

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4452402号  
(P4452402)

(45) 発行日 平成22年4月21日(2010.4.21)

(24) 登録日 平成22年2月5日(2010.2.5)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/785 (2006.01)

A 6 1 K 31/785

A 6 1 K 31/787 (2006.01)

A 6 1 K 31/787

A 6 1 P 13/04 (2006.01)

A 6 1 P 13/04

請求項の数 7 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2000-518676 (P2000-518676)  
 (86) (22) 出願日 平成10年10月26日 (1998.10.26)  
 (65) 公表番号 特表2001-521902 (P2001-521902A)  
 (43) 公表日 平成13年11月13日 (2001.11.13)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US1998/022606  
 (87) 國際公開番号 WO1999/022744  
 (87) 國際公開日 平成11年5月14日 (1999.5.14)  
 審査請求日 平成17年9月29日 (2005.9.29)  
 (31) 優先権主張番号 08/964,956  
 (32) 優先日 平成9年11月5日 (1997.11.5)  
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 591042816  
 ジエンザイム コーポレーション  
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O  
 2142、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 ホームズ・ファーレイ、ステファン、ラン  
 ダル  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O2  
 474 アーリントン、ノーフォーク ロ  
 ード 20

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 蔗酸塩を低減させるための脂肪族ポリアミン類の使用

(57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

ポリマーを含有してなる、尿中蔗酸塩レベル又は血清蔗酸塩レベルが高い患者において蔗酸塩レベルを低下させるための医薬組成物であつて、該ポリマーが、

(1) 2-メチルイミダゾールとエピクロロヒドリンを重合することによって生成されるポリマー、

(2) ペンタエチレンヘキサミンとエピクロロヒドリンを重合することによって生成されるポリマー、

(3) ポリ(ジエチレントリアミンメタクリルアミド)、

(4) ポリ(ペンタエチレンヘキサミン-アクリルアミド)、

(5) ポリ(トリス(2-アミノエチル)アミノ-アクリルアミド)、及び

(6) ポリ(グアニジノブチルメタクリルアミド)

からなる群より選ばれる、医薬組成物。

## 【請求項 2】

ポリ(塩化メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウム)を含有してなる、尿中蔗酸塩レベル又は血清蔗酸塩レベルが高い患者において蔗酸塩レベルを低下させるための医薬組成物。

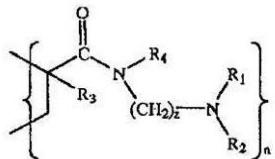
## 【請求項 3】

ポリマーを含有してなる、尿中蔗酸塩レベル又は血清蔗酸塩レベルが高い患者において蔗酸塩レベルを低下させるための医薬組成物であつて、該ポリマーが、

10

20

## 【化1】



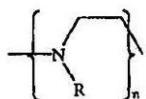
及びその塩からなる群より選ばれた式を有する繰り返し単位によって特徴づけられ、式中、nは正の整数であり、zは1～3の整数であり、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は独立してH又は非置換のアルキル基であり、該ポリマーはメチレン-ビスアクリルアミドによって架橋されている、医薬組成物。

10

## 【請求項4】

ポリマーを含有してなる、尿中亜酸塩レベル又は血清亜酸塩レベルが高い患者において亜酸塩レベルを低下させるための医薬組成物であって、該ポリマーが、

## 【化2】



及びその塩からなる群より選ばれた式を有する繰り返し単位によって特徴づけられ、式中、nは正の整数であり、RはH又は非置換のアルキル基であり、該ポリマーはエピクロロヒドリンによって架橋されている、医薬組成物。

20

## 【請求項5】

エピクロロヒドリン又はメチレン-ビスアクリルアミドがモノマー及びエピクロロヒドリン又はメチレン-ビスアクリルアミドの合計重量に対して0.5～25重量%の量で存在する請求項2～4いずれか記載の医薬組成物。

## 【請求項6】

前記量が、2.5～20重量%である請求項5記載の医薬組成物。

## 【請求項7】

患者に経口投与される請求項1～6いずれか記載の医薬組成物。

30

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 発明の背景

米国において成人の約0.1%が、その約80%が主に亜酸カルシウムである尿結石（例えば、腎結石）で毎年入院している。尿結石のおそれのある患者には、一般に、結石がある人又は過去に結石があったことのある人、腎欠陥を有する人、大量の亜酸を含む食事を採る人、回腸疾患、回腸切除又は空腸回腸バイパスを有する人、胆管又は膵臓疾患有する人、及び結石の病歴家系の人が含まれる。したがって、より優れた亜酸塩低減剤が必要である。

40

## 【0002】

## 発明の要約

本発明は、新しい種類のポリマーが、改善された亜酸塩結合性を有するという発見に関する。本発明に使用されるポリマーには、本明細書に記載されているように、水不溶性、非吸収性でかつ任意に架橋されたポリアミンが含まれる。本発明のポリアミンは、アミン又はアンモニウム含有脂肪族ポリマーであってもよい。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によって製造されたポリマーを意味する。好ましい実施態様において、ポリマーは、式I：

## 【0003】

## 【化5】



10

## 【0004】

の1以上のモノマー単位及びその塩によって特徴づけられ、式中、nは正の整数であり、xは0又は1～約4の整数、好ましくは1である。好ましい態様では、ポリマーは多官能性架橋剤により架橋される。

## 【0005】

本発明は、患者から亜酸塩を除去する（それにより、患者の尿中亜酸塩排出量及び尿結石を低下させる）のに効果的な治療法を提供する。また、本発明は、尿結石の治療用、亜酸塩結合又は亜酸塩レベルの低下用の薬品の製造用の、本明細書に記載されているポリマーの使用を提供する。

20

## 【0006】

他の特徴及び利点は、以下の好ましい態様の記載及び請求の範囲から明らかであろう。

## 【0007】

## 発明の詳細な説明

上述のように、本発明で用いられるポリマーには、水不溶性、非吸収性でかつ任意に架橋されたポリアミンが含まれる。好ましいポリマーは、ポリアリルアミン、ポリビニルアミン及びポリジアリルアミンポリマーである。ポリマーは、以下に記載するように、ホモポリマーであってもコポリマーであってもよく、置換されていても非置換であってもよい。請求の範囲に記載の発明において使用されうるこれら及び他のポリマーは、特許文献、例えば、米国特許第5,487,888号、第5,496,545号、第5,607,669号、第5,618,530号、第5,624,963号、第5,667,775号及び第5,679,717号に報告されている。出願中の米国特許出願第08/471,747号、第08/482,969号、第08/567,933号、第08/659,264号、第08/823,699号、第08/835,857号、第08/470,940号、第08/461,298号、第08/826,197号、第08/777,408号、第08/927,247号、第08/964,498号及び第08/964,536号は、参照までに、その全内容がそのまま本明細書に取り込まれている。

30

## 【0008】

該ポリマーは、1以上のアミン含有モノマーのホモポリマー若しくはコポリマー、又は1以上のアミン含有モノマーと1以上の非アミン含有モノマーとの組合せのコポリマーであってもよい。コポリマーを上記式Iのモノマーを用いて製造する場合、コモノマーは、好ましくは不活性、非毒性であり、及び/又は亜酸塩結合性を有する。好適な非アミン含有モノマーの例には、ビニルアルコール、アクリル酸、アクリルアミド及びビニル蟻酸アミドが含まれる。アミン含有モノマーの例には、好ましくは、上記式Iを有するモノマーが含まれる。好ましくは、モノマーは、脂肪族である。最も好ましくは、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又はホモポリジアリルアミン等のホモポリマーである。

40

## 【0009】

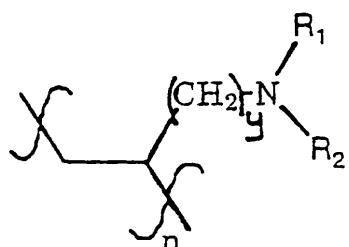
他の好ましいポリマーには、1以上の下記の繰り返し単位により特徴づけられるポリマー又はそのコポリマーが含まれる。式中、nは正の整数であり、y及びzは、ともに1以上

50

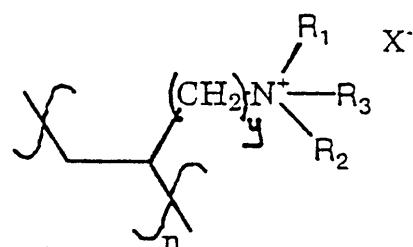
の整数（例えば、約1～約10）であり、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、それぞれ独立して、H、又は置換若しくは非置換の、アルキル基（例えば、炭素数が1～25又は1～5のもの）、アルキルアミノ（例えば、エチルアミノ、ポリ（エチルアミノ）等の炭素数が1～5のもの）又はアリール（例えば、フェニル）基であり、X<sup>-</sup>は、それぞれ、交換可能な負荷電の対イオンである。

【0010】

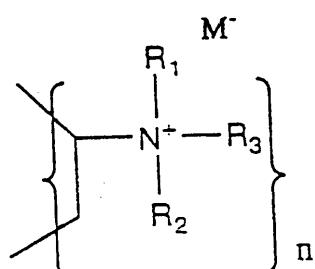
【化6】



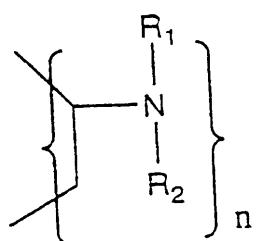
10



20



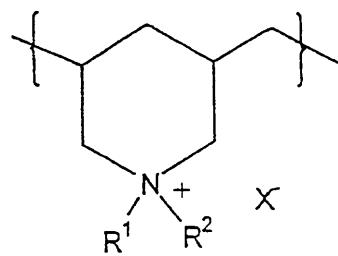
30



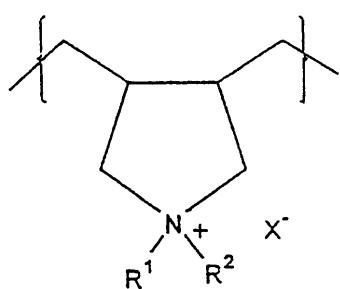
40

【0011】

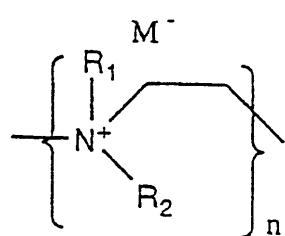
【化7】



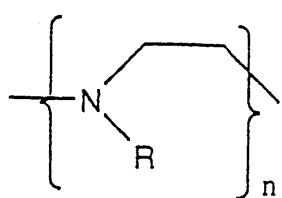
10



20

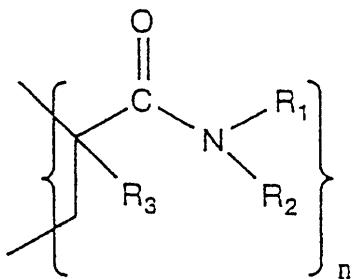


30

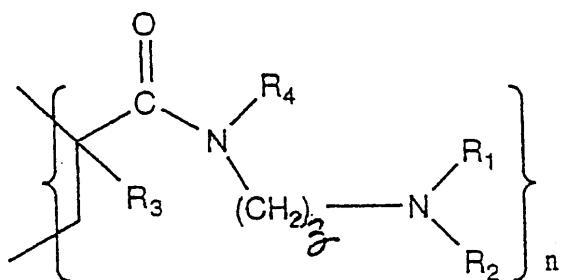


40

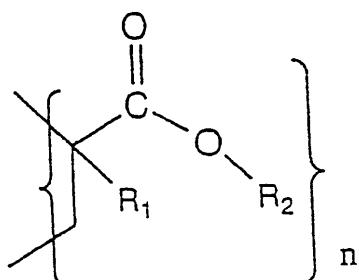
【0012】  
【化8】



10



20



30

**【 0 0 1 3 】**

好みしい一ポリマーにおいては、R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>又はR<sub>4</sub>基の少なくとも1つは、水素原子である。より好みしい態様では、これらの基の各々は、水素である。

**【 0 0 1 4 】**

各場合において、R基は、1以上の置換基を有することができる。好適な置換基には、治療用のアニオン基、例えば、第四級アンモニウム基、あるいはアミン基、例えば、第一級、第二級若しくは第三級アルキル又はアリールアミンが含まれる。他の好適な置換基の例には、例えば、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキサミド、スルホニアミド、ハロゲン、アルキル、アリール、ヒドラジン、グアナジン、尿素、(ポリエチレンイミン)等のポリ(アルキレンイミン)、及びカルボン酸エステルが含まれる。

**【 0 0 1 5 】**

好みしくは、該ポリマーは、架橋によって水不溶性とされている。架橋剤は、モノマーのアミノ基と反応する官能基によって特徴づけることができる。あるいは、架橋性基は、アミンモノマーとフリー・ラジカル重合を行なう2以上のビニル基によって特徴づけることが

40

50

できる。

【0016】

好適な架橋剤の例には、ジアクリレート類及びジメタクリレート類（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及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、エチレンビスマタクリルアミド、エチリデンビスマタクリルアミド、ジビニルベンゼン、ビスフェノールA、ジメタクリレート及びビスフェノールAジアクリレートが含まれる。また、架橋剤は、塩化アクリロイル、エピクロロヒドリン、ブタンジオールジグリシジルエーテル、エタンジオールジグリシジルエーテル、二塩化スクシニル、ビスフェノールAのジグリシジルエーテル、ピロメリト酸二無水物、トルエンジイソシアネート、エチレンジアミン及びコハク酸ジメチルを含むことができる。  
10

【0017】

好みしい架橋剤は、その入手が非常に容易で廉価であることから、エピクロロヒドリンである。また、エピクロロヒドリンは、その低分子量及び親水性のため有利であり、ポリアミンの水膨潤性及びゲル特性を増大させる。

【0018】

架橋の程度により、該ポリマーは不溶性で、かつ吸収及び分解に対して実質的に耐性となり、それにより、胃腸管に対するポリマーの活性が制限される。したがって、その組成は、それらの活性において非全身性であり、患者における副作用を低減させることになる。典型的には、架橋剤は、架橋剤を加えたモノマーの全重量に対し、約0.5～35重量%又は約0.5～25重量%（約2.5～20重量%又は約1～10重量%等）の量で存在する。  
20

【0019】

また、ポリマーは、例えば、米国特許第5,679,717号、第5,607,669号及び第5,618,530号（これらは、参考までに本明細書に取り込まれている）に記載されているように、アルキル化されたアミンポリマー等のように、さらに誘導体化させることができる。好みしいアルキル化剤には、疎水性基（例えば、脂肪族疎水性基）及び／又は第四級アンモニウム若しくはアミンで置換されたアルキル基が含まれる。  
30

【0020】

非架橋の及び架橋されたポリアリルアミン及びポリビニルアミンは、一般に、当該技術分野において知られており、商業的に入手可能である。ポリアリルアミン及びポリビニルアミン、並びにその架橋された誘導体の製造方法は、上述の米国特許に記載されており、その教示は参考までにすべて取り込まれている。ハラダ（H a r a d a ）ら（米国特許第4,605,701号及び第4,528,347号、これらは、参考までに、そのまま本明細書に取り込まれる）にも、ポリアリルアミン及び架橋されたポリアリルアミンの製造方法が記載されている。  
40

【0021】

上述のように、該ポリマーは、塩の形で投与することができる。「塩」は、繰り返し単位中の窒素基をプロトン化し、負荷電の対イオンと関連する正荷電の窒素原子を生じさせることを意味する。

【0022】

カチオン性対イオンを選択することにより、以下により詳細に記載されているように、患者における逆効果を最小限にすることができる。好適な対イオンの例には、ハロゲン化物（Cl<sup>-</sup> 及び Br<sup>-</sup>）CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、CO<sub>3</sub><sup>-</sup>、酢酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、クエン酸二水素塩、酒石酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸塩、コール酸塩、クエン酸水素塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、葉酸塩、アミノ酸誘導体、ヌクレオチド、  
50

脂質又はリン脂質等の有機イオン、無機イオン又はその組合せが含まれる。対イオンは、互いに同一であってもよく、異なっていてもよい。例えば、該ポリマーには、2つの異なる種類の対イオンが含まれていてもよい。

#### 【0023】

本発明によるポリマーは、約1mg/kg/日～約1g/kg/日、好ましくは約10mg/kg/日～約200mg/kg/日の用量で患者に経口投与することができる；特定の投薬量は、個々の患者（例えば、患者の体重及び要求される薫酸塩除去の程度）に依存するであろう。該ポリマーは、水和物又は脱水物のいずれかの形で投与することができ、患者の受入れやすさを高めることを望むのなら、風味付けしたり、食物や飲料に添加することができる。他の薫酸塩低減剤、（カルシウムを含む）結合剤等の付加的な成分、他の関連する適応症を治療するための成分、又は人工着色料等の他の不活性な成分をさらに添加することができる。10

#### 【0024】

例えば、薫酸塩レベルを低下させうる酵素を該ポリマーと同時投与することができる。好適な酵素には、オキサレートデカルボキシラーゼ、オキサレートオキシダーゼ、及び副次的に機能し、例えば酵素反応の生成物を無害の生成物に変える付加的な酵素が含まれる。例えば、オキサレートオキシダーゼによって生成する過酸化水素を変換するために、ペルオキシダーゼを投与することができる。

#### 【0025】

酵素等の付加的な活性成分は、薫酸塩結合性ポリマーと同時に又は逐次的に投与することができる。該成分が同時に投与される場合には、例えば、共有結合又は酵素を物理的にカプセル化することにより、ポリマー粒子の外面又は内面上に酵素を任意に結合させることができる。共有結合は、ポリマーと酵素（群）とを適当な架橋剤を用いて反応させることにより、行なうことができる。例えば、ポリアリルアミンと酵素とをエピクロロヒドリンで架橋することができ、ポリアクリルアミドと酵素とをメチレンビスアクリルアミドで架橋することができ、ポリ-2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸（及びその塩）と酵素とをメチレンビスアクリルアミドで架橋することができる。20

#### 【0026】

好適な投与の形態（好ましくは、経口投与）の例には、ピル、錠剤、カプセル及び（例えば、食物にふりかけたり、飲料に含めるための）粉末が含まれる。ピル、錠剤、カプセル又は粉末は、その組成が食道で崩壊するのを防ぐが、胃の中でその組成を崩壊させ、患者の小腸を通過する食物と混合させることができる物質で被覆することができる。該ポリマーは、単独で又は薬学的に許容され得る担体物質、例えば、炭酸マグネシウム、ラクトースや、ポリマーがそれとミセルを形成し得るリン脂質と組み合せて投与することができる。30

#### 【0027】

本発明のポリマーは、尿中薫酸塩レベル若しくは血清薫酸塩レベルが高い、すなわち高薫酸尿症の患者、好ましくはヒト、又は尿中薫酸塩レベル若しくは血清薫酸塩レベルが高い、すなわち高薫酸尿症のおそれのあるヒトを治療するために使用することができる。例えば、本明細書に記載のポリマーの投与により治療されうる患者には、尿結石又は腎結石があるか、あるいはあったことのある人、薫酸塩レベルの上昇による腎欠陥を有する人、大量の薫酸を含む食事を採る人、回腸疾患、回腸切除又は空腸回腸バイパスを有する人、胆管又は脾臓疾患有する人、及び結石の病歴家系の人が含まれる。さらに、心筋症、心臓コンダクタンス障害、囊胞性線維症、クローン病、腎不全、外陰系疾患及び腸オクサロバクター・フォルミジェネス(*Oxalobacter formigenes*)のコロニーの枯渇のある患者である。40

#### 【0028】

##### 実施例

###### A. ポリマーの製造

###### 1. ポリ(ビニルアミン)

10

20

30

40

50

第一工程では、エチリデンビスアセトアミドを製造した。アセトアミド(118 g)、アセトアルデヒド(44.06 g)、酢酸銅(0.2 g)及び水(300 mL)を、冷却器、温度計及び攪拌機を備えた1 L容の三つ口フラスコに入れた。濃塩酸(34 mL)を添加し、混合物を攪拌しながら45~50まで24時間加熱した。次に、水を減圧除去すると、粘稠なスラッジが残り、これを5まで冷却すると結晶が生成した。アセトン(200 mL)を添加し、数分間攪拌した後、固体を濾別し、廃棄した。アセトンを0まで冷却し、固体を濾別した。この固体をアセトン500 mL中でリンスし、18時間風乾してエチリデンビスアセトアミド31.5 gを得た。

## 【0029】

次の工程では、エチリデンビスアセトアミドからビニルアセトアミドを製造した。エチリデンビスアセトアミド(31.05 g)、炭酸カルシウム(2 g)及びセライト541(2 g)を、温度計、攪拌機及びビグローカラム(Vigroux column)の上部に蒸留ヘッドを備えた500 mL容の三つ口フラスコに入れた。ポットを180~225まで加熱することにより、混合物を24 mM Hgで減圧蒸留した。生成物(NMRにより測定)の他に、大部分のアセトアミドを含む単一の画分のみを回収(10.8 g)した。この固体生成物をイソプロパノール(30 mL)に溶解し、重合に使用する粗ビニルアセトアミド溶液を生成した。

## 【0030】

粗ビニルアセトアミド溶液(15 mL)、ジビニルベンゼン(1 g、工業グレード、純度55%、混合異性体)及びAIBN(0.3 g)を混合し、窒素雰囲気下で90分間加熱還流すると、固体沈殿物が形成した。溶液を冷却し、イソプロパノール(50 mL)を添加し、固体を遠心分離により回収した。固体をイソプロパノール中で2回、水中で1回リンスし、真空乾燥器内で乾燥してポリ(ビニルアセトアミド)0.8 gを得、これを以下のポリ(ビニルアミン)の製造に使用した。

## 【0031】

ポリ(ビニルアセトアミド)(0.79 g)を、水(25 mL)及び濃塩酸(25 mL)を含む100 mL容の一口フラスコに入れた。混合物を5日間還流した後、固体を濾別し、水中で1回、イソプロパノール中で2回リンスし、真空乾燥器内で乾燥して生成物0.77 gを得た。赤外分光分析により、かなりの量のアミド(1656 cm<sup>-1</sup>)が残留し、アミン(1606 cm<sup>-1</sup>)はそれほど多く生成していないことが示された。この反応の生成物(約0.84 g)を水酸化ナトリウム(46 g)及び水(46 g)中に懸濁し、加熱して煮沸した(約140)。起泡のため、温度を下げ、約100で2時間維持した。水(100 mL)を添加し、固体を濾過により回収した。水中で1回リンスした後、固体を水(500 mL)中に懸濁し、酢酸でpH 5に調整した。固体を再度濾別し、水、次いでイソプロパノール中でリンスし、真空乾燥器内で乾燥して生成物0.51 gを得た。赤外分光分析により、かなりの量のアミンが生成していることが示された。

## 【0032】

## 2. ポリ(アリルアミン)塩酸塩

上部に窒素ガス供給口を有する冷却器(1)、温度計(2)、及び攪拌機(3)を備えたウォータージャケット付きの2 L容の反応釜に、濃塩酸(360 mL)を添加した。反応釜のジャケット内の循環水(水温=0)を用いて酸を5まで冷却した。反応温度を5~10に維持しながら、アリルアミン(328.5 mL、250 g)を攪拌下に滴下した。添加終了後、混合物を取り出し、3 L容の一口フラスコに入れ、回転式減圧エバボレータにより60で液体206 gを除去した。次に、水(20 mL)を添加し、液体を反応釜に戻した。さらに、水11 mL中に懸濁したアゾビス(アミジノプロパン)ジヒドロクロライド(0.5 g)を添加した。得られた反応混合物を窒素雰囲気下で攪拌しながら、50まで24時間加熱した。次いで、水11 mL中に懸濁したアゾビス(アミジノプロパン)ジヒドロクロライド(5 mL)をさらに添加した後、加熱及び攪拌をさらに44時間続けた。

## 【0033】

10

20

30

40

50

この期間の最後に、蒸留水(100mL)を反応混合物に添加し、液状混合物を攪拌しながら放冷した。次に、混合物を取り出し、2L容の分液漏斗に入れた後、これをメタノールの攪拌溶液(4L)に滴下すると、固体が生成した。固体を濾過により除去し、メタノール(4L)中に再度懸濁し、1時間攪拌し、濾過により回収した。次いで、メタノールでのリーンをもう1度繰り返し、真空乾燥器内で固体を乾燥し、ポリ(アリルアミン)塩酸塩215.1gを粒状白色固体として得た。

## 【0034】

## 3. エピクロロヒドリンで架橋したポリ(アリルアミン)塩酸塩

5ガロン容の容器に、実施例2に記載のようにして製造したポリ(アリルアミン)塩酸塩(1kg)及び水(4L)を添加した。混合物を攪拌して塩酸塩を溶解し、固体の水酸化ナトリウム(284g)を添加することにより、pHを調整した。得られた溶液を室温まで冷却した後、エピクロロヒドリン架橋剤(50mL)を攪拌しながら一度に添加した。得られた混合物をゲル化するまで(約35分間)ゆっくりと攪拌した。架橋反応を室温でさらに18時間進行させた後、ポリマーゲルを取り出し、合計10Lの水とともに、分割してブレンダーに入れた。分割したものそれぞれをゆっくりと約3分間混合して粗粒子を生成し、次いで、それを1時間攪拌し、濾過により回収した。固体を水(10L、15L、20L)中に懸濁し、各懸濁液を1時間攪拌し、各回毎に濾過により固体を回収することによって3回リーンした。次いで、得られた固体をイソプロパノール(17L)中に懸濁し、その混合物を1時間攪拌した後、濾過により固体を回収することにより1回リーンし、その後、固体を真空乾燥器内で50で18時間乾燥し、架橋されたポリマー約677gを粒状の脆い白色固体として得た。

## 【0035】

## 4. ブタンジオールジグリシジルエーテルで架橋したポリ(アリルアミン)塩酸塩

5ガロン容のプラスチック容器に、実施例2に記載のようにして製造したポリ(アリルアミン)塩酸塩(500g)及び水(2L)を添加した。混合物を攪拌して塩酸塩を溶解し、固体の水酸化ナトリウム(134.6g)を添加することにより、pHを10に調整した。得られた溶液を容器内で室温まで冷却した後、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル架橋剤(65mL)を攪拌しながら一度に添加した。得られた混合物をゲル化するまで(約6分間)ゆっくりと攪拌した。架橋反応を室温でさらに18時間進行させた後、ポリマーゲルを取り出し、真空乾燥器内にて75で24時間乾燥した。次に、乾燥固体を粉碎し、30メッシュに分級した後、それを水6ガロン中に懸濁し、1時間攪拌した。次に、固体を濾別し、リーン工程をもう2回繰り返した。次に、得られた固体を48時間風乾した後、真空乾燥器内にて50で24時間乾燥して架橋されたポリマー約415gを白色固体として得た。

## 【0036】

## 5. エタンジオールジグリシジルエーテルで架橋したポリ(アリルアミン)塩酸塩

100mL容のビーカーに、実施例2に記載のようにして製造したポリ(アリルアミン)塩酸塩(10g)及び水(40mL)を添加した。その混合物を攪拌して塩酸塩を溶解し、固体の水酸化ナトリウムを添加することにより、pHを10に整した。得られた溶液をビーカー内で室温まで冷却した後、1,2-エタンジオールジグリシジルエーテル架橋剤(2.0mL)を攪拌しながら一度に添加した。得られた混合物をゲル化するまで(約4分間)ゆっくりと攪拌した。架橋反応を室温でさらに18時間進行させた後、ポリマーゲルを取り出し、メタノール500mL中で混合した。次に、その固体を濾別し、水(500mL)中に懸濁した。1時間攪拌した後、固体を濾別し、リーン工程を繰り返した。得られた固体をイソプロパノール(400mL)中で2回リーンした後、次いで真空乾燥器内で50で24時間乾燥し、架橋されたポリマー8.7gを白色固体として得た。

## 【0037】

## 6. コハク酸ジメチルで架橋したポリ(アリルアミン)塩酸塩

500mL容の丸底フラスコに、実施例2に記載のようにして製造したポリ(アリルアミン)塩酸塩(10g)、メタノール(100mL)及びトリエチルアミン(10mL)を

10

20

30

40

50

添加した。その混合物を攪拌し、コハク酸ジメチル架橋剤（1 mL）を添加した。溶液を加熱して還流し、30分後に攪拌を中止した。18時間後、溶液を室温まで冷却し、固体を濾別し、400mLのイソプロパノール中で混合した。次に、固体を濾別し、水（1L）中に懸濁した。1時間攪拌した後、固体を濾別し、リンス工程をもう2回繰り返した。次に、固体をイソプロパノール（800mL）中で1回リンスし、真空乾燥器内にて50度で24時間乾燥し、架橋されたポリマー5.9gを得た。

#### 【0038】

##### 7. ポリ（塩化アリルトリメチルアンモニウム）

マグネチックスターラー、温度計及び上部に窒素供給口を有する冷却器を備えた500mL容のフラスコに、エピクロロヒドリンで架橋したポリ（アリルアミン）（5.0g）、メタノール（300mL）、ヨウ化メチル（20mL）及び炭酸ナトリウム（50g）を入れた。次に、その混合物を冷却し、水を添加して総容量を2Lとした。起泡がさらに起こらなくなるまで濃塩酸を加え、残存している固体を濾別した。固体を10%塩化ナトリウム水溶液（1L）中で1時間攪拌することにより2回リンスした後、濾過して固体を回収した。次に、固体を水（2L）中に懸濁し、1時間攪拌し、濾過して回収することにより、固体を3回リンスした。最後に、上記のようにして固体をメタノール中でリンスし、真空乾燥器内で50度で18時間乾燥して、白色の粒状固体7.7gを得た。

#### 【0039】

##### 8. ポリ（エチレンイミン）／塩化アクリロイル

攪拌機、温度計及び滴下漏斗を備えた5L容の三つ口フラスコ内に、ポリエチレンイミン（50%水溶液510g（乾燥ポリマー225gと当量））及びイソプロパノール（2.5L）を添加した。温度を29度未満に維持しながら、塩化アクリロイル（50g）を滴下漏斗を通して35分間で滴下した。次に、その溶液を攪拌しながら60度まで18時間加熱した。溶液を冷却し、固体を直ちに濾別した。固体を水（2ガロン）中に懸濁し、1時間攪拌し、濾過して回収することにより、固体を3回リンスした。固体をメタノール（2ガロン）中に懸濁し、30分間攪拌し、濾過して回収することにより、固体を1回リンスした。最後に、上記のようにして固体をイソプロパノール中でリンスし、真空乾燥器内で50度で18時間乾燥して、淡いオレンジ色の粒状固体206gを得た。

#### 【0040】

##### 9. ポリ（ジメチルアミノプロピルアクリルアミド）

ジメチルアミノプロピルアクリルアミド（10g）及びメチレン-ビスアクリルアミド（1.1g）を100mL容の三つ口フラスコ内で水50mLに溶解した。その溶液を窒素下で10分間攪拌した。過硫酸カリウム（0.3g）及びメタ重亜硫酸ナトリウム（0.3g）をそれぞれ水2~3mLに溶解し、次いで混合した。数秒後、窒素下でこの溶液をモノマー溶液にさらに添加した。直ちにゲルが生成し、一晩放置した。ゲルを取り出し、イソプロパノール500mLと混合した。固体を濾別し、アセトンで3回リンスした。固体の白色粉末を濾別し、真空乾燥器内で乾燥し、6.1gを得た。

#### 【0041】

##### 10. ポリ（塩化メタクリルアミドプロピルトリメチルアンモニウム）= [ポリ（MAP-TAC）]

塩化[3-(メタクリロイルアミノ)プロピル]トリメチルアンモニウム（50%水溶液38mL）及びメチレンビス-メタクリルアミド（2.2g）をビーカー内で室温で攪拌した。メタノール10mLを添加し、その溶液を40度まで加温して充分に該ビスアクリルアミドを溶解した。過硫酸カリウム（0.4g）を添加し、溶液を2分間攪拌した。メタ重亜硫酸カリウム（0.4g）を添加し、攪拌を継続した。5分後、その溶液を窒素雰囲気下に置いた。20分後、その溶液にはかなりの沈殿が含まれており、その溶液を一晩放置した。固体をイソプロパノールで3回洗浄し、濾過により回収した。次に、遠心分離により回収する前に、固体を水500（mL）中に懸濁し、数時間攪拌した。その固体を再度水で洗浄し、濾過により回収した。次に、固体を真空乾燥器内で乾燥して21.96gを得た。

10

20

30

40

50

## 【0042】

## 11. ポリ(エチレンイミン)「A」

ポリエチレンイミン(50%水溶液50g;サイエンティフィック・ポリマー・プロダクツ(Scientific Polymer Products))を水(100mL)中に溶解した。エピクロロヒドリン(4.6mL)を滴下した。その溶液を55まで4時間加熱した後、ゲル化した。ゲルを取り出し、水(1L)と混合し、固体を濾別した。その固体を水(2L)中に再度懸濁し、10分間攪拌した。固体を濾別し、リンスを水で1回、イソプロパノールで2回繰り返し、得られたゲルを真空乾燥器内で乾燥してゴム状固体26.3gを得た。

## 【0043】

エピクロロヒドリンを9.2及び2.3mL使用した以外は、同様にしてそれぞれポリ(エチレンイミン)「B」及びポリ(エチレンイミン)「C」を作製した。 10

## 【0044】

## 12. ポリ(メチルメタクリレート-コ-ジビニルベンゼン)

メチルメタクリレート(50g)及びジビニルベンゼン(5g)及びアゾビスイソブチロニトリル(1.0g)をイソプロパノール(500mL)に溶解し、窒素14気圧で18時間加熱還流した。固体の白色沈殿を濾別し、アセトン中で1回(遠心分離により回収)、水中で1回(濾過により回収)リンスし、真空乾燥器内で乾燥して19.4gを得た。

## 【0045】

## 13. ポリ(ジエチレントリアミンメタクリルアミド)

ポリ(メチル-メタクリレート-コ-ジビニルベンゼン)(20g)をジエチレントリアミン(200mL)中に懸濁し、窒素雰囲気下、18時間加熱還流した。その固体を濾過により回収し、水(500mL)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別し、水(500mL)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別し、イソプロパノール中で簡単にリンスし、真空乾燥器内で乾燥して18.0gを得た。 20

## 【0046】

ペンタエチレンヘキサミン、テトラエチレンペンタミン及びトリエチレンテトラアミンから、ポリ(ジエチレントリアミンメタクリルアミド)と同様にして、それぞれポリ(ペンタエチレンヘキサミンメタクリルアミド)、ポリ(テトラエチレンペンタミンメタクリルアミド)及びポリ(トリエチレンテトラアミンメタクリルアミド)をつくった。

## 【0047】

## 14. ポリ(メチルメタクリレート/PEI)

ポリ(メチルメタクリレート-コ-ジビニルベンゼン)(1.0g)を、ヘキサノール(9150mL)及びポリエチレンイミン(水15g中15g)を含む混合物に添加した。その混合物を窒素下で4日間加熱還流した。反応物を冷却し、固体を濾別し、メタノール(300mL)中に懸濁し、1時間攪拌し、濾別した。リンスをイソプロパノールで1回繰り返し、固体を真空乾燥器内で乾燥して0.71gを得た。 30

## 【0048】

## 15. ポリ(アミノエチルメタクリルアミド)

ポリ(メチルメタクリレート-コ-ジビニルベンゼン)(20g)をエチレンジアミン(9200mL)中に懸濁し、窒素雰囲気下で3日間加熱還流した。固体を遠心分離により回収し、水(500mL)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別することにより固体を洗浄した。固体を水中でもう2回、イソプロパノール中で1回洗浄し、真空乾燥器内で乾燥して17.3gを得た。 40

## 【0049】

## 16. ポリ(ジエチルアミノプロピルメタクリルアミド)

ポリ(メチルメタクリレート-コ-ジビニルベンゼン)(20g)をジエチルアミノプロピルアミン(200mL)中に懸濁し、窒素雰囲気下で18時間加熱還流した。固体を濾過により回収し、水(500mL)中に再度懸濁し、濾別し、水(500mL)中に再度懸濁し、濾過により回収し、イソプロパノール中で簡単にリンスし、真空乾燥器内で乾燥して8.2gを得た。 50

## 【0050】

## 17. N H S - アクリレート

N - ヒドロキシスクシンイミド (NHS、157.5 g) を 5 L 容のフラスコ内のクロロホルム (2300 mL) に溶解した。溶液を 0 度まで冷却し、温度を 2 度に維持しながら塩化アクリロイル (132 g) を滴下した。添加終了後、溶液を 1.5 時間攪拌し、分液漏斗内で水 (1100 mL) でリーンスし、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、少量の酢酸エチルを残渣に加えた。この混合物を攪拌下でヘキサン (200 mL) に注入した。溶液を加熱還流し、さらに酢酸エチル (400 mL) を添加した。不溶性 NHS を濾別し、ヘキサン (1 L) を添加し、溶液を加熱還流し、酢酸エチル (400 mL) を添加し、溶液を 10 度未満まで冷却した。次に、固体を濾別し、真空乾燥器内で乾燥して 125.9 g を得た。引き続いてさらに冷却することにより、副次的に 80 g を得た。

## 【0051】

## 18. ポリ (NHS - アクリレート)

NHS - アクリレート (28.5 g)、メチレンビス - アクリルアミド (1.5 g) 及びテトラヒドロフラン (500 mL) を 1 L 容のフラスコ内で混合し、窒素雰囲気下で 50 度まで加熱した。アゾビスイソブチロニトリル (0.2 g) を添加し、その溶液を 1 時間攪拌し、濾過して過剰の N - ヒドロキシスクシンイミドを除去し、窒素雰囲気下で 50 度まで 4.5 時間加熱した。次に、溶液を冷却し、固体を濾別し、テトラヒドロフラン中でリーンスし、真空乾燥器内で乾燥して 16.1 g を得た。

## 【0052】

## 19. ポリ (グアニジノブチルアクリルアミド)

固体の水酸化ナトリウムで pH 9 に調整しておいたアグマチン (1.5 g) を含む水 (25 mL) 中に、ポリ (NHS - アクリレート) (1.5 g) を懸濁した。その溶液を 4 日間攪拌した後、pH を 6.3 まで下げた。水を加えて合計 500 mL とし、その溶液を 30 分間攪拌し、固体を濾別した。固体を水中で 2 回、イソプロパノール中で 2 回リーンスし、真空乾燥器内で乾燥して 0.45 g を得た。

## 【0053】

## 20. ポリ (塩化メタクリロイル)

塩化メタクリロイル (20 mL)、ジビニルベンゼン (純度 80%、4 mL)、AIBN (0.4 g) 及び THF (150 mL) を窒素雰囲気下 60 度で 18 時間攪拌した。溶液を冷却し、固体を濾別し、THF、次いでアセトン中でリーンスし、真空乾燥器内で乾燥して 8.1 g を得た。

## 【0054】

## 21. ポリ (グアニジノブチルメタクリルアミド)

ポリ (塩化メタクリロイル) (0.5 g)、硫酸アグマチン (1.0 g)、トリエチルアミン (2.5 mL) 及びアセトン (50 mL) を合わせ、4 日間攪拌した。水 (100 mL) を添加し、混合物を 6 時間攪拌した。固体を濾別し、水 (500 mL) 中に再度懸濁し、30 分間攪拌し、濾別することにより、固体を洗浄した。洗浄を水中で 2 回、メタノール中で 1 回繰り返し、固体を真空乾燥器内で乾燥して 0.41 g を得た。

## 【0055】

## 22. ポリ (グアニジノアクリルアミド)

アグマチンの代わりに重炭酸アミノグアニジンを用い、ポリ (グアニジノブチルアクリルアミド) に対する方法により、0.75 g を得た。

## 【0056】

## 23. ポリ (PEH / EPI)

温度を 65 度に維持しながら、ペンタエチレンヘキサミン (PEH) (20 g) 及び水 (100 mL) を含む溶液にエピクロロヒドリン (1.5 g) を滴下した。溶液をゲル化するまで攪拌し、加熱を (65 度) 4 時間続けた。室温で一晩攪拌した後、ゲルを取り出し、水 (1 L) と混合した。その固体を濾別し、水 (1 L) を加え、混合と濾過を繰り返す。

した。ゲルをイソプロパノール中に懸濁し、得られた固体を濾過により回収し、真空乾燥器内で乾燥して 28.2 g を得た。

#### 【0057】

##### 24. エチリデンビスアセトアミド

アセトアミド (118 g)、アセトアルデヒド (44.06 g)、酢酸銅 (0.2 g) 及び水 (300 mL) を冷却器、温度計及び攪拌機を備えた 1 L 容の三つ口フラスコに入れた。濃塩酸 (34 mL) を添加し、混合物を攪拌しながら 45 ~ 50 に 24 時間加熱した。次に、水を減圧除去すると、粘稠なスラッジが残り、これを 5 まで冷却すると結晶が生成した。アセトン (200 mL) を添加し、数分間攪拌した後、固体を濾別し、廃棄した。アセトンを 0 まで冷却し、固体を濾別した。この固体をアセトン 500 mL 中で 10 リンスし、18 時間風乾して 31.5 g を得た。

#### 【0058】

##### 25. ビニルアセトアミド

エチリデンビスアセトアミド (31.05)、炭酸カルシウム (2 g) 及びセライト 54 1 (2 g) を温度計、攪拌機及びビグローカラムの上部に蒸留ヘッドを備えた 500 mL 容の三つ口フラスコに入れた。そのポットを 180 ~ 225 まで加熱することにより、混合物を 35 mM Hg で減圧蒸留した。生成物 (NMR により測定) の他に、大部分のアセトアミドを含む単一の画分のみを回収した (10.8 g)。この固体生成物をイソプロパノール (30 mL) に溶解し、重合に使用する粗溶液を生成した。

#### 【0059】

##### 26. ポリ(ビニルアセトアミド)

粗ビニルアセトアミド溶液 (15 mL)、ジビニルベンゼン (1 g、工業グレード、純度 55%、混合異性体) 及び AIBN (0.3 g) を混合し、窒素雰囲気下で 90 分間加熱還流すると、固体沈殿物が生成した。溶液を冷却し、イソプロパノール (50 mL) を添加し、固体を遠心分離により回収した。固体をイソプロパノール中で 2 回、水中で 1 回リンスし、真空乾燥器内で乾燥して 0.8 g を得た。

#### 【0060】

##### 27. ポリ(ビニルアミン)

水 25 mL 及び濃塩酸 25 mL を含む 100 mL 容の一ロフラスコにポリ(ビニルアセトアミド) (0.79 g) を入れた。混合物を 5 日間還流した後、固体を濾別し、水中で 1 回、イソプロパノール中で 2 回リンスし、真空乾燥器内で乾燥して 0.77 g を得た。この反応の生成物 (約 0.84 g) を水酸化ナトリウム (46 g) 及び水 (46 g) 中に懸濁し、加熱して煮沸した (約 140)。起泡のため、温度を下げ、約 100 で 2 時間維持した。水 (100 mL) を添加し、固体を濾過により回収した。水中で 1 回リンスした後、固体を水 (500 mL) 中に懸濁し、酢酸で pH 5 に調整した。固体を再度濾別し、水、次いでイソプロパノールでリンスし、真空乾燥器内で乾燥して 0.51 g を得た。

#### 【0061】

##### 28. ポリ(エチレンイミン) 塩

ポリエチレンイミン (水 25 g 中に 25 g 溶解) を水 (100 mL) に溶解し、トルエン (1 L) と混合した。エピクロロヒドリン (2.3 mL) を添加し、混合物を攪拌機で激しく攪拌しながら 60 まで 18 時間加熱した。混合物を冷却し、固体を濾別し、メタノール (2 L) 中に再度懸濁し、1 時間攪拌し、遠心分離により回収した。固体を水 (2 L) 中に懸濁し、1 時間攪拌し、濾別し、水 (4 L) 中に懸濁し、1 時間攪拌し、再度濾別した。固体をアセトン (4 L) 中に懸濁し、15 分間攪拌し、液体を排出し、アセトン (2 L) を添加し、混合物を 15 分間攪拌し、アセトンを再度排出し、固体を真空乾燥器内で乾燥して中間体「D」を生成した。

#### 【0062】

##### 29. ポリ(硫酸エチレンイミン A)

中間体「D」 (1.0 g) を水 (150 mL) 中に懸濁し、30 分間攪拌し、硫酸 (1.1 g) で部分中和した。混合物をさらに 30 分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール (2 10) 中に懸濁し、1 時間攪拌し、濾別し、水 (4 L) 中に懸濁し、1 時間攪拌し、再度濾別した。固体をアセトン (4 L) 中に懸濁し、15 分間攪拌し、液体を排出し、アセトン (2 L) を添加し、混合物を 15 分間攪拌し、アセトンを再度排出し、固体を真空乾燥器内で乾燥して中間体「D」を生成した。

10

20

30

40

50

0 0 mL) 中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0063】

30. ポリ(硫酸エチレンイミンB)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、硫酸(0.57g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0064】

31. ポリ(硫酸エチレンイミンC)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、硫酸(0.28g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。 10

【0065】

32. ポリ(硫酸エチレンイミンD)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、硫酸(0.11g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0066】

33. ポリ(酒石酸エチレンイミンA)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、酒石酸(1.72g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。 20

【0067】

34. ポリ(酒石酸エチレンイミンB)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、酒石酸(0.86g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0068】

35. ポリ(酒石酸エチレンイミンC)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、酒石酸(0.43g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。 30

【0069】

36. ポリ(アスコルビン酸エチレンイミンA)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、アスコルビン酸(4.05g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0070】

37. ポリ(アスコルビン酸エチレンイミンB)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、アスコルビン酸(2.02g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。 40

【0071】

38. ポリ(アスコルビン酸エチレンイミンC)

中間体「D」(1.0g)を水(150mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、アスコルビン酸(1.01g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

【0072】

## 39. ポリ(クエン酸エチレンイミンA)

中間体「D」(1.0 g)を水(150 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、クエン酸(1.47 g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200 mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

## 【0073】

## 40. ポリ(クエン酸エチレンイミンB)

中間体「D」(1.0 g)を水(150 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、クエン酸(0.74 g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200 mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

## 【0074】

## 41. ポリ(クエン酸エチレンイミンC)

中間体「D」(1.0 g)を水(150 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、クエン酸(0.37 g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200 mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

## 【0075】

## 42. ポリ(コハク酸エチレンイミンA)

中間体「D」(1.0 g)を水(150 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、コハク酸(1.36 g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200 mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

## 【0076】

## 43. ポリ(コハク酸エチレンイミンB)

中間体「D」(1.0 g)を水(150 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、コハク酸(0.68 g)で部分中和した。混合物をさらに30分間攪拌し、固体を濾別し、メタノール(200 mL)中に再度懸濁し、5分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥した。

## 【0077】

## 44. ポリ(塩化工チレンイミン)

ポリエチレンイミン(水100 g中に100 g)を水(640 mL追加)に溶解し、濃塩酸でpHを1.0に調整した。イソプロパノール(1.6 L)を添加した後、エピクロロヒドリン(19.2 mL)を添加した。混合物を窒素下60°で18時間攪拌した。固体を濾別し、漏斗上にてメタノール(300 mL)でリーンスした。固体をメタノール(4 L)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別することにより、該固体を洗浄した。メタノールで2回リーンスを繰り返した後、水(1ガロン)中に再度懸濁した。pHを濃塩酸で1.0に調整し、固体を濾別し、水(1ガロン)中に再度懸濁し、濃塩酸で再度pHを1.0に調整し、混合物を30分間攪拌し、固体を濾別した。メタノールでのリーンスを再度繰り返し、固体を真空乾燥器内で乾燥して112.4 gを得た。

## 【0078】

## 45. ポリ(塩化ジメチルエチレンイミン)

ポリ(塩化工チレンイミン)(5.0 g)をメタノール(300 mL)中に懸濁し、炭酸ナトリウム(50 g)を添加した。ヨウ化メチル(20 mL)を添加し、混合物を3日間加熱還流した。水を添加して総容量500 mLとし、混合物を15分間攪拌し、固体を濾別した。固体を水(500 mL)中に懸濁し、30分間攪拌し、濾過した。固体を水(1 L)中に懸濁し、pHを濃塩酸で7.0に調整し、混合物を10分間攪拌した。固体を濾別し、イソプロパノール(1 L)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別し、真空乾燥器内で乾燥して6.33 gを得た。

## 【0079】

## 46. ポリ(塩化メタクリロイル)

塩化メタクリロイル(20 mL)、ジビニルベンゼン(純度80%のもの4 mL)、AIBN(0.4 g)及びTHF(150 mL)を窒素雰囲気下60°で18時間攪拌した。溶液を冷却し、固体を濾別し、THF、次いでアセトン中でリーンスし、真空乾燥器内で乾燥して8.1 gを得た。

10

20

30

40

50

## 【0080】

## 47. ポリ(グアニジノブチルメタクリルアミド)

ポリ(塩化メタクリロイル)(0.5g)、硫酸アグマチン(1.0g)、トリエチルアミン(2.5mL)及びアセトン(50mL)を合わせ、4日間攪拌した。水(100mL)を添加し、混合物を6時間攪拌した。固体を濾別し、水(500mL)中に再度懸濁し、30分間攪拌し、濾別することにより、固体を洗浄した。その洗浄を水中で2回、メタノール中で1回繰り返し、固体を真空乾燥器内で乾燥して0.41gを得た。

## 【0081】

## 48. ポリ(PEH/EPI)

温度を65未満に維持しながら、ペンタエチレンヘキサミン(20g)及び水(100mL)を含む溶液にエピクロロヒドリン(21.5g)を滴下した。溶液をゲル化するまで攪拌し、加熱を(65度)4時間続けた。室温で一晩攪拌した後、ゲルを取り出し、水(1L)と混合した。その固体を濾別し、水(1L)を加え、混合と濾過を繰り返した。ゲルをイソプロパノール中に懸濁し、得られた固体を濾過により回収し、真空乾燥器内で乾燥して28.2gを得た。

## 【0082】

## 49. ポリ(TAEA-アクリルアミド)

濃塩酸でpH9に調整しておいた、水(100mL)及びトリス(2-アミノエチル)アミン(30mL)を含む溶液中に、ポリ(NHS-アクリレート)(4.4g)を懸濁した。4日間攪拌した後、固体を濾別し、洗浄を繰り返した。次に、固体を水で2回、イソプロパノールで1回簡単にリヌスし、真空乾燥器内で乾燥して3.4gを得た。

## 【0083】

## 50. ポリ(PEH-アクリルアミド)

濃塩酸でpH10に調整しておいた、水(100mL)及びペンタエチレンヘキサミン(30mL)を含む溶液中に、ポリ(NHS-アクリレート)(5.0g)を懸濁した。4日間攪拌した後、固体を濾別し、水(500mL)中に再度懸濁した。混合物を4時間攪拌し、固体を濾別し、洗浄を繰り返した。次に、固体を水で2回、イソプロパノールで1回簡単にリヌスし、真空乾燥器内で乾燥して4.7gを得た。

## 【0084】

## 51. ポリ(MI/EPI)

500mL容のフラスコに、2-メチルイミダゾール(41.00g、0.50モル)及び水(100mL)を加えた。溶液を55まで加熱し、エピクロロヒドリン(46.3g、0.50モル)を100分間で滴下した。添加中、最高温度は75に達した。添加を終了したときに、溶液を90まで加熱し、その温度で18時間維持した。午前中、反応物を45まで冷却し、エピクロロヒドリン(8.7g、0.094モル)を滴下した。添加を終了した後、溶液を45で2時間攪拌した。この時点で、水(15mL)における水酸化ナトリウム(3.78g、0.094モル)の溶液を調製した。反応物を冷却し、水酸化ナトリウム溶液を28で10分間で滴下した。溶液をさらに15分間攪拌した後、ビーカーに移し、ホットプレート上で95まで加熱した。反応物が固化したとき、125のオーブン内に5時間入れて硬化させた。室温まで冷却した後、ポリマーを粉碎し、水2000mLに加えた。混合物を3時間放置し、次いで2つの部分を混合した。水和したゲルを濾過し、次いで混合機内で2工程でイソプロパノールを用いて脱水した。濾過及び減圧乾燥により、表題のポリマー83.51gを得た。

## 【0085】

## 52. オキサレートデカルボキシラーゼを含むポリ(2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸)(10%架橋)

10mL容のビーカーに、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸(0.25g)、水(2.5mL)、メチレンビスアクリルアミド(0.028g)及びオキサレートデカルボキシラーゼ(3mg; シー・ベルタイプス(C.Velutipes); シグマ(Sigma)より入手)を加えた。窒素ガスをその試料に10分間通気した後、過硫酸カリウム(3

30

40

50

$m\ g$  ) 及びメタ重亜硫酸カリウム ( 3  $m\ g$  ) を添加した。その混合物を 18 時間放置し、混合機内にてクエン酸ナトリウム水溶液 ( 500 mL ; 0.2 M ) 中で粉碎した。固体を濾過により回収し、そのまま試験した。

#### 【 0086 】

53. オキサレートデカルボキシラーゼを含むポリ ( 2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 ) ( 5 % 架橋 )

10 mL 容のビーカーに、 2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 ( 0.25 g ) 、水 ( 2.5 mL ) 、メチレンビスアクリルアミド ( 0.014 g ) 及びオキサレートデカルボキシラーゼ ( 3 mg ; シー . ベルタイプス ; シグマより入手 ) を加えた。窒素ガスを試料に 10 分間通気した後、過硫酸カリウム ( 3 mg ) 及びメタ重亜硫酸カリウム ( 3 mg ) を添加した。その混合物を 18 時間放置した後、過硫酸カリウム ( 3 mg ) の 2 回目の添加を行なった。さらに 18 時間後、混合機内にてクエン酸ナトリウム水溶液 ( 500 mL ; 0.2 M ; pH 4 ) 中にゲルを分散させた。固体を濾過により回収し、そのまま試験した。

#### 【 0087 】

54. オキサレートデカルボキシラーゼを含むコポリ ( アクリルアミド - コ - 2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 ) ( 10 % 架橋 )

10 mL 容のビーカーに、 2 - アクリルアミド - 2 - メチルプロパンスルホン酸 ( 0.186 g ) 、アクリルアミド ( 0.064 g ) 、水 ( 2.5 mL ) 、メチレンビスアクリルアミド ( 0.028 g ) 及びオキサレートデカルボキシラーゼ ( 3 mg ; シー . ベルタイプス ; シグマより入手 ) を加えた。窒素ガスを試料に 10 分間通気した後、過硫酸カリウム ( 6 mg ) 及びメタ重亜硫酸カリウム ( 6 mg ) を添加した。その混合物を 18 時間放置し、混合機内にてクエン酸ナトリウム水溶液 ( 500 mL ; 0.2 M ; pH 4 ) 中に分散した。固体を濾過により回収し、そのまま試験した。

#### 【 0088 】

55. オキサレートデカルボキシラーゼを含むポリ ( アクリルアミド )

10 mL 容のビーカーに、アクリルアミド ( 0.25 g ) 、水 ( 2.5 mL ) 、メチレンビスアクリルアミド ( 0.027 g ) 及びオキサレートデカルボキシラーゼ ( 3 mg ; シー . ベルタイプス ; シグマより入手 ) を加えた。窒素ガスを試料に 10 分間通気した後、過硫酸カリウム ( 6 mg ) 及びメタ重亜硫酸カリウム ( 6 mg ) を添加した。混合物を 18 時間放置し、混合機内にてクエン酸ナトリウム水溶液 ( 500 mL ; 0.2 M ; pH 4 ) 中に分散した。固体を濾過により回収し、そのまま試験した。

#### 【 0089 】

56. エピクロロヒドリンで架橋されたポリアリルアミン

ポリ ( アリルアミン塩酸塩 ) の水溶液 ( 50.7 % 水溶液 500 ポンド ) を水 ( 751 ポンド ) で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液 ( 50 % 水溶液 171 ポンド ) で中和した。溶液を約 25 度まで冷却し、アセトニトリル ( 1340 ポンド ) 及びエピクロロヒドリン ( 26.2 ポンド ) を添加した。その溶液を激しく 21 時間攪拌した。この間、反応器の内容物は 2 つの液相から液中粒子のスラリーに変化した。固体のゲル生成物を濾過により単離した。ゲルを水 ( 136,708 ポンド ) でエルトリエーション法にて洗浄した。ゲルを濾過により単離し、イソプロパノールでリーンスした。ゲルをイソプロパノール ( 1269 ポンド ) でスラリー化し、濾過により単離した。イソプロパノール / 水で湿潤したゲルを真空乾燥器内にて 60 度で乾燥した。乾燥した生成物を粉碎し、 50 メッシュのスクリーンを通過させて薬理学的用途に適した生成物 ( 166 ポンド、 73 % ) を得た。

#### 【 0090 】

インビトロ試験

いくつかの実施態様を、 蔗酸塩を含む pH 7 の溶液中で典型的には 3 時間攪拌することにより試験した。小腸内に存在している状態にまねて溶液を設計した。ほとんどの試験は 1 mM 蔗酸塩溶液を用いて行なったが、 いくつかの試験ではより高濃度を使用した。以下の表に抽出試験溶液を示す。

10

20

30

40

50

【0091】

【表1】

溶液の内容

1 mM 薮 酸

80 mM 塩化ナトリウム

30 mM 炭酸ナトリウム

10

濃塩酸でpH 7に調整

【0092】

1 M 水酸化ナトリウム又は1 M 塩酸のいずれかを用い、試験の開始時に1回、試験の最後に再びpHを7に調整した。（他に記載がなければ）3時間後にポリマーを濾過し、試験溶液中に残存している薗酸塩濃度を分光測光により測定した。ポリマーに結合した又はポリマーにより分解された薗酸塩の量の測定するのに初期薗酸塩濃度と最終薗酸塩濃度との差を使用した。この結果を原料ポリマー1 gに対するミリ当量(meq/g)で示す。

20

【0093】

以下の表に、いくつかの実施例で得られた結果を示す。数値が大きいほど、ポリマーがより有効であることを示す。

【0094】

【表2】

<u>ポリマー</u>	<u>蔥酸塩結合 (m eq/g) *</u>
ポリエチレンイミン「A」	0.24
ポリエチレンイミン「B」	0.09
ポリ(MI/EPI)	0.08
利(ジメチルアミノプロピルアクリルアミド)	0.08
ポリ(P EH/E P)	0.07
利(ジチレントリアミンメタクリルアミド)	0.04
ポリ(MAP TAC)	0.04
ポリ(P EH-アクリルアミド)	0.02
利(アミノプロピルアクリルアミド)塩酸塩	0.01
ポリ(TAEA-アクリルアミド)	0.01
利(アニジノチルメタクリルアミド)	0.01

\* 値は、残存している溶液中の蔥酸塩レベルが約0.5~0.8 mMのときに適用した。

## 【0095】

比較のため、他の蔥酸塩結合性材料を用いた同様の試験で得られた結果を以下の表に示す。以下に示す既知の蔥酸塩結合体との比較では、本発明のポリマーは有効な蔥酸塩結合剤である。

## 【0096】

## 【表3】

<u>ポリマー</u>	<u>蔥酸塩の結合 (m eq/g) *</u>
乳酸カルシウム	1.8
Ox-Absorb (登録商標)	0.09
水酸化アルミニウム、乾燥ゲル	0.04

\* 値は、残存している溶液中の蔥酸塩レベルが約0.5~0.8 mMのときに適用した。

## 【0097】

また、先の実施例における濃度以外の濃度で、蔥酸塩の結合を試験した。本発明のポリマーは、蔥酸塩の濃度が高くなるにしたがって、より多くの蔥酸塩を結合する。

## 【0098】

蔥酸塩分解性酵素（例えば、オキサレートデカルボキシラーゼ）を含む本発明のポリマーも同様に試験することができる。これらの材料のいくつかの有効性を以下の表に示す。乾

10

20

30

40

50

燥した同等のポリマー 1 g 当たりの分解された蔴酸塩の量から、これらの物質は、有効な蔴酸塩除去剤である。

## 【0099】

【表4】

ポリマー	酵素	pH	分解された蔴酸塩 (m eq/g)*	
アクリルアミド 10% 架橋	オキサレートデカルボキシラーゼ	3	1. 5	10
	オキサレートデカルボキシラーゼ	5	0. 3	
	オキサレートデカルボキシラーゼ	7	---	
AMPS 5% 架橋	オキサレートデカルボキシラーゼ	3	0. 6	20
	オキサレートデカルボキシラーゼ	5	0. 5	
	オキサレートデカルボキシラーゼ	7	0. 5	
AMPS 10% 架橋	オキサレートデカルボキシラーゼ	3	0. 6	
	オキサレートデカルボキシラーゼ	5	1. 0	
	オキサレートデカルボキシラーゼ	7	---	
AMPS/アクリルアミド 10% 架橋	オキサレートデカルボキシラーゼ	3	0. 40	30
	オキサレートデカルボキシラーゼ	5	. 3	
	オキサレートデカルボキシラーゼ	7	---	

\* 値は、残存している溶液中の蔴酸塩レベルが約 0. 5 ~ 0. 8 mM のときに適用した。

## 【0100】

しかしながら、本発明の先の記載は、実施例により単に例証することを意図したにすぎず、本発明の趣旨から逸脱せずに、他の変形、実施態様及び均等物が当業者にとって明らかであることが理解される。

---

フロントページの続き

(72)発明者 マンデヴィル,ダブリュ.,ハリー,ザ・サード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01940 リンフィールド,ピリングス ポンド ロード  
7

審査官 松波 由美子

(56)参考文献 米国特許第05244913(US,A)  
特開昭64-066123(JP,A)  
特表平09-501144(JP,A)  
特表平09-504782(JP,A)  
国際公開第95/034585(WO,A1)  
特表平09-500368(JP,A)  
特表2001-503457(JP,A)  
Helv.chir.Acta, 1981年, Vol.48, p.421-424

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/785  
A61K 31/787  
A61P 13/04  
CA/REGISTRY(STN)