

(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2009-510126

(P2009-510126A)

(43) 公表日 平成21年3月12日 (2009.3.12)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 121 頁)

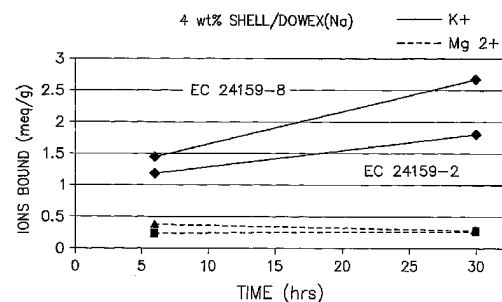
(21) 出願番号	特願2008-533776 (P2008-533776)	(71) 出願人	508246489 レリブサ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 カリフォルニア 950 54, サンタ クララ, パトリック ヘンリー ドライブ 5301
(86) (22) 出願日	平成18年10月2日 (2006.10.2)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成20年5月22日 (2008.5.22)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/038602	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 国際公開番号	W02007/041569	(72) 発明者	コープ, マイケル ジェイ. アメリカ合衆国 カリフォルニア 947 02, バークレー, ラッセル ストリ ート 1111
(87) 国際公開日	平成19年4月12日 (2007.4.12)		
(31) 優先権主張番号	60/723, 073		
(32) 優先日	平成17年9月30日 (2005.9.30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを選択的に除去するための方法および組成物

(57) 【要約】

本発明はコア - シェルコンポジットを用いたイオン不均衡の治療のための方法及び組成物及びそのようなコア - シェルコンポジットを含む組成物を提供する。特に本発明はカリウム結合重合体を含むコア - シェル粒子及び組成物、及び、ナトリウム結合重合体を含むコア - シェル粒子及び組成物及び各々場合その医薬組成物を提供する。治療及び / 又は予防の利益のための重合体及び医薬組成物の使用の方法も開示する。本発明の組成物及び方法は高カリウム血症及びカリウムイオンホメオスタシスに関連する他の適応症の治療のため、及び、高血圧及びナトリウムイオンホメオスタシスに関連する他の適応症の治療のための進歩した方策を与える。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための方法であって、該方法が工程：

該哺乳類にコア - シェル粒子を投与すること、ここで該コア - シェル粒子はコア成分及びシェル成分を含み、該コア成分はカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体であり、該シェル成分はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度に透過選択性である重合体であること、

該哺乳類の胃腸管を経由して該コア - シェル粒子を通過させること、ここでマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度である該コア - シェル粒子の該透過選択性は小腸及び結腸を経由する該コア - シェル粒子の通行の間持続し、該コア - シェル粒子は該胃腸管の下部結腸においてはナトリウムイオンよりカリウムイオンに高度に優先的に結合して保持するものであること、及び、

該哺乳類の該胃腸管からカリウムイオン治療有効量を除去すること、を含む方法。

【請求項 2】

哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための方法であって、該方法が下記工程：

該哺乳類に医薬組成物を投与すること、ここで該医薬組成物はカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体を含み、該医薬組成物はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度である持続的選択性を有するものであること、及び、

該哺乳類の該胃腸管を経由して該医薬組成物を通過させることにより該胃腸管からカリウムイオンを除去すること、を含む、

ここで、該医薬組成物は下記：

(a) 該医薬組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される少なくとも約 1.5 mmol / gm のカリウムイオンに対する特異的結合を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される約 1.0 mmol / gm 以下のマグネシウムイオンに対する特異的結合を有する、

(b) 該医薬組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される総結合カチオンの少なくとも約 40 モル % のカリウムイオンに対する相対的結合を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される総結合カチオンの約 40 モル % 以下のマグネシウムイオンに対する相対的結合を有する、又は、

(c) 該医薬組成物が約 18 時間以下の平衡結合の約 80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるカリウムイオンに対する時間持続性を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超える平衡結合の約 80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるマグネシウムイオンに対する時間持続性を有する、

の 1 つ以上を特徴とし、

ここで (a)、(b) 及び (c) 各々の場合において、下記：

(i) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 55 mM の KCl、55 mM の MgCl₂ 及び 50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物より本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 1 の試験、

(ii) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 50 mM の KCl、50 mM の MgCl₂、50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物、5 mM のナトリウムタウロコレート、30 mM のオレート及び 1.5 mM のシトレートより本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 2 の試験、及び、

(iii) 糞便水溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、ここで該糞便水溶液は 4 において 50000 g で 16 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に

10

20

30

40

50

0.2 μm フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みであり、そして該医薬組成物は攪拌しながら48時間温度37℃において該糞便水溶液中でインキュベートされるものであること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第3の試験、

及び該第1の試験、該第2の試験及び該第3の試験の1つ以上の組み合わせ、よりなる群から選択される試験においてインビトロ測定したものである、方法。

【請求項3】

カリウムイオン及びマグネシウムイオンを含む環境からカリウムイオンを選択的に除去するための方法であって、該方法が下記工程：

該環境にコア-シェル粒子を投与すること、ここで該コア-シェル粒子はコア成分及びシェル成分を含み、該コア成分はカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体であり、該シェル成分はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度に透過選択性である重合体であること、該コア-シェル粒子はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度である持続的選択性を有するものであること、及び、

該環境から該コア-シェル粒子を分離することにより、該コア-シェル粒子に結合したカリウムイオンを該環境から選択的に除去すること、を含み、

ここで、該コア-シェル粒子は下記：

(a) 該コア-シェル粒子が約18時間未満のカリウム結合時間内に達成される少なくとも約1.5 mmol/gmのカリウムイオンに対する特異的結合を有し、かつ、該コア-シェル粒子が約18時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される約1.0 mmol/gm以下のマグネシウムイオンに対する特異的結合を有する、

(b) 該コア-シェル粒子が約18時間未満のカリウム結合時間内に達成される総結合カチオンの少なくとも約40モル%のカリウムイオンに対する相対的結合を有し、かつ、該コア-シェル粒子が約18時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される総結合カチオンの約40モル%以下のマグネシウムイオンに対する相対的結合を有する、又は、

(c) 該コア-シェル粒子が約18時間以下の平衡結合の約80%に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるカリウムイオンに対する時間持続性を有し、かつ、該コア-シェル粒子が約18時間を超える平衡結合の約80%に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるマグネシウムイオンに対する時間持続性を有する、

の1つ以上を特徴とし、

ここで(a)、(b)及び(c)各々の場合において、下記：

(i) 攪拌しながら48時間pH6.5及び温度37℃において55 mMのKCl、55 mMのMgCl₂及び50 mMの2-モルホリノエタンスルホン酸1水和物より本質的になる溶液中4 mg/mlの濃度で該コア-シェル粒子をインキュベートすること、及び、経時的に該コア-シェル粒子に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第1の試験、

(ii) 攪拌しながら48時間pH6.5及び温度37℃において50 mMのKCl、50 mMのMgCl₂、50 mMの2-モルホリノエタンスルホン酸1水和物、5 mMのナトリウムタウロコレート、30 mMのオレート及び1.5 mMのシトレートより本質的になる溶液中4 mg/mlの濃度で該コア-シェル粒子をインキュベートすること、及び、経時的に該コア-シェル粒子に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第2の試験、及び、

(iii) 糞便水溶液中4 mg/mlの濃度で該コア-シェル粒子をインキュベートすること、ここで該糞便水溶液は4℃において50000 gで16時間ヒト糞便を遠心分離し、次に0.2 μm フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みであり、そして該コア-シェル粒子は攪拌しながら48時間温度37℃において該糞便水溶液中でインキュベートされるものであること、及び、経時的に該コア-シェル粒子に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第3の試験、

及び該第1の試験、該第2の試験及び該第3の試験の1つ以上の組み合わせ、

10

20

30

40

50

よりなる群から選択される試験においてインビトロ測定したものである、方法。

【請求項 4】

哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための医薬組成物であって、ここで該医薬組成物がカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体を含み、該医薬組成物はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度である持続的選択性を有し、該医薬組成物は下記：

(a) 該医薬組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される少なくとも約 1.5 mmol / gm のカリウムイオンに対する特異的結合を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される約 1.0 mmol / gm 以下のマグネシウムイオンに対する特異的結合を有する、

(b) 該医薬組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される総結合カチオンの少なくとも約 40 モル % のカリウムイオンに対する相対的結合を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される総結合カチオンの約 40 モル % 以下のマグネシウムイオンに対する相対的結合を有する、又は、

(c) 該医薬組成物が約 18 時間以下の平衡結合の約 80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるカリウムイオンに対する時間持続性を有し、かつ、該医薬組成物が約 18 時間を超える平衡結合の約 80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるマグネシウムイオンに対する時間持続性を有する、

の 1 つ以上を特徴とし、

ここで (a)、(b) 及び (c) 各々の場合において、下記：

(i) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 55 mM の KCl、55 mM の MgCl₂ 及び 50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物より本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 1 の試験、

(ii) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 50 mM の KCl、50 mM の MgCl₂、50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物、5 mM のナトリウムタウロコレート、30 mM のオレート及び 1.5 mM のシトレートより本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 2 の試験、及び、

(iii) 糞便水溶液中 4 mg / ml の濃度で該医薬組成物をインキュベートすること、ここで該糞便水溶液は 4 °C において 50000 g で 16 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に 0.2 µm フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みであり、そして該医薬組成物は攪拌しながら 48 時間温度 37 °C において該糞便水溶液中でインキュベートされるものであること、及び、経時的に該医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 3 の試験、

及び該第 1 の試験、該第 2 の試験及び該第 3 の試験の 1 つ以上の組み合わせ、

よりなる群から選択される試験においてインビトロ測定したものである、医薬組成物。

【請求項 5】

カリウムイオン及びマグネシウムイオンを含む環境からカリウムイオンを選択的に除去するための組成物であって、ここで該組成物がコア - シェル粒子を含み、該コア - シェル粒子はコア成分及びシェル成分を含み、該コア成分はカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体を含み、該シェル成分はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度に透過選択性である重合体であり、該コア - シェル粒子はマグネシウムイオンよりカリウムイオンに対して高度である持続的選択性を有するものであり、ここで、該組成物は下記：

(a) 該組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される少なくとも約 1.5 mmol / gm のカリウムイオンに対する特異的結合を有し、かつ、該組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される約 1.0 mmol / gm 以下のマグ

10

20

30

40

50

ネシウムイオンに対する特異的結合を有する、

(b) 該組成物が約 18 時間未満のカリウム結合時間内に達成される総結合カチオンの少なくとも約 40 モル%のカリウムイオンに対する相対的結合を有し、かつ、該組成物が約 18 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される総結合カチオンの約 40 モル%以下のマグネシウムイオンに対する相対的結合を有する、又は、

(c) 該組成物が約 18 時間以下の平衡結合の約 80 %に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるカリウムイオンに対する時間持続性を有し、かつ、該組成物が約 18 時間を超える平衡結合の約 80 %に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるマグネシウムイオンに対する時間持続性を有する、

の 1 つ以上を特徴とし、

10

ここで (a)、(b) 及び (c) 各々の場合において、下記：

(i) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 55 mM の KCl、55 mM の MgCl₂ 及び 50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物より本質的になる溶液中 4 mg/ml の濃度で該組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 1 の試験、

(ii) 攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 50 mM の KCl、50 mM の MgCl₂、50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物、5 mM のナトリウムタウロコレート、30 mM のオレート及び 1.5 mM のシトレートより本質的になる溶液中 4 mg/ml の濃度で該組成物をインキュベートすること、及び、経時的に該組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 2 の試験、及び、

20

(iii) 糞便水溶液中 4 mg/ml の濃度で該組成物をインキュベートすること、ここで該糞便水溶液は 4 °C において 50000 g で 16 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に 0.2 µm フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みであり、そして該組成物は攪拌しながら 48 時間温度 37 °C において該糞便水溶液中でインキュベートされるものであること、及び、経時的に該組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 3 の試験、

及び該第 1 の試験、該第 2 の試験及び該第 3 の試験の 1 つ以上の組み合わせ、よりなる群から選択される試験においてインビトロ測定したものである、組成物。

30

【請求項 6】

前記カリウム結合時間が約 12 時間未満である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発明。

【請求項 7】

前記カリウム結合時間が約 6 時間未満である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発明。

【請求項 8】

前記カリウム結合時間が約 4 時間未満である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発明。

【請求項 9】

前記カリウム結合時間が約 2 時間未満である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発明。

【請求項 10】

前記カリウム結合時間が約 1 時間未満である請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発明。

40

【請求項 11】

前記マグネシウム結合時間が約 20 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 12】

前記マグネシウム結合時間が約 22 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 13】

前記マグネシウム結合時間が約 24 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 14】

50

前記マグネシウム結合時間が約 30 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 15】

前記マグネシウム結合時間が約 36 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 16】

前記マグネシウム結合時間が約 40 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 17】

前記マグネシウム結合時間が約 42 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明 10

【請求項 18】

前記マグネシウム結合時間が約 48 時間を超える請求項 1 ~ 10 のいずれかに記載の発明。

【請求項 19】

下記成分：

カチオン交換重合体を含む内部コア成分、及び

該コア成分をカプセル化するシェル成分、ここで該シェル成分はアミン部分を含む実質的に正荷電した架橋アミン重合体を含み、該アミン部分の少なくとも 2 % は第 4 級アンモニウムであるもの、

を含むコア - シェル粒子であって、

ここで該コア - シェル粒子は $1\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ の大きさ及び 5.5 より高値の pH において少なくとも $1.5\ \text{mmol/g}$ のカリウムに対する結合能力を有するコア - シェル粒子。

【請求項 20】

下記成分：

カチオン交換重合体を含む内部コア成分、及び

該コア成分をカプセル化するシェル成分、ここで該シェル成分は実質的に正荷電した架橋アミン重合体を含み、該架橋アミン重合体は式 - $(\text{CH}_2)_m - \text{HET} - (\text{R}_x)_t$ を有する (alk) 複素環部分又は式 - $(\text{CH}_2)_m - \text{Ar} - (\text{R}_x)_t$ を有する (alk) アリール部分により置換されたアミン部分を含み、ここで m は 0 ~ 10 であり、t は 0 ~ 5 であり、HET は複素環部分であり、Ar はアリール部分であり、そして R_x はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり、そして - $(\text{CH}_2)_m - \text{Ar} - (\text{R}_x)_t$ はベンジル以外であるもの、

を含むコア - シェル粒子。

【請求項 21】

前記コア - シェル粒子が $1\ \mu\text{m} \sim 500\ \mu\text{m}$ の大きさ及び 5.5 より高値の pH において少なくとも $1.5\ \text{mmol/g}$ のカリウムに対する結合能力を有する請求項 18 記載のコア - シェル粒子。

【請求項 22】

前記架橋アミン重合体がエチレンイミン反復単位を有する請求項 19 ~ 21 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 23】

前記エチレンイミン反復単位が (alk) 複素環部分又は (alk) アリール部分で置換されている請求項 22 記載のコア - シェル粒子。

【請求項 24】

前記アミン部分が式 - $(\text{CH}_2)_m - \text{HET} - (\text{R}_x)_t$ を有する (alk) 複素環部分で置換されている請求項 19 ~ 23 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 25】

前記アミン部分が式 - $(\text{CH}_2)_m - \text{Ar} - (\text{R}_x)_t$ を有する (alk) アリール部分 50

により置換されており、そして t が 1 ~ 5 である請求項 19 ~ 23 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

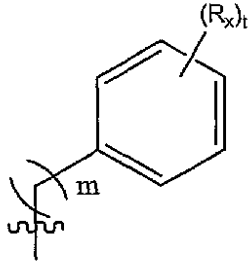
【請求項 26】

R_x が $C_1 - C_{18}$ アルキルである請求項 19 ~ 25 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 27】

前記 (a1k) アリール部分が下記式：

【化 1】



式 IV

[式中、

m は 0 ~ 10 であり；

R_x は直鎖又は分枝鎖の $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{18}$ アルケニル、 $C_1 - C_{18}$ アルキニル又は $C_1 - C_{20}$ アリールであり；そして t は 0 ~ 5 である] を有する請求項 19 ~ 23 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 28】

HET がフリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリミジル、ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ビフェニル、ナフチル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される複素環部分である請求項 19 ~ 26 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 29】

m が 1 ~ 3 である請求項 20 ~ 28 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 30】

m が 1 ~ 3 であり、そして t が 1 である請求項 20 ~ 28 の何れか 1 項に記載のコア - シェル粒子。

【請求項 31】

哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための方法であって、該方法が、該哺乳類の該胃腸管を経由する通過の為に該哺乳類にコア - シェル粒子を投与することを含み、該コア - シェル粒子は、カチオン交換重合体を含む内部コア成分及び該コア成分をカプセル化するシェル成分を含み、該シェル成分はアミン部分を含む実質的に正荷電した架橋アミン重合体を含み、該アミン部分の少なくとも 2 % は第 4 級アンモニウムである方法。

【請求項 32】

哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための方法であって、該方法が、該哺乳類の該胃腸管を経由する通過の為に哺乳類にコア - シェル粒子を投与することを含み、該コア - シェル粒子は、カチオン交換重合体を含む内部コア成分及び該コア成分をカプセル化するシェル成分を含み、該シェル成分は実質的に正荷電した架橋アミン重合体を含み、該架橋アミン重合体は式 - $(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ を有する (a1k) 複素環部分又は式 - $(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ を有する (a1k) アリール部分により置換

10

20

30

40

50

されたアミン部分を含み、ここで m は $0 \sim 10$ であり、 t は $0 \sim 5$ であり、 HET は複素環部分であり、 Ar はアリール部分であり、そして R_x はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり、そして $-(CH_2)_m-Ar-(R_x)_t$ はベンジル以外である方法。

【請求項 33】

コア・シェル粒子が請求項 17 ~ 28 の何れか 1 項に記載のものから選択される請求項 31 又は 32 記載の方法。

【請求項 34】

活性な医薬品物質として使用するための請求項 19 ~ 30 の何れか 1 項に記載のコア・シェル粒子。

【請求項 35】

ヒト用の医薬として使用するための請求項 19 ~ 30 の何れか 1 項に記載のコア・シェル粒子。

【請求項 36】

請求項 19 ~ 30 の何れか 1 項に記載のコア・シェル粒子及び場合により製薬上許容しうる担体及び / 又は希釈剤を含む医薬組成物。

【請求項 37】

高カリウム血症の治療のための医薬の製造のための請求項 19 ~ 30 の何れか 1 項に記載のコア・シェル粒子の使用。

【請求項 38】

高カリウム血症の治療のための請求項 35 記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

(発明の背景)

カリウム (K^+) はヒトにおいて約 $35 \sim 40 \text{ mEq/kg}$ を含む最も豊富に存在する細胞内カチオンである。非特許文献 1 および非特許文献 2 を参照できる。このうち僅か $1.5 \sim 2.5\%$ が細胞外である。カリウムは食餌、主に野菜、果実、畜肉及び乳製品を介して取られ、特定の食品、例えばパレイショ、マメ、バナナ、牛肉及び七面鳥は特に多くこの元素を含有する。非特許文献 3 および非特許文献 4 を参照できる。合衆国においては、摂取量は約 80 mEq/日 である。この摂取量の約 80% は胃腸管から吸収されて尿中に排出され、その残余は汗及び糞便中に排出される。即ち、カリウムホメオスタシスは腎排出の調節を介して主に維持されている。 K^+ の腎排出に障害が生じると、上昇した血清中 K^+ レベルが生じる。高カリウム血症は血清中カリウムが約 5.0 mEq/L より高値となる状態である。

【0002】

約 $5.0 \sim 6 \text{ mEq/L}$ の血清中カリウムとして定義される軽度の高カリウム血症は通常致命的ではないが、中等度～重度の高カリウム血症 (約 6.1 mEq/L より高値の血清中カリウムを有する) は重大な結果をもたらす場合がある。心不整脈及び ECG 波形変化が高カリウム血症の診断である。非特許文献 5 を参照できる。血清中のカリウムのレベルが約 9 mEq/L より高値に上昇すると、房室解離、心室頻脈又は心室細動が起こる場合がある。

【0003】

高カリウム血症は健常者の一般的集団ではまれである。しかしながら、特定の群は明らかに高カリウム血症のより高い発生率を示す。入院患者においては、高カリウム血症の発生率は高カリウム血症の定義に応じて約 $1 \sim 10\%$ の範囲である。未成人又は高齢者の年齢域両端の患者では危険性が高くなる。低下した腎機能、泌尿器科の疾患、癌、重度の糖尿病、及び多剤併用療法の存在もまた患者を高カリウム血症に罹患し易くする。

【0004】

高カリウム血症に対する現在の治療の選択肢の大部分は病院での使用に限定されている。例えば、 $Ka\text{yexalate}$ のような交換樹脂は、極めて低い患者の用法遵守性、重

10

20

30

40

50

度のGI副作用及び多大なナトリウム導入（高ナトリウム血症及び関連する体液保持及び高血圧を誘発する可能性がある）をもたらす大量用量を必要とするため、外来患者又は長期の使用には適していない。腎経路で患者からナトリウム及びカリウムを除去できる利尿剤は、伏在する腎疾患及び頻繁に伴う利尿剤抵抗性の為にその薬効は限定される場合が多い。利尿剤は又血圧の低下及び水分量枯渇が望ましくない患者（例えば低血圧症に加えてACE阻害剤及びカリウム温存性の利尿剤、例えば高カリウム血症を誘発する可能性があるスピロラクトンのような薬剤の組み合わせを使用している場合が多いCHF患者）では禁忌である。

【0005】

カリウムイオン及びナトリウムイオンのような無機の1価カチオンと結合するためのカチオン結合樹脂の使用が報告されている。例えばNotenbomerへの特許文献1はナトリウムイオン及びカリウムイオンのようなカチオンと結合するために有効であるとされている重合体コア-シェル粒子を開示している。

【0006】

特許文献2及び特許文献3は標的溶質と結合するためのコア-シェル粒子を開示している。特許文献3は1つの実施形態においてエチレン系重合体のフリーラジカル重合により生成された重合体を包含する重合体を含むシェル成分を有するコア-シェル粒子を記載している。別の実施形態においては、市販の重合体、例えば、Eudragit重合体が記載されている。特許文献3はコア-シェル技術における進歩を示すコア-シェル粒子及びその使用を記載しているが、2価カチオンより高度な1価カチオンの選択的結合及び保持に関する改善は、特に高カリウム血症の治療における使用に関して好都合なコア-シェル粒子に適用する場合には、なお必要とされている。同様に、特許文献2はカリウム結合コア-シェル粒子を記載しており、そこにおいては、シェル成分は例えば市販のEudragit重合体又は（別の実施形態において）ベンジル化されたポリエチレンイミン重合体を包含する重合体を含む。特許文献3も同様にコア-シェル技術及びその使用における進歩を示しているが、特に高カリウム血症の治療における使用に関して好都合なコア-シェル粒子に適用する場合には、透過選択性に関してなお改善の余地がある。

【0007】

当該分野における進歩にも関わらず、カリウムイオン及びナトリウムイオンのような無機1価カチオンと結合するため、そして特にマグネシウムイオン及びカルシウムイオンのような2価カチオンよりも優先して選択的にそのような1価カチオンと結合するための進歩した組成物がなお必要とされている。特にカリウムイオン及びナトリウムイオンに対して生理学的に該当するpH領域において治療上有効な結合能力を有する進歩したコア-シェル粒子がなお必要とされており、そしてそのようなコア-シェル粒子は実質的に非分解性であり、実質的に非吸収性であり、そして毒性の欠如に関して適当なものである。同様に、そのような進歩した組成物を例えば医薬品及び環境から1価のカチオンを除去することが関与する他の用途において適用する進歩した方法が当該分野でなお望まれている。特に、高カリウム血症及びそのような組成物を用いる関連適応症の進歩した治療法の必要性はなお多大である。

【特許文献1】米国特許第5,718,920号明細書

【特許文献2】国際公開第05/097081号パンフレット

【特許文献3】国際公開第05/020752号パンフレット

【非特許文献1】Agarwal, Rら、(1994) Gastroenterology 107: 548 - 571

【非特許文献2】Mandal, AK (1997) Med Clin North Am 81: 611 - 639

【非特許文献3】Hunt, CD and Meacham, SL (2001) J Am Diet Assoc 101: 1058 - 1060

【非特許文献4】Hazzell, T (1985) World Rev Nutr Diet 46: 1 - 23

10

20

30

40

50

【非特許文献5】Schwartz, MW (1987) Am J Nurs 87:1292-1299

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0008】

(発明の要旨)

方法。本発明は第1の一般的特徴において、1価のカチオン、好ましくは無機の1価のカチオン、例えばカリウムイオン及びナトリウムイオンを、そのようなカチオンを含む環境、例えば哺乳類の胃腸管から除去するための方法に関する。好ましくは環境は競合溶質1つ以上、特に競合2価カチオン、好ましくは無機2価カチオン、例えばマグネシウムイオン又はカルシウムイオン1つ以上を含む。方法は好ましくは哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するために適用される。

10

【0009】

本発明のこの第1の特徴に置ける1つの第1の実施形態において、方法は哺乳類に医薬組成物(例えばコア-シェル粒子)を投与することを含み、ここで医薬組成物はマグネシウムイオンより高度にカリウムイオンと結合するための(及び好ましくはマグネシウムイオン及びカルシウムイオンの両方より高度にナトリウムイオン及びカリウムイオンの両方と結合するための)透過選択性重合体を含む。医薬組成物の透過選択性は小腸及び結腸を通過するコア-シェル粒子の通行の間、持続する。医薬組成物は胃腸管の下部結腸においてはナトリウムイオンよりも優先してカリウムイオンを主に交換し、保持する。カリウムイオンの治療有効量は哺乳類の胃腸管に由来する。この実施形態において好ましくは、コア-シェル粒子は少なくとも(約)30時間の期間に渡り、又は一部の場においては少なくとも(約)36時間又は42時間又は48時間のより長期間に渡り、哺乳類の胃腸管を通過して通行することができる。

20

【0010】

本発明のこの特徴における別の第2の実施形態において、コア-シェル粒子は哺乳類、好ましくはヒトに投与される。コア-シェル粒子はコア成分及びシェル成分を含み、コア成分はカリウムイオンと結合するための能力を有する重合体であり、シェル成分はマグネシウムイオンより高度にカリウムイオンと結合するための(及び好ましくはマグネシウムイオン及びカルシウムイオンの両方より高度にナトリウムイオン及びカリウムイオンの両方と結合するための)透過選択性重合体である。マグネシウムイオンより高度なカリウムイオンに対するコア-シェル粒子の透過選択性は小腸及び結腸を通過するコア-シェル粒子の通行の間、持続する。コア-シェル粒子は胃腸管の下部結腸においてはナトリウムイオンよりも優先してカリウムイオンと主に結合し(例えば交換し)、保持する。カリウムイオンの治療有効量を哺乳類の胃腸管から除去する。この実施形態において好ましくは、コア-シェル粒子は少なくとも(約)30時間の期間に渡り、又は一部の場においては少なくとも(約)36時間又は42時間又は48時間のより長期間に渡り、哺乳類の胃腸管を通過して通行することができる。

30

【0011】

本発明の第1の特徴の別の第3の実施形態においては、異常に上昇した1価カチオン、例えば異常に上昇した血清中カリウムイオン又は異常に上昇した血清中ナトリウムイオンに基づくか、又はそれより直接又は間接的に誘導される薬学的適応症を治療するための方法に関する。方法は上記した、そして後述においてより詳細に説明する本発明の第1及び第2の実施形態に従って哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去することを含む。方法はそのような治療における治療的及び/又は予防的使用に適している。例えば本発明の医薬組成物はカリウム結合コア-シェル粒子を用いて高カリウム血症を治療するために使用できる。1つの実施形態においてカリウム結合組成物を含むコア-シェル粒子は、カリウム保持を誘発する薬剤、例えばカリウム温存性利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)、アンジオテンシン受容体ブロッカー(ARB)、非ステロイド抗炎症剤、ヘパリン又はトリメトプリムと組み合わせて使用される。

40

50

【 0 0 1 2 】

本発明のこの第 1 の一般的な（方法）特徴の別の第 4 の実施形態において、本発明は医薬の製造のためのコア - シェル粒子を含む組成物の使用に関する。医薬は好ましくは本明細書に記載する種々の適応症の予防的又は治療的な処置のために使用する。組成物は場合により製薬上許容しうる賦形剤 1 つ以上と組み合わせてコア - シェル粒子を含むことができる。医薬は上記した、そして後述においてより詳細に説明する本発明の第 1 及び第 2 の実施形態に従って哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するために使用できる。

【 0 0 1 3 】

本発明の組成物。別の第 2 の一般的特徴において、本発明は哺乳類の胃腸管からカリウムイオンを除去するための医薬組成物のような物質の組成物を提供する。

10

【 0 0 1 4 】

本発明の第 2 の特徴の第 1 の実施形態において、医薬組成物はカリウムイオンと結合する能力を有する重合体を含むことができ、そしてマグネシウムイオンよりも優先してカリウムイオンに対する持続選択性を有することができる。医薬組成物は更に、下記：

（ a ）医薬組成物が（約）24 時間未満、好ましくは（約）18 時間未満、好ましくは（約）12 時間未満、好ましくは（約）6 時間未満のカリウム結合時間内に達成される少なくとも（約）1.0 mmol / gm、好ましくは少なくとも（約）3.0 mmol / gm、好ましくは少なくとも（約）2.0 mmol / gm のカリウムイオンに対する特異的結合を有し、かつ、医薬組成物が（約）18 時間を超える、好ましくは（約）24 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される約 1.0 mmol / gm 以下のマグネシウムイオンに対する特異的結合を有する、

20

（ b ）医薬組成物が（約）24 時間未満、好ましくは（約）18 時間未満、好ましくは（約）12 時間未満、好ましくは（約）6 時間未満のカリウム結合時間内に達成される、各々の場合モルとして総結合カチオンの少なくとも（約）20 %、好ましくは少なくとも（約）30 %、より好ましくは少なくとも（約）40 % のカリウムイオンに対する相対的結合を有し、かつ、医薬組成物が（約）18 時間を超える、好ましくは（約）24 時間を超えるマグネシウム結合時間に渡って維持される各々の場合モルとして総結合カチオンの（約）70 % 以下、好ましくは（約）60 % 以下、好ましくは（約）50 % 以下、好ましくは（約）40 % 以下のマグネシウムイオンに対する相対的結合を有する、又は、

（ c ）医薬組成物が（約）24 時間以下、好ましくは（約）18 時間以下、好ましくは（約）12 時間以下、好ましくは（約）6 時間以下の平衡結合の（約）80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるカリウムイオンに対する時間持続性を有し、かつ、医薬組成物が約 18 時間を超える、好ましくは（約）24 時間を超える平衡結合の約 80 % に達するために必要な時間 t_{80} として定義されるマグネシウムイオンに対する時間持続性を有する、の 1 つ以上を特徴とする。（ a ）、（ b ）及び（ c ）各々の場合において、数値は下記：

30

（ i ）攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 55 mM の KCl、55 mM の MgCl₂ 及び 50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物より本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 1 の試験、

40

（ i i ）攪拌しながら 48 時間 pH 6.5 及び温度 37 °C において 55 mM の KCl、55 mM の MgCl₂、50 mM の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物、5 mM のナトリウムタウロコレート、30 mM のオレート及び 1.5 mM のシトレートより本質的になる溶液中 4 mg / ml の濃度で医薬組成物をインキュベートすること、及び、経時的に医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第 2 の試験、及び、

（ i i i ）糞便水溶液中 4 mg / ml の濃度で医薬組成物をインキュベートすること、ここで糞便水溶液は 4 g において 50000 g で 16 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に 0.2 µm フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みであり、

50

そして医薬組成物は攪拌しながら48時間温度37において糞便水溶液中でインキュベートされるものであること、及び、経時的に医薬組成物に結合したカチオンを直接又は間接的に測定することより本質的になる第3の試験、及び第1の試験、第2の試験及び第3の試験の1つ以上の組み合わせ、よりなる群から選択される試験においてインビトロ測定される。本発明の第2の特徴のこの第1の実施形態における1つの方策においては、(a)及び(b)各々の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)24時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)24時間を超える。このような実施形態の他の方策においては、(a)及び(b)各々の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)18時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。

10

このような実施形態の別の方策においては、(a)及び(b)各々の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)12時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。このような実施形態の追加的方策においては、(a)及び(b)各々の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)6時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。同様に、本発明の第2の特徴のこの第1の実施形態における1つの方策においては、(c)の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)24時間以下であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)24時間を超える。このような実施形態の他の方策においては、(c)の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)18時間以下であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。このような実施形態の別の方策においては、(c)の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)12時間以下であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。このような実施形態の追加的方策においては、(c)の場合において、カリウム結合時間は好ましくは(約)6時間以下であり、そしてマグネシウム結合時間は好ましくは(約)18時間を超える。

20

【0015】

本発明の第2の一般的特徴の別の第3の実施形態は内部コア成分及びシェル成分を含むコア-シェル粒子に関する。内部コア成分はカチオン交換重合体を含む。シェル成分はコア成分をカプセル化し、そしてアミン部分を含有する実質正荷電架橋アミンを含み、アミン部分の少なくとも1%、そして好ましくは少なくとも2%は第4級アンモニウムである。好ましくはそのような実施形態において、コア-シェル粒子は(約)1 μ m~(約)500 μ mの大きさ及び5.5より高値のpHにおいて少なくとも(約)1.5mmol/gのカリウムに対する結合能力を有する。このようなコア-シェル粒子は好ましい使用の特徴において、哺乳類の胃腸管を経由する通過のために哺乳類に投与される。

30

【0016】

本発明の第2の一般的特徴の別の第4の実施形態は、内部コア成分及びシェル成分を含むコア-シェル粒子に関する。内部コア成分はカチオン交換重合体を含む。シェル成分はコア成分をカプセル化し、そして実質的に正荷電した架橋アミン重合体を含み、架橋アミン重合体は式-(CH₂)_m-HET-(R_x)_tを有する(alk)複素環部分又は式-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tを有する(alk)アリール部分により置換されたアミン部分を含み、ここでmは0~10であり、tは0~5であり、HETは複素環部分であり、Arはアリール部分であり、そしてR_xはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり、そして-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tはベンジル以外である。このようなコア-シェル粒子は、好ましい使用の特徴において、哺乳類の胃腸管を経由する通過の為に哺乳類に投与される。

40

【0017】

本発明の第2の一般的特徴の別の第5の実施形態において、本発明は医薬品としての使用のための組成物に関する。好ましくは、本発明は本発明の第1の特徴(方法)に関して上記した通り、種々の適応症の処置のための治療における使用(予防的又は治療的措置における使用を包含する)のための組成物に関する。組成物は例えば本発明のこの特徴の第

50

1、第2、第3及び第4の実施形態に関連して上記した通り、コア・シェル粒子のような医薬組成物を含むことができる。組成物は場合により製薬上許容しうる賦形剤1つ以上、及び追加的又は代替として場合により組成物（例えばコア・シェル粒子）を懸濁又は分散させるための液体媒体と組み合わせて適用できる。組成物は何れかの適当な形態（例えば錠剤等、後述においてより詳細に説明）に製剤できる。コア・シェル粒子は本発明の第1の特徴の1つの第1の実施形態に関して上記した通り使用できる。

【0018】

本発明の第1及び第2の特徴の種々の実施形態において、本発明の医薬組成物（例えばコア・シェル粒子）の選択性（例えば透過選択性）は有益な予防上の、又は有益な治療上の作用のような有益な作用を得るために十分長く持続する。特に、胃腸環境の関与する適用において、本発明の組成物（及びコア・シェル粒子）は胃腸管からナトリウムイオンよりも優先してカリウムイオンのより多くの量を除去することができ（下部結腸に対する通行時間を示すカリウム結合時間内で）、そして、1つ以上の2価イオン、例えばマグネシウムイオン、カルシウムイオンよりも優先してカリウムイオンに対する持続選択性を有することができる（胃腸管又はその該当部分を経由する（例えば象徴及び結腸を経由する）通行時間を示す2価イオン結合時間に渡って）。

10

【0019】

本発明の第1の一般的特徴又は第2の一般的特徴の何れかの実施形態において、コア・シェル粒子は更に、発明の開示において以降包含される文章において後述する通り、そして、発明の詳細な説明において詳述する通り、追加的特徴1つ以上であるか、それを有するものとして特徴付けることができる。そのような追加的な特徴は、相互の、そして本発明の第1又は第2の特徴に関連して記載したその実施形態1つ以上との何れか及び全ての可能な組み合わせにおいて、本発明の部分と見なす。

20

【0020】

シェル成分。特定の好ましい実施形態においては、シェル成分は本明細書に記載する通り別の特徴又は特性（単独又は種々の組み合わせ）1つ以上を有する架橋ポリビニル系（例えばポリビニルアミン）重合体を含む。いくつかの実施形態においては、ポリビニル重合体は稠密に架橋したポリビニル重合体であることができる。いくつかの実施形態においては、例えばポリビニル重合体は架橋剤とポリビニル重合体（例えば重合体の反復単位又は重合体の架橋可能な官能基の）の、各々モル基準で（約）2：1以上の比における、そして好ましくは（約）2：1～（約）10：1の範囲、（約）2.5：1～（約）6：1の範囲、又は（約）3：1～（約）5：1の範囲の比における、そして一部の場合においては（約）4：1の比における架橋反応の生成物であることができる。いくつかの実施形態においては、架橋シェル重合体は架橋部分及びアミン部分を、各々の場合架橋ポリビニル重合体における架橋部分のアミン部分に対するモル等量を基準に、（約）0.05：1以上、好ましくは（約）0.1：1以上の比、そして好ましくは（約）0.1：1～（約）1.5：1の範囲、より好ましくは（約）0.5：1～（約）1.25：1、又は（約）0.75：1～（約）1：1の範囲の比で含む架橋ポリビニルアミン重合体であることができる。

30

【0021】

シェル架橋剤。シェルは架橋剤と架橋できる。一般的に、架橋剤はアミン反応性部分少なくとも2つを有する化合物を含む。いくつかの実施形態においては、シェル成分に対する架橋剤は疎水性架橋剤である。

40

【0022】

頑健性。本発明の何れかの特徴又は実施形態のコア・シェル粒子は好ましくは使用環境において存続できる、例えばそのようなコア・シェル粒子を実質的に崩壊させることなく、及び/又は好ましくはコア・シェル粒子の物理的特性及び/又は性能特性を実質的に劣化させることなく、医薬品用途の為に胃腸系（又はそれを代理するインビトロの試験）を経由して通過できるに十分頑健なものである。好ましい実施形態においてはコア・シェル組成物のシェル成分は、胃腸管のような目的の環境に滞留する、又は、そこを経由して通

50

過する時間の間、胃腸管（又はそのインピトロの代理物又は模倣物）の生理学的な条件下において、本質的に崩壊しないか、及び／又は、本質的に分解しない物理的特性及び／又は性能特性を有する。

【0023】

変形可能な重合体。いくつかの実施形態においては、シェル成分は好ましくは変形可能な重合体、より好ましくはコア成分の寸法の変化（例えば水性環境における水和による等の膨潤によるか；又は、乾燥のような製造プロトコルによるか；又は湿潤環境での保存などによる）に対応できる変形可能な架橋重合体である。

【0024】

非吸収。好ましくはコア - シェル粒子及びそのようなコア - シェル粒子を含む組成物は胃腸管から吸収されない。好ましくは、重合体の（約）90%以上が吸収されず、より好ましくは（約）95%以上が吸収されず、そしてなお好ましくは（約）97%以上が吸収されず、そして最も好ましくは重合体の（約）98%以上が吸収されない。

【0025】

カリウム結合能力。本発明の何れかの特徴又は実施形態のコア - シェル粒子はカリウム結合重合体（例えば、カリウムと結合するための能力を有する重合体）のようなカリウム結合コアの有効量を有する。いくつかの実施形態においては、コア - シェル粒子は、哺乳類対象、例えばヒトに投与されると、コア - シェル粒子がコア - シェル粒子 $g\ m$ 当たり平均で少なくとも（約）1.5 $mmol$ （又は1.5 meq ）以上のカリウムと効果的に結合して除去するような、カリウム結合コアの治療有効量を有することができる。コア - シェル粒子は又、発明の詳細な説明において後述する通り、カリウムに対するインピトロの結合能力に基づいたその結合能力により特徴付けることができる。

【0026】

選択性。好都合には、本発明のコア - シェル粒子は2価カチオンに優先して1価カチオンに対して選択的である。架橋シェル重合体は透過選択性重合体であることができ、無機の2価カチオンに優先して無機の1価カチオンに対する透過選択性を有する。好ましい実施形態においては、1価イオン対2価イオンに対するシェル重合体の相対的な透過性は適当な環境代理インピトロ試験において測定した場合に1価イオン（例えばカリウムイオン）に対する透過性の2価カチオン（例えば Mg^{++} 及び Ca^{++} ）に対する透過性の透過性比により特徴付けることができる。例えば胃腸代理試験において測定した場合、透過性比は少なくとも（約）2:1、そして好ましくは少なくとも（約）5:1、又は少なくとも（約）10:1、又は少なくとも（約）100:1又は少なくとも（約）1000:1又は少なくとも（約）10000:1であることができる。胃腸代理試験において測定した場合、透過性比は例えば（約）1:0.5 ~ （約）1:0.0001（即ち（約）2:1 ~ （約）10000:1）の範囲であることができ、そして好ましくは（約）1:0.2 及び（約）1:0.01（即ち（約）5:1 ~ （約）100:1）の範囲であることができる。

【0027】

シェルの量 / 厚み / 粒径。コア - シェル粒子は好ましくは重量で一般的に（約）1:1000 ~ （約）1:2の範囲の相対量においてシェル成分及びコア成分を含むことができる。好ましい実施形態においては、シェル成分対コア成分に対する相対量は重量で（約）1:500 ~ （約）1:4の範囲、又は重量で（約）1:100 ~ （約）1:5の範囲、又は重量で（約）1:50 ~ （約）1:10の範囲であることができる。いくつかの実施形態においては、シェル成分は（約）0.002ミクロン ~ （約）50ミクロン、好ましくは（約）0.005ミクロン ~ （約）20ミクロン、又は（約）0.01ミクロン ~ （約）10ミクロンの範囲の厚みを有することができる。

【0028】

生成物とプロセス。本発明のコア - シェル粒子及び組成物はコア成分及びコア成分の表面上に形成された架橋シェル重合体を含むコア - シェルコンポジット（例えばコア - シェル粒子）を製造するための工程を含むプロセスから生じる生成物であることができる。特

10

20

30

40

50

に、本発明のコア・シェル粒子及び組成物はインサイチュ架橋を伴う特定の多相のプロセスから生じる生成物である。好ましいプロセスは、1つの一般的な実施形態において、コアセブン及びコア成分の表面に会合しているシェル重合体を含むコア・シェル中間体を形成することを含むことができる。コア・シェル中間体は例えば第1の脂質相中に形成される。コア・シェル中間体は第1の液相の大部分から相分離される。好ましくはコア・シェル中間体は第2の液相を用いて相分離され、第2の液相は第1の液相と実質的に非混和性である。相分離されたコア・シェル中間体は架橋条件下に架橋剤と接触させる（これによりコア成分表面に会合しているシェル重合体に架橋する）。得られた生成物はコア成分表面上に架橋したシェル重合体を含むコア・シェルコンポジットである。そのようなプロセスの別の実施形態は後に詳述する通りであり、そのような実施形態から得られる生成物も同様に本発明に包含される。

10

【0029】

重合体成分。コア成分が重合体を含む実施形態においては、重合体は単独重合体又は共重合体（例えば、二元、三元又はより多元の重合体）であることができ、そして場合により架橋することができる。コア成分の共重合体はランダム共重合体、ブロック共重合体、又は、リビングフリーラジカル重合により製造される制御された構造様式を有する共重合体であることができる。シェル成分の架橋ポリビニル重合体も同様に単独重合体又は共重合体（例えば二元、三元又はより多元の重合体）であることができる。シェル成分の共重合体はランダム共重合体、ブロック共重合体、又は、リビングフリーラジカル重合により製造される制御された構造様式を有する共重合体であることができる。

20

【0030】

コア成分。いくつかの実施形態においては、コアは市販のカチオン交換樹脂、例えばポリスチレンスルホネート（例えばDowex樹脂（Aldrich）として市販）、又は例えばポリアクリル酸（例えばAmberlite（Rohm and Haas）として市販）であることができる。いくつかの実施形態においては、コア成分はポリフルオロアクリル酸重合体、ポリジフルオロマレイン酸重合体、ポリスルホン酸及びこれらの組み合わせから選択される重合体を含むことができ、各々の場合において、場合により（そして一般的には好ましくは）架橋している。いくつかの好ましい実施形態においては、コア成分重合体は架橋剤と架橋した2-フルオロアクリル酸を含む。重合体コア成分のための架橋剤はジビニルベンゼン、1,7-オクタジエン、1,6-ヘプタジエン、1,8-ノナジエン、1,9-デカジエン、1,4-ジビニルオキシブタン、1,6-ヘキサメチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、N,N'-ビス（ビニルスルホニルアセチル）エチレンジアミン、1,3-ビス（ビニルスルホニル）2-プロパノール、ビニルスルホン、N,N'-メチレンビスアクリルアミドポリビニルエーテル、ポリアリルエーテル及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。いくつかの好ましい実施形態においては、架橋剤はジビニルベンゼン、1,7-オクタジエン、1,4-ジビニルオキシブタン及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。いくつかの実施形態においては、コアはそのプロトン型、ナトリウム型、カリウム型、カルシウム型、アンモニウム型又はこれらの組み合わせであることができる。

30

【0031】

好都合には、本発明の組成物及び方法は環境から、例えば哺乳類胃腸管から1価のイオンを除去するための実質的な利点を提供する。特に本発明の組成物及び方法は競合する溶質よりも優先して、特に環境中のマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンのような2価カチオンよりも優先して、主に1価のイオンと結合するための進歩した選択性を提供する。本発明の組成物及び方法は2価カチオンのような競合溶質の実質的な濃度の存在下であっても、そしてより長時間に渡っても、1価イオンの進歩した保持を可能にする。本発明の組成物及び方法により実現される性能特性の進歩はヒト及び他の哺乳類におけるイオンバランス障害の治療のための実質的な利益をもたらす。特に例えば本発明の組成物及び方法は白血病及びカリウムイオンホメオスタシスに関連する他の適応症の（予防的及び治療的な）処置のため、そして、高血圧及びナトリウムイオンホメオスタシスに関連

40

50

する他の適応症の処置のための進歩した方策（組成物及び方法）を与える。留意すべきは、そのような予防的及び／又は治療的な利益は、潜在的なオフターゲット作用の危険性（例えば低カルシウム血症及び低マグネシウム血症の危険性）を低減しつつ、本発明の組成物及び方法を用いて実現できる点である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0032】

（発明の詳細な説明）

本発明は医薬品として使用するための、又は、治療において使用するための医薬組成物及び組成物を包含する物質の組成物を提供し、各々の場合、該組成物はコア・シェル粒子を含む。本発明は又、無機1価カチオンのような1価カチオンをそのようなカチオンを含む環境から除去するため、及びいくつかの場合においてはそのようなカチオンを哺乳類の胃腸管から除去するための方法を包含する方法を提供する。本発明は又、異常に上昇した血清中カリウムイオン（例えば、高カリウム血症）又は異常に上昇した血清中ナトリウムイオン（例えば、高ナトリウム血症）のような異常に上昇した1価カチオンに基づくか、それから直接又は間接的に誘導された医薬品適応症を治療するための方法を提供する。本発明は又医薬の製造のためのコア・シェル粒子を含む組成物の使用を可能にする。医薬は好ましくは本明細書において（この段落において、上記した以前のパラグラフにおいて、そして後述する後のパラグラフにおいて）記載する種々の適応症の予防的又は治療的処置のために使用される。本発明は又動物対象、好ましくは哺乳類の治療のためのキットを提供する。

10

20

【0033】

本発明の組成物及び方法は特に1価イオンに対する結合能力、選択性及び保持性に関して従来の方策を超えた進歩をもたらす。本発明の組成物及び方法は又ヒト及び他の哺乳類におけるイオンバランス障害の治療のための実質的利点を提供する。

【0034】

コア・シェル粒子

一般的に、本発明の種々の特徴はコア・シェル粒子を含む。コア・シェル粒子はコア成分及びシェル成分を含む。

【0035】

コア成分は生理学的条件下で実質負電荷（1価カチオンと結合するための能力を与えるため）を有し、そしてシェル重合体は生理学的条件下で実質正電荷を有するため、コア及びシェル成分は相互に顕著に誘引され、そしてその結果、シェル重合体とコア成分が相互貫通重合体ネットワークを形成するための電位が存在する。しかしながら2成分の相互貫通はカリウムに対するコア成分の能力を低減する傾向がある。2成分の相互貫通はまたシェル層の一体性を低減し、そしてこれにより2価カチオンよりも優先する1価カチオンに対するコア・シェル粒子の透過選択性を低減する場合がある。即ち、シェル及びコア成分の為に使用される物質の相互貫通が最小限とすることが一般的に好ましい。コア及びシェル成分、特にポリ電解質重合体が相互貫通するかどうかに影響する1つの要因はコアの孔径と相対比較した場合のシェルポリ電解質の大きさである。一般的に、相互貫通のための電位は、シェル重合体の分子量が減少するかコアの孔径が増大するに従って上昇する。従って、いくつかの実施形態においては、シェル重合体の分子量は（約）1500ダルトンを超える、好ましくは（約）5000ダルトンを超える、より好ましくは（約）10000ダルトンを超える。同様に、いくつかの実施形態においてはカチオン交換重合体の平均孔径は（約）1 μ m未満；好ましくは（約）500nm未満、更に好ましくは（約）250nm未満；そして更になお好ましくは（約）50nm未満である。いくつかの実施形態においては、コア・シェル粒子は各々の場合適当な架橋剤と架橋している（約）1500ダルトンを超える、好ましくは（約）5000ダルトンを超える、より好ましくは（約）10000ダルトンを超える分子量を有するシェル重合体を含むかこれより本質的になるシェル成分、及び、（約）1 μ m未満；好ましくは（約）500nm未満、更に好ましくは（約）250nm未満；そして更になお好ましくは（約）50nm未満の平均孔径を有

30

40

50

する架橋重合体であるカチオン交換樹脂を含むかこれより本質的になるコア成分を含み、ここで上記した分子量及び平均孔径の組み合わせの変更の各々が包含される。本段落に記載した実施形態は本発明の一般的な特徴であり、そして、本明細書に記載する通り、本発明の他の特徴の各々と組み合わせて使用できる。

【0036】

コア成分は一般的に有機の物質（例えば、有機性重合体）又は無機の物質を含むことができる。好ましくは、コア成分はカチオン（例えば、無機の1価カチオン、例えばカリウムイオン又はナトリウムイオン）と結合するための能力を含むことができる（例えば、コア成分は能力を有する重合体を含むことができる）。好ましい実施形態においては、コア成分はカチオン交換樹脂（場合によりカチオン交換重合体とも称する）、好ましくは架橋重合体を含むものとなる。適当な有機及び無機のコア物質は後述する通りである。

10

【0037】

一般的に、シェル成分は架橋親水性重合体のような架橋重合体を含む。好ましくは、シェル成分はビニル反復単位、例えばビニルアミン反復単位又は他のアミン含有単量体誘導反復単位を有する架橋重合体を含む。シェル重合体はまた疎水性部分を含むことができ、例えば親水性及び疎水性の反復単位の両方を有する共重合体（例えばランダム共重合体又はブロック共重合体）が包含される。シェル成分はカチオン性ポリ電解質を含むことができ、ここでポリ電解質はビニルアミン反復単位を有する重合体を含む。本発明の種々の特徴の特に好ましい実施形態においては、シェル成分は架橋ポリビニルアミンを含む。

20

【0038】

シェル成分

シェル成分は架橋シェル重合体を含む。一般的に、シェル重合体の重合、シェル重合体の架橋及び/又はコア成分上へのシェル重合体のコーティングの順序は重要ではない。1つの実施形態において、シェル重合体は重合反応中に架橋して架橋剤重合体を形成し；別の実施形態においては、単量体を重合し、そして得られた（未架橋）重合体をその後架橋剤で処理することにより架橋重合体を形成する。本段落の直前記載の実施形態の前者に関連して、架橋重合体はシェル重合体がコアにコーティングされる前に製造することができるか；或いは、架橋重合体を重合反応中にインサイチュでコア上にコーティングすることができる。本段落上記実施形態の後者に関連して、シェル重合体をコア上にコーティングする前にシェル重合体を架橋剤で処理して架橋重合体を形成するか、或いは、（未架橋）シェル重合体をコア上にコーティングした後にシェル重合体を架橋剤で処理して架橋重合体を形成することができる。以下の説明は、本段落において記載する通り、そして後述においてより詳細に説明する通り、重合、架橋及び/又はコーティングの各々の可能な順序に関して適用される。シェル重合体は親水性重合体を含むことができる。シェル重合体はアミン官能基を有することができる。シェル重合体はポリビニル重合体を含むことができる。シェル重合体はポリビニルアミン重合体を含むことができる。或いは、シェル重合体はポリアルキレンイミン重合体（例えばポリエチレンイミン）重合体を含んでよい。ポリビニル重合体、例えばポリビニルアミン重合体及びポリアルキレンイミン重合体が好ましいシェル重合体であるが、本発明のいくつかの実施形態においては他のシェル重合体を使用できる。一部の他のシェル重合体を以下に記載するが、本発明を限定するものではない。

30

40

【0039】

シェル成分の重合体（例えば親水性重合体又はポリビニル重合体、例えばポリビニルアミン重合体又はポリアルキレンイミン重合体、例えばポリエチルイミン）は一般的に単独重合体又は共重合体（例えば、二元、三元又はより多元の重合体）であることができる。シェル成分の共重合体はランダム共重合体、ブロック共重合体又は制御された構造様式の共重合体（例えば、リビングフリーラジカル重合により製造される制御された構造様式を有する共重合体）であることができる。

【0040】

1つの実施形態において、シェルはビニル単量体から、そして好ましくはビニルアミン

50

基を含有する単量体から誘導された反復単位を含有する重合体である。別の実施形態においては、シェルはアルキレンイミン単量体から誘導された反復単位を含有する重合体である。一般的に、2価カチオンより高度な1価カチオンに対するコア-シェル粒子の透過選択性は、少なくとも部分的にはシェル成分の電子的特徴により影響される場合があり、そしてこの特徴はビニルアミン、アルキレンイミン又は他のアミン含有単量体から誘導されたシェル成分中の反復単位の相対的数量により影響される。生理学的条件下では、このような反復単位のアミン部分ハプロトン化され、実質正電荷の発生源を与え；従って他の単量体誘導反復単位と相対比較してアミン誘導反復単位の数密度を上昇させることにより、シェル重合体のカチオン電荷の密度を生理学的条件下で上昇させることができる。即ち1つの実施形態において、シェル成分はアミン含有単量体から誘導された重合体の反復単位少なくとも10%を有する重合体を含むことが好ましい。この実施形態において、シェル成分はアミン含有単量体から誘導した重合体の反復単位少なくとも20%を有する重合体を含むことがより好ましい。この実施形態において、シェル成分はアミン含有単量体から誘導した重合体の反復単位少なくとも30%を有する重合体を含むことがより好ましい。本実施形態において更に好ましくは、重合体の反復単位少なくとも50%がアミン含有単量体から誘導される。本実施形態において更に好ましくは、重合体の反復単位少なくとも75%がアミン含有単量体から誘導される。本実施形態のいくつかの方策においては、重合体の反復単位少なくとも100%がアミン含有単量体から誘導される。上記の各々において、好ましいアミン含有単量体はビニルアミン単量体及び/又はアリレンイミン単量体である。共重合体系においては、ビニルアミン単量体誘導反復単位、アルキレンイミン単量体誘導反復単位、又は他のアミン含有単量体誘導反復単位は、各々独立して、又は種々の組み合わせにおいて、他の非アミン含有単量体誘導反復単位、例えば他の非アミン含有ビニル単量体誘導反復単位を含む共重合体に包含されることができる。このような共重合体の誘導元となりえるこのような非アミン含有ビニル単量体は例えばビニルアミド単量体を包含する。従って、本発明の1つの実施形態において、シェル重合体はアミン含有単量体から誘導された反復単位及びアミド含有単量体から誘導された反復単位を含む共重合体を含むことができ；特に、例えばビニルアミン及びビニルアミド単量体から誘導された反復単位を含む共重合体が挙げられる。本実施形態において更に好ましくは、重合体はビニルアミン含有単量体から誘導された単独重合体、アルキレンイミン（例えばエチレンイミン）単量体から誘導された単独重合体、又はビニルアミン含有単量体及びアルキレンイミン（例えばエチレンイミン）単量体から誘導された共重合体である。本段落に記載した各実施形態において、重合体は架橋していることが好ましい。

【0041】

シェル成分により含有される重合体のビニルアミン単量体誘導単位のアミン部分は第1級、第2級、第3級又は第4級アミンの形態であってよい。同様にシェル成分により含有される重合体のアルキレンイミン単量体誘導単位のアミン部分は第1級、第2級、第3級又は第4級アミンの形態であってよい。いくつかの実施形態においては、アミン部分の少なくとも一部分は後述する通り第4級アンモニウム部分である。アミン部分の置換の程度、並びに、そのような置換基の何れかの親水性/疎水性特性もまた、生理学的条件下のシェル成分の透過選択性に影響する場合がある。例えば、1つの実施形態において、シェル成分はビニルアミン単量体誘導反復単位、アルキレンイミン単量体誘導反復単位、又は他のアミン含有単量体誘導反復単位を有する重合体を含有すること、及び、そのような反復単位の10%を超えるアミン部分がヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有することが好ましく、ここで各々の場合好ましくはそのような置換基は疎水性部分である。これらの実施形態の一部においては、ビニルアミン単量体誘導反復単位、アルキレンイミン単量体誘導反復単位、又は他のアミン含有単量体誘導反復単位は、各々独立して、又は、種々の組み合わせにおいて、他の非アミン含有単量体誘導反復単位、例えば他の非アミン含有ビニル単量体誘導反復単位を含む共重合体に包含されることができる。このような共重合体の誘導元となりえるこのような非アミン含有ビニル単量体は例えばビニルアミド単量体を包含する。従って、本発明の1つの実施形態において、シ

ェル重合体はアミン含有単量体から誘導された反復単位及びアミド含有単量体から誘導された反復単位を含む共重合体を含むことができ；特に、例えばビニルアミン及びビニルアミド単量体から誘導された反復単位を含む共重合体が挙げられる。一般的に、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を（各々の場合疎水性部分として）含有するアミン部分の相対的パーセンテージはシェル成分中のアミン含有反復単位の量に反比例する場合があり；即ち、例えば、アミン含有単量体から誘導された反復単位のパーセンテージが相対的に低い場合、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有するアミン含有単量体誘導単位のパーセンテージは（アミン含有単量体誘導反復単位の総数と比較して）高値となる傾向がある。即ち、例えば、特定の実施形態においては、25%を超えるアミン含有単量体誘導反復単位がヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有することが好ましい。特定の実施形態においては、50%を超えるアミン含有単量体誘導反復単位がヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有することが好ましい。特定の実施形態においては、98%を超えるか、又は99%を超えるか又は（約）100%のアミン含有単量体誘導反復単位がヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有することが好ましい。従って、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、又は複素環の置換基を含有するアミン含有単量体誘導反復単位のパーセンテージは、典型的には、10～（約）100%、或いは、25～75%の範囲、そして一部の方策に対しては30～60%の範囲のシェル成分中アミン含有単量体誘導反復単位となる。本段落において記載した各々のこのような実施形態において、重合体は架橋していることが好ましい。

10

20

【0042】

好ましくは、シェル重合体はアルキル部分1つ以上及び／又はN-アルキル-アリール部分1つ以上を含むように修飾又は誘導体化されたポリビニルアミン重合体であることができる。

【0043】

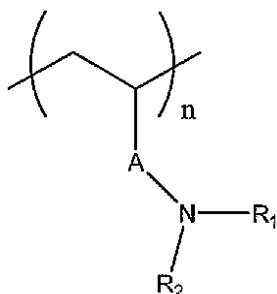
ポリビニルアミンシェル重合体は、1つの実施形態においては、重合体又は、好ましくは架橋重合体として特徴付けることができ、各々の場合、ここで、重合体は下記式I：

【0044】

【化2】

式 I

30



〔式中、nは少なくとも4であり、R₁及びR₂は独立して水素、アルキル、フェニル、アリール又は複素環から選択され、そしてAはリンカーであり、ここでAは非存在（即ち重合体骨格のN原子とC原子の間の共有結合を表す）であるか、又はアルキル、アリール、複素環、カルボキシアルキル（-CO₂-アルキル）、カルボキシアミドアルキル（-CON-アルキル）又はアミノアルキルである〕で表されるもの、又はその共重合体である。1つの実施形態において、R₁及びR₂は独立して水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、複素環部分及び架橋剤の残基（本明細書においてはその他、重合体を架橋するものと記載）から選択されるか、又は一緒になってそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて複素環（即ちビニル複素環）を形成する。例えば、この実施形態において、R₁及びR₂は独立して水素、場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、（alk）複素環又は（alk）アリールから選択してよく、ここで（alk）

40

50

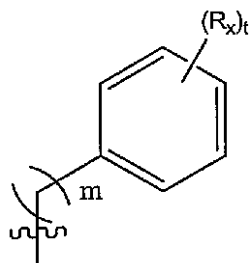
複素環部分は式 $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ を有し、(alk)アリールは式 $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ を有し、ここで m は $0 \sim 10$ であり、 t は $0 \sim 5$ であり、そして HET は複素環部分であり、 Ar はアリール部分であり、そして R_x はヒドロカルビル又は置換されたヒドロカルビルである。 R_1 及び R_2 が $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ であり、そして複素環部分 HET が複素芳香族である場合、又は、 R_1 及び R_2 が $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ である場合、 m は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある。更に又 R_1 及び R_2 が $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ であり、そして m が 1 である場合は、 t は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある。更に又、 R_1 及び R_2 が $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ 又は $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ である場合、他は水素、低級アルキル（例えばメチル、エチル又はプロピル）又は架橋剤の残基であることが好ましい場合がある。1つの実施形態において、 R_1 は場合により置換されたアルキルであり、そして R_2 は $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ 又は $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ であり、ここで m は $0 \sim 10$ であり、 t は $0 \sim 5$ であり、 HET は複素環部分であり、 Ar はアリール部分であり、そして、 R_x はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。別の実施形態においては、 R_1 及び R_2 は水素、場合により置換されたアルキル、 $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ 又は $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ であってよく、そして A はヒドロカルビレン（例えばメチレン又はエチレン）、置換されたヒドロカルビレン（例えば置換されたメチレン又はエチレン）、複素環、カルボキシアルキル（ $-CO_2$ -アルキル）、カルボキシアミドアルキル（ $-CON$ -アルキル）又はアミノアルキルである。ヒドロカルビル（エン）又は複素環の部分が置換されているこれらの実施形態の各々において、炭素原子は窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ又はハロゲン原子で置換され；即ち、例えば、ヒドロカルビル（エン）又は複素環の部分がハロゲン、複素環、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキノキシ又はアリールオキシで置換されてよい。式 I の重合体のこれらの実施形態の各々において、 n は好ましくは少なくとも 10 、又は少なくとも 20 、又は少なくとも 40 又は少なくとも 100 、又は少なくとも 400 、又は少なくとも 1000 、又は少なくとも 4000 、又は少なくとも 10000 である。式 I の重合体において、 n は好ましくは $4 \sim 100000$ 、そして好ましくは $10 \sim 100000$ の範囲であることができる。

【0045】

種々の実施形態において、 R_1 及び R_2 は式 $-(CH_2)_m - HET - (R_x)_t$ 又は式 $-(CH_2)_m - Ar - (R_x)_t$ を有し、そして t は $1 \sim 5$ であり；更に、 R_x は $C_1 - C_{18}$ アルキルであってよい。更に、 R_1 又は R_2 は下記式 VI：

【0046】

【化3】



式 VI

[式中、 m は $0 \sim 10$ であり； R_x は直鎖又は分枝鎖の $C_1 - C_{18}$ アルキル、 $C_1 - C_{18}$ アルケニル、 $C_1 - C_{18}$ アルキニル又は $C_1 - C_{20}$ アリールであり；そして t は $0 \sim 5$ である] に相当してよい。いくつかの実施形態においては、式 VI に相当する (alk) アリール基はベンジル以外である。好ましくは、 R_1 又は R_2 が式 VI に相当する場合は、 R_x は直鎖又は分枝鎖の $C_1 - C_{18}$ アルキル又は $C_1 - C_{18}$ アルケニル；より好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル又は $C_1 - C_3$ アルケニルである。種々の好ましい実施

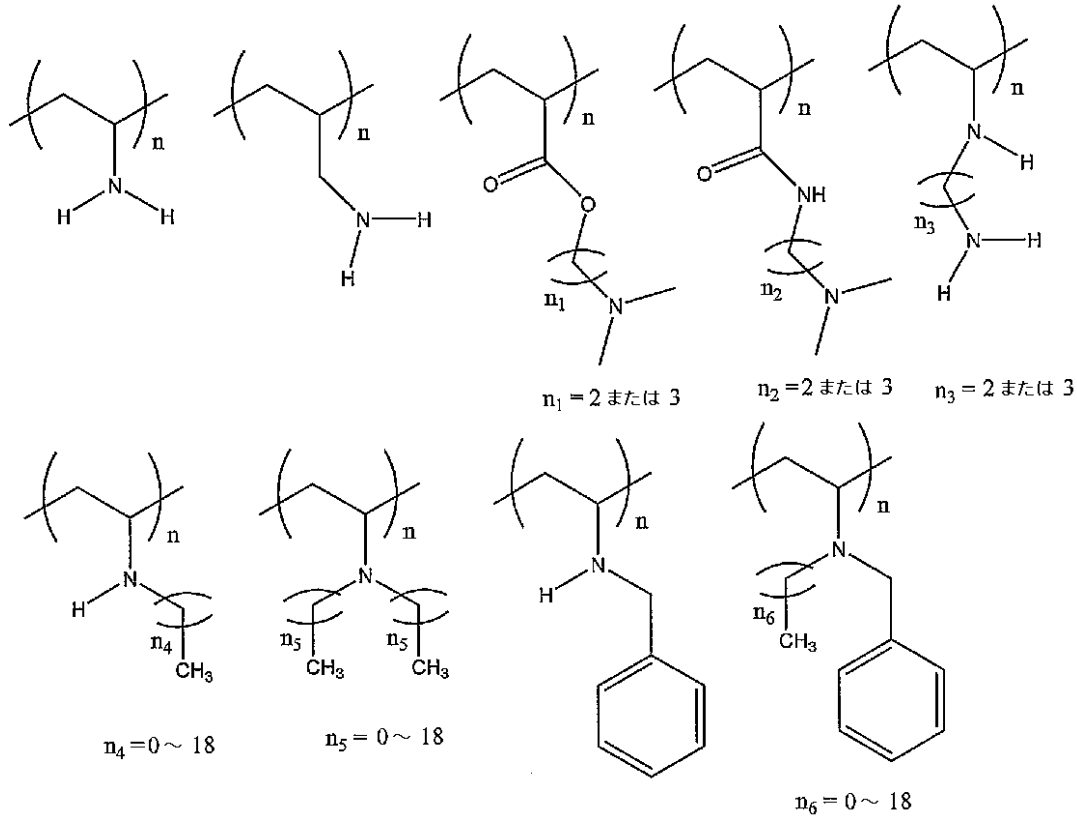
形態において、 R_1 又は R_2 が式 V I に相当する場合は、 m は 1 ~ 3 であり、そして m が 1 ~ 3 である場合には、 t は 1 である。

【 0 0 4 7 】

式 I の好ましい重合体は下記：

【 0 0 4 8 】

【 化 4 】



を包含する。

【 0 0 4 9 】

式 I の好ましい重合体の他の例はメチルに対して置換された別のアルキル基（例えばエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等）を有する前段落において示した構造の各々を包含する。式 I の他の好ましい重合体は下記：

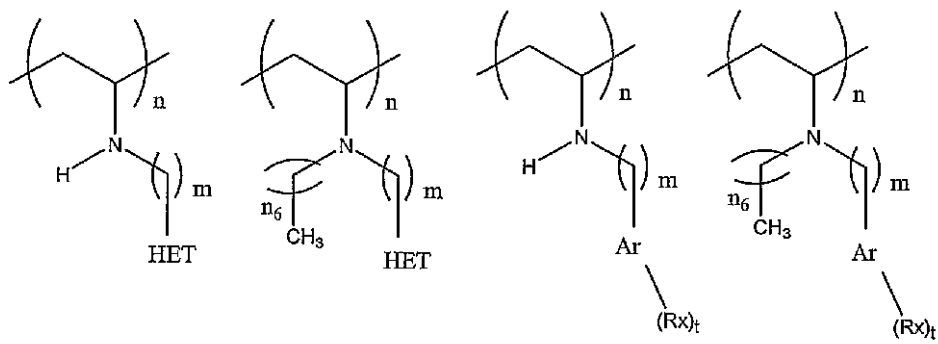
【 0 0 5 0 】

10

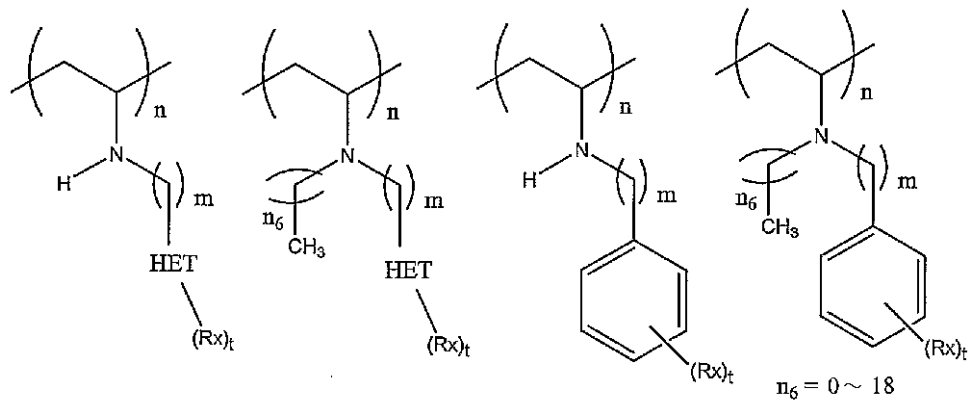
20

30

【化 5】



10



20

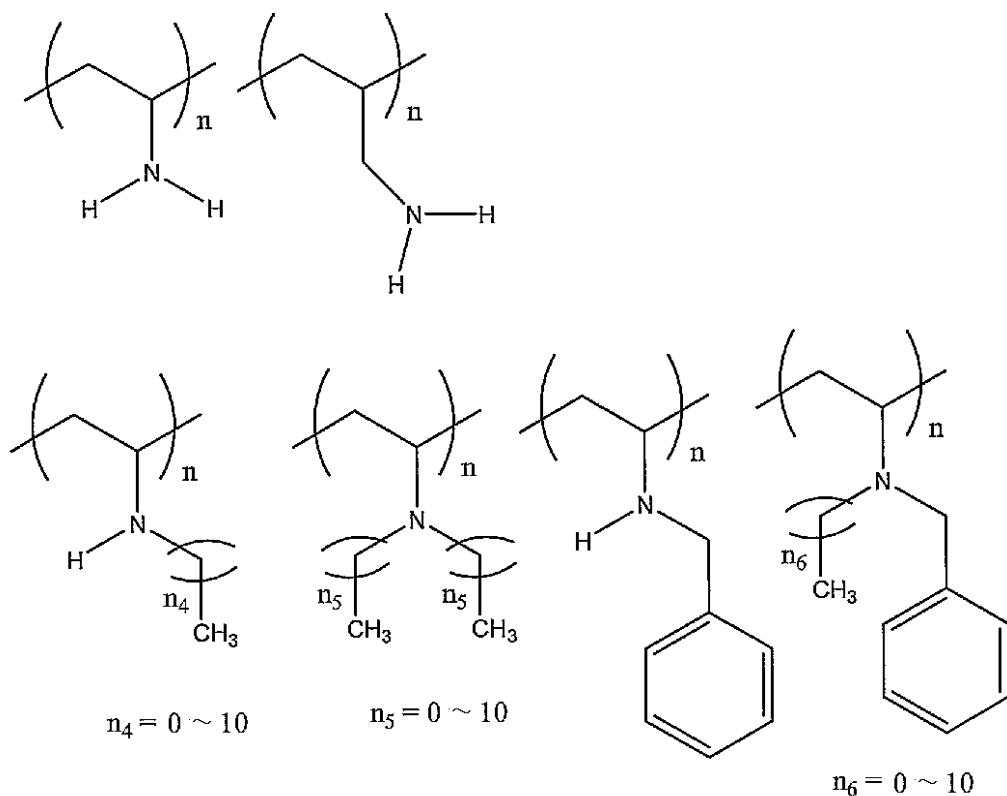
[式中、HETは複素環であり、Arはアリールであり、R_xは場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル又はアリールであり、mは0～10であり；そしてtは1～5である、いくつかの実施形態において、mは1～10である] を包含する。

【 0 0 5 1 】

式 I の更により好ましい重合体は下記：

【 0 0 5 2 】

【化 6】



10

20

を包含する。

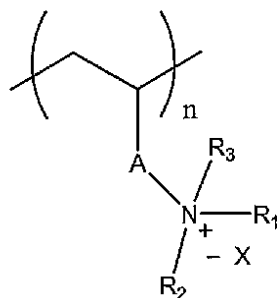
【0053】

第2の実施形態において、重合体は重合体又は、好ましくは架橋重合体として特徴付けることができ、各々の場合、ここで、重合体は下記式II：

【0054】

【化 7】

式 II



30

[式中、 n は少なくとも4であり； R_1 、 R_2 及び R_3 は独立して水素、アルキル、フェニル、アリール又は複素環又は部分 - C (= NH) - NH₂ から選択され； X は独立してヒドロキシド、ハライド、スルホネート、スルフェート、カルボキシレート及びホスフェートから選択され； A はリンカーであり、ここで A は非存在であるか、又はアルキル、アリール、複素環、カルボキシアルキル (- CO₂ - アルキル)、カルボキシアミドアルキル (- CON - アルキル) 又はアミノアルキルから選択される] で表されるもの、又はその共重合体である。1つの実施形態において、 R_1 、 R_2 及び R_3 は独立して水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、複素環部分及び架橋剤の残基から選択されるか、又は、 R_1 及び R_2 は一緒になってそれらが結合している窒素原子と組み合わせさせて複素環 (即ちビニル複素環) を形成する。例えば、この実施形態において、 R_1 、 R_2 及び R_3 は独立して水素、場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、(a l k) 複素環又は (a l k) アリールから選択してよく、ここで (a l k) 複素環部分は式

40

50

- (CH₂)_m - HET - (R_x)_t を有し、(alk) アリールは式 - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t を有し、ここで m は 0 ~ 10 であり、t は 0 ~ 5 であり、そして HET は複素環部分であり、Ar はアリール部分であり、そして R_x はヒドロカルビル又は置換されたヒドロカルビルである。R₁、R₂ 及び R₃ が - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t であり、そして複素環部分 HET が複素芳香族である場合、又は、R₁、R₂ 及び R₃ が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t である場合、m は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある。更に又 R₁、R₂ 及び R₃ が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t であり、そして m が 1 である場合は、t は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある。更に又、R₁、R₂ 及び R₃ が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t 又は - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t である場合、他は水素、低級アルキル (例えばメチル、エチル又はプロピル) 又は架橋剤の残基であることが好ましい場合がある。1つの実施形態において、R₁ 及び R₃ は場合により置換されたアルキルであり、そして R₂ は - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t 又は - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t であり、ここで m は 0 ~ 10 であり、t は 0 ~ 5 であり、HET は複素環部分であり、Ar はアリール部分であり、そして、R_x はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。別の実施形態においては、R₁、R₂ 及び R₃ は水素、場合により置換されたアルキル、- (CH₂)_m - HET - (R_x)_t 又は - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t であってよく、そして A はヒドロカルビレン (例えばメチレン又はエチレン)、置換されたヒドロカルビレン (例えば置換されたメチレン又はエチレン)、複素環、カルボキシアルキル (-CO₂-アルキル)、カルボキシアミドアルキル (-CON-アルキル) 又はアミノアルキルである。ヒドロカルビル (エン) 又は複素環の部分が置換されているこれらの実施形態の各々において、炭素原子は窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ又はハロゲン原子で置換され; 即ち、例えば、ヒドロカルビル (エン) 又は複素環の部分がハロゲン、複素環、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキノキシ又はアリールオキシで置換されてよい。式 I I の重合体のこれらの実施形態の各々において、n は好ましくは少なくとも 10、又は少なくとも 20、又は少なくとも 40 又は少なくとも 100、又は少なくとも 400、又は少なくとも 1000、又は少なくとも 4000、又は少なくとも 10,000 である。式 I I の重合体において、n は好ましくは 4 ~ 100000、そして好ましくは 10 ~ 100000 の範囲であることができる。

【0055】

式 I I の好ましい重合体は下記:

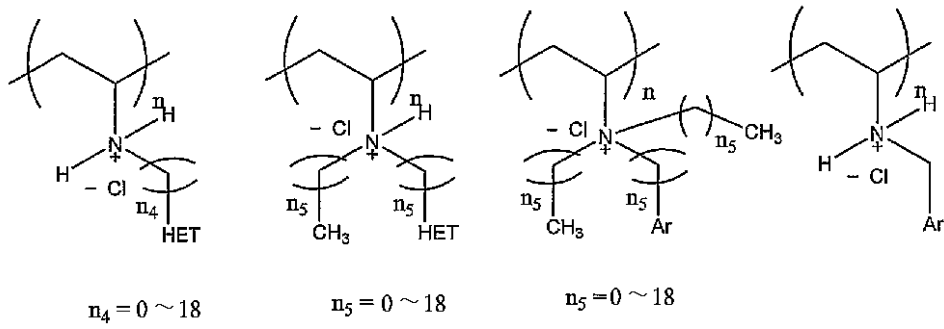
【0056】

10

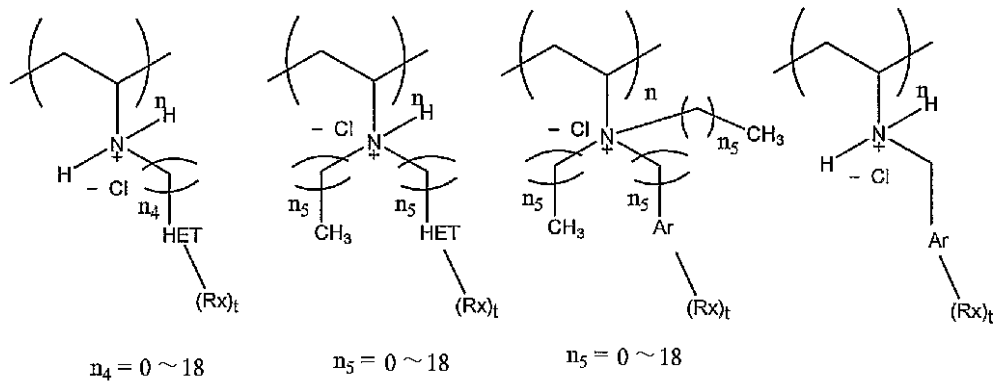
20

30

【化 8】



10



20

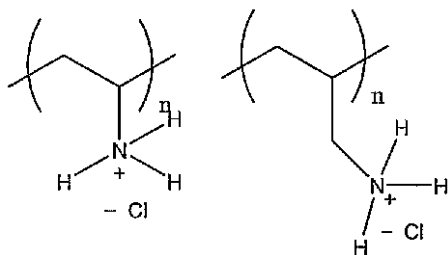
を包含する。

【 0 0 5 7 】

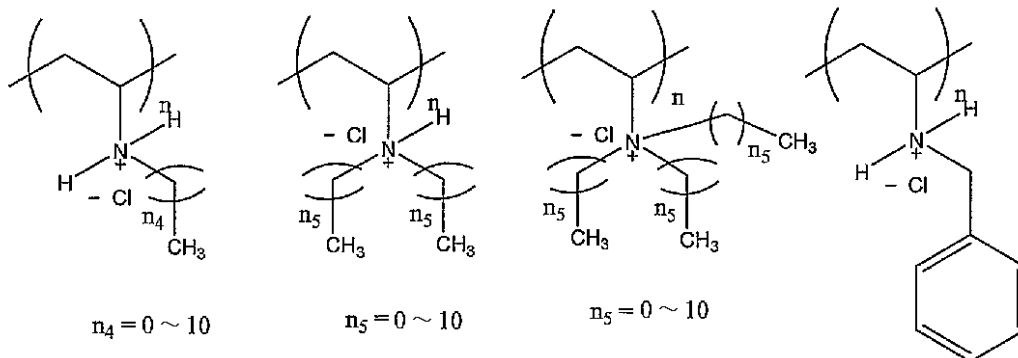
式 I I の更に好ましい重合体は下記：

【 0 0 5 8 】

【化 9】



30



40

を包含する。上記したポリビニルアミン重合体は例であり、限定的ではない。他の好ましいポリビニルアミン重合体は当業者の知る通りである。

50

【 0 0 5 9 】

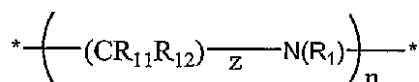
1つの実施形態において、シェルはアルキレンイミン単量体、例えばエチレンイミン又はプロピレンイミン単量体から誘導された反復単位を含有する重合体である。

【 0 0 6 0 】

ポリアルキレンイミンアミンシェル重合体は、1つの実施形態において、重合体又は、好ましくは架橋重合体として特徴付けることができ、各々の場合、ここで、重合体は下記式 I V :

【 0 0 6 1 】

【 化 1 0 】



式 IV

10

[式中、nは少なくとも2であり、R₁は水素、ヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、複素環部分及び架橋剤の残基から選択され、そしてR₁₁及びR₁₂は独立して水素、アルキル又はアリールである] で表されるもの、又はその共重合体である。1つの実施形態において、zは2~10であり；例えばzが2である場合は、反復単位はエチレンイミン反復単位であり、そしてzが3である場合は、反復単位はプロピレンイミン反復単位である。好ましい実施形態においては、R₁₁及びR₁₂は水素又はアルキル（例えばC₁-C₃アルキル）であり；1つの特に好ましい実施形態においては、R₁₁及びR₁₂は水素又はメチルであり、そしてzは2又は3である。これらの実施形態の各々において、R₁は水素、場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、(alk)複素環又は(alk)アリールから選択してよく、ここで(alk)複素環部分は式-(CH₂)_m-HET-(R_x)_tを有し、(alk)アリールは式-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tを有し、ここでmは0~10であり、tは0~5であり、そしてHETは複素環部分であり、Arはアリール部分であり、そしてR_xはヒドロカルビル又は置換されたヒドロカルビルである。R₁が-(CH₂)_m-HET-(R_x)_tであり、そして複素環部分HETが複素芳香族である場合、又は、R₁が-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tである場合、mは少なくとも1であることが好ましい場合がある。更に又R₁が-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tであり、そしてmが1である場合は、tは少なくとも1であることが好ましい場合がある。1つの実施形態において、R₁は-(CH₂)_m-HET-(R_x)_t又は-(CH₂)_m-Ar-(R_x)_tであり、ここでmは0~10であり、tは0~5であり、HETは複素環部分であり、Arはアリール部分であり、そして、R_xはヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。ヒドロカルビル(エン)又は複素環の部分が置換されているこれらの実施形態の各々において、炭素原子は窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ又はハロゲン原子で置換され；即ち、例えば、ヒドロカルビル(エン)又は複素環の部分がハロゲン、複素環、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキノキシ又はアリーロキシで置換されてよい。式 I V の重合体のこれらの実施形態の各々において、nは好ましくは少なくとも10、又は少なくとも20、又は少なくとも40又は少なくとも100、又は少なくとも400、又は少なくとも1000、又は少なくとも4000、又は少なくとも10,000である。式 I V の重合体において、nは好ましくは4~100000、そして好ましくは10~100000の範囲であることができる。

20

30

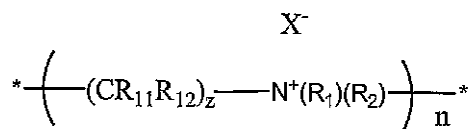
40

【 0 0 6 2 】

ポリアルキレンイミンアミンシェル重合体はまた、1つの実施形態において、第4級アンモニウム反復単位を含有する重合体又は、好ましくは架橋重合体として特徴付けることができ、各々の場合、ここで、重合体は下記式 V :

【 0 0 6 3 】

【化 1 1】



式 V

[式中、 n は少なくとも 2 であり、 R_{11} 及び R_{12} は独立してヒドロカルビル、置換されたヒドロカルビル、複素環部分及び架橋剤の残基から選択され、 R_{11} 及び R_{12} は独立して水素、アルキル又はアリールであり、そして X^- はアニオン（好ましくはヒドロキシド、ハライド、スルホネート、スルフェート、カルボキシレート及びホスフェートから独立して選択される）である] で表されるもの、又はその共重合体である。1つの実施形態において、 z は 2 ~ 10 であり；例えば z が 2 である場合は、反復単位はエチレンイミン反復単位であり、そして z が 3 である場合は、反復単位はプロピレンイミン反復単位である。好ましい実施形態においては、 R_{11} 及び R_{12} は水素又はアルキル（例えば C 1 - C 3 アルキル）であり；1つの特に好ましい実施形態においては、 R_{11} 及び R_{12} は水素又はメチルであり、そして z は 2 又は 3 である。これらの実施形態の各々において、 R_{11} 及び R_{12} は独立して場合により置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル、(alk) 複素環又は (alk) アリールから選択してよく、ここで (alk) 複素環部分は式 - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t を有し、(alk) アリールは式 - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t を有し、ここで m は 0 ~ 10 であり、 t は 0 ~ 5 であり、そして HET は複素環部分であり、Ar はアリール部分であり、そして R_x はヒドロカルビル又は置換されたヒドロカルビルである。 R_{11} 及び R_{12} が - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t であり、そして複素環部分 HET が複素芳香族である場合、又は、 R_{11} 及び R_{12} が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t である場合、 m は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある。更に又 R_{11} 及び R_{12} が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t であり、そして m が 1 である場合は、 t は少なくとも 1 であることが好ましい場合がある（例えば (alk) アリール部分がベンジル以外である）。更に又、 R_{11} 及び R_{12} が - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t 又は - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t である場合、他は水素、低級アルキル（例えばメチル、エチル又はプロピル）又は架橋剤の残基であることが好ましい場合がある。1つの実施形態において、 R_{11} はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルであり、そして R_{12} は - (CH₂)_m - HET - (R_x)_t 又は - (CH₂)_m - Ar - (R_x)_t であり、ここで m は 0 ~ 10 であり、 t は 0 ~ 5 であり、HET は複素環部分であり、Ar はアリール部分であり、そして、 R_x はヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。ヒドロカルビル（エン）又は複素環の部分が置換されているこれらの実施形態の各々において、炭素原子は窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ又はハロゲン原子で置換され；即ち、例えば、ヒドロカルビル（エン）又は複素環の部分がハロゲン、複素環、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキノキシ又はアリールオキシで置換されてよい。式 V の重合体のこれらの実施形態の各々において、 n は好ましくは少なくとも 10、又は少なくとも 20、又は少なくとも 40 又は少なくとも 100、又は少なくとも 400、又は少なくとも 1000、又は少なくとも 4000、又は少なくとも 10,000 である。式 V の重合体において、 n は好ましくは 4 ~ 100000、そして好ましくは 10 ~ 100000 の範囲であることができる。

【0064】

シェル重合体は、いくつかの好ましい実施形態においては、異なる単量体単位を有する重合体 2 種以上を含む共重合体を含み、その場合 (ii) 重合体の少なくとも 1 つは式 I で表される架橋又は非架橋の重合体であるか、又は、(iii) 重合体の少なくとも 1 つは式 II で表される架橋又は非架橋の重合体であるか、又は、(iii) 重合体の少なくとも 1 つは式 I で表される架橋又は非架橋の重合体であり、そして重合体の少なくとも 1 つは式 II で表される架橋又は非架橋の重合体である。

【0065】

10

20

30

40

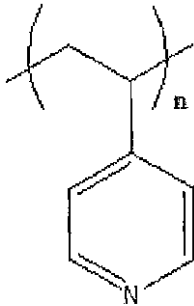
50

いくつかの実施形態においては、ポリビニルアミン重合体はビニル複素環アミン重合体、例えばビニルピリジン、ビニルイミダゾール、ビニルピラゾール、ビニルインドール、ビニルトリアゾール、ビニルテトラゾール並びにこれらのアルキル誘導体及びこれらの組み合わせよりなる群から選択される反復単位を有する重合体であることができる。例えば、ポリビニルアミンシエル重合体は例えば下記式 I I I A ~ I I I E :

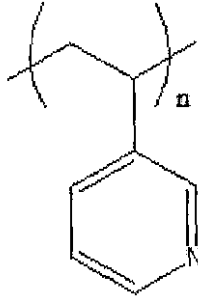
【 0 0 6 6 】

【 化 1 2 】

式 IIIA

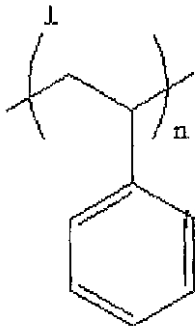


式 IIIB

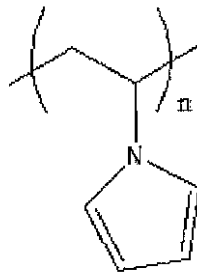


10

式 IIIC



式 IIID

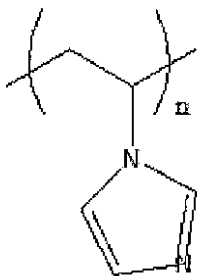


20

【 0 0 6 7 】

【 化 1 3 】

式 IIIE



30

40

[式中、各々の場合において、nは少なくとも4である] の1つ以上により表される重合体を包含するビニルピリジン、ビニルイミダゾール、ビニルインドールから選択される反復単位を有する重合体であることができる。式 I I I A ~ I I I E の化合物は場合により複素環上で例えばR基により追加的部分(式中に図示せず)1つ以上を含むように置換又は誘導体化されることができ、その場合、そのような部分は独立して水素、アルキル、フェニル、アリール又は複素環、ヒドロキシド、ハライド、スルホネート、スルフェート、カルボキシレート及びホスフェートから選択される。式 I I I A ~ I I I E の重合体において、nは好ましくは少なくとも10、又は少なくとも20、又は少なくとも40又は少なくとも100、又は少なくとも400、又は少なくとも1000、又は少なくとも40

50

00、又は少なくとも10000である。式Iの重合体において、nは好ましくは4～100000、そして好ましくは10～100000の範囲であることができる。

【0068】

いくつかの実施形態においては、ポリアミン重合体はポリベンジルアミン重合体を含むことができる。

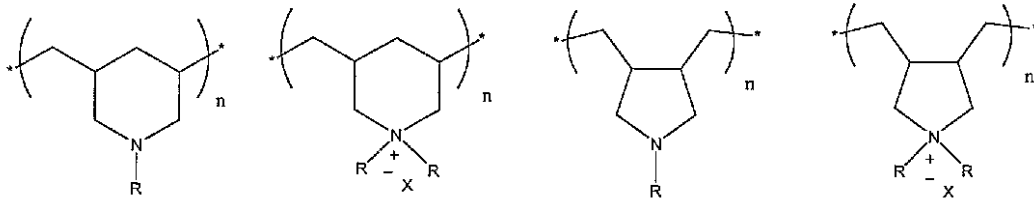
【0069】

いくつかの実施形態においては、ポリアミン重合体は環状重合体、例えばジアリルアミン単量体から形成されるものを含むことができる。好ましい重合体は下記：

【0070】

【化14】

10



[式中nは少なくとも4であり；Rは独立して水素、アルキル、フェニル、アリアル又は複素環から選択され；Xは独立してヒドロキッド、ハライド、スルホネート、スルフェート、カルボキシレート及びホスフェートから選択される]を包含する。nは好ましくは少なくとも10、又は少なくとも20、又は少なくとも40又は少なくとも100、又は少なくとも400、又は少なくとも1000、又は少なくとも4000、又は少なくとも10000である。

20

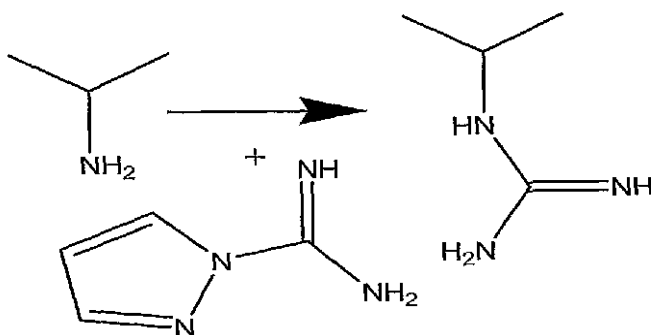
【0071】

いくつかの実施形態においては、アミン重合体はグアニリル化合物を含むことができる。いくつかの実施形態においては、例えば、ポリビニルアミン部分（例えば本明細書に開示する通り）は前駆体アミン部分を例えばピラゾールグアニジンで処理することにより生成されたグアニル化された対応物を有することができる。例えばこのような処理は下記の通り模式的に表される機序により進行する。

【0072】

【化15】

30



40

ポリビニル系（例えばポリビニルアミン）重合体は少なくとも（約）1000、好ましくは少なくとも（約）10000の重量平均分子量又は数平均分子量を有することができる。何れかのこのような実施形態において、ポリビニル重合体は（約）1000～（約）2000000、好ましくは（約）1000～（約）1000000又は（約）10000～（約）10000000、そして好ましくは（約）10000～5000000の重量平均分子量又は数平均分子量を有することができる。好ましくはポリビニル系（例えばポリビニルアミン）重合体は（概ね）1～10の範囲、好ましくは1～5、又は1～2の範囲の多分散性指数（PDI）を有することができる。

【0073】

50

シェル成分は、いくつかの実施形態においては、稠密に架橋したポリビニル重合体としてのポリビニル系（例えばポリビニルアミン）重合体を含むことができる。いくつかの実施形態においては、例えばポリビニル系（例えばポリビニルアミン）重合体は架橋剤とポリビニル重合体の、モル基準において、（約）2：1以上の架橋剤の重合体の架橋可能な官能基に対する比における、そして好ましくは（約）2：1～（約）10：1の範囲、（約）2.5：1～（約）6：1の範囲、又は（約）3：1～（約）5：1の範囲の比における、そして一部の場合においては（約）4：1の比における架橋反応の生成物であることができる。いくつかの実施形態においては、架橋シェル重合体は架橋部分及びアミン部分を、各々の場合架橋ポリビニル重合体における架橋部分のアミン部分に対するモル等量を基準に、（約）0.05：1以上、好ましくは（約）0.1：1以上の比、そして好ましくは（約）0.1：1～（約）1.5：1の範囲、より好ましくは（約）0.5：1～（約）1.25：1、又は（約）0.75：1～（約）1：1の範囲の比で含む架橋ポリビニルアミン重合体であることができる。

10

【0074】

シェル重合体は架橋剤と架橋できる。一般的に、架橋剤はシェル重合体の官能基と反応性の部分2つ以上を有する化合物であることができる。

【0075】

アミン官能基を有する反復単位を含むシェル重合体については、架橋剤は一般的にアミン反応性部分2つ以上を有する化合物であることができる。アミン反応性部分を有する適当な化合物は、例えば、限定しないが、エポキシド、アルキルハライド、ベンジルハライド、アシルハライド、活性化オレフィン、イソシアネート、イソチオシアネート、活性化エステル、酸無水物及びラクトン等から選択される化合物又は部分を包含できる。

20

【0076】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体（例えばポリビニル重合体、例えばポリビニルアミン重合体）は（約）500以下、好ましくは（約）300以下、又は（約）200以下、又は（約）100以下の分子量を有する小分子架橋剤と架橋させることができる。いくつかの実施形態においては、シェル重合体（例えばポリビニル重合体、例えばポリビニルアミン重合体）はアミン反応性部分を担持したオリゴマー又は重合体と架橋させることができる。

【0077】

好ましい実施形態においては、架橋剤はエポキシド、ハライド、活性化エステル、イソシアネート、無水物及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。適当な架橋剤はエピクロロヒドリン、アルキルジイソシアネート、アルキルジハライド又はジエステルを包含する。好ましくは、架橋剤は二官能性又は多官能性のエポキシド、ハライド、イソシアネート、無水物、エステル及びこれらの組み合わせであることができる。

30

【0078】

いくつかの実施形態においては、シェル成分のための架橋剤は疎水性架橋剤であることができる。例えば、架橋剤は、特に、N,N-ジグリシジルアニリン（N,N-DGA）又は2,2'-[(1-メチルエチリデン)ビス(4,1-フェニレンオキシメチレン)]ビス-オキシラン又は2,4-ジイソシアネート（TID）であることができる。

40

【0079】

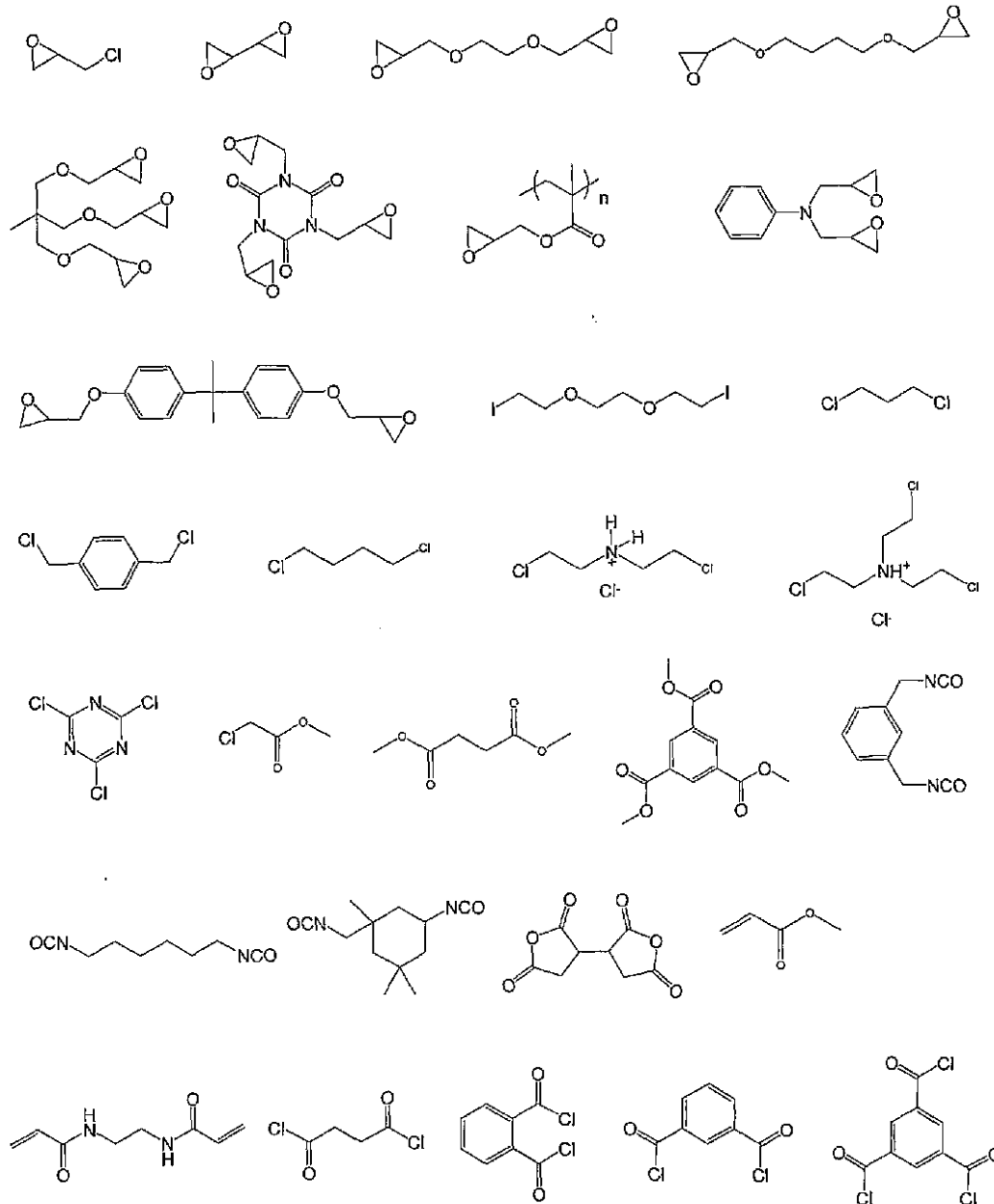
いくつかの実施形態においては、シェル成分のための架橋剤はエピクロロヒドリン（ECH）、1,2'-ビス-(2-ヨードエトキシ)エタン（BIEE）及びN,N-ジグリシジルアニリン（N,N-DGA）及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。

【0080】

いくつかの実施形態においては、架橋剤は以下の架橋剤（単独又は種々の順列及び組み合わせ）：

【0081】

【化 16】



10

20

30

の 1 つ以上から選択できる。

【0082】

架橋剤は例えば販売元、例えば Aldrich、Acros、TCI 又は Lancaster から販売されている。

【0083】

シェル成分はコア成分の表面上に存在する（例えば位置するか形成される）ことができる。シェル成分はコア成分に物理的又は化学的に結合（例えば物理的又は化学的に接着又は結着）することができる。いくつかの実施形態においては、例えば、シェル成分はイオン結合によりコア成分に接着させることができる。他の実施形態においては、例えば「シェル成分はコア成分に共有結合できる。非限定的な例として、シェル成分はエステル、アミド又はウレタン連結部を介してコア成分に共有結合できる。一部の状況においては、シェル重合体は物理的結合、化学結合又は両方の組み合わせを介してコアに結合する。前者の場合は、負荷電のコアと正荷電のシェルの間の静電的相互作用が使用中（例えば胃腸管内の通行の間）のコア-シェル組成を維持することができる。後者の場合は、化学反応がコア-シェル界面において発生することにより架橋シェル重合体とコア成分との間の共有

40

50

結合を形成できる。

【 0 0 8 4 】

シェル重合体（一般的に）、例えば親水性重合体、ポリビニル重合体（例えばポリビニルアミン）及び本明細書に記載した他の重合体は一般的に市販されている。例えばポリビニルアミン重合体は B A S F から販売されている（例えば商品名 L u p r a m i n ）。好ましいポリビニル形重合体は上記したものである。

【 0 0 8 5 】

第 4 級アンモニウム窒素である固体重合体中の窒素原子のパーセンテージを測定するための 1 つの方法は X 線光電子スペクトル分析（X P S ）を用いて試料を分析することである。X P S データは一般的に試験したコア - シェル粒子の組成を示すものであり、そして、アミン官能性の重合体シェル中の第 1 級、第 2、第 3 及び第 4 窒素原子を識別する。X P S は一般的には更に、3 つの有機性基に結合してプロトン化されている窒素原子を、4 つの有機性基に結合している窒素原子から区別することができる。第 4 級アンモニウムイオンを含有する種々の重合体系が 4 有機性基に結合している窒素の範囲を測定するための X P S の使用を明らかにしている（A d v . P o l y m e r S c i . 1 9 9 3 , 1 0 6 , 1 3 6 - 1 9 0 ; A d v . M a t e r . 2 0 0 0 , 1 2 (2 0) , 1 5 3 6 - 1 5 3 9 ; L a n g m u i r 2 0 0 0 , 1 6 (2 6) , 1 0 5 4 0 - 1 0 5 4 6 ; C h e m . M a t e r . 2 0 0 0 , 1 2 , 1 8 0 0 - 1 8 0 6 ）。

10

【 0 0 8 6 】

コア成分

20

コア成分は一般的に有機物質（例えば有機重合体）又は無機物質を含む。好ましくは、コア成分は 1 価カチオン（例えば無機 1 価カチオン、例えばカリウムイオン又はナトリウムイオン）と結合するための能力を含むことができる。

【 0 0 8 7 】

有機コア物質は好ましくは有機重合体、そして特に 1 価カチオン（例えば無機 1 価カチオン）、例えばカリウムイオン又はナトリウムイオンと結合するための能力を有する重合体を包含する。ポリアクリル酸重合体、ポリハロアクリル酸重合体、ポリスチレン重合体、ポリスルホン重合体及びポリスチレンスルホネート重合体が好ましいコア重合体である。

【 0 0 8 8 】

30

無機コア物質はセラミックス、多孔質及び中孔質の物質（例えばゼオライト）を包含できる。

【 0 0 8 9 】

特に好ましい実施形態においては、コア成分は、各々の例において場合により（そして一般的に好ましくは）架橋しているポリ - フルオロアクリル酸重合体、ポリ - ジフルオロマレイン酸重合体、ポリ - スルホン酸及びこれらの組み合わせから選択される重合体を含むことができる。いくつかの好ましい実施形態においては、コア成分重量 % は架橋剤と架橋している 2 - フルオロアクリル酸を含む。重合体コア成分に対する架橋剤はジビニルベンゼン、1, 7 - オクタジエン、1, 6 - ヘプタジエン、1, 8 - ノナジエン、1, 9 - デカジエン、1, 4 - ジビニルオキシブタン、1, 6 - ヘキサメチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、N, N' - ビス（ビニルスルホニルアセチル）エチレンジアミン、1, 3 - ビス（ビニルスルホニル）2 - プロパノール、ビニルスルホン、N, N' - メチレンビスアクリルアミドポリビニルエーテル、ポリアリルエーテル及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。いくつかの好ましい実施形態においては、架橋剤はジビニルベンゼン、1, 7 - オクタジエン、1, 4 - ジビニルオキシブタン及びこれらの組み合わせから選択される。いくつかの実施形態においては、コアはそのプロトン型、ナトリウム型、カリウム型、カルシウム型、アンモニウム型又はこれらの組み合わせにおいて存在できる。

40

【 0 0 9 0 】

コア重合体の好ましい単量体反復単位、例えば - フルオロアクリレート及びジフルオ

50

ロマレイン酸は種々の経路から製造できる。例えばGassenら、J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U. M. Uedaら、(1980)、Macromolecules 13(5): 1031-1036を参照できる。ジフルオロマレイン酸はフルオロ芳香族化合物(Bogachevら、Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83)又はフッ化フラン誘導体(米国特許第5, 112, 993号参照)の酸化に好適である。 - フルオロアクリレートの合成の好ましい様式はEP 4 152 14に記載されている。他の方法はホスホネート、カルボン酸、ホスフェート、スルフィネート、スルフェート及びスルホネート官能性の化合物からの逐次重合を含む。高密度ポリホスホネート、例えばRhodiaから販売されているBriquestが特に有用である。

10

【0091】

アルファ - フルオロアクリレートビーズを製造するための別のプロセスは直接懸濁重合である。典型的には、懸濁安定剤、例えばポリビニルアルコール又はポリアクリル酸を使用することによりプロセス中の粒子のコアレセンスを防止する。NaCl及び/又は水相の重合禁止剤、例えば亜硝酸ナトリウム(NaNO_2)の水相における添加がコアレセンス及び粒子の凝集を低減したことが観察されている。この目的のための1つの適当な塩は水相において溶解する塩を包含する。目的に適する他の禁止剤は水相で可溶であるか、又は界面活性である禁止剤を包含する。この実施形態において、水溶性の塩は(約)0.1 ~ (約)10、好ましくは(約)1 ~ (約)7.5、更に好ましくは(約)2.5 ~ (約)5に含まれる重量%において添加する。この実施形態において、重合禁止剤は(約)0 ppm ~ (約)500 ppm、好ましくは(約)10 ppm ~ (約)200 ppm、そして更に好ましくは(約)50 ~ (約)200 ppmに含まれる重量ppmにおいて添加する。この実施形態において、緩衝試薬、例えばリン酸塩緩衝物質も使用することにより反応pHを維持することができる。緩衝試薬は0 ~ 2%に含まれる重量%において添加する。アルファ - フルオロアクリレートエステル(例えばMeFA)懸濁重合の場合においては、フリーラジカル開始剤の性質は、粒子の安定性、ビーズの収量及び球形の形状の温存の点において懸濁液の品質に関与している。水不溶性フリーラジカル開始剤、例えばラウリルパーオキシドの使用は、ゲルの見かけ上の非存在をもたらし、そして高収率でビーズを生産する。0.1 g/Lより低値、好ましくは0.01 g/Lより低値の水溶性を有するフリーラジカル開始剤が最適な結果をもたらすことがわかっている。好ましい実施形態においては、ポリMeFAビーズは低水溶性フリーラジカル開始剤、NaClのような水相中の塩の存在、及び/又は、亜硝酸ナトリウムのような水性重合停止剤の存在及び緩衝液の組み合わせにより製造される。

20

30

【0092】

一般的に、コア成分は架橋コア重合体を含むことができる。コア重合体は多官能性架橋剤を用いて架橋できる。非限定的な例として、重合体コア成分のための架橋剤はジビニルベンゼン、1, 7 - オクタジエン、1, 6 - ヘプタジエン、1, 8 - ノナジエン、1, 9 - デカジエン、1, 4 - ジビニルオキシブタン、1, 6 - ヘキサメチレンビスアクリルアミド、エチレンビスアクリルアミド、N, N' - ビス(ビニルスルホニルアセチル)エチレンジアミン、1, 3 - ビス(ビニルスルホニル)2 - プロパノール、ビニルスルホン、N, N' - メチレンビスアクリルアミドポリビニルエーテル、ポリアリルエーテル及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。いくつかの好ましい実施形態においては、架橋剤はジビニルベンゼン、1, 7 - オクタジエン、1, 4 - ジビニルオキシブタン及びこれらの組み合わせよりなる群から選択できる。いくつかの実施形態においては、コアはそのプロトン型、ナトリウム型、カリウム型、カルシウム型、アンモニウム型又はこれらの組み合わせであることができる。

40

【0093】

他の好ましいコア重合体は後述する通りである。

結合能力

50

本発明のコア - シェル粒子はカリウムイオン及びナトリウムイオンのような 1 価カチオンに対して高い結合能力（及び後述する通り好ましくは更に高い（そして持続的な）選択性及び高い保持性）を有する。

【0094】

本発明のコア - シェル粒子はヒトのような哺乳類対象に投与されると、コア - シェル粒子は、平均でコア - シェル粒子 g m 当たりカリウム少なくとも（約）1 . 5 m m o l（又は 1 . 5 m E q）以上と効果的に結合してこれを除去するように、カリウム結合重合体（例えばカリウムと結合する能力を有する重合体）のようなカリウム結合コア有効量を有することができる。好ましくは、ヒトにおいて（他の目的哺乳類において）インビボで結合し、そしてヒト（又は他の哺乳類）から除去されるカリウムの結合能力又は量は、各々の場合コア - シェル粒子の g m 当たりの量として、g m 当たり（約）2 m m o l 以上、より好ましくは g m 当たり（約）3 m m o l 以上、更に好ましくは g m 当たり（約）4 m m o l 以上、又は g m 当たり（約）5 m m o l 以上、又は g m 当たり（約）6 m m o l 以上である。好ましい実施形態においては、ヒトにおいて（他の目的哺乳類において）インビボで結合するカリウムの平均の結合能力又は平均の量は、各々の場合コア - シェル粒子の g m 当たりの量として、g m 当たり（約）1 . 5 m m o l ~ g m 当たり（約）8 m m o l、好ましくは g m 当たり（約）2 m m o l ~ g m 当たり（約）6 m m o l の範囲であることができる。

10

【0095】

いくつかの実施形態においては、コア - シェル粒子は（約）5 . 5 より高値の p H においてコア - シェルコンポジット（例えばコア - シェル粒子）の（約）1 . 5 m m o l / g m を超えるカリウムの平均インビトロ結合能力又は結合カリウム量平均量を有する。他の好ましい実施形態においては、コア - シェル粒子は、少なくとも（約）2 . 0 m m o l / g m、好ましくは（約）2 . 0 m m o l / g m を超える、例えば好ましくは少なくとも（約）2 . 5 m m o l / g m、又は少なくとも（約）3 . 0 m m o l / g m、又は少なくとも（約）3 . 5 m m o l / g m、又は少なくとも（約）4 . 0 m m o l / g m、又は少なくとも（約）4 . 5 m m o l / g m、又は少なくとも（約）5 . 0 m m o l / g m の平均インビトロ結合能力又は結合カリウム量を有することができ、ここで各々の場合 m m o l / g m はコア - シェルコンポジット（例えばコア - シェル粒子）のグラム当たりを指し、そして各々の場合、胃腸管の生理学的状態を模倣するインビトロの試験において測定されている。好ましくは、インビトロ結合能力 / 結合カリウム量は各々後に定義し、詳細に説明する G I 試験 N o . I、G I 試験 N o . I I、G I 試験 N o . I I I 及びこれらの組み合わせから選択される試験から求めることができる。

20

30

【0096】

本発明のコア - シェル粒子は追加的に、又は代替として、ヒトのような哺乳類対象に投与されると、コア - シェル粒子は、平均でコア - シェル粒子 g m 当たりナトリウム少なくとも（約）1 . 5 m m o l（又は 1 . 5 m E q）以上と効果的に結合してこれを除去するように、ナトリウム結合重合体（例えばナトリウムと結合する能力を有する重合体）のようなナトリウム結合コア有効量を有することができる。好ましくは、ヒトにおいて（他の目的哺乳類において）インビボのナトリウム結合能力又は結合ナトリウム量は、各々の場合コア - シェル粒子の g m 当たりの量として、g m 当たり（約）2 m m o l 以上、より好ましくは g m 当たり（約）3 m m o l 以上、更に好ましくは g m 当たり（約）4 m m o l 以上、又は g m 当たり（約）5 m m o l 以上、又は g m 当たり（約）6 m m o l 以上である。好ましい実施形態においては、ヒトにおける（他の目的哺乳類における）平均インビボナトリウム結合能力又は結合ナトリウム量は、各々の場合コア - シェル粒子の g m 当たりの量として、g m 当たり（約）2 m m o l ~ g m 当たり（約）6 m m o l、好ましくは g m 当たり（約）3 m m o l ~ g m 当たり（約）6 m m o l の範囲である。

40

【0097】

いくつかの実施形態においては、コア - シェル粒子は（約）2 より高値の p H において、又は、いくつかの実施形態においては（約）5 . 5 より高値の p H において、コア - シ

50

エル粒子の(約)1.0 mmol/gmを超える、又は好ましくは(約)1.5 mmol/gmを超えるナトリウムに対する平均インビトロ結合能力又は結合ナトリウム量を有する。他の好ましい実施形態においては、コア-シェル粒子は、少なくとも(約)2.0 mmol/gm、好ましくは(約)2.0 mmol/gmを超える、例えば好ましくは少なくとも(約)2.5 mmol/gm、又は少なくとも(約)3.0 mmol/gm、又は少なくとも(約)3.5 mmol/gm、又は少なくとも(約)4.0 mmol/gm、又は少なくとも(約)4.5 mmol/gm、又は少なくとも(約)5.0 mmol/gmの平均インビトロ結合能力又は結合ナトリウム量を有することができ、ここで各々の場合mmol/gmはコア-シェルコンポジット(例えばコア-シェル粒子)のグラム当たりを指し、そして各々の場合、胃腸管の生理学的状態を模倣するインビトロの試験において測定されている。好ましくは、インビトロ結合能力又は結合ナトリウム量は各々後に定義し、詳細に説明するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせから選択される試験から求めることができる。

10

20

30

40

50

【0098】

典型的には、インビボ結合能力又は結合イオン量(例えば特定のイオンに対する特異的結合)はヒトのような哺乳類において測定する。ヒトにおけるインビボのカリウム又はナトリウムの結合能力を測定するための手法は当該分野で良く知られている。例えば、患者にカリウム結合又はナトリウム結合重合体を投与した後、糞便中のカリウム又はナトリウムの量を、重合体を投与していない対象の糞便中に存在するイオンの量と比較できる。重合体存在下において排出されたイオンの非存在下に対する増大分を用いることによりコア-シェル粒子のグラム当たりのインビボのカリウム又はナトリウムの結合を計算することができる。平均のインビボの結合は好ましくは健常ヒト対象のセットにおいて計算し、このセットは(約)5以上のヒト対象、好ましくは(約)10以上のヒト対象、より好ましくは(約)25以上のヒト対象、そして最も好ましくは(約)50以上のヒト対象、そして一部の場合には更に100を超えるヒト対象である。

【0099】

干渉2価イオン及び他の物質種の存在下のコア-シェル粒子へのカリウム又はナトリウムの結合もまたインビトロで測定できる。インビトロカリウム又はナトリウム結合は胃腸管、特に結腸の生理学的条件を模倣する条件において測定することが好ましい。一般的に、目的の特定の1価イオンに対するインビトロの結合能力/特異的結合は各々後に定義し、詳細に説明するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせから選択される試験から求めることができる。

【0100】

重合体コア-シェル粒子又は組成物のより高値の1価イオン結合は、後述するとおり、ナトリウム又はカリウムの治療上有益な量を除去するためのより低用量の組成物の投与を可能にする。

選択性/透過選択性

好都合には、本発明のコア-シェル粒子は2価カチオンより高度に1価カチオンに対して選択的である。このような選択性は好ましくは意味のある期間に渡り、例えば後述する通り、種々の状態及び/又は障害の治療のための本発明の組成物及び方法の有効な適用を可能にする期間に渡り持続する。

【0101】

請求項において特記していない理論に制約されないが、架橋ポリビニル(例えばポリビニルアミン)及びシェル重合体はマグネシウム及び/又はカリウムのような競合溶質がシェル通過してコア成分に進入することをモジュレートする。こりにシェル重合体は無機2価カチオンより高度に無機1価カチオンに対して透過選択性である。競合カチオンはカリウムイオン又はナトリウムイオンのような1価のイオンの場合と比較してシェルを通過する外部環境からの透過性がより低値である。このような競合カチオンの例は、限定しないが、 Mg^{++} 、 Ca^{++} 、及びプロトン化されたアミンを包含する。いくつかの実施形態においては、シェルは1価及び2価のカチオンの両方に対して透過性であるが、しかしな

がらコア・シェル粒子は、1価カチオンの結合に対する平衡優位性の結果としてよりはむしろ、透過率の差により、即ち透過の速度に影響する動態により、1価カチオンの結合に対して選択的であり続ける。

【0102】

1価イオン対2価イオンに対するシェル重合体の相対的透過性は、適当な環境代理インビトロ試験により測定した場合の1価イオン（例えばカリウムイオン）に対する透過性の2価イオン（例えば Mg^{++} 及び Ca^{++} ）に対する透過性の透過性比により特徴付けることができる。例えば胃腸代理試験において測定した場合、透過性比は（約）1：0.5～（約）1：0.0001（即ち（約）2：1～（約）10000：1）の範囲であることができ、そして好ましくは（約）1：0.2及び（約）1：0.01（即ち（約）5：1～（約）100：1）の範囲であることができる。透過性を測定するための方法に関しては後に更に詳述する。

10

【0103】

無機2価イオンより高度な無機1価イオンに対する架橋ポリビニル重合体、例えばポリビニルアミンの透過選択性は一般的に目的の環境に対して操作及び最適化（即ち調節）することができる。特にシェル成分は、コア・シェル粒子が適用されることになる環境に関して、1価カチオンに対する透過性と比較してより多価のカチオン（2価カチオン、例えばマグネシウムイオン及びカルシウムイオン）に対する透過性が低減されるように適合させることができる。一般的に、アルカリ土類のカチオンに対するシェル重合体の透過性は膜の平均孔径、電荷密度及び疎水性を変化させることにより改変できる。透過選択性（並びに後述する持続性）を調節するための方策に関しては、後に詳述する。

20

保持/持続性

好ましくは、コア・シェル粒子及びこのようなコア・シェル粒子を含む組成物（例えば本明細書に記載するカリウム結合重合体組成物及びナトリウム結合重合体組成物）は標的無機1価イオンに結合し、そして目的の環境内において意味のある時間、標的イオンを保持する。例えば、胃腸管においてカリウムイオン又はナトリウムイオンの結合が関与する用途においては、コア・シェル粒子はそれぞれカリウムイオン又はナトリウムイオンの相対的に高い濃度を有する胃腸管の領域においてカリウムイオン又はナトリウムイオンに結合することができる。そのように結合したカリウムイオン又はナトリウムイオンは好ましくはコア・シェル粒子に結合したまま残存し、そして治療上の利益を有するために十分な量において身体外に排出される。別の見方をすれば、コア・シェル粒子は所望の有利な作用を得る前に胃腸管のような目的の環境において結合した1価カチオンを有意に放出することは無い。本明細書に記載したコア・シェル粒子及び組成物はカリウムイオン又はナトリウムイオンのような結合した1価イオンの有意な量を保持することができる。「有意な量」という用語は本明細書においては、結合したカリウムの全量が保持されることを意味することを意図していない。治療及び/又は予防の利益が得られるように結合した1価イオンの少なくとも一部が保持されることが好ましい。保持されることができる結合1価イオンの好ましい量は初期結合量に対して、（約）5%～（約）100%の範囲であることができる。重合体組成物は結合1価イオン（約）25%を保持し、より好ましくは（約）50%であり、更に好ましくは（約）75%であり、そして最も好ましくは結合1価イオンの（約）100%の保持である。

30

40

【0104】

保持の時間は目的の環境においてコア・シェル粒子又は組成物が使用されることになる時間であることが一般的には好ましい。例えば、胃腸管におけるイオンの結合が関与する用途については、時間は治療上及び/又は予防上有利な作用の為に十分な時間である。胃腸管から1価イオンを結合除去するために組成物を使用する実施形態においては、保持時間は一般的に胃腸管における組成物の滞留時間、そして特に、結腸における平均の滞留時間であることができる。

【0105】

好都合には、本発明のコア・シェル粒子の選択性（例えば透過選択性）は有益な予防又

50

は有益な治療の作用のような有益な作用を有するために十分持続する。コア - シェル粒子の持続する選択性（例えば持続する透過選択性）は、特に、胃腸管における1価イオンとの結合のため、そして特にカリウムイオンとの結合のために好都合である。コア - シェル粒子の持続する選択性（例えば持続する透過選択性）はまた、胃腸管におけるナトリウムイオンとの結合のためにも好都合である。

【0106】

留意すべきは、胃腸管はかなりの多様なセットの環境を、特にカチオン濃度に関して含んでいる。カチオン濃度は食餌に応じて胃及び小腸においてかなり変動する。しかしながら、平均的食餌に基づいて推定することができる。例えばHunt, C. D. ら、“Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium and zinc: concentrations in common western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults, and seniors in the United States”, J Am Diet Assoc 101 (9): 1058 - 60 (2001)を参照できる。同様に、USDA National Nutrient Database for Standard References, Release 16 - 1も参照できる。一般的に、小腸においては（例えば回腸の末端において測定した場合）、ナトリウムイオン及びカリウムイオン濃度は血清中のこれらのイオンの濃度に近似している（生理学的に調節されている）が、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンは食餌及び分泌に依存しており、従ってより広範な範囲に渡って変動する。下部結腸（例えばS字結腸）におけるイオン濃度は一般的に知られている。例えばWong, O., A. Metcalfe - Gibson ら、(1965) “In Vivo Dialysis of Faeces as a Method of Stool Analysis. I. Technique and Results in Normal Subjects.” Clin Sci 28: 357 - 75を参照できる。更に又、Wrong, O. M. (1971) “Role of the human colon in Homeostasis.” Scientific Basis of Medicine: 192 - 215も参照できる。更に又、Salas - Coll, C. A., J. C. Kermode, et al. (1976) “Potassium transport across the distal colon in man.” Clin Sci Mol Med 51 (3): 287 - 96も参照できる。更に又、Agarwal, R., R. Afzalpurkar ら (1994) “Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine.” Gastroenterology 107 (2): 548 - 71も参照できる。

【0107】

表1は文献において報告されている通り胃腸管の種々の領域における種々の無機の1価又は2価のカチオンの典型的な濃度を示す。

【0108】

【化17】

表1	[Na ⁺]	[K ⁺]	[Mg ⁺⁺]	[Ca ⁺⁺]	pH
胃 *	~30 mM	~15 mM	~5 mM	~10 mM	2-6
回腸	~120 mM	~5 mM	~10-50 mM	~10-50 mM	7-7.5
S字結腸	~30 mM	~75 mM	~20-40 mM	~10-40 mM	6-7.5

* 値は食餌依存性；報告範囲は合衆国平均食餌に基づく。

【0109】

1価カチオン結合に関しては、例えば：水素イオンは胃内に豊富（例えば胃酸）であり

；ナトリウムイオンは回腸及び結腸の前方領域（例えば上行結腸）において特に豊富であるが、結腸の後方領域（例えば下行結腸及びS字結腸）においては減少し（例えばRoss, E. J. 5、"Observations on cation exchange resins in the small and large intestines." Clin Sci (Lond) 13 (4): 555 - 66 (1954) 参照；更に又Spencer, A. G. 5、"Cation exchange in the gastrointestinal tract." Br Med J 4862: 603 - 6 (1954) 参照）；そしてカリウムイオンは結腸の後方領域（例えば下行結腸及びS字結腸）において得に豊富になる（例えばWong, O. A. 5、"In Vivo Dialysis of Faeces as a Method of Stool Analysis. I. Technique and Results in Normal Subjects." Clin Sci 28: 357 - 75 (1965) を参照でき；更に又、Wong, O. M. "Role of the human colon in Homeostasis." Scientific Basis of Medicine: 192 - 215 (1971) も参照でき；更に又、Salas - Coll, C. A. 5、"Potassium transport across the distal colon in man." Clin Sci Mol Med 51 (3): 287 - 96 (1976) も参照でき；そして更に又、Agarwal, R., R. 5、"Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine." Gastroenterology 107 (2): 548 - 71 参照 (1994) も参照できる）。

【0110】

2価カチオン、例えば Mg^{++} 及び Ca^{++} は一般的に小腸及び結腸に渡って豊富である（Shiga, A. T. 5、"Correlations among pH and MG, Ca, P, Na, K, Cl - and HCO_3^- contents of digesta in the gastro-intestinal tract of rats." Nippon Juigaku Zasshi 49 (6): 973 - 9 (1987) 参照；更に又、McCarthy, J. 5 "Divalent Cation Metabolism: Calcium", Atlas of Diseases of the Kidney, Vol. 1. R. W. Schrier 編, Blackwell Sciences, Philadelphia (1999) 参照；更に又、McCarthy, J. 5 "Divalent Cation Metabolism: Magnesium", Atlas of Diseases of the Kidney, Vol. 1. R. W. Schrier 編, Blackwell Sciences, Philadelphia (1999) 参照）。

【0111】

持続的選択性 - カリウム

明らかに、本発明の組成物（例えば医薬組成物）及びコア - シェル粒子はマグネシウム及び/又はカルシウムのような競合無機2価イオンより高度にカリウムイオンに選択的に結合し、そしてその選択性は持続的である。2価イオン（例えばマグネシウムイオン、カルシウムイオン）1つ以上より高度なカリウムイオンへの本発明の組成物（及びコア - シェル粒子）の持続的選択性は無機2価イオン（特にマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオン）の結合の範囲を効果的に低減（例えば実質的に最小限化、遅延又は排除）し、そしてそのように低減した範囲の結合を目的の用途の為に意味のある時間に渡って維持することにより実感できる。例えば、胃腸管におけるカリウムイオン結合が関与する用途においては、そのような2価イオンにより占有されている結合能力（例えばカチオン交換樹脂上）の一部を、マグネシウムイオン及び軽いイオンのような2価イオンが豊富である小腸及び結腸を組成物が通行するために必要な時間に渡り、好ましくは最小限化（又は排除）する。留意すべきは、2価カチオンは1価カチオンと比較してカチオン交換樹脂により

(例えばコア重合体としてカチオン交換樹脂を含むコア成分により)優先的に結合され;そしてそのため、1価イオン結合に関する干渉体としての2価イオンの意味は大きく、そして2価イオンと1価イオンの相対濃度に直接相関しない。好ましい実施形態においては、2価イオンより高度なこのような持続的選択性は例えば、シェルが無機2価イオン、例えばマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンより高度にカリウムに対して持続的な透過選択性を有するカリウム結合コア上の透過選択性シェルを使用することにより実感することができる。

【0112】

同じく明らかに、胃腸管におけるコア-シェル粒子及び組成物に関する用途において、本発明のコア-シェル粒子及び組成物はコア-シェル粒子から比較的迅速に1価イオンを交換する能力に基づいて、胃腸管からカリウムを優先的に(更には潜在的に競合性のナトリウムイオンより高度に)除去するために効果的である。特に、コア-シェル粒子及び組成物は、胃腸環境の種々の領域におけるカリウム及びナトリウムの相対的濃度、並びに、カリウムイオン濃度がナトリウムイオン濃度を超過している胃腸環境の領域において、ナトリウムイオンより高度にカリウムイオンを優先的にカチオン交換樹脂に負荷可能とする速度におけるカリウムイオンに結合する能力に基づけば、カリウムイオンとの結合の為に効果的であることができる。特に、本発明のコア-シェル粒子及び組成物は、下部結腸(例えば遠位結腸)内において、好ましくは下部結腸内に組成物が存在している時間内に、競合ナトリウムイオンより高度に優先的にカリウムイオンと結合するために効果的である。胃腸管においては、ナトリウムイオンは小腸(例えば回腸)においてカリウムイオンと比較して相対的に高濃度で存在しているが;ただし、胃腸管を更に下降して組成物が通行するに従って関係は反転し、下部結腸(例えば遠位結腸)においてはナトリウムイオンと比較して相対的に高濃度でカリウムイオンが存在する。従って、1価カチオン交換樹脂は、カリウムに対する交換動態が下部結腸(例えば遠位回腸)を経由する通過の時間内に意味のあるカリウム結合を可能にするために十分高速であれば胃腸管においてナトリウムより高度にカリウムと優先的に結合することができる。

【0113】

従って、本発明の組成物(及びコア-シェル粒子)はカリウム結合剤として、そして特に哺乳類の胃腸管において好ましく適用される。

【0114】

好ましい実施形態においては、本発明の組成物(及びコア-シェル粒子)はナトリウムイオンよりもカリウムイオンのより大量と結合(下部結腸の通行時間を表すカリウム結合時間内において)し、そして又、1つ以上の2価イオン、例えばマグネシウムイオン、カルシウムイオンより高度にカリウムイオンに対して持続的選択性を有する(胃腸管又は該当するその部分を経由する(例えば小腸及び結腸を経由する)通行時間を表す2価イオン結合時間より高度に)。例えば、1つの実施形態において、組成物はコア成分及びシェル成分を含むコア-シェル粒子を含むことができる。コア成分はカリウムイオンと結合する能力を有する重合体であることができる。シェル成分はマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンより高度にカリウムイオンに対する持続的透過選択性重合体であることができる。組成物(及びコア-シェル粒子)は更に、(i)比較的短いカリウム結合時間(例えば一般的に(約)10時間未満)内にカリウムイオン有効量と結合すること、並びに、(ii)2価カチオン(例えばマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオン)の結合を遅延させること、ここでそのような遅延した結合は比較的長いマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間(例えば一般的に(約)12時間を超える)に渡って維持されること、を特徴としている。

【0115】

一般的に、コア成分がカチオン交換樹脂であるコア重合体を含む本発明の実施形態に関しては、目的の特定のイオンに対するコン結合時間(例えばカリウムイオンの場合はカリウム結合時間)は、カチオン交換のための時間スケール(例えばカチオン交換時間)、特に例えば、1価カチオン交換のための時間スケール(1価イオン結合時間に関して)、又

は例えば、2価カチオン交換のための時間スケール(2価イオン結合時間に関して)を反映するものとして当業者は理解することができる。更に又、そのような実施形態に関する場合の1価又は2価のイオンの「結合」に言及する場合は、環境におけるカチオン濃度の変化に应答して、そして一般的には確立され理解されている平衡獲得(又は再獲得)のためのドライビングフォースの範囲内で、特定のカチオンが自由に交換できる時間に渡るカチオンとカチオン交換媒体との間の多くの相互作用を意味し、これらを包含するものとして当業者により理解されることができる。理論に制約されないが、コア-シェル粒子のカチオン交換媒体内のカチオンの総数は実質的に一定であり;カチオンは経時的に動的にカチオン交換媒体を出入できる。カチオン交換媒体内部では、カチオンは粒子内で自由に拡散してよく、及び/又は、ある時間、固定された電荷の基と会合してよい。

10

【0116】

一般的に、本発明の組成物の持続的選択性に関しては、(約)6時間未満のカリウム結合時間、好ましくは(約)5時間未満、又は(約)4時間未満、又は(約)3時間未満、又は(約)2時間未満、又は(約)1時間未満、以内においてカリウムイオンの有効量を好ましくは本発明の組成物に結合させる。一般的に、無機2価イオン(特にマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオン)より高度なカリウムイオンに対する組成物の持続的選択性は、(約)18時間を超える、好ましくは(約)24時間を超える、より好ましくは(約)30時間を超える、そしていくつかの実施形態においては(約)36時間を超える、(約)40時間を超える、(約)42時間を超える、(約)48時間を超える、又は、(約)72時間を超えるマグネシウム結合時間より高度に、及び/又は、カルシウム結合時間より高度に維持される。マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間とのカリウム結合時間(好ましくは低値)の種々の組み合わせが意図される。例えば、カリウム結合時間は(約)6時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は(約)18時間を超えることが一般的に好ましい。いくつかの実施形態においては、カリウム結合時間は(約)4時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は(約)24時間を超える。いくつかの実施形態においては、カリウム結合時間は(約)2時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は(約)30時間、又は36時間、又は42時間、又は48時間、又は72時間を超える。いくつかの実施形態においては、カリウム結合時間は(約)1時間未満であり、そしてマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は(約)30時間、又は36時間、又は42時間、又は48時間、又は72時間を超える。他の実施形態は後により詳細に説明する。

20

30

【0117】

マグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンのような2価のイオンより高度なカリウムイオンに対する持続的選択性、並びに、ナトリウムイオンより高度なカリウムイオンに対する効果的に優先的な結合の組み合わせは以下の通り、より詳細に特徴付けることができる。

【0118】

1つの第1の方策において、例えば、持続的選択性及び優先的結合は、特定の結合プロフィール、すなわち経時的なカリウムイオンの結合の範囲及び経時的なマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンの結合の範囲(低減、遅延又は排除)により定義されるものに基づいて、特徴付けることができる。好ましくは、例えば、組成物(又はコア-シェル粒子)は、各々の場合(約)6時間未満のカリウム結合時間以内に達成される少なくとも(約)1.5 mmol/gm、好ましくは少なくとも(約)2.0 mmol/gm、又は2.5 mmol/gm、又は3.0 mmol/gm、又は3.5 mmol/gm、又は4.0 mmol/gm、又は4.5 mmol/gm、又は5.0 mmol/gm、のカリウムイオンの特異的結合を有することができ、そして種々の組み合わせにおいて、組成物は、各々の場合(約)18時間を超えるマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間に渡って維持される5.0 mmol/gm以下、又は4.0 mmol/gm以下、又は3.0 mmol/gm以下、好ましくは2.0 mmol/gm以下、より好ましくは(

40

50

約) 1.5 mmol / g以下、そして最も好ましくは(約) 1.0 mmol / g以下、又は(約) 0.75 mmol / g以下、又は(約) 0.5 mmol / g以下のマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンの特異的結合を有することができる。特異的結合はインビボで測定するか、又は、プロトコルが胃腸管、特に下部の腸及び/又は結腸に典型的な無機イオン濃度を模倣又は代理するような試験プロトコル1つ以上を用いてインビトロで測定することができる。好ましくは、特異的結合は各々後に説明し定義するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせから選択されるインビトロ試験を用いて測定できる。カリウム結合時間は好ましくは(約) 4時間未満、又は(約) 2時間未満、又は(約) 1時間未満であり、そして種々の組み合わせにおいて考慮した場合、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約) 24時間を超える、又は(約) 30時間を超える、又は(約) 36時間を超える、又は(約) 42時間を超える、又は(約) 48時間を超える、又は72時間を超える。例えば、いくつかの特定の好ましい実施形態においては、カリウム結合時間は好ましくは(約) 2時間未満であり、そして、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約) 36時間を超える。特に好ましい実施形態においては、カリウム結合時間は好ましくは(約) 1時間未満であり、そして、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約) 42時間を超える。

10

【0119】

別の第2の方策においては、例えば、本発明の組成物(又はコア-シェル粒子)の持続的選択性及び優先的結合は、相対的な結合プロファイル、即ち経時的に測定された総結合無機カチオンと比較した場合のカリウムイオンの相対的結合により定義される、そして更に、経時的な総結合無機カチオンと比較した場合のマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンの相対的な(低減、遅延又は排除された)結合により定義されるものに基づいて特徴付けることができる。好ましくは、例えば組成物(又はコア-シェル粒子)は、各々の場合(約) 6時間未満のカリウム結合時間内に達成される総結合カチオンの少なくとも(約) 20モル%、好ましくは総結合カチオンの少なくとも(約) 30モル%、より好ましくは総結合カチオンの少なくとも(約) 40モル%、そして更に好ましくは総結合カチオンの少なくとも(約) 45モル%、又は総結合カチオンの少なくとも(約) 50モル%、又は総結合カチオンの少なくとも(約) 55モル%、又は総結合カチオンの少なくとも(約) 60モル%、又は総結合カチオンの少なくとも(約) 65モル%、又は総結合カチオンの少なくとも(約) 70モル%、のカリウムイオンの相対的結合を有することができ、そして種々の組み合わせにおいて、組成物は、各々の場合(約) 18時間を超えるマグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間に渡って維持される総結合カチオンの(約) 80モル%以下、好ましくは総結合カチオンの(約) 70モル%以下、より好ましくは総結合カチオンの(約) 60モル%以下、そして更に好ましくは総結合カチオンの(約) 40モル%以下、より更に好ましくは総結合カチオンの(約) 35モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 30モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 25モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 20モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 15モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 10モル%以下、又は総結合カチオンの(約) 5モル%以下、のマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンの相対的結合を有することができる。相対的結合はインビボで測定するか、又は、プロトコルが胃腸管、特に下部の腸及び/又は結腸に典型的な無機イオン濃度を模倣又は代理するような試験プロトコル1つ以上を用いてインビトロで測定することができる。好ましくは、相対的結合は各々後に説明し定義するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせから選択されるインビトロ試験を用いて測定できる。カリウム結合時間は好ましくは(約) 4時間未満、又は(約) 2時間未満、又は(約) 1時間未満であり、そして種々の組み合わせにおいて考慮した場合、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約) 24時間を超える、又は(約) 30時間を超える、又は(約) 36時間を超える、又は(約) 42時間を超える、又は(約) 48時間を超える、又は(約) 72時間を超える。例えば、いくつかの特定の好ましい実施形態においては、カリウ

20

30

40

50

ム結合時間は好ましくは(約)2時間未満であり、そして、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約)36時間を超える。特に好ましい実施形態においては、カリウム結合時間は好ましくは(約)1時間未満であり、そして、マグネシウム結合時間及び/又はカルシウム結合時間は好ましくは(約)42時間を超える。

【0120】

第3の方策においては、例えば、本発明の組成物(又はコア-シェル粒子)の持続的選択性及び優先的結合は、イオン結合の平衡値に対して相対的な透過選択性に基づいて特徴付けられる。即ち、本発明のコア-シェル粒子がある時間平衡化される場合は、組成物(又はコア-シェル粒子)は最終的にはコア単独の場合と同様にカチオンに結合してよい。従って、1つの実施形態において、シェル成分は環境中(例えば結腸中)の平均滞留時間に高水準の結合(ただし恐らくは非平衡水準の結合)をカリウムイオンが達成可能であるために十分高いカリウムイオンの透過率を有するが、シェル成分は競合無機カチオン(例えば Mg^{2+} 及び/又は Ca^{2+})に関してはより低値である透過率を有しており、これにより、競合する2価カチオンは平均滞留時間にその平衡結合水準に達するか意味のある域にまで接近することはなくなる。このような実施形態において、透過選択性の時間的持続性の尺度を定義することができる。特にそのような時間持続性は結腸の電解質のプロファイルを反映している条件において平衡における結合の程度の(約)20%~(約)80%に到達するために必要な時間(即ち $t_{20} \sim t_{80}$)であることができる。好ましくは、組成物(又はコア-シェル粒子)は、(約)6時間以下、好ましくは(約)5時間以下、又は(約)4時間以下、又は(約)2時間以下、又は(約)1時間以下の平衡結合の(約)20%又は50%又は80%に到達するために必要な時間、 t_{20} 、 t_{50} 又は t_{80} として定義されるカリウムイオン(及び一般的に1価カチオン)に関する時間持続性を有し、そして種々の組み合わせにおいて、組成物はそれぞれ(約)18時間を超える、好ましくは(約)24時間を超える、又は(約)30時間を超える、又は(約)36時間を超える、又は(約)40時間を超える、又は(約)42時間を超える、又は(約)48時間を超える、又は(約)72時間を超える平衡結合の(約)20%又は50%又は80%に到達するために必要な時間、 t_{20} 、 t_{50} 又は t_{80} として定義されるマグネシウムイオン及び/又はカルシウムイオンに関する時間持続性を有することができる。この方策において、結合の範囲及び平衡結合はインビボで測定するか、又は、プロトコルが胃腸管、特に下部の腸及び/又は結腸に典型的な無機イオン濃度を模倣又は代理するような試験プロトコル1つ以上を用いてインビトロで測定することができる。好ましくは、結合の範囲及び平衡結合は各々後に説明し定義するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせから選択されるインビトロ試験を用いて測定できる。平衡値を求める場合に適用される場合、そのような試験は長期間に渡って、好ましくは少なくとも(i)上澄みにおけるイオン濃度の更なる変化が連続24時間に渡って検出できなくなった時間、又は(ii)2週間の早期となるまで、延長して実施する。

【0121】

持続的選択性-ナトリウム

更に又、本発明の組成物又はコア-シェル粒子(例えば医薬組成物)はマグネシウム及び/又はカリウムのような競合無機2価イオンより高度にナトリウムイオンに選択的に結合できる。一般的に、各々の場合2価イオンより高度である一般的にはナトリウムイオン選択性、そしてナトリウムイオンに対する持続的選択性は、カリウムイオンに関する選択性及び持続性に関連して上記した通り、同様の態様に基づき、これにより特徴付けることができる。

【0122】

胃腸管におけるナトリウムの結合のためのコア-シェル粒子及び組成物の一部の適用においては、本発明のコア-シェル粒子及び組成物は、特に、ナトリウムがとりわけ豊富であり、そして典型的にはカリウムイオンより実質的に高い濃度にある小腸において、競合するカリウムイオンより高度にナトリウムイオンに優先的に結合する。このような用途において、本発明のコア-シェル粒子及び組成物はコアコア成分及びシェル成分を含むこと

ができる。コア成分はナトリウムイオンと結合するための能力を有する重合体であることができる。シェル成分はマグネシウムイオン及び／又はカルシウムイオンより高度に持続的に透過選択性である重合体であることができる（マグネシウムイオン及び／又はカルシウムイオンに対する透過性よりも高値であるナトリウムイオンに対する透過性を有する）。組成物（及びコア・シェル粒子）は更に、種々の組み合わせにおいて以下のもの、即ち（i）小腸を経由する通行時間を代理する比較的短いナトリウム結合時間（一般的に（約）12時間未満）内においてナトリウムイオン有効量と結合するための能力を有する；（ii）2価イオン（例えばマグネシウムイオン及び／又はカルシウムイオン）の結合を遅延させる（又は排除する）ための持続的選択性を有し、そのような遅延（又は排除）された結合が小腸及び結腸を経由する通行時間を代理する比較的長いマグネシウム結合時間及び／又はカルシウム結合時間に渡って維持される（例えば一般的に（約）12時間を超える）；及び（iii）シェル重合体が胃腸管の環境（例えばpHが典型的には約pH7.5から約pH5.5に低下する小腸から結腸に組成物が移動する場合の（概ねの）pH；又は胃から小腸に組成物が移動する場合の（概ねの）pH又は小腸入口から小腸末端（末端回腸）までのpHの上昇）により効果的に調節される競合無機1価イオン（例えばカリウム）に対して、好ましくは更に競合2価イオン（例えばマグネシウムイオン及び／又はカルシウムイオン）に対しても透過性を有し、これによりナトリウム結合コアと環境との間の更なるイオン交換（例えばシェル成分を経由する輸送）が、ナトリウム濃度が小腸における高値から今後は低下するようなGI管の領域において、そしてそれ以降において、実質的に低減又は排除されることになること；の1つ以上により特徴付けることができる。

10

20

【0123】

シェル成分の透過性を調節することに関する更なる詳細及び説明は、以下の関連出願、即ち2004年3月30日出願の米国特許出願第11/814,749号の継続出願である2004年3月30日出願の米国特許出願第11/095,918号に記載されている。

【0124】

頑健性

本発明のコア・シェル粒子は好ましくは意図する用途の環境において存続可能であるために十分頑健である。1つの用途において、例えばコア・シェル粒子はコア・シェル粒子の実質的な崩壊を伴うことなく胃腸系（又はそれを代理するインビトロの試験）を経由して通過するために十分頑健である。好ましい実施形態においてはコア・シェル組成物のシェル成分は本質的には胃腸管を経由する滞留及び通過の時間、胃腸管の生理学的条件（又はそのインビトロの代理又は模倣）の下において頑健である（例えば崩壊、破裂及び／又は層剥離しない）。例えばコア・シェル粒子及びコア・シェル粒子のシェル成分は、各々の場合（約）37の温度において攪拌下、（i）（約）6時間に渡り（約）3のpHを有する水溶液、（ii）（約）10時間に渡り（約）8のpHを有する水溶液、（iii）（約）20時間に渡りpH（約）6を有する水溶液、及び、これらの組み合わせ、よりなる群から選択されるインビトロの条件下で本質的に崩壊しない。

30

【0125】

いくつかの実施形態においては、コア・シェル粒子は崩壊しないことの外に他の特徴、例えば物理的特性及び／又は性能特性に関して頑健であることができる。物理的特性は粒径、粒径分布、及び／又は、表面特性、例えば顕微鏡、例えば電子顕微鏡及び／又は共焦点顕微鏡を用いて目視により評価されるものを包含する。性能特性は特異的結合能力、選択性（例えば透過選択性）及び持続性を包含する。例えば頑健性に関してコア・シェル粒子を調節する目的のための、その測定に関連して使用できる一部の好ましいインビトロの試験は、各々後に詳述するGI試験No. I、GI試験No. II、GI試験No. III及びこれらの組み合わせを包含する。

40

【0126】

いくつかの実施形態においては、シェル成分は頑健性に関連した他の特性も付与するこ

50

とができ、例えばコア重合体の膨潤に関連した、及び／又は、製剤に関連した（例えば錠剤製剤中に遭遇する圧縮）機械的力又は圧迫に耐えるために十分抵抗性であることが挙げられる。

【0127】

本発明の実施形態において、シェル成分は胃腸管のような外部環境からコア成分を保護することができる。例えばシェル成分はコア成分の（例えばコア重合体の）官能基（例えば酸基）を保護し、そして胃腸環境へのその曝露を防止することができる。

【0128】

他の実施形態においては、コア - シェル成分はコア成分、シェル成分（例えば上記した架橋ポリビニル重合体を含む）及び架橋ポリビニル重合体に重複する追加的なシェル成分 1 つ以上を含むことができる。例えばこのような追加的なシェル成分は医薬物質と胃の酸性内容物との間の接触を防止するが小腸又は結腸の上昇 pH 中では崩壊して医薬物質を放出可能とする腸溶性コーティング、例えば酸不溶性重合体を含むことができる。腸溶性コーティングの適当な例は当業者の知る通りである。例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy、A. R. Genaro（編）、第 20 版、2000 年を参照できる。

【0129】

非吸収

好ましくは、コア - シェル粒子及びそのようなコア - シェル粒子を含む組成物は胃腸管から吸収されない。「非吸収」という用語及びその文法的等価物は投与した重合体の全量が吸収されないことを意味することを意図していない。重合体の特定の量は吸収されることが予測される。重合体の（約）90%以上が吸収されず、好ましくは（約）95%以上が吸収されず、更に好ましくは（約）97%以上が吸収されず、そして最も好ましくは重合体の（約）98%以上が吸収されないことが好ましい。

【0130】

対イオン

コア - シェル粒子、及び特にコア - シェル粒子のコア重合体及び／又はシェル重合体は対イオン 1 つ以上を含むことができる。無機 1 価イオンに結合するための能力を有するコア重合体は好ましくはカチオン性対イオン 1 つ以上を含むことができる。カチオンは金属、非金属又はこれらの組み合わせであることができる。金属イオンの例は、限定しないが、 Ca^{2+} 型、 H^{+} 型、 NH_4^{+} 型、 Na^{+} 型、又はこれらの組み合わせを包含する。非金属イオンの例は、限定しないが、アルキルアンモニウム、ヒドロキシアルキルアンモニウム、コリン、タウリン、カルニチン、グアニジン、クレアチン、アデニン及びアミノ酸又はこれらの誘導体を包含する。

【0131】

シェルの量又は厚み / コア - シェル粒子の大きさ

コア - シェル粒子の大きさは狭小に厳密なものではなく、目的の特定の環境及び／又は目的の特定の用途に適合させることができる。特にシェル成分の量及び／又はシェル成分の厚みは本明細書に記載した種々の特性及び特徴、例えば結合能力、選択性、持続性、頑健性等に関して制御及び／又は最適化することができ、各々の場合、例えば本明細書に記載する指針に基づいて行う。

【0132】

一般的に、例えば、コア - シェル粒子の大きさは典型的には（約）100 nm ~ （約）5 mm、そしてより好ましくは（約）200 nm ~ （約）2 mm、又は（約）500 nm ~ （約）1 mm、又は（約）1 ミクロン ~ （約）500 ミクロンの範囲となる。いくつかの実施形態においては、コア - シェル粒子の大きさは（約）1 ミクロンを超える、より好ましくは（約）10 ミクロンを超える、更に好ましくは（約）20 ミクロンを超える、そして最も好ましくは（約）40 ミクロンを超える。いくつかの実施形態においては、コア - シェル粒子の大きさは（約）250 ミクロン未満、より好ましくは（約）150 ミクロン未満である。いくつかの実施形態においては、特に好ましい大きさは（約）100 ミク

ロンである。いくつかの実施形態においては、特に好ましい大きさは（約）100ミクロン未満、そして最も好ましくは（約）50ミクロン未満である。

【0133】

粒径分布は狭小に厳密ではない。比較的に狭小な粒径分布は、1価カチオンの交換のための時間、及び2価カチオンの交換のための時間に関して、実質的に同様の動態挙動を有する粒子をもたらすことができる。一般的に、粒径分布は所望のイオン交換の動態プロファイルを達成するためのイオン交換の動態に関して、圧縮性又は嵩密度、又は製剤又は用途のための目的の他の特性に関して、制御できる。粒径分布は単一モード又は多重モードであってよい（例えば粒子の集団2つ以上の混合物を含み、各集団が明確に定義された、そして比較的に狭小な粒径分布を有する）。

10

【0134】

粒子の形状も同様に狭小に厳密ではないが、特定の実施形態においては重要な意味を有する場合がある。1つの実施形態において、例えば、経口用懸濁液の送達のためには、粒子は球状（例えば口腔及び咽喉における粗放さ又はザラツキの知覚の低減のため）であることができ、そして、粒子は直径（約） $< 200\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $< 100\text{ }\mu\text{m}$ 、そして更に好ましくは75、60、50又は40 μm 未満であることができる。別の実施形態において、例えば錠剤（例えば嚥下可能な錠剤）又はカプセル製剤のためには、粒子は、非球状の形状を有することができ、そして好ましくは比較的に広範な粒径分布を有する不規則な形状の粒子であることができ、これにより向上した圧縮性、より高い密度、及び向上した錠剤強度が可能となる。

20

【0135】

コア成分表面上のシェル成分の量及び/又はシェル成分の厚みは狭小に厳密ではなく、そして目的の特定の環境及び/又は目的の特定の用途に適合させることができる。特にシェル成分の量及び/又はシェル成分の厚みは本明細書に記載した種々の特性及び特徴、例えば結合能力、選択性、持続性、頑健性等に関して制御及び/又は最適化することができ、各々の場合、例えば本明細書に記載する指針に基づいて行う。

【0136】

コア-シェル粒子は好ましくは、一般的に重量で（約）1:1000~（約）1:2の範囲である相対量においてシェル成分及びコア成分を含むことができる。好ましい実施形態においては、シェル成分のコア成分に対する相対量は重量で（約）1:500~（約）1:4の範囲であることができ、又は、重量で（約）1:100~（約）1:5の範囲、又は重量で（約）1:50~（約）1:10の範囲である。

30

【0137】

いくつかの実施形態においては、シェル成分は（約）0.002ミクロン~（約）50ミクロン、好ましくは（約）0.005ミクロン~（約）20ミクロン、又は（約）0.1ミクロン~（約）10ミクロンの範囲の厚みを有することができる。いくつかの実施形態においては、シェル厚みは（約）0.5ミクロンを超える、好ましくは（約）2ミクロンを超える、又は（約）5ミクロンを超えることができる。いくつかの実施形態においては、シェル厚みは（約）30ミクロン未満、好ましくは（約）20ミクロン未満、又は（約）10ミクロン未満、又は（約）5ミクロン未満であることができる。

40

【0138】

インビトロの試験

本発明のコア-シェル粒子及び組成物は種々の性質、例えば特定のカチオン（例えばカリウムイオン又はナトリウムイオン）に対する結合の範囲、選択性及び/又は持続性に関して特徴付けることができる。好ましくは、組成物（又はコア-シェル粒子）のこのような特徴的な性質は特定のセットの条件下に測定される。

【0139】

一部の場合において、組成物（又はコア-シェル粒子）のこのような特徴的な性質は胃腸管に、そして特に下部腸に、及び/又は、結腸に典型的な無機イオン濃度を模倣又は代理するインビトロの試験プロトコルを用いて測定できる。更に又、試験は胃腸管で一般的

50

に観察される他の物質種（無機イオン以外）のモデルとなる成分を包含してよい。好ましくは、このような特性は各々後に定義する G I 試験 N o . I、G I 試験 N o . I I、G I 試験 N o . I I I 及びこれらの組み合わせ（即ちその 2 種以上の組み合わせ）から選択されるインビトロの試験を用いて測定する。

【 0 1 4 0 】

第 1 の試験、即ち本明細書において G I 試験 N o . I と称するものは、腸管の種々の領域において観察される濃度の一般的な典型であり代理となるように選択された等モル濃度においてカリウムイオン及びマグネシウムイオンを使用する比較的単純な競合試験であり、マグネシウムイオンは試験の間過剰に存在するために十分高値としている（例えば試験の間マグネシウムイオンの実質的枯渇を回避するため）。この第 1 の試験は第 1 の試験溶液中 4 m g / m l の濃度において組成物（又はコア - シェル粒子）をインキュベートすることより本質的になる。第 1 の試験溶液は p H 6 . 5 及び温度 3 7 °C において 5 5 m M の K C l、5 5 m M の M g C l₂ 及び緩衝液として 5 0 m M の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物を含み、そして好ましくはこれより本質的になるものである。組成物は攪拌しながら 4 8 時間インキュベートする。組成物に結合したカチオンを経時的に（例えば後記する通り）直接又は間接的に測定する。

10

【 0 1 4 1 】

第 2 の試験、即ち本明細書において G I 試験 N o . I I と称するものは、カリウムイオン及びマグネシウムイオン及びシェル物質の性能をモジュレートする場合がある特定のアニオン（例えば上部胃腸環境において遭遇するアニオン）を使用する比較的複雑な競合試験である。この第 2 の試験は第 2 の試験溶液中 4 m g / m l の濃度において組成物（又はコア - シェル粒子）をインキュベートすることより本質的になる。第 2 の試験溶液は p H 6 . 5 及び温度 3 7 °C において 5 0 m M の K C l、5 0 m M の M g C l₂、5 m M のナトリウムタウロコレート、3 0 m M のオレート及び 1 . 5 m M のシトレート、及び、緩衝液として 5 0 m M の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物を含み、そして好ましくはこれより本質的になるものである。組成物は攪拌しながら p H 6 . 5 及び温度 3 7 °C において 4 8 時間インキュベートする。組成物に結合したカチオンを経時的に（例えば後記する通り）直接又は間接的に測定する。

20

【 0 1 4 2 】

第 3 の試験、即ち本明細書において G I 試験 N o . I I I と称するものは、下部結腸において観察されるイオンの含有量及び濃度を一般的に代理するヒト糞便水抽出物中に存在するイオンを使用するエキスピボの試験である。この第 3（糞便水）試験は糞便水溶液中 4 m g / m l の濃度において組成物（又はコア - シェル粒子）をインキュベートすることより本質的になる。糞便水溶液は 4 °C において 5 0 0 0 0 g で 1 6 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に 0 . 2 µ m フィルターで上澄みを濾過することにより誘導された濾過遠心分離上澄みである。組成物は攪拌しながら 4 8 時間温度 3 7 °C において糞便水溶液中でインキュベートする。組成物に結合したカチオンを経時的に（例えば後記する通り）直接又は間接的に測定する。

30

【 0 1 4 3 】

上記した試験プロトコル G I 試験 N o . I、G I 試験 N o . I I、G I 試験 N o . I I I の各々において、結合カチオンの直接の測定は、組成物（コア - シェル粒子）を回収すること、及び、そのイオン含有量を、例えば酸又は塩基処理で結合カチオンを遊離させることにより分析することにより実施できる。上記したプロトコルの各々において、結合カチオンの間接的測定は評価すべきコア - シェル粒子又は組成物の存在下及び非存在下において試験溶液のイオン濃度の変化を測定することにより実施できる。

40

【 0 1 4 4 】

これらの試験プロトコル（即ち G I 試験 N o . I、G I 試験 N o . I I、G I 試験 N o . I I I）の各々は種々のイオンを含有する試験溶液中 4 m g / m l の濃度における組成物（又はコア - シェル粒子）のインキュベーションを説明している。しかしながら、このような組成物（又はコア - シェル粒子）の濃度は狭小に厳密ではなく、そして、これらの

50

試験は例えば（１）試験すべきコア・シェル粒子の結合能力、（２）投与すべき推定用量、（３）所望のＳＮ比（コア・シェル粒子濃度の上昇に従って上昇する傾向がある）、及び、（４）カリウムイオンの場合は胃腸管を経由する（即ち胃から空腸、回腸、そして結腸に到る）通行距離の関数として増大する傾向がある胃腸管の種々の位置における内容物中の標的イオンの濃度、を考慮しながら他の濃度を用いて代替実施することもできる。このような代替濃度は、例えば、試験溶液中（約） 2 mg/ml ～（約） 50 mg/ml の範囲であってよい。試験の種々の実施形態において、コア・シェル粒子濃度は 10 mg/ml 、 20 mg/ml 又は 40 mg/ml であることができる。これらの代替コア・シェル粒子濃度を包含するプロトコルを有する試験を本明細書に記載した本発明の実施形態の何れかと共に使用できる。

10

【０１４５】

透過性の測定

透過係数を測定するための方法は知られている。例えばW. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*, Acad. Press, New York, 1960を参照できる。例えばシェル重合体中のイオンの透過係数は、目的のイオンを含有する生理学的溶液（ドナー）に後に接触させる固体多孔性物質上の膜として重合体を成型し、そしてアクセプター溶液中の膜を通過する該イオンの定常状態の透過率を測定することにより求めることができる。次に選択性及び透過速度の動態に関して最良の協調が達成されるように膜特性を最適化することができる。膜の構造的性質は、例えば重合体の体積の割合（膨潤膜における）、重合体の化学的性質及びその特性（疎水性、架橋密度、電荷密度）、重合体ブレンド組成（重合体１種より多くを使用する場合）、水和剤、可塑剤のような添加剤を用いた製剤、及び／又は、製造プロセスを調節することにより変動させることができる。

20

【０１４６】

透過選択性／持続性の調節

上記した通り、無機２価イオンより高度な無機１価イオンに対するシェル重合体の透過選択性及び／又は持続性は一般的に目的の環境に対して操作及び最適化（即ち、調節）できる。特に、シェル成分は、コア・シェル粒子が適用されることになる環境に対して、１価カチオンに対する透過性と比較してより多価のカチオン（２価カチオン、例えばマグネシウムイオン及びカルシウムイオン）に対して低減した透過性を有するように適合させることができる。Mg⁺⁺及びCa⁺⁺水和イオンはK⁺及びNa⁺イオンのような１価カチオンと比較して、以下の表２に示す通り、大きさにおいてより高値である（Nightingale E. R., *J. Phys. Chem.*, 63 (1959), 1381-89）。

30

【０１４７】

【化１８】

表２

金属イオン	水和半径(オングストローム)
K ⁺	3.31
NH ₄ ⁺	3.31
Na ⁺	3.58
Mg ⁺⁺	4.28
Ca ²⁺	4.12

40

無機カチオンの大きさ及び電子的特性の差は目的の環境における、そして目的の期間の、このようなカチオン間の判別を可能にする透過性の差の基本となる。一般的に、シェル重合体のアルカリ土類カチオンに対する透過性は、膜の平均孔径、電荷密度及び疎水性を変化させることにより改変できる。

50

【0148】

2価カチオンに対する透過性を低減させるための一部の方策は、例えば電気透析のためのカチオン交換膜上の以前の試験等から、一般的に当該分野では知られている（例えばSataら、J. Membrane Science, 206 (2002), 31-60参照）。開示された方法は通常は孔径除外と静電的相互作用及びこれらの組み合わせに基づいている。

【0149】

シェル物質のメッシュサイズが溶質の寸法と同じ大きさの範囲にある場合、より嵩高の2価カチオンのシェル成分を経由する拡散は顕著に緩徐化されるはずである。例えば実験的研究（Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47）はイオン性及び非イオン性の溶質の両方に対してセルロースエステル又は架橋キトサンゲル膜における透過係数を報告している。これらの研究は、より嵩高の溶質に対しては、膜のメッシュサイズが溶質の寸法に近似している場合には透過率が低値となることを示している。膨潤した（例えば水和した）樹脂中の重合体の体積の割合は組成物内のメッシュサイズの良いインジケータとなり；論理的研究によれば、例えば、メッシュサイズは通常は $\sim 3/4$ と比例し、ここで は溶液中で膨潤したシェル成分における重合体の体積の割合を示す。一方、膜膨潤比は、疎水性、架橋密度、電荷密度及び溶媒のイオン強度を包含する要因に依存している。

【0150】

透過性を調節するための方策のうち、標的1価カチオン及び競合2価イオンの電子的特性に基づいた区別はカチオン性ポリ電解質を含むかこれより本質的になるシェル重合体を包含できる。例えば、カチオン性ポリ電解質の薄層を物理的に吸着させて、 Mg^{++} 及び Ca^{++} のようなより高度に荷電したカチオンは反発するが K^{+} 及び Na^{+} のような低荷電のカチオンに対しては反発作用が低い強力な電場を形成することができる。好ましいカチオン性ポリ電解質はビニルアミン反復単位のようなビニル反復単位を有する単独重合体又は共重合体を包含する。例えば好ましいポリ電解質と組み合わせて使用できる他の適当なカチオン性ポリ電解質は、限定しないが、エチレンイミン、プロピレンイミン、アリルアミン、ビニルピリジン、アルキルアミノアルキル（メタ）アクリレート、アルキルアミノアルキル（メタ）アクリルアミド、アミノメチルスチレン、キトサン、脂肪族アミン又は芳香族アミンの親電子物質（例えばエピクロルヒドリン、アルキルハライド又はエポキシド）との付加物であってアミンが場合により第四級化された形態であるもの、から選択される反復単位を有する単独重合体又は共重合体を包含する。脂肪族アミン又は芳香族アミンのアルキルジハライドとの付加物はまたイオネンとも称される。

【0151】

別の方策において、コア-シェル粒子の透過選択性はpHにより、例えば、コア重合体の電荷密度又はシェル重合体の電荷密度の相当する変化を実感するため、及び/又は、プロトン化又は脱プロトン化の比率又は範囲に伴うコア重合体又はシェル重合体の膨潤比の相当する変化を実感するために、pHを変動させることにより（又は目的の環境におけるpH変動を利用することにより）、制御することもできる。特に、コア重合体又はシェル重合体は環境の局所的pHと共に変動するイオン交換特性を有する場合がある。例えば、コア重合体を含むコア粒子は胃のpH（例えば2～3もの低値）においては、相対的に低い結合能力を有し、そして（約）5.5より高値のpHにおいては相対的に高い結合能力を有する場合がある。1つの好ましい実施形態においては、本発明のコア重合体は（約）3未満のpHにおいて使用可能な能力のある割合部分（例えばpHにより影響される限りにおいて全能力の（約）0～10%（即ちpH（約）12において測定されるもの））を有する場合がある。使用可能な能力の割合部分は、（約）4を超える、及び好ましくは（約）5を超える、又は（約）5.5を超えるpHにおいてより高値となる、例えば全能力の（約）50%より高値となる場合もある。

【0152】

コア-シェル粒子のための一部の系は陽電荷及び疎水性を組み合わせることができる。

例えば好ましいシェル重合体は場合により疎水性物質でアルキル化された上記開示したもののようなアミン官能性重合体を包含できる。一部の場合において、アルキル化剤はアミン反応性部分2つ以上を含むことができ、そして架橋アルキル化剤として作用する。一部の場合において、アルキル化剤はジグリシジルアニリンのような疎水性架橋剤との架橋反応を介して導入できる。

【0153】

アルキル化では重合体及びアルキル化剤（通常はアルキル、アルキルアリール基担持のアミン反応性親電子物質）の窒素原子の間で反応を行う。

【0154】

好ましいアルキル化剤は、ハライド、エポキシド、エステル、無水物、イソシアネート又は、 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ 不飽和カルボニルのような官能基を担持した化合物のような親電子物質である。これらは式 R-X を有しており、ここで R は $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキル（好ましくは $\text{C}_4 - \text{C}_{20}$ ）、 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヒドロキシアルキル（好ましくは $\text{C}_4 - \text{C}_{20}$ ヒドロキシアルキル）、 $\text{C}_6 - \text{C}_{20}$ アラルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキルアンモニウム（好ましくは $\text{C}_4 - \text{C}_{20}$ アルキルアンモニウム）又は $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキルアミド（好ましくは $\text{C}_4 - \text{C}_{20}$ アルキルアミド）基であり、そして X は親電子基1つ以上を包含する。「親電子基」とは、アルキル化反応の間、重合体内の窒素により置き換えられるかこれと反応する基を意味する。好ましい親電子基 X の例はハライド、エポキシ、トシレート及びメシレート基を包含する。例えばエポキシ基の場合は、アルキル化反応は3員のエポキシ環の開環を誘発する。

10

20

【0155】

好ましいアルキル化剤の例は $\text{C}_3 - \text{C}_{20}$ アルキルハライド（例えば n -ブチルハライド、 n -ヘキシルハライド、 n -オクチルハライド、 n -デシルハライド、 n -ドデシルハライド、 n -テトラデシルハライド、 n -オクタデシルハライド、及びこれらの組み合わせ）； $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ ヒドロキシアルキルハライド（例えば11-ハロ-1-ウンデカノール）； $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アラルキルハライド（例えばベンジルハライド）； $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキルハライドアンモニウム塩（例えば（4-ハロブチル）トリメチルアンモニウム塩、（6-ハロヘキシル）トリメチルアンモニウム塩、（8-ハロオクチル）トリメチルアンモニウム塩、（10-ハロデシル）トリメチルアンモニウム塩、（12-ハロデシル）トリメチルアンモニウム塩、及びこれらの組み合わせ）； $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ アルキルエポキシアンモニウム塩（例えば（グリシジルプロピル）トリメチルアンモニウム塩）；及び $\text{C}_1 - \text{C}_{20}$ エポキシアルキルアミド（例えば（2,3-エポキシプロパン）ブチルアミド、 N -（2,3-エポキシプロパン）ヘキサナミド及びこれらの組み合わせ）を包含する。ベンジルハライド及びドデシルハライドがより好ましい。

30

40

【0156】

ポリアミンシェル前駆体上のアルキル化の工程は別個の反応においてコアビーズ上へのシェルの適用の前に実施できる。或いは、アルキル化はコアビーズ上にポリアミンシェル前駆体を付着させた後に行うこともできる。後者の場合は、アルキル化は好ましくは、アルキル化がシェル層内の架橋も誘導するように親電子基 X 少なくとも2つを包含するアルキル化剤を用いて実施する。好ましい多官能性のアルキル化剤はジハロアルカン、ジハロポリエチレングリコール及びエピクロロヒドリンを包含する。他の架橋剤含有アシルクロリド、イソシアネート、チオイソシアネート、クロロスルホニル、活性化エステル（ N -ヒドロキシスクシンイミド）又はカルボジイミドの中間体もまた適している。

【0157】

典型的には、アルキル化の水準はポリアミン前駆体の性質及びアルキル化において使用されるアルキル基の大きさに応じて調節する。所望の水準のアルキル化に影響する場合のある1つの要因は胃腸管の条件下におけるシェル重合体の不溶性を包含する。特に、胃内で支配的である低 pH は（約）5以上のイオン化の pH を有するアルキル化ポリアミン重合体を可溶化する傾向がある。溶解性の問題に関しては、より広範なアルキル化及び/又はより長鎖のアルキルが好ましい。代替として、酸性 pH に対抗してシェル物質を保護す

50

るために腸溶性コーティングを使用してよい。腸溶性コーティングはコア・シェル粒子が下部胃腸管、例えば腸内に通される場合に遊離させることができる。所望の範囲のアルキル化に影響する別の要因は所望の透過選択性プロファイル/持続性を包含する。例えば、アルキル化の範囲が低値である場合は、競合イオン（例えば Mg^{2+} 、 Ca^{2+} ）に対する透過選択性の持続性が比較的短時間、例えば結腸中の典型的な滞留時間より短時間となる場合がある。逆に、アルキル化の範囲（又は疎水性物質の重量の割合）が高値であれば、シェル重合体は無機カチオンに対してより低透過性となり、より長い持続性を有することができる。アルキル化の範囲が過剰に高値であれば、シェル重合体物質は大部分の無機カチオンに対して殆ど不透過性となる（例えばこのため K^{+} に関する平衡速度又は平衡到達速度が低値となり望ましくない）。好ましくは、アルキル化の程度はとりわけこのような要因を考慮しながら反復的方策により調節し、選択することができる。

10

【0158】

透過性（そして更に透過選択性及び/又は持続性）を制御するための別の方策及び実施形態において、GIに存在する疎水性アニオンの一部との正荷電したシェルの相互作用により高い水準の透過性及び/又は持続性（例えば Mg^{2+} 及び Ca^{2+} に関する t_{20} 又は t_{80} の増大を特徴とする）が達成できる。このような疎水性アニオンは胆汁酸、脂肪酸及びアニオン性蛋白消化物を包含する。或いは、アニオン性界面活性剤は同じか同様の利益をもたらすことができる。この実施形態においては、コア・シェル粒子はそのまま投与する（例えばそのような脂肪酸又は胆汁酸又はそれらの塩がシェル重合体とインビボで相互作用できる胃腸環境内に）か、又は、コア・シェル粒子を脂肪酸又は胆汁酸又は合成のアニオン性潜在、例えば限定しないが、アルキルスルフェート、アルキルスルホネート及びアルキルアリアルスルホネートと共に製剤することができる。

20

【0159】

より詳細にはコア・シェル組成物のシェル重合体は上部GI管を經由して通過する間に、受動吸収により少なくとも部分的に制御される透過選択性を有することができる。食餌、代謝産物、分泌等の成分を包含するGI管内に存在する多くの成分が見かけ上不可逆の態様に置いてシェルの上又は内部に吸着されやすく、そしてシェルの透過性パターンを強力に変調する。これらの可溶性物質の大部分は負荷電であり、種々の水準の疎水性を示す。これらの物質種の一部、例えば脂肪酸、リン脂質、胆汁酸塩は典型的な両親媒性の特徴を有し、そして界面活性剤としての挙動を示すことができる。界面活性剤は疎水性相互作用、イオン性相互作用及びこれらの組み合わせを介して表面に対して非特異的に吸着することができる。この実施形態においては、この減少を用いることによりカリウムイオンの結合の過程において重合体組成物の透過性を変化させる。1つの実施形態において、脂肪酸はシェルの透過性を変調させるために使用でき、別の実施形態においては胆汁酸を使用できる。脂肪酸及び胆汁酸は共に凝集塊（ミセル又は小胞）を形成し、そしてまた正荷電重合体と混合すると不溶性の複合体を形成できる（例えば Kaneko ら、*Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792 を参照）。脂肪酸及び胆汁酸は共に合成のアニオン性界面活性剤との同様性を呈し、そして多くの研究がアニオン性界面活性剤とカチオン荷電した重合体との間の不溶性複合体の形成を報告している（例えば Chen, L ら、*Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794 参照）。この実施形態においては、シェル物質は疎水性及びカチオン性の基の両方を含有する共重合体から選択され、これにより、シェルは胆汁酸、脂肪酸、ビリルビン及び関連化合物のようなGI管内に典型的に観察されるアニオン荷電の疎水性物質と複合体を形成する。適当な組成物は又、米国特許第5,607,669号；第6,294,163号；及び第5,374,422号；Figuly ら、*Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184 において報告されているもののような胆汁酸封鎖剤として記載されている重合体物質も包含する。複合体の形成はシェルの膜の破壊を誘導し、次にこれが嵩高の2価カチオンを拡散を低減することができ、一方で好ましくはカリウムの透過性は不変のままとする。

30

40

【0160】

50

更に別の実施形態において、コア・シェル組成物のシェル重合体の透過性は胃腸管における酵素活性により調節することができる。一般的な結腸の細菌叢により生産される分泌酵素は多数存在する。例えばバクテロイド、プレボテラ、ボルフィロモナス及びフソバクテリウムは種々の分泌酵素、例えばコラゲナーゼ、ノイラミニダーゼ、デオキシリボヌクレアーゼ [D N a s e]、ヘパリナーゼ及びプロテイナーゼを生産する。この実施形態において、シェルは町内の酵素反応を介して切断される懸垂性の親水性の実体を有する疎水性の骨格を含む。酵素反応が進行するに従い、重合体膜はより疎水性隣、高膨潤状態の高透過率の物質から Mg^{++} 及び Ca^{++} のような嵩高の水和カチオンに対しては最小限の透過性しか有さない完全に破壊された低水和の膜に変化する。親水性の実体は G I 管で一般的に分泌される酵素の天然の基質から選択できる。そのような実体はアミノ酸、ペプチド、炭水化物、エステル、ホスフェートエステル、オキシホスフェート物エステル、O-及び S-ホスホリチオエート、ホスホロアミデート、チオホスフェート、アゾ基等を包含する。感受性であるためシェル重合体を化学的に改変する腸内酵素の例は、限定しないが、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、アゾレダクターゼ、ホスファターゼ、アミダーゼ及びプロテアーゼを包含する。シェルはそれが近位の結腸に進入するまではカリウムイオンに対して透過性であることができ、そして次に近位結腸に存在する酵素がシェルと化学的に反応することにより 2 価カチオンに対するその透過性を低減することができる。

10

【 0 1 6 1 】

一般的に、コア・シェル粒子の透過選択性及び / 又は持続性を制御又は調節するために採用される特定の方策に関わらず、本発明の透過選択性シェル重合体膜は重合体の組成及び物理的特性の関数としてその透過選択性プロファイルを検討すること如利最適化することができる。

20

【 0 1 6 2 】

透過選択性は好ましくは使用環境（例えば結腸）において支配的なものに近似した条件において測定する。典型的な実験においては、DNA 溶液は結腸の体液を模倣したイオン組成、浸透圧及び pH を有する合成の液であり、或いは、回腸フィステル形成又は結腸フィステル形成を介して、又は、口腔又は肛門から G I 管内に通された管からの液の抽出により採取された動物の液である。別の実施形態においては、膜は G I 管の種々の部分、即ち、胃、十二指腸、空腸及び回腸において観察される条件をモデルとする駅に逐次的に接触させる。更に別の実施形態においては、シェルをマイクロカプセル化法によりプロトン型の下にカチオン交換樹脂ビーズ上に付着させ、そして水酸化ナトリウム水溶液に接触させる。次に pH 又は伝導性をモニタリングすることにより、膜を横切る $NaOH$ の透過の速度を計算する。別の実施形態においては、樹脂にリチウムカチオンを予め負荷させ、そしてリチウムの放出及びナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム及びアンモニウムの放出をイオンクロマトグラフィーによりモニタリングする。透過選択性の測定に関連して、例えばその点に関してコア・シェル粒子を調節する目的の為に使用できる一部の好ましいインビトロの試験は、各々前述において小サイン説明した G I 試験 No. I、G I 試験 No. II、G I 試験 No. III 及びこれらの組み合わせを包含する。

30

【 0 1 6 3 】

40

シェル重合体 - 他の実施形態

シェル重合体は好ましくは架橋重合体（即ち単独重合体又は共重合体）、例えば架橋親水性重合体、又は架橋ポリビニル重合体を含むが、本発明のいくつかの実施形態においては、シェル重合体はより一般的には、他の単量体反復単位の重合体（即ち単独重合体又は共重合体）を含むことができ、そしてより一般的には、架橋又は非架橋重合体であることができる。シェル重合体は、共有結合、イオン又は他の結合（例えば水素結合、又は疎水性相互作用）を介して鎖が架橋している 3 次元ネットワーク構造を有する架橋剤にしたゲルを形成できる。好ましくは、重合体分子（重合体鎖）は共有結合を介して架橋する。一般的に、シェル重合体は膜形成重合体であることができる。本発明のシェル重合体は一般的に天然又は合成の重合体を含むことができる。

50

【0164】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体は一般的にアミン官能性の重合体（アミン官能基1つ以上を含む反復単位を有する重合体）を含むことができる。一般的にアミン官能基は場合により第四級化形態であることができる。アミン官能性重合体は場合により疎水性試薬1つ以上によりアルキル化でき、その詳細（例えば好ましいアルキル化剤、アルキル化プロトコル、アルキル化の範囲等）は透過選択性及び持続性の制御／調節に関して上記した通り送達、そしてそれと関連して同様に適用できる。

【0165】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体は例えばエチレンイミン、プロピレンイミン、アリルアミン、ビニルピリジン、アルキルアミノアルキル（メタ）アクリレート、アルキルアミノアルキル（メタ）アクリルアミド、アミノメチルスチレン、キトサン、脂肪族アミン又は芳香族アミンの親電子物質（例えばエピクロルヒドリン、アルキルハライド又はエポキシド）との付加物及びイオネンの1つ以上から選択される反復単位を有することができる。

10

【0166】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体はポリビニルアミンを含むことができる。

【0167】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体は荷電した部分1つ以上、そして一部の場合には（プロトン化された）アミン部分以外の荷電した部分1つ以上を含む反復単位を有する重合体を含むことができる。例えば、シェル重合体はスルホニウム部分1つ以上を含む反復単位を有する重合体を含むことができる。

20

【0168】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体は疎水性の基又は部分を有する反復単位を含むことができる。例えばシェル重合体は疎水性単量体（例えば長鎖アルコール（メタ）アクリレート、N-アルキル（メタ）アクリルアミド）の反復単位を含むことができる。

【0169】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体はpHの変化に付されるとイオン化する基又は部分を有する反復単位を有することができる。例えばシェル重合体は塩基性単量体の反復単位を含むことができる。いくつかの実施形態においては、そのような塩基性単量体は低pHでイオン化し、そしてそのpKaを超えて中性を維持できる（例えばビニルピリジン、ジアルキルアミノエチル（メタ）アクリルアミド）。

30

【0170】

いくつかの実施形態においては、シェル重合体は疎水性単量体及び酸性単量体の各々を包含する反復単位を含むことができる。いくつかの実施形態においては、疎水性単量体及び酸性単量体の相対量は平衡させることができる。例えば、疎水性単量体の酸性単量体に対する相対比は、例えば（約）1：2～（約）2：1、そして好ましくは（約）2：3～（約）3：2の範囲であることができる。このような系は文献において詳細に説明されている。例えばKraftら、Langmuir, 2003, 19, 910-915; Itôら、Macromolecule (1992), 25, 7313-7316を参照できる。疎水性単量体及び酸性単量体の相対量を制御することにより上記した物理的特性及び性能特性を得ることができる（例えば頑健性及び／又は透過選択性及び持続性の制御／調節に関して）。

40

【0171】

他の実施形態において、シェル物質はコア成分のコア重合体と化学的に同一であることができるが、架橋密度が恐らくは外側に向けてコア成分からシェル成分方向に増大している。

【0172】

いくつかの実施形態においては、シェル成分は膜形成重合体ではなく、ブラシ形状のシ

50

ェル重合体であることができる。そのような重合体ブラシシェル成分は重合体鎖の末端においてコア成分に共有結合した個々の重合体鎖を含むことができる。そのような実施形態においてメッシュサイズはコア成分の表面に係留されている鎖の密度により、そして、シェル成分の重合体鎖の分子量により決定される。種々の大きさ及び/又は重量の溶質に対する重合体ブラシシェル成分の透過性を制御する重合体ブラシデザインの変数は当該分野で知られている。例えばW O O 1 0 2 4 5 2 (及びその参考文献) を参照できる。

【 0 1 7 3 】

一般的に、シェル成分は本明細書に記載する通りシェルの種々の実施形態の架橋重合体を包含する架橋重合体を含むことができる。架橋剤は一般的にポリビニルアミン重合体のようなポリビニル重合体との関連において上記したものと同一であることができる。

10

【 0 1 7 4 】

一般的に、本明細書に記載する通りシェル重合体の種々の実施形態は例であって非限定的である。一般的に本明細書に記載する通りシェル重合体の種々の実施形態は相互に種々の順列及び組み合わせにおいて使用できる。一般的に、シェル重合体は本明細書に記載するシェル重合体の種々の実施形態から、及び、当該分野で知られている他の重合体から選択して最適化することにより、各々の場合、コア - シェル粒子のようなコア - シェル組成物に関して上記した物理的特性及び性能特性 (例えば頑健性及び/又は透過選択性及び持続性の制御/調節に関して) を得ることができる。

【 0 1 7 5 】

コア重合体 - 他の実施形態

20

重合体コアは代替としての 1 価イオン結合重合体を含むことができる。いくつかの実施形態においては、1 価イオン結合重合体はスルホン ($-SO_3^-$)、スルフル ($-OSO_3^-$)、カルボキシル ($-CO_2^-$)、ホスホン ($-PO_3^-$)、ホスホ ($-OP O_3^-$) 又はスルファメート ($-NH SO_3^-$) のようなそのプロトン化又はイオン化した形態における酸基を含む。好ましくは、酸基のイオン化の割合は結腸における生理学的 pH において (約) 75 % を超え、そしてカリウム結合能力は (約) 5 mmol / gm を超える。好ましくは、酸基のイオン化は (約) 80 % を超え、より好ましくはこれは (約) 90 % を超え、そして最も好ましくは (約) 100 % である。特定の実施形態においては、酸含有重合体は酸基 1 種より多くを含有する。特定の実施形態においては、酸含有重合体をその無水物の形態で投与し、そして、生理学的な液と接触した場合にイオン化された形態を発生させる。

30

【 0 1 7 6 】

いくつかの他の実施形態においては、pKa 低下基、好ましくは電子求引性の置換基を酸基に隣接して配置させ、好ましくはこれは酸基のアルファ又はベータ位に配置させる。好ましい電気求引性の置換基はヒドロキシル基、エーテル基、エステル基、ハライド原子、そして最も好ましくは F である。好ましい酸基はスルホン ($-SO_3^-$)、スルフル ($-OSO_3^-$)、カルボキシル ($-CO_2^-$)、ホスホン ($-PO_3^-$)、ホスホ ($-OP O_3^-$) 又はスルファメート ($-NH SO_3^-$) である。他の好ましい重合体はアルファ - フルオロアクリル酸、ジフルオロマレイン酸又はその無水物の重合から得られる。

【 0 1 7 7 】

40

コア重合体のための 1 価イオン結合重合体のための他の適当な単量体の例はこの点に關し参照により本明細書に組み込まれる 2005 年 3 月 30 日出願の関連出願である米国特許出願第 11 / 096, 209 号に開示されている。例えばそのようなコア重合体の一部は表 3 に開示する反復単位を有する。

【 0 1 7 8 】

【化 1 9】

表3	電荷当たりモ ル質量	理論的 能力	pH3におけ る滴定可能 なHの割合	pH6におけ る滴定可能 なHの割合	pH3におけ る推定能力	pH6における 推定能力
	71	14.1	0.05	.35	0.70	4.93
	87	11.49	0.2	0.95	2.3	10.92
	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
	87	11.49	.1	.6	1.14	6.89

コア重合体は又、例えば下記：

【 0 1 7 9】

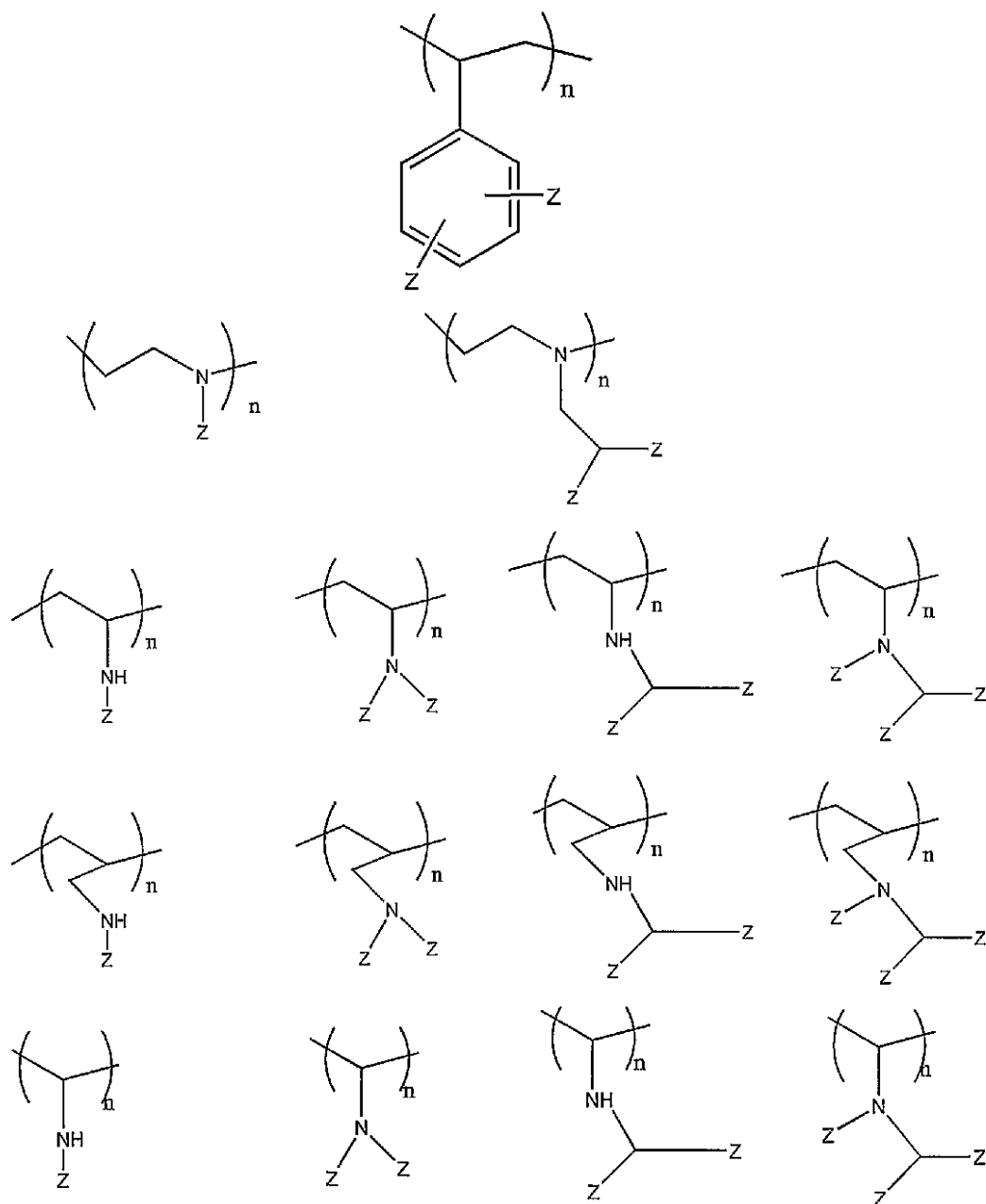
10

20

30

40

【化 20】



10

20

30

[式中、 n は 1 以上であり、 Z は SO_3H 又は PO_3H のいずれかを示す] を包含する他の適当なカチオン交換重合体から選択することができる。好ましくは、 n は (約) 50 以上、より好ましくは n は (約) 100 以上、更に好ましくは n は (約) 200 以上、最も好ましくは n は (約) 500 以上である。

【0180】

40

コア重合体はビニルホスホネート、ビニル 1, 1 ビスホスホネート及びホスホノカルボキシレートエステルのエチレン性誘導体、オリゴ (メチレンホスホネート) 及びヒドロキシエタン - 1, 1 - ジホスホン酸を包含する適当なホスホネート単量体の反復単位を含むことができる。これらの単量体の合成方法は当該分野で良く知られている。

【0181】

コア重合体は又スルファミン (即ち $Z = \text{SO}_3\text{H}$ である場合) 又はホスホロアミジン (即ち $Z = \text{PO}_3\text{H}$ である場合) の重合体を含むことができる。そのような重合体は 3 酸化イオウ / アミン付加物のようなスルホン化剤、又は、 P_2O_5 のようなホスホン化剤でそれぞれ処理されているアミン重合体又は単量体前駆体から得ることができる。典型的には、ホスホン基の酸性プロトンは pH (約) 6 ~ (約) 7 においてナトリウム又はカリウム

50

のようなカチオンと交換可能である。

【0182】

コア重合体はまたビニルスルホネート、ビニルホスホネート又はビニルスルファメートのような単量体から誘導されたフリーラジカル重合体を含むことができる。

【0183】

本発明のコア重合体はまた、天然に存在する重合体、例えば多糖類重合体、及び、場合により骨格上、又は懸垂残基上にイオン交換部位を発生させるために官能性付与された半合成の重合体を含むカチオン交換樹脂を包含できる。目的の多糖類の例は、植物性又は動物性の起源に由来する物質、例えばセルロース性の物質、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、澱粉、キシラン、アミロペクチン、コンドロイチン、ヒアルロネート、ヘパリン、グア、キサンタン、マンナン、ガラクトマンナン、キチン及びキトサンを包含する。最も好ましいものは胃腸管の生理学的条件下で分解せず、そして非吸収で残存する重合体、例えばカルボキシメチルセルロース、キトサン及びスルホエチルセルロースである。

【0184】

一般的に、コア重合体を含むコア成分は均質又は不均質な様式の何れかを用いる重合プロセスにより形成することができ；前者の場合は、可溶性重合体鎖を架橋剤と反応させ、押出又はマイクロ化、又は粉碎してより小型の粒子にする塊状ゲルを形成することにより架橋ゲルを得る。前者の場合において、粒子は可溶性重合体前駆体の乳化又は分散により得られ、そして後に架橋される。他の方法においては、粒子は、乳化、懸濁、ミニ乳化又は分散のプロセスにおける単量体の重合により製造する。連続相は水性ベヒクル又は有機溶媒の何れかである。懸濁プロセスを使用する場合、何れかの適当な型の変形例が可能であり、例えば「鑄型重合」、「多段階種晶添加懸濁」のような方法が挙げられ、これらはすべてほぼ単分散の粒子を与える。1つの特定の実施形態において、ビーズは「ジェットティング」プロセス（米国特許第4,427,794号参照）を用いて形成され、これにより、単量体と開始剤の混合物を含有する液の管を強制的に振動ノズルを通過させて連続相とする。液体を強制的に遠心力下に置くためにノズルは回転砲塔型の構成とすることができる。

【0185】

コア・シェル粒子の合成

シェルはコア成分の表面上に形成できる。好ましくはシェル成分は特にコア成分が粒子を含む実施形態においてはコア成分の全露出表面上に形成できる。好ましくは、シェル成分はコア成分の表面上に実質的に均一に形成（例えばコーティング）できる。いくつかの実施形態においては、シェル成分はピンホール又は実質的巨視的細孔を本質的に伴わない。

【0186】

一般的に、シェル（又は架橋シェルのためのシェル前駆体）は化学的又は非化学的なプロセスにより形成できる。非化学的プロセスは噴霧コーティング、流動床コーティング、有機溶媒又は超臨界CO₂中の溶媒コアセルベーション、溶媒蒸発、噴霧乾燥、スピンドディスクコーティング、押出（環状ジェット）又は多層形成を包含する。化学的プロセスの例は界面重合法、グラフティングフロム法、グラフティングオントゥー法、及び、コア・シェル重合法を包含する。

【0187】

架橋シェルは一般的に架橋条件下に架橋剤を用いながらシェル重合体を架橋することにより形成できる、例えば（非架橋）シェル前駆体を化学的又は非化学的なプロセスにより上記した通り形成し、そして架橋することができる。架橋は別個の独立した工程（典型的には別個独立した反応域にある）であることができ、又は、例えば上記した通り化学的又は非化学的なプロセスに組み込むことができる。重合体コア上に架橋したシェル重合体を形成するための典型的なプロセスは、例えば、荷電したコア物質、例えばカチオン結合重合体（例えばカチオン交換樹脂）をシェル重合体、例えば逆の電荷のポリ電解質と接触さ

せて重合体複合体を形成するレイヤーバイレイヤープロセスを包含できる。コーティング工程は場合により介在する乾燥工程を伴いながら多層シェル重合体がコア表面上に付着するまで反復できる。次にコア上に形成された多層シェル重合体を含むコンポジット物質を物理的に単離し、場合により洗浄するか、他の態様で後処理し、その後、別個の独立した工程において、そして独立した反応域において架橋する。

シェル製造のための好ましい方法 - 多相インサイチュ架橋

好ましいプロセスにおいて、コア成分及びコア成分の表面上形成されたに架橋したシェル重合体を含むコア - シェルコンポジット（例えばコア - シェル粒子）はインサイチュ架橋による多相プロセスを用いて製造する。

【0188】

好ましいプロセスは、一般的に第1の実施形態において、コア成分及びコア成分表面に会合したシェル重合体を含むコア - シェル中間体を形成することを含むことができ、ここでコア - シェル中間体は例えば第1の液相において形成される。コア - シェル中間体は第1の液相の大部分から相単離される。好ましくは、コア - シェル中間体は第2の液相を用いて相単離され、ここで第2の液相は第1の液相とは実質的に非混和性である。好ましくは、シェル重合体はコア - シェル中間体を含む第1の液相内に実質的に残存できるように第2の液相はシェル重合体に対する非溶媒である。相単離コア - シェル中間体は架橋条件下に架橋接触させる（これによりコア成分表面に会合したシェル重合体が架橋する）。得られた生成物は、コア成分表面上に架橋したシェル重合体を含むコア - シェルコンポジットである。

【0189】

1つの好ましい実施形態においては、コア成分はコア重合体、そして好ましくは親水性重合体を含む重合体コア成分であることができる。第1の液相は水溶液を含む第1の水相であることができる。コア成分は第1の水相中で水和することができる。シェル重合体、好ましくは親水性シェル重合体を水溶液中に溶解、又は実質的に溶解することができる。シェル重合体は水和したコア成分の表面と接触することができ、これにより第1の水相中に水和したコア - シェル中間体が形成する。水和したコア - シェル中間体は第1の水相の大部分から相単離できる。好ましくは、水和したコア - シェル中間体は第1の液相を用いて相単離する。好ましくは第2の液相は第1の液相とは実質的に非混和性である。好ましくは、親水性シェル重合体は第2の液相中で実質的に不溶性である。好ましくは第2の液相は架橋剤を含む。相単離された水和したコア - シェル中間体を架橋条件下で架橋剤と接触させる（これによりコア成分の表面と相互作用しているシェル重合体を架橋する）ことにより、コア - シェルコンポジットを形成する。

【0190】

いくつかの実施形態においては、第1の液相の媒体の少なくとも一部分を除去することが好都合な場合がある。例えば第1の液相が第1の水相である実施形態において、第1の液相の媒体を脱水することができる。請求項に特記しない理論に制約されないが、第1の液相の媒体のそのような除去（例えば脱水）はコア成分表面とのシェル重合体の会合を促進することができる（例えば水和したコア成分の表面との、溶解したシェル重合体のようなシェル重合体の相互作用を促進することができる）。請求項に特記しない理論に制約されないが、第1の液相の媒体のそのような除去（例えば脱水）はまた相単離の前、最中及び／又は後に起こることができる。好ましくは、除去（例えば脱水）はシェル重合体のコア成分との会合及び／又は相互作用と、及び／又は相単離と、及び／又は架橋反応と、少なくとも同時となる。より好ましくは、脱水は相単離の後、及び、架橋と同時に起こることにより、シェル成分親水性重合体が架橋の進行に従って漸減する容積を占有するように制限され、これにより、低膨潤状態における架橋の結果として、より高い架橋密度及び／又はより小さいメッシュサイズがもたらされる。

【0191】

従って好ましくは、コア - シェルコンポジットを製造するためのプロセスの種々の実施形態（例えば限定しないが、一般的な第1の実施形態及び好ましい第2の実施形態（上記

10

20

30

40

50

）並びに別の実施形態（後記））は更に、第１の液相の少なくとも一部分（例えば第１の液相の第１位の液体の一部分）を除去することを含む。第１の液相が第１の水相である実施形態においては、方法は更に水を除去するための脱水を含む。

【０１９２】

別の一般的な第３の実施形態において、重合体コア成分及び架橋重合体シェル成分を含むコア・シェルコンポジットは以下の通り製造できる。第１の液体中に重合体コア成分及びシェル重合体を含む第１の相を製造し、ここでシェル重合体は第１の液体中に溶解又は実質的に溶解させる。第２の液体中に架橋剤を含む第２の層を製造する。第２の液体は第１の液体と実質的に非混和性である。好ましくは、シェル重合体は第２の液体に実質的に不溶性である。第１の相及び第２の相を組み合わせることにより不均質な多相の媒体を形成できる。（好ましくは、不均質な多層の媒体の形成はコア・シェル中間体（コア成分及びコア成分の表面に会合したシェル重合体を含む）を相単離する）。第１の液体の少なくとも一部分は不均質な多層の媒体から除去される。シェル重合体は架橋剤（コア成分表面上の）と架橋して足そう媒体中にコア・シェルコンポジットを形成する。

10

【０１９３】

別の好ましい第４の実施形態において、コア成分はコア重合体、好ましくは親水性重合体を含む重合体コア成分であることができる。第１の液相は第１の水相（水溶液を含む）であることができる。コア成分は第１の水相中で水和できる。シェル重合体、好ましくは親水性シェル重合体は第１の水相（水溶液中）に溶解又は実質的に溶解することができる。第１の水相は第１の相と組み合わせて混合することができる。第２の相は架橋剤を含むことができる。第２の相は好ましくは第１の水相と実質的に非混和性であり、これにより組み合わせ及び混合により不均質な多相の媒体が形成する。シェル重合体は好ましくは第２の層に実質的に不溶性であることができる。不均質な多相の媒体は好ましくは脱水される。シェル重合体は架橋剤（コア成分表面上）と架橋してコア・シェルコンポジットを形成する。

20

【０１９４】

別の好ましい第５の実施形態において、コア・シェルコンポジットは、水溶液の存在下水溶液の大半部分から水和したコア・シェル中間体を物理的に分離することなく形成する。概すれば、方法は水溶液中でコア成分を水和すること、ここでコア成分は（親水性）コア重合体を含むものであること、水溶液にシェル重合体を溶解すること（ここで好ましくはシェル重合体は止水性シェル重合体である）、及び、水和したコア成分の表面にシェル重合体を接触させることにより水溶液中に水和したコア・シェル中間体を形成すること、を含むことができる。水和したコア・シェル中間体を水溶液の大半部分から物理的に分離することなく、水和したコア・シェル中間体を架橋条件下に架橋剤に接触させることによりコア・シェルコンポジットを形成する。

30

【０１９５】

別の実施形態において、コア・シェルコンポジットは一部の工程を相互に同時に行うことにより好都合に製造できる。例えば、実施形態の別のセットにおいては、コア・シェルコンポジットを製造するための方法は、水溶液中コア成分（好ましくは親水性コア重合体を含む）を水和すること、及び、水溶液中にシェル重合体を溶解又は実質的に溶解することを含むことができる。シェル重合体は好ましくは親水性シェル重合体であることができる。方法は更に同時に実施される以下の工程（*i*）、（*i i*）及び／又は（*i i i*）、即ち、（*i*）シェル重合体を水和したコア成分の表面と相互作用させることにより水和したコア・シェル中間体を形成すること、（*i i*）コア・シェルコンポジットが形成されるような架橋条件下において水和したコア・シェル中間体を架橋剤と接触させること、及び（*i i i*）水溶液から水を除去すること、の何れかの２つ又は３つ全てを含む。特に、例えば、別の第６の実施形態は（*i*）シェル重合体（好ましくは親水性重合体及び好ましくは水溶液に溶解又は実質的に溶解されているもの）を水和したコア成分の表面と相互作用させることにより水和したコア・シェル中間体を形成すること、及び（*i i*）コア・シェルコンポジットが形成されるような架橋条件下において水和したコア・シェル中間体を架橋

40

50

剤と接触させること、を同時に含む。別の第 7 の実施形態は (i) 水和したコア - シェル中間体 (シェル重合体 (好ましくは親水性重合体及び好ましくは水溶液に溶解又は実質的に溶解しているもの) を水和したコア成分の表面と相互作用させることにより形成される) をコア - シェルコンポジットが形成されるような架橋条件下において架橋剤と接触させること、及び (i i) 水溶液から水を除去すること、を同時に含むことができる。別の第 8 の実施形態は (i) シェル重合体 (好ましくは親水性重合体及び好ましくは水溶液に溶解又は実質的に溶解されているもの) を水和したコア成分の表面と相互作用させることにより水和したコア - シェル中間体を形成すること、(i i) コア - シェルコンポジットが形成されるような架橋条件下において水和したコア - シェル中間体を架橋剤と接触させること、及び (i i i) 水溶液から水を除去すること、を同時に含むことができる。

10

【 0 1 9 6 】

好ましくは、好ましい第 9 の実施形態において、コア - シェルコンポジットは水溶液の大部分において架橋下シェル重合体の凝集塊を実質的に形成することなくコア - シェルコンポジットを形成することにより好都合に製造できる。そのような方法は更に、水溶液中でコア成分を水和させること (例えばコア成分は親水性コア重合体を含む)、水溶液中にシェル重合体を溶解すること (例えばシェル重合体は親水性シェル重合体である)、シェル重合体を水和したコア成分の表面と相互作用させることにより水和したコア - シェル中間体を形成すること、及び、水溶液の大部分において架橋したシェルの凝集塊を形成することなく架橋条件下において水和したコア - シェル中間体を架橋剤と接触させることを含むことができる。

20

【 0 1 9 7 】

記載した上記一般的及び好ましい実施形態及び特徴と、各順列及び種々の組み合わせにおいて使用できる方法の更なる詳細、特徴及び特性を以下に説明する。

【 0 1 9 8 】

好ましいシェル重合体は上記の説明 (コア - シェル粒子の説明に関連) の通りである。

【 0 1 9 9 】

好ましいコア成分は無機又は有機のコア成分であることができる。特に好ましいコア成分は上記 (コア - シェル粒子の説明に関連) のコア重合体である。

【 0 2 0 0 】

好ましい架橋剤は上記の説明 (コア - シェル粒子の説明に関連) の通りである。好ましくは、架橋剤のシェル重合体に対する (例えばシェル重合体の反復単位に対する、又は、シェル重合体の架橋可能な官能基に対する) 供給分 (量) のモル比は 1 : 1 以上、好ましくは (約) 2 : 1 以上、又は (約) 3 : 1 以上、又は (約) 3 . 5 : 1 以上、又は (約) 4 : 1 以上である。いくつかの実施形態においては、架橋剤のシェル重合体に対する (例えばシェル重合体の反復単位に対する、又は、シェル重合体の架橋可能な官能基に対する) 供給分 (量) のモル比はより高値となり、例えば (約) 4 . 5 : 1 以上、又は (約) 5 : 1 以上、又は (約) 6 : 1 以上となる。請求項において特記していない理論に制約されないが、架橋剤の実質的過剰量が架橋剤との (水和) コア - シェル中間体の接触を促進することができる。特定の系に対する特定の比 / 量は、例えば、各々の場合上記の説明 (コア - シェル粒子の説明に関連) の通り、好ましい物理的特性及び / 又は性能特性を得るために上記した通り、決定することができる。

30

40

【 0 2 0 1 】

架橋の条件は狭小に厳密ではなく、そして一般的に使用する特定の架橋剤、シェル重合体及び当該分野で知られた他の要因に基づいて決定できる。一般的に、架橋は方法においてシェル重合体の架橋を熱的に開始及び / 又は持続させるために十分な温度において実施できる。例えば、温度は、架橋を開始させるために例えば (約) 7 0 ~ (約) 1 0 0 の範囲の温度まで上昇させることができる。或いは、架橋剤の添加の間の温度は (約) 5 0 ~ (約) 9 0 であることができる。次に反応温度は (約) 7 0 ~ (約) 1 2 0 ; 好ましくは (約) 8 5 ~ (約) 1 1 0 の範囲の温度まで調節することができる。反応混合物は上記した温度で (約) 1 ~ 1 2 時間加熱する。液相の揮発性及び / 又は系の圧

50

力が関与する懸案により高温が制約される場合がある。

【0202】

好ましくは、脱水のような液体の除去は当該分野で知られた単位操作1つ以上を用いて実施できる。好ましい方策においては、例えば液体は蒸留プロセス、例えば共沸蒸留により除去することにより、（架橋剤含有）第2相の液体を実質的に除去することなく（シェル重合体含有）第1相の液体を選択的に除去することができる。

【0203】

好ましくは、多相媒体を上記した実施形態のいずれかとの関連において、当該分野で知られた装置及びプロトコルを用いて振とう（例えば攪拌）することができる。請求項において特記していない理論に制約されないが、そして、限定しないが、このような振とうは相分離、及び、架橋剤のコア-シェル中間体との接触を促進することができる。

10

【0204】

いずれの場合においても多相インサイチュ架橋法は更に、1つ以上の後処理工程、例えば形成されたコア-シェルコンポジットを不均質な多相混合物から分離すること、及び、例えば溶媒1つ以上中の洗浄により精製することを含むことができる。

【0205】

特定の好ましい方策において、重合体コア成分及び架橋シェル成分を含むコア-シェルコンポジットを以下の通り製造できる。ポリスチレンスルホネートコア（例えばDowexとして市販）のような重合体コア及び第1の水溶液中に溶解したポリビニルシェル重合体（例えばポリビニルアミン）を含む第1の水相を製造する。別個に、各々の場合トルエン、キシレン等を含む第2の有機相のような第2の有機相中の架橋剤、好ましくは疎水性架橋剤（例えばN,N-ジグリシジルアニリン）、又は好ましくは第2の有機相中に優勢に分配されている架橋剤（例えばエピクロロヒドリン、N,N-ジグリシジルアニリン）を含む第1の相を製造する。第1の相及び第2の相を合わせて不均質な多相の媒体を形成する。好ましくは、不均質な未九社例えば攪拌により混合し、そして架橋状態は系の温度を（約）2時間（約）85℃まで上昇させることにより開始する。その後、例えばDean-Stark蒸留を（約）110℃で用いることにより多相媒体を脱水して水を除去する。シェル重合体を架橋剤（コア成分表面上）と架橋させることにより多相媒体中にコア-シェルコンポジットを形成する。コア-シェルコンポジットを例えば多相媒体の液体部分を傾瀉することにより分離する。次にコア-シェルコンポジットを例えば別個の工程においてメタノールで、そしてその後水で洗浄する。

20

30

【0206】

このような多相インサイチュ架橋法は従来のプロセスより高度な実質的利点をもたらす。一般的に、例えば、方法はコア成分表面上に形成された架橋シェル重合体の量及び/又は厚み及び/又は均一性に対する向上した制御を可能にする。留意すべきは、例えば吸着の別個の工程及び後の架橋を行うレイヤーバイレイヤーのプロセスと比較して、本明細書に記載した多相インサイチュ架橋法を用いれば、より高値の量/厚みのシェル重合体をコア成分上に形成できる。いくつかの実施形態においては、そのようなレイヤーバイレイヤープロセスを用いて達成できる厚みよりも、本明細書の方法を用いた場合のシェル厚みは10倍以上、又は50倍以上、さらには100倍以上、そして又は500倍以上の高値とすることができる。同様に、再循環流動床（ウルスター）コーティングの方策と比較して、本明細書に記載した多相インサイチュ架橋法を用いれば、より低値の量/厚みのシェル重合体を（例えば、層、好ましくは均一な層として）コア成分上に形成できる。いくつかの実施形態においては、その本発明の方法を用いて製造したコア-シェルコンポジットのシェル物質の量は典型的な再循環流動床を用いて達成されるものよりも（約）5%低値、又は（約）10%低値、又は（約）15%低値とすることができる（各々場合、コア-シェルコンポジットのコア成分の重量と相対比較した場合のシェル成分の重量に基づく）。従って、方法は異なる、そして経済的に意味のある、架橋シェル重合体の量/厚みを有するコア-シェルコンポジットを製造するための独特な方策を提供する。特に、方法は一般的に上記した範囲のシェル厚みを有するコア-シェルコンポジット物質を製造するために

40

50

使用することができ、そして好ましい実施形態においては、例えば、方法は(約)0.002ミクロン～(約)50ミクロン、好ましくは(約)0.005ミクロン～(約)20ミクロン、又は(約)0.01ミクロン～(約)10ミクロンの範囲の厚みを有するシェル成分を製造できる。更に又、多相インサイチュ架橋法は、そのようなコア-シェルコンポジットを製造するための大規模化可能な、商業的に合理的な方策を与えるものである。シェル製造のための他の方法

流動床コーティングにおいては、典型的にはコアビーズを再循環流動床(ウルスター型)内に保持し、そしてコーティング溶液又は懸濁液と共に噴霧する。コーティング重合体はアルコール、酢酸エチル、ケトン又は他の適当な溶媒又はラテックス中の溶液として使用できる。条件及び製剤/組成は典型的には、堅固で均質な膜の相が形成されるため、そして、粒子が水性ベヒクルと接触した場合に、膨潤によりクラックが生じないことを確実にするために、最適化される。膜重合体は体積の膨張をもたらすことができ、そして、寸法の変化に対応できるように伸長することが好ましい。このことは水と接触するとある程度膨潤し、そして水により十分可塑化されるシェル重合体組成物を選択することにより支援される。重合体膜は10%を超え、好ましくは30%を超える破断時の伸びを有する。この方策の例はI c h e k a w a H.ら、International Journal of Pharmaceuticals, 216(2001), 67-76に報告されている。

【0207】

溶媒コアセルベーションは当該分野で知られている。例えばL e a c h , K.ら、J. Microencapsulation, 1999, 16(2), 153-167を参照できる。このプロセスにおいては、典型的には2種の重合体、即ちコア重合体及びシェル重合体を溶媒に溶解し、そしてこれを更に水相中の液滴として乳化する。液滴の内部は典型的には均質な二元の重合体溶液である。次に慎重に上留することにより溶媒を緩徐に除去する。各液滴中の重合体溶液は重合体の体積の割合が増大するにしたがって相分離を起こす。重合体の一方は水/液滴の界面に移行し、概ね完全なコア-シェル粒子(又は2重壁微小球)を形成する。

【0208】

溶媒コアセルベーションはコア上にシェル重合体の制御されたフィルムを付着させるために用いることができる別の方法である。1つの実施形態において、コアセルベーションの手法は可溶性の形態でシェル物質を含有する連続液相中にコアビーズを分散させることにより構成される。次にコアセルベーションプロセスはシェル物質が漸増的に不溶性となるように連続相の溶媒性を徐々に変化させることよりなる。沈殿の開始時において、シェル物質の一部は最終的にはビーズ表面の微細な沈殿又はフィルムとなる。溶媒性の変化は種々の物理化学の手段、例えば限定しないが、pH、イオン強度(即ち浸透圧)、溶媒組成(溶媒の添加又は蒸留による)、温度(例えばLCST(より低値の臨界溶液温度)を有するシェル重合体を使用する場合)、圧力(特に超臨界液を使用する場合)の変化によりトリガーすることができる。トリガーをpH又は溶媒組成の何れかとした場合の溶媒コアセルベーションプロセスがより好ましい。典型的には、pHトリガー事象を用いる場合、及び、重合体がアミン型物質から選択される場合、シェル重合体は先ず低pHにおいて可溶化する。第2の工程において、pHは不溶性限界まで徐々に上昇させてシェルの付着を誘導し; pHの変化は強力な振とうの下で塩基を添加することにより行う場合が多い。別の代替法は前駆体の熱加水分解により塩基を形成する方法である(例えばアンモニアを発生させるための尿素の熱処理)。最も好ましいコアセルベーションプロセスはシェル物質及びシェル物質の溶媒/非溶媒混合物を含む3元系を使用する場合である。コアビーズをその均質な溶液に分散させ、そして溶媒を蒸留により徐々に除去する。シェルコーティングの範囲は連続相におけるシェル重合体の濃度のオンライン又はオフラインのモニタリングにより制御できる。一部のシェル物質がコロイド型において、又は個別の粒子としてコア表面から析出する最も一般的な例においては、コア-シェル粒子は好都合には単純な濾過及び篩い分けにより単離される。シェル厚みは典型的には初期のコアのシェルに対す

10

20

30

40

50

る重量比並びに前述のシェル重合体コアセルベーションの範囲により制御される。次にコア・シェルビーズをアニーリングすることにより競合結合により測定される外膜の完全性を向上させることができる。

【0209】

超臨界CO₂コーティングが当該分野で知られている。例えばBenoit J. P. ら、J. Microencapsulation, 2003, 20(1) 87-128を参照できる。この方策は幾分、溶媒コアセルベーションの変法といえる。第1に、シェルコーティング物質を超臨界CO₂に溶解し、次に活性成分を超臨界状態のその液に分散させる。反応器を冷却して液体CO₂の状態とし、ここで、シェル物質はもはや可溶性ではなく、そしてコアビーズ上に析出する。方法はワックス及びパラフィンのような小分子から選択されるシェル物質を用いて例示される。コア・シェル物質は粉末として回収する。

10

【0210】

スピニングディスクコーティングの手法はコーティングにおいてコア粒子の懸濁液を形成すること、次に回転ディスクを用いることにより小型液滴の形態で過剰なコーティング液を除去し、残存コーティングはコア粒子周囲に残存させること、に基づいている。米国特許第4,675,140号を参照できる。

【0211】

レイヤーバイレイヤープロセスにおいては、荷電したコア物質を逆の電荷のポリ電解質と接触させて重合体複合体を形成する。この工程を多層がコア表面に付着するまで反復する。層の追加的な架橋は任意である。

20

【0212】

界面重合は反応単量体1つを含有するコア物質を同時反応単量体を含有する連続相に分散させることよりなる。重合反応はシェル重合体を形成するコア界面において起こる。コアは親水性又は疎水性であることができる。この目的の為に使用する典型的な単量体はジアシルクロリド/ジアミン、ジイソシアネート/ジアミン、ジイソシアネート/ジオール、ジアシルクロリド/ジオール及びビスクロロホルメート及びジアミン又はジオールを包含できる。3官能性の単量体もまた膜の多孔性及び堅牢性の程度を制御するために使用できる。

【0213】

30

更に別の実施形態においては、シェルを形成するには、イオン交換物質を逆の電荷を有する重合体分散体に接触させ（即ち、コア物質は典型的には負荷電であり、そしてシェルは正荷電である）、そしてビーズ粒子を濾過し、そしてそれらを流動床中シェル重合体の転移温度（又は軟化点）より高温においてアニーリングする。この実施形態において、重合体分散体はラテックス又はミクロン～サブミクロンの範囲の粒径の重合体コロイド分散体である。

【0214】

1つの別の実施形態において、シェル物質は、酸含有コア物質又はその誘導体、例えばメチルエステル又はアシルクロリドを反応性単量体又は重合体で処理することを含む。好ましくは、酸反応性物質は重合体であり、より好ましくはポリアミンであり；例えばカルボキシ化されたコア重合体を有機溶媒中高温でポリエチレンジアミンで処理することによりCOOH基及びNH及びNH₂基の間にアミド結合を形成する。例えばCOOH又はSO₃H基をチオニルクロリド又はクロロスルホン酸で処理することによりこれらの基をその酸クロリド型に変換することにより、酸の官能性を活性化させてアミド結合の形成を促進することもある。Sataら、Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (1989) 101-117 (Nr 2794)を参照できる。

40

【0215】

「グラフティングフロム法」のプロセスはコア表面上の重合を開始することができる活性部位を使用し、そして重合体鎖は単層の表面から成長させる。リビング重合法、例えば

50

ニトロキシド媒介リビング重合、A T R P , R A F T、R O M P が最も適当であるが、非リビング重合も適用されている。

【 0 2 1 6 】

「グラフティングオントゥー法」のプロセスにおいては、小分子（典型的には親電子物質、例えばエポキシ、イソシアネート、無水物等）を重合体コア物質と接触させ、その場合、そのコアは反応性の物質種（典型的には親核物質、例えばアミン、アルコール等）を担持している。このようにして形成されたシェルの厚みはシェル小分子前駆体の拡散速度及びコアとの反応の速度により制御される。緩徐拡散 / 高速反応性物質種はコア表面から短距離内に反応を制約し、これにより薄いシェルを形成する。これに対し、高速拡散 / 緩徐反応性物質種はコア全体を侵襲して明確なシェルを与えず、そして鮮明ではなく漸次的なシェルからコアへの境界を形成する。

10

【 0 2 1 7 】

コア - シェル重合は乳化重合、懸濁 / ミニ乳化重合、又は分散重合であることができる。これらのプロセスは全てフリーラジカル重合を使用している。乳化重合の場合、重合は界面活性剤、低水溶性の単量体、及び水溶性のフリーラジカル開始剤を用いて水性媒体中で起こる。重合体粒子はミセル又は均質な核化又は両方により形成される。コア - シェル粒子は、単量体が供給されれば自発的に消費される限り（「飢餓継続」）、コア単量体を最初に、そしてシェル単量体を 2 番目に供給することにより理論的には形成できる。カリウム結合コアビーズは好ましくは水不溶性単量体（例えば α - フルオロアクリル酸のアルキルエステル）から製造する。

20

【 0 2 1 8 】

懸濁 / ミニ乳化重合においては、フリーラジカル開始剤は単量体と可溶である。単量体及び開始剤を予め溶解し、次に界面活性剤又は両親媒性重合体で安定化させた液滴として乳化する。この方法は予め形成された重合体（例えばシェル重合体）も同様に溶解可能とする。反応が進行すると、シェル重合体及びコア重合体の相が分離して所望のコア - シェル粒子を形成する。

【 0 2 1 9 】

分散重合においては、単量体及び開始剤の両方が連続相（通常は有機溶媒）において可溶である。ブロック共重合体を立体安定化剤として使用する。重合体粒子は均質な核化及びその後の生育により形成する。粒径は 1 ~ 10 ミクロンの範囲であり単分散である。

30

【 0 2 2 0 】

分散の好ましいプロセスにおいては、重合は後に説明する S t o v e r H . ら、M a c r o m o l e c u l e s , 1 9 9 9 , 3 2 , 2 8 3 8 - 2 8 4 4 に報告されている改良を採用している。シェル単量体は 1 , 4 - ジビニルベンゼンのようなジビニル単量体の大量割合を含有しているのに対し、コア粒子はその表面に一部の重合性の二重結合を呈しており；シェルの重合の機序は粒子表面上に存在する二重結合により捕獲された連続相内の短いオリゴラジカルの形成に基づいている。オリゴマー自体は反応性二重結合において表面を補充する非反応の不飽和を含有する。実質的な結果はシェル及びコアの材料を用いた鮮明な境界を有する架橋シェルの形成である。

40

【 0 2 2 1 】

1 つの実施形態において、本発明のコア - シェル組成物は、適当な単量体を用いながら従来の逆懸濁プロセスにおいてカチオン交換コアを形成すること；粒子コア上に存在する酸性の基との後反応により反応性二重結合で粒子表面を修飾すること；及び、典型的な分散重合溶媒、例えばアセトニトリル（例えばカチオン交換コア重合体に対する非溶媒）に分散させて官能性単量体との D V B 又は E G D M A の重合混合物を添加すること、により合成される。

【 0 2 2 2 】

コア - シェル組成物の使用 / 治療方法

本明細書に記載した方法及び組成物は失火及び / 又は特定の薬品の使用により誘発される高カリウム血症の治療の為に適している。

50

【0223】

本発明のいくつかの実施形態においては、本明細書に記載する組成物及び方法は、特に摂取を低減しない場合のカリウムの低減した排出により誘発される高カリウム血症の治療において使用される。低減した腎カリウム排出の共通した原因は、カリウムの排出を妨害する薬品、例えばカリウム温存性利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（ACEI）、非ステロイド抗炎症剤、ヘパリン又はトリメトプリムの摂取と組み合わせられる場合が多い腎不全（特に低減した糸球体濾過率を有する）である。例えば真性糖尿病並びに鎌形赤血球疾患において観察されるIV型尿細管性アシドーシス及び/又は慢性部分的尿管閉塞におけるアルドステロンに対する遠位の細管の減損した応答性は低減したカリウム分泌の別の原因である。分泌はまた広汎性副腎皮質不全又はアジソン病及び選択的低アルドステロン症においても抑制される。高カリウム血症は糖尿病が低レニン血症性低アルドステロン症又は腎不全を発症する場合に一般的である（Mandal, A. K. 1997, Hypokalemia and hyperkalemia, Med Clin North Am. 81: 611 - 39）。

10

【0224】

特定の好ましい実施形態においては、本明細書に記載したカリウム結合重合体を長期的に投与する。典型的にはそのような長期の治療は、患者が高カリウム血症を誘発する薬品、例えばカリウム温存性利尿剤、ACEI、非ステロイド抗炎症剤、ヘパリン又はトリメトプリムの使用を継続できるようにすることになる。更に又、本明細書に記載した重合体組成物の使用は高カリウム血症誘発薬品の使用が不可能であった特定の患者集団にそのような薬品を使用できるようにすることになる。

20

【0225】

特定の長期使用の状況において、使用される好ましいカリウム結合重合体は一日当たりカリウム（約）5ミリモル未満、又は一日当たりカリウム（約）5～（約）10ミリモルの範囲で除去できるものである。急性期の状態においては、使用されるカリウム結合重合体は一日当たりカリウム（約）15～（約）60ミリモルを除去できることが好ましい。

【0226】

特定の他の実施形態において、本明細書に記載した組成物及び方法は細胞内から細胞外の空間へのシフトにより誘発される高カリウム血症の治療において使用される。細胞の破壊、特に横紋筋融解又は筋肉細胞（主要なカリウムの貯留場所）の溶解及び腫瘍の溶解をもたらす感染又は外傷は急性の高カリウム血症をもたらす場合がある。より頻繁には、カリウムの細胞内シフトの軽度～中等度の減損は糖尿病性ケトアシドーシス、急性アシドーシス、代謝性アルカローシスの治療のための銀又はリジンの塩化物の注入、又は50%デキストロース又はマンニトールのような高張性溶液の注入に伴って生じる。受容体ブロッキング薬品はエピネフリンの作用を抑制することにより高カリウム血症を誘発する場合がある。

30

【0227】

特定の別の実施形態において、本明細書に記載した組成物及び方法はカリウムの過剰な摂取により誘発される高カリウム血症の治療において使用する。過剰なカリウム摂取単独では高カリウム血症の一般的な病因とはならない。最も頻繁には、高カリウム血症はカリウムの細胞内シフト又は腎カリウム排出に関する減損した機序を有する患者における攪乱されたカリウム消費により生じる。例えば、食餌制限非遵守の透析患者における突然死は高カリウム血症に起因すると考えることができる。

40

【0228】

本発明において、カリウム結合重合体及びコア-シェル組成物は他の活性な薬剤と同時に投与できる。この同時投与は同じ剤型における2剤の同時投与、別個の剤型における投与、及び別個の投与を包含することができる。例えば、高カリウム血症の治療のためには、カリウム結合重合体及びコア-シェル組成物は高カリウム血症を誘発する薬品、例えばカリウム温存性利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、非ステロイド抗炎症剤、ヘパリン又はトリメトプリムと同時に投与できる。同時投与される薬品は同じ剤型内に共に製剤し

50

て同時に投与できる。或いは、それらは同時に投与できるが、両剤は別個の製剤中に存在する。別の代替例においては、薬品は別個に投与される。別個投与のプロトコルにおいては、薬品は数分間を隔てて、又は数時間を隔てて、又は数日間を隔てて投与してよい。

【0229】

「治療」という用語は、本明細書においては、治療上の利益及び／又は予防上の利益を達成することを包含する。治療上の利益とは治療すべき伏在障害の根絶、緩解又は防止を意味する。例えば、高カリウム血症患者において、治療上の利益は伏在する高カリウム血症の根絶又は緩解を包含する。更に又、治療上の利益は、患者が伏在障害をなお有しているにも関わらず患者において改善が観察されるような伏在障害に伴う生理学的症状の1つ以上の根絶、緩解又は防止によっても達成される。例えば、高カリウム血症に罹患した患者へのカリウム結合重合体の投与は、患者の血清中カリウムが低下する場合のみならず、腎不全のような高カリウム血症に併発する他の障害に関して患者において改善が観察された場合も、治療上の利益を与える。予防上の利益に関しては、カリウム結合重合体は高カリウム血症を発症する危険性のある患者に対し、又は高カリウム血症の生理学的症状1つ以上を訴えている患者に対し、高カリウム血症の診断がついていない場合であっても投与してよい。

10

【0230】

本発明の医薬組成物はカリウム結合重合体が有効量において、即ち治療上又は予防上の利益を達成するために有効な量において存在する組成物を包含する。特定の用途に対して有効な実際の量は患者（例えば年齢、体重等）、治療すべき状態、及び、投与経路により変動する。有効量の決定は特に本明細書の開示を鑑みれば、当業者の知る通りである。

20

【0231】

ヒトにおける使用のための有効量は動物モデルから決定できる。例えば、ヒトに対する用量は動物において有効であることがわかっている胃腸内濃度を達成するように製剤できる。

【0232】

一般的に、動物におけるカリウム結合重合体（又はナトリウム結合重合体）の用量は治療すべき疾患、投与経路及び治療すべき患者の身体的特性に応じて変動する。治療及び／又は予防用のカリウム結合重合体の用量水準は（約）0.5 g m / 日～（約）30 g m / 日又は（約）0.5 g m / 日～（約）25 g m / 日であることができる。重合体は食事と共に投与することが好ましい。組成物は1日1回、1日2回又は1日3回投与してよい。最も好ましい用量は（約）15 g m / 日以下である。好ましい用量範囲は（約）5 g m / 日～（約）20 g m / 日、より好ましくは（約）5 g m / 日～（約）15 g m / 日、更に好ましくは（約）10 g m / 日～（約）20 g m / 日、そして最も好ましくは（約）10 g m / 日～（約）15 g m / 日である。用量は食事と共に投与してよい。

30

【0233】

いくつかの実施形態においては、コア-シェル組成物により結合されるカリウムの量は、コア成分、即ちカリウム結合重合体がシェル非存在下で使用される場合の量より高値となる。従って、いくつかの実施形態におけるコア成分の用量は、シェルを伴わずにコアを使用する場合と比較してシェルと組み合わせて使用する場合には低値となる。従って、コア-シェル医薬組成物のいくつかの実施形態においては、コア-シェル医薬組成物中に存在するコア成分の量はシェル成分の非存在下において動物に投与される量よりも低値である。

40

【0234】

好ましい実施形態においては、本明細書に記載する1価イオン結合重合体は不利益なイオンの放出に起因する高ナトリウム血症及びアシドーシスのような副作用を誘発する傾向が低減されている。「不利益なイオン」という用語は、本明細書においては、本明細書に記載する組成物の使用時間においてそれにより身体内に放出されることが望ましくないイオンを指す。典型的には組成物に関する不利益なイオンは治療すべき状態、組成物の化学特性及び／又は結合特性により変動する。例えば不利益なイオンはアシドーシスを誘発す

50

る場合がある H^{+} 又は高ナトリウム血症を誘発する場合がある Na^{+} である場合がある。好ましくは導入された不利益なカチオンに結合する標的1価イオン（例えばカリウムイオン又はナトリウムイオン）の比は1：（約）2.5～（約）4である。

【0235】

好ましい実施形態においては、本明細書に記載した1価イオン結合重合体は胃腸不快感、便秘、消化不良等のような他の不利益な副作用を誘発する傾向が低減されている。

【0236】

好都合には、Ca及びMgの臨床適量を不注意に除去するなどのオフターゲット作用の潜在性は本発明のコア-シェル粒子及び組成物により低減できる（シェル非存在下のカチオン交換バインダーの使用と相対比較して）。留意すべきは、カチオン結合樹脂によるカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの除去を明らかにした多くの研究が文献報告されている。例えばSpencer, A. G. ら、Cation exchange in the gastrointestinal tract, Br Med J. 486 2: 603-6 (1954)を参照でき；更に又Evans, B. M. ら、Ion-exchange resins in the treatment of anuria, Lancet. 265: 791-5 (1953)も参照できる。更に又、Berlyne, G. M. ら、Cation exchange resins in hyperkalaemic renal failure, Isr J Med Sci. 3: 45-52 (1967)を参照でき；更に又、McChensney, E. W. ら、Effects of long-term feeding of sulfonic ion exchange resin on the growth and mineral metabolism of rats, Am J Physiol. 177: 395-400 (1954)も参照できる。特に、ポリスチレンスルホネート樹脂の投与により誘導された低カルシウム血症（「筋緊張性痙攣」）を評価する研究が報告されている。Angelo-Nielsen K. ら、Resonium A-induced hypocalcaemic tetany, Dan Med Bull. Sep; 30(5): 348-9 (1983)を参照でき；更に又、Ng YY. ら、Reduction of serum calcium by sodium sulfonated polystyrene resin, J Formos Med Assoc. May; 89(5): 399-402 (1990)も参照できる。本発明の組成物及びコア-シェル粒子はマグネシウムイオン及びカルシウムイオンより高度な選択性を有しているため、本発明は低カルシウム血症及び低マグネシウム血症の危険性も低減できる。

【0237】

本明細書に記載した組成物は食品及び/又は食品添加物として使用できる。それらはカリウム及び/又はナトリウムの水準を低下させるために消費前、又は包装中に食品に添加し、そして組成物及び結合したカリウム及び/又はナトリウムが摂取されないように消費前に除去することができる。好都合には、このような適用において、選択的なコア/シェル組成物は、非選択的な組成物よりも、食品又は飲料中に放出する対イオンが低値となり、そしてMg及びCaの除去量も低値となる。即ちカリウム及び/又はナトリウムの除去はより少量の物質の使用により、そして食品又は飲料のイオン組成の望ましくない「オフターゲット」の改変を低減しながら達成することができる。組成物は又、 K^{+} レベル（又は Na^{+} レベル）を低下させるために動物に対する飼料中で使用でき、この K^{+} レベルの低下はブタ及び家禽類に対する飼料において水分の分泌を低下させるために望ましい。

【0238】

製剤及び投与経路

本明細書に記載した重合体組成物及びコア-シェル組成物又はその製薬上許容しうる塩は広範な種類の投与の経路及び様式を用いて患者に送達できる。投与のための最も好ましい経路は経口、経腸又は直腸によるものである。

【0239】

一般的に、いくつかの実施形態においては、コア-シェル粒子はバッグ又はサシェ中（

例えば透析バッグ中又は紙バッグ中)に封入又は包含させることができる。いくつかの実施形態においては、コア-シェル粒子は微孔性マトリックス又は重合体ゲルのような支持媒体中に製剤することができる。いくつかの実施形態においては、コア-シェル粒子は液体媒体中の懸濁液又は懸濁液として製剤できる。そのような懸濁液又は分散液は均一又は非均一であることができる。いくつかの実施形態においては、コア-シェル粒子は中空系、小胞、カプセル、錠剤又はフィルムとして製剤できる。

【0240】

必要に応じて、重合体及びコア-シェル組成物は他の治療薬と組み合わせて投与してよい。本発明の組成物と同時投与できる治療薬の選択は部分的には治療すべき状態に応じたものとなる。

【0241】

重合体(又はその製薬上許容しうる塩)は、それ自体、又は、活性化合物が製薬上許容しうる担体、賦形剤又は希釈剤1つ以上との添加混合物又は混合物とされている医薬組成物の形態において投与してよい。本発明に従って使用するための医薬組成物は製薬上使用できる調製品への活性化合物の処理を容易にする賦形剤及び補助剤を含む生理学的に許容される担体1つ以上を用いる従来の態様に置いて製剤してよい。適切な製剤は選択された投与経路に依存している。

【0242】

経口投与のためには、化合物は、当該分野で良く知られている製薬上許容しうる担体に活性化合物を組み合わせることにより、容易に製剤できる。そのような担体は本発明の化合物を治療すべき患者による経口摂取のための錠剤、丸薬、糖衣錠、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液、ウエハース等として製剤可能とする。1つの実施形態において、経口製剤は腸溶性コーティングを有さない。経口使用のための薬学的調製品は、錠剤又は糖衣錠のコアを得るために所望により適当な補助剤を添加した後、場合により得られた混合物を粉碎し、そして顆粒の混合物を処理しながら、固体賦形剤として得ることができる。適当な賦形剤は、特に、糖類、例えば乳糖、スクロース、マンニトール又はソルビトール;セルロース調製品、例えば微結晶セルロース、トウモロコシ澱粉、コムギ澱粉、コメ澱粉、パレイショ澱粉、ゼラチン、トラガカントガム、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ナトリウム、及び/又は、ポリビニルピロリドン(PVP)である。所望により、錠剤崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドン、寒天又はアルギン酸又はその塩、例えばアルギン酸ナトリウムを添加してよい。

【0243】

糖衣錠のコアには適当なコーティングを施すことができる。この目的のためには、濃縮糖溶液を使用してよく、これらは場合によりアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール及び/又は二酸化地チタン、ラッカー溶液及び適当な有機溶媒又は溶媒混合物を含有してよい。活性化合物の用量の異なる組み合わせを識別又は特徴付けるために染料又は顔料を錠剤又は糖衣錠のコーティングに添加してよい。

【0244】

経口投与のためには、化合物は除放射性調製物として製剤してよい。除放射性調製物を製剤するための多くの手法が当該分野で知られている。

【0245】

経口使用できる薬学的調製品はゼラチンから作成されたプッシュフィットカプセル、並びにゼラチン及び過素材、例えばグリセロール又はソルビトールから作成されたソフトシールカプセルを包含する。プッシュフィットカプセルは充填剤、例えば乳糖、バインダー、例えば澱粉、及び/又は、潤滑剤、例えばタルク又はステアリン酸マグネシウム及び場合により安定化剤との添加混合物として活性成分を含有できる。ソフトカプセルにおいては、活性化合物は適当な液体、例えば油脂、流動パラフィン又は液体ポリエチレングリコール中に溶解又は懸濁してよい。更に又、安定化剤を添加してよい。経口投与用の全ての

10

20

30

40

50

製剤は投与に適する用量でなければならない。

【0246】

いくつかの実施形態においては本発明の重合体はチュワブル錠の形態において医薬組成物として提供される。活性成分の外に、以下の型の賦形剤、即ち、必要な服用し易さを与えるための甘味剤、及び、前者が十分な錠剤硬度を与えるのに不十分な場合はバインダー；ダイスの壁面における摩擦作用を最小限にし、錠剤の吐出を容易にするための潤滑剤が一般的に使用され；そしていくつかの製剤においては咀嚼を容易にするために錠剤崩壊剤少量を添加する。一般的に現在使用可能なチュワブル錠中の賦形剤のレベルは活性成分の約3～5倍であり、甘味剤が不活性成分の大部分を構成している。

【0247】

本発明は本発明の重合体及びチュワブル錠の製剤に適する薬学的賦形剤1つ以上を含有するチュワブル錠を提供する。本発明のチュワブル錠中に使用される重合体は好ましくは、(約)5未満、好ましくは(約)4未満、より好ましくは(約)3未満、より好ましくは2.5未満、そして最も好ましくは(約)2未満の口腔内通行中及び食道中の膨潤率を有する。適当な賦形剤と組み合わせて重合体を含む錠剤は口中感、味覚及び歯牙充填性のような感覚特性が許容されるものであり、それと同時に、咀嚼及び唾液との接触の後に食道を閉塞させる危険を呈さない。

【0248】

本発明の一部の特徴において、重合体は賦形剤により通常発揮される機械的及び熱的な特性をもたらすため、製剤のために必要なそのような抽出液の量を提言する。いくつかの実施形態においては、活性成分(例えば重合体)はチュワブル錠の重量を基にして、(約)30%超、より好ましくは(約)40%超、更に好ましくは(約)50%超、そして最も好ましくは(約)60%超を構成する。いくつかの実施形態においては、重合体は錠剤の総重量の(約)0.6gm～(約)2.0gm、好ましくは(約)0.8gm～(約)1.6gmを含む。いくつかの実施形態においては、重合体は錠剤の(約)0.8gm超、好ましくは錠剤の(約)1.2gm超、そして最も好ましくは錠剤の(約)1.6gm超を含む。重合体は適切な強度/脆弱さ及び粒径を有するように製造することにより、賦形剤がしばしば使用されている場合と同様の品質、例えば適切な硬度、良好な口中感、圧縮性等が得られる。本発明のチュワブル錠中に使用される重合体の未膨潤の粒径は平均直径で(約)80、70、60、50、40、30又は20ミクロン未満である。好ましい実施形態においては、未膨潤の粒径は(約)80ミクロン未満、より好ましくは(約)60ミクロン未満、そして最も好ましくは(約)40ミクロン未満である。

【0249】

本発明のチュワブル錠において有用な薬学的賦形剤はバインダー、例えば微結晶セルロース、コロイド状シリカ及びこれらの組み合わせ(Prosolv90)、カーボポール、ポビドン及びキサンタンガム；フレーバー剤、例えばスクロース、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、フラクトース又はソルビトール；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ナトリウムステアリルフルレート及び植物系脂肪酸；及び、場合により、錠剤崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウム、ゲランガム、セルロースの低置換ヒドロキシプロピルエーテル、ナトリウム澱粉グリコレートを包含する。他の添加剤は可塑剤、顔料、タルク等を包含してよい。このような添加剤及び他の適当な成分は当該分野で良く知られており；例えばGennaro AR(編)、Remington's Pharmaceutical Sciences、第20版を参照できる。

【0250】

いくつかの実施形態においては、本発明は本明細書に記載した重合体及び適当な賦形剤を含むチュワブル錠として製剤された医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態においては、本発明は本明細書に記載した重合体、充填剤及び潤滑剤を含むチュワブル錠として製剤された医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態においては、本発明は本明細書に記載した重合体、充填剤及び潤滑剤を含むチュワブル錠として製剤された医薬組成物を提

10

20

30

40

50

供し、ここで、充填剤はスクロース、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、フラクトース及びソルビトールよりなる群から選択され、そしてここで、潤滑剤はマグネシウムの脂肪酸塩、例えばステアリン酸マグネシウムである。

【0251】

錠剤は易咀嚼性及び口内崩壊に適合した何れかの大きさ及び形状のものであってよく、好ましくは直径(約)10mm~(約)40mm、高さ(約)2mm~(約)10mm、より好ましくは直径(約)22mm及び高さ(約)6mmの円筒形である。

【0252】

いくつかの実施形態においては、重合体及び賦形剤が緊密に混合された固溶液を形成するために、高T_g/高融点低分子量の賦形剤、例えばマンニトール、ソルボース、スクロースを用いて重合体を予備製剤する。押出、噴霧乾燥、冷却乾燥、凍結乾燥又は湿式造粒のような混合の方法が有用である。混合のレベルの指標は、示差操作熱分析又は動的機械分析のような知られた物理的方法により与えられる。

10

【0253】

重合体を包含する薬学的成分を含有するチュワブル錠の製造方法は当該分野で知られている。例えば参照により全体が本明細書に組み込まれる欧州特許出願EP373852A2及び米国特許第6,475,510号及びRemington's Pharmaceutical Sciencesを参照できる。

【0254】

いくつかの実施形態においては、重合体は、水又は患者が選択した別の飲料と混合できるサシェ又はパケットの形態の乾燥粉末として提供される。場合により、粉末を水と混合した場合の粘度、フレーバー、悪臭、色及び口中感のような感覚属性を向上させるための薬剤と共に粉末を製剤してよい。

20

【0255】

いくつかの実施形態においては、本発明の重合体は液体製剤の形態の医薬組成物として提供される。いくつかの実施形態においては、医薬組成物は適当な液体賦形剤中に分散されたイオン結合重合体を含有する。適当な液体賦形剤は当該分野で知られており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesを参照できる。

【0256】

本明細書において、「約」及び「概ね」という用語は1つの実施形態において該当する厳密な値が示され、他の実施形態においては概数値が示されることを表明している。すなわち、例えば、「少なくとも約1000」とは、1つの実施形態において「少なくとも1000」を意味するように解釈され、そして別の実施形態においては「少なくとも約1000」を意味するように解釈される。

30

定義

「アシル」という用語は、本明細書において単独又は他の基の部分として用いられる場合、有機カルボン酸の基-COOHからのヒドロキシル基の除去により形成される部分を指し、例えばRC(O)-であり、ここでRはR¹、R¹O-、R¹R²N-又はR¹S-であり、R¹はヒドロカルビル、ヘテロ置換ヒドロカルビル又は複素環であり、そしてR²は水素、ヒドロカルビル又は置換ヒドロカルビルである。

40

【0257】

特段の記載が無い限り、本明細書に記載したアルキル基は、好ましくは基本鎖に1~8炭素原子及び20炭素原子までを含有する低級アルキルである。それらは置換又は未置換及び直鎖又は分枝鎖又は環状であってよく、そして、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等を包含する。

【0258】

特段の記載が無い限り、本明細書に記載するアルケニル基は、好ましくは基本鎖に2~8炭素原子及び20炭素原子までを含有する低級アルケニルである。それらは置換又は未置換及び直鎖又は分枝鎖又は環状であってよく、そして、エテニル、プロペニル、ブテニ

50

ル、ペンテニル、ヘキセニル等を包含する。

【0259】

特段の記載が無い限り、本明細書に記載するアルキニル基は、好ましくは基本鎖に2～8炭素原子及び20炭素原子までを含有する低級アルキニルである。それらは置換又は未置換及び直鎖又は分枝鎖であってよく、そして、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等を包含する。

【0260】

「アリール」又は「アル」という用語は、本明細書において単独又は他の基の部分として用いられる場合、場合により置換されたホモ環式芳香族基、好ましくは環部分に6～12炭素を含有する単環又は2環の基、例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル、置換フェニル、置換ビフェニル又は置換ナフチルを指す。フェニル及び置換フェニルが好ましいアリール部分である。

10

【0261】

「アルカリル」という用語は、本明細書においては、アリール基で置換された場合により置換されたアルキル基を指す。例示されるアラルキル基は置換又は未置換のベンジル、エチルフェニル、プロピルフェニル等である。

【0262】

「カルボン酸」という用語は $RC(O)OH$ の化合物を指し、ここでRは水素又は置換又は未置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、置換されたアリールであることができる。

20

【0263】

「ヘテロ原子」という用語は炭素及び水素以外の原子を意味する。

【0264】

「複素環」又は「複素環式」という用語は、本明細書において単独又は他の基の部分として用いられる場合、少なくとも1つの環に少なくとも1つのヘテロ原子を有する、場合により置換された、完全飽和又は不飽和の、単環又は2環の、芳香族又は非芳香族の基を指す。好ましくは、複素環又は複素環式の部分は各環に5又は6原子を有しており、そのうち少なくとも1つがヘテロ原子である。複素環基は好ましくは環内に1又は2酸素原子及び/又は1～4窒素原子を有し、そして炭素又はヘテロ原子を介して分子の残余に結合している。例示される複素環基は後述する複素芳香族を包含する。例示される置換基は以下の基、即ち、ヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリーロキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、シアノ、ケタール、アセタール、エステル及びエーテルの1つ以上を包含する。

30

【0265】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において単独又は他の基の部分として用いられる場合、少なくとも1つの環においてヘテロ原子少なくとも1つを有する場合により置換された芳香族基を指す。好ましくはヘテロアリール部分は各環に5又は6原子を有しており、そのうち少なくとも1つがヘテロ原子である。ヘテロアリール基は好ましくは環内に1又は2酸素原子及び/又は1～4窒素原子及び/又は1又は2イオウ原子を有し、そして炭素を介して分子の残余に結合している。例示されるヘテロアリールはフリル、チエニル、ピリジル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、ビフェニル、ナフチル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフリル等を包含する。例示される置換基は以下の基、即ちヒドロカルビル、置換ヒドロカルビル、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリーロキシ、ハロゲン、アミド、アミノ、シアノ、ケタール、アセタール、エステル及

40

50

びエーテルの 1 個以上を包含する。

【0266】

「炭化水素」及び「ヒドロカルビル」という用語は、本明細書においては、元素である炭素及び水素のみよりなる有機の化合物又は残基を示す。これらの部分はアルキル、アルケニル、アルキニル及びアリール部分を包含する。これらの部分は又、アラルキル、アルケンアリール及びアルキンアリールのような他の脂肪族又は環状の炭化水素基で置換されたアルキル、アルケニル、アルキニル及びアリール部分を包含する。特段の記載が無い限り、これらの部分は好ましくは 1 ~ 20 炭素原子を含む。

【0267】

「第 4 級アンモニウム」という用語は、本明細書においては、中央の窒素原子が有機の基 4 つに共有結合している有機窒素部分を示す。

10

【0268】

本明細書に記載する「置換されたヒドロカルビル」という用語はヘテロ原子、例えば窒素、酸素、ケイ素、リン、ホウ素、イオウ又はハロゲン原子で炭素鎖の原子が置換されている部分を包含する、炭素以外の原子少なくとも 1 つで置換されたヒドロカルビル部分である。これらの置換基は、ハロゲン、複素環、アルコキシ、アルケンオキシ、アルキンオキシ、アリールオキシ、ヒドロキシ、保護されたヒドロキシ、アシル、アシルオキシ、ニトロ、アミノ、アミド、ニトロ、シアノ、ケタール、アセタール、エステル及びエーテルを包含する。

20

【実施例】

【0269】

以下の実施例は本発明の範囲内の特定の実施形態を説明することを意図している。これらの実施例は請求項により定義される要件に対し如何なる点においても限定する意図はない。

【0270】

実施例 1

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア - シェル粒子の製造 (2 g m / 1 0 0 m l スケール) (レファレンス I D # 2 5 3)

本実施例は 1 0 0 m l スケールの反応器内で 2 g m コア重合体及びエピクロルヒドリン架橋剤による多相インサイチュ架橋プロセスを用いながら、ポリスチレンスルホネートを含むコア成分及び架橋したポリビニルアミンを含むシェル成分を含むコア - シェル粒子の製造を説明するものである。

30

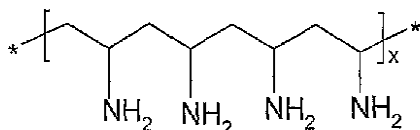
【0271】

シェル重合体。ポリビニルアミン (M w 3 4 0 , 0 0 0 ; > 9 0 % 加水分解) を l u p a m i n 9 0 9 5 の商品名の下、B A S F より入手した (水溶液中 2 0 ~ 2 2 重量 %) 。本明細書に記載する通り、ポリビニルホルムアミドの 9 0 % 超が加水分解 (又は脱保護) されてポリビニルアミンを生成したが、重合体の残余はホルムアミド基を含有しており、従って、ポリビニルアミンとポリビニルアミドの共重合体を使用した。重合体を 9 0 % 加水分解されたと記載した実施例の各々においては、この共重合体を一般的に出発物質とした。溶液をナノ純度の水で 2 . 5 重量 % まで希釈した。溶液の p H はコーティング前に 3 . 3 重量 % N a O H を用いて p H 8 . 5 に調節した。

40

【0272】

【化 2 1】



ポリビニルアミン、P V A m : 直鎖高分子量及び水溶性の重合体

コア重合体。ポリスチレンスルホネート物質、D o w e x 5 0 W X 4 - 2 0 0 を A l d

50

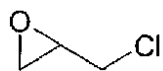
richから入手した。これを1 MのHClで十分洗浄することによりH型に変換した。次にこれを1 MのNaOHで十分洗浄した。過剰なNaOHはH₂Oで洗浄することにより除去した。樹脂を凍結乾燥し、デシケーター中に保存した。

【0273】

架橋剤。エピクロロヒドリン(ECH)をAldrichから購入し、そのまま使用した。

【0274】

【化22】



FW92.53, 密度 : 1.183

10

反応器。100 ml容の丸底フラスコ。

【0275】

多相インサイチュ架橋。100 ml容の丸底フラスコにDowex(Na)ビーズ(コア重合体)2 gm及びLupamin 9095の2.5重量%水溶液6 ml(pH 8.5)(シェル重合体)を投入し、第1の混合物を形成した。第1の混合物を10分間穏やかに攪拌した。次に、トルエン6 ml及びECH 0.584 mlを含む別個の第2の混合物を第1の混合物に添加した。合わせた不均質な多相反応混合物を24時間85のオイルバス中で激しく攪拌し、室温に冷却した。

20

【0276】

後処理。溶媒を傾瀉してコーティングされたビーズを回収した。ビーズを約10分間メタノール10 mlで洗浄し、次に3回水10 mlで洗浄した。ビーズは濾過により分離し、そして3日間凍結乾燥した。

【0277】

収量。約1.8 gmのコア-シェル粒子を得た。

【0278】

実施例 2

30

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア-シェル粒子の製造(100 gm / 100 mlスケール)(レファレンスID # 293)

本実施例は1 Lスケールの反応器内で100 gmコア重合体及びエピクロロヒドリン架橋剤による多相インサイチュ架橋プロセスを用いながら、ポリスチレンスルホネートを含むコア成分及び架橋したポリビニルアミンを含むシェル成分を含むコア-シェル粒子の製造を説明するものである。

【0279】

シェル重合体。ポリビニルアミン溶液(Mw 45,000; >90%加水分解)をLupamin 5095の商品名の下、BASFより入手した(水溶液中20~22重量%)。溶液をナノ純度の水で2.5重量%まで希釈した。溶液のpHはコーティング前に3.3重量% NaOHを用いてpH 8.5に調節した。

40

【0280】

コア重合体。コア重合体は実施例1に関して記載したポリスチレンスルホネート物質、Dowex 50WX4-200とした。

【0281】

架橋剤。架橋剤はエピクロロヒドリン(ECH)とした。ECHは、ECH 29.2 mlをトルエン300 mlと混合することによりトルエン溶液(8.9% v/v)として使用した。

【0282】

反応器。1 Lのジャケット付きChem Glass反応器にスターラー及び反応容器を

50

装着した。この反応器に内部温度プローブ、窒素導入口、シリンジポンプ及びコンデンサーと付設バブラーを有する100mLのDean-Stark蒸留トラップ+コンデンサーを連結した。温度はSolvay Solexis H-Galden ZT180 Heat Transfer Fluid (ヒドロフルオロポリエーテル)を有するJulaboFP40-ME循環器により制御した。内部とジャケットの温度差は最大20とした。

【0283】

多相インサイチュ架橋。上記した1Lの反応器に、乾燥Dowex (Na) ビーズ (コア重合体) 100gm及び2.5重量% lupamin 5095水溶液300ml (シェル重合体) を第1の混合物として投入した。第1混合物は200rpmでメカニカルスターラーにより攪拌し、0.5時間で室温から50℃まで加熱した。第1の混合物の温度は50℃に維持し、次にトルエン中8.9%ECH溶液を含む第2の混合物を攪拌速度400rpmで攪拌しながら1時間で第1の混合物に滴下し、多相不均質混合物を形成した。反応温度を85℃に上昇させ、この温度で3時間維持した。その後、2時間110℃の内部温度下の共沸蒸留により水を不均質多相反応混合物から除去し、同時に多相混合物の脱水と追加的架橋を行った。この操作法の下に反応器から約110mlの水が除去された。架橋反応の後、反応混合物を2時間かけて25℃まで冷却した。

10

【0284】

後処理。得られたビーズは以下の通り精製し、単離した。トルエンを冷却した混合物から傾瀉して得られたコア-シェル粒子を改宗した (一部のコア-シェル粒子は溶媒傾瀉中に損失)。次にメタノール500mlを30分間攪拌しながら混合物に添加した。攪拌を停止することによりビーズを底部に沈降させた。再度液相のメタノールを傾瀉した。次に水800mlをビーズに添加し、30分間攪拌しながら混合した。その後水を傾瀉した。水洗浄の手順を3回行った。ビーズを含むスラリーを600ml容のフリット漏斗に注ぎ込み、減圧下に過剰の水を除去した。湿潤したビーズを80℃で凍結し、そして凍結乾燥した。

20

【0285】

収量。約98gmのコア-シェル粒子を得た。

【0286】

実施例 3

30

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア-シェル粒子の製造 (4gm/100mlスケール) (レファレンスID#291)

本実施例は100mlスケールの反応器内で4gmコア重合体及びN,N-ジグリシジルアニリン架橋剤による多相インサイチュ架橋プロセスを用いながら、ポリスチレンスルホネートを含むコア成分及び架橋したポリビニルアミンを含むシェル成分を含むコア-シェル粒子の製造を説明するものである。

【0287】

シェル重合体。ポリビニルアミン溶液 (Mw 45,000; >90%加水分解) をlupamin 5095の商品名の下、BASFより入手した (水溶液中20~22重量%)。溶液をナノ純度の水で2.5重量%まで希釈した。溶液のpHはコーティング前に3.3重量%NaOHを用いてpH8.5に調節した。

40

【0288】

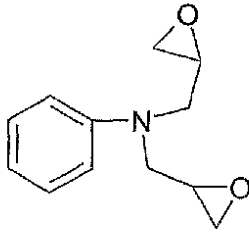
コア重合体。コア重合体は実施例1に関して記載したポリスチレンスルホネート物質、Dowex 50WX4-200とした。

【0289】

架橋剤。N,N-ジグリシジルアミン (N,N-DGA) をAldrichから入手した状態で使用した。

【0290】

【化 2 3】



FW: 205.26; 密度 : 1.153

反応器。蒸留トラップ付きの 100 ml 容の丸底フラスコ。

【0291】

多相インサイチュ架橋。100 ml 容の丸底フラスコに Dowex (Na) ビーズ (コア重合体) 4 gm 及び Lupamin 5095 の 2.5 重量% 溶液 12 ml (pH 8.5) (シェル重合体) を投入し、第 1 の混合物を形成した。第 1 の混合物を 10 分間穏やかに攪拌した。次に、トルエン 12 ml 及び N, N' - DGA 1.32 ml を含む第 2 の混合物を第 1 の混合物に添加し、不均質多相反応混合物を形成した。多相反応混合物を 3 時間 85 のオイルバス中で激しく攪拌し、その後、40 分間 120 で共沸蒸留することにより水を除去した。反応フラスコから 4 分の 1 の水が除去された後、反応を停止した。多相反応混合物を室温まで放冷した。

【0292】

後処理。得られたビーズは以下の通り精製し、単離した。溶媒を傾瀉した。ビーズを約 10 分間メタノール 20 ml で洗浄し、次に水 20 ml で洗浄した。この水洗浄の手順を 3 回反復した。ビーズは濾過により単離し、次に 3 日間凍結乾燥した。

【0293】

収量。収量は測定しなかった。

【0294】

実施例 4

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア・シェル粒子の結合性能

本実施例は胃腸管の代理となるインビトロ試験において測定した場合のマグネシウムイオン存在下のカリウムイオンの結合に関して実施例 1、実施例 2 及び実施例 3 において製造したコア・シェル粒子の結合能力を説明する。対照試料は市販のポリスチレンスルホネートカチオン樹脂 (Dowex 50WX4 - 200 (Na) 100 um ビーズ、シェル成分有さず) とした。

【0295】

試験及び結果を以下に記載する。下記の表 4 は総括した形態において実施例 4 において評価した試料、その入手元、その内部試料レファレンス番号及び種々の試料に関する結果を報告する数値を示す。

【0296】

【化 2 4】

表 4	入手元	試料 Ref 番号	試験 番号 1 (NI)	試験 番号 2 (KSPIF)	試験 番号 3 (FW)
対照 (Dowex(Na))	市販	対照	図 1	図 5	図 9
[xPVAm/Dowex(Na)]	実施例 1	#253 (FL253)	図 2	図 6	図 10
[xPVAm/Dowex(Na)]	実施例 2	#293 (FL293)	図 3	図 7	図 11
[xPVAm/Dowex(Na)]	実施例 3	#291 (FL291)	図 4	図 8	図 12

実施例 4 A : 試験 No. I を用いて測定した結合性能

本実施例においては、上記した G I 試験 No. I として示したものと実質的に同じインビトロの試験を用いながら実施例 1 ~ 3 のコア - シェル粒子の結合特性を測定した。この試験は腸管の種々の領域において観察される濃度の一般的な典型例であり代理となるように選択された等濃度におけるカリウムイオン及びマグネシウムイオンを使用した競合試験とした。シェル重合体を有さない D o w e x (N a) コアを対照として使用した。

【 0 2 9 7 】

概すれば、本試験においては、コア - シェル粒子を攪拌しながら 4 8 時間 p H 6 . 5 及び温度 3 7 °C において試験溶液 (5 0 m M の K C l 、 5 0 m M の M g C l ₂ 及び緩衝液 5 0 m M の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物) 中において 4 m g / m l の濃度でインキュベートした。組成物に結合したカチオンを 2 時間、 6 時間、 2 4 時間及び 4 8 時間の時間間隔で経時的に測定した。

【 0 2 9 8 】

結果を図 1 ~ 4 に示す。図で参照される通り、この G I 試験 No. I は N I 試験 (非干渉試験) 及び / 又は N I 条件下実施とも称される。

【 0 2 9 9 】

シェル重合体を有さない対照 D o w e x (N a) コア単独に関する本試験の結合データを図 1 に示す。ここで明らかにされる通り、シェルを有さない D o w e x (N a) コアはこの試験の条件下においては約 0 . 5 m e q / g m の量で K ⁺ に結合し、そして約 3 . 5 m e q / g m を超える量で M g ²⁺ に結合した。これらの値は 2 時間 ~ 4 8 時間の継続時間に渡って実質的に不変であった。この図 1 (及び一般的に図 2 ~ 1 2 の各々) においてナトリウムに対する負の結合能力 (m e q / g において示す結合イオンに対する負の数として示す) は重合体から交換排除されたナトリウムを示す。これは総結合能力及び交換速度に関する内部対照を与えている。

【 0 3 0 0 】

図 2 は実施例 1 で製造した (R e f . # 2 5 3) D o w e x (N a) コア重合体上の架橋ポリビニルアミンシェル重合体を含むコア - シェル粒子 (例えば本明細書においては略記法 [x P V A m / D o w e x (N a)] を用いる) に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。2 時間の継続時間において、これらのコア - シェル粒子では 3 . 3 m e q / g m の K ⁺ 結合及び約 0 . 5 m e q / g m の M g ²⁺ 結合が観察された。6 時間の継続時間では相対的に少ない変化が観察された。約 6 時間超 ~ 試験終了時までの時間に渡り、M g ²⁺ の結合は徐々に増大し、K ⁺ の結合は減少した。しかしながら留意すべき点は、K ⁺ の結合は 6 時間の継続時間及び 2 4 時間の継続時間において > 2 m e q / g m であった。2 4 時間の継続時間において、約 1 . 5 m e q / g m の M g ²⁺ 結合が観察された。4 8 時間において、1 . 6 m e q / g m の K ⁺ 結合値が観察された。対照の [D o w e x (N a)] ビーズ (0 . 5 m e q / g m) に関する結合の値と比較して、このデータは 4 8 時間の継続時間において約 3 倍向上した K ⁺ 結合値を示している。

【 0 3 0 1 】

図 3 は実施例 2 で製造した (R e f . # 2 9 3) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。プロファイルは実施例 1 で製造したコア - シェルに関して図 2 に示したものと同じ (さもなければ僅かに向上した) 選択性及び持続性の性能に関して明らかにしている。データでは実施例 1 (2 g m コア重合体 / 1 0 0 m l 反応器) 及び実施例 2 (1 0 0 g コア重合体 / 1 L 反応器) において製造したコア - シェル粒子を用いた場合に実質的に同様の結果が得られていることから、多相インサイチュ架橋法の再現性及び大規模化可能性が明らかにされた。

【 0 3 0 2 】

図 4 は N , N - D G A 架橋剤を用いた実施例 3 (R e f . # 2 9 1) において製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。このコア - シェル粒子は 4 8 時間の測定時間全体を通じてこれらの試験条件下に実質的な範囲の K ⁺ 結合を示した。明らかに、x P V A m シェル重合体を

有するこれらの架橋コア - シェル粒子はこの試験の条件下でマグネシウムイオン結合より高度なカリウムイオン結合に対する明確に持続的な透過選択性を有している。

【 0 3 0 3 】

実施例 4 B : 試験 No . I I を用いて測定した結合性能

本実施例においては、G I 試験 No . I I として示したインビトロの試験を用いながら実施例 1 ~ 3 のコア - シェル粒子の結合特性を測定した。この試験はカリウムイオン及びマグネシウムイオン及び上部腸管の環境において典型的な特定の追加的アニオンを使用した競合試験とした。シェル重合体を有さない D o w e x (N a) コアを対照として使用した。

【 0 3 0 4 】

本試験においては、コア - シェル粒子を攪拌しながら 4 8 時間 p H 6 . 5 及び温度 3 7 において試験溶液 (5 0 m M の K C l 、 5 0 m M の M g C l ₂ 、 5 m M のナトリウムタウロコレート、 3 0 m M オレート及び 1 . 5 m M シトレート及び緩衝液 5 0 m M の 2 - モルホリノエタンスルホン酸 1 水和物) 中において 4 m g / m l の濃度でインキュベートした。組成物に結合したカチオンを 2 時間、 6 時間、 2 4 時間及び 4 8 時間の時間間隔で経時的に測定した。

【 0 3 0 5 】

結果を図 5 ~ 8 に示す。図で参照される通り、この G I 試験 No . I I は K - S P I F 試験 (カリウム特異的干渉試験) 及び / 又は K - S P I F 条件下実施とも称される。

【 0 3 0 6 】

シェル重合体を有さない対照 D o w e x (N a) コアに関する本試験の結合データを図 5 に示す。ここで明らかにされる通り、D o w e x (N a) コアは試験条件下で約 0 . 8 m e q / g m の量でカリウムイオンと結合したが、概ね 4 m e q / g m のマグネシウムイオンと結合した。これらの対照ビーズの結合能力は 4 8 時間の試験の継続時間に渡って実質的に不変であった。

【 0 3 0 7 】

図 6 は実施例 1 で製造した (R e f . # 2 5 3) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。これらのコア - シェル粒子は最初の 6 時間に渡って約 3 . 0 m e q / g m の量で K ⁺ と結合した。2 4 時間及び 4 8 時間においては、コア - シェル粒子は約 2 . 5 m e q / g m の量 (2 4 時間の時点) 及び約 2 . 0 m e q / g m より僅かに高値の量で K ⁺ と結合した。コア - シェル粒子は特に 2 時間、 6 時間及び 2 4 時間の継続時間に渡っては、より少量の M g ⁺⁺ と結合し、その各々はこの試験条件下では 2 m e q / g m であった。4 8 時間の継続時間において、結合した M g ⁺⁺ の量はこの試験条件下では 2 . 0 m e q / g m より僅かに低値であった。これらのデータは一般的に G I 試験 No . I (図 2 参照) からの相当するデータと合致するか、さもなければ相対比較して僅かに向上しており、比較的より複雑な試験における所望の性能特性を示している。

【 0 3 0 8 】

図 7 は実施例 2 で製造した (R e f . # 2 9 3) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。このデータは 2 時間、 6 時間及び 2 4 時間の時点の各々についてこのコア - シェル粒子に関して約 3 . 0 m e q / g m の K ⁺ 結合を示している。このデータは又、 2 4 時間を遥かに超えてマグネシウムイオンより高度なカリウムイオンに対する持続的透過選択性を明らかにしている。例えば、 4 8 時間においてさえも、マグネシウムイオンは 2 . 0 より僅かに低値の量で結合していた。このデータもまた、多相インサイチュ架橋法の再現性及び大規模化可能性を明らかにしている (実施例 1 のコア - シェル組成物 (2 g m コア重合体 / 1 0 0 m l 反応器) に基づく図 6 の結果と、実施例 2 のコア - シェル組成物 (1 0 0 g コア重合体 / 1 L 反応器) に基づく図 7 の結果を比較) 。

【 0 3 0 9 】

図 8 は N , N - D G A 架橋剤を用いた実施例 3 (R e f . # 2 9 1) において製造した

10

20

30

40

50

コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。このコア - シェル粒子は 4 8 時間の測定時間全体を通じてこれらの試験条件下に実質的な範囲の K^+ 結合を示した。明らかに、x P V A m シェル重合体を有するこれらの架橋コア - シェル粒子はこの試験の条件下でマグネシウムイオン結合より高度なカリウムイオン結合に対する明確に持続的な透過選択性を有している。

【 0 3 1 0 】

実施例 4 C : 試験 N o . I I を用いて測定した結合性能

本実施例においては、G I 試験 N o . I I I として示したインビトロの試験を用いながら実施例 1 ~ 3 のコア - シェル粒子の結合特性を測定した。この試験は下部結腸において観察されるイオン含有量及び濃度を一般的に代理するヒト糞便水抽出物中に存在するイオンを使用するエキスピボの試験とした。シェルの重合体を有さない D o w e x (N a) コアを対照として使用した。

10

【 0 3 1 1 】

この糞便水試験においては、4 m g / m l の濃度のコア - シェル粒子を攪拌しながら 4 8 時間 3 7 ° の温度において糞便水溶液中でインキュベートした。糞便水溶液は 4 5 0 , 0 0 0 g で 1 6 時間ヒト糞便を遠心分離し、次に得られた上澄みを 0 . 2 μ m のフィルターで濾過することにより得た。組成物に結合しているカチオンを経時的に測定した。

【 0 3 1 2 】

結果を図 9 ~ 1 2 に示す。図で参照される通り、この G I 試験 N o . I I I は F W 試験 (糞便水試験) 及び / 又は F W 条件下実施とも称される。

20

【 0 3 1 3 】

シェルの重合体を有さない対照 D o w e x (N a) コアに関する本試験の結合データを図 9 に示す。ここで明らかにされる通り、D o w e x (N a) コアは約 0 . 5 ~ 約 0 . 8 m e q / g m の量でカリウムイオンに結合したが、糞便水試験の条件下ではカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの両方には、合わせて約 3 . 5 m e q / g m の量で結合していた。これらの対照ビーズの結合能力は試験の継続時間に渡り、実質的に不変であった。

【 0 3 1 4 】

図 1 0 は実施例 1 で製造した (R e f . # 2 5 3) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。これらのコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] は 4 8 時間の試験全体を通して約 2 . 0 を超える量でカリウムイオンに結合し、コア単独の場合と比較してこれらの条件下においてカリウム結合能力の 2 . 5 倍向上を示した (図 9) 。これらのコア - シェル粒子は又、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンの両方の結合を効果的に最小限化しており、この糞便水試験の条件下では各々の場合 0 . 5 m e q / g m 未満の量で各々結合していた。これらのコア - シェル粒子の結合能力は試験の継続時間に渡って中程度に変動したのみであり、コア - シェル粒子の持続的な透過選択性を例示していた。

30

【 0 3 1 5 】

図 1 1 は実施例 2 で製造した (R e f . # 2 9 3) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。これらのコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] は約 4 0 時間まで約 2 . 0 を超える量、そして 4 8 時間では僅かに低値の量でカリウムイオンに結合し、コア単独の場合と比較してこれらの条件下においてカリウム結合能力の 2 倍 ~ 2 . 5 倍向上を示した (図 9) 。これらのコア - シェル粒子は又、カルシウムイオン及びマグネシウムイオンの両方の結合を効果的に最小限化しており、この糞便水試験の条件下では各々の場合 0 . 5 m e q / g m 未満の量で各々結合していた。これらのコア - シェル粒子の結合能力は試験の継続時間に渡って中程度に変動したのみであり、コア - シェル粒子の持続的な透過選択性を例示していた。

40

【 0 3 1 6 】

図 1 2 は実施例 3 で製造した (R e f . # 2 9 1) コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] に関してこの試験から得られた結合プロファイルを示す。これらのコ

50

ア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] はコア単独と比較してこれらの条件下ではカリウム結合能力の2倍を超える向上を示しており(図9)、そしてカルシウムイオン及びマグネシウムイオンの結合を効果的に排除し、各々、この糞便水試験の条件下各々の場合無視できる程度の結合であった。これらのコア - シェル粒子の結合能力は試験の継続時間に渡って実質的に不変であり、48時間の試験を通じてコア - シェル粒子の持続的透過選択性を示していた。

【0317】

実施例 5

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア - シェル粒子の走査電子顕微鏡 (S E M) 画像
走査電子顕微鏡 (S E M) 画像は実施例 1 ~ 3 において製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] のものを撮影した。これらの画像は相対的に均一なシェル表面を示している。

10

【0318】

図 1 3 A 及び 1 3 B は相対的に低い倍率 (図 1 3 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 1 3 B) における、実施例 1 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 5 3) の S E M 画像を示す。

【0319】

図 1 4 A 及び 1 4 B は相対的に低い倍率 (図 1 4 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 1 4 B) における、実施例 2 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 3) の S E M 画像を示す。

20

【0320】

図 1 5 A 及び 1 5 B は相対的に低い倍率 (図 1 5 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 1 5 B) における、実施例 3 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 1) の S E M 画像を示す。

【0321】

図 1 6 A 及び 1 6 B は相対的に低い倍率 (図 1 6 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 1 6 B) における、シェル成分を有さない [D o w e x (N a)] 粒子 (実施例 4 の実験の対照として使用) の S E M 画像を示す。

【0322】

実施例 6

架橋ポリビニルアミンシェルを有するコア - シェル粒子の共焦点画像

30

実施例 1 及び実施例 2 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] の共焦点画像を撮影した。共焦点画像は又シェル重合体を有さない D o w e x (N a) ポリスチレンスルホネートカチオン樹脂ビーズのものも撮影した。

【0323】

概すれば、200ml の緩衝液中 1mg の A l e x a F l u o r 4 8 8 (M o l e c u l a r P r o b e s , O R C a t # A 1 0 4 3 6) で重合体コア - シェル粒子を染色した。次にそれらを短時間洗浄して未結合の蛍光団を除去した。製造した粒子は Z e i s s 5 1 0 U V / V i s M e t a C o n f o c a l M i c r o s c o p e を用いて画像化した。

40

【0324】

図 1 7 A ~ 1 7 C はシェルを有さないコア粒子単独 [D o w e x (N a)] (図 1 7 A) 、実施例 2 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 3) (図 1 7 B) 及び実施例 1 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 5 3) (図 1 7 C) の共焦点画像を示す。図 1 7 A ~ 1 7 C において 5 0 μ m 及び 2 μ m のサイズバーを示す。

【0325】

これらの画像は約 1 2 0 μ m の大きさを有する重合体コア成分上に比較的薄いフィルム (膜厚約 2 μ m) として形成されたシェル重合体を含む均一なシェル成分を示している (図 1 7 B 及び図 1 7 C) 。

50

【 0 3 2 6 】

実施例 7：5 L 反応器における 500 g m スケールで架橋ポリビニルアミン（P V A m）によるポリスチレンスルホネート（P S S 又は D o w e x（N a））をコーティングすることによるコア - シェル粒子の製造例（コーティング I D：# 3 4 0）

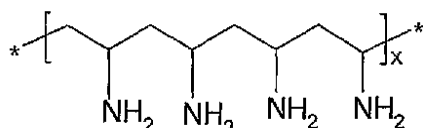
本実施例は 5 リットルスケールの反応器中における 500 g のコア重合体及びエピクロロヒドリン架橋剤を用いた多相インサイチュ架橋プロセスを用いたポリスチレンスルホネートを含むコア成分及び架橋ポリビニルアミンを含むシェル成分を含むコア - シェル粒子（又はビーズ）の製造を説明するものである。

【 0 3 2 7 】

シェル物質。ポリビニルアミン溶液（M w 4 5 , 0 0 0 ; > 9 0 % 加水分解）を l u p a m i n 5 0 9 5 の商品名の下、B A S F より入手した（水溶液中 2 0 ~ 2 2 重量 %）。溶液をナノ純度の水で 2 . 5 重量 % まで希釈した。溶液の p H はコーティング前に 3 3 . 3 重量 % N a O H を用いて p H 8 . 5 に調節した。

【 0 3 2 8 】

【 化 2 5 】



10

20

ポリビニルアミン、P V A m：直鎖高分子量及び水溶性の重合体

コア物質。ポリスチレンスルホネート物質、D o w e x 5 0 W X 4 - 2 0 0 を A l d r i c h から入手した。これを 1 M の H C l で十分洗浄することにより H⁺ 型に変換した。次にこれを 1 M の N a O H で十分洗浄し、N a⁺ 型に変換した。過剰な N a O H は H₂O で洗浄することにより除去した。樹脂を凍結乾燥し、デシケーター中に保存した。

【 0 3 2 9 】

架橋剤。エピクロロヒドリン（E C H）を A l d r i c h から購入し、そのまま使用した。

【 0 3 3 0 】

【 化 2 6 】



30

FW92.53, 密度: 1.183

トルエン中 E C H 溶液（2 2 . 6 %、v / v）は E C H 1 4 6 m l をトルエン 5 0 0 m l と混合することにより製造した。

【 0 3 3 1 】

反応器。ポリビニルアミンによる D o w e x（N a）のコーティング及び架橋剤は 5 L のジャケット付き変形 B u c h i 反応器中で実施した。反応器に内部温度プローブ、窒素導入口、シリンジポンプ及びコンデンサーと付設バブラーを有する 1 0 0 0 m L 容の D e a n - S t a r k 蒸留トラップ + コンデンサー、メカニカルスターラー及び鉄鋼ボール弁の排出口を連結した。温度は S o l v a y S o l e x i s H - G a l d e n Z T 1 8 0 H e a t T r a n s f e r F l u i d（ヒドロフルオロポリエーテル）を有する J u l a b o F P 4 0 - M E 循環器により制御した。内部とジャケットの温度差は最大 2 0 とした。

40

【 0 3 3 2 】

コーティング / 架橋操作法。乾燥 D o w e x（N a）ビーズ（5 0 0 g）及び 2 . 5 重量 % l u p a m i n 5 0 9 5 水溶液 1 5 0 0 m l を 5 L 反応器に投入した。混合物を 3 0 分間 2 0 0 r p m でメカニカルスターラーにより攪拌し、そしてトルエン 5 0 0 m l を添

50

加した。反応温度を 85 に上昇させ、そしてトルエン中 22.6%ECH646mlを 600rpmで攪拌しながら 1 時間かけてビーズ混合物に滴下した。内部オイル温度を 110 に上昇させ、6 時間共沸蒸留することにより水を除去した。次に反応混合物を 2 時間かけて 25 に冷却し、そして水約 700mlをこの操作の下に除去した。

【0333】

精製及び単離。トルエンを冷却混合物から傾瀉し、メタノール 3 L を 30 分間攪拌しながら混合物に添加した。攪拌を停止してビーズを沈殿させ、再度メタノール液相を傾瀉した。この操作を 2 回反復した。水 (3 L) をビーズに添加し、30 分間攪拌しながら混合し、次に水を傾瀉し、その後水で洗浄した (3 x 3 L)。スラリービーズを 3000 mL のフリット漏斗に注ぎ込み、過剰な水を減圧下に除去した。湿潤したビーズを凍結し、乾燥した。

10

【0334】

収量。乾燥コーティングビーズ約 480 g を得た。

【0335】

コーティングされたビーズの性質決定。本実施例に記載した条件下に製造されたコア - シェル粒子を試験 No. I (実施例 4 A において上記、非干渉 (NI) 条件とも称する) 及び試験 No. II (実施例 4 B において上記、カリウム特異的干渉試験 (K - SPIF) 条件とも称する) により試験した。本実施例において記載した方法により製造し NI 及び K - SPIF 条件下に試験したビーズに関する結合プロファイルを示すグラフをそれぞれ図 18 (a) 及び 18 (b) に示す。各セットの条件下、架橋ポリビニルアミン / D o w e x (Na) ビーズは 72 時間まで持続性で選択的なカリウムイオン結合を示した。

20

【0336】

この方法で製造されたコーティングされたビーズを更に X 線光電子スペクトル分析 (XPS) により性質決定した。この XPS データは一般的に試験したコア - シェル粒子の組成を示し、ポリビニルアミンシェル中の第 1 級、第 2 級、第 3 級及び第 4 級窒素原子を区別する。試料 FL337 は架橋剤 (ECH) のポリビニルアミン中窒素数に対する比が 1 : 1 となる上記プロセスに従って製造した。試料 EC64028 は ECH : N (PVAm 中) が 4 : 1 となる以外は上記プロセスに従って製造した。XPS データは表 5 に総括する。

【0337】

(表 5 . PVAm シェルを有する PSS コアに関する XPS の結果)

30

【0338】

【化 2 7】

試料		C-N #1	C-N #2	NR ₄ ⁺ Cl ⁻ (R=H または アルキル)	合計
EC64028 (ECH/PVAm:4/1)	% N	44	46	10	100
(0.2 N NaOH で処理)	原子				11
	%	5	5	1	
FL337(ECH/PVAm: 1:1)	% N	47	44	10	~100 ^a
(0.2 N NaOH で処理)	原子				13
	%	6	6	1	
EC64028(ECH/PVAm:4/1)	% N	32	55	13	100
(塩基で処理せず)	原子				11
	%	4	6	1	
FL337 (ECH/PVAm:1 /1)	% N	33	61	6	100
(塩基で処理せず)	原子				14
	%	5	8	1	

^a 丸め誤差による近似値

実施例 8：糞便抽出物試験における P S S コア及び架橋剤 P V A m シェルを含むコア - シェル粒子の結合プロファイル

糞便抽出物の収集及び調製。糞便試料は白人血統の健常男性ボランティアから入手した。糞便試料は 1 ガロンのジップロック袋に収集し、即座に混合し、P P C O O a k R i d g e 遠沈管 (N a l g e n e / N u n c 3 3 1 9 - 0 0 5 0) に移した。糞便試料 (数日間の収集分に相当) を 4 で 2 0 時間 2 1 0 0 0 r p m で遠心分離した (B e c k m a n - C o u l t e r A v a n t i J - E 遠心分離機中、B e c k m a n J S - 2 5 . 5 0 ローター) 。得られた上澄みを合わせ、N a l g e n e 0 . 2 μ m 使い捨てフィルターユニットを用いて濾過した。糞便抽出物は必要時まで - 2 0 で凍結した。

【 0 3 3 9 】

糞便及び結腸の抽出物中のコア - シェルビーズのカチオン結合を測定するための方法。糞便抽出物を室温のウォーターバス中で解凍し、磁気攪拌プレート上で攪拌した。ペニシリン G / ストレプトマイシン (G i b c o , 1 5 1 4 0 - 1 2 2) をペニシリン G 1 0 0 単位 / m l 及びストレプトマイシン 1 0 0 μ g / m l の終濃度となるように添加した。アジ化ナトリウムを 1 0 0 μ g / m l の終濃度となるように添加した。抗生物質及びアジ化ナトリウムの添加は試験中の細菌及び / 又はカビの生育を抑制した。

【 0 3 4 0 】

コア - シェル粒子重合体試料は 2 連で 1 6 x 1 0 0 m m ガラス管に添加し、各管には乾燥し正確に軽量した試料約 5 0 m g を入れた。攪拌しながら糞便抽出物を管に分注することにより、抽出物 m l 当たり被験試料 1 0 m g の終濃度とした。抽出物を更に被験試料を含有しない 2 連の管に分注した。全管をロティサリーミキサー上で回転させながら 3 7 で 7 2 時間インキュベートした。6 時間、2 4 時間、4 8 時間及び 7 2 時間において、各試料 2 5 μ L を M i l l i - Q 精製水 4 7 5 μ L 中に希釈した (1 : 2 0 希釈) 。次に希釈した試料を 1 時間 M i c r o c o n Y M - 3 フィルターユニット (3 0 0 0 M W C O) を通して 1 3 2 0 0 r p m で遠心分離することにより濾過した。濾液を 1 m l の 9 6 穴プレートに移し、イオンクロマトグラフィーによるカチオン濃度の分析に付した。D o w

10

20

30

40

50

e x ビーズは種々の架橋ポリビニルアミン (P V A m) シェル重合体でコーティングした。P V A m シェル F L 2 9 3 は E C H : N 比 4 : 1 として実施例 2 に記載したプロセスにより製造し ; P V A m シェル F L 2 9 4 は E C H : P V A m 中 N の比 5 : 1 として実施例 2 に記載したプロセスにより製造し、そして P V A m シェル F L 2 9 8 は E C H : P V A m 中 N の比 3 : 1 として実施例 2 に記載したプロセスにより製造した。

【 0 3 4 1 】

糞便及び結腸の抽出物中のカチオン濃度の測定のためのイオンクロマトグラフィー法。糞便及び結腸の抽出物の試料中のカチオンの濃度を D i o n e x W P S 3 0 0 0 オートサンプラー、D S 3 伝導性フローセル及び C S R S - U l t r a I I 4 m m S u p p r e s s p r を装着した D i o n e x I C S 2 0 0 0 システム上で強カチオン交換カラムセット (D i o n e x C G 1 6 、 5 0 x 5 m m I D 及び C S 1 6 2 5 0 x 5 m m I D) を用いて分析した。イオンクロマトグラフィー検出方法は 1 m L / 分の流量において 3 0 m M メタンスルホン酸を用いたアイソクラティックな溶離を用い、総流動時間は試料当たり 3 0 分とした。

10

【 0 3 4 2 】

データ分析。カチオン結合は $(C_{s t a r t} - C_{e q}) / (C_{b e a d s} * \text{イオンの価数})$ として計算し、式中、 $C_{s t a r t}$ は糞便又は結腸の抽出物中のカチオンの出発濃度 (ミリモルとして) であり、 $C_{e q}$ は被験薬剤への曝露の後の平衡時の試料中に残存するカチオンの濃度 (ミリモルとして) であり、そして $C_{b e a d s}$ は抽出物中の被験薬剤の濃度 (m g / m L) に相当する。カリウム及びアンモニウムの価数は 1 (即ちモル当たり 1 価) と考えられ、そしてカルシウム及びマグネシウムの価数は 2 (即ちモル当たり 2 価) と考えられる。全ての試料は 2 連で試験し、値は $C_{s t a r t}$ 及び $C_{e q}$ における平均 (A v g) \pm プールされた分散の平方根として報告した (表 6 、 図 1 9) 。プールされた分散は以下の式 :

20

【 0 3 4 3 】

【 化 2 8 】

$$s_p^2 = \frac{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$$

[式中 s_p^2 はプールされた分散であり、 s_1^2 及び s_2^2 はそれぞれ第 1 及び第 2 の試料の分散を示し、そして n_1 及び n_2 は第 1 及び第 2 の試料におけるデータの数を示す] を用いて計算した。

30

【 0 3 4 4 】

結果。D o w e x 5 0 W X 4 - 2 0 0 のコア上の架橋ポリビニルアミンシェルの存在は 6 時間 ~ 7 2 時間の測定時点において結合物質のグラム当たりの結合カチオンの m E q に おいて測定した場合、物質により結合されたカリウム及びアンモニウムの量を増大させた (表 6 、 図 1 9) 。結合した 2 価イオンの量 (マグネシウム及びカルシウム) はこれらのシェルの存在により相応に低減された。

【 0 3 4 5 】

【化 2 9】

表6. mEq結合/gビーズとしての平均結合能力
(10mg/mlで試験したビーズ)

試料	時間(時)	カリウム	アンモニウム	マグネシウム	カルシウム	誤差=プールした分散のSQRT			
						カリウム 誤差	アンモニウム 誤差	マグネシウム 誤差	カルシウム 誤差
Na-Dowex 50w X4- 200コア	6	0.98	0.14	1.74	0.97	0.132	0.049	0.216	0.093
	24	0.92	0.13	1.89	1.03	0.090	0.038	0.252	0.022
	48	1.12	0.21	2.01	1.04	0.058	0.018	0.165	0.067
	72	1.19	0.24	1.96	1.04	0.140	0.033	0.220	0.044
FL293	6	2.18	0.41	0.01	0.13	0.061	0.010	0.140	0.121
	24	2.10	0.42	1.05	0.47	0.087	0.040	0.255	0.021
	48	1.41	0.31	1.18	0.52	0.054	0.019	0.143	0.044
	72	1.45	0.31	1.54	0.65	0.267	0.055	0.258	0.113
FL294	6	2.20	0.44	0.35	0.19	0.042	0.007	0.045	0.092
	24	1.67	0.33	0.96	0.39	0.070	0.037	0.238	0.045
	48	1.50	0.34	1.35	0.57	0.034	0.016	0.106	0.059
	72	1.44	0.33	1.55	0.62	0.074	0.020	0.115	0.027
FL298	6	2.12	0.42	0.40	0.18	0.072	0.022	0.012	0.087
	24	1.60	0.32	1.10	0.45	0.127	0.047	0.322	0.039
	48	1.26	0.25	1.40	0.54	0.086	0.032	0.220	0.071
	72	1.37	0.31	1.76	0.69	0.025	0.015	0.071	0.033

10

20

30

40

50

実施例 9：糞便抽出物試験における P S S コア及び架橋 P V A m シェルを含むコア - シェル粒子(ビーズ)の結合プロファイル

多くの糞便結合実験を以下の 2 つの相違点を除き、本質的に実施例 8 に記載する通り実施した。第 1 に、結合は ml 糞便抽出物 ml 当たり 10 mg ではなく糞便抽出物 ml 当たり 4 mg の重合体濃度において測定した。第 2 に 2、6、24 及び 48 時間の時点を採用した。結果を表 7 に示す。Dowex ビーズは種々の架橋ポリビニルアミン (P V A m)

シェル重合体によりコーティングした。P V A mシェル F L 2 3 5 は実施例 1 に記載のプロセスにより製造し；P V A mシェル F L 2 7 5 は 5 g スケールを使用した以外は実施例 1 に記載のプロセスにより製造し、そして P V A mシェル F L 2 9 1 は実施例 3 に記載のプロセスにより製造した。

【 0 3 4 6 】

【 化 3 0 】

表 7. 結合 mEq/g ビーズとしての平均結合能力
(4mg/ml において試験したビーズ)

試料	時間(時)	カリウム	アンモニウム	マグネシウム	カルシウム	誤差=プールした分散の SQRT			
						カリウム 誤差	アンモニウム 誤差	マグネシウム 誤差	カルシウム 誤差
FL253	2	2.70	0.28	0.02	0.16	0.35	0.06	0.27	0.03
	6	2.06	0.06	-0.30	0.07	0.12	0.05	0.35	0.08
	24	2.47	0.08	0.05	0.30	0.08	0.03	0.04	0.07
	48	1.94	0.07	0.52	0.30	0.23	0.03	0.13	0.06
FL275	2	2.03	0.19	-0.05	0.03	0.62	0.08	0.48	0.11
	6	1.18	-0.18	-0.45	0.00	0.24	0.08	0.41	0.07
	24	1.79	-0.06	0.28	0.25	0.09	0.03	0.17	0.08
	48	1.27	-0.01	0.76	0.20	0.51	0.09	0.44	0.18
FL291	2	2.86	0.30	0.19	0.11	0.35	0.06	0.20	0.01
	6	1.96	-0.10	-0.68	0.02	0.13	0.02	0.02	0.04
	24	1.97	-0.07	-0.47	0.10	0.09	0.04	0.14	0.07
	48	1.78	0.00	0.13	0.14	0.23	0.03	0.19	0.05
FL293	2	2.86	0.22	-0.49	-0.09	0.38	0.06	0.19	0.01
	6	2.22	-0.03	-0.74	0.00	0.16	0.02	0.03	0.02
	24	2.77	-0.02	-0.13	0.24	0.48	0.04	0.36	0.11
	48	1.64	-0.07	0.50	0.27	0.36	0.05	0.31	0.07

の結合プロフィール

1つの相違点を除き本質的に実施例8に記載の通り結合実験を実施した。糞便試料の代わりに、使用した試料は、人工肛門用バッグの使用を介して自身の末端結腸の一部を除去した人工肛門形成を最近受けた女性ボランティアにより提供された結腸液とした。この試験の結果は表8に示す通りである。PVA mシェルFL293、FL294及びFL298は実施例8において上記した通りである。

【0347】

【化 3 1】

表8. mEq結合/gビーズとしての平均結合能力
(10mg/mlで試験したビーズ)

試料	時間(時)	カリウム	アンモニウム	マグネシウム	カルシウム	誤差=プールした分散のSQRT				
						カリウム 誤差	アンモニウム 誤差	マグネシウム 誤差	カルシウム 誤差	
Na- Dowex 50w X4- 200 コア	6	1.54	0.42	0.89	1.07	0.120	0.026	0.092	0.147	
	24	1.39	0.33	0.92	1.11	0.156	0.053	0.167	0.247	
	48	1.41	0.34	0.95	1.14	0.072	0.034	0.179	0.210	
	72	1.65	0.38	0.97	1.16	0.058	0.005	0.079	0.168	
FL293	6	2.32	0.58	0.15	0.25	0.047	0.014	0.055	0.094	
	24	2.00	0.50	0.40	0.60	0.127	0.055	0.180	0.240	
	48	1.62	0.41	0.52	0.75	0.130	0.047	0.183	0.216	
	72	1.51	0.39	0.64	0.84	0.120	0.040	0.090	0.169	
FL294	6	2.24	0.55	0.25	0.32	0.042	0.007	0.025	0.095	
	24	1.55	0.41	0.43	0.58	0.162	0.049	0.174	0.241	
	48	1.89	0.48	0.69	0.84	0.096	0.041	0.180	0.210	
	72	1.77	0.47	0.74	0.90	0.133	0.029	0.125	0.169	
FL298	6	2.16	0.59	0.30	0.35	0.272	0.045	0.118	0.134	
	24	1.99	0.45	0.57	0.67	0.119	0.046	0.168	0.257	
	48	1.50	0.40	0.66	0.80	0.078	0.031	0.187	0.227	
	72	2.06	0.52	0.81	0.89	0.379	0.053	0.154	0.177	

10

20

30

40

50

実施例 1 1 : ブタにおけるカチオン排出に対するコア - シェル粒子 (ポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む) の作用

被験物品。ナトリウム型ポリスチレンスルホネート (Kayexalate ; Newton Pharmacy , Canada) 及び Y5017N6 (架橋ポリビニルアミンコーティングナトリウム型ポリスチレンスルホネートビーズ (Dowex 50WX4 - 200) ; ビーズバッチ FL332、FL336 及び FL327) 。 バッチ FL332 及び F

L 3 3 5 は実施例 7 に記載のプロセスにより製造し、そして F L 3 2 7 は架橋剤 (E C H) を 5 0 の温度で添加した以外は同様のプロセス (実施例 7 と同様) により製造した。

【 0 3 4 8 】

試験デザイン。全体的試験デザインを図 2 0 に示す。ブタ 1 8 匹を糞便及び尿の総排出の分離及び収集が可能な代謝クレートに収容した。Y 5 0 1 7 N 6 における対イオンとして存在するナトリウムに対応するため追加的ナトリウムを添加した通常のブタ生育用飼料において 7 日間馴化させた。次に 7 匹ではナトリウム調節生育用飼料を継続し、そして 4 匹は Y 5 0 1 7 N 6 を添加した通常の生育用飼料に切り替えることにより 1 日当たり用量を 1 g / k g / d とし、そして別の 7 匹では K a y e x a l a t e (ナトリウム型ポリスチレンスルホネート) を添加した通常の生育用飼料に切り替えることにより 1 日当たり用量を 1 g / k g / d とした。通行時間のインジケータとして D (1) 日及び D (9) 日に初回の食事と共に酸化第二鉄を塊状投与した。尿及び糞便を収集し、D (1) 日から試験終了までを通して日毎にプールした。尿及び糞便のカチオン含有量を D (3) 日 ~ D (8) 日に測定し、Y 5 0 1 7 N 6 投与と対照群の尿及び糞便中カチオン排出に対する作用を測定した。

10

【 0 3 4 9 】

動物の割付。体重概ね 2 5 k g の 1 8 匹の概ね 9 週齢の未損傷の生育用去勢ブタ (C a m b o r o u g h 1 5 又は 2 2 母ブタ x T e r m i n a l S i r e 非去勢ブタ ; P I C C a n a d a I n c .) をこの試験において使用した。明確な健康上の問題 (例えば、虚弱、障害、ヘルニア、下痢) を有する動物又は奇形は試験から除外した。7 匹のブタを Y 5 0 1 7 N 6 投与に無作為に割り付けた。試験期間中は動物の排出した全ての尿及び糞便の分離及び収集ができる代謝クレートにブタを収容した。3 種の食餌療法 (1 対照食餌、及び 2 種の被験食餌) をこの試験の 1 投与期間中に与えた。投与期間は投与群には体重キログラム当たり K a y e x a l a t e 又は Y 5 0 1 7 N 6 を 1 g を添加した生育用食餌を与えた。対照群には K a y e x a l a t e 及び Y 5 0 1 7 N 6 により与えられるものと同じ量の k g 食餌当たりのナトリウムを供給するために適切な量の重炭酸ナトリウムを添加した標準的生育用食餌を与えた。

20

【 0 3 5 0 】

馴化期間。馴化期間前に、ブタに標準的な生産用食餌を与えた。馴化期間開始時に、1 8 匹を計量し、体重により選別して等級付けした。試験食餌期間中は与えられた全ての飼料を消費するようにブタを訓練した。試験食餌期間前の 3 日間、固定された包含率であれば各投与食餌の各ブタが 1 g K a y e x a l a t e 又は Y 5 0 1 7 N 6 / k g 体重 / 日を摂取するように、各ブタに実際に供給する量を馴化期間開始時のそれらの体重に従って調節した。対照食餌のブタに供給する量も同様の態様に置いて調節した。次に飼料のこの量を試験の残余期間中各ブタに対して一定に維持した。全試験を通じて、個々のブタに対する一日当たり飼料割当量を二等分して概ね 0 8 : 3 0 及び 1 5 : 3 0 に与えた。

30

【 0 3 5 1 】

試験食餌期間。馴化の後、1 1 匹の被験ブタを体重キログラム当たり 1 g の K a y e x a l a t e 又は Y 5 0 1 7 N 6 を含有する食餌に切り替えた。7 匹の対照ブタにはそのまま対照 (馴化) 食餌を与えた。これらの食餌は 1 0 日間とした。

40

【 0 3 5 2 】

収集期間。糞便及び尿を収集し、動物毎及び日ごとにプールした。皮膚に固定したリングによりブタの肛門周囲に定置したプラスチックバッグに糞便を収集した。糞便試料の各バッグを個別に計量した後に約 - 2 0 で凍結した。糞便は投与期間終了時まで連続して収集した。各々個々のブタに対し、二回目の酸化第二鉄塊状投与による初回赤色糞便が現れた時点で糞便収集を終了した。尿は各ブタの代謝クレートの下部に設置した収集トレーを用いて収集した。各トレー下部に接続した漏斗により H C 1 約 2 0 m l の入ったプラスチックボトル内に導入した。尿は 2 回目の酸化第二鉄塊状投与の提供時まで継続的に収集した。収集した尿の重量を収集期間の各日に 2 回記録した。各ブタにつき各々の一日当たり (2 4 時間) の糞便及び尿の試料をそのブタの試料の残余とは別個に保存した。

50

【0353】

収集期間終了後、個々の凍結糞便標本を解凍し、十分混合（即ち24時間試料を混合するが、他の24時間試料とは別個に保存する）し、そして凍結乾燥した。凍結乾燥糞便試料は1mmスクリーンを通して粉碎し、均質として分析に付した。

【0354】

尿及び糞便中のカチオン含有量の分析。凍結乾燥した糞便試料を1MのHCl中48時間抽出した。試料を遠心分離により透明化し、上澄みのカチオン含有量を蛍光スペクトル測定により分析した。尿試料は解凍し、十分混合し、50mMのHClで1/30希釈した。希釈混合した試料を濾過し、イオンクロマトグラフィーによりカチオン含有量を分析した。被験物品のカチオン排出に対する作用は糞便に関してはD(3)日～D(8)日、そして尿に関してはD(1)日～D(8)日の間に試験群において排出されたカチオンと対照群で排出された平均カチオンを比較することにより計算した。糞便分析期間は糞便中に初回酸化第二鉄塊状投与の最後の出現の後及び投与期間終了時に終了する投与の前の日を包含するものとした。

【0355】

結果。約1g/kg/dのKayexalateはナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムのブタ糞便中への糞便中排出の増大、及び、ブタ尿中へのこれらのカチオンの排出の低減をもたらした（図21(a)及び図21(b)）。Y5017N6もまた、対照の糞便及び尿と比較して、糞便中への平均のナトリウム及びカリウムの分泌を増大させ、そして尿中のナトリウム、カリウム及びマグネシウムの平均の排出を低減した。

【0356】

Kayexalate投与群と比較してY5017N6群は糞便中のナトリウム分泌増大及び低値の2価イオン排出を示した。糞便中排出のこの変化は尿中排出に対する予測された逆の作用により相殺された（即ち低減したナトリウム排出及び増大した2価カチオン排出）。Y5017N6投与群はKayexalateと比較して尿中のカリウム排出の低減を示したが、これは糞便中のカリウム排出の増大に反映されていなかった。

【0357】

実施例12：ラットにおけるカチオン排出に対するコア・シェル粒子（架橋ポリビニルアミンシェルを含む）の作用

ナトリウム型ポリスチレンスルホネートビーズ（Dowex 50WX4-200；Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO）及びナトリウム型架橋ポリビニルアミンコーティングポリスチレンスルホネートビーズのバッチFL293由来（ECH：N比が4：1の実施例2に記載のプロセスにより製造）。

【0358】

試験デザイン。全体的試験デザインを図22に示す。ラット42匹を通常のげっ歯類用飼料（HD2018；Harlan Teklad Inc., Madison, WI）で飼育した。3日後、ヒトの場合と同様のラット糞便中カルシウム排出をもたらすように設計されている低カルシウム食餌に切り替えた。この食餌で3日間馴化させた後、ラットを形容詞、無作為に各6匹の7群に割付け、そして糞便及び尿の総排出の分離及び収集が可能な代謝ケージに移動させた。更に24時間馴化させた。次に試験のD(1)日に、6群を図22及び表9二期さするとおり被験物品を添加してあるTD04498に切り替えた。1群（群1）はTD04498のままとした。尿及び糞便を収集し、D(-1)日及びD(3)、D(4)、D(5)及びD(6)日に、日毎にプールした。尿及び糞便のカチオン含有量をD(3)～D(6)日に測定し、尿及び糞便中のカチオン排出に対する被験物品と対照の投与の作用を測定した。

【0359】

食餌。この試験でD(-4)～D(7)日に使用した基礎食餌はTD04498とした。被験物品を食餌100g当たり0.5g(0.5%)、食餌100g当たり1g(1%)又は食餌100g当たり2g(2%)でTD04498の粉末系体に直接混合した。被験物品添加食餌を標準的な代謝ケージ操作法を用いてラットに供給した。各群によりD(

3) 日に消費された被験物品の実際の用量を表9に示す。

【0360】

(表9. 試験群の総括)

【0361】

【化32】

群番号	動物数	治療群	実際の用量 消費量(第3日) g/kg/d
1	6	非治療 対照	-
2	6	Dowex 0.5%	0.38
3	6	Dowex 1.0%	0.82
4	6	Dowex 2.0%	1.51
5	6	FL293 0.5%	0.34
6	6	FL293 1.0%	0.79
7	6	FL293 2.0%	1.62

10

20

動物。試験において使用した動物は試験のD(-1)日において8週齢及び体重約250gのCD(登録商標)[Cr1:CD(登録商標)(SD)IGSBR]ラット(Charles River, Wilmington, MA)とした。飼料及び水は自由摂取させた。

【0362】

方法及び測定。尿中電解質：尿試料は50mM塩酸で30倍希釈し、次に濾過した(Whatman 0.45ミクロンPPフィルタープレート、1000xg 10分間)。これらの尿試料中のカチオン濃度はDionex AS50オートサンプラー、DS3伝導性フローセル及びCSRS-Ultra II 4mm Suppressorを装着したDionex ICS2000システム上で強カチオン交換カラムセット(Dionex CG16、50x5mm ID及びCS16 250x5mm ID)を用いて分析した。イオンクロマトグラフィー検出方法は1mL/分の流量において31mMのメタンスルホン酸を用いた定組成溶離により、総流動時間は試料当たり33分とした。

30

【0363】

糞便中電解質。代謝ケージから収集後、糞便を-20℃で凍結した。凍結した糞便を凍結乾燥し、乾燥重量を測定した。全乾燥24時間糞便試料を乳鉢でホモゲナイズし、室温で保存した。

40

【0364】

15mL容の三角チューブにホモゲナイズされた糞便200g及び1NのHCl 10mLを添加した。糞便混合物を室温でロティサリーミキサー上約40時間インキュベートした。糞便上澄み試料を遠心分離(2000g、15分間)後に単離し、次に濾過したWhatman 0.45ミクロンPPフィルタープレート、1000xg 10分間)。濾液をMilli-Q H₂Oで2倍に希釈した。

【0365】

濾液のカチオン含有量は、Thermo Intrepid IIXS Radical Viewを用いて誘導結合プラズマ発光スペクトル測定(ICP-OE

50

S)により測定した。蠕動ポンプ及びCETAC ASX-510オートサンプラーを用いてスプレーチャンバー内に試料を注入した。内標準のイットリウム(1 M塩酸中10 ppm)を試料流動並びにプラズマ状態の変動を補正するために使用した。異なるカチオンを定量する為に使用した発射スペクトル線を表10に示す。

【0366】

(表10. ICP-OESによりカチオンを定量するための発射スペクトル線)

【0367】

【化33】

	波長エレメント(内標準)
カルシウム	184.0nm (224.3nm)
マグネシウム	285.2nm (224.3nm)
ナトリウム	589.5nm (437.4nm)
カリウム	766.4nm (437.4nm)

10

データ分析。糞便中電解質は以下の式を用いて一日当たりのミリ等量(mEq/日)として計算した。

【0368】

【化34】

$$\text{mEq/日} = \left[\frac{(\text{mEq/L 電解質} \times \text{試験容量 (L)})}{(\text{試験におけるg糞便})} \right] \times \left[\frac{\text{総g糞便}}{\text{日}} \right]$$

上記式において、mEq/L電解質は希釈ファクター及び価数に関して調節した後のICPによる電解質報告濃度であり、そして一日当たり総g糞便は凍結乾燥後の24時間収集糞便の量である。

30

【0369】

尿中電解質は以下の式：(L当たりmEq電解質)*:(24時間尿容量)を用いて一日当たり排出されたmEq電解質(mEq/日)として計算した。投与の作用は投与群の値から対照群の平均値を差し引くことにより計算した。

【0370】

データは平均±標準偏差を用いて、及び/又は、エラーバーにより示される標準偏差を伴った平均値のバーチャートにより標示する。各群の平均の結果は、各動物に付きD(3)投与日~D(6)日の合わせたmEq/日電解質値を平均し、そしてこの平均の結果を各投与群に付き平均することにより求めた。

【0371】

統計学的分析はGraphPadPrism v4.03(GraphPad Software Inc., San Diego, CA)を用いて実施した。確率(p)値はTukey型事後検定による一元ANOVAを用いて計算することにより群比較した。

40

【0372】

ラット尿中のナトリウム及びカリウムに関する結果を表11A及び図23(a)に示す。

【0373】

(表11A)

【0374】

【化 3 5】

	ナトリウム		カリウム	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
Dowex 0.5%	0.37	0.21	-0.04	0.16
Dowex 1.0%	1.11	0.30	0.31	0.29
Dowex 2.0%	1.33	0.33	-0.08	0.24
FL293 0.5%	0.21	0.48	-0.27	0.45
FL293 1.0%	0.17	0.42	-0.47	0.31
FL293 2.0%	1.28	0.63	0.02	0.50

10

糞便中ナトリウム及びカリウムに関する結果を表 1 1 B 及び図 2 3 (b) に示す。

【 0 3 7 5】

(表 1 1 B)

【 0 3 7 6】

【化 3 6】

	ナトリウム		カリウム	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
Dowex 0.5%	0.22	0.11	0.07	0.11
Dowex 1.0%	0.23	0.08	0.07	0.08

20

【 0 3 7 7】

【化 3 7】

Dowex 2.0%	0.69	0.14	0.17	0.06
FL293 0.5%	0.31	0.12	0.08	0.12
FL293 1.0%	0.48	0.17	0.15	0.14
FL293 2.0%	0.79	0.18	0.16	0.04

30

結論。1 %で投与した F L 2 9 3 は全群において尿中カリウム排出の最大低減をもたらした。D o w e x 又は F L 2 9 3 の何れかの投与では、被験物品における対イオンとして投与したナトリウム増分のためにナトリウムの尿中排出が増大した。

【 0 3 7 8】

平均して、1 %で投与した F L 2 9 3 は同じ水準で投与した D o w e x と比較して、投与した重合体のグラム当たり糞便中において 1 1 2 % の高値のカリウム排出及び 1 1 1 % の高値のナトリウム排出をもたらした。これはナトリウムに関して統計学的に有意な差を示している ($p < 0.05$) 。

40

【 0 3 7 9】

実施例 1 3 : インサイチュ架橋による多相プロセスにより製造した P S S コア及び架橋ベンジル化ポリエチレンイミン (B e n - P E I) シェルを有するコア - シェル粒子

コア重合体。コア重合体は D o w e x (N a) の形態の P S S とした。D o w e x (H) 5 0 W x 4 - 2 0 0 は A l d r i c h から入手し、シェル重合体でコーティングする前に D o w e x (N a) に変換した。

【 0 3 8 0】

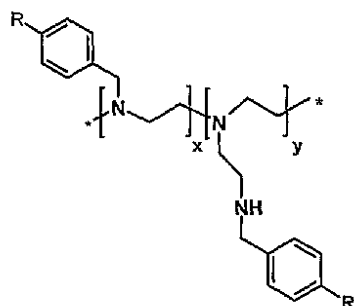
50

シェル重合体。シェル重合体は35～80モル%のベンジル化度を有するBen-PEIとした。シェル重合体を合成し、そしてBen(35)-PEI、Ben(50)-PEI、Ben(65)-PEI及びBen(84)-PEIと命名することにより、相応してそれぞれ、約35モル%(Ben(35)-PEI)において、約50モル%(Ben(50)-PEI)において、約65モル%(Ben(65)-PEI)において、及び、約84モル%(Ben(84)-PEI)においてベンジル化されているポリエチレンイミン重合体を示すこととした。ビニルベンジル化PEI重合体(下記構造において、R=ビニル)の溶解性もまた試験し、v-Ben(40)-PEIと標示した。

【0381】

【化38】

10



一般的に、これらのシェル重合体を製造するに当たり、250mLの3つ口フラスコにPEI-10K(27.83g、Polysciences)を測り入れ、その後、NaHCO₃23.77g、エタノール71.31g及びt-ブチルカテコール0.02gをフラスコに添加した。フラスコをフード内にセットし、還流コンデンサー、バブラー及びオーバーヘッドスターラーを装着した。フラスコを70℃に加熱し、適量のベンジルクロリド又はビニルベンジルクロリドのいずれかを2時間かけて添加した。24時間この温度で反応混合物を加熱し、次に反応混合物を6時間かけて冷却した。塩化メチレンを攪拌しながら反応混合物に添加し、次に混合物を12時間沈殿させた。粗放高速流量襷状濾紙を通して濾過することにより固体のナトリウム塩を除去した。得られた溶液を1時間1000rpmで遠心分離した。透明な溶液を傾瀉し、ヘキサンに添加し、官能性付与された重合体を析出させた。重合体をヘキサンで数回洗浄し、24時間26℃で減圧下に乾燥し、そのまま使用した。重合体51.0gを単離した。

20

30

【0382】

架橋剤。エピクロロヒドリン(ECH)を使用し、これ及び他の薬品はAldrichから購入し、そのまま使用した。

【0383】

シェルの溶解特性。の溶解の検討は、インサイチュ架橋による多相コーティングプロセスにおける使用に関してシェル物質をスクリーニングするためにシェルの溶解の検討を実施した。そのようなプロセスのためには好ましくは、シェルは水相で実質的に可溶であり、そして有機相においては実質的に不溶である。シェル溶液のpHはシェル重合体の水溶性に影響する。種々のベンジル化度を有するBen-PEIに関する溶解性のデータを表9に示す。

40

【0384】

表12に示す通り、ベンジル化度が低いBen-PEIは水に溶解性であり、トルエン、ヘキサン及びドデ間のような有機溶媒に不溶であった。ベンジル化度が上昇するに従い、Ben-PEIの水溶性は低下した。しかしながら、Ben-PEIの水溶性は溶液pHを低下させることにより改変できる。例えばBen(65)-PEIはシェル溶液pHが6.5未満であれば水に溶解性である。別の例として、Ben(80)-PEIはpHに関わらず水には殆ど溶解しない。後述する通り、Ben(35)-PEI及びBen(50)-PEIをインサイチュ架橋による多相コーティングプロセスを開発するためにスクリーニングした。

50

【 0 3 8 5 】

(表 1 2 . ベンジル化 P E I の溶解度プロファイル)

【 0 3 8 6 】

【 化 3 9 】

Ben-PEI (ベンジル化 度)	溶解度			
	H ₂ O	トルエン	ヘキサン	ドデカン
35	pH9まで可	不可	不可	不可
45	pH 8.5 まで	不可	不可	不可
50	pH 8.0 まで	膨潤	不可	不可
65	pH 6.5 まで	膨潤	不可	不可
80	膨潤	可	膨潤	膨潤
V-Ben(40)- PEI	膨潤	膨潤	不可	不可

10

インサイチュ架橋による多相コーティングプロセスの変形。架橋を有するコーティングを検討する実験を 4 x 6 反応器のライブラリフォーマットにおいて実施し、その際、架橋剤 / シェル重合体の比及びシェル溶液 pH をウェル毎に変動させた。架橋剤 / シェル重合体比はシェル重合体中の窒素原子当たりの架橋剤の等量数に基づく。各ウェルには、2 . 5 重量 % の水性 B e n (3 5) - P E I 又は B e n (5 0) - P E I と予備混合した D o w e x (N a) ビーズ約 3 0 0 g を含有させた。シェルの量は D o w e x (N a) ビーズの重量と比較して 7 . 5 重量 % であった。ヘキサンのような有機溶媒中の E C H の溶液を添加した。各ウェルを 8 5 に加熱し、この温度で 1 0 時間反応させた。コーティングされたビーズをメタノールで 3 回洗浄し、そして水で 2 回洗浄した。ビーズを凍結乾燥し、5 0 m M の K C l 及び 5 0 m M の M g C l ₂ の非干渉 M E S 緩衝溶液中でのスクリーニングに付した。コーティングの品質はマグネシウムイオンより高度なカリウムイオンへのその持続的選択的結合の程度を測定することにより評価した。これらの結果を図 2 4 (a) ~ 2 4 (d) に示す。

20

【 0 3 8 7 】

30

シェル結合性能に対するコーティング厚みの作用を評価するために他のコーティング実験を実施した。これらの実験もまた 4 x 6 反応器のライブラリフォーマットで実施した。シェル溶液は B e n (5 0) - P E I 1 0 重量 % を含有し、D o w e x (N a) ビーズはシェル溶液の所定量と予備混合した。これらの混合物に E C H のヘキサン溶液を添加した。このコーティング操作法はこの実施例中で記載した前の操作法と同様である。結合の結果を図 2 5 (a) ~ 2 5 (c) に示す。

【 0 3 8 8 】

図 2 4 (a) は架橋コア - シェルビーズの結合性能に対する E C H / B e n (5 0) - P E I 比の作用を示す。低い E C H / B e n (5 0) - P E I の比においては、コーティングされたビーズは選択的カリウムイオン結合を示さず、それらはシェル重合体を有さないコアビーズにむしろ似通った挙動を示している。E C H / B e n (5 0) - P E I の比が上昇するに従い、コーティングされたビーズは 2 及び 2 4 時間の継続時間でマグネシウムイオンより高度なカリウムイオンとの選択的結合を示している。結合曲線は又、コーティングされたビーズはカリウムイオンと持続的に結合し、良好なコーティングの品質及び良好なシェルの組成を反映していた。更に高値の E C H / B e n (5 0) - P E I の比では、マグネシウムイオンより高度なカリウムイオンに対するシェルの結合選択性は時間と共に低下した。約 3 . 6 ~ 約 8 . 4 の適当な E C H / B e n (5 0) - P E I 比の範囲が一般的に 1 価イオンに対する所望の選択性を有するシェルを与える。

40

【 0 3 8 9 】

図 2 4 (b) 及び 2 4 (c) は pH 7 . 0 及び 7 . 4 のシェル溶液から製造した架橋 B

50

en (50) - PEI シェルを有する Dowex (Na) コアに関するより多い結合データをそれぞれ示す。これらの数値はコーティングの品質がシェル溶液 pH に感受性であることを示している。これらの条件下、望ましい Ben (50) - PEI コーティング品質は 6.5 ~ 7.0 のシェル溶液 pH において得られる。シェル溶液 pH が高値過ぎると、シェルとコアの間の界面相互作用がシェルの脱プロトン化により弱化する。しかしながらシェル溶液 pH が低地過ぎると、コアとシェルとの間の強力な界面相互作用のために架橋がそれほど効果的でなくなってしまう。従って、この系においては特定の pH 領域がコーティングの被覆性の所望の特性及び許容される程度の架橋を与える。

【0390】

図 24 (d) は架橋コア - シェルビーズの結合性能に対する ECH / Ben (35) - PEI の作用を示す。上記した ECH / Ben (50) - PEI 比の領域と比較して同様の領域の ECH / Ben (35) - PEI 比が観察された。しかしながら、Ben (35) - PEI は Ben (50) - PEI よりも、より高値の pH において許容可能にコーティングされ架橋できた。

【0391】

図 25 (a) ~ (c) はそれぞれ 20 重量%、15 重量% 及び 10 重量% のシェルコーティング量を有する架橋 Ben (50) - PEI / Dowex (Na) 粒子の結合性能を示す。Dowex (Na) ビーズ上の 20 重量% シェル重合体のより肥厚したシェルは望ましいカリウムイオン結合選択性及び結合持続性を 24 時間まで示した (図 25 (a))。Dowex (Na) コア上の 15 重量% シェル重合体の場合、結合選択性は 2 時間でより望ましいものとなり、24 時間では 2 価イオンより高度な 1 価イオンへの選択性が低下した。Dowex (Na) コア上の 10 重量% シェル重合体の使用は 2 時間でも 2 価イオンより高度な 1 価イオンへの選択的及び持続的結合をもたらす組成物の製造のための 1 つの要因がシェルコーティングの厚みであることを示している。

【0392】

実施例 14 : 溶媒コアセルベーション

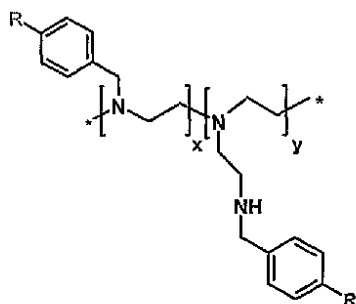
コア重合体。Dowex (Na) : Dowex (H) 50WX4 - 200 を Aldrich から入手し、シェルコーティングの前に Dowex (Na) 又は Dowex (K) に変換した。

【0393】

シェル重合体。20 ~ 84 の種々のベンジル化度を有するベンジル化 PEI (Ben - PEI) シェルを製造し、Ben (35) - PEI、Ben (50) - PEI、Ben (65) - PEI 及び Ben (84) - PEI と命名した。

【0394】

【化 40】



Dowex (K) 上への Ben - PEI のコーティング。多くの実験がコーティング方法を開発するために Dowex (K) コアを用いて実施されている。コーティングの品質は 4 mg / ml のビーズ濃度において 50 mM の KCl 及び 50 mM の MgCl₂ のドナー溶液中の結合実験により評価した。

【0395】

B e n - P E I コーティング D o w e x ビーズを製造するために 2 つのコアセルベーション法を検討する実験を実施した。第 1 のものは「溶媒コアセルベーション」と称される溶媒組成変化により駆動されるビーズ上へのシェル物質の制御された沈着である。第 2 のものは pH 変化によるビーズ上のシェル物質の制御された沈着である。

【 0 3 9 6 】

溶媒コアセルベーションによる B e n (8 4) - P E I による D o w e x (K) のコーティング。シェル溶液は以下の通り製造した。5 g の B e n (8 4) - P E I をメタノール 1 7 8 m l に溶解し、次に水 5 9 . 3 m l を添加した。6 M の H C l を添加することにより混合物を pH 3 に調節した。最終重合体濃度は 2 . 5 重量%とした。コーティング実験のためには、D o w e x (N a) 1 g を 2 . 5 重量% B e n (8 4) - P E I 溶液 3 g と混合した。シェル及びコアを 5 分間混合し、メタノールをロータリーエバポレーターで除去した。コーティングされたビーズを単離し、洗浄し、乾燥した。これらのコア - シェル粒子を用いた結合測定の結果は図 2 6 (a) に示す通りである。コアのみのビーズと比較してより低値のマグネシウムイオンにより良好なコーティングの品質が観察された。

10

【 0 3 9 7 】

図 2 6 (b) は胃内の酸性条件の代理となる酸条件下における B e n (8 4) - P E I コーティング D o w e x (K) ビーズの安定性を示している。コア - シェルビーズを 6 時間 pH 2 の水性 H C l に曝露し、次に単離して乾燥した。結合選択性は安定しており、マグネシウムイオン結合は 6 時間及び 2 4 時間で抑制された。

20

【 0 3 9 8 】

pH 変化により誘導される制御された沈着によるベンジル化 P E I による D o w e x (K) のコーティング。約 2 0 % 及び約 4 0 % のベンジル化を有する B e n - P E I シェル 5 . 0 g を中性の水 1 9 5 g 中に溶解し、2 . 5 重量% 溶液を得た。コーティング実験の為に、D o w e x (N a) 1 g を 2 . 5 重量% B e n - P E I 溶液 4 g と混合した。N a O H (0 . 1 M) の溶液を D o w e x (K) ビーズ及びシェル溶液の混合物にシェル溶液が白濁するまで滴下した。ビーズを単離し、中性水で洗浄し、乾燥した。結合は 5 0 m M の K C l 及び 5 0 m M の M g C l ₂ 中で測定した。図 2 7 (a) は結合実験の結果を示す。4 0 % ベンジル化 P E I に対するこの制御された沈着法はより良好なシェル品質を示した。

30

【 0 3 9 9 】

この制御された沈着法による B e n (4 0) - P E I による D o w e x (K) のコーティングを 0 . 5 g 及び 1 0 g のスケールで更に実施した。図 2 7 (b) の結合データはこのコーティング方法がこのより大きいスケールにおいて許容可能な特性を有するコア - シェル粒子を提供できることを示している。

【 0 4 0 0 】

B e n - P E I による D o w e x (N a) のコーティング。コーティング操作法は D o w e x (K) のコーティングと同様とした。結合試験は 5 0 m M の K C l 及び 5 0 m M の M g C l ₂ 中で実施した。N a ⁺ 負荷 D o w e x (N a) ビーズを用いることは、カリウムはシェルを通じて交換してコア重合体と相互作用するため、シェルのイオン選択性及び透過性の性質をより良好に反映する。

40

【 0 4 0 1 】

図 2 8 (a) 及び 2 8 (b) は種々のシェル厚みを有する B e n (8 4) - P E I コーティング D o w e x (N a) ビーズの結合データを示す。コーティングのための操作法は上記の溶媒コアセルベーションによる B e n (8 4) - P E I による D o w e x (K) のコーティングのセクションにおいて記載したものと同様である。図 2 7 (a) の試料はコアと比較して 1 0 重量% の B e n (8 4) - P E I を有する。図 2 8 (b) の試料は D o w e x (N a) コアと比較して 2 重量% の B e n (8 4) - P E I を有する。D o w e x (N a) 上の 1 0 重量% の B e n (8 4) - P E I のコーティングはカリウムイオンに対して比較的緩徐な結合動態及びマグネシウムイオンより高度なカリウムイオンの良好な結合選択性を示している。シェル厚みを 2 重量% B e n (8 4) - P E I に低下させるとカ

50

リウムイオンに対する結合動態（又はイオン透過性）が上昇し、カリウムイオンとの最大結合が48時間の結合継続時間において観察された。

【0402】

図28(c)はBen(65)-PEIコーティングDowex(Na)ビーズに関する結合データを示す。マグネシウムイオンより高度なカリウムイオンへの持続的結合選択性が観察された。

【0403】

実施例15：ヨウ化メチルによる84モル%のベンジル含有量を有するベンジル官能性ポリエチレンイミンの第四級化

Ben(84)-PEIシェル重合体上の異なるイオン性メチル第四級化アミン水準のアレイ。メチル第四級化ベンジルポリエチレンイミンのアレイを製造するための操作は8ウェル反応器で実施し、その際、反応体の量は表13に示すようにウェル毎に変化させた。表への記入事項は反応ウェル中で使用した薬品の重量に相当する。Ben-PEIは分子量10Kの84モル%のベンジル含有量を有するベンジル官能性付与されたポリエチレンイミン(Poly sciencesより入手)に相当し、以下の操作法を用いて製造した。PEI-10K(27.83g; Poly sciences)及びNaHCO₃ 23.77gを250mLの3つ口フラスコに量り入れ、エタノール71.31gをフラスコ中に入れた。次にフラスコをフード内にセットし、還流コンデンサー、バブラー及びオーバーヘッドスターラーを装着した。フラスコを70℃に加熱した。ベンジルクロリド(59.58mL)2時間かけて添加した。24時間この温度で反応混合物を加熱し、次に反応混合物を6時間かけて冷却した。塩化メチレンをフラスコに添加し、混合物を十分攪拌し、そして次に12時間沈殿させた。粗放高速流量襷状濾紙を通して濾過することにより固体のナトリウム塩を除去した。得られた溶液を1時間1000rpmで遠心分離した。透明な溶液を傾瀉し、ヘキサンに添加し、官能性付与された重合体を析出させた。重合体をヘキサンで数回洗浄した(500mL)。重合体を24時間26mmHgで減圧下に乾燥し、そのまま使用した。重合体51.0gを単離した。

【0404】

Ben-PEIの適切な濃度において反応体としてヨウ化メチルを使用した。反応はオーバーヘッドスターラーのついた14mL容のバイアル中で塊状フォーマットで実施(即ち全反応体を同じバイアルに添加)し、温度を制御した。反応器を20時間空气中70℃に加熱した。バイアルに塩化メチレンを添加することにより生成重合体を単離した。透明な溶液をヘキサンに添加して第四級化重合体を析出させた。重合体を24時間26mmHgで減圧下に乾燥した。次に飽和塩化ナトリウム溶液中で3回重合体を洗浄し、重合体上のヨウ化物を塩化物と交換した。次に重合体を更に3回脱イオン水で洗浄し、過剰な塩化ナトリウムを除去した。次に試料を24時間減圧下に乾燥した。

【0405】

予め計量したバイアル中に重合体を入れることにより重合体の膨潤率を測定した。このバイアルに水を添加し、そして重合体を6時間浸漬した。過剰な水を除去し、バイアルを計量し、重量を記録した。バイアル中の湿潤した重合体を24時間凍結乾燥器に入れることにより重合体を乾燥させた。乾燥重合体の重量を求めた。水膨潤重合体の重量から乾燥重合体の重量を差し引き、そして、得られた値を乾燥重合体の重量で割ることにより記録膨潤値を求めた。ガラス転移温度(T_g)は示差走査熱量分析(DSC)を用いて測定した。これらの重合体の膨潤率及びガラス転移点を表14に示す。

【0406】

(表13. 単位はグラムである)

【0407】

【化 4 1】

行	Ben- PEI(84)	MeOH	MeI
1	1.032	3.096	0.127
2	0.702	2.106	0.260
3	0.803	2.409	0.496
4	0.687	2.060	0.593
5	0.528	1.585	0.587
6	0.620	1.859	0.841
7	0.947	2.840	1.519
8	0.728	2.184	1.348

(表 1 4)

【0 4 0 8】

【化 4 2】

試料番号	PEI上のNに 対するMeIの モル数	膨潤 g水/gゲル	T _g 開始	T _g (1/2)
1	0.100	1.491	19.390	24.080
2	0.242	1.092	35.060	39.300
3	0.384	1.000	38.000	40.000
4	0.526	1.533	51.700	52.540
5	0.668	1.426	55.200	57.200
6	0.810	1.345	45.900	54.300
7	0.952	1.080	43.000	45.030
8	1.100	1.400	43.300	42.300

第四級化ベンジルポリエチレンイミンによるDowexのコーティング。シェル重合体Ben(84)-PEIをメタノールと水の混合物(3:1)に溶解した。濃塩酸(0.22g)をシェル重合体グラム当たり添加した。このプロセスの為に、コアに対してシェル重合体10重量%を実験では使用した。シェル及びコアを5分間混合した。水及びメタノールをロータリーエバポレーターを用いて除去した(バス温度設定60)。この実施例においては、シェル重合体4重量%をコア上に添加した。コーティングされたDowexビーズを「そのまま」使用した。図29は異なる第四級化度のシェルを含有する2種のDowex試料に関する結合等温線を示す。シェルは図においてはEC24159-8:試料8表13、高第四級化度を有するBen(84)-PEI、及び、EC24159-2:試料2表13低第四級化度を有するBen(84)-PEIとして記載する。図から、より高い第四級化度はより低い第四級化物質と相対比較してより速い交換動態及び持続選択性をもたらすことが観察される。

【0 4 0 9】

実施例16: ビニルベンジル官能性付与されたポリエチレンイミン(v-Ben-PEI)のアレイの製造

官能性付与されたポリエチレンイミンのアレイを製造するための操作法を8ウェル反応器において実施し、ここで、表15で示すように、反応体の性質はウェル毎に変化させた。表への記入事項は反応ウェル中で使用した薬品の重量に相当する。PEIは分子量10Kのポリエチレンイミン(Poly sciencesより入手)に相当する。反応はオーバーヘッドスターラーのついた14mL容のバイアル中で塊状フォーマットで実施(即ち全反応体を同じバイアルに添加)し、温度を制御した。反応器を20時間空气中70に加熱した。バイアルに塩化メチレンを添加することにより生成重合体を単離した。反応体溶液を粗放高速流量襷状濾紙に通すことによりNaHCO₃を除去した。得られた溶液を1時間1000rpmで遠心分離した。透明な溶液をヘキサンに添加して官能性付与された重合体を析出させた。重合体を24時間26で減圧下に乾燥した。

10

【0410】

NMR分析は上記した通り反応元素から得られた重合体を重水素メタノール及びクロロホルムの50/50w/w溶液中に溶解することにより行った。各スペクトル領域の測定された積分ピークに関する結果を示す。予め計量したバイアル中に重合体を入れることにより重合体の膨潤値を測定した。このバイアルに水を添加し、そして重合体を6時間浸漬した。過剰な水を除去し、バイアルを計量し、重量を記録した。バイアル中の湿潤した重合体を24時間凍結乾燥器に入れることにより重合体を乾燥させた。乾燥重合体の重量を求めた。水膨潤重合体の重量から乾燥重合体の重量を差し引き、そして、この得られた値を乾燥重合体の重量で割ることにより記録膨潤値を求めた。

20

【0411】

(表15. v - Ben - PEIを製造するために使用した成分)

【0412】

【化43】

ライブラリ:単位:g				
行	PEI	EtOH	NaHCO ₃	ビニルベンジル クロリド
1.00	1.37	3.03	2.02	0.49
2.00	1.07	3.23	2.15	0.86
3.00	1.22	3.33	2.22	1.53
4.00	1.07	3.18	2.12	1.82
5.00	0.90	3.38	2.25	1.95
6.00	1.06	3.53	2.35	2.77
7.00	0.81	3.14	2.09	2.50
8.00	0.62	3.21	2.14	2.19

30

(表16. v - Ben - PEIのNMR分析及び溶解性/膨潤の結果)

40

【0413】

【化 4 4】

試料番号 (行)	PEI上の Nに対する BzClの モル数	溶媒	7 ppm	4-3 ppm	3-2 ppm	膨潤:g水/g 重合体
1	0.1	CDCl ₃ /MeOD	4	1.5	18.9	
2	0.226	CDCl ₃ /MeOD	4	1	5.8	
3	0.352	CDCl ₃ /MeOD	4	1.8	7.9	1.90
4	0.478	CDCl ₃ /MeOD	4	0.57	1.65	1.00
5	0.61	CDCl ₃ /MeOD	4	1.1	1.64	0.85
6	0.74	CDCl ₃ /MeOD	4	1.42	2.57	0.15
7	0.87	CDCl ₃ /MeOD	4	1.59	2.28	0.20
8	1	CDCl ₃ /MeOD	4	1.4	1.51	0.25

10

実施例 17 : 40 モル%のビニルベンジル含有量を含む実施例 16 の試料 3 及び 4 の間の v - Ben - PEI 実施例の大規模化

PEI - 10K (27.83 g、Polysciences) を 250 mL の 3 つ口フラスコに測り入れ、その後、NaHCO₃ 23.77 g、エタノール 71.31 g 及び t - ブチルカテコール 0.02 g をフラスコに添加した。フラスコをフード内にセットし、還流コンデンサー、バブラー及びオーバーヘッドスターラーを装着した。フラスコを 70 に加熱し、ビニルベンジルクロリドを 2 時間かけて添加した。24 時間この温度で反応混合物を加熱し、次に反応混合物を 6 時間かけて冷却した。塩化メチレンを攪拌しながら反応混合物に添加し、次に混合物を 12 時間沈殿させた。粗放高速流量襷状濾紙を通して濾過することにより固体のナトリウム塩を除去した。得られた溶液を 1 時間 1000 rpm で遠心分離した。透明な溶液を傾瀉し、ヘキサンに添加し、官能性付与された重合体を析出させた。重合体をヘキサンで数回洗浄した。重合体を 24 時間 26 で減圧下に乾燥し、そのまま使用した。重合体 51.0 g を単離した。

20

30

【0414】

実施例 18 : 40 モル%のビニルベンジル含有量を有する v - Ben - PEI を用いた Dowex コアを含むコア - シェル粒子のコーティング

シェルである v - Ben - PEI をメタノール及び水の混合物 (3 : 1) に溶解した。濃塩酸 (0.22 g) をシェルグラム当たり添加した。コア重合体に対してシェル重合体 (10 重量%) を実験では使用した。シェル及びコアは 5 分間混合した。水及びメタノールはロータリーエバポレーター (バス温度設定 60) を用いて除去し、そして乾燥したビーズをそのまま使用した。

40

【0415】

実施例 19 : Dowex コア上の v - Ben - PEI シェルの架橋

エピクロロヒドリン架橋剤含有量の変動。Dowex 上にコーティングされたビニルベンジル官能性付与ポリエチレンイミン (v - Ben - PEI) のための塩析プロセスを用いてコア上でシェルの安定化させた。EC64010A として表 17 に記載のコア - シェル最終重量の 10 % をシェルが構成するように 40 モル%のビニルベンジルクロリドで官能性付与されたポリエチレンイミンで Dowex ビーズのバッチをコーティングした (実施例 18 において記載した溶液コーティング操作法)。コーティングされたビーズは 8 ウェルの反応器内に入れ、その際、反応の性質は表 17 に示す通りウェル毎に変化させた。表への記入事項は反応ウェル中で使用した薬品の重量に相当する。液体分注ロボットを

50

用いて溶液及び反応の液体成分を添加した。0.2 M 塩化ナトリウム溶液 (NaCl_s) を未希釈エピクロロヒドリン (X-EP-1) と共に使用した。次にコーティングされたDowexビーズ+反応体を含有する管を8ウェルへ行こう反応器内に設置した。反応器を窒素でフラッシュし、密封した。反応器を攪拌 (250 rpm) しながら12時間80℃に加熱した。次に管を反応器から取り出しライブラリホルダー内に設置した。反応体溶液を除去し、得られた生成物を水 (2 x 10 ml) 及びメタノール (2 x 10 ml) で洗浄した。次にライブラリを減圧下に一夜乾燥した。次に試料を試験No. I (実施例4Aに詳述) により10 mg ビーズ / 試験溶液 mL においてスクリーニングした。試料に関するカリウムイオン及びマグネシウムイオンの結合能力を表18に示す。対照Dowex (Kに対して0.70) より高い値はシェルが洗浄プロセスを克服して架橋されたことを示している。シェルが所望の性能を示した場合には高いカリウム結合能力はより低値のマグネシウム結合を伴っている。

10

【0416】

(表17. 架橋v-Ben-PEIを製造するために使用した成分)

【0417】

【化45】

ライブラリ ec64010							
ウェル番号	NaCl _s (g)	X-EP-1 (g)	Dowex+シェル (g)	10%でのシェル (g)	モル X-EP-1	シェル上のモルN	X-EP-1のN に対する モル比
1	2.10	0.042	0.42	0.042	0.00045	0.00037	1.243
2	2.50	0.088	0.5	0.05	0.00095	0.00043	2.175
3	2.45	0.123	0.49	0.049	0.00132	0.00043	3.107
4	2.15	0.140	0.43	0.043	0.00151	0.00037	4.039
5	1.90	0.152	0.38	0.038	0.00164	0.00033	4.971
6	2.20	0.209	0.44	0.044	0.00226	0.00038	5.903
7	1.95	0.215	0.39	0.039	0.00232	0.00034	6.836
8	2.00	0.250	0.4	0.04	0.00270	0.00035	7.768

20

30

(表18. イオン結合の結果)

【0418】

【化 4 6】

ウェル番号	1	2	3	4	5	6	7	8
[Mg ²⁺] mmol/g								
時間	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	2.254	2.232	1.323	0.626	0.031	-0.034	0.001	0.021
6	2.321	2.282	1.620	0.879	0.170	-0.108	0.000	0.071
24	2.393	2.441	1.949	1.186	0.329	-0.008	-0.031	0.161
[K ⁺] mmol/g								
時間	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	0.455	0.441	0.453	0.534	0.653	0.963	1.438	2.285
6	0.494	0.465	0.501	0.697	1.024	1.389	1.844	2.648
24	0.428	0.467	0.620	1.074	1.949	2.366	2.533	2.893
[Na ⁺] mmol/g								
時間	EC 64010#A1	EC 64010#A2	EC 64010#A3	EC 64010#A4	EC 64010#A5	EC 64010#A6	EC 64010#B1	EC 64010#B2
3	-2.673	-2.598	-1.877	-1.253	-0.813	-1.045	-1.484	-2.354
6	-2.786	-2.670	-2.044	-1.492	-1.178	-1.478	-1.893	-2.688
24	-3.026	-2.842	-2.398	-2.086	-2.203	-2.401	-2.607	-2.876

実施例 20 : 架橋シェル及び D o w e x コアを含むコア - シェル粒子の大規模化

エピクロロヒドリン架橋剤含有量は ν -B e n - P E I 上の窒素各々に対して 7 . 7 6 モル等量であった。D o w e x 上にコーティングされたビニルベンジル官能性付与ポリエチレンイミン (ν -B e n - P E I) のための塩析プロセスを用いてコア上でシェルを安定化させた。0 . 5 L の 3 つ口丸底フラスコに、1 0 重量 % の ν -B e n - P E I をコーティングした D o w e x 5 0 . 4 g を量り入れた (実施例 3 に記載のコーティング操作法を用いる) 。フラスコにはオーバーヘッドスターラー、コンデンサー、バブラー及び温度プローブを装着した。水中 N a C l の 0 . 2 モル溶液 2 5 1 g 及び未希釈のエピクロロヒドリン 3 1 . 4 4 g をフラスコに添加した。反応は窒素パージしながら室温で 1 0 分間 1 0 0 R P M で攪拌しながら行った。次に反応の温度を 8 5 まで上昇させ、この温度で 1 2 時間維持した。反応温度を下降させ、上澄み液を除去した。ビーズを水、メタノール、塩化メチレン、エタノール及び最終的に水で 3 回洗浄した。ビーズを減圧下に乾燥した。乾燥単離コアシェルビーズの重量は 5 4 . 3 g であった。N I 緩衝液中の結合データを表 1 9 に示す。

【 0 4 1 9 】

(表 1 9 . コア - シェルビーズに関する結合能力)

【 0 4 2 0 】

【化 4 7】

結合能力(BC)(mEq/gビーズ): (10mg/mlで試験したビーズ)						
試料の説明	時点(時間)に おける		時点(時間)に おける		時点(時間)に おける	
	Na ⁺ BC		K ⁺ BC		Mg ²⁺ BC	
	(mEq/g)		(mEq/g)		(mEq/g)	
	2	24	2	24	2	24
EC85081-1	-2.092	-2.388	1.998	1.787	0.148	0.871
EC85081-2	-2.110	-2.421	1.974	1.759	0.065	0.766

10

実施例 2 1 : ビニルベンジルポリエチレンイミンによるフルオロアクリレート系ビーズのコーティング

ビニルベンジルポリエチレンイミンの溶液(実施例 1 7 に記載の通り製造)を最終重合体含有量が 2 . 5 重量%となるようにメタノール水溶液中に溶解した。最終組成は 6 g の v - B e n - P E I、1 . 4 2 g の H C l 及び 2 3 4 g のメタノール/水(3 : 1 質量%)であった。ウルスターコーター(流動床)を用いてフルオロアクリレート系ビーズ 4 0 g をビニルベンジルポリエチレンイミンでコーティングした。試料をコーティングプロセス中に採取し、W 0 9 0 8 0 5 A ビーズは 2 0 重量%の v - B e n - P E I コーティングを含有し; W 0 9 0 8 0 5 B ビーズは 3 0 重量%の v - B e n - P E I コーティングを含有し; W 0 9 0 8 0 5 C ビーズは 3 7 重量%の v - B e n - P E I コーティングを含有し;そして W 0 9 0 8 0 5 D ビーズは 4 0 重量%の v - B e n - P E I コーティングを含有していた。試験 No . I (N I) からの結合プロファイルを表 2 0 に示す。

20

【 0 4 2 1】

(表 2 0 . F A A コア上の種々の v - B e n - P E I シェルに関するイオン結合プロファイル)

30

【 0 4 2 2】

【化 4 8】

Mg ²⁺ mmol/g of ビーズ					
時間	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	未コーティング標準ビーズ
2	5.505	5.193	4.470	4.495	6.533
6	5.234	4.759	4.404	4.669	6.869
K ⁺ mmol/g ビーズ					
時間	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	未コーティング標準ビーズ

40

【 0 4 2 3】

【化 4 9】

2	1.323	1.496	1.280	1.269	0.819
6	0.979	1.010	0.988	1.086	0.950
Na ⁺ mmol/g ビーズ					
時間	W090805A	W090805B	W090805C	W090805D	未コーティング標準ビーズ
2	5.336	4.838	4.591	4.675	7.219
6	5.396	4.979	4.686	4.706	7.121

10

実施例 2 2 : ヨウ化メチルを用いたコア - シェル粒子の架橋ポリエチレンイミンのアルキル化

コア - シェル粒子のシェル重合体中の永久的第四級化アミンの存在は、2価イオンより高度な透過選択性を維持しつつ1価イオン透過性に対する有益な作用を有することを明らかにした。第四級化は架橋（例えば実施例 1 9 参照）によるか、又はアルキル化によるか、又はその組み合わせによるか、例えば徹底的アルキル化（Langmuir 1996, 12, 6304 - 6308）のプロセスにより達成できる。ヨウ化メチルを用いてコア - シェル粒子のエピクロロヒドリン架橋ポリエチレンイミンのアミン官能性をアルキル化した。ヨウ化メチルはアルキルアミンと第四級化構造を形成することが知られている（J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4651）。この実験においては、コア - シェル粒子を実施例 1 9 の試料 5 に関して記載した態様に置いて製造した。

20

【0 4 2 4】

制御された液体分注能力を有する4ウェル反応器中で以下の操作を実施した。反応体の性質は表 2 1 に示す通りウェル毎に変化させた。「Dowex ビーズ + VBzPEI」は実施例 1 8 に記載した溶液コーティングプロセスを用いて10重量%のv - Ben - PEI（シェル合成は実施例 1 7 より）でコーティングされているDowex ビーズである。コーティングされたビーズを反応バイアル中に入れた。次に0.2モルの塩化ナトリウム水溶液及びエピクロロヒドリンをバイアルに添加した。バイアルを反応器に設置した。反応器は12時間80℃で加熱するようにプログラムした。6時間後、表 2 1 に記載した量において未希釈のヨウ化メチル（MeI）全量を反応バイアルに添加した。反応は窒素雰囲気下を実施した。完全な反応時間の後、反応器を冷却し、試料をバイアルから取り出し、標示された遠沈管内に入れた。ビーズ生成物を水（45 mL）、メタノール（45 mL）、水（45 mL）、0.2 MのNaCl（45 mL）（ヨウ化物と塩化物の交換のため）及び水（45 mL）で洗浄した。過剰な水を傾瀉し、ビーズ生成物を減圧下に乾燥させた。ビーズは乾燥24時間の後「そのまま」試験No. I（NI）においてスクリーニングした。スクリーニングの結果を表 2 2 に総括する。

30

【0 4 2 5】

（表 2 1）

40

【0 4 2 6】

【化 5 0】

ライブラリ: ec10324								
列	Dowex+ vBzPEI (g)	10重量 %のシェル (g)	NaCl _s (g)	X-EP-1 (g)	シェル上のN のモル	Mel (g)	シェル上 のNに対 するX-E P-1のモ ル	シェル上 のNに対 するMel のモル
1	0.770	0.077	3.850	0.308	0.00067	0.000	4.970	0.000
2	0.650	0.065	3.250	0.260	0.00057	0.172	4.970	2.143
3	0.720	0.072	3.600	0.288	0.00063	0.381	4.970	4.286
4	0.750	0.075	3.750	0.300	0.00065	0.595	4.970	6.428

(表 2 2)

【0 4 2 7】

【化 5 1】

結合能力(mEq/gビーズ): (10mg/mlで試験したビーズ)						
ウェル番号	時点(h)におけるNaBC(mEq/g)		点(h)におけるKBC(m Eq/g)		時点(h)におけるMgBC (mEq/g)	
	2	24	2	24	2	24
1	-1.14	-2.00	0.42	1.22	0.69	0.77
2	-1.51	-2.26	1.57	2.34	-0.09	0.10
3	-1.99	-2.35	2.15	2.29	0.03	0.21
4	-2.11	-2.33	2.31	2.20	-0.06	0.27

表 2 2 からのデータは図 3 0 に示す。

【0 4 2 8】

実施例 2 3 : X 線光電子スペクトル分析 (X P S) による分析

表 2 3 において下記に示すコア - シェル粒子を更に X 線光電子スペクトル分析 (X P S) により性質決定した。

【0 4 2 9】

(表 2 3)

【0 4 3 0】

【化 5 2】

試料ID	添加X-EP-1 のモル等量	試料製造の説明
EC64005C3	4.9	実施例19;表17ウェル5
EC85002C	7.76	実施例 20
EC85075	0	実施例 17

X P S データは一般的に試験したコア - シェル粒子の組成を示すものであり、そして、ポリエチレンイミンシェル中の第 1 級、第 2 級、第 3 級及び第 4 級窒素原子を識別する。コア - シェル粒子試料を 1 . 0 モルの水酸化ナトリウムで洗浄した (ビーズ粒子から塩酸塩を全て除去するため) 。洗浄の手順は 0 . 3 g に対し 5 m L の 1 . 0 M N a O H 、 5 m L の水、及び、5 m L のメタノールとした。次にコア - シェル粒子を減圧下に乾燥した。

【0 4 3 1】

試料 E C 6 4 0 0 5 C 3 は架橋剤 (エピクロロヒドリン、 (X - E P - 1)) のポリエチレンイミン中窒素数に対する比が 1 : 4 . 9 となるプロセスに従って製造した v - B e

n - P E I でコーティングされエピクロロヒドリンで架橋された D o w e x ビーズであった。試料 E C 8 5 0 0 2 c は X - E P - 1 : N が 7 . 7 6 : 1 となるプロセスに従って製造した v - B e n - P E I でコーティングされエピクロロヒドリンで架橋された D o w e x ビーズであった。試料 E C 8 5 0 7 5 は v - B e n - P E I コーティング単独であった。図 3 1 に示す X P C データを表 2 4 に総括する。

【 0 4 3 2 】

(表 2 4 . v - B e n - P E I シェルを有する P S S コアの X P S 結果)

【 0 4 3 3 】

【 化 5 3 】

試料		C-N #1 (399.1 – 399.2eV)	C-N #2 (400.0ev- 400.2ev)	NR ₄ ⁺ #1 (401.5eV)	NR ₄ ⁺ #2 (402.2ev)	合計
EC64005C3	% N	68	24	-	8	100
	At% ^b	7	3	-	1	11
EC85002C	% N	82	10	-	8	100
	At%	7	1	-	1	9
EC85075 VBzPEI	% N	76	9	15	-	100
	At%	11	1	2	-	~15 ^a

X P S データから、N R₄ # 1 はプロトン化されたアミンに相当する。更に X P S データベースから、N R₄ # 2 は第四級化されたアミンに相当する。C - N # 1 及び C - N # 2 は第 1、ジ置換及びトリ置換のアミンに相当する。表 2 4 より、エピクロロヒドリンに曝露されていない出発ポリアミンコーティング (E C 8 5 0 7 5 v - B z - P E I) と比較して v - B z - P E I でコーティングされ、次にエピクロロヒドリンで架橋されている D o w e x コアを有するコア - シェル粒子上に第 4 級化構造が存在することが推測できる。

【 0 4 3 4 】

実施例は本発明及びその種々の目的及び利点の一部を明らかにするものである。実施例は例示であり、非限定的である。当業者は請求項に定義する本発明の範囲内の他の代替例を理解することになる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 4 3 5 】

【 図 1 】 図 1 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量あたりに結合しているカチオンの量 (m e q / g m) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [D o w e x (N a)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 1 2) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【 図 2 】 図 2 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量あたりに結合しているカチオンの量 (m e q / g m) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネ

ートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 3】図 3 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

10

【図 4】図 4 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 5】図 5 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

20

【図 6】図 6 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

30

【図 7】図 7 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

40

【図 8】図 8 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当りに結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [xPVAm / Dowex (Na)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [Dowex (Na)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理

50

する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 9】図 9 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当たり結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [D o w e x (N a)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 10】図 10 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当たり結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [D o w e x (N a)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 11】図 11 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当たり結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [D o w e x (N a)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 12】図 12 は経時的なコア - シェル粒子の単位重量当たり結合しているカチオンの量 (meq / gm) として示した、特定のカチオンに関する本発明のコア - シェル粒子の結合プロファイルを示す各グラフである。データはポリスチレンスルホネートコア上の架橋ポリビニルアミンシェルを含む 3 コア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (実施例 1 ~ 3 として製造) について、そして、シェルを有さないポリスチレンスルホネートを含む対照粒子 [D o w e x (N a)] について、実施例 4 A (図 1 ~ 4)、実施例 4 B (図 5 ~ 8) 及び実施例 4 C (図 9 ~ 12) に詳述する通り各々の場合胃腸管を代理する 3 種の異なるインビトロ試験により測定されたものとして示す。

【図 13】図 13 A 及び 13 B は相対的に低い倍率 (図 13 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 13 B) における、実施例 1 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 5 3) の S E M 画像を示す。

【図 14】図 14 A 及び 14 B は相対的に低い倍率 (図 14 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 14 B) における、実施例 2 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 3) の S E M 画像を示す。

【図 15】図 15 A 及び 15 B は相対的に低い倍率 (図 15 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 15 B) における、実施例 3 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 1) の S E M 画像を示す。

【図 16】図 16 A 及び 16 B は相対的に低い倍率 (図 16 A) における、そして相対的に高い倍率 (図 16 B) における、シェル成分を有さない [D o w e x (N a)] 粒子 (実施例 4 の実験の対照として使用) の S E M 画像を示す。

【図 17】図 17 A ~ 17 C はシェルを有さないコア粒子単独 [D o w e x (N a)] (図 17 A)、実施例 2 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 9 3) (図 17 B) 及び実施例 1 で製造したコア - シェル粒子 [x P V A m / D o w e x (N a)] (R e f . # 2 5 3) (図 17 C) の共焦点画像を示す。

【図 18 A】図 18 (a) はビーズ濃度を 10 mg / ml とした試験 I (非干渉 (N I)

10

20

30

40

50

条件)を用いた37における架橋ポリビニルアミン(PVAm)シェル(500グラムコーティングバッチ)と共にDowex(Na)コアを有するビーズに関する結合プロフィールを示すグラフである。

【図18B】図18(b)はビーズ濃度を10mg/mlとした試験II(カリウム特異的干渉(K-SPIF)条件)を用いた37における架橋ポリビニルアミン(PVAm)シェル(500gコーティングバッチ)と共にDowex(Na)コアを有するビーズに関する結合プロフィールを示すグラフである。

【図19】図19はシェルを有さないDowex 50WX-4200コア及び同じコアを含有するが種々の架橋ポリビニルアミンシェルを伴った種々の被験物質の糞便抽出物における結合プロフィールを示すグラフである。

【図20】図20はブタにおけるカチオン排出に対する架橋ポリビニルアミンシエルの作用を試験するための試験デザインの模式図である。

【図21A】図21(a)はブタの糞便中のナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムイオンの排出を示すグラフである。

【図21B】図21(b)はブタの尿中のナトリウム、カリウム、マグネシウム及びカルシウムイオンの排出を示すグラフである。

【図22】図22はラットにおけるカチオン排出に対する架橋ポリビニルアミンシエルの作用を試験するための試験デザインの模式図である。

【図23A】図23(a)はラットの尿中のナトリウム及びカリウムイオンの排出を示すグラフである。

【図23B】図23(b)はラットの糞便中のナトリウム及びカリウムイオンの排出を示すグラフである。

【図24A】図24(a)はコーティングの間pH6.5の水性シェル溶液を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図24B】図24(b)はコーティングの間pH7の水性シェル溶液を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図24C】図24(c)はコーティングの間pH7.4の水性シェル溶液を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図24D】図24(d)はコーティングの間pH7.6の水性シェル溶液を用いた場合の架橋Ben(35)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(35)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図25A】図25(a)はコーティングの間シェル重合体20重量%を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図25B】図25(b)はコーティングの間シェル重合体15重量%を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

【図25C】図25(c)はコーティングの間シェル重合体10重量%を用いた場合の架橋Ben(50)-PEIシェルと共にDowex(Na)コアを含有するコア-シェル粒子のカチオン結合に対するECH/Ben(50)-PEI比の作用を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図 2 6 A】図 2 6 (a) は溶媒のコアセルベーションにより製造した D o w e x (K) コア上の B e n (8 4) - P E I シェルのマグネシウムイオン結合プロファイルを示すグラフである。図 2 5 (b) は更に酸性水溶液と接触させた後の D o w e x (K) コア上の B e n (8 4) - P E I シェルの安定性を示している。

【図 2 6 B】図 2 6 (b) は溶媒のコアセルベーションにより製造した D o w e x (K) コア上の B e n (8 4) - P E I シェルのマグネシウムイオン結合プロファイルを示すグラフである。図 2 5 (b) は更に酸性水溶液と接触させた後の D o w e x (K) コア上の B e n (8 4) - P E I シェルの安定性を示している。

【図 2 7 A】図 2 7 (a) は D o w e x (K) コア上に B e n (2 0) - P E I シェル、B e n (4 0) - P E I シェルを有するかシェルを有さないコア - シェル粒子のマグネシウムイオン結合プロファイルを示すグラフである。

10

【図 2 7 B】図 2 7 (b) は 0 . 5 g 又は 1 0 g の規模で粒子を製造した D o w e x (K) コア上に B e n (4 0) - P E I シェルを有するコア - シェル粒子のマグネシウムイオン結合プロファイルを示すグラフである。

【図 2 8 A】図 2 8 (a) はシェルの厚みを変化させた場合のカリウムイオン及びマグネシウムイオンの結合プロファイルを示すグラフである。シェル物質のコア物質に対する比 (重量 % で標示) により近似されるシェル厚みはそれぞれ 1 0 重量 % B e n (8 4) - P E I 、 2 重量 % B e n (8 4) - P E I 及び 7 . 6 重量 % B e n (6 5) - P E I である。

【図 2 8 B】図 2 8 (b) はシェルの厚みを変化させた場合のカリウムイオン及びマグネシウムイオンの結合プロファイルを示すグラフである。シェル物質のコア物質に対する比 (重量 % で標示) により近似されるシェル厚みはそれぞれ 1 0 重量 % B e n (8 4) - P E I 、 2 重量 % B e n (8 4) - P E I 及び 7 . 6 重量 % B e n (6 5) - P E I である。

20

【図 2 8 C】図 2 8 (c) はシェルの厚みを変化させた場合のカリウムイオン及びマグネシウムイオンの結合プロファイルを示すグラフである。シェル物質のコア物質に対する比 (重量 % で標示) により近似されるシェル厚みはそれぞれ 1 0 重量 % B e n (8 4) - P E I 、 2 重量 % B e n (8 4) - P E I 及び 7 . 6 重量 % B e n (6 5) - P E I である。

【図 2 9】図 2 9 は異なる第四級化度の D o w e x コア及び B e n - P E I シェルを有する 2 種の試料に関するカリウムイオン及びマグネシウムイオンの結合プロファイルを示すグラフである。E C - 2 4 1 5 9 - 2 試料は E - 2 4 1 5 9 - 8 よりも低値の第四級化度を有する。

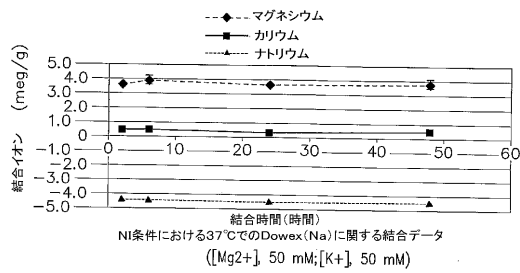
30

【図 3 0】図 3 0 は異なる程度の永久第四級化度を有する D o w e x コア及び B e n - P E I シェルを有する試料に関するカリウムイオン、マグネシウムイオン及びナトリウムイオンの結合プロファイルを示すグラフである。

【図 3 1】図 3 1 は有機基の異なる数に結合した窒素原子に関する窒素 1 s 軌道を占有する電子の相対的強度及びエネルギー (e V) を示すグラフである。

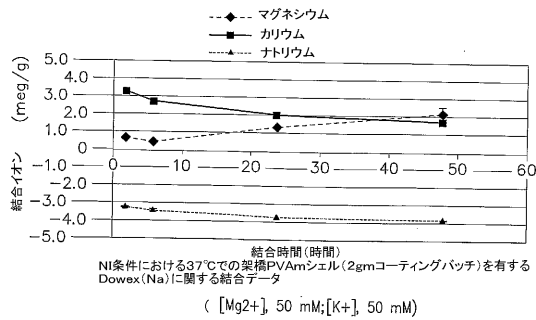
【図 1】

FIG. 1



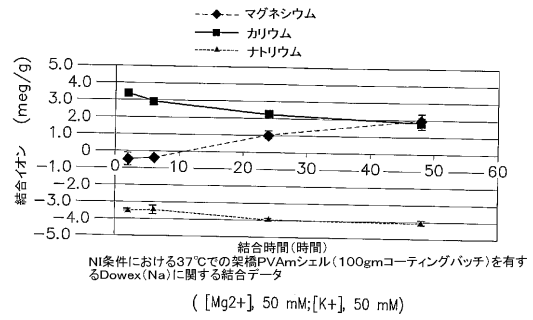
【図 2】

FIG. 2



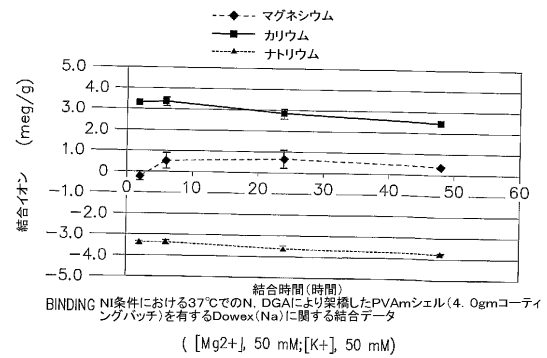
【図 3】

FIG. 3



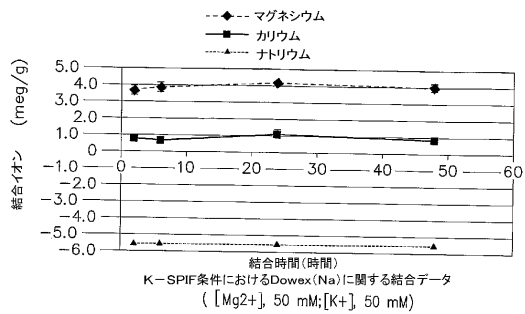
【図 4】

FIG. 4



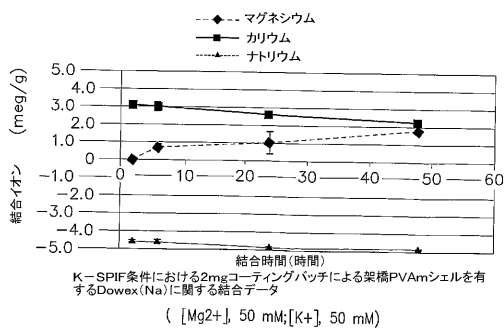
【図 5】

FIG. 5



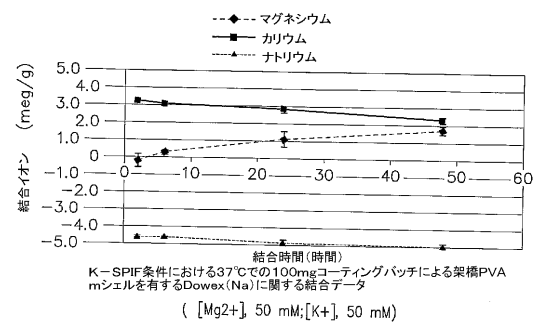
【図 6】

FIG. 6



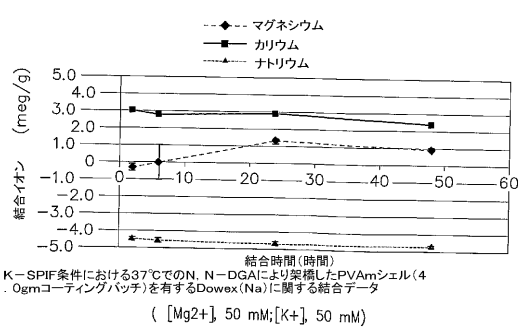
【図 7】

FIG. 7

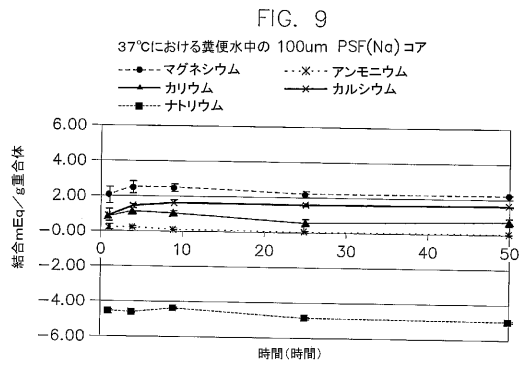


【図 8】

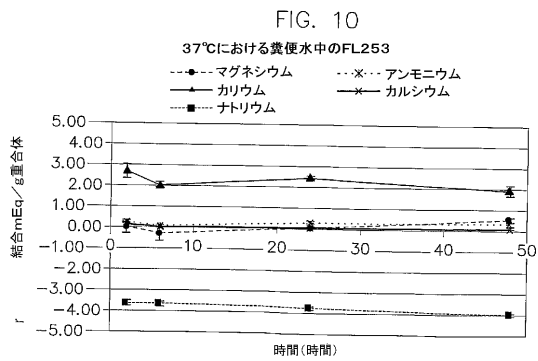
FIG. 8



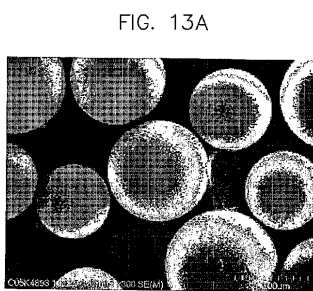
【図 9】



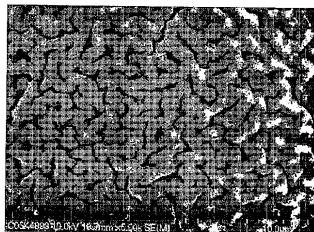
【図 10】



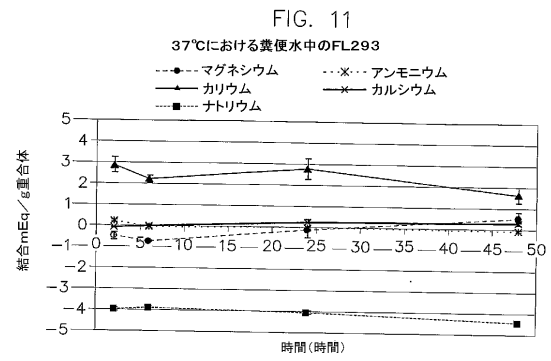
【図 13 A】



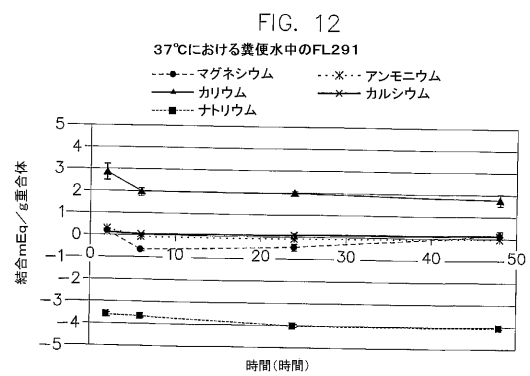
【図 13 B】



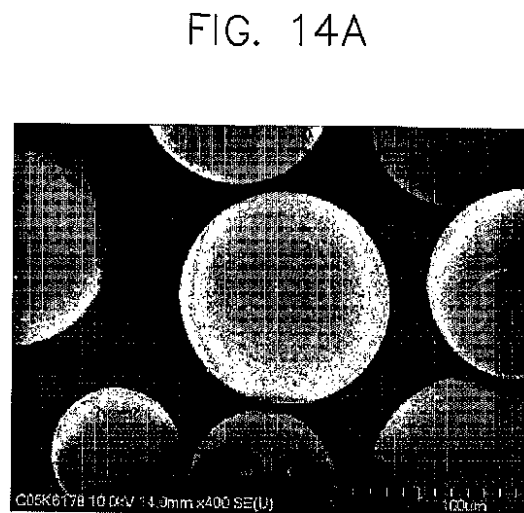
【図 11】



【図 12】



【図 14 A】



【図 14 B】

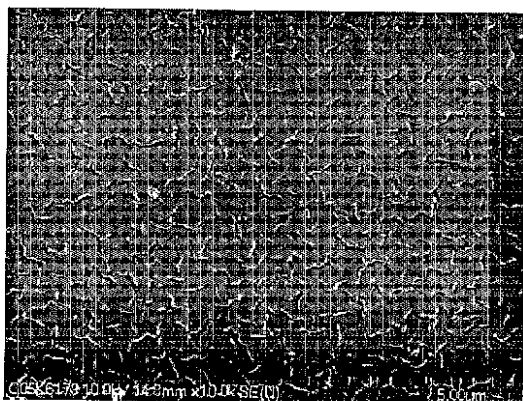
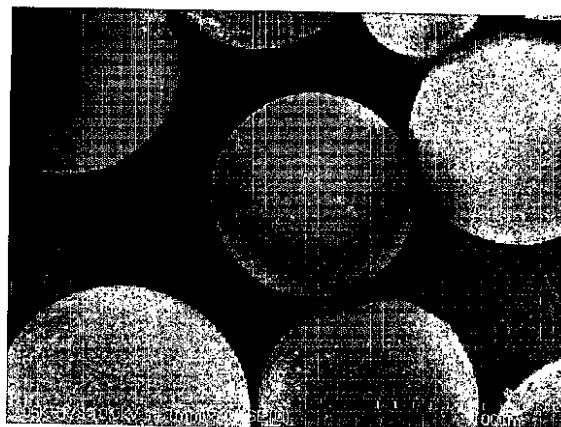


FIG. 14B

【図 15 A】

FIG. 15A



【図 15 B】

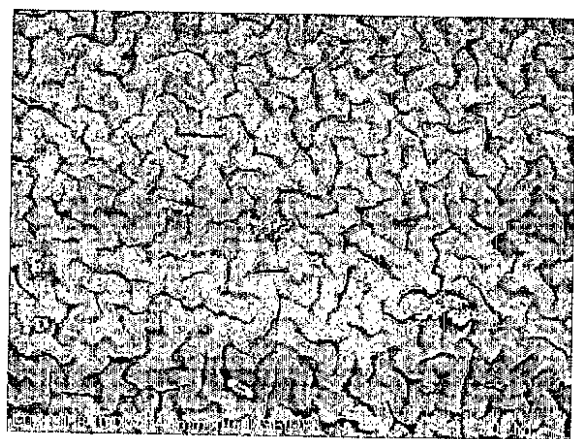
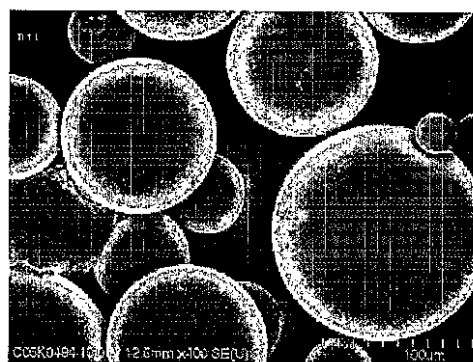


FIG. 15B

【図 16 A】

FIG. 16A



【図 16 B】

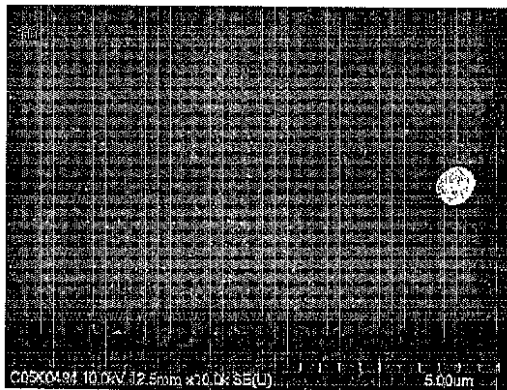


FIG. 16B

【図 17】

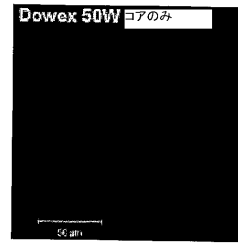


FIG. 17A

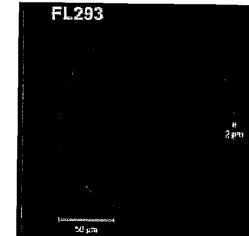


FIG. 17B

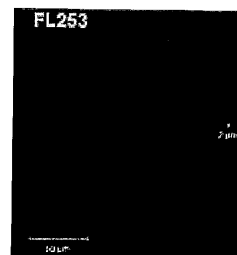
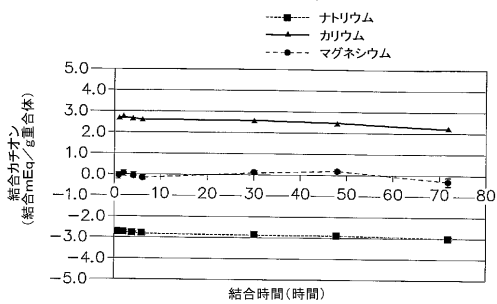


FIG. 17C

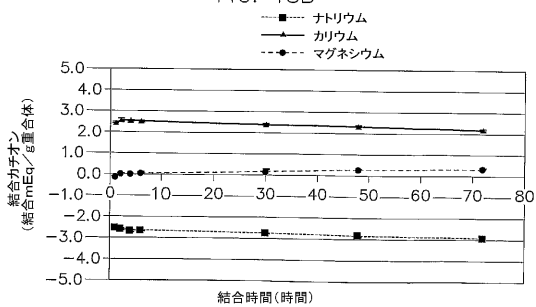
【図 18 A】

FIG. 18A



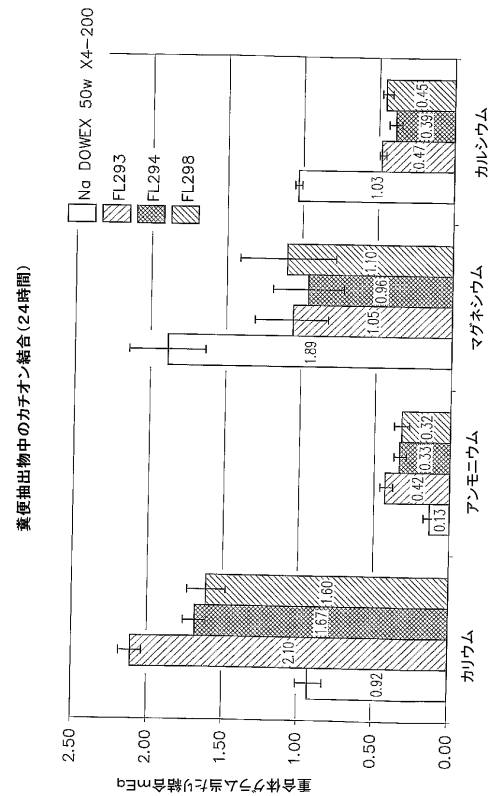
【図 18 B】

FIG. 18B



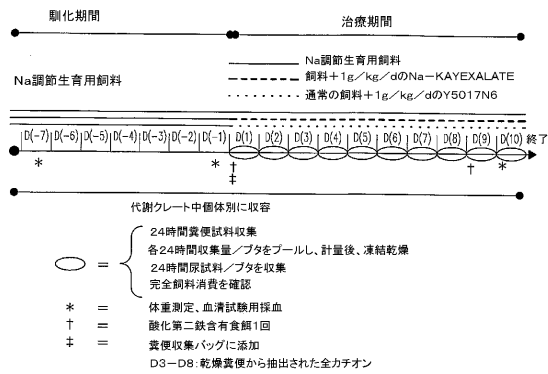
【図 19】

FIG. 19



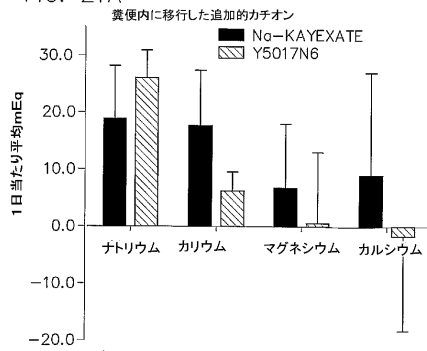
【図 20】

FIG. 20



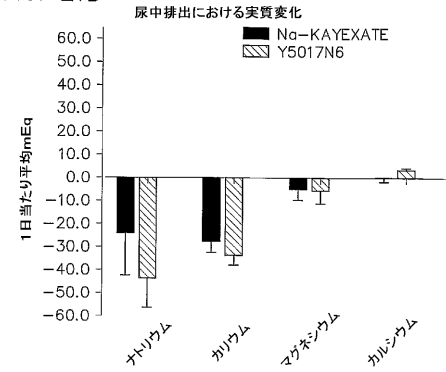
【図 21 A】

FIG. 21A



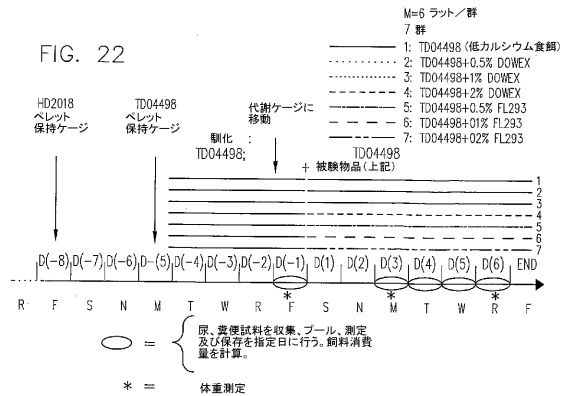
【図 21 B】

FIG. 21B



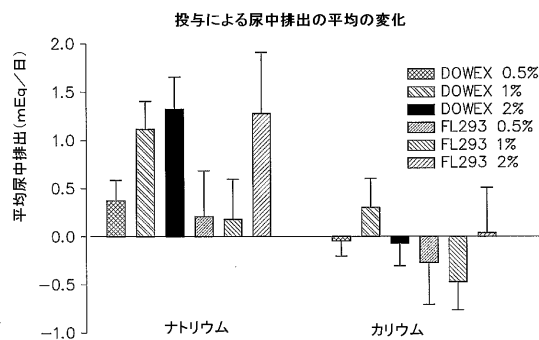
【図 22】

FIG. 22



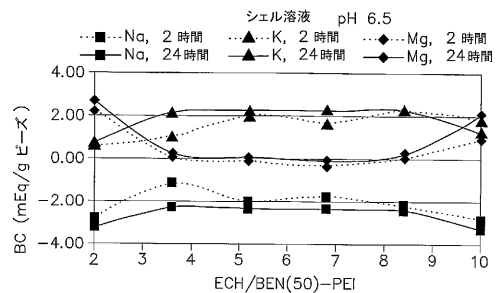
【図 23 A】

FIG. 23A



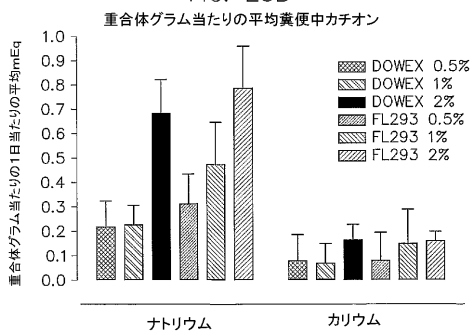
【図 24 A】

FIG. 24A



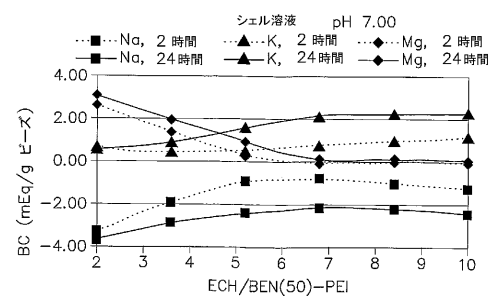
【図 23 B】

FIG. 23B



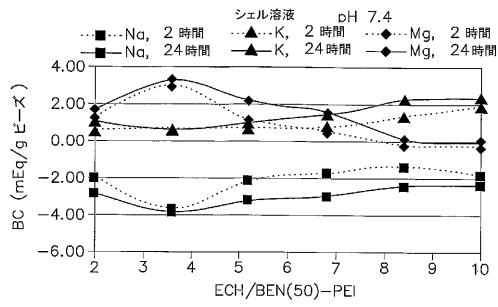
【図 24 B】

FIG. 24B



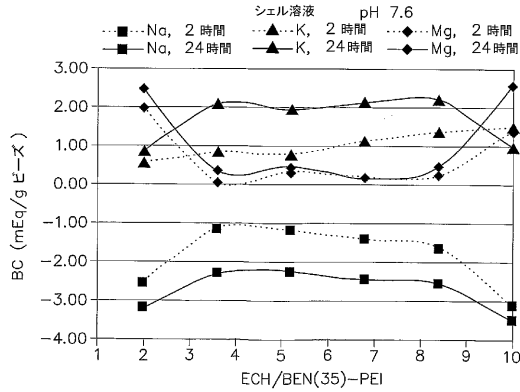
【図 24C】

FIG. 24C



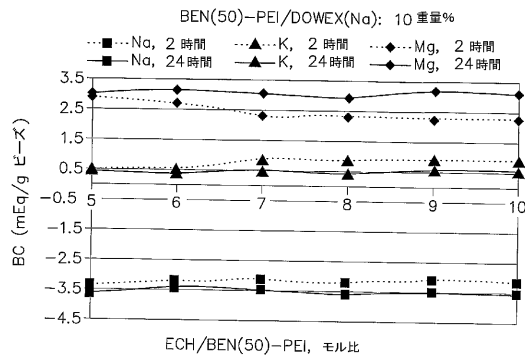
【図 24D】

FIG. 24D



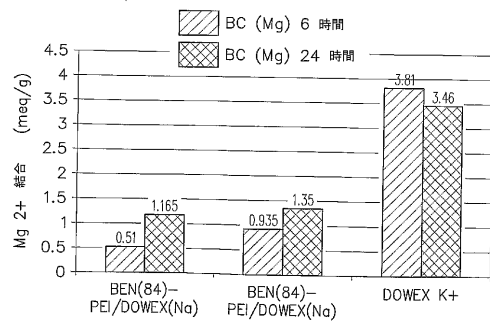
【図 25C】

FIG. 25C



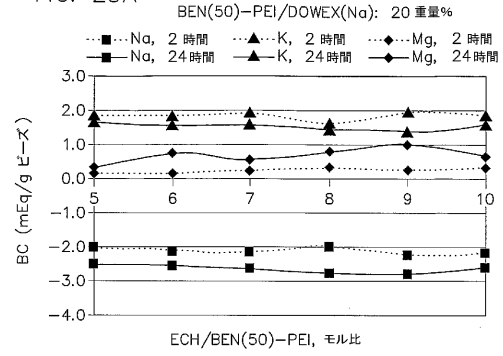
【図 26A】

FIG. 26A



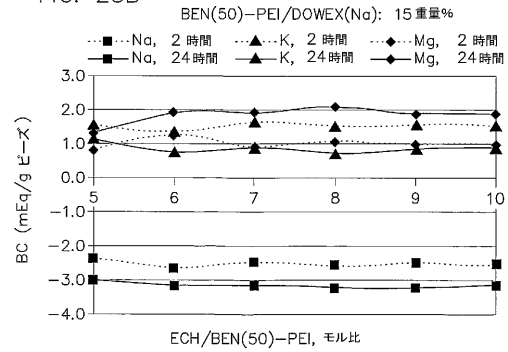
【図 25A】

FIG. 25A



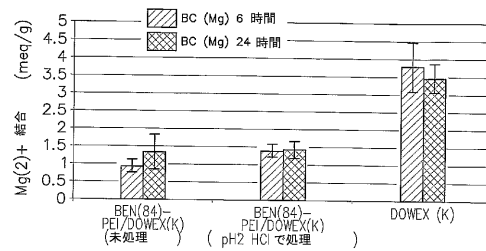
【図 25B】

FIG. 25B



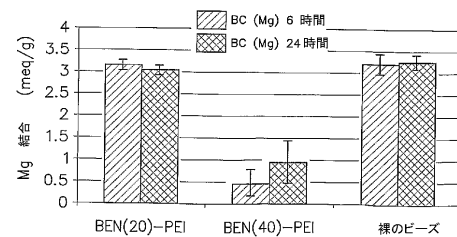
【図 26B】

FIG. 26B

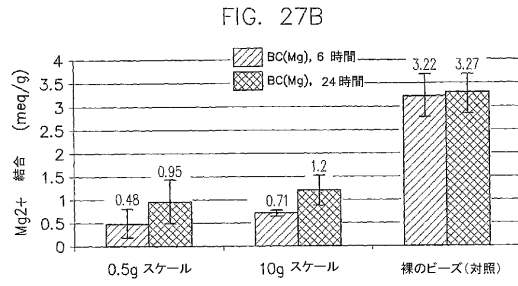


【図 27A】

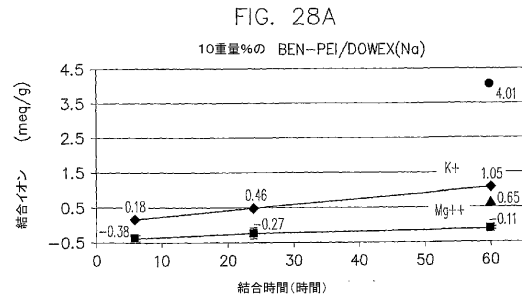
FIG. 27A



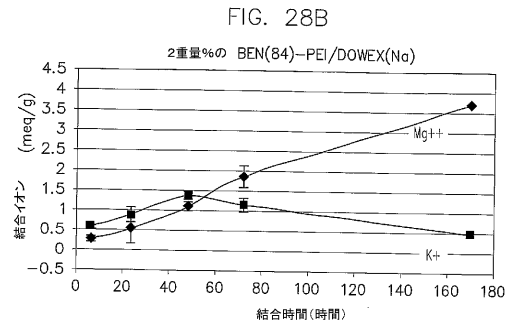
【図 27B】



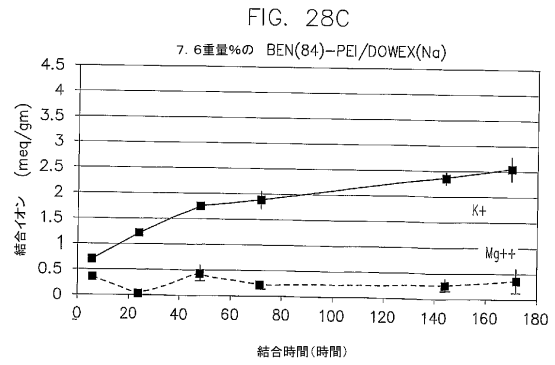
【図 28A】



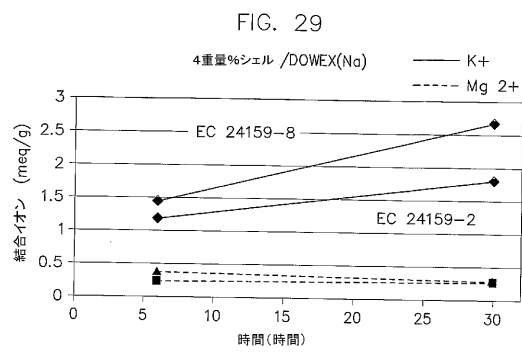
【図 28B】



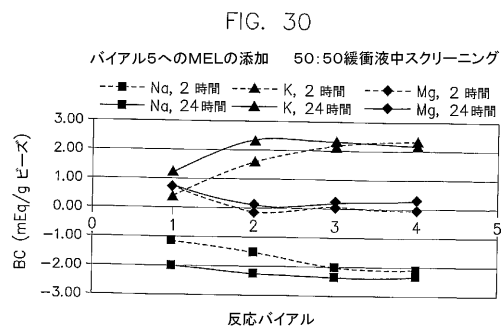
【図 28C】



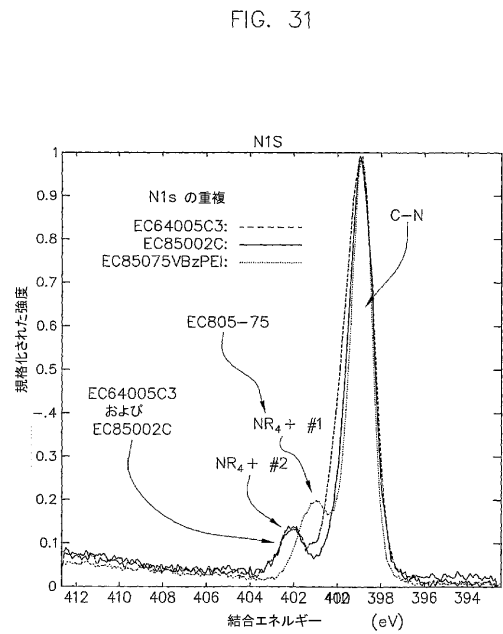
【図 29】



【図 30】



【図 31】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038602

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/75	A61K31/785	A61K9/16 A61K9/50 A61P3/12
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) A61K A61P		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/27619 A (GELTEX INC [US]) 8 December 1994 (1994-12-08) page 1, line 1 - page 2, line 33	1-18,21
X	US 4 837 015 A (OLSEN JAMES L [US]) 6 June 1989 (1989-06-06) column 2, line 43-53; column 3, line 50-53; example 1	1-18,21
X	KIM HO-JUNG ET AL: "Therapeutic approach to hyperkalemia" NEPHRON, vol. 92, no. Supplement 1, October 2002 (2002-10), pages 33-40, XP009077430 ISSN: 0028-2766 page 36, paragraph entitled "Gastrointestinal Route"	1-18,21
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *G* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 January 2007		Date of mailing of the international search report 16/02/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borst, Markus

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/038602

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GERSTMAN B B ET AL: "Use of sodium polystyrene sulfonate in sorbitol in the United States, 1985-1989 [2]" AMERICAN JOURNAL OF KIDNEY DISEASES 1991 UNITED STATES, vol. 18, no. 5, 1991, pages 619-621, XP009077410 ISSN: 0272-6386 the whole document	1-18,21
A	WO 95/05184 A2 (GELTEX PHARMA INC [US]) 23 February 1995 (1995-02-23) page 17, line 7-27; page 21, line 20-30; page 34, line 13-21	1-38
P,X	WO 2005/097081 A (ILYPSA INC [US]; CHARMOT DOMINIQUE [US]; CHANG HAN TING [US]; KLAERNER) 20 October 2005 (2005-10-20) cited in the application [0100]; example 13 [0186]; example 12 [0184]-[0185]	1-38

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/038602**Box 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:
Rule 39.1(iv) PCT: Although claims 1, 2, 6-18, 31-33, 38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 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:

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

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/038602

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9427619	A	08-12-1994	AU 6818894 A	20-12-1994
US 4837015	A	06-06-1989	NONE	
WO 9505184	A2	23-02-1995	AT 324900 T	15-06-2006
			AT 204756 T	15-09-2001
			AU 689797 B2	09-04-1998
			AU 7560794 A	14-03-1995
			CA 2169356 A1	23-02-1995
			DE 10299003 I1	08-05-2002
			DE 69428122 D1	04-10-2001
			DE 69428122 T2	18-04-2002
			DE 69434726 T2	18-01-2007
			DK 716606 T3	17-12-2001
			EP 0716606 A1	19-06-1996
			ES 2260154 T3	01-11-2006
			ES 2161780 T3	16-12-2001
			HK 1009243 A1	28-12-2001
			JP 9504782 T	13-05-1997
			JP 3113283 B2	27-11-2000
			JP 2001055336 A	27-02-2001
			LU 90884 A9	25-03-2002
			NL 300080 I1	02-04-2002
			NZ 271826 A	23-06-2000
			PT 1133989 T	31-08-2006
			PT 716606 T	28-02-2002
			US 5667775 A	16-09-1997
WO 2005097081	A	20-10-2005	AU 2005228696 A1	13-10-2005
			AU 2005231383 A1	20-10-2005
			AU 2005231424 A1	20-10-2005
			CA 2557848 A1	20-10-2005
			CA 2557999 A1	13-10-2005
			CA 2558029 A1	20-10-2005
			EP 1732516 A1	20-12-2006
			EP 1732523 A1	20-12-2006
			EP 1732524 A2	20-12-2006
			US 2006024265 A1	02-02-2006
			US 2006024336 A1	02-02-2006
			US 2005220752 A1	06-10-2005
			WO 2005097072 A1	20-10-2005
			WO 2005094384 A2	13-10-2005

フロントページの続き

(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, LV, 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マンスキー, ポール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94110, サンフランシスコ, ドロレス ストリート
1174

(72)発明者 リュー, フーティアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94087, サニーベール, ラ コナー ドライブ 53
0 ナンバー 36

(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 94550 - 5136, リバーモア, ガーネット ドライ
ブ 2020

(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 95008 - 6427, キャンベル, ブレースブリッジ
コート 1238

(72)発明者 コナー, エリック

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95032, ロス ガトス, ウィロー ヒル コート 3
08

(72)発明者 ビヤニ, カルペシュ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94560, ニューアーク, ソーントン アベニュー 6
159, ユニット エー

(72)発明者 リュー, ミンジュン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95008, キャンベル, ドライ クリーク ロード 1
957

(72)発明者 モング, トニー クウォク - コング

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94085, サニーベール, エスカノン アベニュー 9
55, アpartment ナンバー 512

(72)発明者 チェン, ヤン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95014, クパチーノ, パインビル アベニュー 10
461

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 FA03 MA01 MA04 NA14 ZA81 ZC02