溴癸基) 三甲基銨溴化物及 1,10-二溴癸烷烷基化劑進行烷基化作用

1,10-二溴癸烷 (200 公克) 被溶解於在 5 公升之三頸圓底錐形瓶內之甲醇 (3 公升) 中，該錐形瓶配置一冷凝器 (-5℃)。在該混合物中加入水性三甲基胺 (220 毫升之 24% 水溶液，w/w)。該混合物於室溫進行攪拌 4 小時，之後繼續被加熱至迴流狀態 24 小時。該錐形瓶隨後被冷

五、發明說明 (56)

卻至室溫且被發現含有 3350 毫升之澄清液體。

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(30公克)，其根據實施例4所敘述的方法進行製備，被懸
浮於該澄清溶液中(2L)且進行攪拌10分鐘。加入氫氧化
鈉(20公克)且攪拌該混合物直到其被溶解。接著，該混
合物在迴流狀態下進行攪拌24小時。該混合物隨後被冷卻
至室溫並過濾出固體。該固體隨即連續以甲醇(一次，每
次使用10公升)，氯化鈉(兩次，每次使用10公升之1M溶
液)，水(三次，每次使用10公升)，及異丙醇(一次，
使用5公升)。真空乾燥產製35.3公克之二烷基化產物。

24. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基
胺)以(10-溴癸基)三甲基銨溴化物及1-溴癸烷烷基化
劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(10公克)，其根據實施例4所敘述的方法進行製備，被懸
浮於甲醇中(300毫升)。加入氫氧化鈉(4.99公克)且
攪拌該混合物直到其被溶解。加入(10-溴癸基)三甲基
銨溴化物(20.7公克)，根據實施例22所敘述的方式進行
製備，及1-溴癸烷且該混合物在迴流狀態下進行攪拌20小
時。該混合物隨後被冷卻至室溫並連續以甲醇(兩次，每

五、發明說明 (27)

次使用 1 公升)，氫化鈉（兩次，每次使用 1 公升之 1M 溶液），水（三次，每次使用 1 公升），及異丙醇（一次，使用 1 公升）。真空乾燥產製 10.8 公克之二烷基化產物。

二烷基化產物亦可以類似的方式使用相異的 1-溴癸烷份量製備如下：(a) 3.19 公克之 1-溴癸烷及 4.14 公克之氫氧化鈉而產製 11.8 公克之二烷基化產物；(b) 38.4 公克之 1-溴癸烷及 6.96 公克之氫氧化鈉而產製 19.1 公克之二烷基化產物。

二烷基化產物亦可以類似的方式使用下列烷基化劑的組合進行製備：1-溴癸烷及（4-溴丁基）三甲基銨溴化物；1-溴癸烷及（6-溴己基）三甲基銨溴化物；1-溴癸烷及（8-溴辛基）三甲基銨溴化物；1-溴癸烷及（2-溴乙基）三甲基銨溴化物；1-溴癸烷及（3-溴丙基）三甲基銨溴化物，1-溴己烷及（6-溴己基）三甲基銨溴化物；1-溴十二烷及（12-溴十二烷基）三甲基銨溴化物；及 1-溴辛烷及（6-溴己基）三甲基銨溴化物。

25. 與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）以 11-溴-1-十一烷醇烷基化劑進行烷基化作用

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚（烯丙基胺）

五、發明說明 (28)

(5.35公克)，其根據實施例4所敘述的方法進行製備，被懸浮於甲醇中(100毫升)。加入氫氧化鈉(1.10公克)且攪拌該混合物直到其被溶解。加入11-溴-1-十一烷醇(5.0公克)且該混合物在迴流狀態下進行攪拌20小時。該混合物隨後被冷卻至室溫並連續以甲醇(一次，每次使用3公升)，氯化鈉(兩次，每次使用500毫升之1M溶液)及水(三次，每次使用1公升)。真空乾燥產製6.47公克之烷基化產物。

該反應亦可使用1.05公克之氫氧化鈉及10公克之溴-1-十一烷醇而產製8.86公克之烷基化產物。

26. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)以N-(2,3-環氧丙烷)丁醯胺烷基化劑進行烷基化作用

第一個步驟為N-烯丙基丁醯胺如下列的製備。

於1公升之四氫呋喃中的丁醯基氯(194.7公克, 1.83莫耳)被加入三頸圓底錐形瓶中，該錐形瓶半配置一溫度計，攪拌棒，及滴液漏斗。錐形瓶之內含物隨後在冰浴中一邊被攪拌一邊被冷卻至15℃。在50毫升之四氫呋喃中的烯丙基胺(208.7公克, 3.65莫耳)隨後經由滴液漏斗

五、發明說明 (29)

被緩緩加入，同時維持攪拌。整個加入過程中，溫度被維持在 15°C。加入完成後，繼續進行攪拌 15 分鐘，之後該固體烯丙基胺氯化物沉澱被濾除。濾液於真空中濃縮而產製 236.4 公克之無色黏稠液體形式之 N-烯丙基丁醯胺。

N-烯丙基丁醯胺 (12.7 公克, 0.1 莫耳) 被放置於一 1 公升之圓底錐形瓶中，其配置一攪拌棒及空氣冷凝器。亞甲基氯 (200 毫升) 被加入錐形瓶，接著 3-氯過氧苯甲酸 (50-60% 強度, 200 公克) 以 30 分鐘的時間分成 5 份加入，使反應進行。16 小時後，TLC 分析 (使用在二氯甲烷中 5% 甲醇) 顯示產物完全形成。該反應混合物隨後被冷卻及過濾以去除固體苯甲酸沉澱。濾液以飽和的亞硫酸鈉溶液 (兩次, 每次使用 100 毫升) 進行清洗及隨後以飽和的碳酸氫鈉溶液 (兩次, 每次使用 100 毫升) 進行清洗。二氯甲烷層隨後以無水硫酸鈉進行乾燥並於真空下進行濃縮以產製淺黃色黏稠液體形式之 10.0 公克 N-(2,3-環氧丙烷) 丁醯胺。

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺) (10 公克, 經 -80 篩選), 其根據實施例 4 所敘述的方法進行製備, 及甲醇 (250 毫升) 被加入一 1 公升之圓底錐形瓶中, 接著加入 N-(2,3-環氧丙烷) 丁醯胺 (0.97 公克, 0.0067 莫耳, 5 mol%) 且隨後加入氫氧化鈉小丸 (0.

五、發明說明(30)

55公克，0.01375莫耳)。該混合物於室溫下進行攪拌一整夜。16小時後，反應混合物進行過濾該該固體連續以甲醇(三次，每次使用300毫升)，水(兩次，每次使用300毫升)，及異丙醇(三次，每次使用300毫升)進行清洗。於54℃真空乾燥一整夜產製淺黃色粉末形式之9.0公克之烷基化產物。

基於10mol%，20mol%，及30mol%之N-(2,3-環氧丙烷)丁醯胺之烷基化產物以相似的方法進行製備，除了(a)在10mol%的情形下，使用1.93公克(0.013莫耳)之N-(2,3-環氧丙烷)丁醯胺及1.1公克(0.0275莫耳)之氫氧化鈉小丸以產製8.3公克之烷基化產物，(b)在20mol%的情形下，使用3.86公克(0.026莫耳)之N-(2,3-環氧丙烷)丁醯胺及2.1公克(0.053莫耳)之氫氧化鈉小丸以產製8.2公克之烷基化產物，且(c)在30mol%的情形下，使用5.72公克(0.04莫耳)之N-(2,3-環氧丙烷)丁醯胺及2.1公克(0.053莫耳)之氫氧化鈉小丸以產製8.32公克之烷基化產物。

27. 與3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)以N-(2,3-環氧丙烷)己醯胺烷基化劑進行烷基化作用

五、發明說明 (3/)

第一個步驟為 N-烯丙基己醯胺如下列的製備。

於 1 公升之四氫呋喃中的己醯基氯 (33 公克, 0.25 莫耳) 被加入三頸圓底錐形瓶中, 該錐形瓶半配置一溫度計, 攪拌棒, 及滴液漏斗。錐形瓶之內含物隨後在冰浴中一邊被攪拌一邊被冷卻至 15°C。在 50 毫升之四氫呋喃中的烯丙基胺 (208.7 公克, 3.65 莫耳) 隨後經由滴液漏斗被緩緩加入, 同時維持攪拌。整個加入過程中, 溫度被維持在 15°C。加入完成後, 繼續進行攪拌 15 分鐘, 之後該烯丙基胺氯化物固體沉澱被濾除。濾液於真空中濃縮而產製 37 公克之無色黏稠液體形式之 N-烯丙基己醯胺。

N-烯丙基己醯胺 (16 公克, 0.1 莫耳) 被放置於一 1 公升之圓底錐形瓶中, 其配置一攪拌棒及空氣冷凝器。亞甲基氯 (200 毫升) 被加入錐形瓶, 接著 3-氯過氧苯甲酸 (50-60% 強度, 200 公克) 以 30 分鐘的時間分成 5 份加入, 使反應進行。16 小時後, TLC 分析 (使用在二氯甲烷中 5% 甲醇) 顯示產物完全形成。該反應混合物隨後被冷卻及過濾以去除固體苯甲酸沉澱。濾液以飽和的亞硫酸鈉溶液 (兩次, 每次使用 100 毫升) 進行清洗及隨後以飽和的碳酸氫鈉溶液 (兩次, 每次使用 100 毫升) 進行清洗。二氯甲烷層隨後以無水硫酸鈉進行乾燥並於真空下進行濃縮以產製淺黃色黏稠液體形式之 14.25 公克 N-(2,3-環氧丙烷)

五、發明說明 (續)

己醯胺。

與 3-氯-1,2-環氧丙烷進行交聯之聚(烯丙基胺)
(10公克, 經-80篩選), 其根據實施例4所敘述的方法進行製備, 及甲醇(250毫升)被加入一1公升之圓底錐形瓶中, 接著加入N-(2,3-環氧丙烷)己醯胺(0.97公克, 0.0067莫耳, 5mol%)且隨後加入氫氧化鈉小丸(0.55公克, 0.01375莫耳)。該混合物於室溫下進行攪拌一整夜。16小時後, 反應混合物進行過濾該該固體連續以甲醇(三次, 每次使用300毫升), 水(兩次, 每次使用300毫升), 及異丙醇(三次, 每次使用300毫升)進行清洗。於54℃真空乾燥一整夜產製淺黃色粉末形式之9.59公克之烷基化產物。

基於30mol%之N-(2,3-環氧丙烷)己醯胺之烷基化產物以相似的方法進行製備, 除了使用6.84公克(0.04莫耳)之N-(2,3-環氧丙烷)己醯胺以產製9.83公克之烷基化產物。

聚合物的試驗

A. 人工小腸液的製備

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明 (續)

碳酸鈉 (1.27公克) 及氯化鈉 (1.87公克) 被溶解於400毫升之蒸餾水中。在此溶液中加入 gluco膽酸 (1.95公克, 4.0mmol) 或 glycocheno去氧膽酸 (1.89公克, 4.0mmol) 以製成 10 mM 溶液。該溶液之 pH 以乙酸調整至。這些溶液用於試驗不同的聚合物。聚合物的試驗如下。

在一 14 毫升離心管中加入 10 毫克之聚合物及 10 毫升之膽鹽溶液，其係自 10 mM 貯存溶液 (如前述進行製備) 製備成濃度範圍 0.1 - 10 mM，及適量之沒有膽鹽的緩衝溶液。該混合物在維持 37°C 的水浴中進行攪拌 3 小時。該混合物隨後進行過濾。濾液對 3- 羥基類固醇的總量使用 3 α - 羥基類固醇去氫酶如下述進行酵素性分析。

膽鹽總量之酵素試驗

製備四種貯存性溶液。

溶液 1. Tris-HCl 緩衝液，含有 0.133 M Tris, 0.666 mM EDTA, pH 9.5。

溶液 2. 胍水合物溶液，含有 1M 胍水合物，pH 9.5。

溶液 3. NAD⁺ 溶液，含有 7mM NAD⁺，pH 7.0。

五、發明說明 (24)

溶液 4 · HSD 溶液，在 Tris-HCl 緩衝液 (0.03 M Tris, 1 mM EDTA) 中含有 2 單位 / 毫升，pH 7.2。

在 3 毫升小罐中加入 1.5 毫升之溶液 1, 1.0 毫升之溶液 2, 0.3 毫升之溶液 3, 0.1 毫升之溶液 4 及 0.1 毫升之來自述聚合物試驗之上清液 / 濾液。該溶液被置入一 UV-VIS 光譜分析儀並在 340 微毫米測量 NADH 的吸光值 (O.D.)。膽鹽濃度自校正曲線決定，該校正曲線得自上述人工小腸液的不同稀釋程度。

前述所有的聚合物以上述方式進行試驗且均有效地自人工小腸液中去除膽鹽。

使用

本發明之聚合物可以口服方式將劑量約 1 毫克 / 公斤 / 天至約 10 公克 / 公斤 / 天施用至並人；特殊劑量將視個別並人而定 (例如，病人體重及所要求之膽鹽去除量)。聚合物可以水合物的方式或去水的方式施用，且若有需要增加並人的接受程度，可添加香料；額外之成分，如人工色素也可以同時增加。

五、發明說明 (25)

合適施用的型式之實施例包括藥片，錠劑，膠囊及粉末（供灑在食物上）。藥片，錠劑，膠囊及粉末可以加以包覆，該包覆物質能夠包護組成物一段時間而免於受到病人胃中胃酸的破壞，這一段時間使得組成物可以不被分解地進入小腸。該聚合物可以單獨施用或與一醫藥上可接受的載劑物質共同施用，例如，碳酸鎂，乳糖，或一磷脂，其使得聚合物可以形成微粒（micelle）。

其他的具體事實在下列申請專利範圍中。

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

裝

訂

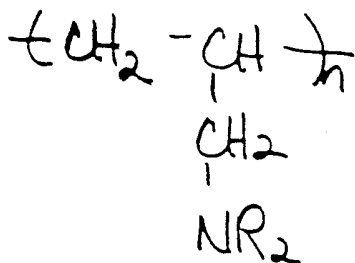
線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

自病人移去膽鹽的烷基化組成物

一種自病人移去膽鹽的組成物，其包括一治療上有效份量之來自下列反應物之反應產物：

(a) 一種或多種高度被交聯之聚合物，其特徵在於一重複性單元，其係選自基本上包含：



(1)

英文發明摘要(發明之名稱:)

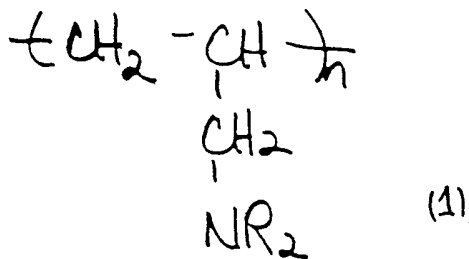
Alkylated Composition

FOR REMOVING BILE SALTS FROM A PATIENT

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

A ^{composition} for removing bile salts from a patient that comprises a therapeutically effective amount of the reaction product of:

(a) one or more highly crosslinked polymers characterized by a repeat unit selected from the group consisting essentially of:



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

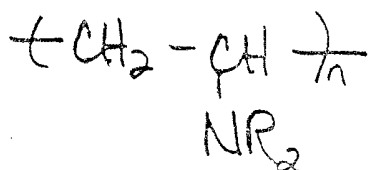
裝

訂

線

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

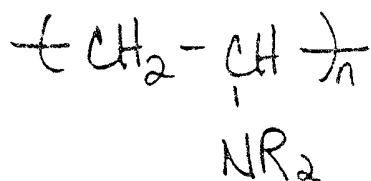


(2)

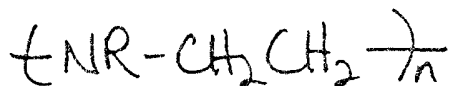


(3)

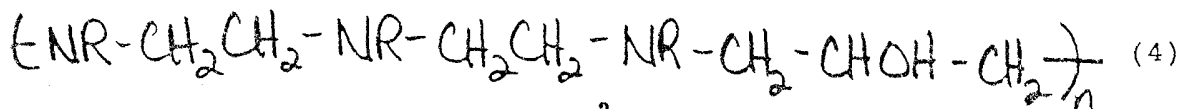
英文發明摘要 (發明之名稱:)



(2)



(3)



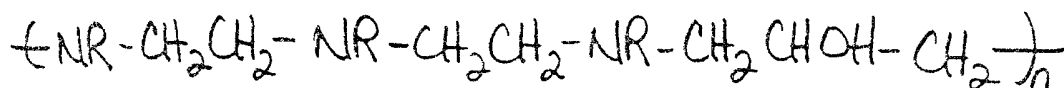
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)



(4)

英文發明摘要 (發明之名稱:)

and salts and copolymers thereof, where n is an integer and each R, independently, is H or a C₁-C₈ alkyl group; and

(b) at least one alkylating agent. The reaction product is characterized in that: (i) at least some of the nitrogen atoms in the repeat units are unreacted with the alkylating agent; (ii) less than 10 mol% of the nitrogen atoms in the repeat units that react with the alkylating agent form quaternary ammonium units; and (iii) the reaction product is non-toxic and stable once ingested.

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱：)

及其鹽類及共聚合物之一群組，其中 n 為一整數且每個 R ，獨立地，為 H 或 $-C_1 - C_8$ 烷基；及

(b) 至少一種烷基化劑。反應產物特徵為：

(i) 至少一些在重複性單元中的氮原子未與烷基化劑發生反應；

(ii) 重複性單元中低於 $10\text{mol}\%$ 之氮原子與烷基化劑發生反應而產生四級銨單元；及

(iii) 當攝取後該反應產物為非毒性的且穩定的。

英文發明摘要(發明之名稱：)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

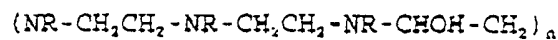
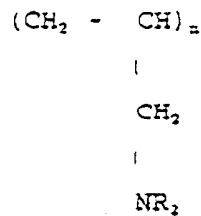
訂

線

六、申請專利範圍

1. 一種組成物，其包括來自下列反應物之反應產物：

(a) 一種或多種高度被交聯之聚合物，其特徵在於一重複性單元，其係選自基本上包含下列之群組：



及其鹽類及共聚物，其中 n 為一正整數且每個 R，獨立地，為 H 或一 C₁ - C₈ 烷基；及

(b) 至少一種烷基化劑，反應產物特徵為：

(i) 至少一些在重複性單元中的氮原子未與烷基化劑發生反應；

(ii) 重複性單元中低於 10 mol% 之氮原子與烷基化劑發生反應而產生四級銨單元。

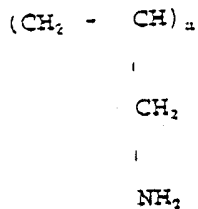
六、申請專利範圍

2. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物經由一多功能之交聯劑進行交聯，該交聯劑呈現的份量，基於單體及交聯劑之總重，為自約1-25%重量百分比。

3. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該交聯劑呈現的份量，基於單體及交聯劑之總重，為自約2.5-20%重量百分比。

4. 如申請專利範圍第2項之組成物，其中該交聯劑包括3-氯-1,2-環氧丙烷。

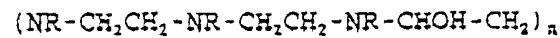
5. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物的特徵在於一具有下式之重複性單元



六、申請專利範圍

或其鹽或共聚合物。

6. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物的特徵在於一具有下式之重複性單元



或其鹽或共聚合物。

7. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該烷基化劑具有RX，其中R包括一C₁ - C₂。烷基，C₁ - C₂。經基烷基，C₁ - C₂。芳烷基，C₁ - C₂。烷基銨，或C₁ - C₂。烷基胺基團且X包括一種或多種電子親和性離去基團。

8. 如申請專利範圍第7項之組成物，其中X包括一鹵化

六、申請專利範圍

物，環氧基，甲苯磺酸鹽，或甲磺酸鹽基團。

9. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 烷基鹵化物。

10. 如申請專利範圍第9項之組成物，其中該烷基鹵化物係 $C_4 - C_{18}$ 烷基鹵化物。

11. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 二鹵烷。

12. 如申請專利範圍第11項之組成物，其中該二鹵烷包括一 1, 10-二鹵癸烷。

13. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括 $C_1 - C_2$ 羥烷基鹵化物。

14. 如申請專利範圍第13項之組成物，其中該羥烷基鹵化物包括一 11-鹵-1-十一烷醇。

15. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 芳烷基鹵化物。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍

16. 如申請專利範圍第15項之組成物，其中該芳烷基鹵化物包括一苄基鹵化物。

17. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 烷基鹵化物銨鹽。

18. 如申請專利範圍第17項之組成物，其中該烷基鹵化物銨鹽係 $C_4 - C_{12}$ 鹵烷基三甲基銨鹽。

19. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 烷基環氧銨鹽。

20. 如申請專利範圍第19項之組成物，其中該烷基環氧銨鹽包括一（縮水甘油基丙基）三甲基銨鹽。

21. 如申請專利範圍第8項之組成物，其中該烷基化劑包括一 $C_1 - C_2$ 環氧烷基醯胺。

22. 如申請專利範圍第21項之組成物，其中該環氧烷基醯胺係選自基本上包括 $N - (2, 3 - \text{環氧丙烷})$ 丁醯胺， $N - (2, 3 - \text{環氧丙烷})$ 己醯胺，及其組合之一群組。

23. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物與

（請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁）

訂
線

六、申請專利範圍

至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑具有式RX，其中R包括一C₁ - C₂。烷基且X包括一種或多種電子親和性離去基團，且另一種烷基化劑具有式R'X，其中R'包括一C₁ - C₂。烷基銨且X包括一種或多種電子親和性離去基團。

24. 如申請專利範圍第23項之組成物，其中一種烷基化劑包括一烷基鹵化物且另一種烷基化劑包括一烷基鹵化物銨鹽。

25. 如申請專利範圍第24項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₄ - C₂。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₄ - C₁₈ 烷基鹵化物銨鹽。

26. 如申請專利範圍第25項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₁。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₆。烷基鹵化物銨鹽。

27. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑具有式RX，其中R包括一C₁ - C₂。烷基且X包括一種或多種電子親和性離去基團，且另一種該烷基化劑具有式R'X，其中R'包括一C₁ - C₂。羥基烷基且X包括一種或多種電子親和

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

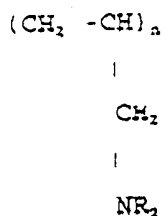
性離去基團。

28. 如申請專利範圍第27項之組成物，其中一種烷基化劑包括一烷基鹵化物且另一種烷基化劑包括一羥基烷基鹵化物。

29. 如申請專利範圍第1項之組成物，其中該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑包括一C₁-C₂。二鹵烷且另一種該烷基化劑包括一C₁-C₂。烷基銨鹽。

30. 一種自病人移除膽鹽之組成物，其包括來自下列反應物之治療上有效份量的反應產物：

(a) 一種或多種被交聯之聚合物，其特徵在於一重複性單元，其係選自基本上包含：



六、申請專利範圍

及其鹽類及共聚物，其中 n 為一正整數且每個 R ，獨立地，為 H 或 $-C_1 - C_8$ 烷基；及

(b) 至少一種烷基化劑。反應產物特徵為：

(i) 至少一些在重複性單元中的氮原子未與烷基化劑發生反應；且

(ii) 重複性單元中低於 $10\text{mol}\%$ 之氮原子與烷基化劑發生反應而產生四級銨單元。

31. 如申請專利範圍第 30 項之組成物，其中該聚合物經由一多功能之交聯劑進行交聯，該交聯劑呈現的份量，基於單體及交聯劑之總重，為自約 $1 - 25\%$ 重量百分比。

32. 如申請專利範圍第 31 項之組成物，其中該交聯劑呈現的份量，基於單體及交聯劑之總重，為自約 $2.5 - 20\%$ 重量百分比。

33. 如申請專利範圍第 31 項之組成物，其中該交聯劑包括 3-氯-1,2-環氧丙烷。

34. 如申請專利範圍第 30 項之組成物，其中該聚合物

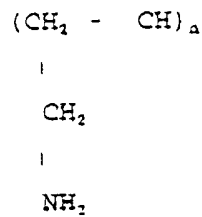
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

六、申請專利範圍

的特徵在於一具有下式之重複性單元



或其鹽或共聚合物。

35. 如申請專利範圍第30項之組成物，其中該烷基化劑具有RX，其中R包括—C₁—C₂。烷基，C₁—C₂。羥基烷基，C₁—C₂。芳烷基，C₁—C₂。烷基銨，或C₁—C₂。烷基胺基團且X包括一種或多種電子親和性離去基團。

36. 如申請專利範圍第35項之組成物，其中X包括一鹵化物，環氧基，甲苯磺酸鹽，或甲磺酸鹽基團。

37. 如申請專利範圍第30項之組成物，其中該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑具有式

六、申請專利範圍

RX，其中R包括一C₁ - C₂。烷基且X包括一種或多種電子親和性離去基團，且另一種烷基化劑具有式R' X，其中R'包括一C₁ - C₂。烷基銨且X包括一種或多種電子親和性離去基團。

38. 如申請專利範圍第37項之組成物，其中一種烷基化劑包括一烷基鹵化物且另一種烷基化劑包括一烷基鹵化物銨鹽。

39. 如申請專利範圍第38項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₄ - C₂。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₄ - C₁₈ 烷基鹵化物銨鹽。

40. 如申請專利範圍第39項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₁。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₆。烷基鹵化物銨鹽。

41. 如申請專利範圍第30項之組成物，其中該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑具有式RX，其中R包括一C₁ - C₂。烷基且X包括一種或多種電子親和性離去基團，且另一種該烷基化劑具有式R' X，其中R'包括一C₁ - C₂。羥基烷基且X包括一種或多種電子親和性離去基團。

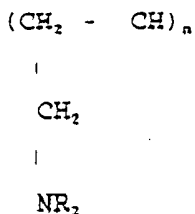
六、申請專利範圍

42. 如申請專利範圍第41項之組成物，其中一種烷基化劑包括一烷基鹵化物且另一種烷基化劑包括一羥基烷基鹵化物。

43. 如申請專利範圍第30項之組成物，其中該聚合物與至少兩種烷基化劑進行反應，其中一種烷基化劑包括一 C₁ - C₂ 二鹵烷且另一種該烷基化劑包括一 C₁ - C₂ 烷基銨鹽。

44. 一種用於自病人移除膽鹽組成物，其包括來自下列反應物的治療上有效量之反應產物：

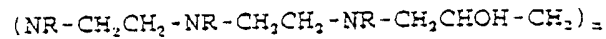
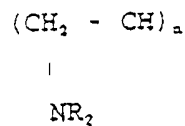
(a) 一種或多種高度被交聯之聚合物，其特徵在於一重複性單元，其係選自基本上包含：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線

六、申請專利範圍



及其鹽類及共聚物之一群組，其中 n 為一整數且每個 R ，獨立地，為 H 或 $C_1 - C_8$ 烷基；及

(b) 至少一種具式 RX 之烷基化劑，其中 R 為 $C_1 - C_2$ 烷基胺基且 X 包括一個或多個親電子離去基團。反應產物特徵為：

六、申請專利範圍

(i) 至少一些在重複性單元中的氮原子未與烷基化劑發生反應；

(ii) 重複性單元中低於10mol%之氮原子與烷基化劑發生反應而產生四級銨單元。

45. 如申請專利範圍第44項之組成物，其中該聚合物與具式R'X之第二烷基化劑反應，其中R'為C₁ - C₂。烷基且X為一或多個電子親和性離去基團。

46. 如申請專利範圍第45項之組成物，其中一種烷基化劑包括一烷基鹵化物且另一種烷基化劑包括一烷基鹵化物銨鹽。

47. 如申請專利範圍第46項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₄ - C₂。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₄ - C₁₈ 烷基鹵化物銨鹽。

48. 如申請專利範圍第47項之組成物，其中該烷基鹵化物為C₁。烷基鹵化物且該烷基鹵化物銨鹽為C₆。烷基鹵化物銨鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂
線