(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5595660号
(P5595660)

(45)発行日　平成26年9月24日(2014.9.24)　(24)登録日　平成26年8月15日(2014.8.15)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/785	(2006.01)	A61K	31/785
A61K 9/14	(2006.01)	A61K	9/14
A61K 9/08	(2006.01)	A61K	9/08
A61K 47/38	(2006.01)	A61K	47/38
A61K 47/36	(2006.01)	A61K	47/36

請求項の数 18　(全 15 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-531228 (P2008-531228)
(86)(22)出願日　平成18年9月12日 (2006.9.12)
(65)公表番号　特表2009-508580 (P2009-508580A)
(43)公表日　平成21年3月5日 (2009.3.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2006/035370
(87)国際公開番号　WO2007/035313
(87)国際公開日　平成19年3月29日 (2007.3.29)
審査請求日　平成21年7月15日 (2009.7.15)
(31)優先権主張番号　60/717,200
(32)優先日　平成17年9月15日 (2005.9.15)
(33)優先権主張国　米国(US)

前置審査

(73)特許権者　591042816
ジェンザイム　コーポレーション
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州　０２１４２、ケンブリッジ、ケンダル　ストリート　５００
(74)代理人　100095832
弁理士　細田　芳徳
(72)発明者　バガット，ヒテシュ，アール．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７７８　ウェーランド，スリー　ポンズ　ロード　２９
(72)発明者　ゴールドバーグ，ジェフリー，エム．
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７０１　フレーミングハム，ブルック　ストリート　４９７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アミンポリマー用サシェ製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
ａ）８００ｍｇまたは２．４ｇの炭酸セベラマー、
ｂ）アルギン酸プロピレングリコール、および
ｃ）塩化ナトリウム
を含む粉末製剤であって、該粉末製剤中の唯一の薬学的活性成分が炭酸セベラマーであり、該アルギン酸プロピレングリコールの該炭酸セベラマーに対する重量比が、０．００５～１：１である、粉末製剤。
【請求項２】
スクラロースをさらに含む、請求項１記載の粉末製剤。
【請求項３】
鉄黄をさらに含む、請求項２記載の粉末製剤。
【請求項４】
オレンジバニラＰＲ９０をさらに含む、請求項３記載の粉末製剤。
【請求項５】
ＷＧ５５バニラをさらに含む、請求項４記載の粉末製剤。
【請求項６】
レモンライムをさらに含む、請求項５記載の粉末製剤。
【請求項７】
粉末製剤が容器中にパッケージ化されている、請求項６記載の粉末製剤。

【請求項８】
容器がサシェである、請求項７記載の粉末製剤。
【請求項９】
炭酸セベラマーの量が無水物ベースである、請求項８記載の粉末製剤。
【請求項１０】
粉末製剤がカプセルに封入されておらず、自由流動性であり、粉末製剤は、３００ミクロンより大きな粒径を有する粒子を５ｗｔ％未満含み、１０ミクロン未満の粒径を有する粒子を５ｗｔ％未満含む、請求項９記載の粉末製剤。
【請求項１１】
レモンフレーバーを含む香料をさらに含む、請求項３記載の粉末製剤。
【請求項１２】
粉末製剤が容器中にパッケージ化されている、請求項１１記載の粉末製剤。
【請求項１３】
容器がサシェである、請求項１２記載の粉末製剤。
【請求項１４】
炭酸セベラマーの量が無水物ベースである、請求項１３記載の粉末製剤。
【請求項１５】
粉末製剤がカプセルに封入されておらず、自由流動性であり、粉末製剤は、３００ミクロンより大きな粒径を有する粒子を５ｗｔ％未満含み、１０ミクロン未満の粒径を有する粒子を５ｗｔ％未満含む、請求項１４記載の粉末製剤。
【請求項１６】
リン酸塩過剰血症の治療のために使用される、請求項１～１５いずれか記載の粉末製剤。
【請求項１７】
炭酸セベラマーの量が、無水物ベースで８００ｍｇである、請求項１０記載の粉末製剤。
【請求項１８】
炭酸セベラマーの量が、無水物ベースで２．４ｇである、請求項１０記載の粉末製剤。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（発明の背景）
脂肪族アミンポリマーはリン酸結合剤として有用であり、種々の状態の治療について記載されている（米国特許第5,496,545号および5,667,775号参照）。例えば、塩酸セベラマー（sevelamerhydrochloride）、架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーは、患者からリン酸を除去するために、現在RENAGEL（登録商標）の商標で販売されている。脂肪族アミンポリマーはまた、高コレステロール血症の治療についても記載されている（米国特許第5,624,963号および5,679,717号およびPCT公開公報WO98/29107およびWO99/22721参照）。例えば、コレセベラム（colesevelam）、アルキル化架橋ポリ（アリルアミン）は、血清コレステロールを低減するために、現在WELCHOL（登録商標）の商標で販売されている。
【０００２】
しかしながら上記の製品は、現在は錠剤としてのみで利用可能であり、特定の患者集団は、他の投薬形態でこれらの製品の有用性の恩恵を受け得る。
【０００３】
（発明の概要）
本発明は、とりわけ、脂肪族アミンポリマーの新規の組成物および製剤を提供する。かかる製剤の１つは、水と混合して飲料（溶液または懸濁液）として経口投与され得る粉末製剤であるが、一方で口あたり（mouth feel）や味などの患者に許容され得る特性を提供する。出願人は、かかる製剤において、脂肪族アミンポリマーと混合した場合に薬学的に

許容され得るアニオン安定剤が脂肪族アミンポリマーの許容され得る口あたりを提供し得ることを見出した。この発見に基づいて、脂肪族アミンポリマーまたはその薬学的に許容され得る塩の新規の粉末製剤、該粉末製剤を含む容器、および高コレステロール血症を有する被験体の該粉末製剤による治療方法が本明細書に開示される。

【０００４】

一態様において、本発明は、薬学的に許容され得るアニオン安定剤および脂肪族アミンポリマーまたはアニオン安定剤と混合した薬学的に許容され得るその塩を含む粉末を梱包する容器を提供する。該粉末はカプセルに封入されておらず、自由流動性（free-flowing）である。

【０００５】

別の態様において、本発明は薬学的に許容され得るアニオン安定剤および脂肪族アミンポリマーまたは薬学的に許容され得るアニオン安定剤と混合した薬学的に許容され得るその塩を含む粉末製剤である。好ましくは、該粉末中唯一の薬学的活性成分が脂肪族アミンポリマーである。

【０００６】

本発明はまた、リン酸塩過剰血症の被験体の治療方法を提供する。該方法は、開示された粉末製剤を被験体に経口投与する工程を含む。

【０００７】

（発明の詳細な説明）

開示された粉末製剤は、許容され得る口あたりを提供するように配合された脂肪族アミンポリマーおよび薬学的に許容され得るアニオン安定剤を含む。典型的に、該粉末製剤は、水などの摂取可能な液体に溶解および／または懸濁され、そのため飲料として患者に便利に投与され得る。該飲料は、１種以上の甘味料および／または香料によりさらに味が良くなり得る。かかる粉末製剤は、サシェ(sachet)またはカップ(tub)などの容器に都合良く包装され得る。本明細書で使用する場合、用語「粉末」および「粉末製剤」は互換可能に使用される。

【０００８】

本発明の粉末製剤は、香料、甘味料、賦形剤、充填剤、不活性成分等をさらに含み得る。

【０００９】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容され得るアニオン安定剤」は、酸官能基（例えば、カルボン酸、スルホン酸、ホスホン酸等、または薬学的に許容され得るそれらの塩）を含み脂肪族アミンポリマーの口あたりを実質的に改善し得る化合物である。該酸官能基は、１種以上の薬学的に許容され得る有機または無機塩基で任意に中和され、薬学的に許容され得る塩を形成する。薬学的に許容され得るアニオン安定剤が一種より多くの酸官能基を含む場合、該酸官能基は部分的にまたは完全に中和され得る。任意に、いくらかの酸官能基がエステル化されて酸官能基のエステルを形成し得る。有機または無機の塩基の例は以下に記載されるとおりである。

【００１０】

薬学的に許容され得るアニオン安定剤は、典型的に1mg/mlより大きい水への溶解度および9未満のpKa値を有する。薬学的に許容され得るアニオン安定剤は、脂肪族アミンポリマーの治療活性を妨害せず、投与される容量で許容され得ない副作用を生じないはずである。

【００１１】

薬学的に許容され得るアニオン安定剤の分子量は、該アニオン安定剤が上記の特性を有する限り本発明において重要ではない。典型的に、薬学的に許容され得るアニオン安定剤の分子量は1000ダルトンよりも大きい。薬学的に許容され得るアニオン安定剤の分子量が1000ダルトンよりも大きい場合、薬学的に許容され得るアニオン安定剤の電荷密度は、1000ダルトンごとに1以上である。

【００１２】

薬学的に許容され得るアニオン安定剤は、「薬学的活性成分」でなくても良い。

【００１３】

一態様において、薬学的に許容され得るアニオン安定剤は、アニオンポリペプチド（例えばタンパク質）、アニオン多糖または１種以上のアニオンモノマーのポリマーなどのアニオンポリマーである。アニオンポリマーの例としては、マンヌロン酸、グルロン酸、アクリレート、メタクリル酸、グルクロン酸、グルタミン酸またはそれらの組合せのポリマーおよび薬学的に許容され得るそれらの塩が挙げられる。アニオンポリマーの他の例としては、カルボキシアルキルセルロースまたは薬学的に許容され得るそれらの塩などのセルロースが挙げられる。アニオンポリマーはホモポリマーであり得るか、または上記のアニオンモノマーのうちの２種類のコポリマーであり得る。あるいは、アニオンコポリマーは、上記のアニオンモノマーの1種以上の反復単位および好ましくは不活性で非毒性である1種以上の中性コモノマーを含む。例えばオレフィンアニオンモノマーと共に使用され得る適切な中性コモノマーの例としては、ビニルアルコール、アクリルアミドビニルホルムアミドが挙げられる。アニオンポリマーの具体的な例としては、アルギン酸塩（例えば、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸マグネシウム、アルギン酸アンモニウム、アルギン酸のエステル等）、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグルタミン酸、ペクチン、キサン、カラギーナン、フルセルラン、アラビアゴム、カラヤゴム、インドゴム、カロブゴム（gum carob）およびトラガカントゴムが挙げられる。

【００１４】

好ましい態様において、アニオンポリマーはアルギン酸塩で、より好ましくはアルギン酸のC2～C5ジオールエステルまたはアルギン酸のC3～C5トリオールエステルなどのエステル化アルギン酸である。本明細書で使用される場合、「エステル化アルギン酸」は、アルギン酸中のいくつかのカルボキシル基がエステル化されたアルギン酸を意味する。カルボン酸基の残りは、薬学的に許容され得る塩として任意に（部分的または完全に）中和される。例えば、アルギン酸プロピレングリコールは、いくつかのカルボキシル基がプロピレングリコールでエステル化され、カルボン酸基の残りが薬学的に許容され得る塩として任意に（部分的または完全に）中和されるアルギン酸のエステルである。より好ましくは、アニオンポリマーはアルギン酸エチレングリコール、アルギン酸プロピレングリコールまたはアルギン酸グリセロールである。アルギン酸プロピレングリコールはさらに好ましい。

【００１５】

上述のように、アニオンポリマーは薬学的に許容され得る塩の形態で（完全または部分的に中和されて）使用され得る。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容され得る塩」は、薬学的に許容され得る酸または塩基から調製された塩のことをいう。例えば、酸官能基を充分に有するアニオンポリマーは、任意の数の薬学的に許容され得る有機または無機の塩基と反応して塩を形成し得る。塩の例としては、ナトリウム、カルシウム、マグネシウムおよびカリウムなどのアルカリ金属およびアルカリ土類金属、亜鉛ならびにアンモニアの塩が挙げられる。また、混合塩も挙げられる。「アンモニウム」は、NR'_4^+（式中R'がHあるいは置換もしくは非置換、直鎖もしくは環状、または飽和もしくは不飽和のアルキル、アリールまたはアラリールである）で表され得る。アンモニウムの例としては、NH_4^+および$N(R')H_3^+$、$N(R')_2H_2^+$、$N(R')_3H^+$および$N(R')_4^+$（式中R^1がC1～C10アルキルまたはフェニルである）が挙げられる。

【００１６】

別の態様において、薬学的に許容され得るアニオン安定剤は、タンパク質を含むアニオンポリペプチドである。アニオンポリペプチドの例としては、ゼラチン、カゼイン消化物、乳漿蛋白、ダイズタンパク質およびポリグルタミン酸が挙げられる。

【００１７】

１種以上の薬学的に許容され得るアニオン安定剤が本発明に使用され得る。

【００１８】

本発明の粉末製剤は、典型的に薬学的に許容され得るアニオン安定剤および脂肪族アミンポリマーを、0.005～50：1、0.005～10：1、0.005～3：1、0.005～1：1、0.005～0.05：1、および0.008～0.05：1などの0.005～99.9：1の重量比で含む。

【００１９】

脂肪族アミンポリマーは、少なくとも一つのアミン基を含む反復単位を特徴とする。アミン基は、ポリマー主鎖の一部（例えば、ポリエチレンイミンなどのポリアルキレンイミン）、またはポリマー主鎖の懸垂部（pendant）（例えば、ポリアリルアミン）であり得る。あるいは、両方の種類のアミン基が、同一の反復単位および／またはポリマー中に存在し得る。単語「アミン」は、本明細書で使用する場合、1級、2級および3級アミン、ならびにトリアルキルアンモニウムなどのアンモニウム基を含む。

【００２０】

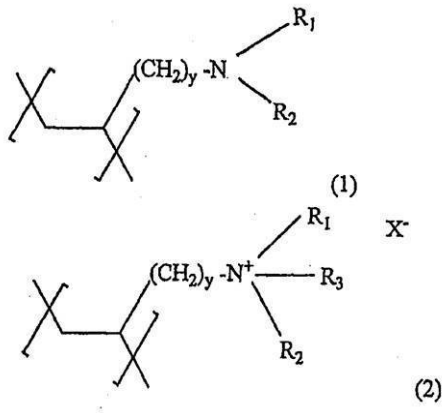
脂肪族アミンポリマーは、脂肪族アミンモノマーを重合することで得られ得る。脂肪族アミンは、アミノ置換基および任意に１種以上のさらなる置換基を有する飽和もしくは不飽和、直鎖、分枝または環状の非芳香族炭化水素である。脂肪族アミンモノマーは、オレフィンなどの重合性基を含む脂肪族アミンである。適切な脂肪族アミンポリマーは、米国特許第5,487,888号、5,496,545号、5,607,669号、5,618,530号、5,624,963号、5,667,775号、5,679,717号、5,703,188号、5,702,696号、5,693,675号、5,900,475号、5,925,379号、6,083,497号、6,177,478号、6,083,495号、6,203,785号、6,423,754号、6,509,013号、6,605,270号、6,726,905号、6,733,780号および6,858,203号および米国公開公報2002/0159968 A1および2003/0086898 A1に記載され、その内容は全体において参照により本明細書中に援用される。

【００２１】

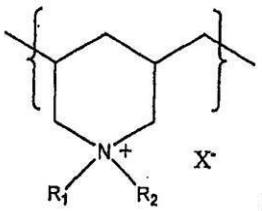
脂肪族アミンポリマーは、ホモポリマー、または１種以上のアミン含有モノマーのコポリマー、あるいは好ましくは不活性で非毒性である１種以上のアミン非含有モノマーと組み合わせた１種以上のアミン含有モノマーのコポリマーであり得る。適当なアミン非含有モノマーとしては、ビニルアルコール、アクリレート、アクリルアミド、およびビニルホルムアミドが挙げられる。

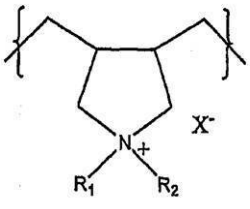
【００２２】

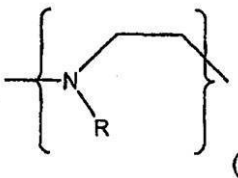
脂肪族アミンポリマーの例としては、式（1）～（6）：

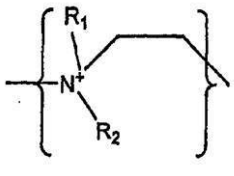

(1)

(2)


(3)


(4)


(5)


(6)

（式中、yが0または1以上の整数（例えば、約1～約10、好ましくは1～4、より好ましくは1）で、R、R_1、R_2、およびR_3がそれぞれ独立してH、置換もしくは非置換アルキル基（例えば、炭素数1～25または1～5を含む）またはアリール（例えばフェニル）基で、各X^-が交換可能な負帯電対イオンである）から選択される１つ以上の反復単位を有するポリマーまたはその塩もしくはコポリマーが挙げられる。

【００２３】

好ましくは、少なくとも一つのR、R_1、R_2またはR_3は水素原子である。より好ましくは、これらの基のそれぞれが水素である。

【００２４】

R、R_1、R_2およびR_3で表されるアルキルまたはアリール基は1つ以上の置換基を有し得る。適切な置換基としては、例えば4級アンモニウム基であるカチオン基、または例えば1級、2級もしくは3級アルキルもしくはアリールアミンであるアミン基が挙げられる。他の適

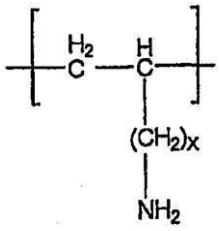
切な置換基の例としては、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシアミド、スルホンアミド、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドラジン、グアニジン、尿素、ポリ（エチレンイミン）などのポリ（アルキレンイミン）およびカルボキシル酸エステルが挙げられる。

【００２５】

好ましくは、脂肪族アミンポリマーは、ホモポリアリルアミン、ホモポリビニルアミン、ホモポリジアリルアミンまたはポリエチレンアミンなどのホモポリマーである。

【００２６】

一態様において、脂肪族アミンポリマーは、構造式（7）：

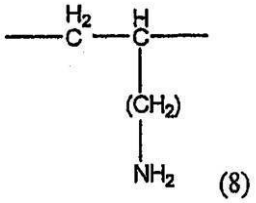


(7)

（式中、xは0または1～4、好ましくは1の整数である）の1つ以上の反復単位を特徴とするホモポリマーまたはコポリマーまたは薬学的に許容され得るその塩である。構造式（7）で表されるポリマーは、架橋剤により有利に架橋される。

【００２７】

本発明における使用に好ましい脂肪族アミンポリマーは、重合アリルアミンモノマーの反復単位を有するポリマーであるポリアリルアミンである。アリルモノマーのアミン基は、非置換であり得るか、または例えば１つもしくは２つのC1～C10直鎖もしくは分枝アルキル基で置換され得る。これらのアルキル基は、1つ以上のヒドロキシル、アミン、ハロ、フェニル、アミドまたはニトリル基で任意に置換される。好ましくは、本発明の脂肪族アミンポリマーは、構造式（8）：



(8)

で表される反復単位を含むポリアリルアミンポリマーである。

【００２８】

本発明の脂肪族アミンポリマーとして使用され得るポリアリルアミンは、２種以上の異なる重合アリルモノマーの反復単位からなるコポリマーか、または１種以上の重合アリルモノマーの反復単位および１種以上の重合非アリルモノマーの反復単位からなるコポリマーを含み得る。適切な非アリルモノマーの例としては、アクリルアミドモノマー、アクリルレートモノマー、マレイン酸、マレイミド（malimide）モノマー、ビニルアシル化モノマーおよびアルキル置換オレフィンが挙げられる。しかしながら、好ましくは、本発明に使用されるポリアリルアミンは、重合アリルアミンモノマーのみの反復単位からなる。より好ましくは、本発明に使用されるポリアリルアミンポリマーは、ホモポリマーである。さらに好ましくは、本発明に使用されるポリアリルアミンポリマーは、構造式（8）で表される反復単位のホモポリマーである。開示された発明に使用されるポリアリルアミンポリマーは、好ましくは架橋ポリマー、より好ましくは架橋ホモポリマーである。

【００２９】

他の態様において、脂肪族アミンポリマーはポリブテニルアミン、ポリリジン、またはポリアルギニンのホモポリマーまたはコポリマーであり得る。

【００３０】
好ましくは、脂肪族アミンポリマーは、架橋剤などで架橋することにより水溶性となる。適切な架橋剤としては、脂肪族アミンモノマーのアミノ基と反応する官能基を備えたものが挙げられる。あるいは、該架橋剤は、該アミンモノマーとフリーラジカル重合する２種以上のビニル基を含み得る。ある場合において、脂肪族アミンポリマーは重合後に架橋する。

【００３１】
脂肪族アミンポリマーは、典型的に、二官能性架橋剤で架橋する。適切な架橋剤の例としては、ジアクリレートおよびジメチルアクリレート（例えば、エチレングリコールジアクリレート、プロピレングリコールジアクリレート、ブチレングリコールジアクリレート、エチレングリコールジメタクリレート、プロピレングリコールジメタクリレート、ブチレングリコールジメタクリレート、ポリエチレングリコールジメタクリレートおよびポリエチレングリコールジアクリレート）、メチレンビスアクリルアミド、メチレンビスメタクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、エチレンビスメタクリルアミド、エチリデンビスアクリルアミド、ジビニルベンゼン、ビスフェノールA、ビスフェノールAのジグリシダルエーテル、ピロメリット酸無水物、トルエンジイソシアネート、エチレンジアミンおよびジメチルコハク酸、ジメタクリレート、ならびにビスフェノールAジアクリレートが挙げられる。好ましい二官能性架橋剤の例としては、エピクロロヒドリン、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、1,3-ジクロロプロパン、1,2-ジクロロエタン、1,3-ジブロモプロパン、1,2-ジブロモエタン、コハク酸ジクロリド、ジメチルコハク酸、トルエンジイソシアネート、アクリロイルクロライド、およびピロメリット酸無水物が挙げられる。高い利用可能性および低いコストのために、エピクロロヒドリンが最も好ましい架橋剤である。また、低分子量および親水性のために、ポリアミンの水膨潤性およびゲル特性の増大にエピクロロヒドリンが有利である。エピクロロヒドリンは、2-ヒドロキシプロピル架橋基を形成する。

【００３２】
既に重合させた材料を架橋する工程を含む他の方法には、イオン化照射、紫外線照射、電子ビーム、ラジカル、および熱分解への暴露が含まれるが、これに限定されない。

【００３３】
架橋のレベルにより、脂肪族アミンポリマーは不溶性になり、吸収および分解に対して実質的に抵抗性になり、それにより脂肪族アミンポリマーの胃腸管に対する活性が制限され、患者において可能性のある副作用が低減する。典型的に、架橋剤は脂肪族アミンモノマーと架橋剤の総重量に対して、約0.5～35重量％または約0.5～25重量％（約2.5～20重量％または約1～10重量％など）の量で存在する。典型的に架橋剤の量は、脂肪族アミンポリマーと架橋剤を合わせた重量のパーセントで測定される。

【００３４】
典型的に、約9％～約30％、好ましくは15％～約21％のアリル窒素原子が架橋基に結合する。

【００３５】
脂肪族アミンポリマーはまた、さらに誘導体化され得、例としては、例えばその全教示が参照によって本明細書中に援用される、米国特許第5,679,717号、5,607,669号および5,618,530号に記載されるようなアルキル化アミンポリマーが挙げられる。好ましいアルキル化剤としては、疎水性基（脂肪族疎水性基など）および／または4級アンモニウム-もしくはアミン-置換アルキル基が挙げられる。

【００３６】
非架橋および架橋ポリアリルアミンならびにポリビニルアミンは一般的に当該分野に公知であり、市販されている。ポリアリルアミンおよびポリビニルアミンならびにその架橋誘導体の製造方法は上述の特許に記載される。その全体が参照により本明細書において援用されるHarada et alによる米国特許（米国特許第4,605,701および4,528,347号）もまた、ポリアリルアミおよび架橋ポリアリルアミンの製造方法を記載する。Stutts et alによ

る特許（米国特許第6,180,754号）は、架橋ポリアリルアミンの製造のさらなる方法を記載する。

【００３７】

脂肪族アミンポリマーの分子量は重要であると考えていないが、分子量は十分に大きく脂肪族アミンポリマーは胃腸管に非吸収であるものとする。典型的に、脂肪族アミンポリマーの分子量は少なくとも1000である。例えば、分子量は約1000～5,000,000、約1000～約3,000,000、約1000～約2,000,000または約1000～約1,000,000であり得る。

【００３８】

本発明に使用される脂肪族アミンポリマーは任意にプロトン付加されても良く、一態様において、40％未満、例えば20％未満または10％未満などの30％未満のアミン基がプロトン付加されるポリマーが含まれる。別の態様において、35％～45％のアミンがプロトン付加される（例えば、およそ40％）。適切にプロトン付加された脂肪族アミンポリマーの例はセベラマーである。

【００３９】

上述のように、脂肪族アミンポリマーは薬学的に許容され得る塩の形態で投与され得る。用語「薬学的に許容され得る塩」は、その無機酸、有機酸、溶媒、水和物または包接体を含む薬学的に許容され得る非毒性の酸から調製された、投与する脂肪族アミンポリマーの塩のことをいう。従って、脂肪族アミンポリマーの反復単位中の窒素はプロトン付加されて、負帯電対イオンと結合した正帯電窒素イオンを生じる。

【００４０】

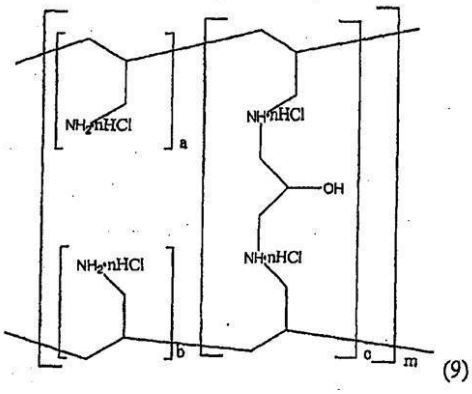
適切な対イオンの例としては、有機イオン、無機イオン、またはそれらの組合せが挙げられる。例えば、適切な対イオンとしては、ハライド（例えばF^-、Cl^-、Br^-およびI^-）、$CH_3OSO_3^-$、HSO_4^-、SO_4^{2-}、HCO_3^-、CO_3^{2-}、アセテート、ラクテート、スクシネート、プロピオネート、オキサレート、ブチレート、アスコルベート、シトレート、ジヒドロゲンシトレート、タルトレート、タウロコレート、グリココレート、コレート、クエン酸水素、マレエート、ベンゾエート、フォレート、アミノ酸誘導体、ヌクレオチド、脂質またはリン脂質が挙げられる。好ましいアニオンはCl^-、HCO_3^-、CO_3^{2-}、およびそれらの組合せである（例えば、混合された炭酸塩と二炭酸塩、混合された炭酸塩と塩化物塩、または混合された二炭酸塩と塩化物塩）。該対イオンは互いに同一であり得るかまたは異なり得る。例えば該ポリマーは２種類以上の異なる型の対イオンを含み得る。

【００４１】

好ましい態様において、本発明に使用される脂肪族アミンポリマーは、セベラマーおよびコレセベラムなどのエピクロロヒドリン架橋ポリアリルアミンである（例えば、その内容が参照によって本明細書中に援用される、米国特許第6,423,754号、5,607,669号および5,679,717号参照）。好ましい態様において、ポリアリルアミンポリマーはエピクロロヒドリンと架橋し、約9％～約30％（好ましくは約15％～約21％）のアリル窒素原子が架橋基と結合し、アニオンは塩化物、炭酸塩もしくは二炭酸塩、またはそれらの組み合わされた塩である。

【００４２】

特に好ましい脂肪族アミン（mine）ポリマーは、約9.0～9.8％w/w、好ましくは9.3～9.5％のエピクロロヒドリンと架橋した塩酸ポリアリルアミンであり、HClセベラマーとして公知の薬物の活性化学成分であり、RENAGEL（登録商標）の商標で販売される。該構造は、以下：



(9)

式中：
aとbの合計（1級アミン基の数）は9である、
c（架橋基の数）は1である、
n（プロトン付加アミンの割合）が0.4である、および
mは大きな数である（拡張(extend)したポリマー網目を示す）
で表される。

【００４３】

別の特に好ましい脂肪族アミンポリマーは、エピクロロヒドリンで架橋されて、1-ブロモデカンおよび(6-ブロモヘキシル)-臭化トリメチルアンモニウムでアルキル化（alkyated）され、HClコレセベランと称されWELCHOL（登録商標）として米国で市販されている塩酸ポリアリルアミンである。

【００４４】

さらに別の特に好ましい態様において、脂肪族アミンポリマーはセベラマーの炭酸塩、セベラマーの二炭酸塩、混合されたセベラマーの炭酸塩と二炭酸塩、または混合されたセベラマーの炭酸塩と塩化物塩である。

【００４５】

他の態様において、一価のアニオン源は脂肪族アミンポリマーの炭酸塩と混合される。脂肪族アミンポリマーおよび一価のアニオン源の炭酸塩の種々の例は、それらの全内容が参照によって本明細書中に援用される、2004年11月1日に出願された米国仮特許出願60/624,001号、「Aliphatic Amine Polymer Salts For Tableting」および2004年11月17日に出願された米国仮特許出願60/628,752号、「Aliphatic Amine Polymer Salts For Tableting」に開示される。

【００４６】

一価のアニオンは、脂肪族アミンポリマーと一価のアニオン源の炭酸塩の混合重量中に少なくとも0.01重量％、好ましくは0.05重量％、より好ましくは0.01重量％～2重量％、0.05重量％～1重量％、0.08重量％～0.5重量％、または0.1重量％～0.3重量％の範囲で含まれる。

【００４７】

適切な一価のアニオンの例としては、ハライド（Cl^-、I^-、Fl^-およびBr^-）、$CH_3OSO_3^-$、HSO_4^-、アセテート、ラクテート、ブチレート、プロピオネート、スルフェート、シトレート、タルトレート、ニトレート、スルホネート、オキサレート、スクシネートまたはパモエート（palmoate）などの有機イオン、無機イオン、またはそれらの組合せが挙げられる。好ましい一価のアニオンはハライドであり、最も好ましくはクロリドである。

【００４８】

また、一価のアニオン源は薬学的に許容され得る酸、一価のアニオンのアンモニウムまたは金属塩であり得る。好ましくは一価のアニオン源は塩化ナトリウムまたは塩素酸である。1つの好ましい態様において、本発明の製剤はセベラマーおよび塩化ナトリウムの炭酸塩を含む。別の好ましい態様において、本発明の製剤はセベラマーおよび塩素酸の炭酸

塩を含む。

【００４９】

また別の好ましい態様において、一価アニオン源は、上記の構造式(1)～(8)で表される反復単位を含む脂肪族アミンポリマーの一価アニオン塩であり得る。本発明の製剤は、「物理的に混合されたポリマー」または「化学的に混合されたポリマー」を含み得る。脂肪族アミンポリマーの炭酸塩および脂肪族アミンポリマーの一価アニオン塩の組合せは、本明細書において、「物理的に混合されたポリマー」と定義される。脂肪族アミンポリマーの一価アニオン塩は、脂肪族アミンポリマー炭酸塩と同じまたは異なる脂肪族アミンポリマーであり得る。

本明細書において、「化学的に混合されたポリマー」は、単一の脂肪族アミンポリマーでの炭酸塩および一価アニオン塩の組合せを意味する。

【００５０】

いくつかの態様において、脂肪族アミンポリマーまたはその薬学的に許容され得る塩は、粉末製剤中、唯一の薬学的活性成分である。

【００５１】

被験体における使用のための本発明の粉末製剤は、脂肪族アミンポリマーおよび薬学的に許容され得るアニオン安定剤(１種類または複数)を、任意に、１種類以上のそれに許容され得る賦形剤とともに含む。賦形剤としては、ラクトース、デンプン、セルロースおよびデキストロースなどの担体または希釈剤；香味剤；甘味剤；ならびにメチル、エチル、プロピルおよびブチルパラベンなどの保存料が挙げられる。任意に、良好な外観のため、微晶質セルロース、二酸化チタンなどの賦形剤および／またはFD&C Blue #1、FD&C Red #40、D&C Yellow #10、D&C Red #33もしくは鉄黄などの着色剤もまた、本発明の粉末製剤に含まれ得る。適当な甘味剤の例としては、スクロース；グルコース(コーンシロップ)；デキストロース；転化糖；フルクトース；サッカリンおよびサッカリン酸ナトリウムなどのその種々の塩；ナトリウム、アスパルテーム、キシロース；マルチトール；マルトール；アセスルファムカリウム；ネオヘスペリジンジヒドロカルコン；グリチルリチン酸モノアンモニウム；マルトデキストリンおよびポリデキストロースサッカリンならびにナトリウムおよびカルシウム塩などのその種々の塩；シクラミン酸およびその種々の塩；ジペプチド甘味剤；スクラロース；ジヒドロカルコン；グリチン(glycyrrhin)；ステビア(ステビオシド)；ソルビトール；マンニトール；キシリトール；ヘキサ-レゾルシノール；水添デンプン加水分解物(リカシン)、ならびに3,6-ジヒドロ-6-メチル-1-1,2,3-オキサチアジン-4-オン3-2,2-ジオキシドのカリウム、カルシウムおよびナトリウム塩、およびその混合物が挙げられる。前述のもののうち、スクラロース、スクロース、キシロース、マンニトール、マルチトール、マルトール、ソルビトールまたはキシリトールは、単独またはより望ましくは組合せのいずれかで特に好ましい。適当な香味剤としては、グレープ、チェリー、ペパーミント、メントールおよびオレンジバニラフレーバーなどのバニラフレーバー、レモンフレーバー、スペアミント、ウィンターグリーン、シナモン、メントンフレーバー、またはその混合物が挙げられる。賦形剤は、製剤のその他の成分と適合性であり、そのレシピエントに有害でないという意味において「許容され得」なければならない。

【００５２】

典型的に、本発明の粉末の平均粒径は、500ミクロン未満、好ましくは200ミクロン未満である。いくつかの態様において、粉末は、5wt%未満、好ましくは2wt%未満、より好ましくは1wt%未満の300ミクロンより大きい粒径を有する粒子、および5wt%未満、好ましくは2wt%未満、より好ましくは1wt%未満の10ミクロン未満粒径を有する粒子を含有する。

【００５３】

開示された粉末製剤は、典型的に、水などの摂取可能な液体に溶解および／または懸濁される。得られた混合物は、快適な口あたりを有し、したがって、飲料として患者に便利に投与され得る。飲料は、懸濁液または溶液であり得る。飲料は、１種類以上の甘味剤および／または香味剤を有するさらにより口にあうものであり得る。あるいは、開示された粉末製剤は、マッシュポテトまたはオートミールなどの食品と混合され得る。

【００５４】
本発明の粉末製剤は、容器内に便利にパッケージングされ得る。本明細書において、「容器」は、充分な期間、すなわち、製造時から患者による消費まで本発明の粉末製剤の安定性を保持および保存し得る非摂取可能な密封デバイスである。上記のように、粉末製剤は、カプセル化されておらず、自由流動性である。本発明に適した容器としては、紙袋、プラスチックフィルムまたは金属ホイルの薬包などのサシェ；ガラス、プラスチックまたは金属ボトルなどのボトル；カップ；ならびにアンプルが挙げられる。好ましくは、本発明の容器はサシェである。容器材料は、容器内に含まれる活性剤の安定性が確保されるようにするため、水および水蒸気に対して好ましくは不透過性である。任意に、容器材料は、内容物に、特定の型の保護、例えば、光に対する保護を付与する物質を含有し得る。適当な容器材料の例としては、MATT LACQUER/PET 23μ/PX 12GR/AL 12μ/SURLYN 23GR（ビクトリア州、オーストラリアのAMCORFlexibles）などのプラスチック、Coated Paper 40GR/PX 12 GR/AL 12μ/SURLYN 23 GR（ビクトリア州、オーストラリアのAMCOR Flexibles）などのコート紙、TPC-2475 (Feasterville、PAのTOLAS Health Care Packaging)などのホイルパウチ、およびこれらの材料の組合せ(例えば、積層体)が挙げられる。

【００５５】
好ましくは、容器は、上記の異なる容器材料の多層を有する多層容器である。

【００５６】
本発明の粉末製剤を含む容器は、単位投薬または反復投与容器であり得る。
例えば、本発明の容器は、単回用量サシェなどの薬学的に許容され得るアニオン安定剤と混合された脂肪族アミンポリマーの単回用量を含み得る。あるいは、本発明の容器は、単位用量が例えば、スプーンもしくはカップ、または所定の投薬量を分配し得る器具によって測定される粉末製剤を含むボトルまたはカップなどの、薬学的に許容され得るアニオン安定剤と混合された少なくとも２回用量の脂肪族アミンポリマーを含み得る。本明細書において、「カップ」は、バルク量の粉末製剤を含む容器を意味する。「バルク量」は、これが複数の単位用量、例えば、2、10、50、100またはそれ以上の単位用量に分けられ得る量を意味する。

【００５７】
本発明の粉末製剤は、医薬分野で公知の任意の方法によって調製され得る。例えば、その開示が参照により本明細書に援用されるRemington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990)、Mack Publishing Company、Easton、PAに記載のものなどの標準的な医薬製剤技術が使用され得る。典型的に、該方法は、少なくとも１種類の脂肪族アミンポリマーを１種類以上の薬学的に許容され得るアニオン安定剤と混合する工程、および得られる混合物を任意のさらなる賦形剤と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、脂肪族アミンポリマーを薬学的に許容され得るアニオン安定剤と均一に充分に会合させ、次いで、必要であれば、生成物をその単位投薬量に分割することにより調製される。次いで、粉末製剤は、サシェなどの適当な容器内にパッケージングされる。

【００５８】
典型的に、容器は、１日１回投与される場合、一般的に、無水物ベースで脂肪族アミンポリマーが約5mg～約15g(例えば、600mg～7.5g、600mg～5g、800mg～3.5gおよび800mg～2.5g)である単位用量を保持する。典型的に、約0.025mg～約(about to about)14.9g(例えば、3mg～7.5g；3mg～5g；8mg～3.5g；8mg～2.5g；6mg～2.5g、6mg～1.5g、6mg～0.75g)の薬学的に許容され得るアニオン安定剤が脂肪族アミンポリマーとともに単位用量に含まれる。あるいは、容器は、１日に複数回(例えば、2、3、4または5回/日)投与される場合は、一般的に、投与回数／日で分割した日投薬量である単位用量を保持する。一例において、サシェは、無水物ベースで800mg、1.6g、2.4g、3.2g、4.0g、4.8g、5.6g、7.2gまたは9.6gいずれかのセベラマーを含み、セベラマーと混合されるアルギン酸プロピレングリコールならびにスクロース、キシロース、マンニトール、マルチトール、マルトール、塩化ナトリウム、鉄黄、オレンジバニラフレーバーおよびレモンフレーバーなどの任意の賦形剤をさらに含む。

【００５９】
粉末製剤は、患者によって適当な量の液体、好ましくは水に導入され、その場で治療製剤が形成され得、次いで治療製剤は患者によって摂取される。治療製剤は、脂肪族アミンポリマーおよびアニオン安定剤が各々独立して溶解または懸濁された水性系治療製剤または非水性製剤、好ましくは水性系製剤であり得る。水性系治療製剤は、投与前に、容器内の粉末製剤を水などの適当な水性ビヒクルに添加することにより形成され得る。非水性治療製剤は、投与前に、アーモンド油、ラッカセイ油、ダイズ油、ヤシ油、オリーブ油、ケシ油またはトウモロコシ油などの適当な非水性系ビヒクル中に分散させることにより得られ得る。あるいは、本発明の粉末製剤は、患者によって、直接摂取により投与され得る。すなわち、粉末の単位用量は、患者の口内に直接投与され、次いで、好ましくは水または任意の他の摂取可能な液体の補助により嚥下される。任意に、本発明の粉末製剤は、食品との混合物として患者によって投与され得る。

【００６０】
本発明の粉末製剤は、被験体においてリン酸塩過剰血症(hyperphospatemia)を処置するために使用され得る。リン酸塩過剰血症は、典型的に、ヒトに対して約4.5mg/dLより大きい血清リン酸塩レベルと規定される。該状態は、特に、長期間にわたって存在する場合は、カルシウムおよびリン代謝において重症な異常をもたらし、関節、肺および目における異常なカルシウム沈着によって発現され得る。血清リン酸塩の上昇は、一般に、腎機能不全、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、急性未処置先端巨大症、リン酸塩の過剰投与、および横紋筋融解症および悪性腫瘍の処置中に起こるような急性組織崩壊を有する患者に存在する。

【００６１】
本明細書において使用される場合、被験体は哺乳動物、好ましくはヒトであるが、愛玩動物(例えば、イヌ、ネコなど)、農場動物(例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど)または実験動物(例えば、ラット、マウス、モルモットなど)などの獣医学的処置を必要とする動物であってもよい。「処置を必要とする」被験体としては、慢性腎不全を有する被験体が挙げられる。処置を必要とする被験体の他の例としては、リン酸塩代謝障害と関連する疾患を有する患者が挙げられる。この型の疾患および／または障害の例としては、副甲状腺機能亢進症、不充分な腎機能およびリン酸塩過剰血症が挙げられる。

【００６２】
脂肪族アミンポリマーの「有効量」は、処置なしと比べて脂肪族アミンポリマーで処置される状態に有益な臨床結果をもたらすか、または影響を及ぼす量である。被験体に投与される脂肪族アミンポリマーの量は、疾患または状態の程度、重症度および型、所望される治療の量、ならびに医薬製剤の放出特性に依存する。また、これは、被験体の健康、体格、体重、年齢、性別および薬物に対する耐性に依存する。典型的に、本発明の組成物は、所望の治療効果が達成されるのに充分な期間投与される。典型的に、約5mg／日～約15g／日の脂肪族アミンポリマー(あるいは約50mg／日～約10g／日、あるいは約1g／日～約10g／日、あるいは約1g／日～約8g／日、あるいは約2g／日～約8g／日、あるいは約4g／日～約8g／日)が、処置を必要とする被験体に投与される。これらの投薬量は、数回/日(例えば、2、3、4もしくは5回/日)または１回/日で投与され得る。脂肪族アミンポリマーは、少なくとも４回/日食事とともに、少なくとも３回/日食事とともに、少なくとも２回／日食事とともに、少なくとも１回／日食事とともに投与され得る(2004年11月1日に出願されたUS仮特許出願第60/623,985号、「Once a day formulation for phosphate binders」を参照、その全内容は参照により本明細書に援用される)。特定の一例において、約0.8～7.2g(例えば、2.4gもしくは3.2g／投薬で2～3回/日、または4.0もしくは4.8g／投薬で2～3回/日、または7.2g／投薬で１回／日)の脂肪族アミンポリマーが１日あたりに投与される。

【００６３】
典型的に、本発明の製剤は、食前もしくは食後または食事とともに投与され得る。本明細書において使用されるように、食事の「前」または「後」は、典型的に、それぞれ、食

事の開始または終了の2時間以内、好ましくは１時間以内、より好ましくは30分以内、最も好ましくは10分以内である。

【００６４】

本発明の方法は、本発明の粉末製剤が単独で使用される単独療法を含む。本発明の方法はまた、他の治療上活性な薬物との同時療法を含む。例えば、本発明の方法は、酢酸塩、炭酸塩、酸化物、水酸化物、クエン酸塩、アルギン酸塩およびケト酸などの薬学的に許容され得るランタン、カルシウム、アルミニウムおよび鉄塩を含む他のリン酸塩結合剤とともに使用され得る。カルシウムの炭酸塩、酢酸塩(PhosLo(登録商標)酢酸カルシウム錠剤など)、クエン酸塩、アルギン酸塩およびケト酸を含むカルシウム塩は、リン酸塩結合に利用されている。摂取されたカルシウムはリン酸塩と結合し、$Ca_3(PO_4)_2$、$CaHPO_4$または$Ca(H_2PO_4)_2$などの不溶性リン酸カルシウム塩を形成する。Amphojel(登録商標)水酸化アルミニウムゲルなどのアルミニウム系リン酸塩結合剤もまたリン酸塩過剰血症を処置するために使用されている。これらの化合物は腸内リン酸塩と複合体を形成し、高度に不溶性のリン酸アルミニウムを形成する。結合されたリン酸塩は、患者による吸収に利用可能でない。つい最近、鉄およびランタニド塩が使用された。最も一般的に使用されるランタニド塩、炭酸ランタン(Fosrenol(登録商標))は、炭酸カルシウムと同様にふるまう。

【００６５】

当業者には、被験体に本発明の方法に従って投与される本発明の製剤の種々の成分の量が上記の要素に依存することは充分認識される。

【００６６】

本発明を以下の実施例により説明する。実施例は、いかなる様式にも限定されることは意図されない。

【実施例】

【００６７】

実施例1. 本発明の粉末製剤の組成

粉末製剤をRemington's Pharmaceutical Sciences、第18版(1990)、Mack Publishing Company、Easton、PAに記載のものなどの標準的な医薬製剤技術によって調製した。本発明の２つの例示的な粉末製剤(製剤AおよびB)の具体的な組成を以下の表１にまとめる。

【００６８】

表 1. 粉末製剤の組成

成分	製剤 A (wt %)	製剤 B (wt %)
無水HCl セベラマー		92.90
無水炭酸セベラマー	94.97	
PGA	1.00	3.00
オレンジバニラ PR90	2.00	2.00
WG55 バニラ	0.50	0.50
レモンライム	0.11	0.12
NaCl	1.00	1.00
スクラロース	0.40	0.45
鉄黄	0.016	0.016

本発明を、その好ましい態様を参照して具体的に示し、記載したが、形態および詳細における種々の変形が、添付の特許請求の範囲によって包含される本発明の範囲から逸脱せずになされ得ることは、当業者によって理解されよう。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	***47/42***	***(2006.01)***	A61K	47/42	
A61K	***47/26***	***(2006.01)***	A61K	47/26	
A61P	***7/00***	***(2006.01)***	A61P	7/00	
A61J	***7/00***	***(2006.01)***	A61J	7/00	K
A61J	***1/03***	***(2006.01)***	A61J	1/00	370A
A61J	***1/05***	***(2006.01)***	A61J	1/00	311

審査官　原田　隆興

(56)参考文献　国際公開第０５／０４１９０２（WO，Ａ１）
国際公開第０５／０７２７５２（WO，Ａ１）
国際公開第０５／０６５２９１（WO，Ａ１）
特開２００６－００８６３７（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５２０８６４（ＪＰ，Ａ）
マグローヒル科学技術用語大辞典　第３版，株式会社日刊工業新聞社，１９９７年，p.54

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)

Ａ６１Ｋ　３１／７８５
Ａ６１Ｊ　１／０３
Ａ６１Ｊ　１／０５
Ａ６１Ｊ　７／００
Ａ６１Ｋ　９／０８
Ａ６１Ｋ　９／１４
Ａ６１Ｋ　４７／２６
Ａ６１Ｋ　４７／３６
Ａ６１Ｋ　４７／３８
Ａ６１Ｋ　４７／４２
Ａ６１Ｐ　７／００