

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-531726

(P2007-531726A)

(43) 公表日 平成19年11月8日(2007.11.8)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/74 (2006.01)	A61K 31/74	4C084
A61P 3/00 (2006.01)	A61P 3/00	4C086
A61K 31/795 (2006.01)	A61K 31/795	
A61K 31/80 (2006.01)	A61K 31/80	
A61K 31/78 (2006.01)	A61K 31/78	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-506295 (P2007-506295)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月30日 (2005. 3. 30)
 (85) 翻訳文提出日 平成18年10月19日 (2006. 10. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/011010
 (87) 国際公開番号 W02005/094384
 (87) 国際公開日 平成17年10月13日 (2005. 10. 13)
 (31) 優先権主張番号 10/814, 527
 (32) 優先日 平成16年3月30日 (2004. 3. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/814, 749
 (32) 優先日 平成16年3月30日 (2004. 3. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 10/813, 872
 (32) 優先日 平成16年3月30日 (2004. 3. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

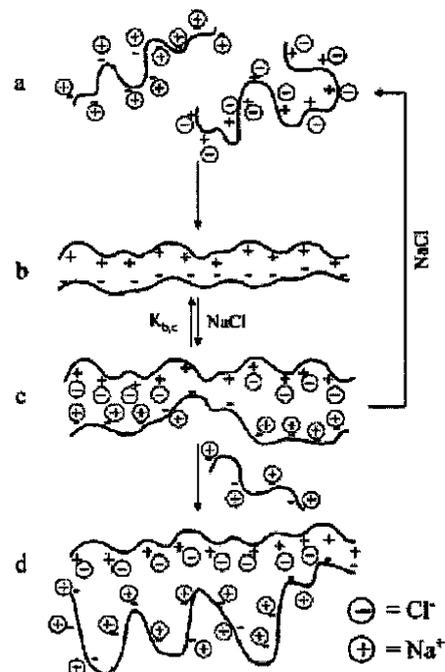
(71) 出願人 506151486
 イリブサ, インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 950
 51, サンタ クララ, セントラル
 エクスプレスウェイ 3410
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (72) 発明者 アルバーン, ロバート
 アメリカ合衆国 テキサス 75229,
 ダラス, サン ガブリエル ドライブ
 4609

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオンバランス異常の治療の方法および組成物

(57) 【要約】

本発明は、イオンバランス異常治療のための方法と製薬組成物を提示する。本発明は特に、ナトリウム結合ポリマーおよびその製薬組成物を含む組成物を提示する。治療や予防の利点に関し、このポリマー組成物および製薬組成物の使用方法が、本明細書中に開示されている。方法の例としては、高血圧、慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全、体液過剰、ナトリウム過剰の治療がある。本発明で使用されるナトリウム結合ポリマーとしては、スルホン基(-SO₃⁻)、硫酸基(-OSO₃⁻)、カルボキシル基(-CO₂⁻)、ホスホン基(-PO₃⁻)、リン酸基(-OPO₃⁻)、スルファミン酸基(-NH₂SO₃⁻)を官能基として有するポリマーが挙げられる。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

動物被験体からナトリウムを除去する方法であって、該方法は、

ナトリウムの除去を必要とする動物被験体に、ナトリウム結合ポリマーを含むナトリウム結合組成物の有効量を投与する工程、

を包含し、該ポリマーが、ヒトにおいて、該ポリマー 1 g 当たり 4 mmol 以上の *in vivo* ナトリウム結合容量を有する、方法。

【請求項 2】

前記ナトリウム結合組成物が、下部消化器官において結合ナトリウムを保持する、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記ナトリウム結合組成物が、前記下部消化器官において、前記結合ナトリウムに対する透過性の低下を示す、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

$\text{Na}^+ : \text{K}^+$ 濃度比が 1 : 4 の環境において、前記ナトリウム結合組成物が、大量の結合ナトリウムを保持する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

前記ナトリウム結合組成物が、等張液環境中で膨潤する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記ナトリウム結合組成物によるナトリウム結合性および/またはナトリウム保持性が、前記ポリマー組成物の周囲環境の pH に依存する、請求項 2 に記載の方法。

20

【請求項 7】

前記ナトリウム結合組成物によるナトリウム結合性および/またはナトリウム保持性が、前記ポリマー組成物の周囲環境の胆汁酸濃度および/または脂肪酸濃度に依存する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ナトリウム結合組成物によるナトリウム結合性および/またはナトリウム保持性が、前記ポリマー組成物の周囲環境の腸内酵素活性に依存する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 9】

前記ナトリウム結合組成物が、スルホン酸ポリマーまたはホスホン酸ポリマーを含む、請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 10】

前記ナトリウム結合組成物が有害イオンを放出しない、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記有害イオンが、 K^+ 、 Cl^- 、 OH^- 、 Ca^{2+} のうち少なくとも 1 つであるような、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

動物被験体からナトリウムを除去する方法であって、該方法は、

ナトリウムの除去を必要とする動物被験体に、酸性樹脂を含むナトリウム結合組成物の有効量を投与する工程、

を包含し、該樹脂が、ヒトにおいて、該樹脂 1 g 当たり 4 mmol 以上の *in vivo* ナトリウム結合容量を有し、そして該組成物が、下部消化器官内で結合ナトリウムを保持する、方法。

40

【請求項 13】

前記酸性樹脂が、 H^+ または NH_4^+ イオンで荷電した繰り返し単位を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記投与されるナトリウム結合組成物の有効量が、1日あたり約 15 g を超えない、請求項 1 または 12 に記載の方法。

【請求項 15】

50

前記ナトリウム結合組成物が、1日にナトリウムを約50mmol除去する、請求項1または12に記載の方法。

【請求項16】

前記ナトリウム結合組成物が、ポリビニルスルホン酸ポリマー、ポリビニルスルファミン酸ポリマー、ポリビニルスルファミン酸/硫酸ビニルコポリマー、ポリビニルホスホルアミドポリマー、N-(ビス-ホスホン酸-エチル)ポリビニルアミンポリマー、ポリ-a-フルオロアクリル酸ポリマー、ビニルホスホン酸/アクリル酸コポリマー、ビニルホスホン酸/a-フルオロアクリル酸コポリマー、ポリビニル硫酸ポリマー、架橋ポリビニルスルファミン酸ポリマー、ポリ-a-アクリル酸ポリマーのうち少なくとも1つを含む、請求項1または12に記載の方法。

10

【請求項17】

動物被験体からナトリウムを除去する方法であって、該方法は、

ナトリウムの除去を必要とする動物被験体に、陽イオン交換性のコアと、準透過性のシェルを含むコア-シェル組成物の有効量を投与する工程、を包含し、該陽イオン交換性のコアは、上部消化器官内でナトリウムと結合することができ、該準透過性のシェルは下部消化器官において結合ナトリウムに対する透過性が低い性質を有する、方法。

【請求項18】

前記コアが、ヒトにおいて、前記樹脂1g当たり4mmol以上のin vivoのナトリウム結合容量を有する、請求項17に記載の方法。

20

【請求項19】

前記コアが、前記シェル成分がなく前記コアにより結合したナトリウムの量に比べ、該シェル成分の存在下で前記上部消化器官においてより多くのナトリウムと結合する、請求項17に記載の方法。

【請求項20】

前記準透過性シェルが、優先的に塩素イオンを結合する、請求項17に記載の方法。

【請求項21】

前記準透過性シェルが、競合溶質の入り込みを防ぐ、請求項17に記載の方法。

【請求項22】

前記競合溶質が、 K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 、 NH_4^+ 、 H^+ 、プロトン化アミンのうち少なくともいずれかである、請求項17に記載の方法。

30

【請求項23】

前記準透過性シェルが、pH約1~5においてナトリウムイオンを浸透させる、請求項21に記載の方法。

【請求項24】

前記コアが、前記上部消化器官内において優先的にナトリウムと結合し、前記準透過性シェルが、pH約7以上でナトリウムイオンに対し透過性であり、前記イオン透過性がpH約5~pH約6で減少する、請求項17に記載の方法。

【請求項25】

前記準透過性シェルの前記透過性が、前記シェルに対する胆汁酸および/または脂肪酸の結合によって調節される、請求項17に記載の方法。

40

【請求項26】

前記の準透過性シェルの前記透過性が、腸内酵素または結腸内マイクロフローラによって産生される腸内生成物により改変される、請求項17に記載の方法。

【請求項27】

前記コアが、ポリビニルスルホン酸ポリマー、ポリビニルスルファミン酸ポリマー、ポリビニルスルファミン酸/ビニル硫酸コポリマー、ポリビニルホスホルアミドポリマー、N-(ビス-ホスホン酸-エチル)ポリビニルアミンポリマー、ポリ-a-フルオロアクリル酸ポリマー、ビニルホスホン酸/アクリル酸コポリマー、ビニルホスホン酸/a-フルオロアクリル酸コポリマー、ポリビニル硫酸ポリマー、架橋ポリビニルスルファミン酸ポ

50

リマー、ポリ α -アクリル酸ポリマーのうち少なくとも1つを含み、前記シェルが、ポリ-11-トリメチルアンモニウムデシルメタクリレートポリマー、スチレンビニルピリジンポリマー、11-ジメチルアミノデシルメタクリレート/ラウリルメタクリレートコポリマー、ポリアリルアミン/ポリスチレンスルホン酸のうち少なくとも1つを含む、請求項17に記載の方法。

【請求項28】

動物被験体から塩分を除去する方法であって、該方法は、

塩分の除去を必要とする動物被験体に、塩分結合ポリマーを含む塩分結合組成物の有効量を投与する工程、

を包含し、該塩分結合ポリマーが塩素イオンとナトリウムを結合し、該組成物が結合ナトリウムを下部消化器官内で保持する、方法。 10

【請求項29】

前記ポリマーが、ヒトにおいて、前記ポリマー1g当たり4mmol以上の*in vivo*のナトリウム結合容量を有する、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記塩分結合組成物がポリ電解質複合体の内部塩であり、該複合体は対電荷をもつポリマーから調製される、請求項28に記載の方法。

【請求項31】

前記塩分結合組成物が有害イオンを導入しない、請求項28に記載の方法。

【請求項32】

前記有害イオンが、 K^+ 、 Cl^- 、 OH^- 、 Ca^{2+} のうち少なくとも1つである、請求項31に記載の方法。 20

【請求項33】

前記ポリマー組成物の前記用量が1日当たり10gを超えない、請求項28に記載の方法。

【請求項34】

前記ポリマー組成物の前記用量によって、1日当たり約3g以上の塩分が除去される、請求項33に記載の方法。

【請求項35】

動物被験体が、高血圧、慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全、体液過剰、ナトリウム過剰のいずれかに罹患している、請求項1、12、17または28のいずれかに記載の方法。 30

【請求項36】

細胞外水が前記動物被験体から除去される、請求項35に記載の方法。

【請求項37】

体液管理、血圧制御、透析前体重増加に関して有益な効果が観察される、請求項35に記載の方法。

【請求項38】

前記動物被験体が、該被験体の体内に異常な量のナトリウムおよび/または水分が存在することを特徴とする疾患に罹患している、請求項1、12、17または28のいずれかに記載の方法。 40

【請求項39】

前記動物被験体が利尿薬治療に耐性を有し、かつ高血圧、慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全、体液過剰、これらの組合せのいずれかに罹患している、請求項1、12、17または28に記載の方法。

【請求項40】

少量のナトリウムが、長期間にわたって前記動物被験体から除去される、請求項1、12、17または28に記載の方法。

【請求項41】

前記動物被験体の治療により、心臓疾患後の浮腫形成が予防される、請求項1、12、1 50

7 または 28 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記動物被験体が、体液量 / 塩分に敏感な拡張期心不全に罹患している、請求項 1、12、17 または 28 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記組成物が、利尿薬、ACE 阻害剤、 α -ブロッカー、 β -ブロッカー、アンジオテンシン II 受容体ブロッカー、またはこれらの組合せと一緒に投与される、請求項 1、12、17 または 28 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記組成物が、緩下剤と一緒に投与される、請求項 1、12、17 または 28 に記載の方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(相互参照)

本願は、米国特許出願第 10 / 965, 274 号 (2004 年 10 月 13 日出願) の一部継続出願であり、この出願はさらに米国特許出願第 10 / 814, 527 号 (2004 年 3 月 30 日出願)、同第 10 / 814, 749 号 (2004 年 3 月 30 日出願)、同第 10 / 813, 872 号 (2004 年 3 月 30 日出願) の一部継続出願であり、これらの出願は、参照文献としてこれら全体が引用されている。 20

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

現在、米国成人のうち約 5800 万人が高血圧であり、その直接的・間接的コストは、年間 2500 億ドルを超えると見られている。高血圧は脳卒中の主要因と見られており、進行した段階で診断された場合には高い割合で病的状態となり、死亡率も高い。高血圧は、血圧が高い状態を特徴とする疾患であり、すなわち、収縮期血圧が常時約 140 を超えているか、拡張期血圧が常時約 90 を超えている状態を指す。血圧には、体内の液体量、体内の塩分量、腎臓や神経系、血管の状態、体内のさまざまなホルモンのレベルなど、さまざまな要因が影響する。白人の高血圧患者の 35%、アフリカ系米人の高血圧患者の 65% が、塩分 / 水分保持型である。高血圧と糖尿病は、末期段階の腎疾患 (ESRD) の主要因となっている。高血圧治療で薬物治療以外のアプローチとしては、塩分制限、体重制限、ストレス管理がある。ナトリウム摂取量を制限することにより高血圧事例の 3 分の 1 を防ぐことができ、もう 3 分の 1 についても有効な補助治療となる。 30

【0003】

米国国立心臓・肺・血液研究所 (NHLBI) では、健康的な食事の一環として、1 日当たりのナトリウム摂取量を 2.4 g (100 mmol) 以内に抑えるよう国民に推奨している。これは、塩化ナトリウム約 6 g に相当する。しかしながら、平均的なアメリカ人の食事には、1 日当たり 8 ~ 12 g の食塩が含まれていると見積られている。しかし実際は、末期段階腎疾患患者および高血圧悪化のリスクがある人については、塩分をさらに少なくするよう推奨されている。 40

【0004】

一般的な高血圧治療としては、カルシウムチャンネルブロッカー、利尿薬、ブロッカー、ブロッカー、抗不安薬、ACE 阻害剤、血管拡張薬などがある。最近の研究では、高血圧患者には最初に利尿薬を単独投与で使用するか、あるいは組合せ治療の一部として使用することを推奨している。

【0005】

利尿薬は、ネフロンでのナトリウムと水の再吸収を阻害することにより、尿の量を増やす薬である。通常、これにより体内からのナトリウム排泄速度が増加する。ナトリウムは、細胞外の水分 (細胞外水と称される) の量を決める主要素である。ナトリウムを尿中に 50

排出させる利尿薬は、細胞外水の量を減らす。ナトリウム排泄の増加によって塩分ホメオスタシスが回復し、張度が低くなるため、最終的に血圧の低下につながる。体内では、細胞内・細胞外のナトリウム濃度は非常に狭い範囲内に調整されているため、塩分が排泄されると、これに比例した量の水も一緒に失われるのが常である。利尿薬は、その作用方法と作用対象によって、4つに分類される：

a. アセタゾルアミドなどの炭酸脱水酵素阻害剤は、近位尿細管での NaHCO_3 および NaCl の吸収を阻害する。

【0006】

b. フロセミドなどのループ利尿薬は、Henleループに作用し、 $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ トランスポーターを阻害する。

【0007】

c. サイアザイド系利尿薬は、遠位尿細管において $\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$ の共トランスポーターを阻害する。

【0008】

d. カリウム保持性利尿薬は集合管に作用し、 K^+ を保持したままナトリウムの吸収量を低下させる（すなわち、他の3種とは異なり、カリウムの損失を促進させることはない）。

【0009】

利尿薬には好ましくない副作用もあるため、常に効果的な治療となるわけではない。ナトリウム輸送を変えたことによって起こる陰イオンのバランス異常は、アシドーシスやアルカローシスなどの合併症を引き起こしやすい。利尿薬治療による限界のひとつが、「利尿薬耐性」である。利尿薬耐性は例えば、フロセミドを用量160mgで1日に2回経口投与し、72時間以内のナトリウム排泄が90mmol未満の場合、と定義される。このような影響は、次のメカニズムのうち1つまたは複数の組合せによって生じる：(i) ループ利尿薬の薬物動学的性質の変化、(ii) 遠位ネフロンでのナトリウム吸収の補償作用、および(iii) ネフロンの反応低下。フロセミドなどのループ利尿薬には、ナトリウムの排出率が頭打ちとなる血中天井濃度がある。この天井効果は、天井濃度以下にはほとんど反応しない患者にとっては、重大な意味をもつ。この種の患者は、目的のナトリウム排泄レベルを達成するために、常に薬剤を注入し続けなければならないのである。薬剤の性質や生物学的利用能を改善しようという試みもいくつか行われているが、これらの治療結果は、望ましいレベルには達していない。

【0010】

利尿薬耐性は、鬱血性心不全(CHF)患者の3人中1人に生じると見られる。利尿薬を投与されている患者は低ナトリウム食を厳守しなければならないが、利尿薬治療の失敗の別の原因は、患者がこのような低ナトリウム食を守れないことにもある。

【0011】

浮腫は、ナトリウムを過剰に保持している状態の結果、体内の細胞の隙間に、異常に大量の液体が蓄積した状態を指す。腎不全や腎炎症候群、心不全、肝不全には、浮腫を伴うことがある。体内のナトリウムバランスを調節するメカニズムが阻止されると、ナトリウムの蓄積により、補償的に液体が蓄積し（浸透圧のバランス異常を修正するため）、浮腫が生じるのである。腎臓が機能している患者においては、ナトリウム摂取量の制限と利尿薬の使用によって、尿として水分を排泄させることにより浮腫を治療することができる（非特許文献1および非特許文献2）。利尿薬は、腎機能が低下している患者には効果がなく、また特定の患者群も利尿薬に反応しない（非特許文献3および非特許文献4）。

【0012】

いくつかの研究により、腸内のナトリウムを除去することが可能であることが示されている。ただし、この目的のために必要な樹脂の量（通常、60~100g/日）は現在の治療状況には多すぎて受け入れられないと考えられる。用量が多いということは、in vitroでの樹脂の結合容量が低く、in vivoでの結合容量はさらに低いことを反映している。高ナトリウム食の存在下であっても、スルホン酸樹脂が除去できる Na^+

10

20

30

40

50

は1 mEq / g未満、カルボン酸樹脂では2 mEq / g未満、ホスホン酸樹脂では0.8 mEq / g未満である(非特許文献5;非特許文献6;および非特許文献7)。通常、樹脂を臨床治療で患者に投与した場合は、in vitroのナトリウム結合容量の約25%以下しか結合を保持することができない。またこれらの樹脂は、ざらついたり粉っぽかったりする舌触りと、便秘を起こしやすくなる性質のため、患者に受け入れられにくかった(非特許文献8)。

【非特許文献1】Brater, D. C., 「Clinical pharmacology of loop diuretics in health and disease」, Eur Heart J, 1992年, 第13巻, Suppl G: 10-4頁

【非特許文献2】Brater, D. C., 「Resistance to diuretics: mechanisms and clinical implications」, Adv Nephrol Necker Hosp, 1993年, 第22巻: 349-69頁

【非特許文献3】Brater, D. C., 「Resistance to diuretics: emphasis on a pharmacological perspective」, Drugs, 1981年, 第22巻, 第6号: 477-94頁

【非特許文献4】Brater, D. C., 「Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it」, Drugs, 1985年, 第30巻, 第5号: 427-43頁

【非特許文献5】Fourman, P., 「Capacity of a cationic exchange resin (zeo-karb 225) in vivo」, Br Med J, 1953年, 第1巻, 第4809号: 544-6頁

【非特許文献6】Heming, A. E. および T. L. Flanagan, 「Considerations in the selection of cation-exchange resins for therapeutic use」, Ann N Y Acad Sci, 1953年, 第57巻, 第3号: 239-51頁

【非特許文献7】McChesney, E. W., F. C. Nachod, 「Some aspects of cation exchange resins as therapeutic agents for sodium removal」, Ann N Y Acad Sci, 1953年, 第57巻, 第3号: 252-9頁

【非特許文献8】Heming, A. E. および T. L. Flanagan, 「Considerations in the selection of cation-exchange resins for therapeutic use」, Ann N Y Acad Sci, 1953年, 第57巻, 第3号: 239-51頁

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

したがって、塩や水分を消化器官から効果的に除去できるポリマー組成物を開発することは有益である。

【0014】

高血圧患者に加え、末期段階の腎疾患や腎不全、慢性下痢、失禁、鬱血性心不全、肝硬変、特発性浮腫および他の状態の患者が、腸内のNa⁺および/または水分を結合することによってメリットがある。

【0015】

全体として、体内の塩や水分レベルを低下させるための現行治療法は最適とは言えない。したがって、これら患者のために、副作用が少なく、選択性と結合容量が高い、塩・水分除去の治療法を開発するニーズが存在する。

【課題を解決するための手段】

【0016】

(発明の要旨)

10

20

30

40

50

本発明は、動物の消化器官からナトリウムを除去するための方法を提示する。いくつかの実施形態において、この治療方法には、有効量のナトリウム結合ポリマーの効果的な投与が含まれる。好ましくは、このナトリウム結合ポリマーは、ヒトにおける *in vivo* のナトリウム結合容量がポリマー 1 g 当たり 4 mmol 以上である。他の実施形態において、この治療方法には、消化器官からナトリウムを除去するためのコア-シェル組成物の投与が含まれる。本明細書中に記載される方法および組成物は、ヒトの体内からナトリウムおよび/または水分を除去するのが好ましいような疾患の治療に役立つ。本明細書中に記載されている方法および組成物によって治療できる疾病としては、高血圧、慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全、体液過剰、ナトリウム過剰などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

(発明の詳細な説明)

(ナトリウム結合ポリマー組成物)

本発明は、動物被験体治療のための方法、製薬組成物、キットを提示する。本明細書中で「動物被験体」および「動物」とは、ヒト以外の哺乳類だけでなく、ヒトも含む。本発明は特に、ナトリウムイオン除去のためのポリマー組成物を提示する。好ましくは、この組成物は、動物被験体の消化器官からナトリウムイオンを除去するために使用される。

【0018】

本発明の一面は、ナトリウム結合ポリマー組成物でナトリウムイオンを除去する方法である。ある実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物は高結合容量とナトリウム結合選択性を有し、結合ナトリウムを消化器官内において大量に放出することもない。好ましくは、このナトリウム結合ポリマー組成物は、結腸内で結合ナトリウムを放出しない。さらに好ましくは、このナトリウム結合ポリマー組成物は有害なイオンを導入しない。ポリマー組成物はナトリウムイオンに選択的に結合する性質を有するのが好ましい。ある実施形態において、このナトリウム結合ポリマー組成物の有するナトリウム結合選択性により、身体からカリウムが奪われることはない。

20

【0019】

本発明のポリマー組成物は、ナトリウムに関して高容量および/または高選択性を示するのが好ましい。本明細書中で「高容量」とは、ポリマー 1 グラム当たり 4 mmol 以上のナトリウムを *in vivo* で結合することを意味するのに用いられる。通常、この *in vivo* 結合容量はヒトにおいて測定される。ヒトにおける *in vivo* ナトリウム結合容量を測定する技術は、当該分野で周知である。例えば、ナトリウム結合ポリマーを患者に投与した後、便中のナトリウム量を測定して、*in vivo* ナトリウム結合容量を算出するのに用いることができる。通常、この *in vivo* ナトリウム結合容量は、塩分排泄を制御するホルモン(アルドステロンなど)の欠乏がないヒトにおいて測定される。

30

【0020】

いくつかの実施形態において、ヒトにおける *in vivo* ナトリウム結合容量は、ポリマー 1 g 当たり 4 mmol 以上である。好ましくは、ヒトにおける *in vivo* ナトリウム結合容量はポリマー 1 g 当たり約 5 mmol 以上、より好ましくは約 6 mmol 以上、さらに好ましくは約 7 mmol 以上、最も好ましくは約 8 mmol 以上である。好ましい実施形態において、ヒトにおける *in vivo* ナトリウム結合容量は、1 g 当たり約 8 mmol ~ 約 15 mmol である。

40

【0021】

ナトリウム結合ポリマーの結合容量は、*in vitro* でも測定することができる。*in vitro* のナトリウム結合容量は、消化器官の生理学的条件を模した条件で測定することが好ましい。いくつかの実施形態において、*in vitro* ナトリウム結合容量は、pH が約 7.5 以下の溶液中で測定される。さまざまな実施形態において、pH が約 7.5 以下での *in vitro* ナトリウム結合容量は、ポリマー 1 g 当たり約 6 mm

50

0.1以上である。pHが約7.5以下でのin vitroナトリウム結合容量の好ましい範囲は、ポリマー1g当たり約6mmol~約15mmolである。好ましくは、pHが約7.5以下でのin vitroナトリウム結合容量はポリマー1g当たり約6mmol以上、より好ましくは約8mmol以上、さらに好ましくは約10mmol以上、最も好ましくは約15mmol以上である。

【0022】

ポリマー組成物の結合容量が高くなるほど、投与用量を少なくすることが可能になる。通常、治療および予防で望ましい結果を得るのに用いられるポリマー組成物の投与用量は、約0.5g/日~約25g/日の範囲である。最も望ましい用量は、1日当たり約15g以下である。好ましい用量範囲は約5g/日~約20g/日、より好ましくは約5g/日~約15g/日、さらに好ましくは約10g/日~約20g/日、最も好ましくは約10g/日~約15g/日である。

10

【0023】

本明細書中で「有害なイオン」という用語は、使用期間中に体内においてこの組成物から放出されるのが好ましくないイオンについて用いられる。組成物の有害イオンは通常、組成物の処理条件や化学的性質、組成物の結合特性などによって変わってくる。例えば、高血圧の治療において、この組成物をナトリウムイオンの除去に使用した場合、患者はしばしばアルカローシスを起こすため、有害なイオンとは塩素イオンまたはOH⁻となる。腎不全の治療の場合には、有害なイオンとは例えばK⁺やCa²⁺である。

【0024】

さらに本明細書中に記載の組成物は、結合したナトリウムを大量に保持することが望ましい。好ましくは、ポリマーは上部消化器官中でナトリウムを結合し、下部消化器官中でナトリウムを放出しない。本明細書中で「大量」とは、結合したナトリウムの全量を保持することを意味するものではない。少なくとも、治療や予防の効果が得られる程度に、結合したナトリウムの一部が保持されることが望ましい。保持される結合ナトリウムの望ましい量は、約5%~約100%である。好ましくは、ポリマー組成物が結合ナトリウムを保持する割合は約25%、より好ましくは約50%、さらに好ましくは約75%、最も好ましくは100%である。保持時間は、この組成物が治療や予防目的で使用されている間中であることが望ましい。コア-シェル組成物が消化器官内のナトリウムを結合・除去するのに用いられる実施形態において、この保持時間は、この組成物が消化器官内に滞在する時間である。

20

30

【0025】

ある実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物は、上部消化器官内でプロトンとナトリウムイオンを交換し、結腸内（ナトリウム濃度が通常、他の陽イオンよりもずっと少ない）ではこの結合ナトリウムをポリマー構造内に保持する。他の陽イオンとは通常K⁺、Mg⁺⁺、Ca⁺⁺、NH₄⁺、H⁺、酵素によるアミノ酸の脱アミノ反応によりプロトン化したアミンであり、以下「競合陽イオン」と呼ぶ。

【0026】

別の実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物は、例えば結腸内のようにナトリウム：競合陽イオンの比が1：4と低い環境であっても、ナトリウムイオンを（競合陽イオンよりも）高い割合で結合する性質を有する。

40

【0027】

別の実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物は、上部消化器官中でナトリウムを高率で（ただし特異的にではなく）結合する性質を有し、同時に、消化器官内の生理学的条件の変化により誘発される、樹脂のイオン透過性が減少する性質を有する。透過性の変化は、胃から十二指腸へ移動したときのpH変化や、盲腸から結腸へ移動したときのpH変化などによって起きるようにすることができる。別の実施形態において、透過性の変化は、分泌物の存在（胆汁酸など）や代謝物質（脂肪酸など）、局所的な酵素活性などによって起きるようにすることができる。

【0028】

50

ある実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物は、酸型の樹脂、好ましくは H^+ や NH_4^+ または K^+ をつけた型となっている。通常、 H^+ と NH_4^+ は上部消化器官内で大半が Na^+ に置換され、上部消化器官から下部消化器官へと樹脂が移動するに従って、イオンに対する樹脂の透過性は低下する。通常、この透過性の変化は、消化器官の各部位の生理学的環境が変化することによって調節される。

【0029】

別の実施形態において、ナトリウム結合ポリマー組成物はスルホン酸ポリマーまたはホスホン酸ポリマーを含む。

【0030】

(ナトリウム結合コア-シェル組成物)

本発明の一面において、コア-シェル組成物がナトリウム除去のために使用される。コア-シェル組成物では通常、コアはナトリウムに対し高い結合容量を有するポリマーを含む。本明細書中に記載されているさまざまなナトリウム結合ポリマー組成物は、コア-シェル組成物のコア成分として使用することができる。いくつかの実施形態において、シェルによって、競合溶質がシェルを通過してコア成分に到達する程度が調節される。ある実施形態において、ナトリウムを結合する膜の透過性は、コア-シェル組成物が消化器官内を移動するに従って減少していく。通常この透過性の変化は、シェルの疎水性増加や脱膨潤の進行によってもたらされる。コア-シェル組成物のシェルは本質的に、消化器官内に滞在・通過中にも、分解することはないのが好ましい。

【0031】

本明細書中で用いられている「競合溶質」という語は、コア成分に結合するのをナトリウムと競合する溶質で、コア成分と接触および/または結合することが望ましくない溶質のことを意味する。コア-シェル組成物の競合溶質は通常、コアの結合特性および/またはシェル成分の透過性特性によって左右される。競合溶質は、コア成分の選択的結合特性や、競合溶質の外部環境からシェル成分への浸透度を低下させることにより、コア-シェル粒子との接触や結合を防ぐことができる。競合溶質は通常、ナトリウムイオンに比べ、外部環境からのシェルへの透過性が低い。適切な競合溶質の例としては K^+ 、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 、 NH_4^+ 、 H^+ 、プロトン化アミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

好ましい実施形態において、コア-シェル組成物は消化器官全体にわたってナトリウムを結合するが、結腸内ではナトリウムを放出しないようになっている。このコア-シェルの特性は、上部消化器官内におけるシェルのナトリウム透過性の高さと、下部消化器官内(近位結腸など)におけるナトリウム透過性の低さによって調節される。このような消化器官内におけるシェルの透過性調節機能は、以下「透過性トラップ」と呼ぶ。

【0033】

いくつかの実施形態において、シェルは一価陽イオンと二価陽イオンの両方に透過性がある。シェルが一価陽イオンと二価陽イオンの両方に透過性があるような実施形態において、コアは、コアの結合特性によって、一価陽イオン(好ましくはナトリウム)だけと結合する。他の実施形態において、シェルはナトリウムイオンに対して優先的な透過性を有している。

【0034】

本明細書中に記載されるコア-シェル組成物およびナトリウム結合ポリマー組成物は、比較的ナトリウム濃度の高い(約70mM~約140mM)消化器官部分でナトリウムと結合するのが特に望ましい。この結合ナトリウムは、比較的ナトリウム濃度の低い(約10mM~約40mM)消化器官部分でも、この組成物に結合したままで放出されないことが望ましい。

【0035】

ある実施形態において、シェル物質は外部の消化器官環境からコア組成物を保護する。いくつかの実施形態において、シェル物質は、コアポリマーの酸基を保護し、コアポリマーが消化器官環境に曝露するのを防ぐ。ある実施形態において、コア成分は腸内用コーテ

10

20

30

40

50

イングによって保護されている。適切な腸内用コーティングの例は、当該分野で公開されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy by A. R. Gennaro (Editor), 20th Edition, 2000を参照。

【0036】

別の実施形態において、シェル物質は消化器官内の生理学的条件変化に対応して透過性が変わるよう、改変される。シェルの透過性を低下させることにより、親水性のイオンがコアに結合した後、シェル膜を通り抜けられないようにする。好ましくは、この透過性低下はポリマー組成物の使用中、すなわち、ポリマー組成物が消化器官内にある間に起こる。親水性イオンに対する透過性を失った状態にするには、膜の浸透の自由体積を減少あるいは排除することによって実現できる。後者はシェルの水和率によってほぼコントロールされるため、この方法によってシェルを押しつぶし、浸透率をほぼゼロにすることが可能である。このような相変化を起こすには、さまざまな技法が、当該分野で公知である。好ましい方法としては、膜物質を次第に疎水性に変え、水和率をほぼゼロまで低下させるというアプローチがある。これは、起動メカニズムの種類によって、いくつかの方法によって行うことができる。

10

【0037】

例えば、相変化は、pH変化を契機として利用することができる。消化器官内のpHプロファイルは、時間経過に応じて変わることがあるが、その不変の部分の部分を次の表1に示す(Fallinborgら Aliment. Pharm. Therap. (1989)

20

【0038】

【表1】

表1

消化器官の区分	pH 範囲
胃	1-2
十二指腸 - 遠位小腸	6-7
盲腸～上行結腸	7-5.5
横行～下行結腸	5.5-6
大便	6.5

30

これらのpH範囲のいずれかで鎖が押しつぶされるシェルポリマーは、透過性を変化させるのに使用することができる。コア - シェル粒子のある実施形態では、胃においてナトリウムイオンを選択的に結合し、小腸および大腸へと下がっても粒子コア内にナトリウムを封じ込めておくのに適しており、低pHでナトリウムイオンに対し高い透過性を有し、中性pHでは非常に低い透過性を有することになる。これは、疎水基と、pH変化に伴ってイオン化する官能基とを有するシェルポリマーを使用することによって達成できる。例えば、疎水性モノマー（例：長鎖アルコールアクリレート（メタクリレート）、N - アルキルアクリルアミド（メタクリルアミド））と、低pHでイオン化しpKaを超えると電荷中性を維持する芳香族モノマー（例：ビニルピリジン、ジアルキルアミノエチルアクリルアミド（メタクリルアミド））がある。pHとシェル膨潤率（ひいては透過性）の関係は、疎水性モノマーとイオン化可能モノマーのバランスによってコントロールされる

40

50

。このようなシステムの例は、文献に報告されている (Batichら, *Macromolecules*, 26, 4675-4680)。ある実施形態において、コア-シェル組成物のシェルは、(約1~約5のような)低pHにおけるナトリウムに対する高い透過性を特徴とする。このような性質を有するコア-シェルは、胃でナトリウムを結合し、下部消化器官に移動したとき(通常、pHがほぼ中性)に透過性がなくなる。

【0039】

ある実施形態において、コア-シェル組成物のシェルは、ほぼ中性以上のpHにおいてナトリウムに対し高い透過性を有する。このような性質を有するコア-シェルは、上部消化器官内で、ナトリウム量が多い分泌物(例えば、ナトリウム140mM、カリウム20mM)のナトリウムを吸収・結合し、組成物が盲腸(pH範囲が約5~約6)に達すると、シェルがつぶれ、競合イオンに対する透過性が低下する。pHがわずかに酸性に移行するに従い、シェル物質は水和状態から押しつぶされた不透過性状態へと切り換わる。この特定の例において、シェルポリマーは通常、疎水性モノマーと酸性モノマーを適切なバランス量で含んでいる。この実施形態のシェルに使用できるシステムは、文献に記載されている。例えば、Kraftら *Langmuir*, 2003, 19, 910-915; Itoら, *Macromolecules*, (1992), 25, 7313-7316を参照のこと。

10

【0040】

別の実施形態において、コア-シェル組成物のシェルは、消化器官内を通過中、受動的吸着によって透過性が変化する。消化器官内にある他の成分(食事の成分、消化代謝物、分泌物などを含む)は、ある程度非可逆的なかたちでシェル内に吸着され、シェルの透過性のパターンを大きく変える。これら水溶性物質の大多数はマイナスに荷電しており、さまざまなレベルの疎水性を示す。これらの中には、脂肪酸や胆汁酸、リン脂質、胆汁塩など、親水性と疎水性の両方の性質をもつものがあり、界面活性剤として作用する。界面活性剤は非特異的に、疎水性相互作用やイオン性相互作用、あるいはこれらの組合せにより、表面に吸着することができる。この実施形態においては、この現象を利用して、ナトリウムイオン結合の過程におけるポリマー組成物の透過性を変える。ある実施形態においては、脂肪酸を使用してシェルの浸透度を変えており、また別の実施形態においては胆汁酸を使用することができる。脂肪酸と胆汁酸はいずれも凝集体(ミセルまたは小胞)を形成し、またプラスに荷電したポリマーと混合すると不溶性の複合体を形成することがある(例えばKanekoら, *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792を参照)。脂肪酸と胆汁酸の両方とも、合成陰イオン界面活性剤に似た性質を有している。陰イオン界面活性剤とプラス電荷のポリマーとの間に不溶性錯体が形成されることについては、数多くの研究が報告されている(例えばChen, L.ら, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794)。この実施形態において、シェル物質は疎水基と陽イオン基の両方を有するコポリマーから選ぶことにより、消化器官内に多く見られるマイナス電荷の疎水性物質(例えば胆汁酸、脂肪酸、ビリルビン、その他の関連化合物)とシェルが堅固な錯体を形成する。また、適切な組成物には例えば米国特許第5,607,669号、同第6,294,163号、同第5,374,422号、Figulyら, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184に報告されているような、胆汁酸捕捉剤として記載されるポリマー物質が含まれる。この錯体の形成により、シェル膜が押しつぶされ、これにより膜の透過率が低下あるいはゼロになる。このような性質を有するコア-シェルは、上部消化器官内(例えば胃や十二指腸)で、ナトリウムを吸収・結合し、さらに下部の消化器官に移動すると胆汁酸と脂肪酸の分子がシェルに結合することにより、シェルの小孔が胆汁酸や脂肪酸の分子でふさがり、シェルのイオン透過性(ナトリウムを含む)が低下する。さらに、胆汁酸および脂肪酸とシェルとの相互作用により、コアとの相互作用が妨げられるため、コア成分のナトリウム結合容量を確保しておくことができる。

20

30

40

【0041】

50

また別の実施形態において、コア - シェル組成物のシェルの浸透度は、消化器官内の酵素作用によって変化する。通常の大腸マイクロフローラによって分泌される酵素は数多くある。例えば、Bacteroides、Prevotella、Porphyromonas、Fusobacteriumはコラゲナーゼやノイラミニダーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ [DNase]、ヘパリナーゼ、プロテイナーゼといったさまざまな酵素を分泌している。この実施形態において、シェルは疎水性主鎖と親水性ペンダント基を含み、このペンダント基は腸内の酵素反応によって分解され離れる。酵素反応が進むと、ポリマー膜が次第に疎水性になり、結果として非常に膨潤した高透過性の物質が、完全に押しつぶされ、透過性に乏しい低水和性の膜となる。消化器官で分泌される酵素の中性基質の中から、親水性のものを選ぶことができる。このような物質には、アミノ酸、ペプチド、炭水化物、エステル、リン酸エステル、オキシリン酸モノエステル、O - および S - ホスホロチオエート、ホスホロアミデート、チオリン酸塩、アゾ基などが挙げられる。シェルポリマーを化学的に変化させることができる腸内酵素の例としては、リパーゼ、ホスホリパーゼ、カルボキシエステラーゼ、グリコシダーゼ、アゾリダクターゼ、ホスファターゼ、アミダーゼ、プロテアーゼなどがあるが、これらに限定されない。シェルは、近位結腸に入るまではナトリウムイオンを通し、次に近位結腸にある酵素がシェルと化学反応してナトリウムイオンに対する透過性を低減させることができる。

10

【0042】

いくつかの実施形態において、シェル厚さは約0.002 ~ 約50ミクロンであり、好ましくは約0.005 ~ 約20ミクロンである。好ましくは、シェル厚さは約1ミクロン以上、より好ましくは約10ミクロン以上、さらに好ましくは約20ミクロン以上、最も好ましくは約40ミクロン以上である。好ましくは、シェル厚さは約50ミクロン未満、より好ましくは約40ミクロン未満、さらに好ましくは約20ミクロン未満、最も好ましくは約10ミクロン未満である。

20

【0043】

コア - シェル粒子のサイズは通常、約200nm ~ 約2mmであり、好ましくは約500mmである。好ましくは、コア - シェル粒子のサイズは約1mm以上、より好ましくは約100mm以上、さらに好ましくは約200mm以上、最も好ましくは約400mm以上である。好ましくは、コア - シェル粒子のサイズは約500mm未満、より好ましくは約400mm未満、さらに好ましくは約200mm未満、最も好ましくは約100mm未満である。

30

【0044】

(ナトリウム結合ポリマー)

ある実施形態において、ポリマー組成物およびコア - シェル組成物に使用されるナトリウム結合ポリマーは、スルホン基 (-SO₃⁻)、硫酸基 (-OSO₃⁻)、カルボキシ基 (-CO₂⁻)、ホスホン基 (-PO₃⁻)、リン酸基 (-OPO₃⁻)、スルファミン酸基 (-NH₂SO₃⁻)を官能基として有するポリマーである。ビニルスルホン酸やビニルホスホン酸、ビニルスルファミン酸から誘導したフリーラジカルポリマーも、使用することができる。好ましくは、使用されるポリマーは幅広いpHでナトリウムと結合することができる。

40

【0045】

ナトリウム結合ポリマーに適したモノマーの他の例を、表2に示す。

【0046】

【表 2】

表 2: 陽イオン交換構成部分の例 - 構造 & 理論的結合容量

	電荷当たり のモル重量	理論的結合容量	pH 3での 滴定可能な Hの割合	pH 6での 滴定可能な Hの割合	pH 3での 予測結合容量	pH 6での 予測結合容量
	74	13.5	0.05	0.5	0.68	6.76
	92	10.9	0.2	0.95	2.17	10.33
	53	18.9	0.25	0.5	4.72	9.43
	47.5	21.1	0.25	0.5	5.26	10.53
	57	17.5	0.1	0.5	1.75	8.77
	107	9.3	1	1	9.35	9.35
	93	10.8	1	1	10.75	10.75
	63	15.9	0	0.4	0	6.35
	125	8	1	1	8	8
	183	5.5	1	1	5.46	5.46
	211	4.7	1	1	4.74	4.74

他に適している陽イオン交換構成成分としては次のものがある。

【 0 0 4 7 】

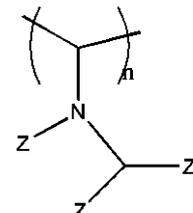
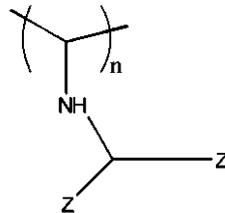
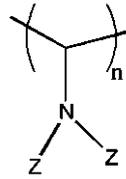
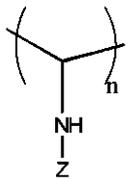
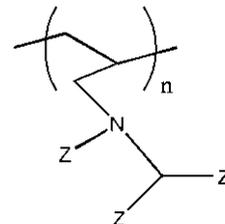
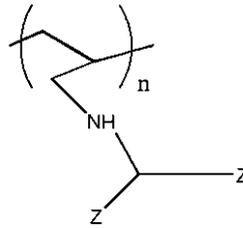
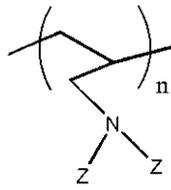
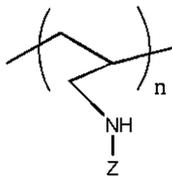
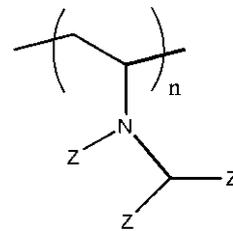
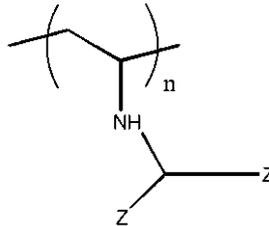
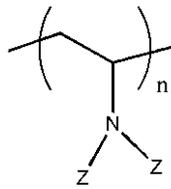
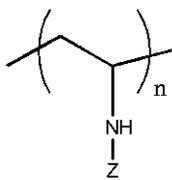
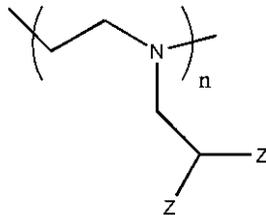
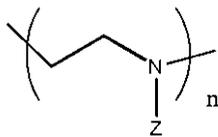
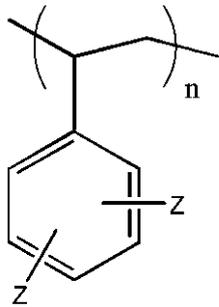
10

20

30

40

【化 1】



ここで n は 1 以上の数、 Z は SO_3H あるいは PO_3H を示す。好ましくは、 n は約 50 以上、より好ましくは n は約 100 以上、さらに好ましくは n は約 200 以上、最も好ましくは n は約 500 以上である。

【0048】

適したホスホン酸モノマーとしては、ビニルホスホン酸、ビニル-1,1-ビスホスホネート、ホスホノカルボン酸エステルのエチレン誘導体、オリゴ(メチレンホスホン酸)、ヒドロキシエタン-1,1-ジホスホン酸がある。これらモノマーの合成方法は、当該分野で周知である。スルファミン($Z = \text{SO}_3\text{H}$ の場合)やホスホルアミド($Z = \text{PO}_3\text{H}$ の場合)のポリマーは、アミンポリマーやモノマーの前駆物質を、三酸化イオウ/アミン付加体などのスルホン化剤や、 P_2O_5 などのホスホン化剤で処理することにより、それぞれ得ることができる。通常、ホスホン基の酸性プロトンは、 pH が約 6 ~ 約 7 のとき、ナトリウムなどの陽イオンと交換可能である。

【0049】

他に、本発明での使用に適したモノマーの例としては、 α -フルオロオクリレートがある。このモノマーは通常、クロロ酢酸エステルから調製される。例えば、K F P i t t

10

20

30

40

50

man, C. U., M. Uedaら, (1980) *Macromolecules* 13 (5): 1031-1036を参照のこと。他の方法としては、ホスホン酸、カルボン酸、リン酸、スルフィン酸、硫酸、スルホン酸の官能基をもつ化合物から行う段階成長重合がある。製品名Briquest (発売元: Rhodia) などの高密度ポリホスホネートは特に有用である。

【0050】

本発明のポリマーには、サッカライドポリマーなどの天然に存在するポリマーから合成したイオン交換樹脂や、主鎖またはペンダント残基にイオン交換サイトをつけて官能化した準合成ポリマーも含まれる。対象となるポリサッカライドには植物由来のものと動物由来のものがあり、例えばセルロース誘導体材料、ヘミセルロース、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、スルホエチルセルロース、でんぶん、キシラン、アミロペクチン、コンドロイチン、ヒアルロン酸塩、ヘパリン、グアールガム、キサンタン、マンナン、ガラクトマンナン、キチン、キトサンが挙げられる。最も好ましいポリマーは、例えばカルボキシメチルセルロースやキトサン、スルホエチルセルロースなど、消化器官内の生理学的条件下で分解せず、吸収もされないものである。

10

【0051】

(陽イオンおよび陰イオン結合ポリマー)

本発明のある実施形態では、酸型樹脂(例えばスルホン酸樹脂のプロトン型)と、強塩基型樹脂(例えば第四アンモニウムのOH⁻型)または弱塩基型樹脂(例えば遊離アミン)の両方を利用する。この組成物では、H⁺とNa⁺を交換し、OH⁻とCl⁻を交換する際に、水を放出することになる。別の実施形態において、ポリマーは内部に酸官能基と塩基官能基の内部塩を持っており、対イオンはない。この実施形態では、陰イオン結合樹脂との組合せにより、体内の塩素イオン(上部消化器官で最も優勢な陰イオン)の分泌を増加できるという利点があり、これによって腎臓機能が低下している患者でのアシドーシスの危険性を抑えることができる。

20

【0052】

ある実施形態において、ナトリウムと結合できるポリマー組成物は、等張液組成物中で、重量比約2倍~約100倍に膨張することができる。ある実施形態におけるポリマーは、酸安定液吸収性ポリマーであり、生理食塩水中で重量比約10倍~約50倍まで吸収でき、この吸収した液体を、圧力(例えば、ヒトの結腸内での体積減少による圧力)下でも保持することができる。ポリマーの構造により、液体吸収はpHに依存させることができる。これにより胃では生理食塩水の吸収が妨げられ、消化器官では吸収されるようにすることができる。液体吸収の箇所は、架橋、対イオン、分子量、電荷密度、架橋密度、コーティングなどのポリマー構造によって改変することができる。

30

【0053】

ある実施形態において、本発明では酸型の陽イオン交換樹脂と塩基型の陰イオン交換樹脂を利用する。すなわち、ポリマーのプラスに荷電した陰イオン交換箇所にはOH⁻が埋め合わせをしている。また別の方法として、ポリマーは、水性の消化器官内液に触れると即座にプロトン化する遊離塩基にすることができる。樹脂は、個別に水溶性または架橋物質にすることができる。好ましくは、両方の樹脂が架橋されている。陰イオン(OH⁻)交換と陽イオン(H⁺)交換のモル比は、好ましくは約0.5~約1.5、最も好ましくは約0.9~約1.1である。

40

【0054】

イオン交換樹脂は、フリーラジカル重合、官能基モノマーの共重合、ポリマーの後官能基化、あるいはこれらの組合せにより得られる。陽イオン交換基の例を、表2に示す。陰イオン交換基の例としては、アミン(-NR₃)、第四アンモニウム(-NR₄⁺)、アミジン(-C(=NH)-NH₂)、グアニジン(-NH-C(=NH)-NH₂)、ホスホニウム(-PR₃⁺)などがある。

【0055】

50

イオン交換樹脂を有するポリマーの調製方法は、当業者には周知である。例えば、Ion Exchange, Charles Dickert, Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, (著作権) 1995 by John Wiley & Sons, Inc. を参照のこと。イオン交換樹脂は、バルクや溶液、乳濁液、懸濁液、分散液、沈殿、または水や有機溶媒を使うなど、さまざまなプロセス方法で調製される。必要に応じて、プロセス助剤（フリーラジカル開始剤、酸化還元開始システム、架橋剤、分岐剤、連鎖移動剤、懸濁剤、加湿剤、安定剤、細孔形成剤、希釈剤、光・熱安定剤、可塑剤など）が使用される。ポリマーは、例えば粉末、ビーズ、シート、ファイバー、カプセル、膜などの形態に成形される。

【0056】

本明細書中に記載されているポリマーのイオン交換機能は、塩（例えばNaClと表現される）を最も多く保持できるものであることが望ましい。結合容量が高くなるほど、塩を排泄するのに必要なポリマー投与用量が少なくて済む。この結合容量は、ポリマー1g当たりの交換イオンmeq単位で表わされる。ポリマーの結合機能によって1gのポリマーに吸収された塩化ナトリウムの重量は、次の式で算出される：

$$W_{NaCl} = 58.44 \cdot 10^{-3} / (C_{an}^{-1} + C_{cat}^{-1}),$$

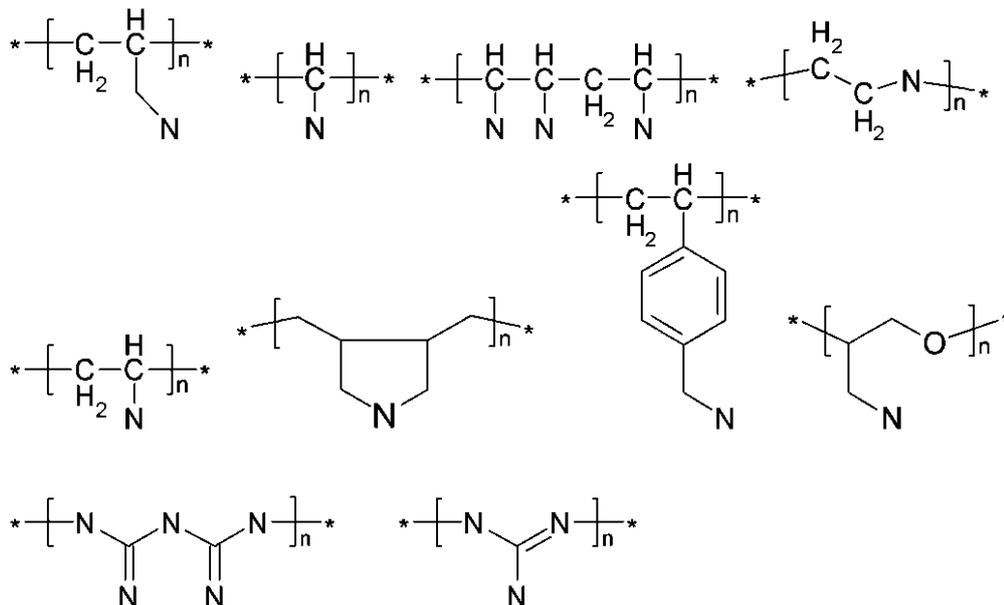
ここで C_{an} は陰イオン交換樹脂の結合容量、 C_{cat} は陽イオン結合樹脂の結合容量である。本発明の好ましい実施形態において、 W_{NaCl} は約0.05～約1であり、好ましくは約0.2～約0.7であり、最も好ましくは約0.3～約0.5である。 C_{an} と C_{cat} は好ましくは約2～約30 meq/g、より好ましくは約5～約25 meq/g、最も好ましくは約10～約20 meq/gである。

【0057】

適切な陰イオン交換ポリマーの例は次の通りである。

【0058】

【化2】



上の構造図で、Nは、窒素の原子価に対応して置換基に結合している窒素原子を表わす。置換基の例としては、 $-NR_2$ 、 $-N^+R_3$ 、 $-NR-CH=NR$ 、 $-NR-C(=NR)NR_2$ などがありこれらに限らず、ここでRはH、アルキル基、アリル基、アシル基のいずれかである。

【0059】

陰イオン交換樹脂は、サッカライドポリマーなどの天然に存在するポリマーから、または、主鎖またはペンダント残基にアミン官能基をつけて官能化などを行った準合成ポリマーから、合成することもできる。これらは、アルカリ条件下で求核性置換反応によって調

10

20

30

40

50

製することができる。マイケル付加反応を使用して、セルロースをアクリロニトリルで処理してシアノエチル化セルロースを、またはセルロースをアクリルアミドで処理してカルバモイルセルロースを調製することができる。第一アミノアルキルセルロース類の調製は通常、活性化したセルロースに、ハロゲン化アミノアルキルやアミノアルキル硫酸、エチレンイミンを反応させることによって行われる。アミノアルキルセルロースを調製する他の方法としては、シアノエチル化セルロースのニトリル基を直接還元して、アミノプロピルセルロースにする方法がある。カルバモイルエチルセルロースを臭素/NaOHで30~120分間、ホフマン転位を行うことによっても、アミノプロピルセルロースが得られる。活性化セルロースをエピクロロヒドリンと反応させ、次にさまざまなジアミン類と反応させることにより、O-[2-ヒドロキシ-3-(アミノアルキルアミノ)プロピルセルロースが得られる。置換度が低い(DS<0.02)水溶性の2-アミノエチル-カルバモイルセルロースは、カルボキシメチルセルロースナトリウムを、水溶性カルボジイミドの存在下で過剰のエチレンジアミンで処理することにより得られる。

10

【0060】

ある実施形態においては、イオン透過性膜によって塩基性樹脂と酸性樹脂がコンパートメント内に閉じ込められ、消化器官内の液に触れないようになっている。樹脂の周囲を覆う膜を使用することにより、塩吸収後のpH変化を抑えることができる。例えば、2つのタイプの樹脂を、透析バッグや紙バッグ、細孔マトリクス、ポリマーゲル、中空ファイバー、小胞、カプセル、錠剤、フィルムなどで覆うことができる。

【0061】

20

ある実施形態において、塩除去ポリマーは、逆の電荷をもつポリマーから調製されたポリ電解質複合体の内部塩を含み、このポリマーは消化器官内からイオンを除去することができ、有害イオンを放出することがない。この物質は以下「ポリ電解質複合体(PEC)」と呼ぶ。複合体の形成の図解を、図1に示す。ポリ陽イオンとポリ陰イオンを化学量比1対1で混合し、不溶性の複合体沈殿を生成する。

【0062】

逆の電荷をもつポリマー間の協同的静電気相互作用の結果、また、低分子の対イオンの放出によるエントロピー増加により、PECが生成される。これをさらに洗浄または透析を行うことにより、塩を含まない物質が得られる。すなわち、ポリマーのほぼ全ての電荷が内部的に充足されている。この物質が有限の塩濃度を有する水溶液に接触し、この塩濃度が十分に高い場合は、ポリ陽イオンとポリ陰イオン間のクーロン力相互作用が、追加された電解質によって生じた電界によって遮蔽され、複合体が水溶性となる。この状況では、両方のポリマーの各電荷が、周囲の溶液から来た対イオンによって充足される。結果として、イオン交換プロセスを通じて、ポリマーによる水溶液からの塩の吸収が行われる。PECが完全に可溶性になると、ポリマーによって保持されていた塩の量は、最初にポリマー複合体内にあった内部塩のモル量と等しくなる。

30

【0063】

ある実施形態において、複合体は、まず2種類のポリマーを必要なモル比で加えることによって複合体の沈殿として生成され、これを洗って遊離塩を取り除いて得られる。塩を含まないポリマー複合体を経口で服用すると、消化器官の内容物に触れたときに、生理学的イオン強度がPEC内のクーロン力相互作用を打ち消すのに十分な強さをもっているため、電荷をもつポリマー鎖それぞれが水溶性となり、このとき塩(主にNaCl)の一当量が除去される。ポリ電解質は消化器官中で水溶性のままであり、便として排泄されるまで、対イオンが再吸収されるのを防ぐ。

40

【0064】

PECの調製および物理化学特性については、当該分野で公知である。例えば、A. S. Michaelis, J. Phys. Chem. 65, 1765 (1961); J. Phys. Chem. 69, 1447 (1965); J. Phys. Chem. 69, 1456 (1965); J. Phys. Chem. 65, 1765 (1961); Bixler, Encycl. Polym. Sci. Tech. 10, 765 (1969); Kab

50

anov \bar{r} , Chem. Reviews, 4, 207-283 (1982); Tsuchida \bar{r} , J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed., 10, 3397 (1972)を参照。PECは薬剤や酵素、細胞、微生物、ランゲルハンス島、多層ポリ電解質(センサーとして)、複合体形成によるタンパク質の固定化、DNAとのポリ陽イオン複合体(遺伝子治療のベクターとして)といったマイクロカプセル技術において、当該分野で広く用いられている。これらの先行技術の適用において、PECは生理学的塩分濃度中で固体ゲル構造を保つ。しかしながら、本発明のPECでは、生理学的塩分濃度において塩誘発による再溶解を起こし、これによりポリマーが消化器官内の生理学的液体から塩分を除去することができる。

【0065】

好ましくは、PECおよびPECを構成するポリマーは、消化器官内での優勢な条件下において塩分除去の性質を提供するため、1つまたは複数の条件を満たす。すなわち、ポリマーその複合体は、非吸収性で、非刺激性、無毒、非炎症性である。またさらに、ポリマーが複合体から遊離した場合にも、高い浸透圧を生じさせないものであるのが望ましい。高い浸透圧が生じると、便通や浸透圧性下痢などの不快な症状が顕著に起こるからである。PECの可溶化は、消化器官内の電解質濃度を契機として起こるようにすることができる。PECの可溶化は、NaClで表現した場合、約50~200mM、通常は約100mMで起こる。さらに、このポリマーは、ゲルであれ水溶液であれ、便の固さに悪影響を与えたり、便秘をおこしたりしないものであることが望ましい。

【0066】

塩分除去の性質を有する本発明のPECは、いくつかの実施形態において、次の3種類に分けられる：(i)両方のポリマーが水溶性で、互いに性質が異なる、(ii)一方のポリマーが架橋ゲルで、もう一方のポリマーが水溶性であり、架橋物質は陽イオン性物質であることが好ましい、(iii)両方のポリマーがゲル物質内で共架橋している。両方のポリマーがゲル物質内で共架橋しているPECでは、塩の存在下で押しつぶされた状態から膨潤状態への転移が起こり、このとき押しつぶされたゲル(内部塩)が周囲にある塩(NaClなど)を吸収し始める。

【0067】

通常、PECにはそれぞれ、複合体が分解(可溶化や膨潤)し始める特定の塩分濃度がある。これは、消化器官環境で求められる塩分除去の性質を制御する、PECの特性のひとつである。可溶化を起こす塩分濃度(または、架橋ゲルの場合はゲル膨潤を起こす塩分濃度)は、例えば両ポリマーの電荷密度や、内部塩を形成する幾何学的な拘束条件(電荷密度が陰イオン組成物と陽イオン組成物の間で一致する)、分子量、ポリマー主鎖全体の疎水性、陽イオン部位と陰イオン部位のモル比など、さまざまな要素に依存する。

【0068】

本発明のポリマーは、中程度の電荷密度を有する親水性ポリマーで、陽イオンと陰イオンの電荷密度が一致せず、目的の生理学的範囲の塩分濃度での塩分可溶化性質として非化学量論的な比が示されているものを用いることができる。電荷密度(陰イオンまたは陽イオンの結合容量、meq/gとして表現される)の好ましい範囲は約5meq/g~25meq/gであり、最も好ましくは5meq/g~10meq/gである。電荷密度不一致の好ましい範囲(陽イオン結合容量に対する陰イオン結合容量の比として測定。比が1から離れるほど、密度が不一致である)は、約0.2~約0.8および約1.2~約1.8であり、最も好ましくは約0.5~約0.8および約1.2~約1.5である。陽イオン/陰イオンの好ましい化学量論的比は、好ましくは約1.00+/-.0.01~約1.00+/-.0.5、最も好ましくは約1.00+/-.0.05~約1.00+/-.0.3である。

【0069】

本発明のポリマーは、ホモポリマーあるいはコポリマーのいずれでも可能で、イオン性モノマーのモル分率は約0.10~約1である。ブロックコポリマー、スターおよびグラフトコポリマー、グラジエントコポリマーなど、他のポリマー構造も有利な場合がある。

10

20

30

40

50

ブロックコポリマーはミセルを形成することが知られており、このミセルをコア内やシェルドメイン内で架橋することが可能である。このようなセグメント化された構造は、RAFTやATRPなどのリビングフリーラジカル重合法によって生成することができる。水溶性ポリマーを使用した場合、分子量は好ましくは約5000g/mol~約5,000,000g/mol、さらに好ましくは約50,000g/mol~1,000,000g/molである。スターポリマーおよびミセル型ポリマーが使用された場合は、分子量は通常、50,000~100,000,000g/molの範囲となる。最後に、ポリマーが架橋されている場合、分子量は定義により無限大となる。架橋ポリマーは、本発明のさまざまな実施形態に使用されており、例えば直径約10ナノメートルから数百マイクロンのものにまで至るビーズなど、いくつかの形態を取り入れることができる。

10

【0070】

(コア-シェル組成物の合成)

適したコア-シェル組成物の合成に用いることができるプロセスとしては、逆懸濁プロセスと直接懸濁プロセスが挙げられる。

【0071】

逆懸濁プロセスでは、ブロックコポリマーを界面活性剤として使用し、逆フリーラジカル重合によって親水性コアが生成される。適したモノマーとしては、ビニルスルホン酸、マレイン酸、ビニルホスホン酸、ビニル-ビス-ホスホネート、アクリル酸、 α -フルオロアクリル酸、スチレンスルホン酸、アクリルアミド-メチル-プロパンスルホン酸(AMPS)、またはこれらの塩がある。シェルは、一方のブロックがシェル物質(陽イオン性で親水性など)を含み、もう一方のブロックがコアポリマーと共反応する水溶性の物質としたブロックコポリマーによって生成することができる。

20

【0072】

コア-シェル組成物合成法の詳しい技法は、同時係属中の特許出願“Ion Binding Compositions,”弁理士処理番号29329-715.201(2004年3月30日出願、出願番号第10/814,749号)に記載されている。

【0073】

有用なプロセスのひとつとしては、スルホン酸モノマーをエステル形態に転換することによって水に溶けにくい形にし、これによって直接ミニ乳濁重合に適用しやすくすることができる。シェルは、第2段階モノマー添加でコアを覆うことにより、生成することができる。最後に得られる物質は、酸性条件で加水分解している。

30

【0074】

ある実施形態において、シェル物質は、胆汁酸や脂肪酸と相互作用するよう設計されており、好ましくはこの相互作用は不可逆的である。シェルに使用できる適切な胆汁酸結合剤としては、コレスチラミンやウェルコールなどがある。適切な組成物の例は、米国特許第5633344号, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-84、および *J. Pharma Sci.* 86, 1, 1997に開示されている。他に、シェル使用に適したモノマーの例としては、11-トリメチルアンモニウムデシルメタクリレートがある。

【0075】

その他、有用なプロセスとしては、まずアミン官能基ポリマー(ポリアリルアミン、ポリビニルアミン、ポリエチレンジアミンなど)を生成し、次にこれをスルホン化剤(SO_3 /トリメチルアミンなど)か、またはホスホン化剤(P_2O_5 など)で処理する。他のポリマー前駆体としては、ポリスチレン、ポリブタジエン、ポリイソプレン、ポリプロピレン、EPDMゴムなどが使用できる。

40

【0076】

他のプロセスでは、アミン官能基ポリマーを、マイケル付加反応によってビニルスルホン酸やビニルホスホン酸、ビニルジホスホン酸のいずれかと後反応させることにより、高度にスルホン化またはホスホン化されたポリマーが得られる。

【0077】

50

(イオンバランス異常および体液過剰の治療)

本発明には、上記ポリマーを使用した治療方法が含まれる。本明細書中に記載されているナトリウム結合ポリマー組成物およびナトリウム結合コア-シェル組成物は、塩や水の生理学的レベルを下げるのが望ましいような疾患の治療に用いることができる。本明細書中に記載されている組成物および方法によって治療できる患者の疾病としては、特に鬱血性心不全、高血圧、糖尿病、慢性腎不全、末期段階の腎疾患、肝硬変などが挙げられるが、これらに限定されない。また、適切な患者群としては、体液過剰や塩分過剰が問題となっている患者が含まれる。他に適切な患者群としては、利尿薬に耐性のある患者で、高血圧、慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全、体液過剰、これらの組合せなどに罹患している患者が含まれる。本明細書中に記載されている組成物は、末梢性浮腫（月経前浮腫や混合型浮腫を含む）、妊娠中の浮腫（高血圧の有無を問わず、子癇前症を含む）の治療にも役立つ。

10

【0078】

ある実施形態において、本明細書中に記載の組成物によって治療された患者は、長期間にわたってコンスタントに少量の塩分を除去したことによって効果が得られた。別の実施形態において、細胞外水の除去によって効果がある患者は、体液管理、血圧管理、透析までの間の体重増加、その他高血圧や慢性心不全、末期段階の腎疾患、肝硬変、慢性腎不全といった病気による体液過剰に共通に関連した症状に対して、有益な効果が得られた。また別の実施形態において、末期段階の腎疾患や慢性腎不全を有する患者では、ナトリウムと塩素イオンの両方を除去することで、アシドーシスの防止に役立った。本明細書中に記載されている組成物の利用により、心臓に問題が生じた患者の浮腫形成を防ぐことができる。またこの組成物は、体液量や塩分に敏感な拡張期心不全の患者の治療にも適している。

20

【0079】

末期段階の腎疾患患者において、本発明の組成物はナトリウムを除去するため、これにより体液過剰の軽減が可能である。ナトリウム除去により、血圧管理が維持でき、高血圧の治療に役立つ。本発明の組成物による治療により、服用量を減らすことが可能となり、そして/またはカルシウムチャンネルブロッカーなどの現在の高血圧治療に代わる治療法となり、心臓の大きな負担となり得る透析前の水分体重増加を抑えることができる。またこれにより透析時間を短縮し、生活の質が向上する。

30

【0080】

本発明のポリマーは、糖尿病性ネフロパシーおよび高血圧性ネフロパシー患者の治療にも役立つ。通常、これらの患者には、腎機能の低下のため、利尿薬治療に対する抵抗性がある。この患者群において、本発明のポリマーはナトリウムを除去することができ、これにより高血圧を緩和し、腎機能を保全することができる。ポリマーは単独で使用することもでき、また血管拡張薬と一緒に使用することもできる。

【0081】

またこの組成物は、高血圧患者の治療に使用することができる。本発明の組成物を用いた治療でメリットがある疾患としては他に、慢性心不全、下痢、尿失禁、肝硬変などがある。

40

【0082】

本明細書中で使用される「治療」および同等の用語には、治療効果や予防的効果の達成が含まれる。治療効果とは、対象疾患の根本的治癒や状態改善を意味する。例えば、高血圧の患者における治療効果とは、高血圧の根本的治癒または状態改善が含まれる。また治療効果は、元となっている疾患そのものはまだ残っていても、それに関連する生理学的症状を根本的に治癒または状態改善し、これにより患者の回復が見られるようにすることである。例えば、本発明のポリマーを高血圧の患者に投与すると、患者の血圧が下がるだけでなく、頭痛など、高血圧に併発する他の症状についても改善が見られる。予防的効果としては、高血圧の診断がついていなくとも、高血圧を起こす高リスク患者や、高血圧の生理学的症状が1つまたは複数出ている患者に、ポリマーを投与することができる。

50

【0083】

本発明には、本明細書中に記載されている組成物を含むキットも含まれる。このキットは、本発明の組成物が少なくとも1種類と、本明細書中に記載されているさまざまな方法に従った使用説明書を備える。

【0084】

(組合せ治療)

適切な患者群すべてにおいて、本発明のポリマー組成物は他の治療薬と共投与することができる。例えばこの組成物は、高血圧および鬱血性心不全治療の標準的な治療薬と共投与が可能である。高血圧患者には、ポリマーと一緒に、一般的な高血圧治療薬であるカルシウムチャンネルブロッカー、利尿薬、ブロッカー、ブロッカー、抗不安薬、ACE阻害剤、血管拡張薬、アンジオテンシンII受容体ブロッカーなど(これらに限定されない)を共投与することができる。本明細書中で「共投与」とは、2つの薬剤を同じ投与形態で同時に投与することも、別々の投与形態で同時に投与することも、また別々の投与にすることも意味する。例えば、本発明のポリマーは、利尿薬と同時に投与することができる。このときにポリマーと利尿薬を同じ錠剤内に一緒に製剤したものをを用いることができる。また、ポリマーと利尿薬を2つの別々の錠剤にして、同時に投与することもできる。また別の方法として、ポリマーの投与後に利尿薬を投与、またはその逆の順で投与することができる。ある実施形態において、本明細書中に記載されている組成物は緩下剤と共投与される。

10

【0085】

(調剤と投与経路)

本明細書中に記載されているポリマー組成物とコア-シェル組成物、または薬学的に受容できるこれらの塩は、さまざまな投与経路や方法を使って患者に投与することができる。最も好ましい投与経路は、経口投与か小腸投与である。

20

【0086】

「薬学的に受容できる塩」とは、本発明のポリマーの生物学的効果および特性を維持でき、生物学的あるいは他の面で不都合が生じないような塩のことである。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、マンデル酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸など、無機酸または有機酸との塩が含まれる。さらに、本発明のポリマーにカルボキシル基などの酸性基が含まれている場合は、無機塩基または有機塩基との、薬学的に受容できる塩に転換することができる。適した塩基の例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、アンモニア、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなどがある。

30

【0087】

必要に応じて、ポリマーおよびコア-シェル組成物は他の治療薬と組み合わせて投与することができる。本発明の組成物と共に投与できる治療薬の選択は、ある程度、治療する疾患によって異なる。

【0088】

ポリマー(または薬学的に受容できる塩)は、それ自体で、または製薬組成物の形で投与することができる。この製薬組成物においては、活性化合物は、薬学的に受容できる担体や賦形剤、希釈剤を1つまたは複数使った混合物中に用いられる。本発明に従った使用の製薬組成物は、従来的手法により調剤することができる。すなわち、1つまたは複数の、生理学的に受容できる担体(賦形剤と助剤を含む)を使用し、活性化合物の加工を促進し、製薬的に使用可能な調剤にする。適切な調剤は、選択する投与経路によって異なる。

40

【0089】

経口投与では、当該分野で周知である薬学的に受容できる担体と活性化合物とをあらかじめ混合して調剤することができる。担体の使用により、本発明の組成物は、治療する患者に経口投与するための錠剤、粒剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、カシェ剤などとして調剤できる。ある実施形態において、経口調剤には腸内

50

用コーティングはない。経口用途の製薬調剤は、固体賦形剤と、得られた混合物をすり潰し（オプション）、細粒の混合物を処理し、場合によっては適切な助剤を加えて、錠剤または糖衣錠コアを得る。適切な賦形剤としては、特に糖（ラクトース、蔗糖、マンニトール、ソルビトールなど）などの増量剤と、セルロース調剤（例えばトウモロコシでんぷん、小麦でんぷん、米でんぷん、馬鈴薯でんぷん、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）など）がある。望ましい場合は、架橋ポリビニルピロリドンや寒天、アルギン酸またはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）の崩壊剤を追加することもできる。

【0090】

糖衣錠コアは、適切なコーティングで提供される。このためには、濃縮糖液を使用することができる。この濃縮糖液にはオプションとして、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、Carbopolゲル、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液、および適切な有機溶媒や溶媒混合物などを含めることができる。識別のためや、活性化合物の用量が異なる組合せを区別するため、染料や顔料を錠剤または糖衣錠コーティングに追加することもできる。

10

【0091】

経口投与については、組成物は徐放製剤にすることができる。徐放製剤に関しては、数多くの技法が当該分野で公知である。

【0092】

経口投与に用いられる製薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィット型カプセルや、ゼラチンと可塑剤（グリセロールやソルビトール）製の密封型ソフトカプセルが含まれる。プッシュフィット型カプセルには、増量剤（ラクトースなど）、結合剤（でんぷんなど）、潤滑剤（タルクやステアリン酸マグネシウム）、安定剤（オプション）と活性成分との混合物を中に入れることができる。ソフトカプセルについては、活性化合物を適切な液体（脂肪油、液体パラフィン、液体ポリエチレングリコールなど）に溶解または懸濁させる。さらに、安定剤を追加することもできる。経口投与用の製剤はすべて、投与に適した用量でなければならない。

20

【0093】

（効果的な用量）

本発明の使用に適した製薬組成物は、ナトリウム結合ポリマーが有効量、すなわち治療および/または予防のメリットを達成できる量で存在する組成物である。個々の用途に有効な実際量は、病状や投与経路によって異なってくる。有効量の決定は、特に本明細書中に記載される情報を踏まえれば、ゆうに当業者の能力の範囲内である。

30

【0094】

ヒトに対する有効量は、動物モデルから決定することができる。例えば、ヒトの用量は、動物に効果が見出された消化器官内濃度を達成するように、処方することができる。

【0095】

当業者ならば、ポリマーの有効量を決定することができる。ある実施形態において、ナトリウム結合ポリマーの有効量は、高血圧患者の拡張期/収縮期血圧を下げる量であり、好ましくは血圧を正常範囲にまで下げる量である。いくつかの実施形態において、血圧低下率は約20%～約40%である。またこの有効量は、ナトリウムの便中排泄量を増加させる量とすることもできる。ナトリウム排泄の増加量は、好ましくは1日当たり約10～約150mmolであり、より好ましくは1日当たり約20～約100mmolであり、最も好ましくは1日当たり約40～約80mmolである。

40

【実施例】

【0096】

（実施例1）

（in vitroでのナトリウム結合容量の測定）

樹脂材料を1M HClで処理し、繰り返し水洗いした。一部を計り取ったものを0 .

50

1 M NaOHで滴定し、目的のpH（通常は6）に達するのに必要とした塩基のモル量を、結合容量として記録した。また別法として、目的のpHの緩衝溶液とした1 M NaCl溶液に樹脂を浸し、水洗いして、最後に0.5 M KClで処理した。放出されたナトリウムをイオン交換クロマトグラフィーで滴定し、ナトリウム結合容量を算出した。以下の例で記載されるポリマービーズのNa結合容量は通常、約6~10 mmol/gの範囲である。

【0097】

（実施例2）

（ナトリウム結合ポリマー組成物の合成）

（A. ポリビニルスルホン酸ポリマービーズの合成）

最初にビニルスルホン酸モノマーを水中で、過硫酸ナトリウムをフリーラジカル開始剤として加え、耐圧性反応器中において110°Cで重合させる。アセトン中の沈殿としてポリビニルスルホン酸オリゴマーが分離される。このオリゴマーを塩化チオニルで処理し、ビニルスルホン酸-co-塩化ビニルスルホニルのコポリマーを生成する。ビニルスルホン酸-co-塩化ビニルスルホニルオリゴマーの溶液をトルエン中に分散させ、ジアミノプロパンを加えて目的のビーズを生成する。得られたビーズを徹底的に水洗いし、1 M HClで洗い、さらに水洗いする。

10

【0098】

（B. 逆懸濁重合によるポリビニルスルファミン酸ポリマービーズの合成）

重量比90/10のビニルホルムアミド/メチレン-ビス-アクリルアミド100部を、100部の水に溶かし、過硫酸ナトリウム1部を開始剤として加える。この混合物を、高剪断ホモジナイザーを使って、セスキオレイン酸ソルビトール1部を界面活性剤として加えた200部のトルエン中に分散させた。この乳濁液を80°Cで8時間、機械的攪拌状態におく。ビーズを濾過し、アセトンで洗い、50°Cにおいて1 M HCl中で6時間加水分解し、架橋ポリビニルアミンのビーズを得る。ビーズをトリメチルアミン/SO₃で処理し、目的のポリビニルスルファミン酸粒子を得る。

20

【0099】

（C. ポリビニルスルファミン酸/ビニル硫酸コポリマービーズの合成）

上記のプロセス（例2B）で、30 mol%のビニルホルムアミドの代わりにビニル酢酸を使用し、あとは同様に行う。

30

【0100】

（D. ポリビニルホスホルアミドポリマービーズの合成）

上記のプロセス（実施例2B）で、ポリビニルアミン基をP₂O₅で処理し、あとは同様に行う。

【0101】

（E. N-（ビス-ホスホン酸-エチル）ポリビニルアミンビーズの合成）

上記のプロセス（実施例2B）で、ポリビニルアミン基をさらにホスホン酸ジエチルビニルで処理し、得られたポリマーを加水分解してホスホン酸型にし、あとは同様に行う。

【0102】

（F. ポリ-a-フルオロアクリル酸ビーズの合成）

まず、クロロ酢酸エステルとKFからa-フルオロアクリル酸を調製し、次にPittman, C. U., M. Uedaら, (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036に記載の手順に従う。ビーズの調製は、直接懸濁プロセスによって行われる。a-フルオロアクリルメチルエステル/ジビニルベンゼン/過酸化ベンゾイルを重量比90/9/1で混合し、ヒドロエチルセルロースを懸濁剤に用いて高剪断ホモジナイザーで水中に分散させる。懸濁液を攪拌しながら、80°Cに加熱して10時間おく。残ったモノマーは蒸気ストリッピングにより除去する。ビーズを濾過し、HClで処理してポリマーを加水分解し、目的のポリ-a-フルオロアクリル酸粒子を生成する。

40

【0103】

50

(G . (ポリ - a - フルオロアクリル酸) コア / (ポリ - 1 1 - トリメチルアンモニウムデシルメタクリレート) シェルの粒子)

架橋 a - フルオロアクリル酸メチルエステルポリマー粒子を、ミニ乳濁重合によって調製する。a - フルオロアクリル酸メチルエステル / エチレングリコールジメタクリレート / A I B N / ヘキサデカノールを、重量比 8 8 / 9 / 1 / 2 で混合し、U l t r a - T u r r a x 高剪断ホモジナイザーを使用して 0 . 5 重量 % S D S 水溶液中に分散させる。温度設定 8 5 ° C で 1 5 時間、次に 7 5 ° C で 5 時間継続する。ここで 1 1 - ジメチル - アミノデシルメタクリレート 2 5 部とジビニルベンゼン 5 部から構成される第二段階モノマー混合物を計量し、過硫酸ナトリウムの 5 重量 % 水溶液 5 部と合わせる。次に分散液を周辺温度まで冷まし、硫酸ジメチルで処理することによって、ジアミノ基をトリメチルアンモニウム硫酸基に転換する。この懸濁液をさらに H C l で処理し、コアのメチルエステルを目的の酸部分に転換する。粒子の平均直径は、M a l v e r n レーザー回折粒子計測器による測定で、0 . 5 ミクロンである。

10

【 0 1 0 4 】

(H . ビニルホスホン酸 / アクリル酸コポリマービーズの合成)

まずビニルホスホン酸とアクリル酸を N a O H で中和して 5 0 m o l % とし、5 0 重量 % の水溶液とする。この混合液に、モノマーに対して 1 0 重量 % の割合でメチレン - ビス - アクリルアミドを加える。モノマー混合液 1 0 0 部を、ヘキサン 2 0 0 部にセスキオレイン酸ソルビタン 1 部を界面活性剤として加えた中で乳化させる。過硫酸ナトリウム 5 重量 % 水溶液をさらにこの懸濁液に加える。過硫酸ナトリウム水溶液 1 0 部を加えながら、反応液を 8 0 ° C に 1 0 時間保持する。ディーンスターク装置を使用して水分を除去し、ビーズを濾過して最初にメタノールで洗い、次に水で洗う。

20

【 0 1 0 5 】

(I . ビニルホスホン酸 / a - フルオロアクリル酸コポリマービーズの合成)

上記の実施例 2 H のプロセスで、アクリル酸の代わりに a - フルオロアクリル酸を使用し、あとは同様に行う。

【 0 1 0 6 】

(J . ポリビニル硫酸ビーズの合成)

架橋ポリビニル酢酸ビーズを調製する。直接懸濁重合を行い、濾過し、メタノール / N a O H 中の塩基性加水分解によりポリビニルアルコールビーズとする。徹底的に洗った後、ビーズをさらに三酸化イオウ / トリメチルアミンで処理し、目的のポリビニル硫酸粒子を得る。

30

【 0 1 0 7 】

(K . ブロックコポリマーアプローチを用いた、(ポリビニルホスホン酸 / アクリル酸) コア / (スチレンビニルピリジン) シェルの合成)

ポリ酢酸エチルブロックと、第 2 のブロックであるスチレン / 4 - ビニルピリジンコポリマーを重量比 5 0 : 5 0 とし、ブロック比は 1 : 1 . 5 、全体の分子量は 5 0 , 0 0 0 g / m o l として、ジブロックコポリマーを生成する。次に、乳濁液プロセスを実施する。ブロックコポリマー 1 部を脱イオン水 1 0 0 部に溶かし、これに t e r t - ブチルアクリレート、ホスホン酸エチルビニル、エチレングリコールジメタクリレート、過酸化ベンゾイルを重量比 7 8 : 1 8 : 3 : 1 で混合した液を 2 0 部加える。温度を 7 0 ° C に挙げ、1 0 時間反応させる。ディーンスターク装置を使用して、残ったモノマーを除去し、粒子を 1 M H C l 中で一晩煮沸し、N a O H で中和し、水洗いし、最後に希 H C l 溶液で再び酸型にして、目的のコア - シェル粒子を得る。

40

【 0 1 0 8 】

(L . 架橋ポリビニルスルファミン酸コアと 1 1 - ジメチルアミノデシルメタクリレート / ラウリルメタクリレートコポリマーのシェルの含むコア - シェル粒子の調製)

シェルポリマーを別に調製する。1 1 - ジメチルアミノデシルメタクリレート / ラウリルメタクリレートモノマーを重量比 5 0 : 5 0 で混合した液を、2 0 重量 % の D M F 溶液中で、A I B N を開始剤として用い、フリーラジカル重合させる。W u r s t e r 液体ベ

50

ッドコーター 2" ~ 4" / 6" ポータブル装置を使用し、例 2 B で得られたビーズに上記ポリマーのシェル溶液をスプレーコーティングする。流動床装置を操作して、平均厚さ 5 ミクロンのコーティングがコア粒子表面に沈着するようにする。

【0109】

(M. ラテックス沈着プロセスを用いたコア - シェル粒子)

シェルポリマーは、直接乳濁化技法または乳化重合のいずれかを用いた乳濁液として調製される。ビーズをラテックスに所定の時間接触させ、上澄みを移し、スプレー乾燥する。温度を変えたり、電解質を加えたり、pHを変えたり、あるいはこれらの組合せによって、コアビーズ表面にラテックスの初期凝固を起こすことによって、シェル沈着率を高めることができる。

10

【0110】

(N. ポリア - アクリル酸コア粒子とポリアリルアミン / ポリスチレンスルホン酸の多層シェルから調製されるコア - シェル粒子)

実施例 2 I のマイナスに荷電したコアビーズをまず、室温で 20 分間、ポリ(塩酸アリルアミン)の希薄水溶液中に懸濁させ、遠心分離にかけてビーズを分離し、次に水洗いする。このビーズをポリスチレンスルホン酸ナトリウムの希薄水溶液に 20 分間懸濁させ、遠心分離にかけて分離し、水洗いする。シェル厚さが 20 nm になるまでこのプロセスを繰り返す。

【0111】

(O. ポリアクリル酸コア / ラクトース含有シェルのビーズ)

ラクトースのスチレン誘導体(糖モノマー)を、Kobayashi, *Macromolecules* 1997, 30, 2016 - 2020 記載されている手順で調製する。糖ポリマーは、AIBNを開始剤として使用し、DMF中で糖モノマーとグリシジルメタクリレート、アクリル酸ブチルの共重合により調製される。ビーズを、DMFの糖ポリマー溶液に 60 °C で 8 時間懸濁させることにより、ポリ(アクリル酸)ビーズに糖ポリマーを結びつけ、このコア - シェルビーズを遠心分離にかけ、DMFで洗い、次に水洗いする。

20

【0112】

(実施例 3)

(上部消化器官を模した生理学的条件におけるナトリウム結合容量の測定)

実施例 2 A ~ 2 O の粒子をプロトン型に調整し、空腸部の消化器官内を模して再構成した模擬液(胆汁酸、脂肪酸、腸内酵素を含む)に加える。Na陽イオンを 80 mM、K陽イオンを 15 mM に設定する。37 °C に 30 分間保温した後、ビーズを濾過して分離し、脱イオン水で洗う。次に 0.5 M LiCl 溶液を加え、Na陽イオンとK陽イオン両方を置換する。陽イオン結合容量がこれにより算出され、ナトリウムでは 3 mmol / g ~ 10 mmol / g、カリウムでは 0.2 mmol / g ~ 2 mmol / g であることが見出されている。

30

【0113】

(下部消化器官を模した生理学的条件におけるナトリウム結合容量の測定)

実施例 2 A ~ 2 O の粒子を上部消化器官の模擬液内で保温し、上記と同様に分離・洗浄を行ってから、結腸環境の模擬液(カリウムイオン濃度は 70 mM、ナトリウムイオン濃度は 0 mM に設定)に入れる。30 分間保温後、粒子を遠心分離して、その上澄み液を、ビーズから放出された Na について分析し、Na 結合容量を算出する。比較のため、市販のポリスチレンスルホン酸樹脂(酸型、公称結合容量は 5 mmol / g)でも実施する。本発明の粒子はすべて、上部消化器官・下部消化器官の模擬液における Na 結合が優れていることが示されている。

40

【0114】

(実施例 4)

(Na 結合樹脂の非吸収性を示す動物モデル)

これらの研究は、代謝チャンパーに入れたラットに ³H - または ¹⁴C - 標識された樹

50

脂を丸薬で投与することにより実施される。Sprague-Dawleyラット6匹を2グループ用意し、グループ1のラットは放射性同位元素で標識した樹脂を1回経口投与され(250mg/体重kg)、グループ2のラットは標識なしの樹脂を28日間、約6g/kg/日の割合で食事に入れることによって予備処理し、29日目に、標識された樹脂を1回投与する(250mg/体重kg)。グループ1は樹脂に慣れていない動物における吸収と浄化度を測定するためのもので、グループ2は慢性的に処置されている動物における吸収と浄化度をチェックするために使用されている(樹脂を毎日服用する患者のため)。尿と便をすべて回収し、標識された樹脂の投与から0時間後、6時間後、12時間後、18時間後、24時間後、48時間後、72時間後の放射性同位元素について分析を行う。ラットを殺した後、血液の一部を取って、遠心分離により血漿を得る。消化器官の内容物を回収し、胃、盲腸、小腸、大腸、直腸、肝臓、脾臓、骨格筋、リンパ節の組織サンプルを採取する。尿、組織、消化器官内容物の重量を測定し、組織は切り刻む。液体シンチレーション計測により、尿および血漿中の放射能を測定する。便組織および全血のホモジェネートのサンプルを測り取り、燃焼させながら放射能を水相にトラップして、液体シンチレーション計測によって測定する。非吸収の樹脂の性質は：(i)放射能は尿にはほとんど排泄されない(両グループにおいて用量の0.05%未満)、(ii)便に排泄された放射能の合計平均は、両グループにおいて用量の97%~100%である(回収期間は72時間)、(iii)血液、血漿、肝臓、腎臓、脾臓、骨格筋、リンパ節(すなわち、消化器官以外の組織)には、72時間後の回収時点において、標識された合計樹脂用量の0.07%未満が含まれている、(iv)胃、小腸、大腸、盲腸、直腸には、72時間後の回収時点において、標識された合計樹脂用量の0.1%未満が含まれている。

【0115】

(実施例5)

(Na結合樹脂の非吸収性を示すヒト志願者による研究)

¹⁴C-標識の樹脂を調製し、樹脂1g当たり約0.2mCiとする。典型的な研究計画においては、20人の志願者に、標識なしの樹脂カプセル600mgを3個ずつ、1日に3回、28日間服用させた(合計の服用量は1日5400mg)。16人の被験体を指定センターの臨床研究代謝ユニットに入院させ、放射能標識の投与を継続した。ユニット内に隔離した初日の朝、被験体には¹⁴C標識の樹脂を、経口で用量2.4g(600mgカプセル4個)を投与し、1人当たり¹⁴Cの合計放射能は480μCiとなる。次の3日間、標識なしの樹脂を同様に投与する。0時間後、4時間後、8時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後においてそれぞれ、血液サンプルを採取する。0~24時間、24~48時間、48~72時間、72~96時間の間で、排泄された尿と便を回収する。便および全血をホモジナイズしたサンプルを乾燥させ、酸化させてから、シンチレーション計測を行う。血液、尿、便に含まれる放射能は、各時間帯についての投与量に対するパーセンテージ、および合計パーセンテージで表わされる。非吸収の樹脂の性質は：(i)この研究において、どの被験体のどの時間帯についても、全血中には¹⁴C樹脂は検出されない、(ii)各被験体について、回収された尿サンプルに含まれる標識樹脂は0.009%未満である(標識樹脂の投与後96時間をカバー)、(iii)各被験体について、¹⁴C樹脂の投与から10日間で、便中に回収されたのは投与量の>99%以上である。

【0116】

(実施例6)

(樹脂のNa結合用量を示す動物モデル)

ここでは動物モデルを使用して、ナトリウム陽イオンの樹脂による結合を示す。ラットまたはイヌに制限食を与え、これに樹脂を付け加える。この研究では全般に、正常な動物において樹脂の効果を示し、次に病気の動物モデルを用いる。病気の動物では、血管外浮腫を起こす長期的な電解質バランス異常が、実験動物の腎臓、肝臓、心臓機能を低下させることによって生じている。

【0117】

対象ポリマーの相対的結合効率を調べるための正常なラットでの典型的な実験では、メスの Sprague-Dawley ラット 3 グループ (各グループの $n = 6$) を用い、それぞれ代謝ケージに入れ、低ナトリウムのビスケットと蒸留水を含む食餌を与える。ナトリウムは、 200 mM 溶液 (2.4 mEq) で 3 用量に分け、経口供給チューブで毎日与える。実験の最初の 3 日間は、尿中のナトリウム量 ($\text{mEq}/\text{日}$) と便中のナトリウム量 ($\text{mEq}/\text{日}$) のベースラインデータを収集する。通常、尿中のナトリウム量は $2.25 \sim 2.5 \text{ mEq}/\text{日}$ 、便中のナトリウム量は $0.05 \sim 0.3 \text{ mEq}/\text{日}$ である。次の 3 日間は、実験動物の 3 つのグループに、経口胃管により 3 回に分けて、生理食塩水と、対象樹脂を一定の用量 (500 、 1000 、 $2000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) 投与する。最後の 3 日間は、経口胃管から樹脂を除去し、最初の 3 日間と同様にして生理食塩水を投与し、2 10
回目のフォローアップ比較標準期間とする。活性樹脂は、第 2 投与期間に尿中のナトリウム量を $2.25 \text{ mEq}/\text{日}$ 以下に下げ (典型的な範囲は $0.25 \sim 1.5 \text{ mEq}/\text{日}$)、便中のナトリウム量を増加する (典型的な範囲は樹脂 1 g 当たりで $2 \text{ mEq} \sim 5 \text{ mEq}$)。尿中および便中のナトリウム量は、抽出とイオン交換クロマトグラフィーにより、または蛍光光度計により測定される。

【0118】

腎臓機能が低下しているラットを用いた典型的な実験は、ESRD 患者の高血圧と液体保持状態を模すのに用いられ、これは化学物質 (酢酸ウラニル、ゲンタマイシン、セファロラジンなど) によって腎臓損傷を起こすか、腎臓の外科的切除 (腎臓を $5/6$ 摘出) により慢性腎不全状態にする。動物被験体の化学的または外科的処置を行い、腎臓機能低下 20
の状態に安定させた後、動物を 3 つの試験グループに分ける (各グループの $n = 10$)。正常な動物については、動物被験体には 3 日間、低ナトリウムのビスケットの食餌を与え、 75 mM NaCl 溶液を自由に飲ませ、尿と便のナトリウム量ベースラインを測定する。次に各グループの動物に 3 日間、所定量 (3 用量、毎日の合計用量は 500 、 1000 、 $2000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{日}$) の樹脂を経口胃管により投与し、この期間の後、3 日間の「洗い流し」期間を設ける。ベースライン期間、試験期間、洗い流し期間それぞれに、尿および便中のナトリウム量を測定する。尿中のナトリウム量は通常、ベースライン期間と洗い流し期間が高く ($4 \sim 5 \text{ mEq}/\text{日}$)、治療期間では低くなる ($1 \sim 2 \text{ mEq}/\text{日}$)。同様に、便中のナトリウムは、ベースライン期間と洗い流し期間では $0.03 \sim 0.5$ 30
 $\text{mEq}/\text{日}$ で、樹脂を与えた期間には 1 g 当たり $3.8 \sim 5 \text{ mEq}$ に増加する。

【0119】

(実施例 7)

(樹脂のナトリウム結合容量を示すヒト志願者による研究)

樹脂の治験新薬安全薬理毒性分析完了により、対象樹脂について、健康なヒト志願者での *in vivo* 結合容量の研究が可能となる。典型的な実験計画としては、正常な被験体 24 人を臨床研究代謝ユニットに隔離する。被験体は、体重、血液検査および各種臨床検査の結果が正常であり、消化器官、腎臓、肝臓疾患の既往を持たない。スクリーニング後、被験体を無作為に 8 人ずつ 3 つのグループに分ける。各グループの被験体のうち 6 人を無作為に選び、樹脂を所定の用量 ($25 \text{ mg}/\text{kg}$ 、 $70 \text{ mg}/\text{kg}$ 、 $140 \text{ mg}/\text{kg}$) 投与し、残る 2 人にはプラセボを投与する。被験体は 18 日間代謝ユニットに隔離され、1 日の純ナトリウム量を 5 g にしたナトリウム制限食を摂取する (3 食 + 間食 1 回) 40
。研究計画は次の通りである。1 日目、被験体は治療グループに従い、樹脂またはプラセボの 1 回分用量を服用する。次の 7 日間 ($d 2 \sim d 8$)、被験体は何も薬物を投与されない。5 日目の朝から 9 日目の朝まで、尿と便を 24 時間回収し、そのサンプル中のナトリウム量およびカリウム量を測定する。9 ~ 16 日目、被験体全員が各グループに従って同じ用量を服用する。用量は、3 日分用量に分けて投与される。13 日目 ~ 17 日目は、尿および便すべてを回収する。被験体は 18 日目に解放される。便のナトリウム量は治療グループで増加し、樹脂 1 g 当たり $4 \sim 5 \text{ mEq}$ にも上る。

【0120】

(実施例 8)

10

20

30

40

50

(pHにより変化する)

ジブチルアクリルアミドとジメチルアミノエチルメタクリレートを含むコポリマーの膜が合成され、その透過性の状態を、さまざまな pH で評価した。透過性研究に用いた供給溶液は、50 mM の Na⁺ 緩衝液をさまざまな pH において用いた。この結果を図 2 に示す。pH が増加すると (pH 範囲 5 ~ 8)、膜の透過性が下がり、高 pH では不透過性にもなった。膜の組成も、透過性に影響を及ぼす。DBA が 50 % 未満 (D2、D3) の例では、膜は高 pH (7.5 より大) で不透過性となった。

【 0 1 2 1 】

この特許明細書中に言及されている公報および特許出願はすべて、個々の公報や特許出願が具体的かつ個別に記載されるのと同様に、参照によって本明細書中に組み込まれる。

【 0 1 2 2 】

添付の特許請求の範囲の趣旨あるいは範囲から逸脱することなく、本明細書中の実施形態に対してさまざまな変更ができることは、当業者にとっては明らかとなる。

【 図面の簡単な説明 】

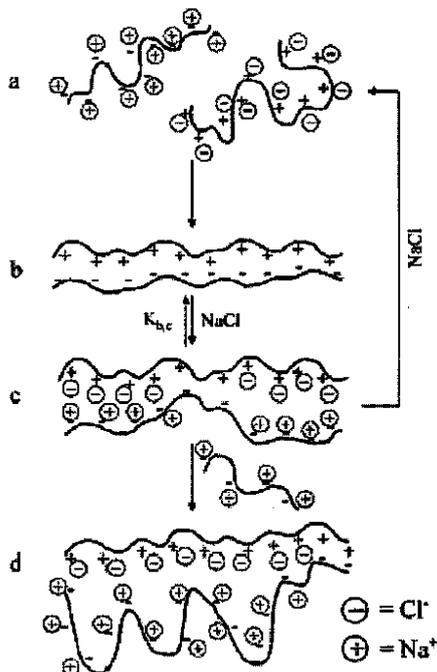
【 0 1 2 3 】

【 図 1 】 図 1 はポリ電解質複合体の形成の図解である。

【 図 2 】 図 2 は、さまざまな pH でのナトリウムに対する膜透過性を示したものである。

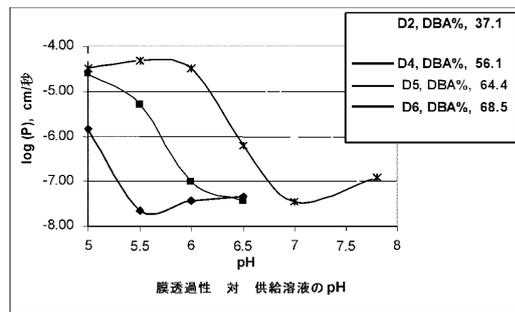
【 図 1 】

FIG. 1



【 図 2 】

図 2



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/11010
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 9/48, A61K 9/28 US CL : 424/463, 474		
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) U.S. : 424/463, 474		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) USPAT, US-PGPUB, USOCR, JPO, DERWENT, PUBMED		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,141,927 A (KROTHEIWSKI) 25 August 1992 (25.08.1992), whole document.	1 - 8, 10
E, X	MOUSTAFINE et al. Characteristics of interpolyelectrolyte complexes of Eudragit E 100 with sodium alginate. International Journal of Pharmaceutics 294, 2005, pages 113-120.	1 - 8, 10 - 15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 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 22 August 2005 (22.08.2005)		Date of mailing of the international search report 13 OCT 2005
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P. O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer Eric E. Silverman, PhD <i>J. Roberts for</i> Telephone No. (571) 272-1600

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/11010

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US05/11010

BOX III. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

The inventions listed as Groups I - IV do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: Each Group has a different special technical feature that is not shared by the other groups.

The special technical feature of Group I is that a sodium binding polymer may be administered alone.

The special technical feature of Group II is that an acid resin is administered.

The special technical feature of Group III is that a core-shell composition is administered.

The special technical feature of Group IV is that a polymer binding both sodium and chloride is administered.

Note that claim 16 links Groups I and II and Claims 35-44 link Groups I - IV. These claims will only be examined as they relate to Group I unless fees for search of additional Groups are paid.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	

(31) 優先権主張番号 10/965,274

(32) 優先日 平成16年10月13日(2004.10.13)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, 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

(72) 発明者 バイス, ジェリー エム.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2, ロス アルトス, アルバード アベニュー 2 7 0

(72) 発明者 チャン, ハン ティン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 0, リバーモア, ガーネット ドライブ 2 2 0

(72) 発明者 シャルモ, ドミニク

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 0 0 8, カンベル, ブレースブリッジ コート 1 2 3 8

(72) 発明者 コープ, マイケル ジェームス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 7 0 2, パークリー, ラッセル ストリート 1 1 1 1

(72) 発明者 フォードトラン, ジョン

アメリカ合衆国 テキサス 7 5 2 2 5, ダラス, ハノーバー ストリート 2 5 0 8

(72) 発明者 クレールナー, ゲリット

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 5 1 2 4, サンノゼ, ファーン ドライブ 5 4 5 6

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422 ZA511 ZA512 ZA701

ZA702 ZC211 ZC212

4C086 AA01 AA02 FA02 FA04 FA05 MA02 MA04 MA52 NA14 ZA36

ZA42 ZA51 ZA70 ZC21