

(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2005-502615
(P2005-502615A)

(43) 公表日 平成17年1月27日(2005.1.27)

(51) Int.C1.⁷

A61K 31/785
A61P 1/00
A61P 1/16
A61P 3/00
A61P 3/04

F 1

A 61 K 31/785
A 61 P 1/00
A 61 P 1/16 105
A 61 P 3/00
A 61 P 3/04

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 60 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-508369 (P2003-508369)
(86) (22) 出願日 平成14年7月1日 (2002.7.1)
(85) 翻訳文提出日 平成15年12月25日 (2003.12.25)
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/020922
(87) 國際公開番号 WO2003/002130
(87) 國際公開日 平成15年1月9日 (2003.1.9)
(31) 優先権主張番号 60/302,221
(32) 優先日 平成13年6月29日 (2001.6.29)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/302,081
(32) 優先日 平成13年6月29日 (2001.6.29)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 60/359,473
(32) 優先日 平成14年2月22日 (2002.2.22)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 591042816
ジェンザイム コーポレーション
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0
2139、ケンブリッジ、ワン ケンダル
スクウェア (番地なし)
(74) 代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳
(72) 発明者 ホームズ・ファーレイ、スティーブン、ラ
ンダル
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
476 アーリントン、ノーフォーク ド
ライブ 20

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂肪結合ポリマー

(57) 【要約】

本発明は、胃腸管からの脂肪除去を必要とする被験体、特に、脂肪便である、および/またはリバーゼインヒビターの副作用を経験している被験体のための、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウム、アミノアルキルポリオールおよびアンモニウムアルキルポリオール懸垂基を含有する脂肪結合ポリマーを提供する。リバーゼインヒビターの投与を受けている患者は、典型的にはII型糖尿病、脂肪便および高グリセリド血症の治療を受けている。本発明の脂肪結合ポリマーは、肥満症の被験体での使用にも好適である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤およびアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウムを含有する1つ以上の側鎖を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなり、但し、ポリマーは、

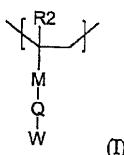
- ポリ (N,N-ジアリル-N,N-ジ(2,3-ジヒドロキシルプロピル)アミン) またはその薬学的に許容されうる塩；
- ポリ (N,N-ジアリル-N-アルキル-N-(2,3-ジヒドロキシルプロピル)アミン) またはその薬学的に許容されうる塩；または
- ポリ (N,N-ジ(2,3-ジヒドロキシプロピル)アリルアミン) またはその薬学的に許容されうる塩

ではない、医薬組成物。

【請求項 2】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(I)：

【化1】



10

20

30

式中、

Mは共有結合、-(CH₂)_n-、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-N⁺(R₁)(R₃)-、-CH₂NR₁-、-CH₂N⁺(R₁)(R₃)、または-CH₂O-であり；

nは1より大きい整数であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R₁は-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；

R₂は-HまたはC1~C6アルキル基であり；

R₃は-H、C1~C6アルキル基、またはベンジル基であり；

Wは、-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

各R₄は、独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R₅はポリオールであり；

各R₆は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項 3】

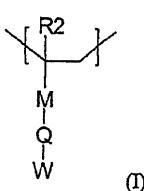
Mが共有結合、-(CH₂)_n-、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁-、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-CH₂NR₁-、または-CH₂O-であり、Wがアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである請求項2記載の医薬組成物。

40

【請求項 4】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(I)：

【化2】



50

式中、

Mは1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-C(H₂NR₁)-または-CH₂O-であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R₁は-H、脂肪族基または置換脂肪基であり；

R₂は-HまたはC₁～C₆アルキル基であり；

Wは-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

各R₄は独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R₅はポリオールであり；

各R₆は、独立して、アルカノールである、

10

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項5】

QがC₁～C₃₀アルキレン基である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

QがC₁～C₁₅アルキレン基である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

Wがジエタノールアンモニウムジオールまたはアンモニウムアルキルジオールである請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項5記載の医薬組成物。

【請求項9】

Wがアミノプロパン-1,2-ジオールである請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】

Wがジエタノールアミンである請求項5記載の医薬組成物。

【請求項11】

Wがジエタノールアミンであり、QがC₁～C₄アルキレン基である請求項4記載の医薬組成物。

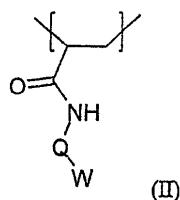
【請求項12】

R₂が-Hまたはメチルであり、Mが-C(0)O-または-C(0)NH-であり、Qがエチレンまたはプロピレンであり、Wがジエタノールアミンである請求項4記載の医薬組成物。

【請求項13】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(II)：

【化3】



40

式中、

Qは共有結合または不活性連結基であり；

Wは-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

各R₄は、独立して、-H、-アルキル、またはベンジルであり；

R₅はポリオールであり；

各R₆は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたは薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項14】

50

Q が C1 ~ C30 アルキレン基である請求項 1 3 記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

Q が C1 ~ C15 アルキレン基である請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 1 6】

W が アミノアルキルジオールである請求項 1 5 記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

W が アミノアルキル-1, 2-ジオールである請求項 1 6 記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

W が アミノアルキル-1, 2-ジオールであり、Q が C2 ~ C4 アルキレン基である請求項 1 7 記載の医薬組成物。

10

【請求項 1 9】

W が ジエタノールアミンである請求項 1 4 記載の医薬組成物。

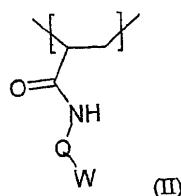
【請求項 2 0】

W が ジエタノールアミン、 $N^+ H(CH_2OH)_2$ 、または $N^+ (CH_3)(CH_2OH)_2$ であり；Q が エチレンまたはプロピレンである請求項 1 4 記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式 (II) :

【化 4】



20

式中、

Q は エチレンまたはプロピレンであり；

W は ジエタノールアミンである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

30

【請求項 2 2】

ポリマーがホモポリマーである請求項 2 記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

ポリマーが疎水性コモノマーを含有するコポリマーである請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

コポリマーが、中性の親水性コモノマーおよび疎水性コモノマーを含有するターポリマーである請求項 2 3 記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 5】

胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、アミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウムを含む 1 つ以上の側鎖を有するポリマーまたは薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含み、但し、ポリマーは

- ポリ (N,N-ジアリル-N,N-ジ (2,3-ジヒドロキシルプロピル) アミン) またはその薬学的に許容されうる塩；

- ポリ (N,N-ジアリル-N-アルキル-N-(2,3-ジヒドロキシルプロピル) アミン) またはその薬学的に許容されうる塩；または

- ポリ (N,N-ジ (2,3-ジヒドロキシプロピル) アリルアミン) またはその薬学的に許容されうる塩

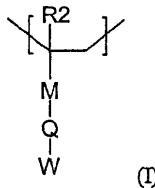
でない、方法。

【請求項 2 6】

50

胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、構造式(I)：

【化5】



10

式中、

Mは1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-CH₂NR₁-または-CH₂O-であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R₁は、-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；

R₂は、-HまたはC1～C6アルキル基であり；

Wは、-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

R₄は、独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R₅は、ポリオールであり；

R₆は、独立して、アルカノールである、

20

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項27】

被験体が肥満症である請求項26記載の方法。

【請求項28】

被験体がII型（非インスリン依存性）糖尿病について治療される請求項26記載の方法。

【請求項29】

被験体が以下の状態：

脂肪便、グルコース寛容減損、高血圧症、冠状動脈血栓症、発作、脂質症候群、高血糖、高トリグリセリド血症、高脂血症、睡眠時無呼吸、裂孔ヘルニア、逆流性食道炎、変形性関節症、痛風、体重増加に関連する癌、胆石、腎臓結石、肺高血圧症、不妊症、心血管疾患から選ばれる1つ以上について治療されるか、または被験体が血小板付着を減少するために、妊娠後の体重減少を減少するために、脂質レベルを減少するために、尿酸レベルを減少するために、またはシウ酸レベルを減少するために治療される請求項26記載の方法。

30

【請求項30】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキルジオールである請求項26記載の方法。

【請求項31】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項30記載の方法。

【請求項32】

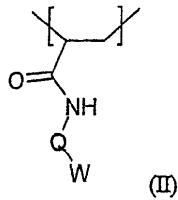
QがC1～C15アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである請求項26記載の方法。

【請求項33】

被験体の胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、構造式(II)：

40

【化6】



式中、

Qは共有結合または不活性連結基であり；

10

Wはアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである、

によって表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項34】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキルジオールである請求項33記載の方法。

【請求項35】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項34記載の方法。

20

【請求項36】

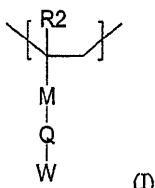
QがC1～C15アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである請求項33記載の方法

。

【請求項37】

構造式(I)：

【化7】



30

式中、

Mは-C(=O)-、-NR1-、または-CH2NR1-であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R1は-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；

R2は-HまたはC1～C6アルキル基であり；

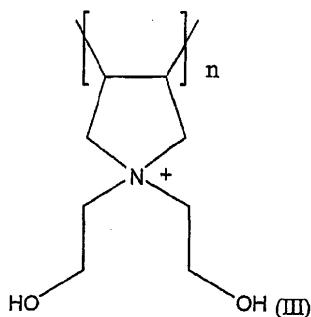
Wはアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである、
により表されるモノマー単位を含有してなるポリマー。

【請求項38】

40

構造式(III)：

【化8】



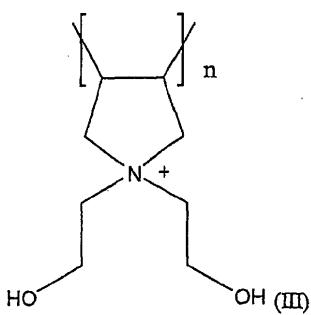
10

によって表されるモノマー単位を含有してなるポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩。

【請求項 3 9】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(III)：

【化9】



20

によって表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

ヒト肥満症は、合衆国における臨床的に太りすぎであるとみなされる約9700万人が有する健康問題であると認識されている。体脂肪の蓄積または維持は、カロリー摂取と直接的な関係をもつ。それゆえ、肥満症に対処するために体重をコントロールする最も一般的な方法の一つは、比較的低脂肪な食事、すなわち、「通常の食事」または患者により通常消費される量よりも少ない脂肪を含む食事の使用である。

30

【0002】

非常に多くの食料源に脂肪が存在することから、低脂肪食事に使用されうる食料供給源は大いに制限される。さらに、脂肪は、多くの食料品の香り、見かけおよび物理的な特徴に貢献する。そのため、低脂肪食事としての許容およびかかる食事の維持は困難である。

【0003】

種々の化学的アプローチが肥満症をコントロールするために提案されている。デキストロアンフェタミン等の食欲低下剤、非アンフェタミン薬物フェンテルミンおよびフェンフルラミン(Phen-Fen)、およびデクスフェンフルラミン(Redux)単独は種々の重度の副作用に関連する。オレストラ(OLEAN(登録商標))、鉱油またはネオペンチルエステル(米国特許第2,962,419号参照)等の不消化物質は、食事性脂肪の代用品として提案されている。ガルシニア酸およびその誘導体は、脂肪酸合成を防げることにより肥満症を治療することが記載されている。膨張可能な架橋ビニルピリジン樹脂は、非栄養性食物纖維を提供する機器により食欲抑制剤として記載されている(米国特許第2,923,662号)。極端な場合は、一過的な回腸のバイパス手術等の外科的技術が使用される。

40

【0004】

別の化学的アプローチには、リバーゼインヒビターの投与が含まれる。ボロネートエステ

50

ル等のリバーゼインヒビターが脂肪取り込みの減少に効果的であるが、それらは、脂肪便等の望ましくない副作用に関連する。胃腸管の未消化の脂肪を結合する手段は、リバーゼインヒビターに関連する副作用を軽減するために必要である。

【0005】

それゆえ、上記のような肥満症を治療する方法は、重大な欠点を有するが、コントロールした食事が肥満症をコントロールするための最も普及している技術のままである。そのために、肥満症および肥満症関連状態を治療するための新規方法が必要とされている。

【0006】

発明の要旨

ここで、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、およびジアルカノールアンモニウム官能基を有するポリマーが、胃腸管中の飽和および/または不飽和脂肪酸のトリグリセリドエステル、遊離脂肪酸、ジグリセリド、モノグリセリド、リン脂質、およびコレステロールエステルに結合および分離 (sequester) し、リバーゼインヒビターの副作用を阻害することが見出された。実施例2に記載される生物学的研究により、ラットに15重量%ラードを加えた食事を与えた場合、リバーゼインヒビターおよび本発明の脂肪結合ポリマーで処置したラットは、リバーゼインヒビターのみで処置したラットよりも糞便中に遊離の未吸収の脂肪が少ないことが示された。このクラスの脂肪結合ポリマーは、ヒトを含む動物に経口投与した場合、最小の副作用および低毒性を有することがさらに見出された。この発見に基づいて、新規脂肪結合ポリマー、それを含有する医薬組成物、および被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法が本明細書中に開示される。

【0007】

ある態様では、本発明は、担体または希釈剤、および1つ以上のアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、またはジアルカノールアンモニウム側鎖を有する脂肪結合ポリマーを含有する医薬組成物である。

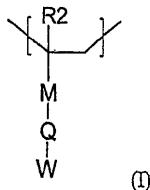
【0008】

別の態様では、本発明は、胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法である。この方法は、本明細書中に開示される脂肪結合ポリマーの1つの有効量を被験体に投与することを含む。

【0009】

別の態様では、本発明は、構造式(I)：

【化1】



式中、Mは、-C(=O)-、-NR₁-、または-CH₂NR₁-であり；Qは、共有結合または不活性連結基であり；R₁は、-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；R₂は、-HまたはC₁-C₆アルキル基であり；Wはアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、またはジアルカノールアンモニウムである、

により表されるモノマー単位を含有するポリマーである。

【0010】

本発明のポリマーは、効率的に脂肪に結合するか、脂肪を吸収するか、または脂肪に会合し、それにより被験体の胃腸管から脂肪を除去し、リバーゼインヒビターの投与後の脂肪便等の副作用を妨げる。開示されるポリマーは、胃腸管により実質的に吸収されず、それゆえ全身性副作用を最小にするというさらなる利点を有する。

【0011】

10

20

30

40

40

50

発明の詳細な説明

「脂肪結合ポリマー」は、脂肪を吸収するか、脂肪に結合するか、またはそうでなければ脂肪に会合し、それにより胃腸管における脂肪消化、加水分解、または吸収を（一部または完全に）阻害するか、および／または消化の前に体から脂肪の除去を促進する。脂肪結合ポリマーはまた、胃腸管系により吸収されない脂肪を吸収するか、脂肪に結合するか、またはそうでなければ脂肪に会合しうる。脂肪結合ポリマーは1つ以上の脂肪結合領域を含む。「脂肪結合領域」としては、正に荷電した領域、および任意に、疎水性領域、または正に荷電し、かつ疎水性である領域が含まれる。脂肪結合領域は、その領域が四級アミン等のイオン性基または胃腸管に存在する条件下で正の電荷を有するアミンの窒素等の原子を含む場合、正の電荷を有する。

10

【0012】

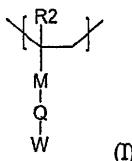
本明細書中で使用される用語「脂肪」は、一般に脂肪酸のグリセロールエステルからなる固体または液体の油である。脂肪の供給源としては、飽和および／または不飽和脂肪酸のトリグリセリドエステル、遊離脂肪酸、ジグリセリド、モノグリセリド、リン脂質、およびコレステロールエステル等の動物性または植物性の脂肪が挙げられる。

【0013】

開示される医薬組成物および方法に使用するのに好ましい脂肪結合ポリマーは、構造式(I)：

【化2】

20



式中、Mは共有結合、 $-(CH_2)_n-$ 、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、 $-C(0)O-$ 、 $-C(0)N$ R_1- 、 $-C(0)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-N^+(R_1)(R_3)-$ 、 $-CH_2NR_1-$ 、 $-CH_2N^+(R_1)(R_3)-$ 、または $-CH_2O-$ であり；nは1より大きな整数であり；Qは共有結合または不活性連結基であり； R_1 は-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり； R_2 は-HまたはC1-C6アルキル基、好ましくは-Hまたは-CH₃であり； R_3 は-H、C1-C6アルキル基、またはベンジル基、好ましくは-Hまたは-CH₃であり；Wはアミノアルキルポリオール($-NR_4R_5$)、ジアルカノールアミン($-N(R_6)_2$)、アンモニウムアルキルポリオール($-N^+(R_4)_2(R_5)$)、またはジアルカノールアンモニウム($-N^+(R_4)(R_6)_2$)であり； R_4 は、独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり； R_5 はポリオールであり； R_6 は、独立して、アルキルアルコール（「アルカノール」とも呼ばれる）である。

30

で表されるモノマー単位を含有する。好ましくは、Mは、共有結合、 $-(CH_2)_n-$ 、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、 $-C(0)O-$ 、 $-C(0)NR_1-$ 、 $-C(0)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-CH_2NR_1-$ 、または $-CH_2O-$ であり；Wはアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである。より好ましくは、Mは、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、 $-C(0)O-$ 、 $-C(0)NR_1-$ 、 $-C(0)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-CH_2NR_1-$ または $-CH_2O-$ であり；Qは、共有結合または不活性連結基であり； R_1 は-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり； R_2 は-HまたはC1-C6アルキル基であり；Wはアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンであり；変数の残りは上記に規定される通りである。

40

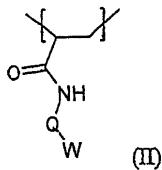
により表されるモノマー単位を含む。さらにより好ましくは、Wは、ジエタノールアミンであり、Qは、C1-C4アルキレン基であり、変数の残りは上記に規定されるとおりである。

【0014】

開示された医薬組成物および方法における使用の特に好ましい脂肪結合ポリマーは、構造式(I)：

50

【化3】



【0015】

式中、Qは共有結合または不活性連結基である；Wは、アミノアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、アンモニウムアルキルポリオールまたはジアルカノールアンモニウムである；R₄は、独立して、-H、アルキルまたはベンジルである；R₅はポリオールである；およびR₆は、独立して、アルカノールである。

により表されるモノマー単位を含む。好ましい態様では、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールであり、QがC2～C4アルキレン基である。特に好ましい態様では、Wがジエタノールアミンであり、Qがプロピレンである。

【0016】

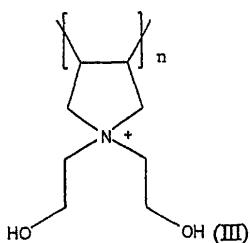
別の態様において、本発明は、窒素原子の一部または全てが1つ（または2つ）のアルカノール基またはアルキルポリオール基（好ましくはジアルカノール基）を有する、ポリアルキレンイミンである。薬学的に許容され得る担体または希釈剤およびポリアルキレンイミン(polyalkyleneimine)を含有してなる医薬組成物ならびに本明細書に記載される治療適応症(indication)の1つ以上のためのその使用も包含される。「ポリアルキレンイミン」は、骨格内でアルキレン基（例えば、エチレン、プロピレン、ブチレンなど）によって隔てられた複数の窒素原子を含有するポリマーである。ポリマー骨格内のアルキレン基は同じであっても異なっていてもよい。ポリマー骨格内の窒素原子の一部または全てが、2-ヒドロキシエチルまたは2,3ジヒドロキシプロピルなどの1つ（または2つ）のアルカノール基またはポリオール基に結合している。このタイプのポリアルキレンイミンの一例は、ポリ{N-(2-ヒドロキシ)エチルエチレンイミン}である。

【0017】

別の態様において、本発明は、構造式(III)：

【0018】

【化4】



【0019】

で表されるモノマー単位を有するポリマー、ならびに薬学的に許容され得る担体または希釈剤および構造式(III)で表されるモノマー単位を有するポリマーを含有してなる医薬組成物である。

【0020】

胃腸管からの脂肪除去の必要がある被験体は、リパーゼ活性または胃腸管からの脂肪取込みを妨げる別の状態が不十分または不完全な被験体である。不十分または不完全なリパーゼ活性は、例えば、不十分なリパーゼ産生、酵素の失活もしくは一部失活または酵素阻害によるものであり得る。典型的には、胃腸管からの脂肪除去の必要がある被験体は脂肪便であり、これは、例えば被験体における不十分なリパーゼ活性により起こり得る。あるいはまた、胃腸管からの脂肪除去の必要がある被験体は、以下の症状：肥満、II型（イン

10

20

30

40

50

スリン非依存性)糖尿病、グルコース寛容減損、高血圧症、冠状動脈血栓症、心臓発作、脂質症候群、高血糖症、高トリグリセリド血症、高脂血症、睡眠時無呼吸、裂孔ヘルニア、逆流性食道炎、変形性関節炎、通風、体重増加に関連する癌、胆石、腎臓結石、肺高血圧症、不妊、心臓血管疾患、正常体重超過、および正常脂質レベル超過の1つ以上をリバーゼインヒビターで処置されている被験体であり得るか、または被験体が血小板粘着性の低下、妊娠後の体重減少、脂質レベルの低下、尿酸レベルの低下またはシウ酸レベルの低下という恩恵を被り得る場合であり得る。しばしば、胃腸管からの脂肪除去の必要がある被験体は肥満である。

【0021】

好都合には、上記症状を処置するために、脂肪結合ポリマーと組み合わせてリバーゼインヒビターが同時投与される。リバーゼインヒビターは、該ポリマーとは別個に投与してもよく、脂肪結合ポリマーに結合させて投与してもよい。一局面において、リバーゼインヒビターは、胃腸管内において、非結合の活性状態に加水分解される。例としては、同時継続中の米国仮特許出願第60/302,221号(これは参照により本明細書に取り込まれる)に記載のような、脂肪結合ポリマーに結合させたアリールボロネートリバーゼインヒビターが挙げられる。あるいはまた、リバーゼインヒビターは、米国特許第6,267,952号明細書(これは参照により本明細書に取り込まれる)に記載されているように、ポリマーと共有結合しており、さらなる修飾なしでも活性である。別個に投与される好適なりバーゼインヒビターは、米国特許第6,264,937号明細書(これは参照により本明細書に取り込まれる)に記載されており、リップスタチン、テトラヒドロリップスタチン、およびパンクリシンが挙げられる。

【0022】

構造式(I)および(II)について、好適なポリマーは、Qが不活性リンカー基である側鎖を有する。不活性連結基は、アミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、またはジアルカノールアンモニウムをポリマー骨格と隔てる役目をもつ。連結基は、ポリマーの脂肪結合能力を実質的に妨げる官能基を含まない場合、「不活性である」。不活性連結基は、好ましくは、任意にN、OおよびSなどの1以上のヘテロ原子を含有する置換または非置換の炭化水素基であり、好ましくはアルキレン基、好ましくはC1~C30、より好ましくはC1~C15、さらにより好ましくはC1~C8である。典型的には、不活性連結基は疎水性である。

【0023】

好適なアミノアルキルポリオールは、2つ以上のヒドロキシル置換基を有する少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミン窒素を有する。例えば、アミノアルキルポリオールは、-NR₄R₅で表され得、式中、R₄は、-H、アルキルまたはベンジルであり、R₅はポリオールである。ポリオールは、2つ以上のヒドロキシル基で置換されたアルキル基である。好ましくは、アミノアルキルポリオールはアミノアルキルジオールであり、より好ましくはアミノアルキル-1,2-ジオールであり、さらにより好ましくはアミノプロパン-1,2-ジオールである。アミノアルキルジオールの例としては、3-アミノプロパン-1,2-ジオール、4-アミノブタン-1,2-ジオール、4-アミノブタン-1,3-ジオール、5-アミノペンタン-1,2-ジオール、5-アミノペンタン-1,3-ジオール、および5-アミノペンタン-1,4-ジオールが挙げられる。

【0024】

ジアルカノールアミンは、それぞれが1つのヒドロキシル置換基を有する2つのアルキル基で置換された窒素原子を有する。ジアルカノールアミンは、-N(R₆)₂で表され得、式中、各R₆は、独立して、アルキルアルコールである。好ましいジアルカノールアミンとしては、ジエタノールアミン、ジメタノールアミン、ジプロパノールアミン、ジブタノールアミン、およびジペンタノールアミンが挙げられる。

【0025】

アンモニウムアルキルポリオールは、アルキルポリオールおよび2つ他の基で置換されたアミン窒素を有する。例えば、アンモニウムアルキルポリオールは、-N⁺(R₄)₂R

10

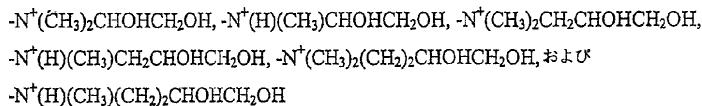
20

30

40

50

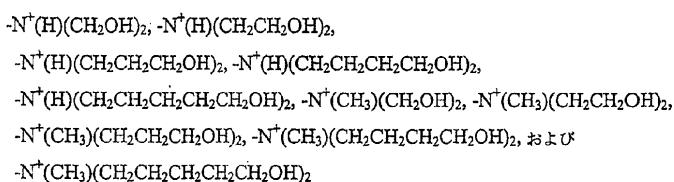
R_5 で表され得、式中、 R_4 は、-H、アルキルまたはベンジルであり、 R_5 はポリオールである。好ましくは、 R_5 はジオールである。好適なアンモニウムアルキルポリオールとしては



が挙げられる。

【0026】

ジアルカノールアンモニウムは、2つのアルカノールおよび1つの他の基で置換された窒素を有する。例えば、ジアルカノールアンモニウムは、-N R_4 (R_6)₂ で表され得、式中、 R_4 は、-H、アルキルまたはベンジルであり、各 R_6 は独立してアルキルアルコールである。好適なジアルカノールアンモニウムとしては



が挙げられる。

【0027】

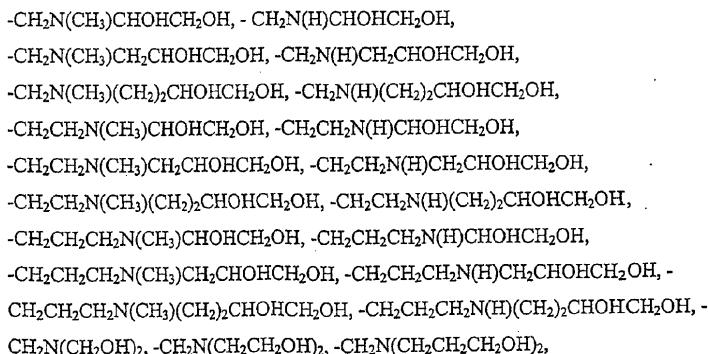
構造式(I)または(II)で表されるモノマー単位におけるQとWの好適な組み合わせとしては、QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキルジオールである単位、QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである単位、QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノプロパン-1,2-ジオールである単位、QがC1～C15アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである単位、およびQがC1～C4アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである単位が挙げられる。別的好ましい態様では、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールであり、QがC2～C4アルキレン基である。

【0028】

構造式(I)および(II)で表されるモノマー単位におけるQとWの好ましい組み合わせとしては、Wがジエタノールアミンであり、Qがメチレン、エチレン、プロピレンまたはブチレンである単位が挙げられる。

【0029】

QとWの他の具体的な組み合わせとしては、例えば、



10

20

30

40

が挙げられる。

30

[0 0 3 0]

M、QおよびWの組み合わせの好適な例としては、例えば、

$-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_1\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_1\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-(\text{CH}_2)_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-(1,4\text{-フェニレン})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_1\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-(1,4\text{-フェニレン})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-(1,4\text{-フェニレン})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $-(1,4\text{-フェニレン})\text{NH}(\text{CH}_2)_1\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-(1,4\text{-フェニレン})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$, $-(1,4\text{-フェニレン})\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{CHOHCH}_2\text{OH}$,
 $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$

40

が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

R_2 、M、QおよびWの好適な組み合わせとしては、上記に挙げたM、QおよびWの実例(value)の任意の組み合わせが挙げられ、ここで、 R_2 は、-Hまたはメチルである。具体例としては、 R_2 が-Hまたはメチルであり、Mが-C(O)O-または-C(O)NH-であり、Qがエチレンまたはプロピレンであり、Wがジエタノールアミンである組み合わせが挙げられる。他の組み合わせとしては、 R_2 が-Hまたはメチルであり、Mが-C(O)O-または-C(O)NH-であり、-QWが上記の組み合わせのいずれか1つ

である組み合わせが挙げられる。さらに他の組み合わせとしては、R₂が-Hであり、Mが-C(=O)O-または-C(=O)NH-であり、Qがエチレンまたはプロピレンであり、Wがジエタノールアミンである組み合わせが挙げられる。

【0032】

フェニレンは、2つの他の炭素とともに結合を形成するフェニル基である。フェニレンは、フェニル環上のどこに炭素が結合しているかを示すために番号が付される。フェニレンは置換または非置換であり得る。

【0033】

炭化水素(hydrocarbyl)基は、飽和または不飽和炭素鎖であり、典型的には、炭素原子数が約1～約30であり、好ましくは炭素原子数が約1～約15であり、より好ましくは炭素原子数が約1～約8である。炭化水素基は、窒素、酸素および硫黄などの1つ以上のヘテロ原子によって分断されてもよい。好ましい炭化水素基は、アルキルまたは脂肪族基である。

【0034】

「脂肪族基」は、非芳香族であり、炭素と水素のみからなり、任意に1つ以上の不飽和単位、例えば、二重結合および/または三重結合を含む。脂肪族基は、直鎖であっても分枝鎖であってもよく、典型的には、炭素原子数が約1～約24であり、より典型的には炭素原子数が約1～約12である。

【0035】

脂肪族基は、好ましくは低級アルキル基または低級アルキレン基であり、C1～C24(好ましくはC1～C12)直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素が挙げられる。アルキル基とは、ある分子内における飽和した炭化水素であって、自身の炭素原子の1つに由来する単一の共有結合により該分子内の他の1つの基に結合している。低級アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチルおよびtert-ブチルが挙げられる。アルキレン基とは、ある分子内における飽和した炭化水素であって、自身の炭素原子の2つに由来する単一の共有結合により該分子内の他の2つの基に結合している。低級アルキレン基の例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン(-CH(CH₂)CH₂-)、ブチレン、sec-ブチレン(-CH(CH₃)CH₂CH₂-)およびtert-ブチレン(-C(CH₃)₂CH₂-)が挙げられる。

【0036】

脂肪族基、アルキル、フェニレンおよび炭化水素基に好適な置換基は、ポリマーの脂肪結合能力を有意に低下させない、例えば、脂肪結合能力を約2倍以上低下させないものである。例としては、-OH、ハロゲン(-Br、-Cl、-Iおよび-F)、-O(R')、-O-CO-(R')、CN、-NO₂、-COOH、=O、-NH₂、-NH(R')、-N(R')₂、-COO(R')、-CONH₂、-CONH(R')、-CON(R')₂、-SHおよび-S(R')が挙げられる。各R'は、独立して、アルキル基またはアリール基である。置換脂肪族基は、1つを超える置換基を有し得る。

【0037】

開示されたポリマーの薬学的に許容され得る塩もまた本発明に含まれる。例えば、酸官能性基を有するポリマーは、カチオンとの組み合わせでアニオン形態または共役塩基形態でも存在し得る。好適なカチオンとしては、ナトリウムイオンおよびカリウムイオンなどのアルカリ土類金属イオン、カルシウムイオンおよびマグネシウムイオンなどのアルカリ土類金属イオン、ならびに非置換および置換の(第一級、第二級、第三級および第四級)アンモニウムイオンが挙げられる。アミンなどの塩基性基を有するポリマーはまた、塩化物、臭化物、酢酸塩、ギ酸塩、クエン酸塩、アルコルビン酸塩、硫酸塩またはリン酸塩などの薬学的に許容され得る対アニオンによりプロトン化され得る。同様に、アンモニウム基は、薬学的に許容され得る対アニオンを含有し得る。

【0038】

本発明の医薬組成物は、構造式(I)および/または(II)で表されるモノマー単位を

10

20

30

40

50

含有するホモポリマーまたはコポリマーを含む。コポリマーは、新水性コモノマーを含み得る。コポリマーはまたターポリマーであり得、中性親水性コモノマーおよび疎水性コモノマーを含み得る。

【0039】

一局面において、ポリマーは、カチオン性基および疎水性基の両方を有するモノマーを含有する。例えば、このタイプの脂肪結合ポリマーは、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウム、アミノアルキルポリオールもしくはアンモニウムアルキルポリオールをポリマー側鎖に含有するホモポリマー、コポリマーまたはターポリマーであり得るが、側鎖は、疎水性基（例えば、式中、Mが疎水性基）を含有するものとする。「疎水性基」は、水よりもオクタノールに溶けやすいか、または水に不溶性のアルキレンである。ジアルカノールアミンまたはアミノアルキルポリオールは、インビボでプロトン化されてカチオン性基を形成し得るアミンを含有する。あるいはまた、ジアルカノールアンモニウム基またはアルキルアンモニウムポリオールは、ジアルカノールアミンまたはアミノアルキルポリオールの代わりに存在する。このタイプの脂肪結合ポリマーの別の例は、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマーならびにカチオン性基および疎水性基の両方を有するモノマーを含有するコポリマーまたはターポリマーである。

10

【0040】

別の局面において、脂肪結合ポリマーは、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマーとともに、それがカチオン性または疎水性官能基のいずれかを有する別のモノマーの組み合わせを含む。カチオン性基を有するモノマーおよび疎水性基を有するモノマーの例を以下に示す。

20

【0041】

別の局面において、脂肪結合ポリマーは、カチオン性官能基および中性官能基（例えば、水酸基またはカルボキシアミド基）の両方を有するモノマーを含有する。このタイプの脂肪結合ポリマーとしては、ポリマー側鎖にアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマーを有するホモポリマー、コポリマーまたはターポリマーが挙げられる。アミノアルキルポリオールおよびジアルカノールアミンは、インビボでプロトン化され得るアミンを有する。あるいはまた、このタイプの脂肪結合ポリマーは、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマー、ならびに中性官能基およびカチオン性官能基の両方を有するモノマーを含むコポリマーまたはターポリマーである。中性官能基およびカチオン性官能基の両方を有するモノマーの例としては、アミン基がヒドロキシアルキル基で誘導体化された脂肪族アミンモノマー（例えば、N-（-ヒドロキシアルキル）アリルアミンおよびN-（-ヒドロキシアルキル）ビニルアミン）である。

30

【0042】

あるいはまた、脂肪結合ポリマーは、それがカチオン性官能基または中性官能基のいずれかを有する別のモノマーの組み合わせを含有する。このタイプの脂肪結合ポリマーとしては、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマー、および脂肪族アミンモノマーなどのカチオン性モノマーを有するコポリマーが挙げられる。別の例では、脂肪結合ポリマーは、懸垂したアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミンもしくはジアルカノールアンモニウムを有するモノマー、カチオン性モノマー（例えば、脂肪族アミンモノマー）および中性コモノマー（例えば、ビニルアルコール、アリルアルコールおよびアクリルアミド）を含有してなるターポリマーである。

40

【0043】

カチオン性モノマーとしては、アミン基を含有するモノマー、すなわち「アミンモノマー

50

」が挙げられる。脂肪族アミンモノマーの具体例としては、アリルアミン、ジアリルアミン、ジアリルメチルアミンおよびビニルアミンが挙げられる。他のアミンモノマーとしては、アミノスチレン、ビニルイミダゾリル、ビニルピリジニル、ジメチルアミノメチルスチレンおよび塩化ジアリルメチルアンモニウムが挙げられる。アミンモノマーのさらに他の例としては、アクリレートまたはアクリルアミドポリマーと組み合わせて用いられるアミンまたは第四級アミン含有部分が挙げられる。例としては、アクリレートモノマーのアミノアルキルエステルまたはアンモニウムアルキル（例えば、トリアルキルアンモニウムアルキル）エステル（例えば、トリメチルアンモニウムエチルメタクリレートおよびトリメチルアンモニウムエチルアクリレート）またはアクリルアミドのN-アミノアルキルアミドもしくはN-アンモニウムアルキルアミド（例えば、N-トリアルキルアンモニウムアルキル）（例えば、N-トリメチルアンモニウムエチルメタクリルアミド(methacryamide)）およびN-トリメチルアンモニウムエチルアクリルアミド）が挙げられる。
10

【0044】

上述のように、アミンモノマーは、カチオン性基および疎水性基の両方を有するモノマーを形成するための、該アミンモノマーのアミン窒素に結合した1つ以上の疎水性領域を含有し得る。例としては、N-(C4~C30)アルキルビニルアミン、N-(C4~C30)アルキルアリルアミン、N-(C4~C30)アルキルアミノスチレンおよびN,N-(C1~C30)ジアルキルアミノスチレンが挙げられる。
20

【0045】

疎水性モノマーは、カチオン性基を欠くが、疎水性基を含有するモノマーである。例としては、スチレン、(C6~C30)オレフィン性モノマー（例えば、ヘキセン、ペプテン、オクテン）、(C4~C30)アルキルアクリレート、(C4~C30)アルキルメタクリレート、N-(C4~C30)アルキルアクリルアミド、N-(C4~C30)アルキルメタクリルアミド、スチレン（例えば、フルオロスチレンおよびペンタフルオロスチレン）、ビニルナフタレン、エチルビニルベンゼン、ビニルビフェニルおよびビニルアニソールが挙げられる。
20

【0046】

中性親水性モノマーは、荷電基を欠くが親水性基を含有するモノマーである。例としては、ヒドロキシエチルアクリレート、メタクリルアミド、アクリルアミドおよびメタクリルアミドが挙げられる。
30

【0047】

「被験体」は、好ましくは、ヒトなどの哺乳動物であるが、肥満の処置を必要とする、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）または実験用動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）でもあり得る。
40

【0048】

本発明のポリマーは、脂肪結合のための医薬として好適である。そのため、これらは、消化中に胃腸管に達するのに適した様式で投与される。したがって、これらは、好ましくは、食事の約1時間前から食後約1時間後までに経口投与される。好ましくは、ポリマーは、胃腸管から体の他の部分に部分的にまたは完全に吸収を阻止するために十分高分子量である。ポリマーは、約500ダルトンから約500,000ダルトン、好ましくは約2,000ダルトンから約150,000ダルトンの範囲の分子量を有し得る。
40

【0049】

「有効量」は、同時投与したリバーゼインヒビターの副作用または脂肪便の症状を低減、阻害または予防するポリマーの量である。典型的な用量は、約5ミリグラム/日~約10グラム/日、好ましくは約50ミリグラム/日~約5グラム/日の範囲である。ポリマーは、単独で、または該ポリマー、許容され得る担体もしくは希釈剤および、任意に1つ以上のさらなる薬物、典型的には減量のために使用される1つ以上のさらなる薬物（例えば、XENICALまたはMERIDIA）を含有する医薬組成物で投与され得る。典型的
50

には、医薬組成物は、有効濃度のポリマーを含有し、有効量のポリマーを投与し得る濃度を有する。

【 0 0 5 0 】

被験体に投与されるポリマーの正確な量は、個体に基づいて決定され、少なくとも部分的に、一般健康状態、年齢、性別、体重および薬物に対する耐容性、被験体の肥満度および目標とする体重減量、被験体に投与されたリバーゼインヒビターの量、ならびに消費および／または排出される脂肪の量などの被験体の個々の特徴に依存する。

【 0 0 5 1 】

開示されたポリマーは、薬学的に許容され得る担体または希釈剤と組み合わせて、胃腸管から脂肪を除去するための医薬組成物の一部として被験体に投与され得る。製剤は、選択される投与経路によって変わるが、経口投与には典型的にはカプセルである。溶液およびエマルジョンも可能である。

10

【 0 0 5 2 】

経口投与のために、化合物は、活性化合物を当該技術分野で周知の薬学的に許容され得る担体と合わせることにより容易に調製され得る。かかる担体は、本発明の化合物が、処置対象の患者による経口摂取のための錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などとして製剤化されることを可能にする。経口使用のための医薬調製物は、活性化合物を固体賦形剤と合わせ、得られた混合物を任意に磨碎し、所望により適当な補助剤を添加した後、顆粒の混合物に加工して錠剤または糖衣錠の芯を得ることにより得られ得る。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含む糖類などの充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、イモデンプン、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スロースナトリウムなどのセルロース調製物、および／またはポリビニルピロリドン（PVP）である。所望により、架橋ポリビニルピロリドン、寒天またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加し得る。

20

【 0 0 5 3 】

糖衣錠の芯には適当な被覆が施される。この目的のため、濃縮糖溶液が使用され得、任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶剤もしくは溶剤混合物を含み得る。識別のため、または活性化合物投与量の異なる組み合わせを特徴づけるため、染料物質または顔料を錠剤または糖衣錠被覆に添加し得る。

30

【 0 0 5 4 】

経口使用され得る医薬調製物としては、ゼラチンなどの適当な材料からなるプッシュ - フィットカプセル、ならびにゼラチンなどの適当な材料およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤からなる軟質カプセルが挙げられる。プッシュ - フィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑剤、ならびに任意に安定剤などと混合された活性成分を含有し得る。軟質カプセルにおいて、活性化合物は、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適当な液体に溶解または懸濁され得る。さらに、安定剤を添加し得る。経口投与のための全ての製剤は、かかる投与に好適な用量であるべきである。

40

【 0 0 5 5 】

典型的には、本発明の脂肪結合ポリマーは、ポリ（N，N - ジアリル - N，N - ジ（2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アミンおよびポリ（塩化（N，N - ジアリル - N，N - ジ（2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アンモニウム）などのその塩、ポリ（N，N - ジアリル - N - アルキル - N - （2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アミンおよびポリ（塩化（N，N - ジアリル - N - アルキル - N - （2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アンモニウム）などのその塩および／または、ポリ（N，N - ジ（2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アリルアミンおよびポリ塩酸（N，N - ジ（2，3 - ジヒドロキシルプロピル）アリルアミン）などのその塩を除外する。他の場合において、アルキル基の少なくとも1つが

50

1, 2-ジオールであるポリ(N, N-ジアリル- N, N-アルキル)アミンおよびその塩、および/またはアルキル基が1, 2-ジオールであるポリ(N, N-アルキルジアリルアミン)およびその塩は除外される。アルキル基の少なくとも1つがジオールであるポリ(N, N-ジアリル- N, N-ジアルキル)アミンおよびその塩、および/またはアルキル基がジオールであるポリ(N, N-ジアルキルジアリルアミン)およびその塩も除外される。いくつかの態様においてポリアリルアミンおよび/またはポリジアリルアミンは除外される。他の態様において、脂肪族側鎖を有するポリオレフィンは除外される。

【0056】

いくつかの局面において、本明細書に開示されるポリアルキレンイミンは、ポリ{ N-(2-ヒドロキシ)エチル}エチレンイミン)を除外する。

10

【0057】

本発明の脂肪結合ポリマーは、ジアルカノールアミン-、ジアルカノールアンモニウム-、アンモニウムアルキルポリオール-またはアミノアルキルポリオール-官能化モノマーの重合により調製され得る。これは、当該技術分野に周知のフリーラジカル重合、カチオン重合またはアニオン重合の標準法により行なわれ得る。2つのモノマー間の反応性の違いにより、このようにして生成されるコポリマーの組成は出発混合物の組成とは異なり得る。この反応性の違いはまた、ポリマー鎖に沿ったモノマーの非ランダム分布をもたらし得る。

【0058】

何ら限定することを意図しない以下の実施例により、本発明をさらに説明する。

20

【0059】

実施例

実施例1-ポリ(N-ジエタノールアミノプロピル)アクリルアミドの合成

ステップ1: (N-ジエタノールアミノプロピル)アクリルアミドの合成

オーバーヘッドスターラーを備えた2リットル容3つ口丸底フラスコに80.08グラムのN-(3-アミノプロピル)ジエタノールアミンおよび200ミリリットルの脱イオン水を入れた。この混合物に3.18グラムのK₂CO₃を添加し、得られた溶液を氷浴で5未満に冷却した。130ミリリットルのジクロロメタンを激しく攪拌しながら添加した。この後、50ミリリットルのジクロロメタンに加えた45.0ミリリットルの塩化アクリロイルを添加した。

30

【0060】

20.58グラムのKOHを25ミリリットルの脱イオン水に溶解することにより、KOHの50%水溶液を調製した。pHが7~8の間になるまで塩化アクリロイル溶液の約半分を30~45分かけて添加した。次いで、pHを8~9の間に保ちながら、KOH溶液および塩化アクリロイル溶液を同時に滴下した。反応液を一晩攪拌し、室温まで昇温した。翌日、水層を有機層と分離し、廃棄した。

【0061】

ロータリーエバポレーターを用いて30~35で水を除去すると、橙/褐色油状物が残留した。この手順の間、KC1を濾過した。次いで、油状物を500ミリリットルのメタノールに溶解し、20分間攪拌した。次いで、残留KC1を濾過した。次いで、メタノールを真空除去すると、橙/褐色油状物が残った。このモノマー(126.7グラム)を、さらに精製せずに、重合に直接使用する。

40

【0062】

ステップ2: ポリ(N-ジエタノールアミノプロピル)アクリルアミドの合成

126.7グラムの(N-ジエタノールアミノプロピル)アクリルアミドを、1リットル容丸底フラスコ内の750ミリリットルの脱イオン水(約15%w/v)に溶解した。この溶液に0.4942グラム(約0.5wt%)の固体のV-50開始剤を添加した。容器を窒素で30分間バージして、透明で金色の均質な溶液を得た。混合物を65で加熱した。約18時間の加熱後、第2のバッチのV50(3.0ミリリットルの脱イオン水に0.2761グラムを溶解)を反応物に添加した。約42時間の加熱後、第3のバッチの

50

V 5 0 (3 . 0 ミリリットルの脱イオン水に 0 . 2 6 4 4 グラムを溶解) を添加した。さらに 7 2 時間後、熱を除いて反応混合物を室温まで冷却した。

【 0 0 6 3 】

物質を 2 4 時間かけて透析 (排除分子量 3 . 5 K) し、 1 6 時間後に水を交換した。次いで、精製ポリマーを 5 0 の強制空気炉内で 3 0 分間乾燥させた。橙色の粘着性薄膜が得られ、次いで、これを 3 0 0 ミリリットルのメタノールに再溶解した。溶剤を真空除去して油状物を得、次いで、これを 3 リットルのエーテル中で沈殿させた。次いで、ガム状塊を約 3 5 ~ 4 0 で 1 6 時間で真空乾燥させた。最終収量は 5 0 グラムの磨碎可能な黄色固体であった。

【 0 0 6 4 】

実施例 2 - ポリ (N - ジエタノールアミノプロピルアクリルアミド) はラット糞便中の遊離の吸收されない脂肪を減少させる

モデルは、ワイヤーメッシュケージに個別に収容した T a c o n i c F a r m s 社から入手した雄 S p r a g u e D a w l e y ラット (2 0 0 g) からなる。これらを 6 日間施設に馴化させ、その間、 1 5 重量 % のラードを加えた飼料ベースの食餌を与えた。給餌および給水は隨時とした。次いで、動物を 5 匹づつ無作為に群分けし、 3 日間、試験食餌を与えた。試験食餌もまた飼料ベースの食餌とした。リバーゼインヒビター (O r l i s t a t) を 0 . 0 4 重量 % で添加し、ポリ (N - ジエタノールアミノプロピル) アクリルアミドを 0 . 1 0 ~ 0 . 5 0 重量 % で添加した。 O r l i s t a t を粉末として食餌中に混合し、一方、ポリマーは最初に 2 0 m L の水に溶解した後、食餌に混合し、その後、 1 5 重量 % のラードの形態の脂肪を加えた。処置期間の最後の 2 4 時間、 8 . 5 インチ × 1 1 インチの白い紙を各ケージの下方に置いた。 1 平方インチの正方形を紙面に描き、 8 0 個の格子を作製した。吸收されない食物トリグリセリドの形態の油が糞便から滲み出ると、紙に滲みこんだ。これは、紙を 6 時間乾燥させると、尿と容易に区別された。油滲みは紙を半透明にした。これらの油滲みを含む四角を計測し、滲み全面積の割合として示した。

【 0 0 6 5 】

以下の結果が得られた。

【 0 0 6 6 】

【 表 1 】

10

20

30

| 群番号 | 重量% ポリ (N - ジエタノールアミノ - プロピルアクリルアミド) | 染色 面積 % | 排泄された 消費食餌の % | 対照の食餌消費 % |
|-----|--|------------|------------------|-----------|
| 1 | 0.0 | 41 | 53 | 100 |
| 2 | 0.1 | 30 | 33 | 109 |
| 3 | 0.2 | 12 | 32 | 111 |
| 4 | 0.3 | 9 | 36 | 108 |
| 5 | 0.5 | 5 | 44 | 98 |

40

【 0 0 6 7 】

結果は、ポリ (N - ジエタノールアミノプロピルアクリルアミド) がラット糞便中の遊離の吸收されない脂肪を、用量依存的に減少させることを示した。したがって、本発明の脂肪結合ポリマーは、被験体、特にリバーゼインヒビターを受けている被験体の糞便中の遊離の吸收されない脂肪の量を減少させるのに有効である。

【 0 0 6 8 】

本発明をその好ましい態様に関して具体的に示し記載したが、当業者は、添付の請求の範囲に包含される本発明の範囲を逸脱することなく本発明において形態および詳細の種々の変更を行いうることを理解されたい。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
9 January 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/002130 A1(51) International Patent Classification⁵: A61K 31/785

(81) Designated States (national): A11, AG, A12, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI1, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/US02/20922

(22) International Filing Date: 1 July 2002 (01.07.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

| | | |
|------------|-------------------------------|----|
| 60/302,221 | 29 June 2001 (29.06.2001) | US |
| 60/302,081 | 29 June 2001 (29.06.2001) | US |
| 60/359,473 | 22 February 2002 (22.02.2002) | US |
| 60/359,474 | 22 February 2002 (22.02.2002) | US |
| 60/359,467 | 22 February 2002 (22.02.2002) | US |

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BL, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EL, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BJ, CI, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(71) Applicant: GELTEX PHARMACEUTICALS, INC. [US/US], 153 Second Avenue, Waltham, MA 02451 (US).

(72) Inventor: HOLMES-FARLEY, Stephen, Randall; 20 Norfolk Drive, Arlington, MA 02476 (US).

(74) Agents: ELMORE, Carolyn, S. Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C. et al., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).

WO 03/002130 A1

(54) Title: FAI-BINDING POLYMERS

(57) Abstract: The present invention provides fat-binding polymers, which comprise dialkanolamine, dialkanolammonium, aminoalkyl/polyol, and ammoniumalkyl/polyol pendant groups for subjects in need of fat removal from the gastrointestinal tract, particularly subjects suffering from steatorrhea and/or experiencing side effects from lipase inhibitors. Patients being administered with lipase inhibitors are typically being treated for Type II Diabetes, steatorrhea, and hypertriglyceridemia. The fat binding polymers of this invention are also suitable for use with obese subjects.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

FAT-BINDING POLYMERS

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 Human obesity is a recognized health problem with approximately ninety-seven million people considered clinically overweight in the United States. The accumulation or maintenance of body fat bears a direct relationship to caloric intake. Therefore, one of the most common methods for weight control to combat obesity is the use of relatively low-fat diets, that is, diets containing less fat than a 10 "normal diet" or that amount usually consumed by the patient.

The presence of fats in a great many food sources greatly limits the food sources which can be used in a low fat diet. Additionally, fats contribute to the flavor, appearance and physical characteristics of many foodstuffs. As such, the acceptability of low-fat diets and the maintenance of such diets are difficult.

15 Various chemical approaches have been proposed for controlling obesity. Anorectic agents such as dextroamphetamine, the combination of the non-amphetamine drugs phentermine and fenfluramine (Phen-Fen), and dexfenfluramine (Redux) alone, are associated with serious side effects. Indigestible materials such as olestra (OLEAN®), mineral oil or neopentyl esters (see U.S. Patent 20 No. 2,962,419) have been proposed as substitutes for dietary fat. Garcinia acid and derivatives thereof have been described as treating obesity by interfering with fatty acid synthesis. Swellable crosslinked vinyl pyridine resins have been described as 20 appetite suppressants via the mechanism of providing non-nutritive bulk, as in U.S. Patent 2,923,662. Surgical techniques such as temporary ileal bypass surgery are 25 employed in extreme cases.

Another chemical approach involves the administration of lipase inhibitors. Lipase inhibitors such as boronate esters are effective in reducing fat uptake, however, they are associated with unpleasant side effects such as steatorrhea. A 30 means of binding the undigested fat in the gastrointestinal tract is needed to remedy side effects associated with lipase inhibitors.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

Therefore, methods for treating obesity such as those described above have serious shortcomings with controlled diet remaining the most prevalent technique for controlling obesity. As such, new methods for treating obesity and obesity-related 5 conditions are needed.

SUMMARY OF THE INVENTION

It has now been found that polymers having pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, and dialkanolammonium functional groups 10 can bind and sequester fats such as triglyceride esters of saturated and/or unsaturated fatty acids, free fatty acids, diglycerides, monoglycerides, phospholipids, and cholesterol esters in the gastrointestinal tract, preventing side effects of lipase inhibitors. Biological studies described in Example 2 have shown that when rats are fed a diet supplement with 15 weight % lard, rats treated with a lipase inhibitor and a 15 fat-binding polymer of the present invention have less free, unabsorbed fat in their feces than rats treated only with a lipase inhibitor. This class of fat-binding polymers has additionally been found to have minimal side effects and low toxicity when orally administered to animals, including humans. Based on this discovery, novel fat binding polymers, pharmaceutical compositions comprising the same, and 20 methods of removing fat from the gastrointestinal tract of subjects are disclosed herein.

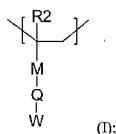
In one embodiment, the present invention is a pharmaceutical composition that comprises a carrier or diluent and a fat binding polymer with one or more 25 aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium side chains.

In another embodiment, the present invention is a method for removing fat from the gastrointestinal tract of a subject in need of such treatment. The method comprises the step of administering to the subject an effective amount of one of the fat binding polymers disclosed herein.

30 In another embodiment, the present invention is a polymer comprising monomer units represented by Structural Formula (I):

WO 03/002130

PCT/US02/20922



where M is a -C(O)-, -NR₁-, or -CH₂NR₁-; Q is a covalent bond or an inert linking group; R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group; R₂ is -H or a C1-5 C6 alkyl group; and W is an aminoalkylpolyol, an ammoniumalkylpolyol, a dialkanolamine, or a dialkanolammonium.

- Polymers of the present invention effectively bind, absorb, or associate with fats, thereby removing fat from the gastrointestinal tract of a subject and preventing side effects, such as steatorrhea, following the administration of a lipase inhibitor.
- 10 The disclosed polymers have the additional advantage of remaining substantially unabsorbed by the gastrointestinal tract, and therefore have minimal systemic side effects.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 "Fat-binding polymers" are polymers that absorb, bind or otherwise associate with fat, thereby inhibiting (partially or completely) fat digestion, hydrolysis, or absorption in the gastrointestinal tract and/or facilitate the removal of fat from the body prior to digestion. Fat-binding polymers can also absorb, bind, or otherwise associate with fat that is unabsorbed by the gastrointestinal system. The fat-binding polymers comprise one or more fat-binding regions. "Fat-binding regions" include a 20 positively charged region, and, optionally, a hydrophobic region, or a region that is both positively charged and hydrophobic. The fat-binding region has a positive charge when the region comprises an ionic group such as a quaternary amine or an atom, for example, the nitrogen of an amine that possesses a positive charge under conditions 25 present in the gastrointestinal tract.

"Fats," as that term is used herein, are solid or liquid oils generally consisting of glycerol esters of fatty acids. Sources of fats include both animal and vegetable

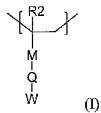
WO 03/002130

PCT/US02/20922

fats, for example, triglyceride esters of saturated and/or unsaturated fatty acids, free fatty acids, diglycerides, monoglycerides, phospholipids, and cholesterol esters.

Preferred fat binding polymers for use in the disclosed pharmaceutical compositions and methods comprise monomer units represented by Structural

5 Formula (I):



where M is a covalent bond, $-(CH_2)_n-$, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_1-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR_1-$, $-N^+(R_1)(R_2)-$, $-CH_2NR_1-$, $-CH_2N^+(R_1)(R_2)-$, or $-CH_2O-$; n is an integer greater than 1; Q is a covalent bond or an inert linking group;

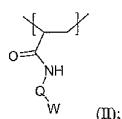
10 R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group; R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group, preferably -H or -CH₃; R₃ is -H, a C1-C6 alkyl group, or a benzyl group, preferably -H or -CH₃; W is an aminoalkylpolyol ($-NR_2R_3$), dialkanolamine ($-N(R_6)_2$), an ammoniumalkylpolyol ($-N^+(R_4)_2(R_5)$), or a dialkanolammonium ($-N^+(R_4)(R_6)_2$); R₄ is, independently, -H, alkyl, or benzyl; R₅ is a polyol; and R₆ is, 15 independently, an alkyl alcohol, also referred to as "alkanol". Preferably, M is a covalent bond, $-(CH_2)_n-$, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_1-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR_1-$, $-CH_2NR_1-$, or $-CH_2O-$; and W is an aminoalkylpolyol or a dialkanolamine. More preferably, M is a 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, $-C(O)O-$, $-C(O)NR_1-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR_1-$, $-CH_2NR_1-$ or $-CH_2O-$; Q is a covalent bond or an inert

20 linking group; R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group; R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group; W is an aminoalkylpolyol or a dialkanolamine; and the remainder of the variables are as defined above. Even more preferably, W is diethanolamine, Q is a C1 to C4 alkylene group, and the remainder of the variables are as defined above.

25 Particularly preferred fat binding polymers for use in the disclosed pharmaceutical compositions and methods comprise monomer units represented by Structural Formula (II):

WO 03/002130

PCT/US02/20922



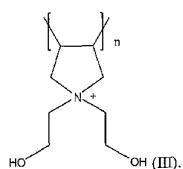
where Q is a covalent bond or an inert linking group; W is an aminoalkylpolyol, dialkanolamine, an ammoniumalkylpolyol, or a dialkanolammonium; R₄ is, independently, -H, alkyl, or benzyl; R₅ is a polyol; and R₆ is, independently, an alkanol. In a preferred embodiment, W is an aminoalkyl-1,2-diol and Q is a C2 to C4 alkylene group. In an especially preferable embodiment, W is diethanolamine and Q is propylene.

In another embodiment, the present invention is a polyalkyleneimine in which some or all of the nitrogen atoms have one (or two) alkanol group or alkylpolyol groups (preferably dialkanol group). Also include is a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and the polyalkyleneimine and use of the same for one or more of the therapeutic indications described herein. A "polyalkyleneimine" is a polymer in which the backbone comprises nitrogen atoms separated by alkylene groups (e.g., ethylene, propylene, butylene and the like). The alkylene groups in the polymer backbone can be the same or different. Some or all of the nitrogen atoms in the backbone are attached to one (or two) alkanol group or polyol group such as 2-hydroxyethyl or 2,3-dihydroxypropyl. One example of a polyalkyleneimine of this type is poly{N-(2-hydroxyethyl) ethylenimine}.

In another embodiment, the present invention is a polymer with monomer units represented by Structural Formula (III) and a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by Structural Formula (III):

WO 03/002130

PCT/US02/20922



- A subject in need of fat removal from the gastrointestinal tract is a subject with inadequate or deficient lipase activity or another condition which prevents
- 5 uptake of fat from the gastrointestinal tract. Inadequate or deficient lipase activity can be due, for example, to inadequate lipase production, inactive or partially inactive enzyme, or inhibited enzyme. Typically, a subject in need of fat removal from the gastrointestinal tract is suffering from steatorrhea, which can be caused, for example, by inadequate lipase activity in the subject. Alternatively, a subject in need
- 10 of fat removal from the gastrointestinal tract can be a subject who is being treated with a lipase inhibitor for one or more of the following conditions: obesity, Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary thrombosis, stroke, lipid syndromes, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, sleep apnea, hiatal hernia, reflux esophagitis, osteoarthritis, gout,
- 15 cancers associated with weight gain, gallstones, kidney stones, pulmonary hypertension, infertility, cardiovascular disease, above normal weight, and above normal lipid levels; or where the subject would benefit from reduced platelet adhesiveness, weight loss after pregnancy, lowered lipid levels, lowered uric acid levels, or lowered oxalate levels. Often, a subject in need of fat removal from the
- 20 gastrointestinal tract is obese.
- Advantageously, a lipase inhibitor is co-administered to the subject in combination with the fat binding polymer to treat the above conditions. Lipase inhibitors may either be administered separately from the polymer or administered attached to the fat-binding polymer. In one aspect, the lipase inhibitor is hydrolyzed
- 25 into its unbound, active state in the gastrointestinal tract. Examples include aryl boronate lipase inhibitors attached to a fat-binding polymer, as described in co-pending Provisional U.S. Application having Serial No. 60/302,221, which is incorporated herein by reference. Alternatively, the lipase inhibitor is covalently

WO 03/002130

PCT/US02/20922

attached to the polymer and is active without further modification, as described in U.S. Patent No. 6,267,952, which is incorporated herein by reference. Suitable lipase inhibitors to be administered separately are described in U.S. Patent No. 6,264,937, which is incorporated herein by reference, and include lipstatin, tetrahydrolipstatin, 5 and the pancrecins.

For Structural Formulae (I) and (II), suitable polymers have side chains where Q is an inert linker group. An inert linking group serves to separate an aminoalkylpolyol, an ammoniumalkylpolyol, a dialkanolamine, or a dialkanolammonium from the polymer backbone. A linking group is "inert" when it 10 contains no functionality that substantially interferes with the fat-binding ability of the polymer. Inert linking groups are preferably substituted or unsubstituted hydrocarbyl groups, optionally containing one or more heteroatoms, such as N, O, and S, and are preferably alkylene groups, preferably C1-C30, more preferably C1 to C15 and even more preferably C1-C8. Typically, inert linking groups are hydrophobic.

15 Suitable aminoalkylpolyols have an amine nitrogen substituted with at least one alkyl group having two or more hydroxyl substituents. For example, an aminoalkylpolyol can be represented by $-\text{NR}_4\text{R}_5$, where R_4 is -H, alkyl, or benzyl, and R_5 is a polyol. A polyol is an alkyl group substituted with two or more hydroxyl groups. Preferably, an aminoalkylpolyol is an aminoalkyldiol, more preferably an 20 aminoalkyl-1,2-diol, and even more preferably an aminopropane-1,2-diol. Examples of aminoalkyldiols include 3-aminopropane-1,2-diol, 4-aminobutane-1,2-diol, 4-aminobutane-1,3-diol, 5-aminopentane-1,2-diol, 5-aminopentane-1,3-diol, and 5-aminopentane-1,4-diol.

25 Dialkanolamines have nitrogen atoms substituted with two alkyl groups, with each alkyl group having one hydroxyl substituent. A dialkanolamine can be represented by $-\text{N}(\text{R}_6)_2$, where each R_6 is independently an alkyl alcohol. Preferred dialkanolamines include diethanolamine, dimethanolamine, dipropanolamine, dibutanolamine, and dipentanolamine.

30 Ammoniumalkylpolyols have an amine nitrogen substituted with an alkylpolyol and two other groups. For example, an ammoniumalkylpolyol can be represented by $-\text{N}^+(\text{R}_4)_2\text{R}_5$, where R_4 is -H, alkyl, or benzyl, and R_5 is a polyol. Preferably, R_5 is a diol. Suitable ammoniumalkyldiols include

WO 03/002130

PCT/US02/20922

-N⁺(CH₃)₂CHOHCH₂OH, -N⁺(H)(CH₃)CHOHCH₂OH, -N⁺(CH₃)₂CH₂CHOHCH₂OH,
 -N⁺(H)(CH₃)CH₂CHOHCH₂OH, -N⁺(CH₃)₂(CH₂)₂CHOHCH₂OH, and
 -N⁺(H)(CH₃)(CH₂)₂CHOHCH₂OH.

Dialkanolammoniums have nitrogen substituted with two alkanols and one other group. For example, a dialkanolammonium can be represented by -NR₄(R₅)₂; where R₄ is -H, alkyl, or benzyl; and each R₅ is independently an alkyl alcohol. Suitable dialkanolammoniums include -N⁺(H)(CH₂OH)₂, -N⁺(H)(CH₂CH₂OH)₂, -N⁺(H)(CH₂CH₂CH₂OH)₂, -N⁺(H)(CH₂CH₂CH₂CH₂OH)₂, -N⁺(CH₃)(CH₂OH)₂, -N⁺(CH₃)(CH₂CH₂OH)₂,
 -N⁺(CH₃)(CH₂CH₂CH₂OH)₂, -N⁺(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₂OH)₂, and -N⁺(CH₃)(CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH)₂.

Suitable combinations of Q and W in a monomer unit represented by Structural Formulae (I) or (II) include units where Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyldiol, Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyl-1,2-diol, Q is a C1 to C15 alkylene group and W is aminopropane-1,2-diol, Q is a C1 to C15 alkylene group and W is diethanolamine, and Q is a C1 to C4 alkylene group and W is diethanolamine. In another preferred embodiment, W is an aminoalkyl-1,2-diol and Q is a C2 to C4 alkylene group.

Preferred combinations of Q and W in a monomer unit represented by Structural Formulae (I) and (II) include units where W is diethanolamine and Q is methylene, ethylene, propylene, or butylene.

Other specific combinations of Q and W include, for example,

-CH₂N(CH₃)CHOHCH₂OH, -CH₂N(H)CHOHCH₂OH,
 -CH₂N(CH₃)CH₂CHOHCH₂OH, -CH₂N(H)CH₂CHOHCH₂OH,
 -CH₂N(CH₃)(CH₂)₂CHOHCH₂OH, -CH₂N(H)(CH₂)₂CHOHCH₂OH,
 -CH₂CH₂N(CH₃)CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂N(H)CHOHCH₂OH,
 -CH₂CH₂N(CH₃)CH₂CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂N(H)CH₂CHOHCH₂OH,
 -CH₂CH₂N(CH₃)(CH₂)₂CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂N(H)(CH₂)₂CHOHCH₂OH,
 -CH₂CH₂CH₂N(CH₃)CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂CH₂N(H)CHOHCH₂OH, -
 CH₂N(CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, -CH₂N(CH₂CH₂CH₂OH)₂,

WO 03/002130

PCT/US02/20922

WO 03/002130

PCT/US02/20922

Suitable examples of combinations of M, Q, and W include, for example,

- CH₂NH(CH₂)₁CHOHCH₂OH, -CH₂NH(CH₂)₂CHOHCH₂OH,
- CH₂NH(CH₂)₃CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂NH(CH₂)₁CHOHCH₂OH,
- CH₂CH₂NH(CH₂)₂CHOHCH₂OH, -CH₂CH₂NH-(CH₂)₃CHOHCH₂OH,
- 5 -(1,4-phenylene)CH₂NH(CH₂)₁CHOHCH₂OH,
- (1,4-phenylene)CH₂NH(CH₂)₂CHOHCH₂OH,
- (1,4-phenylene)CH₂NH(CH₂)₃CHOHCH₂OH,
- (1,4-phenylene)NH(CH₂)₁CHOHCH₂OH, -(1,4-phenylene)NH(CH₂)₂CHOHCH₂OH, -(1,4-phenylene)NH(CH₂)₃CHOHCH₂OH, -
- 10 C(O)OCH₂CH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂, and -C(O)OCH₂CH₂N(CH₂CH₂OH)₂.

Suitable combination of R₂, M, Q, and W include combinations of any of the values of M, Q, and W listed above, where R₂ is -H or methyl. Specific examples include combinations where R₂ is -H or methyl, M is -C(O)O- or -C(O)NH-, Q is ethylene or propylene, and W is diethanolamine. Other combinations include combinations where R₂ is -H or methyl, M is -C(O)O- or -C(O)NH-, and -QW is any one of the combinations described above. Yet other combinations include combinations where R₂ is -H, M is -C(O)O- or -C(O)NH-, Q is ethylene or propylene, and W is diethanolamine.

A phenylene is a phenyl group that forms bonds with two other carbons.

20 Phenylenes are numbered to indicate where on the phenyl ring the carbons are attached. Phenylene can be substituted or unsubstituted.

A hydrocarbyl group is a saturated or unsaturated carbon chain, which typically includes about 1 to about 30 carbon atoms, preferably about 1 to about 15 carbon atoms, and more preferably about 1 to about 8 carbon atoms. A hydrocarbyl 25 group may be interrupted by one or more heteroatoms, such as nitrogen, oxygen, and sulfur. Preferred hydrocarbyl groups are alkyl or aliphatic groups.

An "aliphatic group" is non-aromatic, consists solely of carbon and hydrogen and may optionally contain one or more units of unsaturation, e.g., double and/or triple bonds. An aliphatic group may be straight chained or branched and typically 30 contains between about 1 and about 24 carbon atoms, more typically between about 1 and about 12 carbon atoms.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

Aliphatic groups are preferably lower alkyl groups or lower alkylene groups, which include C1-24 (preferably C1-C12) straight chained or branched saturated hydrocarbons. An alkyl group is a saturated hydrocarbon in a molecule that is bonded to one other group in the molecule through a single covalent bond from one of its carbon atoms. Examples of lower alkyl groups include methyl, ethyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl and *tert*-butyl. An alkylene group is a saturated hydrocarbon in a molecule that is bonded to two other groups in the molecule through single covalent bonds from two of its carbon atoms. Examples of lower alkylene groups include methylene, ethylene, propylene, *iso*-propylene (-CH(CH₂)CH₂-), butylene, 10 *sec*-butylene (-CH(CH₃)CH₂CH₂-), and *tert*-butylene (-C(CH₃)₂CH₂-).

Suitable substituents for aliphatic, alkyl, phenoxy, and hydrocarbyl groups are those which do not significantly lower the fat-binding ability of the polymer, for example, do not lower the fat-binding activity by more than a factor of about two. Examples include -OH, halogen (-Br, -Cl, -I and -F), -O(R'), -O-CO-(R'), -CN, 15 -NO₂, -COOH, =O, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂, -COO(R'), -CONH₂, -CONH(R'), -CON(R')₂, -SH and -S(R'). Each R' is independently an alkyl group or an aryl group. A substituted aliphatic group can have more than one substituent.

Also included in the present invention are pharmaceutically acceptable salts of the disclosed polymers. For example, polymers that have acid functional groups can also be present in the anionic, or conjugate base, form, in combination with a cation. Suitable cations include alkaline earth metal ions, such as sodium and potassium ions, alkaline earth ions, such as calcium and magnesium ions, and unsubstituted and substituted (primary, secondary, tertiary and quaternary) ammonium ions. Polymers that have basic groups such as amines can also be protonated with a pharmaceutically acceptable counter anion, such as chloride, bromide, acetate, formate, citrate, ascorbate, sulfate or phosphate. Similarly, ammonium groups comprise a pharmaceutically acceptable counteranion.

Pharmaceutical compositions of the present invention can include a homopolymer or a copolymer comprising monomer units represented by Structural 30 Formulae (I) and/or (II). A copolymer can include a hydrophilic comonomer. A copolymer can also be a terpolymer, which can include a neutral, hydrophilic comonomer and a hydrophobic comonomer.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

- In one aspect, the polymer comprises monomers having both cationic and hydrophobic groups. For example, fat-binding polymers of this type can be a homopolymer, copolymer or terpolymer comprising a dialkanolamine, a dialkanolammonium, an aminoalkylpolyol, or an ammoniumalkylpolyol in the 5 polymer side chains, provided that the side chain comprises a hydrophobic group (e.g., where M is a hydrophobic group). A "hydrophobic group" is an alkylene that is more soluble in octanol than in water, or that is insoluble in water. The dialkanolamine or aminoalkylpolyol comprises an amine, which can be protonated *in vivo* to form a cationic group. Alternatively, a dialkanolammonium group or an 10 alkylammoniumpolyol is present in place of the dialkanolamine or aminoalkylpolyol. Another example of a fat-binding polymer of this type is a copolymer or terpolymer comprising a monomer with a pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium, and a monomer having both cationic and hydrophobic groups.
- 15 In another aspect, the fat-binding polymer includes monomers having a pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium together with a combination of separate monomers each having either a cationic or a hydrophobic functional group. Examples of monomers having a cationic group and monomers having hydrophobic groups are provided below.
- 20 In another aspect, the fat-binding polymer comprises monomers having both cationic and neutral functional groups (e.g., a hydroxy group or a carboxamide group). Fat-binding polymers of this type include homopolymers, copolymers or terpolymers having a monomer with an aminoalkylpolyol, an ammoniumalkylpolyol, a dialkanolamine, or a dialkanolammonium in the polymer side chains. The 25 aminoalkylpolyol and dialkanolamine have an amine which can be protonated *in vivo*. Alternatively, the fat-binding polymer of this type is a co-polymer or terpolymer including a monomer with a pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium and a monomer having both a neutral and a cationic functional group. Examples of monomers 30 having both a neutral and a cationic functional group include aliphatic amine monomers wherein the amine group is derivatized with a hydroxy alkyl group (e.g., *N*- ω -hydroxyalkylallylamine and *N*-(ω - hydroxyalkyl)vinylamine).

WO 03/002130

PCT/US02/20922

Alternatively, the fat-binding polymer comprises a combination of separate monomers each having either a cationic or a neutral functional group. Fat-binding polymers of this type include copolymers having a monomer with a pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium 5 and a cationic monomer such an aliphatic amine monomer. In another example, the fat-binding polymer is a terpolymer comprising a monomer with a pendant aminoalkylpolyol, ammoniumalkylpolyol, dialkanolamine, or dialkanolammonium, a cationic monomer (e.g., an aliphatic amine monomer) and a neutral co-monomer (e.g., vinyl alcohol, allyl alcohol and acrylamide).

10 Cationic monomers include monomers which contain amine groups, i.e., "amine monomers". Specific examples of aliphatic amine monomers include allylamine, diallylamine, diallylmethylamine and vinylamine. Other amine monomers include aminostyrene, vinylimidazolyl, vinylpyridinyl, dimethylaminomethylstyrene, and diallylmethylammonium chloride. Yet other 15 examples of amine monomers include amine or quaternary amine-containing moieties used in conjunction with acrylate or acrylamide polymers. Examples include aminoalkyl esters or ammoniumalkyl (e.g., trialkylammonium alkyl) esters of an acrylate monomer (e.g., trimethylammonium ethyl methacrylate and trimethylammonium ethyl acrylate) or *N*-aminoalkyl amide or *N*- ammoniumalkyl 20 amides (e.g., *N*-trialkylammonium alkyl) of acrylamides (e.g., *N*-trimethylammonium ethyl methacryamide and *N*-trimethylammonium ethyl acrylamide).

As noted above, an amine monomer can comprise one or more hydrophobic 25 regions which are bound to the amine nitrogen of the amine monomer to form a monomer with both a cationic and hydrophobic group. Examples include *N*-(C4-C30)alkylvinylamine, *N*-(C4-C30)alkylallylamine, *N*-(C4-C30)alkyldiallylamine, *N*-(C4-C30)alkylaminostyrene and *N,N*-(C1-C30)dialkylaminostyrene.

Hydrophobic monomers are monomers which lack a cationic group and 30 comprise a hydrophobic group. Examples include styrene, (C6-C30) olefinic monomers (e.g., hexene, heptene, octene), (C4-C30)alkylacrylates, (C4-C30)alkylmethacrylates, *N*-(C4-C30)alkylacrylamides,

WO 03/002130

PCT/US02/20922

N-(C4-C30)alkylmethacrylamides, styrene (e.g., fluorstyrene and pentafluorostyrene), vinylnaphthalene, ethylvinylbenzene, vinylbiphenyl, and vinylanisole.

- Neutral, hydrophilic monomers are monomers that lack charged groups and 5 comprise a hydrophilic group. Examples include hydroxyethylacrylate, methacrylamide, acrylamide and methacrylamide.
- A "subject" is preferably a mammal, such as a human, but can also be a 10 companion animal (e.g., dog, cat, and the like), farm animal (e.g., cow, sheep, pig, horse, and the like) or laboratory animal (e.g., rat, mouse, guinea pig, and the like) in need of treatment for obesity.

The polymers of the present invention are suitable as a medicament for binding fat. As such, they are administered in a manner suitable for reaching the 15 gastrointestinal tract during digestion. They are therefore preferably administered orally as soon as up to about one hour prior to a meal and as late as to up to about one hour subsequent to a meal. Preferably, the polymer is of sufficiently high molecular weight to resist absorption, partially or completely, from the 20 gastrointestinal tract into other parts of the body. The polymers can have molecular weights ranging from about 500 Daltons to about 500,000 Daltons, preferably from about 2,000 Daltons to about 150,000 Daltons.

An "effective amount" is the quantity of polymer that reduces, inhibits, or 25 prevents side effects of a co-administered lipase inhibitor or the symptoms of steatorrhea. Typical dosages range from about 5 milligrams/day to about 10 grams/day, preferably from about 50 milligrams/day to about 5 grams/day. The polymer can be administered alone or in a pharmaceutical composition comprising the polymer, an acceptable carrier or diluent and, optionally, one or more additional drugs, typically one or more additional drugs used for weight reduction (e.g., 30 XENICAL or MERIDIA). Typically, the pharmaceutical composition comprises an effective concentration of the polymer, which has a concentration that can administer an effective amount of the polymer.

The precise amount of polymer being administered to a subject will be 35 determined on an individual basis and will depend on, at least in part, the subject's individual characteristics, such as general health, age, sex, body weight and tolerance

WO 03/002130

PCT/US02/20922

to drugs, the degree to which the subject is overweight and the amount of weight reduction sought, the amount of lipase inhibitor administered to the subject, and the amount of fat being consumed and/or excreted.

The disclosed polymers can be administered to the subjects in conjunction with an acceptable pharmaceutical carrier or diluent as part of a pharmaceutical composition for removal of fat from the gastrointestinal tract. Formulations vary according to the route of administration selected, but for oral administration are typically capsules. Solutions and emulsions are also possible.

For oral administration, the compounds can be formulated readily by combining the active compounds with pharmaceutically acceptable carriers well known in the art. Such carriers enable the compounds of the invention to be formulated as tablets, pills, dragees, capsules, liquids, gels, syrups, slurries, suspensions and the like, for oral ingestion by a patient to be treated. Pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compound with a solid excipient, optionally grinding a resulting mixture, and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired, to obtain tablets or dragee cores. Suitable excipients are, in particular, fillers such as sugars, including lactose, sucrose, mannitol, or sorbitol; cellulose preparations such as, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, gum tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethyl-cellulose, sodium carboxymethylcellulose, and/or polyvinylpyrrolidone (PVP). If desired, disintegrating agents can be added, such as the cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Dragee cores are provided with suitable coatings. For this purpose, concentrated sugar solutions can be used, which can optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, carbopol gel, polyethylene glycol, and/or titanium dioxide, lacquer solutions, and suitable organic solvents or solvent mixtures.

Dyestuffs or pigments can be added to the tablets or dragee coatings for identification or to characterize different combinations of active compound doses.

Pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of a suitable material, such as gelatin, as well as soft, sealed capsules made of a suitable material, for example, gelatin, and a plasticizer, such as glycerol or

WO 03/002130

PCT/US02/20922

sorbitol. The push-fit capsules can contain the active ingredients in admixture with filler such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds can be dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, liquid 5 paraffin, or liquid polyethylene glycols. In addition, stabilizers can be added. All formulations for oral administration should be in dosages suitable for such administration.

Typically, the fat binding polymer of the present invention excludes poly(N,N-diallyl-N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)amines and salts thereof such as 10 poly(N,N-diallyl-N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)ammonium chloride), poly(N,N-diallyl-N-alkyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)amines and salts thereof such as poly(N,N-diallyl-N-alkyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)ammonium chloride), and/or poly(N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)allylamine)s and salts thereof such as 15 poly(N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)allylamine) hydrochloride. In other instances, poly(N,N-diallyl-N,N-alkyl)amines and salts thereof where at least one of the alkyl 20 groups is a 1,2-diol and/or poly(N,N-dialkylallylamine)s and salts thereof where the alkyl groups are 1,2-diols are excluded. Poly(N,N-diallyl-N,N-dialkyl)amines and salts thereof where at least one of the alkyl groups is a diol and/or poly(N,N-dialkylallylamine)s and salts thereof where the alkyl groups are diols can also be excluded. In some embodiments, polyallylamines and/or polydiallylamines are excluded. In other embodiments, polyolefins with an aliphatic side chain are excluded.

In some aspects, the polyalkyleneimines described herein exclude poly{N-(2-hydroxy)ethyl ethylenimine}.
25 The fat-binding polymers of the present invention may be prepared by polymerization of a dialkanolamine-, dialkanolammonium-, ammoniumalkylpolyol-, or aminoalkylpolyol-functionalized monomer. This can be accomplished via standard methods of free radical, cationic or anionic polymerization which are well known in the art. Due to reactivity differences between two monomers, the composition of a 30 copolymer produced in this way can differ from the composition of the starting mixture. This reactivity difference can also result in a non-random distribution of monomers along the polymer chain.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

The invention is further illustrated by the following examples which are not intended to be limiting in any way.

EXEMPLIFICATION

5 Example 1 - Synthesis of Poly(*N*-diethanolaminopropyl)acrylamideStep 1: Synthesis of (*N*-diethanolaminopropyl)acrylamide

A 2-liter, 3-necked, round-bottomed flask with overhead stirring was charged with 80.08 grams of *N*-(3-aminopropyl)diethanolamine and 200 milliliters of deionized water. To this mixture was added 3.18 grams of K_2CO_3 and the 10 resulting solution was cooled to less than 5° C with an ice bath. One hundred thirty milliliters of dichloromethane was added with vigorous stirring. This was followed by the addition of 45.0 milliliters of acryloylchloride in 50 milliliters of dichloromethane.

A 50% aqueous solution of KOH was prepared by dissolving 20.58 grams of 15 KOH in 25 milliliters of deionized water. About half of the acryloylchloride solution was added over 30 to 45 minutes until the pH was between 7 and 8. The KOH solution and the acryloylchloride solution were then added dropwise simultaneously, keeping the pH between 8 and 9. The reaction was stirred overnight and allowed to 20 warm to room temperature. The next day, the aqueous layer was separated from the organic layer, which was discarded.

The water was removed at 30° C to 35° C using a rotary evaporator until orange/brown oil remained. The KCl was filtered during this procedure. The oil was then dissolved in 500 milliliters of methanol and stirred for 20 minutes. The 25 remaining KCl was then filtered. The methanol then removed *in vacuo*, leaving orange/brown oil. This monomer (126.7 grams) is used directly for polymerization without further purification.

Step 2: Synthesis of Poly(*N*-diethanolaminopropyl)acrylamide

126.7 grams of (*N*-diethanolaminopropyl)acrylamide was dissolved in 750 30 milliliters of deionized water (about 15% w/v) in a 1-liter, round-bottomed flask. To this solution was added 0.4942 grams (about 0.5 wt %) of V-50 initiator as a solid. The vessel was purged with nitrogen for 30 minutes to obtain a clear, golden-colored

WO 03/002130

PCT/US02/20922

and homogeneous solution. The mixture was heated at 65° C. After about 18 hours of heating, a second batch of V50 (0.2761 grams dissolved in 3.0 milliliters of deionized water) was added to the reaction. After about 42 hours of heating, a third batch of V50 (0.2644 grams dissolved in 3.0 milliliters of deionized water) was 5 added. After another 72 hours, the heat was removed and the reaction mixture was allowed to cool to room temperature.

The material was dialyzed (molecular weight cut off 3.5 K) over 24 hours with a water change after 16 hours. The purified polymer was then dried in a forced air oven at 50° C for 30 hours. An orange and tacky film was obtained and was then 10 redissolved in 300 milliliters of methanol. The solvent was removed *in vacuo* to yield an oil, which was then precipitated into 3 liters of ether. The gummy mass was then vacuum dried at about 35° C to 40° C for 16 hours. The final yield of was 50 grams of a grindable, yellow solid.

15 Example 2 - Poly(N-Diethanolaminopropylacrylamide) Reduces Free, Unabsorbed Fat in Rat Feces

The model consists of male, Sprague Dawley rats obtained from Taconic Farms, 200 g, housed individually in wire mesh cages. They were acclimated to the facility for six days, during which time they were fed a chow based diet 20 supplemented with 15 percent lard by weight. Feed and water were provided ad libitum. The animals were then randomly assigned to groups of five and fed test diets for three days. The test diet was also a chow based feed. A lipase inhibitor (Orlistat) was added at 0.04 percent by weight and poly(N-diethanolaminopropyl)acrylamide was added at 0.10-0.50 percent by weight. 25 Orlistat was mixed in the feed as a powder, while the polymer was first dissolved in 20 mL water and then mixed in the feed, followed by the addition of the supplemented fat in the form of lard at 15 percent by weight. During the final 24 hours of the treatment period an 8.5" x 11" sheet of white paper was placed beneath each cage. One inch squares were drawn on the paper creating a grid of 80 squares. 30 When oil in the form of unabsorbed dietary triglyceride seeped from the stool, it stained the paper. This was readily discerned from urine if the papers were allowed to dry for six hours. The oil stains conferred translucence to the paper. The squares

WO 03/002130

PCT/US02/20922

that contained these oil stains were counted and expressed as a percentage of total area stained.

The following results were obtained:

| Group # | Weight % poly(<i>N</i> -diethanolamino- propylacrylamide) | % Area Stained | % of Feed Consumed That Was Excreted | Food Consumption— % of Control |
|---------|--|-------------------|--|-----------------------------------|
| 1 | 0.0 | 41 | 53 | 100 |
| 2 | 0.1 | 30 | 33 | 109 |
| 3 | 0.2 | 12 | 32 | 111 |
| 4 | 0.3 | 9 | 36 | 108 |
| 5 | 0.5 | 5 | 44 | 98 |

5

The results demonstrated that poly(*N*-diethanolaminopropylacrylamide) reduces free, unabsorbed fat in rat feces in a dose-dependent manner. Therefore, the fat-binding polymers of the present invention are effective in reducing the amount of free, unabsorbed fat in the feces of subjects, particularly those receiving a lipase inhibitor.

WO 03/002130

PCT/US02/20922

While this invention has been particularly shown and described with references to preferred embodiments thereof, it will be understood by those skilled in the art that various changes in form and details may be made therein without departing from the scope of the invention encompassed by the appended claims.

5

WO 03/002130

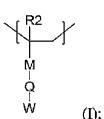
PCT/US02/20922

CLAIMS

What is claimed is:

- 5 1. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with one or more side chains comprising an aminoalkylpolyol, an ammoniumalkylpolyol, a dialkanolamine, a dialkanolammonium, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, provided that the polymer is not:
- 10 - a poly(N,N-diallyl-N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)amine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- a poly(N,N-diallyl-N-alkyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)amine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or
- a poly(N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)allylamine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15
2. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by

Structural Formula (I):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein:

25 M is a covalent bond, $-(CH_2)_n-$, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, -
 $C(O)O-$, $-C(O)NR_1-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-NR_1-$, $-N^+(R_1)(R_3)-$, $-CH_2NR_1-$,
 $-CH_2N^+(R_1)(R_3)$, or $-CH_2O-$;
 n is an integer greater than 1;
 Q is a covalent bond or an inert linking group;

WO 03/002130

PCT/US02/20922

R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group;

R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group;

R₃ is -H, a C1-C6 alkyl group, or a benzyl group;

W is -NR₄R₅, -N(R₆)₂, -N^{+(R₄)₂R₅}, or -N^{+(R₄)₂(R₆)₂};}}

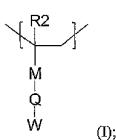
5 each R₄ is, independently, -H, alkyl, or benzyl;

R₅ is a polyol; and

each R₆ is, independently, an alkanoI.

3. The pharmaceutical composition of Claim 2, wherein M is a covalent bond,
 10 -(CH₂)_n-, 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, -C(O)O-, -C(O)NR₁, -C(O)-, -O-,
 -NR₁-, -CH₂NR₁- , or -CH₂O-; and W is an aminoalkylpolyol or a
 diaalkanolamine.

4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable
 15 carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by
 Structural Formula (I):



(I);

or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein:

20 M is a 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, -C(O)O-, -C(O)NR₁, -C(O)-, -

O-, -NR₁-, -CH₂NR₁- or -CH₂O-;

Q is a covalent bond or an inert linking group;

R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group;

R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group;

25 W is -NR₄R₅, -N(R₆)₂, -N^{+(R₄)₂R₅}, or -N^{+(R₄)₂(R₆)₂};}}

each R₄ is, independently, -H, alkyl, or benzyl;

R₅ is a polyol; and

WO 03/002130

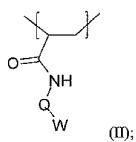
PCT/US02/20922

each R₆ is, independently, an alkanol.

5. The pharmaceutical composition of Claim 3 wherein Q is a C1 to C30 alkylene group.
- 5 6. The pharmaceutical composition of Claim 5 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group.
7. The pharmaceutical composition of Claim 6 wherein W is diethanolammoniumdiol or an ammoniumalkyldiol.
8. The pharmaceutical composition of Claim 5 wherein W is an aminoalkyl-1,2-diol.
- 10 9. The pharmaceutical composition of Claim 8 wherein W is aminopropane-1,2-diol.
10. The pharmaceutical composition of Claim 5 wherein W is diethanolamine.
11. The pharmaceutical composition of Claim 4 wherein W is diethanolamine and Q is a C1 to C4 alkylene group.
- 15 12. The pharmaceutical composition of Claim 4 wherein R2 is -H or methyl, M is -C(O)O- or -C(O)NH-, Q is ethylene or propylene, and W is diethanolamine.
- 20 13. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by Structural Formula (II):

WO 03/002130

PCT/US02/20922



or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein:

Q is a covalent bond or an inert linking group;
 5 W is $-NR_4R_5$, $-N(R_6)_2$, $-N^+(R_4)_2R_5$, or $-N^+R_4(R_6)_2$;
 each R_4 is, independently, $-H$, alkyl, or benzyl;
 R_5 is a polyol; and
 each R_6 is, independently, an alkanol.

10 14. The pharmaceutical composition of Claim 13 wherein Q is a C1 to C30

alkylene group.

15 15. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein Q is a C1 to C15

alkylene group.

16. The pharmaceutical composition of Claim 15 wherein W is an

aminoalkyldiol.

17. The pharmaceutical composition of Claim 16 wherein W is an aminoalkyl-

20 1,2-diol.

18. The pharmaceutical composition of Claim 17 wherein W is an aminoalkyl-

1,2-diol and Q is a C2 to C4 alkylene group.

25 19. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein W is diethanolamine.

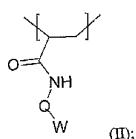
20. The pharmaceutical composition of Claim 14 wherein W is diethanolamine,

WO 03/002130

PCT/US02/20922

$\text{N}^+ \text{H}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, or $\text{N}^+(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{OH})_2$; and Q is ethylene or propylene.

21. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by
5 Structural Formula (II):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
wherein:

Q is ethylene or propylene; and

10 W is diethanolamine.

22. The pharmaceutical composition of Claim 2 wherein the polymer is a homopolymer.

- 15 23. The pharmaceutical composition of Claim 3 wherein the polymer is a copolymer comprising a hydrophobic comonomer.

24. The pharmaceutical composition of Claim 23 wherein the copolymer is a terpolymer comprising a neutral, hydrophilic comonomer and a hydrophobic comonomer.

- 20 25. A method for removing fat from the gastrointestinal tract of a subject in need of such treatment, said method comprising the step of administering to the subject an effective amount of a polymer with one or more side chains comprising an aminoalkylpolyol, an ammoniumalkylpolyol, a dialkanolamine, a dialkanol ammonium, or a pharmaceutically acceptable salt

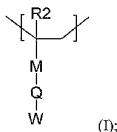
WO 03/002130

PCT/US02/20922

thereof, provided that the polymer is not:

- a poly(N,N-diallyl-N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)amine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- a poly(N,N-diallyl-N-alkyl-N-(2,3-dihydroxypropyl)amine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; or
- a poly(N,N-di(2,3-dihydroxypropyl)allylamine) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 26. A method for removing fat from the gastrointestinal tract of a subject in need
10 of such treatment, said method comprising the step of administering to the subject an effective amount of a polymer with monomer units represented by Structural Formula (I):



(I);

15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

wherein:

M is 1,3-phenylene, 1,4-phenylene, -C(O)O-, -C(O)NR₁, -C(O)-, -O-, -NR₁-, -CH₂NR₁- or -CH₂O-;

Q is a covalent bond or an inert linking group;

R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group;

20 R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group; and

W is -NR₄R₅, -N(R₆)₂, -N⁺(R₄)₂R₅, or -N⁺R₄(R₆)₂;

R₄ is, independently, -H, alkyl, or benzyl;

R₅ is a polyol; and

R₆ is, independently, an alkanol.

25

27. The method of Claim 26, wherein the subject is obese.

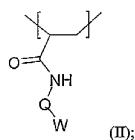
WO 03/002130

PCT/US02/20922

28. The method of Claim 26, wherein the subject is being treated for Type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus.
29. The method of Claim 26, wherein the subject is being treated for one or more of the following conditions, selected from:
- 5 steatorrhea, impaired glucose tolerance, hypertension, coronary thrombosis, stroke, lipid syndromes, hyperglycemia, hypertriglyceridemia, hyperlipidemia, sleep apnea, hiatal hernia, reflux esophagitis, osteoarthritis, gout, cancers associated with weight gain, gallstones, kidney stones, pulmonary hypertension, infertility, cardiovascular disease;
- 10 or wherein the subject is being treated to reduce platelet adhesiveness, to lower weight loss after pregnancy, lower lipid levels, lower uric acid levels, or lower oxalate levels.
- 15 30. The method of Claim 26 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyldiol.
- 20 31. The method of Claim 30 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyl-1,2-diol.
- 25 32. The method of Claim 26 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is diethanolamine.
33. A method for removing fat from the gastrointestinal tract of a subject in need of such treatment, said method comprising the step of administering to the subject an effective amount of a polymer with monomer units represented by Structural Formula (II):

WO 03/002130

PCT/US02/20922



or a pharmaceutically acceptable salt thereof thereof;

wherein:

Q is a covalent bond or an inert linking group; and

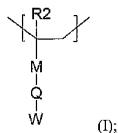
W is an aminoalkylpolyol or a dialkanolamine.

34. The method of Claim 33 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyldiol.

- 10 35. The method of Claim 34 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is an aminoalkyl-1,2-diol.

36. The method of Claim 33 wherein Q is a C1 to C15 alkylene group and W is diethanolamine.

- 15 37. A polymer comprising monomer units represented by Structural Formula (I):



wherein:

M is a -C(O)-, -NR₁-, or -CH₂NR₁-;

Q is a covalent bond or an inert linking group;

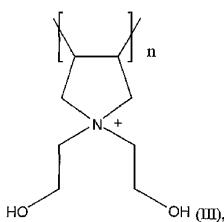
R₁ is -H, an aliphatic group or a substituted aliphatic group;R₂ is -H or a C1-C6 alkyl group; and

WO 03/002130

PCT/US02/20922

W is an aminoalkylpolyol or a dialkanolamine.

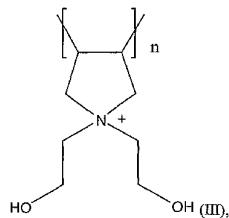
38. A polymer comprising monomer units represented by Structural Formula (III):



5

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 10 39. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or diluent and a polymer with monomer units represented by Structural Formula (III):



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

【手続補正書】

【提出日】平成15年10月17日(2003.10.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

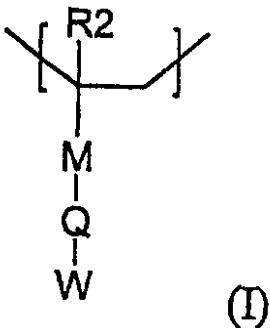
【請求項1】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤およびアミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウムを含有する1つ以上の側鎖を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなり、但し、ポリマーは、ポリアリルアミンまたはポリジアリルアミンではない、医薬組成物。

【請求項2】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(I)：

【化1】



式中、

Mは共有結合、 $-(CH_2)_n-$ 、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR_1-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-N^+(R_1)(R_3)-$ 、 $-CH_2NR_1-$ 、 $-CH_2N^+(R_1)(R_3)$ 、または $-CH_2O-$ であり；

nは1より大きい整数であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R_1 は-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；

R_2 は-HまたはC1~C6アルキル基であり；

R_3 は-H、C1~C6アルキル基、またはベンジル基であり；

Wは、 $-NR_4R_5$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-N^+(R_4)_2R_5$ 、または $-N^+R_4(R_6)_2$ であり；

各 R_4 は、独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R_5 はポリオールであり；

各 R_6 は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

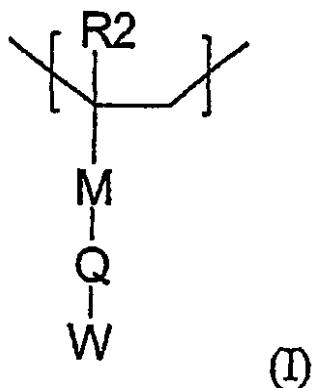
【請求項3】

Mが共有結合、 $-(CH_2)_n-$ 、1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR_1-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_1-$ 、 $-CH_2NR_1-$ 、または $-CH_2O-$ であり、Wがアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである請求項2記載の医薬組成物。

【請求項4】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(I)：

【化2】



式中、

Mは1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-CH₂NR₁-または-CH₂O-であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R₁は-H、脂肪族基または置換脂肪基であり；

R₂は-HまたはC₁～C₆アルキル基であり；

Wは-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

各R₄は独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R₅はポリオールであり；

各R₆は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項5】

QがC₁～C₃₀アルキレン基である請求項3記載の医薬組成物。

【請求項6】

QがC₁～C₁₅アルキレン基である請求項5記載の医薬組成物。

【請求項7】

Wがジエタノールアンモニウムジオールまたはアンモニウムアルキルジオールである請求項6記載の医薬組成物。

【請求項8】

Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項5記載の医薬組成物。

【請求項9】

Wがアミノプロパン-1,2-ジオールである請求項8記載の医薬組成物。

【請求項10】

Wがジエタノールアミンである請求項5記載の医薬組成物。

【請求項11】

Wがジエタノールアミンであり、QがC₁～C₄アルキレン基である請求項4記載の医薬組成物。

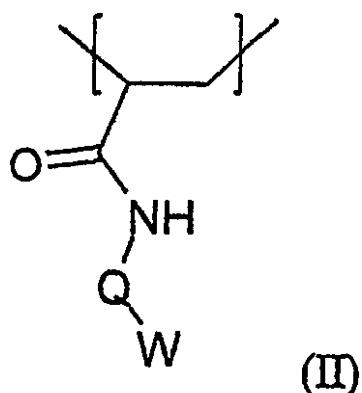
【請求項12】

R₂が-Hまたはメチルであり、Mが-C(0)O-または-C(0)NH-であり、Qがエチレンまたはプロピレンであり、Wがジエタノールアミンである請求項4記載の医薬組成物。

【請求項13】

薬学的に許容されうる担体または希釈剤および構造式(II)：

【化3】



式中、

Qは共有結合または不活性連結基であり；

Wは $-NR_4R_5$ 、 $-N(R_6)_2$ 、 $-N^+(R_4)_2R_5$ 、または $-N^+R_4(R_6)_2$ であり；各 R_4 は、独立して、-H、-アルキル、またはベンジルであり； R_5 はポリオールであり；各 R_6 は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたは薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項14】

QがC1～C30アルキレン基である請求項13記載の医薬組成物。

【請求項15】

QがC1～C15アルキレン基である請求項14記載の医薬組成物。

【請求項16】

Wがアミノアルキルジオールである請求項15記載の医薬組成物。

【請求項17】

Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項16記載の医薬組成物。

【請求項18】

Wがアミノアルキル-1,2-ジオールであり、QがC2～C4アルキレン基である請求項17記載の医薬組成物。

【請求項19】

Wがジエタノールアミンである請求項14記載の医薬組成物。

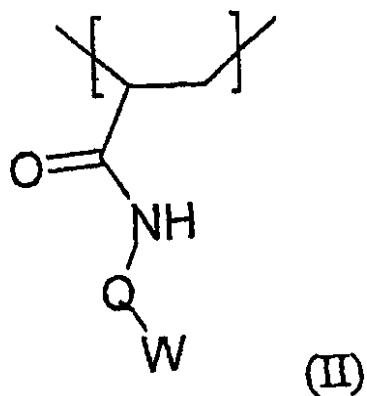
【請求項20】

Wがジエタノールアミン、 $N^+H(CH_2OH)_2$ 、または $N^+(CH_3)(CH_2OH)_2$ であり；Qがエチレンまたはプロピレンである請求項14記載の医薬組成物。

【請求項21】

薬学的に許容されうる担体または希釀剤および構造式(II)：

【化4】



式中、

Qはエチレンまたはプロピレンであり；

Wはジエタノールアミンである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【請求項22】

ポリマーがホモポリマーである請求項2記載の医薬組成物。

【請求項23】

ポリマーが疎水性コモノマーを含有するコポリマーである請求項3記載の医薬組成物。

【請求項24】

コポリマーが、中性の親水性コモノマーおよび疎水性コモノマーを含有するターポリマーである請求項23記載の医薬組成物。

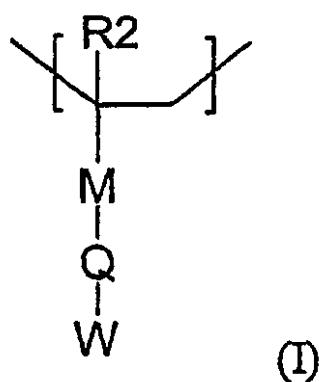
【請求項25】

胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、アミノアルキルポリオール、アンモニウムアルキルポリオール、ジアルカノールアミン、ジアルカノールアンモニウムを含む1つ以上の側鎖を有するポリマーまたは薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含み、但し、ポリマーは、ポリアリルアミンまたはポリジアリルアミンではない、方法。

【請求項26】

胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、構造式(I)：

【化5】



式中、

Mは1,3-フェニレン、1,4-フェニレン、-C(0)O-、-C(0)NR₁、-C(0)-、-O-、-NR₁-、-CH₂NR₁-または-CH₂O-であり；

Qは共有結合または不活性連結基であり；

R₁は、-H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；

R₂は、-HまたはC1～C6アルキル基であり；

Wは、-NR₄R₅、-N(R₆)₂、-N⁺(R₄)₂R₅、または-N⁺R₄(R₆)₂であり；

R₄は、独立して、-H、アルキル、またはベンジルであり；

R₅は、ポリオールであり；

R₆は、独立して、アルカノールである、

により表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 27】

被験体が肥満症である請求項26記載の方法。

【請求項 28】

被験体がII型（非インスリン依存性）糖尿病について治療される請求項26記載の方法。

【請求項 29】

被験体が以下の状態：

脂肪便、グルコース寛容減損、高血圧症、冠状動脈血栓症、発作、脂質症候群、高血糖、高トリグリセリド血症、高脂血症、睡眠時無呼吸、裂孔ヘルニア、逆流性食道炎、変形性関節症、痛風、体重増加に関連する癌、胆石、腎臓結石、肺高血圧症、不妊症、心血管疾患から選ばれる1つ以上について治療されるか、または被験体が血小板付着を減少するために、妊娠後の体重減少を減少するために、脂質レベルを減少するために、尿酸レベルを減少するために、またはシウ酸レベルを減少するために治療される請求項26記載の方法。

【請求項 30】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキルジオールである請求項26記載の方法。

【請求項 31】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項30記載の方法。

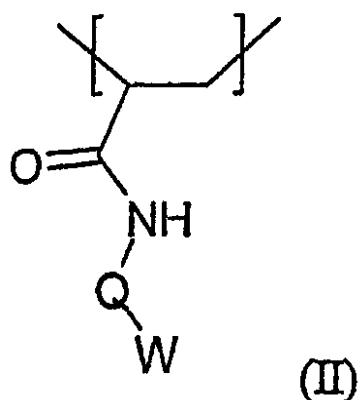
【請求項 32】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである請求項26記載の方法。

【請求項 33】

被験体の胃腸管から脂肪を除去する治療を必要とする被験体の胃腸管から脂肪を除去する方法であって、構造式(II)：

【化6】



式中、

Qは共有結合または不活性連結基であり；

Wはアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである、

によって表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩の有効量を被験体に投与することを含む、方法。

【請求項34】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキルジオールである請求項33記載の方法。

【請求項35】

QがC1～C15アルキレン基であり、Wがアミノアルキル-1,2-ジオールである請求項34記載の方法。

【請求項36】

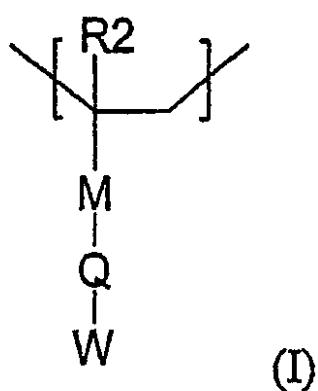
QがC1～C15アルキレン基であり、Wがジエタノールアミンである請求項33記載の方法。

。

【請求項37】

構造式(I)：

【化7】



式中、

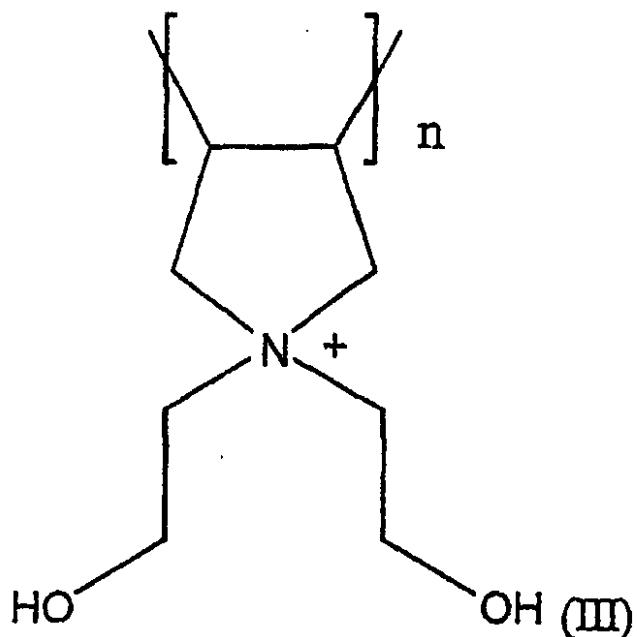
Mは-C(=O)-、-NR1-、または-CH2NR1-であり；

Q は共有結合または不活性連結基であり；
 R₁ は -H、脂肪族基または置換脂肪族基であり；
 R₂ は -H または C₁ ~ C₆ アルキル基であり；
 W はアミノアルキルポリオールまたはジアルカノールアミンである、
 により表されるモノマー単位を含有してなるポリマー。

【請求項 3 8】

構造式 (III) :

【化 8】

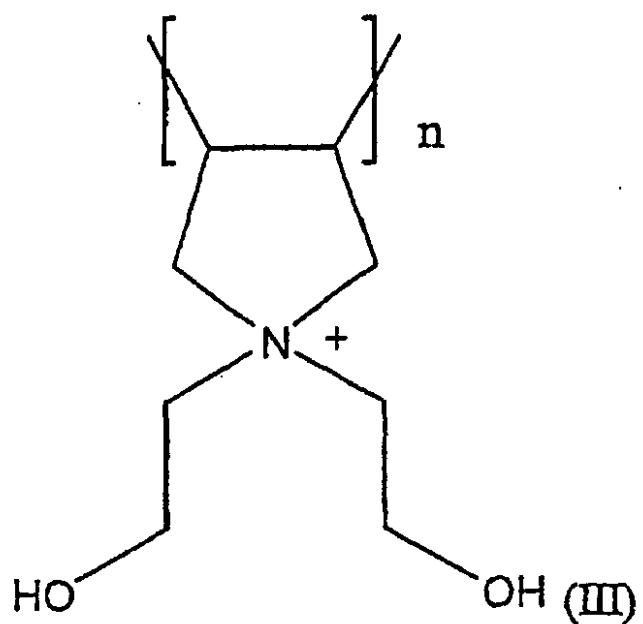


によって表されるモノマー単位を含有してなるポリマーまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 9】

薬学的に許容される担体または希釀剤および構造式 (III) :

【化9】



によって表されるモノマー単位を有するポリマーまたはその薬学的に許容されうる塩を含有してなる医薬組成物。

【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | Internal Application No PCT/US 02/20922 |
|---|---|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/785 | | |
| 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) IPC 7 A61K | | |
| 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 | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | WO 01 05408 A (GELTEX PHARMA INC) 25 January 2001 (2001-01-25) the whole document | 1-12, 25-32, 37-39 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 allow 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 | | |
| Date of the actual completion of the international search 1 October 2002 | | Date of mailing of the international search report 09/10/2002 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5019 Patentlaan 2 NL - 2290 HV Hilversum Tel. (+31-70) 349-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 349-3016 | | Authorized officer Rouault, Y |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | | |
|--|------------------|--|--|
| Information on patent family members | | | |
| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
| WO 0105408 A | 25-01-2001 | WO 0105408 A1 AU 4995799 A EP 1196181 A1 | 25-01-2001 05-02-2001 17-04-2002 |

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. ⁷ | F I | テーマコード(参考) |
|---------------------------|---------------|------------|
| A 6 1 P 3/06 | A 6 1 P 3/06 | |
| A 6 1 P 3/10 | A 6 1 P 3/10 | |
| A 6 1 P 7/02 | A 6 1 P 7/02 | |
| A 6 1 P 9/00 | A 6 1 P 9/00 | |
| A 6 1 P 9/12 | A 6 1 P 9/12 | |
| A 6 1 P 11/00 | A 6 1 P 11/00 | |
| A 6 1 P 13/12 | A 6 1 P 13/12 | |
| A 6 1 P 15/08 | A 6 1 P 15/08 | |
| A 6 1 P 19/02 | A 6 1 P 19/02 | |
| A 6 1 P 35/00 | A 6 1 P 35/00 | |

(31) 優先権主張番号 60/359,474

(32) 優先日 平成14年2月22日(2002.2.22)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(31) 優先権主張番号 60/359,467

(32) 優先日 平成14年2月22日(2002.2.22)

(33) 優先権主張国 米国(US)

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,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,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,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,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU, ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N 0,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 FA03 MA01 MA04 NA14 ZA42 ZA54 ZA59 ZA66
 ZA70 ZA77 ZA81 ZA96 ZB26 ZC31 ZC33 ZC35