

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成29年7月13日(2017.7.13)

【公表番号】特表2016-520652(P2016-520652A)

【公表日】平成28年7月14日(2016.7.14)

【年通号数】公開・登録公報2016-042

【出願番号】特願2016-518006(P2016-518006)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/785 (2006.01)

A 6 1 P 7/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 K 9/20 (2006.01)

A 6 1 K 9/48 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/785

A 6 1 P 7/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 K 9/20

A 6 1 K 9/48

【手続補正書】

【提出日】平成29年6月1日(2017.6.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

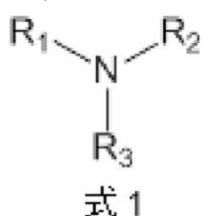
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式1

【化1】



〔式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。〕

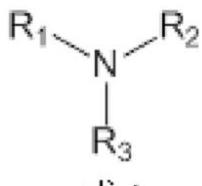
に対応するアミン残基を含むプロトン結合性架橋アミンポリマーを含む医薬組成物であり

、ここで、架橋アミンポリマーが(i)pH1.2で35mM NaClおよび63mM HC1を含み、37°の水性人工胃液緩衝液(“SGF”)で少なくとも5mmol/gの平衡プロトン結合能および少なくとも5mmol/gの塩化物イオン結合能および(ii)脱イオン水中約2またはそれ未満の平衡膨潤比を有する、医薬組成物。

【請求項2】

式1

【化2】



[式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビル置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。]

に対応するアミン残基を含むプロトン結合性架橋アミンポリマーを含む、医薬組成物であり、ここで、架橋アミンポリマーは脱イオン水中約5またはそれ未満の平衡膨潤比を有し、架橋アミンポリマーは干渉イオン緩衝液中、37で塩化物イオン対干渉イオンのそれぞれ少なくとも0.35:1のモル比で結合し、ここで(i)干渉イオンはリン酸イオンであり、干渉イオン緩衝液はpH5.5の36mM塩化物および20mMリン酸の緩衝液であるかまたは(ii)干渉イオンがリン酸、クエン酸およびタウロコール酸イオン(複合量)であり、干渉イオン緩衝液が36mM塩化物、7mMリン酸、1.5mMクエン酸および5mMタウロコール酸を含む、pH6.2の緩衝液である、医薬組成物。

【請求項3】

架橋アミンポリマーがpH1.2および37で35mMNaClおよび63mMHClを含む水性人工胃液緩衝液("SGF")中、少なくとも7.5mmol/gの平衡塩化物結合能を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

架橋アミンポリマーがpH1.2および37で35mMNaClおよび63mMHClを含む水性人工胃液緩衝液("SGF")中、少なくとも10mmol/gの平衡塩化物結合能を有する、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項5】

架橋アミンポリマーが干渉イオン緩衝液中の干渉アニオン類のいずれか一つよりも塩化物により結合し、干渉イオンがリン酸、クエン酸およびタウロコール酸イオンおよび干渉イオン緩衝液が36mM塩化物、7mMリン酸、1.5mMクエン酸および5mMタウロコール酸を含む、pH6.2の緩衝液である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

架橋アミンポリマーが脱イオン水中約2またはそれ未満の平衡膨潤比を有する、請求項2に記載の医薬組成物。

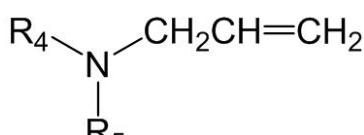
【請求項7】

R₁、R₂およびR₃が独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族であるが、しかしながら、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個は水素以外である、請求項1~6のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項8】

架橋アミンポリマーが式1a

【化3】



式1a

[式中、R₄およびR₅は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルである。]

に対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーを式1aのラジカル重合により製造する、請求項1~7のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 9】

R_4 および R_5 が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリル、ビニル、アリール、アミノアルキル、アルカノール、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、ヘテロアリールまたはヘテロ環である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

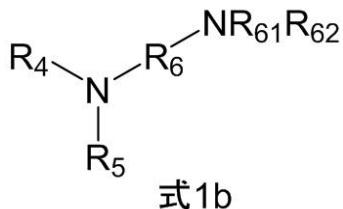
【請求項 10】

R_4 および R_5 は独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

架橋アミンポリマーが式 1 b に対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーを式 1 b

【化 4】



[式中、 R_4 および R_5 は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり、 R_6 は脂肪族であり、 R_{61} および R_{62} は独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族である。]

に対応するアミンと多官能性クロスリンクカーの置換重合により製造する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

R_4 および R_5 が独立して水素、飽和炭化水素、不飽和脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルまたは不飽和ヘテロ脂肪族、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

R_4 および R_5 が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリル、ビニル、アリール、アミノアルキル、アルカノール、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、ヘテロアリールまたはヘテロ環である、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

R_4 および R_5 が独立して水素、アリルまたはアミノアルキルである、請求項 11 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

架橋アミンポリマーを、(1)少なくとも 1 個がアミン基を含む多官能性反応材の置換重合、(2)少なくとも 1 個のアミン基または窒素含有基を含むモノマーのラジカル重合または(3)アミン含有中間体と、所望によりアミン基を含んでよい架橋剤の架橋により製造する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 16】

架橋アミンポリマーが架橋ホモポリマーまたは架橋コポリマーである、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

架橋アミンポリマーが、同一のまたは多様な長さの反復リンクマー単位で離された遊離アミン基を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

架橋アミンポリマーをアミン含有モノマーと架橋剤の置換重合反応による重合により製造する、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

アミン含有モノマーが置換重合反応に参加するための少なくとも 2 個の反応性アミン基を有する直鎖状アミンである、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

アミン含有モノマーが 1, 3 - ビス[ビス(2 - アミノエチル)アミノ]プロパン、3 - アミノ - 1 - {[2 - (ビス{2 - [ビス(3 - アミノプロピル)アミノ]エチル}アミノ)エチル](3 - アミノプロピル)アミノ}プロパン、2 - [ビス(2 - アミノエチル)アミノ]エタナミン、トリス(3 - アミノプロピル)アミン、1, 4 - ビス[ビス(3 - アミノプロピル)アミノ]ブタン、1, 2 - エタンジアミン、2 - アミノ - 1 - (2 - アミノエチルアミノ)エタン、1, 2 - ビス(2 - アミノエチルアミノ)エタン、1, 3 - プロパンジアミン、3, 3' - ジアミノジプロピルアミン、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン、2 - メチル - 1, 3 - プロパンジアミン、N, N' - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン、N - メチル - 1, 3 - ジアミノプロパン、3, 3' - ジアミノ - N - メチルジプロピルアミン、1, 3 - ジアミノペンタン、1, 2 - ジアミノ - 2 - メチルプロパン、2 - メチル - 1, 5 - ジアミノペンタン、1, 2 - ジアミノプロパン、1, 10 - ジアミノデカン、1, 8 - ジアミノオクタン、1, 9 - ジアミノオクタン、1, 7 - ジアミノヘプタン、1, 6 - ジアミノヘキサン、1, 5 - ジアミノペンタン、3 - プロモプロピルアミンヒドロプロマイド、N, 2 - ジメチル - 1, 3 - プロパンジアミン、N - イソプロピル - 1, 3 - ジアミノプロパン、N, N' - ビス(2 - アミノエチル) - 1, 3 - プロパンジアミン、N, N' - ビス(3 - アミノプロピル)エチレンジアミン、N, N' - ビス(3 - アミノプロピル) - 1, 4 - ブタンジアミン四塩酸塩、1, 3 - ジアミノ - 2 - プロパノール、N - エチルエチレンジアミン、2, 2' - ジアミノ - N - メチルジエチルアミン、N, N' - ジエチルエチレンジアミン、N - イソプロピルエチレンジアミン、N - メチルエチレンジアミン、N, N' - ジ - ter t - プチルエチレンジアミン、N, N' - ジイソプロピルエチレンジアミン、N, N' - ジメチルエチレンジアミン、N - プチルエチレンジアミン、2 - (2 - アミノエチルアミノ)エタノール、1, 4, 7, 10, 13, 16 - ヘキサザシクロオクタデカン、1, 4, 7, 10 - テトラザシクロドデカン、1, 4, 7 - トリアザシクロノナン、N, N' - ビス(2 - ヒドロキシエチル)エチレンジアミン、ピペラジン、ビス(ヘキサメチレン)トリアミン、N - (3 - ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン、N - (2 - アミノエチル)ピペラジン、2 - メチルピペラジン、ホモピペラジン、1, 4, 8, 11 - テトラザシクロテトラデカン、1, 4, 8, 12 - テトラザシクロペンタデカン、2 - (アミノメチル)ピペリジンまたは3 - (メチルアミノ)ピロリジノである、請求項1 8または1 9に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

架橋剤がジハロアルカン類、ハロアルキルオキシラン類、アルキルオキシランスルホネート類、ジ(ハロアルキル)アミン類、トリ(ハロアルキル)アミン類、ジエポキシド類、トリエポキシド類、テトラエポキシド類、ビス(ハロメチル)ベンゼン類、トリ(ハロメチル)ベンゼン類、テトラ(ハロメチル)ベンゼン類、エピハロヒドリン類、例えばエピクロロヒドリンおよびエピブロモヒドリンポリ(エピクロロヒドリン)、(ヨードメチル)オキシラン、トシリ酸グリシジル、グリシジル 3 - ニトロベンゼンスルホネート、4 - トシリオキシ - 1, 2 - エポキシブタン、ブロモ - 1, 2 - エポキシブタン、1, 2 - ジブロモエタン、1, 3 - ジクロロプロパン、1, 2 - ジクロロエタン、1 - ブロモ - 2 - クロロエタン、1, 3 - ジブロモプロパン、ビス(2 - クロロエチル)アミン、トリス(2 - クロロエチル)アミンおよびビス(2 - クロロエチル)メチルアミン、1, 3 - ブタジエンジエポキシド、1, 5 - ヘキサジエンジエポキシド、ジグリシジルエーテル、1, 2, 7, 8 - ジエポキシオクタン、1, 2, 9, 10 - ジエポキシデカン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、1, 4 - ブタンジオールジグリシジルエーテル、1, 2 - エタンジオールジグリシジルエーテル、グリセロールジグリシジルエーテル、1, 3 - ジグリシジルグリセリルエーテル、N, N - ジグリシジルアニリン、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル、1, 4 - ビス(グリシジルオキシ)ベンゼン、レソルシノールジグリシジルエーテル、1, 6 - ヘキサンジオールジグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンジグリシジルエーテル、1, 4 - シクロヘキサンジメタノールジグリシジルエーテル、1, 3 - ビス - (2, 3 - エポキシプロピルオキシ) - 2 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピルオキシ)プロパン、1, 2 - シクロヘキサンジカルボン酸ジグリシジルエステル、2, 2' - ビス(グリシジルオキシ)

ジフェニルメタン、ビスフェノールFジグリシジルエーテル、1,4-ビス(2',3'エポキシプロピル)ペルフルオロ-n-ブタン、2,6-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロロ[3,4-f]イソインドール-1,3,5,7-テトラオン、ビスフェノールAジグリシジルエーテル、エチル5-ヒドロキシ-6,8-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-4-オキソ-4-h-クロメン-2-カルボキシレート、ビス[4-(2,3-エポキシ-プロピルチオ)フェニル]-スルフィド、1,3-ビス(3-グリシドキシプロピル)テトラメチルジシロキサン、9,9-ビス[4-(グリシジルオキシ)フェニル]フッ素、トリエポキシイソシアヌレート、グリセロールトリグリシジルエーテル、N,N-ジグリシジル-4-グリシジルオキシアニリン、イソシアヌル酸(S,S,S)-トリグリシジルエステル、イソシアヌル酸(R,R,R)-トリグリシジルエステル、トリグリシジルイソシアヌレート、トリメチロールプロパントリグリシジルエーテル、グリセロールプロポキシレートトリグリシジルエーテル、トリフェニロールメタントリグリシジルエーテル、3,7,14-トリス[[3-(エポキシプロポキシ)プロピル]ジメチルシリルオキシ]-1,3,5,7,9,11,14-ヘプタシクロペンチルトリシクロ[7,3,3,15,11]ヘプタシロキサン、4,4'-メチレンビス(N,N-ジグリシジルアニリン)、ビス(ハロメチル)ベンゼン、ビス(ハロメチル)ビフェニルおよびビス(ハロメチル)ナフタレン、トルエンジイソシアネート、塩化アクリル、メチルアクリレート、エチレンビスアクリルアミド、ピロメリット酸無水物、二塩化スクシニル、コハク酸ジメチル、3-クロロ-1-(3-クロロプロピルアミノ)-2-プロパノール、1,2-ビス(3-クロロプロピルアミノ)エタン、ビス(3-クロロプロピル)アミン、1,3-ジクロロ-2-プロパノール、1,3-ジクロロプロパン、1-クロロ-2,3-エポキシプロパン、トリス[(2-オキシラニル)メチル]アミンおよびこれらの組み合わせである、請求項15、17、19および20のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項22】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5に緩衝化された37 の36mM NaCl、20mM NaH₂PO₄および50mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)を含む水性人工小腸無機緩衝液("SIB")中、少なくともそれぞれ0.5:1の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項1~21のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項23】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5に緩衝化された37 の36mM NaCl、20mM NaH₂PO₄および50mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)を含む水性人工小腸無機緩衝液("SIB")中、少なくともそれぞれ1:1の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項1~21のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項24】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5に緩衝化された37 の36mM NaCl、20mM NaH₂PO₄および50mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)を含む水性人工小腸無機緩衝液("SIB")中、少なくともそれぞれ2:1の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項1~22のいずれかに記載の医薬組成物。

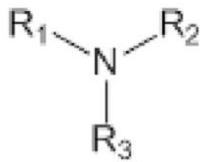
【請求項25】

架橋アミンポリマーがゲルまたは40~180マイクロメートルの平均粒子径を有するビーズである、請求項1~24のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項26】

経口投与により代謝性アシドーシスを処置する方法に使用するための医薬組成物であつて、式1

【化5】



式1

〔式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビル置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。〕

に対応するアミン残基を含むプロトン結合性架橋アミンポリマーを含み、架橋アミンポリマーは脱イオン水中5またはそれ未満の平衡膨潤比を有し、架橋アミンポリマーは干渉イオン緩衝液中、37で塩化物イオン対干渉イオンのそれぞれ少なくとも0.35:1のモル比で結合し、ここで干渉イオンはリン酸イオンであり、干渉イオン緩衝液はpH5.5の36mM塩化物および20mMリン酸の緩衝液である、医薬組成物。

【請求項27】

架橋アミンポリマーが脱イオン水中4もしくはそれ未満または3もしくはそれ未満または2もしくはそれ未満または1.5もしくはそれ未満または1またはそれ未満の平衡膨潤比を有する、請求項26に記載の使用のための医薬組成物。

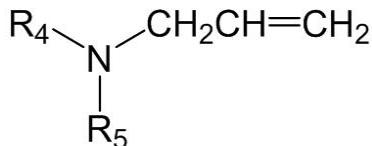
【請求項28】

R₁、R₂およびR₃が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリル、ビニル、アリール、アミノアルキル、アルカノール、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、ヘテロアリールまたはヘテロ環から選択されるが、しかしながら、R₁、R₂およびR₃の各々が水素ではない、請求項26または27に記載の使用のための医薬組成物、またはより具体的にR₁、R₂およびR₃が独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族であるが、しかしながら、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個は水素以外である、請求項26または27に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項29】

架橋アミンポリマーが式1aに対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーを式1a

【化6】



式1a

〔式中、式中、R₄およびR₅は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルである。〕

に対応するアミンのラジカル重合により製造する、請求項26～28のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

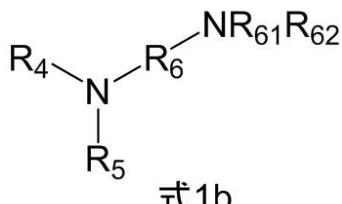
【請求項30】

R₄およびR₅が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリル、ビニル、アリール、アミノアルキル、アルカノール、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、ヘテロアリールまたはヘテロ環である、請求項29に記載の使用のための医薬組成物、またはより具体的にR₄およびR₅が独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族である、請求項29に記載の使用のための医薬組成。

【請求項31】

架橋アミンポリマーが式1bに対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーを式1b

【化 7】



式1b

[式中、R₄およびR₅は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり、R₆は脂肪族であり、R₆₋₁およびR₆₋₂は独立して水素、脂肪族またはヘテロ脂肪族である。]

に対応するアミンと多官能性クロスリンカーの置換重合により製造する、請求項 26～28 のいずれかに記載の使用のため医薬組成物。

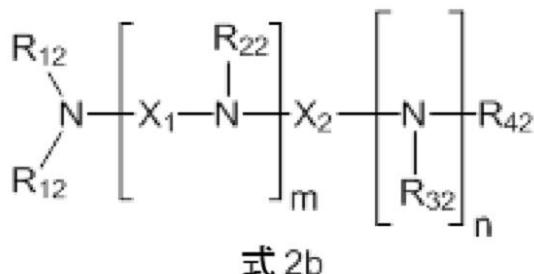
【請求項 3 2】

R₄ および R₅ が独立して水素、飽和炭化水素、不飽和脂肪族、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキルまたは不飽和ヘテロ脂肪族である、請求項 3 1 に記載の使用のため医薬組成物、またはより具体的に R₄ および R₅ が独立して水素、アルキル、アルケニル、アリル、ビニル、アリール、アミノアルキル、アルカノール、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、エーテル、ヘテロアリールまたはヘテロ環である、請求項 3 1 に記載の使用のため医薬組成物、またはより具体的に R₄ および R₅ が独立して水素、アリルまたはアミノアルキルである、請求項 3 1 に記載の使用のため医薬組成物。

【請求項 3 3】

架橋アミンポリマーが式 2 b

【化 8 】



式 2b

〔式中、

m および n は独立して非負整数であり；

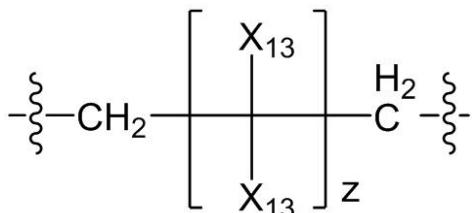
各 R_1 は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；

R_{2,2} および R_{3,2} は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；

$R_{4,2}$ は水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

X₁ は

【化 9】



であり、

X_2 はアルキル、アミノアルキルまたはアルカノールであり；

各 X_{1-3} は独立して水素、ヒドロキシ、脂環式、アミノ、アミノアルキル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアリール、ボロン酸またはアリールである；

これは非負数であり；そして

式2 b に対応するアミンは少なくとも1個のアリル基を含む。)

に対応するアミン残基を含む、請求項 26～28 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 34】

m および z が独立して 0～3 であり、n が 0 または 1 である、請求項 33 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 35】

R_{1,2} または R_{4,2} が独立して少なくとも 1 個のアリル基またはビニル基を含む、請求項 33 または 34 に記載の使用のための医薬組成物または (i) m が正の整数であり、R_{1,2}、R_{2,2} および R_{4,2} が、組み合わせて、少なくとも 2 個のアリル基またはビニル基を含むかまたは (ii) n が正の整数であり、R_{1,2}、R_{3,2} および R_{4,2} が、組み合わせて、少なくとも 2 個のアリル基またはビニル基を含む、請求項 33 または 34 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 36】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5 に緩衝化された 37 の 36 mM NaCl、20 mM NaH₂PO₄ および 50 mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES) を含む水性人工小腸無機緩衝液 (“SIB”) 中、少なくともそれぞれ 0.5 : 1 の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項 26～35 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 37】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5 に緩衝化された 37 の 36 mM NaCl、20 mM NaH₂PO₄ および 50 mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES) を含む水性人工小腸無機緩衝液 (“SIB”) 中、少なくともそれぞれ 1 : 1 の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項 26～36 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 38】

架橋アミンポリマーが、pH 5.5 に緩衝化された 37 の 36 mM NaCl、20 mM NaH₂PO₄ および 50 mM 2-(N-モルホリノ)エタンスルホン酸 (MES) を含む水性人工小腸無機緩衝液 (“SIB”) 中、少なくともそれぞれ 2 : 1 の塩化物イオン対リン酸イオン結合モル比を有する、請求項 26～37 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 39】

架橋アミンポリマーが、pH 1.2 および 37 で 35 mM NaCl および 63 mM HC1 を含む水性人工胃液緩衝液 (“SGF”) 中少なくとも 10 mmol/g のプロトン結合能および少なくとも 10 mmol/g の塩化物イオン結合能を有する、請求項 26～38 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 40】

架橋アミンポリマーが pH 1.2 および 37 で 35 mM NaCl および 63 mM HC1 を含む水性人工胃液緩衝液 (“SGF”) 中少なくとも 12 mmol/g の平衡プロトン結合能および少なくとも 12 mmol/g の塩化物イオン結合能または少なくとも 14 mmol/g の平衡プロトン結合能および少なくとも 14 mmol/g の塩化物イオン結合能を有する、請求項 26～39 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 41】

37 でポリマーを試験緩衝液に暴露 1 時間後の SIB アッセイにおける塩化物結合が、ポリマー 1 gあたり 2.0 mmol を超え、またはポリマー 1 gあたり 2.5 mmol を超え、またはポリマー 1 gあたり 3.0 mmol を超え、またはポリマー 1 gあたり 3.5 mmol を超え、またはポリマー 1 gあたり 4.0 mmol を超える、請求項 26～40 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 42】

1 日あたり 1 g、0.5 g または 0.1 g 未満のナトリウムまたはカリウムを投与するか、またはナトリウムまたはカリウムが投与されない、態請求項 26～41 のいずれかに記

載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 3】

投与される 1 日投与量が 20 g 未満または 15 g 未満または 10 g 未満または 5 g 未満または 4 g 未満または 3 g 未満である、請求項 26 ~ 42 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 4】

1 日投与量を 1 日 1 回または 1 日 2 回または 1 日 3 回で投与する、請求項 26 ~ 43 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 5】

代謝製アシドーシスが慢性代謝性アシドーシスである、請求項 26 ~ 44 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 6】

1 日投与量が 1.6 mEq / L または 2 mEq / L または 3 mEq / L または 5 mEq / L または 10 mEq / L の持続性血清炭酸水素增加をもたらす、請求項 26 ~ 45 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 7】

方法において、投与量を処置を必要とする患者の血清炭酸水素値またはアシドーシスの他の指標に基づきタイトレートする、請求項 26 ~ 46 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 4 8】

代謝性アシドーシスが 22 mEq / L 未満の血清炭酸水素値により特徴付けられる、請求項 26 ~ 47 のいずれかに記載の使用のための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

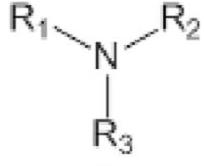
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

ある態様において、医薬組成物は、式 1

【化 2】



式 1

[式中、R₁、R₂ および R₃ は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂ および R₃ の少なくとも 1 個が水素以外である。]

に対応するアミン残基を含む架橋アミンポリマーを含み、架橋アミンポリマーは (i) pH 1.2 で 35 mM NaCl および 63 mM HCl を含み、37 °C の水性人工胃液緩衝液 ("SGF") で少なくとも 5 mmol / g の平衡プロトン結合能および少なくとも 5 mmol / g の塩化物イオン結合能および (ii) 脱イオン水中約 2 またはそれ未満の平衡膨潤比を有する。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

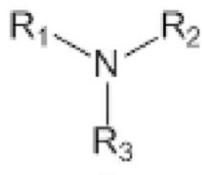
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

ある態様において、医薬組成物は、式 1

【化3】



式1

[式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビル置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。]

に対応するアミン残基を含む架橋アミンポリマーを含み、架橋アミンポリマーは脱イオン水中約5またはそれ未満の平衡膨潤比を有し、架橋アミンポリマーは干渉イオン緩衝液中、37で塩化物イオン対干渉イオンのそれぞれ少なくとも0.35:1のモル比で結合し、ここで(i)干渉イオンはリン酸イオンであり、干渉イオン緩衝液はpH5.5の36mM 塩化物および20mM リン酸の緩衝液であるかまたは(ii)干渉イオンはリン酸、クエン酸およびタウロコール酸イオンであり、干渉イオン緩衝液は36mM 塩化物、7mM リン酸、1.5mM クエン酸および5mM タウロコール酸を含むpH6.2の緩衝液である。つまり、干渉イオン緩衝液が36mM 塩化物および20mM リン酸のpH5.5の緩衝液である態様において、塩化物対干渉イオンの比は塩化物対リン酸イオンの比であり、干渉イオン緩衝液が36mM 塩化物、7mM リン酸、1.5mM クエン酸および5mM タウロコール酸を含むpH6.2の緩衝液である態様において、塩化物対干渉イオンの比は塩化物イオン対リン酸、クエン酸およびタウロコール酸イオンの合わせた(総)量の比である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0133

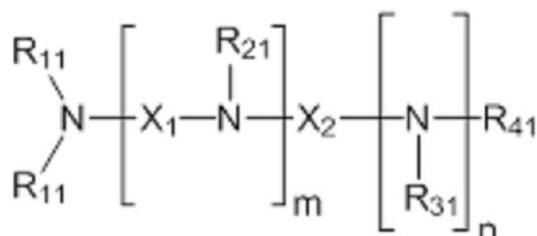
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0133】

ある態様において、架橋アミンポリマーは式2aに対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーは式2a

【化12】



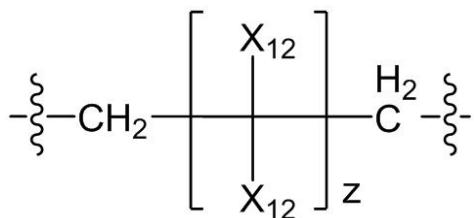
式2a

〔式中、

mおよびnは独立して非負整数であり；

各R₁₁は独立して水素、ヒドロカルビル、ヘテロ脂肪族またはヘテロアリールであり；R₂₁およびR₃₁は独立して水素またはヘテロ脂肪族であり；R₄₁は水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；X₁は

【化 1 3】



であり、

X_2 はアルキルまたは置換ヒドロカルビルであり；

各 $X_{1,2}$ は独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ボロン酸またはハロであり：

z は非負数である。)

に対応するアミンと多官能性クロスリンカー(所望によりアミン基も含む)の置換重合により製造する。

【手續補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 1 3 8

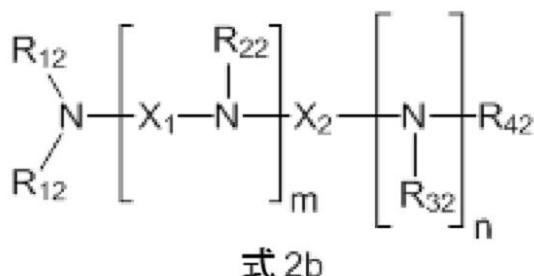
【補正方法】変更

【補正の内容】

【 0 1 3 8 】

ある態様において、架橋アミンポリマーは式 2 b に対応するアミン残基を含み、架橋アミンポリマーは、式 2 b

【化 1 4】



〔式中、

m および n は独立して非負整数であり；

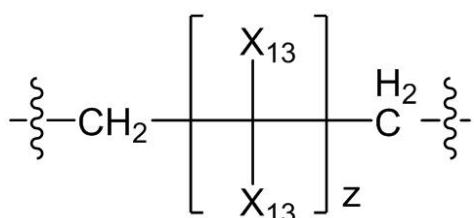
各 $R_{1,2}$ は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；

$R_{2,2}$ および $R_{3,2}$ は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり

$R_{4,2}$ は水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

x_1 は

【化 1 5 】



であり、

X₂ はアルキル、アミノアルキルまたはアルカノールであり；

各 X_{1-3} は独立して水素、ヒドロキシ、脂環式、アミノ、アミノアルキル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアリール、ボロン酸またはアリールであり；

γ は非負数であり、そして

式 2 b に対応するアミンは少なくとも 1 個のアリル基を含む。)

に対応するアミンのラジカル重合により製造する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

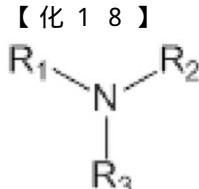
【補正対象項目名】0175

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0175】

態様1. 式1



式1

〔式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。〕

に対応するアミン残基を含むプロトン結合性架橋アミンポリマーを含む、医薬組成物であって、架橋アミンポリマーが(i)pH1.2で35mM NaClおよび63mM HClを含み、37°の水性人工胃液緩衝液("SGF")で少なくとも5mmol/gの平衡プロトン結合能および少なくとも5mmol/gの塩化物イオン結合能および(ii)脱イオン水中約2またはそれ未満の平衡膨潤比を有する、医薬組成物。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

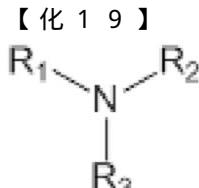
【補正対象項目名】0176

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0176】

態様2. 式1



式1

〔式中、R₁、R₂およびR₃は独立して水素、ヒドロカルビル置換ヒドロカルビルである。ただし、R₁、R₂およびR₃の少なくとも1個が水素以外である。〕

に対応するアミン残基を含むプロトン結合性架橋アミンポリマーを含む、医薬組成物であって、架橋アミンポリマーが脱イオン水中約5またはそれ未満の平衡膨潤比を有し、架橋アミンポリマーは干渉イオン緩衝液中、37°で塩化物イオン対干渉イオンのそれぞれ少なくとも0.35:1のモル比で結合し、ここで(i)干渉イオンはリン酸イオンであり、干渉イオン緩衝液はpH5.5の36mM 塩化物および20mM リン酸の緩衝液であるかまたは(ii)干渉イオンがリン酸、クエン酸およびタウロコール酸イオン(複合量)であり、干渉イオン緩衝液が36mM 塩化物、7mM リン酸、1.5mM クエン酸および5mM タウロコール酸を含む、pH6.2の緩衝液である、医薬組成物。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0200

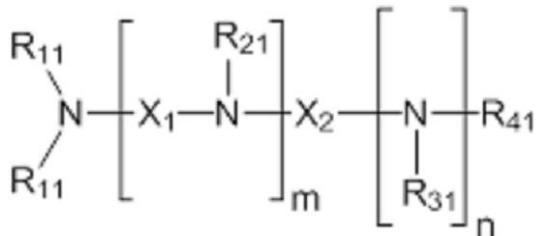
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0200】

態様26. 架橋アミンポリマーが式2a

【化25】

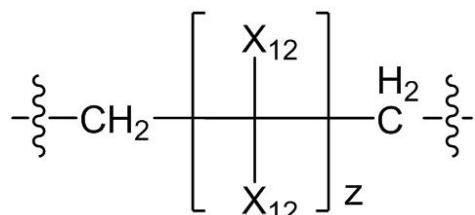


式2a

〔式中、

 m および n は独立して非負整数であり；各 R_{11} は独立して水素、ヒドロカルビル、ヘテロ脂肪族またはヘテロアリールであり； R_{21} および R_{31} は独立して水素またはヘテロ脂肪族であり； R_{41} は水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり； X_1 は

【化26】



であり、

 X_2 はアルキルまたは置換ヒドロカルビルであり；各 X_{12} は独立して水素、ヒドロキシ、アミノ、アミノアルキル、ボロン酸またはハロであり； z は非負数である。〕

に対応するアミン残基を含む、態様1～12のいずれかに記載の医薬組成物。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0204

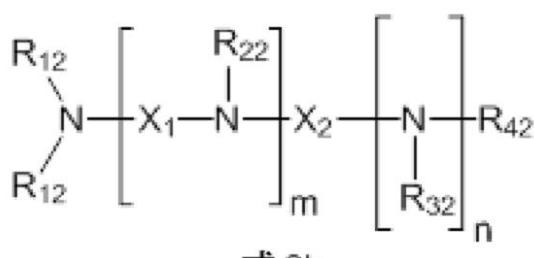
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0204】

態様30. 架橋アミンポリマーが式2b

【化27】



式2b

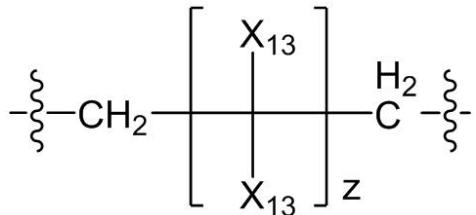
〔式中、

 m および n は独立して非負整数であり；各 R_{12} は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；

$R_{2\ 2}$ および $R_{3\ 2}$ は独立して水素、置換ヒドロカルビルまたはヒドロカルビルであり；
 $R_{4\ 2}$ は水素、ヒドロカルビルまたは置換ヒドロカルビルであり；

X_1 は

【化 2 8】



であり、

X_2 はアルキル、アミノアルキルまたはアルカノールであり；

各 X_{13} は独立して水素、ヒドロキシ、脂環式、アミノ、アミノアルキル、ハロゲン、アルキル、ヘテロアリール、ボロン酸またはアリールである；

z は非負数であり；そして

式 2 b に対応するアミンは少なくとも 1 個のアリル基を含む。】

に対応するアミン残基を含む、態様 1 ~ 1 2 に記載の医薬組成物。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 0 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 0 6】

態様 3 2. $R_{1\ 2}$ または $R_{4\ 2}$ が独立して少なくとも 1 個のアリル基またはビニル基を含む、態様 3 0 または 3 1 に記載の医薬組成物。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 7】

態様 5 3. 架橋アミンポリマーが pH 1.2 および 3.7 で 3.5 mM NaCl および 6.3 mM HCl を含む水性人工胃液緩衝液(“SGF”)中少なくとも 1.2 mmol/g の平衡プロトン結合能および少なくとも 1.2 mmol/g の塩化物イオン結合能を有する、上記態様のいずれかに記載の医薬組成物。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 8】

態様 5 4. 架橋アミンポリマーが pH 1.2 および 3.7 で 3.5 mM NaCl および 6.3 mM HCl を含む水性人工胃液緩衝液(“SGF”)中少なくとも 1.4 mmol/g の平衡プロトン結合能および少なくとも 1.4 mmol/g の塩化物イオン結合能を有する、上記態様のいずれかに記載の医薬組成物。