(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年4 月13 日 (13.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/038603 A1

(51) 国際特許分類:
C08G 85/00 (2006.01) *A61P 7/08* (2006.01)
A61K 31/787 (2006.01) *B01J 20/26* (2006.01)
A61M 1/36 (2006.01) *C08F 8/44* (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/018323

(22) 国際出願日: 2005 年10 月4 日 (04.10.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-291623 2004 年10 月4 日 (04.10.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): マナック株式会社 (MANAC INC.) [JP/JP]; 〒7200067 広島県福山市西町２丁目１０番１号 Hiroshima (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小池 透 (KOIKE, Tohru). 竹田 宏紀 (TAKEDA, Hironori). 佐野 吉男 (SANO, Yoshio). 岡田 善雄 (OKADA, Yoshio).

(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門１丁目２２番１２号 ＳＶＡＸ ＴＳビル Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

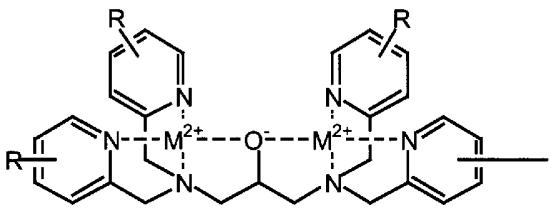
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** PHOSPHATE ION ADSORBENT

(54) 発明の名称: リン酸イオン吸着剤



(II)

(57) **Abstract:** Disclosed is a phosphate ion adsorbent containing a polymer or a salt thereof to which a metal complex group represented by the general formula (II) below is bonded directly or via a spacer. The phosphate ion adsorbent specifically adsorbs phosphate ions in a living body and has a high adsorption capacity for phosphate ions. Consequently, this phosphate ion adsorbent is useful for removing phosphate ions from a living body.

(57) 要約: 本発明は、一般式（ＩＩ）：で示される金属錯体基が直接又はスペーサーを介して結合したポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤に関する。本発明のリン酸イオン吸着剤は、生体内のリン酸イオンを特異的に吸着すると共に、リン酸イオンに対して高い吸着能を有し、且つそれを生体内から除去するために有用である。

WO 2006/038603 A1

明 細 書

リン酸イオン吸着剤

技術分野

[0001] 本発明は、生体内のリン酸イオンを特異的に吸着し、それを生体内から除去するために有用な、所定の金属錯体基が結合したポリマー又はその塩、該ポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤、該吸着剤を含む高リン血症予防及び／又は治療剤、該吸着剤を含む血液浄化材、該浄化材を用いる血液浄化器、並びに該吸着剤を用いたリン酸イオンの吸着方法に関する。

背景技術

[0002] 高リン血症は、殆どの慢性腎不全患者に生ずる病態であり、腎機能の不全により発症し、二次性副甲状腺機能亢進症の進展に伴い、患者に種々の合併症を引き起こさせる。線維性骨炎、異所性石灰沈着、また近年では動脈硬化から冠動脈不全、脳血管障害等を惹起させる原因とも考えられ、結果として生命予後にも大きく影響を与えることも明らかになっている。そして二次性副甲状腺機能亢進症のみならず、高リン血症単独でも作用することが明らかになりつつある。

[0003] 高リン血症を改善するためには、食事療法を基本として、二次性副甲状腺機能亢進症に対する治療と共に、透析による除去と適正なリン吸着剤の投与を行うことが必要となる。従来、リン吸着剤には水酸化アルミニウムゲルや沈降炭酸カルシウム等のカルシウム系リン吸着剤等が用いられていたが、水酸化アルミニウムゲルは、アルミニウム骨症、アルミニウム脳症等の問題により透析患者への使用は禁忌とされ、カルシウム系リン吸着剤は、高カルシウム血症、異所性石灰沈着等の問題があった。近年、非カルシウム系リン吸着剤として、陰イオン交換樹脂を用いる方法が検討されている。例えば、グアニジノ基が結合したポリマー（例えば、国際公開第94／19379号パンフレット参照）、ポリアリルアミン塩酸塩をエピクロロヒドリンで架橋したポリマー（例えば、国際公開第95／05184号パンフレット参照）、2－メチルイミダゾール－エピクロロヒドリン共重合体やコレスチラミンレジンからなる陰イオン交換樹脂（例えば、特開平9－295941号公報参照）、第二鉄イオンがキレート結合した弱塩基性陰イオン交換

樹脂（例えば、国際公開第98／03185号パンフレット参照）、ポリエチレンイミンをアクリル酸メチル又はエピクロロヒドリンで架橋したポリマー（例えば、国際公開第01／66606号パンフレット及び国際公開第01／66607号パンフレット参照）、三級アミノ基を有するアクリル酸エステル－ジビニルベンゼン共重合体からなる弱塩基性陰イオン交換樹脂（例えば、国際公開第01／68106号パンフレット参照）、ポリリジンをエピクロロヒドリンで架橋したポリマー（例えば、特開2003－33651号公報参照）、四級アンモニウム塩を有するビニルモノマーをポリエチレングリコールメタクリレートで架橋したポリマー（例えば、特開2003－226648号公報参照）等がある。しかし、これらの陰イオン交換樹脂の中には、リン吸着能が低い及び／又はリン酸イオンに対する吸着特異性が低いという理由により、治療効果を上げるためには服薬量を多くしなければならないという欠点を有するものもあった。

[0004] 一方で、リン酸基を有する物質を捕捉可能な亜鉛錯体として、アルコキシドで架橋された二核亜鉛錯体構造を有する亜鉛錯体及び該亜鉛錯体基が結合したポリマー担体（例えば、国際公開第03／053932号パンフレット及び国際公開第04／078828号パンフレット参照）がある。しかし、前者の該亜鉛錯体は溶剤可溶性を示すため、溶剤中でリン酸基を有する物質を捕捉しても、溶剤中からの該物質の除去は容易ではない。更に後者の該亜鉛錯体基が結合したポリマー担体についての特許文献には、生体内のリン酸イオンを特異的に吸着し得ることについて、何の記載もない。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、生体内のリン酸イオンを特異的に吸着すると共に、リン酸イオンに対して高い吸着能を有し、且つそれを生体内から除去するために有用なリン酸イオン吸着剤を提供することにある。

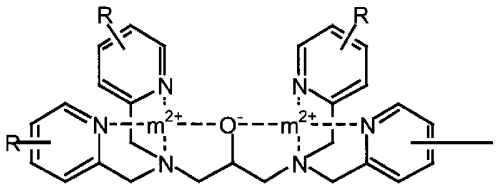
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討の結果、ポリマー又はその塩に特定の金属錯体基を結合させると、該ポリマー又はその塩が、リン酸イオンに対して特異的且つ高い吸着能を有し、更に水又は血液若しくは血漿に対して難溶性（好ましくは不溶性）を示すので、リン酸イオンを生体内から除去することが極めて容易となるこ

と、即ち、有用なリン酸イオン吸着剤になり得ることを見い出した。更に、高リン血症予防及び／又は治療剤、血液浄化材、血液浄化器、並びに該吸着剤を用いたリン酸イオンの吸着方法も確立し、本発明を完成するに至った。

[0007] 即ち、本発明(1)は、一般式(I):

[0008]

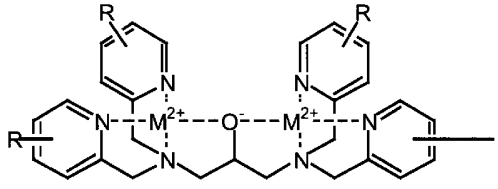


(I)

[0009] 式中、mは、2価の陽イオンに成り得る金属原子であるが、但し、亜鉛原子ではなく、Rは、相互に同一又は異なっていてもよく、水素原子;炭素数が1～16であるアルキル基;アシル基、アルコキシカルボニル基、アシルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボシキアルキル基、カルバモイルアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基又はハロアルキル基、ここで、これらの基のアルキル部分の炭素数は、1～16であり;カルボキシル基;カルバモイル基;シアノ基;ヒドロキシル基;アミノ基或いはハロゲノ基である、で示される金属錯体基が直接又はスペーサーを介して結合したポリマー又はその塩である。

[0010] また、本発明(2)は、一般式(II):

[0011]



(II)

[0012] 式中、Mは、2価の陽イオンに成り得る金属原子であり、Rは、相互に同一又は異なっていてもよく、水素原子;炭素数が1～16であるアルキル基;アシル基、アルコキシカルボニル基、アシルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボシキアルキル基、カルバモイルアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基又はハロアルキル基、ここで、これらの基のアルキル部分の炭素数は、1～16であり;カルボキシル基;カルバモイル基;シアノ基;ヒドロキシル基;アミノ基或いはハロゲノ基である、で示される金属錯体基が直接又はスペーサーを介して結合し

たポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤である。

[0013] 更に、本発明(3)は、前記発明(2)のリン酸イオン吸着剤を含む高リン血症予防及び／又は治療剤である。

[0014] また、本発明(4)は、前記発明(2)のリン酸イオン吸着剤を含む血液浄化材である。

[0015] また、本発明(5)は、前記発明(4)の血液浄化材を用いる血液浄化器である。

[0016] 更に、本発明(6)は、リン酸イオンを、前記発明(2)のリン酸イオン吸着剤に結合させることによって吸着する工程を含む、リン酸イオンの吸着方法である。

発明の効果

[0017] 本発明に係る、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩は、リン酸イオンに対して特異的且つ高い吸着能を有し、更に水又は血液若しくは血漿に対して難溶性(好ましくは不溶性)を示すので、リン酸イオンを生体内から除去することが極めて容易となる。即ち、該ポリマー又はその塩は、リン酸イオンを特異的に吸着することができるため、例えば、代表的な生体における他の電解質成分(例えば、塩化物イオン、炭酸イオン、硫酸イオン等)に実質的な影響を与えない。また高い吸着能を有するため、少量の服薬量又は使用量で効果が得られることから、服薬量又は使用量を抑制することができる。更に簡便な固液分離等の操作により、リン酸イオンが吸着した該ポリマー又はその塩を、水又は血液若しくは血漿中から除去することが極めて容易となる。そしてリン酸イオン吸着作用を発揮する以外、ポリマーには変化が起こらないので、従来の水酸化アルミニウムゲルや沈降炭酸カルシウム等のカルシウム系リン吸着剤等のリン吸着剤に見られる副作用を示すこともないといった優れた効果を奏するものである。

図面の簡単な説明

[0018] [図1]実施例5、実施例6及び比較例1におけるアニオンの回収率の測定結果を示す図である。

[図2]実施例5、実施例6及び比較例1におけるアニオンの吸着率の算出結果を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0019] 本発明の一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基において、「2価の陽イオンに成り得る金属原子」とは、2価の正の電荷をもつイオンに成り得る典型元素又は遷移元素の金属原子である限り、特に限定されない。具体例を例示すると、ベリリウム、マグネシウム、カルシウム、チタン、バナジウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ゲルマニウム、ストロンチウム、ジルコニウム、ニオブ、モリブデン、ルテニウム、ロジウム、パラジウム、銀、カドミウム、スズ、バリウム、タングステン、レニウム、オスミウム、イリジウム、白金、水銀、鉛、ポロニウム、ラジウム等であり、好ましくは、マグネシウム、カルシウム、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、モリブデンであり、最も好ましくは、銅、亜鉛を挙げることができる。

[0020] 本発明の一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基において、「炭素数が1～16であるアルキル基」とは、炭素数が1～16である直鎖状又は分枝状のアルキル基である。

[0021] 本発明の一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基において、「アシル基」とは、基R'CO－(ここで、R'は、炭素数が1～16である直鎖状又は分枝状のアルキル基である)である。

[0022] 本発明の一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基において、「アシル基、アルコキシカルボニル基、アシルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボシキアルキル基、カルバモイルアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基又はハロアルキル基」中のアルキル部分及びアシル部分は上記と同義である。

[0023] 更に、一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基が結合しているポリマーとは、該基と結合可能なポリマーであり、且つ「担体」乃至「支持体」として機能する限り、特に限定されない。但し、医薬として許容されるポリマーからなることが好適である。また、リン酸イオンの吸着に無影響であるものが好適である。具体例を例示すると、ポリスチレン、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリアセチレン(ポリイン)、ポリ塩化ビニル、ポリビニルエステル、ポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸エステル、ポリアクリル酸、ポリアクリロニトリル、ポリアクリルアミド、ポリメタクリル酸エステル、ポリメタクリル酸、ポリメタクリロニトリル、ポリメタクリルアミド、ポリエーテル、ポリアセタ

ール、ポリエステル、ポリエチレンテレフタレート(ポリテレフタル酸エチレン)、ポリカーボネート、ポリアミド、ナイロン、ポリウレタン、ポリ尿素、ポリイミド、ポリイミダゾール、ポリオキサゾール、ポリスルフィド、ポリスルホン、ポリスルホンアミド、ポリエーテルスルホン、ポリマーアロイ、セルロース、酢酸セルロース、デキストラン、デキストラン硫酸、アガロース、キトサン、シリコーン等を挙げることができ、場合によりこれらのコポリマーであってもよい。

[0024] また、架橋(橋かけ)構造をもつポリマーであってもよく、架橋(橋かけ)剤の具体例を例示すると、ジビニルベンゼン、エピクロロヒドリン、N, N'－メチレンビスアクリルアミド、ジイソシアン酸4, 4'－ジフェニルメタン等を挙げることができる。

[0025] このようなポリマーは、当業者の技術常識から適宜合成することにより、又は市販品として入手することができる。例えば、4%高度架橋アガロースは、Sepharose(商標) 4 Fast Flowなる商品名でAmersham Biosciences Corp. から入手することができる。

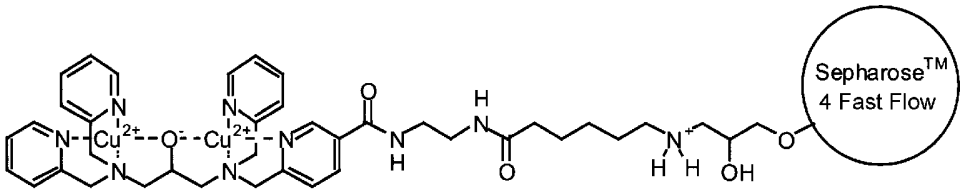
[0026] このポリマーと、一般式(I)又は一般式(II)で示される金属錯体基とは、直接又はスペーサーを介して結合している。ここで、スペーサーとは、ポリマーから金属錯体基を離すことによって、金属錯体基へのリン酸イオンの吸着を促す目的及び膨潤度を増す目的で導入されたものである。例としては、炭素数が1～20である直鎖状又は分枝状のアルキレン基及びアルケニレン基(これらは、場合により、カルボキシル基、カルバモイル基、シアノ基、ヒドロキシル基、アミノ基及び／又はハロゲノ基等により置換されている)、－O－、－C(O)－、－N(O)－、－N(R")－、$-N^{+}(R")_{2}-$、$-S(O)_{n}-$並びに－N＝C(R")－(ここで、nは、0～2の整数であり、R"は、水素、ヒドロキシル基又は炭素数が1～6である直鎖状又は分枝状のアルキル基である)よりなる群から選択されるスペーサー又は2個以上のそれらの組合せによって構成されるスペーサーが挙げられるが、上述の目的を達する限り、特にこれらに限定されない。また、金属錯体基とポリマー又はスペーサーとの結合様式の具体例を例示すると、炭素－炭素結合、エステル結合、カルボニル結合、アミド結合、エーテル結合、スルフィド結合、アミノ結合、イミノ結合等の共有結合を挙げることができる。

[0027] この金属錯体基が結合しているポリマーは、塩として存在していてもよく、塩の具体

例を例示すると、塩酸、硫酸、重炭酸、炭酸、硝酸等の無機酸;シュウ酸、酒石酸、安息香酸、4－メトキシ安息香酸、4－ヒドロキシ安息香酸、吉草酸、クエン酸、グリオキシル酸、グリコール酸、グリセリン酸、グルタル酸、クロロ酢酸、クロロプロピオン酸、ケイ皮酸、コハク酸、酢酸、乳酸、ピルビン酸、フマル酸、プロピオン酸、3－ヒドロキシプロピオン酸、マロン酸、酪酸、イソ酪酸、アミノ酸、イミジノ酢酸、リンゴ酸、イセチオン酸、シトラコン酸、アジピン酸、イタコン酸、クロトン酸、サリチル酸、グルコン酸、グルクロン酸、没食子酸、ソルビン酸等のカルボキシル基含有有機酸;スルホ酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等のスルホン酸基含有有機酸等であり、好ましくは、医薬として許容される塩であるため、ハロゲン;塩酸、硫酸、重炭酸、炭酸等の無機塩;ギ酸、酢酸、プロピオン酸、マロン酸、スクシン酸、フマル酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等のアミノ酸、スルホン酸等の有機酸を挙げることができる。

[0028] 本発明に係る、一般式(I)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩の具体例を例示すると、銅錯体基が結合したポリマーとして、Cu^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow:

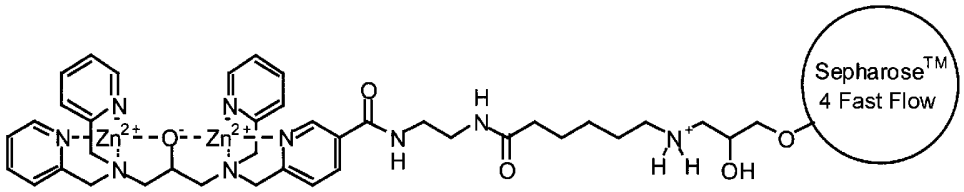
[0029]



[0030] 等を挙げることができる。

[0031] 本発明に係る、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩の具体例を例示すると、亜鉛錯体基が結合したポリマーとして、Zn^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow:

[0032]



[0033] 等を挙げることができる。

[0034] 一般式(II)で示される金属錯体基自体は、水又は血液若しくは血漿に対して、通常可溶性である。しかし、これをポリマーと結合させることにより、水又は血液若しくは血漿に対して難溶性(好ましくは不溶性)となる。そのため、本発明に係る、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩は、好適条件下では、水又は血液若しくは血漿中のリン酸イオンに対して特異的且つ高い吸着能を有し、更に水又は血液若しくは血漿に対して難溶性(好ましくは不溶性)を示すので、簡便な固液分離等の操作により、リン酸イオンが吸着した該ポリマー又はその塩を、水又は血液若しくは血漿中から除去することが極めて容易となる。即ち、本発明に係る、該ポリマー又はその塩は、リン酸イオン特異的で優れた吸着能を有しているので、リン酸イオン吸着剤として極めて有用である。

[0035] 本発明に係る、リン酸イオン吸着剤は、腎不全患者等の高リン血症の予防及び/又は治療剤としても、極めて有用である。即ち、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤を、医薬として患者に投与した場合、医薬中の該ポリマー又はその塩は、胃腸管を経由して最終的には排泄されるが、胃腸管通過中に、患者が摂取した食物中のリン酸イオンを吸着・捕捉するので、患者の体内へのリンの吸収・蓄積を抑制することができ、結果的に、血中のリン濃度を低減させることができる。そして、リン酸イオン吸着作用を発揮する以外に、ポリマーには変化が起こらないので、従来の水酸化アルミニウムゲルや沈降炭酸カルシウム等のカルシウム系リン吸着剤等のリン吸着剤に見られる副作用を示すことがない。

[0036] 医薬用リン酸イオン吸着剤として、特に、高リン血症予防及び/又は治療剤としては、有効成分である一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩をそのまま用いてもよいが、汎用の製剤用添加物を用いて該ポリマー又はその塩

を有効成分として含む医薬組成物とし、これを公知の方法で製剤化してもよい。このような医薬組成物の剤型としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、トローチ剤、液剤等を挙げることができ、これらは経口投与(舌下投与を含む)で服用される。

[0037] 経口用の医薬組成物は、混合、充填、打錠等の従来公知の方法により製剤化することができる。また、反復配合操作を用いて、多量の充填剤を使用した医薬組成物中に、有効成分を分布させてもよい。例えば、経口投与に用いられる錠剤又はカプセル剤は、単位投与物として提供されることが好ましく、結合剤、充填剤、希釈剤、打錠剤、滑沢剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、湿潤剤、腸溶剤等の通常使用される製剤用担体を含有していてもよい。錠剤は、周知の方法に従って、例えば、コーティング剤(腸溶性コーティング剤を含む)を用いてコーティング錠としてもよい。

[0038] 好ましい充填剤としては、例えば、セルロース、マンニトール、ラクトース等を挙げることができ、崩壊剤であるデンプン、ポリビニルピロリドン、ナトリウムデンプングリコラート等のデンプン誘導体等や、滑沢剤であるラウリル硫酸ナトリウム等、更に、腸溶剤である酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸－メタクリル酸メチル共重合物等を製剤用添加剤として用いることができる。

[0039] 経口用の液剤形態の医薬組成物は、例えば、水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤、エリキシル剤等の医薬組成物、或いは使用前に水又は適当な媒体により再溶解され得る乾燥医薬組成物として提供される。このような液剤には、公知の添加剤、例えば、ソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボシキメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂肪等の沈殿防止剤;レシチン、ソルビタンモノオレエート、アラビアゴム等の乳化剤;アーモンド油、精留ココナッツ油、グリセリンエステル等の油状エステル;プロピレングリコール、エチルアルコール等の(食用油も包含し得る)非水性溶媒;4－ヒドロキシ安息香酸メチル、4－ヒドロキシ安息香酸エチル、4－ヒドロキシ安息香酸プロピル、ソルビン酸等の保存剤、及び必要に応じて公知の香料剤又は着色剤等を配合

することができる。

[0040] 上記経口用の医薬組成物からなる製剤においては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等には、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩を、該金属錯体基の担持量等により適宜有効量を決定し含有させればよい。本発明に係る、医薬用リン酸イオン吸着剤は、腎機能障害の疾患に起因する高リン血症の予防及び／又は治療に有用であり、それらの中で、腎機能障害に伴う高リン血症の予防及び／又は治療に特に有用である。本発明に係る、高リン血症予防及び／又は治療剤の投与量は、患者の年齢、健康状態、体重、疾患の重篤度、同時に行う治療・処置の種類や頻度、所望の効果の性質等により適宜決定すればよい。

[0041] 本発明に係る、リン酸イオン吸着剤は、血液又は血漿中からリン酸イオンを除去する血液浄化材としても、極めて有用である。即ち、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤を、血液浄化材として、血液透析、血液濾過、血液透析濾過、血液吸着、血漿吸着等の血液浄化法に用いた場合、血液浄化材中の該ポリマー又はその塩は、血液又は血漿中のリン酸イオンを吸着・捕捉するので、血中のリン濃度を低減させることができる。そして、リン酸イオン吸着作用を発揮する以外に、ポリマーには変化が起こらないので、リン酸イオンが吸着した該浄化材は、リン酸イオンと共にそのまま廃棄することができる。

[0042] リン酸イオン吸着剤として、特に、血液浄化材としては、有効成分である一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩をそのまま用いてもよいが、汎用の血液浄化材に用いられる素材との共重合又は積層等によって、該ポリマー又はその塩を有効成分として含む血液浄化材とし、これを公知の方法で成型してもよい。このような血液浄化材の形状としては、例えば、中空糸膜、平膜、ビーズ、ゲル、不織布等を挙げることができる。

[0043] 上記該ポリマー又はその塩を有効成分として含む血液浄化材においては、例えば、中空糸膜、平膜、ビーズ、ゲル、不織布等には、一般式(II)で示される金属錯体基が結合したポリマー又はその塩を、該金属錯体基の担持量等により適宜有効量を決定し含有させればよい。本発明に係る、リン酸イオン吸着剤は、腎機能障害の疾患に起因する血液浄化療法に有用であり、それらの中で、腎機能障害に伴う血液浄化療

法に特に有用である。本発明に係る、血液浄化材の形状は、血液浄化療法の治療法等により適宜決定すればよい。

[0044] 本発明に係る、血液浄化材は、汎用の血液浄化器等に装着することで、血液又は血漿中からリン酸イオンを除去する血液浄化器としても、極めて有用である。このような血液浄化器としては、例えば、ダイアライザー、ヘモフィルター、ヘモダイアフィルター、吸着型血液浄化器等を挙げることができる。

[0045] 血液浄化器は、透析、限外濾過、吸着等の分離技術や体外循環の有無、更に、持続性等により分類されている各種血液浄化法によって、使い分けがされている。本発明に係る、リン酸イオン吸着剤は、腎機能障害の疾患に起因する血液浄化療法に有用であり、それらの中で、腎機能障害に伴う血液浄化療法に特に有用である。本発明に係る、血液浄化器の種類は、患者の体格、異化亢進の程度、残腎機能の程度等により適宜決定すればよい。

[0046] 本発明のリン酸イオンの吸着方法は、ポリマー又はその塩に結合した一般式(II)で示される金属錯体基が、リン酸イオンと結合する、という原理を利用している。尚、リン酸イオンを吸着する方法に応じ、高リン血症治療及び／又は治療剤、血液浄化材或いは血液浄化器を選択することで、用途別に対応したリン酸イオンの吸着を行うことができる。また、該吸着方法は、例えば、生理条件である中性条件下等で、リン酸イオンと本発明に係るリン酸イオン吸着剤とを結合させるものである。

実施例

[0047] 以下に、実施例を挙げて、本発明をより具体的に説明するが、本発明は、下記に記載する実施例に限定されるものではない。

[0048] 実施例1

(リガンドの合成)

1，3－ジアミノ－2－プロパノール33gと2－ピリジンカルボキシアルデヒド116gとシアノトリヒドロほう酸ナトリウム50gのメタノール溶液500mLを、室温で3日間撹拌した。後処理をした後、カラムクロマトグラフィーで精製すると、合成中間体34gが得られた。

[0049] 該合成中間体18gと6－ブロモメチルニコチン酸メチル12gと炭酸カリウム14gのN

，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液225mLを50℃で1時間撹拌した。後処理をした後、カラムクロマトグラフィーで精製すると、メチルエステル体22gが得られた。

[0050] 該メチルエステル体10gとエチレンジアミン23gのメタノール溶液100mLを、室温で3日間撹拌した。後処理をした後、カラムクロマトグラフィーで精製すると、Ｎ－{5－[Ｎ－(2－アミノ)エチル]カルバモイル－2－ピリジル}メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリス[(2－ピリジル)メチル]－1，3－ジアミノ－2－プロパノール10gが得られた。

[0051] 実施例2

(リガンド基が結合したポリマーの合成)

NHS－activated Sepharose(商標) 4 Fast Flow 10mLをアセトニトリル10mLで膨潤させ、実施例1で得られたＮ－{5－[Ｎ－(2－アミノ)エチル]カルバモイル－2－ピリジル}メチル－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリス[(2－ピリジル)メチル]－1，3－ジアミノ－2－プロパノールの4．0mMアセトニトリル溶液10mLと、室温で4時間撹拌した。反応液を濾過洗浄した後、0．1M炭酸水素ナトリウム水溶液と0．1M炭酸ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄すると、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1，3－ジアミノ－2－プロパノール基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 10mLが得られた。

[0052] 実施例3

(銅錯体基が結合したポリマーの合成)

実施例2で得られたＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1，3－ジアミノ－2－プロパノール基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0．1mLと、0．1M 2－(Ｎ－モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)緩衝液(pH6．0)と0．1M酢酸銅水溶液の混合溶液0．2mLを室温で1時間撹拌した。反応液を濾過洗浄した後、20mMトリス－酢酸緩衝液(pH7．4)で洗浄すると、Cu^{2+}_{2}－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1，3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0．1mLが得られた。

[0053] 実施例4

(亜鉛錯体基が結合したポリマーの合成)

実施例2で得られたN, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロパノール基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0. 1mLと、0. 1M 2－(N－モルホリノ)エタンスルホン酸(MES)緩衝液(pH6. 0)と0. 1M酢酸亜鉛水溶液の混合溶液0. 2mLを室温で1時間撹拌した。反応液を濾過洗浄した後、20mMトリス－酢酸緩衝液(pH7. 4)で洗浄すると、Zn^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0. 1mLが得られた。

[0054] 実施例5

(銅錯体基が結合したポリマーによるアニオンの吸着率の測定)

実施例3で得られたCu^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0. 1mLを超純水で洗浄した後、103mM Cl^{-}, 27. 0mM HCO_3^{-}, 2. 26mM HPO_4^{2-}, 0. 500mM SO_4^{2-}混合水溶液(pH7. 4)0. 1mLを加え、37℃で5分間振盪した。混合水溶液を濾過して、濾液を回収した後、超純水0. 1mLで9回洗浄して、濾液はすべて回収した。イオンクロマトグラフィーを用いて、回収した濾液中のアニオンの回収率を測定すると、Cl^{-} 100%, HCO_3^{-} 100%, HPO_4^{2-} 52%, SO_4^{2-} 100%であった。アニオンの回収率の測定結果を図1に示す。更に、測定したアニオンの回収率から、Cu^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow によるアニオンの吸着率を算出すると、Cl^{-} 0%, HCO_3^{-} 0%, HPO_4^{2-} 48%, SO_4^{2-} 0%であった。アニオンの吸着率の算出結果を図2に示す。

[0055] 実施例6

(亜鉛錯体基が結合したポリマーによるアニオンの吸着率の測定)

実施例4で得られたZn^{2+}_{2}－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0. 1mLを超純水で洗浄した後、103mM Cl^{-}, 27. 0mM HC

O_3^-, 2. 26mM HPO_4^{2-}, 0. 500mM SO_4^{2-}混合水溶液(pH7. 4)0. 1mLを加え、37℃で5分間振盪した。混合水溶液を濾過して、濾液を回収した後、超純水0. 1mLで9回洗浄して、濾液はすべて回収した。イオンクロマトグラフィーを用いて、回収した濾液中の各々のアニオンの回収率を測定すると、Cl^- 100%, HCO_3^- 79%, HPO_4^{2-} 36%, SO_4^{2-} 100%であった。アニオンの回収率の測定結果を図1に示す。更に、測定したアニオンの回収率から、Zn^{2+}_2－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow によるアニオンの吸着率を算出すると、Cl^- 0%, HCO_3^- 21%, HPO_4^{2-} 64%, SO_4^{2-} 0%であった。アニオンの吸着率の算出結果を図2に示す。

[0056] 実施例7

(亜鉛錯体基が結合したポリマーによる血清中リン酸イオンの吸着量の測定)

実施例4で得られたZn^{2+}_2－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow 0. 4mLを超純水で洗浄した後、ウシ胎児血清(4. 0mM HPO_4^{2-})0. 4mLを加え、37℃で5分間振盪した。ウシ胎児血清を濾過して、濾液を回収した。回収した濾液を試験液とし、トリクロロ酢酸で除タンパクを行い、モリブデン酸アンモニウムの硫酸水溶液を加えると、試験液中でモリブドリン酸が生成した。これを1－アミノ－2－ナフトール－4－スルホン酸で還元し、生成したモリブデンブルーを、紫外可視分光光度計を用いて比色定量した結果、試験液中のリン酸イオン濃度は、1. 5mM HPO_4^{2-}であった。即ちZn^{2+}_2－N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロポキシド基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flowによる血清中リン酸イオンの吸着量は、2. 5mMであった。

[0057] 比較例1

(リガンド基が結合したポリマーによるアニオンの吸着率の測定)

実施例2で得られたN, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロパノール基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fa

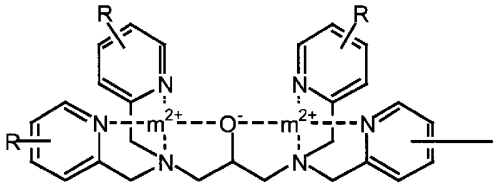
st Flow 0.1mLを超純水で洗浄した後、103mM Cl^-, 27.0mM HCO_3^-, 2.26mM HPO_4^{2-}, 0.500mM SO_4^{2-}混合水溶液(pH7.4)0.1mLを加え、37℃で5分間振盪した。混合水溶液を濾過して、濾液を回収した後、超純水0.1mLで9回洗浄して、濾液はすべて回収した。イオンクロマトグラフィーを用いて、回収した濾液中の各々のアニオンの回収率を測定すると、Cl^- 100%, HCO_3^- 90%, HPO_4^{2-} 99%, SO_4^{2-} 98%であった。アニオンの回収率の測定結果を図1に示す。更に、測定したアニオンの回収率から、N, N, N', N'－テトラキス[(2－ピリジル)メチル]－1, 3－ジアミノ－2－プロパノール基がスペーサーを介して結合したSepharose(商標)4 Fast Flow によるアニオンの吸着率を算出すると、Cl^- 0%, HCO_3^- 10%, HPO_4^{2-} 1%, SO_4^{2-} 2%であった。アニオンの吸着率の算出結果を図2に示す。

産業上の利用可能性

[0058] 本発明に係る、金属錯体基が結合したポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤は、リン酸イオンに対して特異的且つ高い吸着能を有し、更に水又は血液若しくは血漿に対して難溶性(好ましくは不溶性)を示すので、リン酸イオンを生体内から除去することが極めて容易となり、腎機能障害の疾患に起因する高リン血症の予防及び／又は治療或いは血液浄化療法に有用である。

請求の範囲

[1] 一般式(I):



(I)

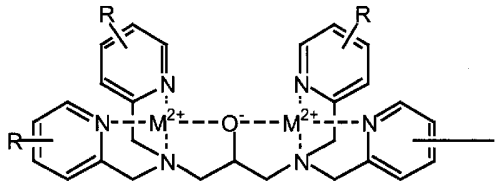
式中、

mは、2価の陽イオンに成り得る金属原子であるが、但し、亜鉛原子ではなく、

Rは、相互に同一又は異なっていてもよく、水素原子;炭素数が1～16であるアルキル基;アシル基、アルコキシカルボニル基、アシルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボシキアルキル基、カルバモイルアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基又はハロアルキル基、ここで、これらの基のアルキル部分の炭素数は、1～16であり;カルボキシル基;カルバモイル基;シアノ基;ヒドロキシル基;アミノ基或いはハロゲノ基である、

で示される金属錯体基が直接又はスペーサーを介して結合したポリマー又はその塩。

[2] 一般式(II):



(II)

式中、

Mは、2価の陽イオンに成り得る金属原子であり、

Rは、相互に同一又は異なっていてもよく、水素原子;炭素数が1～16であるアルキル基;アシル基、アルコキシカルボニル基、アシルアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、カルボシキアルキル基、カルバモイルアルキル基、シアノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基又はハロアルキル基、ここで、これらの基の

アルキル部分の炭素数は、1～16であり;カルボキシル基;カルバモイル基;シアノ基;ヒドロキシル基;アミノ基或いはハロゲノ基である、

で示される金属錯体基が直接又はスペーサーを介して結合したポリマー又はその塩を含有するリン酸イオン吸着剤。

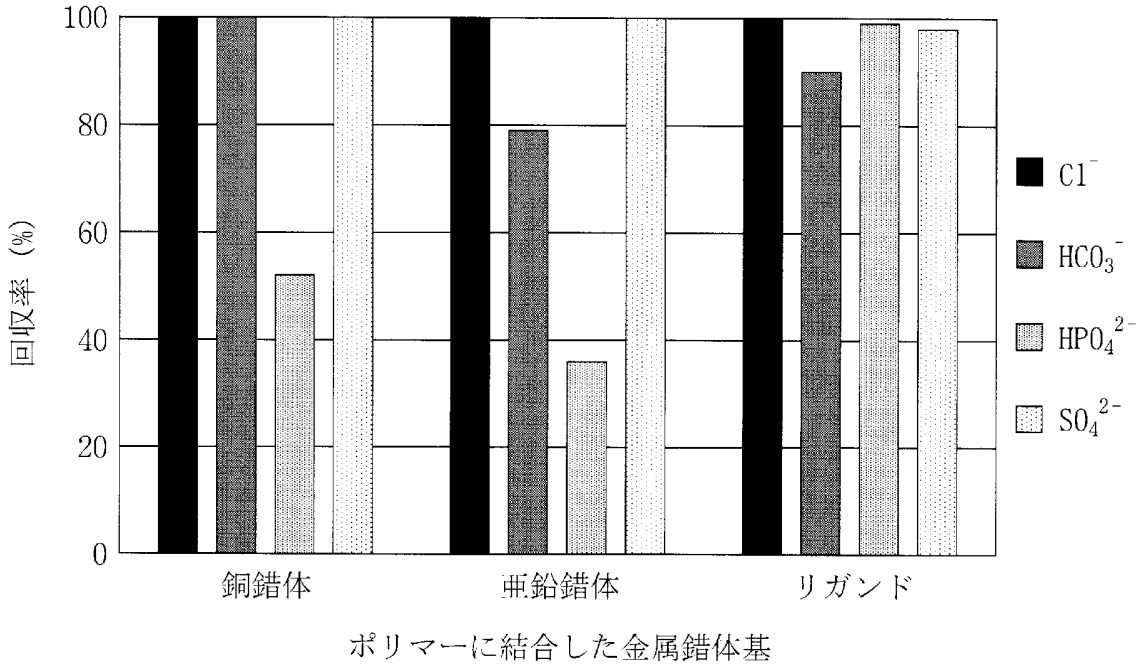
[3] 請求項2記載のリン酸イオン吸着剤を含む高リン血症予防及び／又は治療剤。

[4] 請求項2記載のリン酸イオン吸着剤を含む血液浄化材。

[5] 請求項4記載の血液浄化材を用いる血液浄化器。

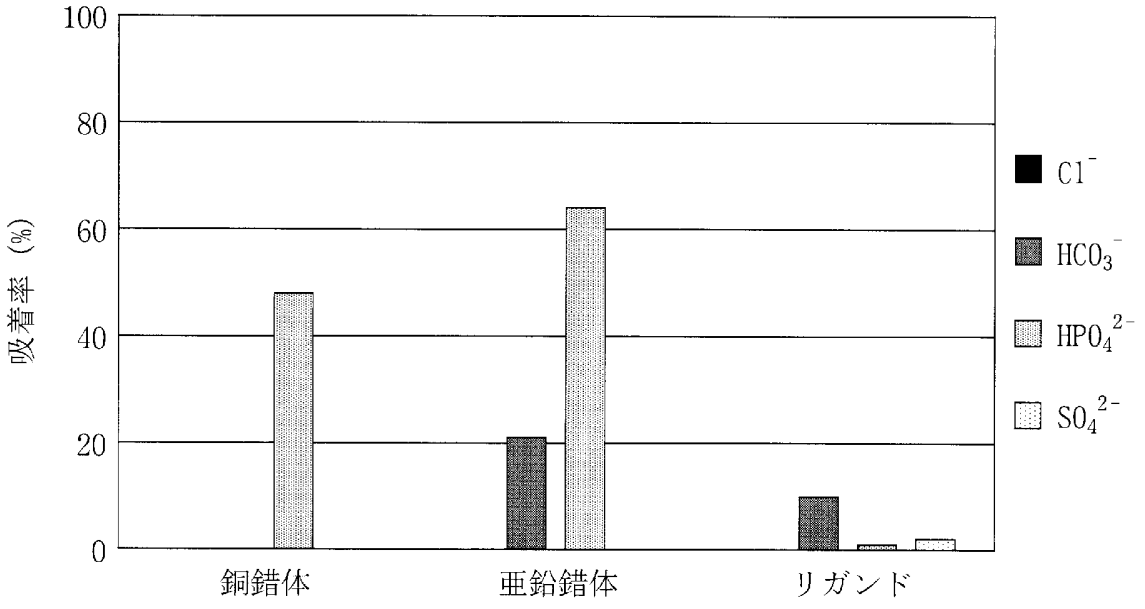
[6] リン酸イオンを、請求項2記載のリン酸イオン吸着剤に結合させることによって吸着する工程を含む、リン酸イオンの吸着方法。

[図1]



ポリマーに結合した金属錯体基

[図2]



ポリマーに結合した金属錯体基

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/018323

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C08G85/00(2006.01), ***A61K31/787***(2006.01), ***A61M1/36***(2006.01), ***A61P7/00***(2006.01), ***A61P7/08***(2006.01), ***B01J20/26***(2006.01), ***C08F8/44***(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C08G85/00(2006.01), ***A61K31/787***(2006.01), ***A61M1/36***(2006.01), ***A61P7/00***(2006.01), ***A61P7/08***(2006.01), ***B01J20/26***(2006.01), ***C08F8/44***(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA(STN), REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/078342 A1 (MANAC Inc.), 16 September, 2004 (16.09.04), Claims; page 5, line 4 to page 10, line 8 (Family: none)	1-6
Y	Hideki SUGIMOTO et al., "Thermodynamic Study on Dioxygen Binding of Diiron(II) and Dicobalt (II) Complexes Containing Various Dinucleating Ligands", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1998, Vol.71, No.10, pages 2267 to 2279	1-6
Y	JP 2002-102335 A (Emu Pi Ji Kabushiki Kaisha), 09 April, 2002 (09.04.02), Claims; Par. Nos. [0001] to [0019] & US 2002/060180 A1	3-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 December, 2005 (27.12.05)	17 January, 2006 (17.01.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2005/018323

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-48791 A (Hisamitsu Pharmaceutical Co., Inc.), 20 February, 2001 (20.02.01), Claims; Par. Nos. [0001] to [0007] (Family: none)	3-5

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００５／０１８３２３

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　*C08G85/00(2006.01), A61K31/787(2006.01), A61M1/36(2006.01), A61P7/00(2006.01), A61P7/08(2006.01), B01J20/26(2006.01), C08F8/44(2006.01)*

B.　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　*C08G85/00(2006.01), A61K31/787(2006.01), A61M1/36(2006.01), A61P7/00(2006.01), A61P7/08(2006.01), B01J20/26(2006.01), C08F8/44(2006.01)*

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００５年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００５年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００５年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CA(STN), REGISTRY(STN)

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	WO 2004/078342 A1 (マナック株式会社) 2004.09.16, 特許請求の範囲, ５頁４行－１０頁８行 （ファミリーなし）	1-6
Y	Hideki Sugimoto et al., "Thermodynamic Study on Dioxygen Binding of Diiron(II) and Dicobalt(II) Complexes Containing Various Dinucleating Ligands", Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1998, Vol. 71, No. 10, p2267-2279	1-6

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ２７．１２．２００５	国際調査報告の発送日 １７．０１．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｊ　８９３０ 佐々木　秀次 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５７

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
Y	JP 2002-102335 A (エムピージー株式会社) 2002.04.09, 特許請求の範囲、段落[0001]－[0019] & US 2002/060180 A1	3-5
Y	JP 2001-48791 A (久光製薬株式会社) 2001.02.20, 特許請求の範囲、段落[0001]－[0007] （ファミリーなし）	3-5