

(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2010-533758

(P2010-533758A)

(43) 公表日 平成22年10月28日 (2010. 10. 28)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 8 F 226/02 (2006. 01)	C O 8 F 226/02	4 C O 8 6
C O 8 F 2/32 (2006. 01)	C O 8 F 2/32	4 J O 1 1
C O 8 F 6/00 (2006. 01)	C O 8 F 6/00	4 J 1 0 0
A 6 1 P 3/12 (2006. 01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 3/00 (2006. 01)	A 6 1 P 3/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-516501 (P2010-516501)
 (86) (22) 出願日 平成20年7月16日 (2008. 7. 16)
 (85) 翻訳文提出日 平成22年3月18日 (2010. 3. 18)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2008/059303
 (87) 国際公開番号 W02009/010531
 (87) 国際公開日 平成21年1月22日 (2009. 1. 22)
 (31) 優先権主張番号 07112604. 9
 (32) 優先日 平成19年7月17日 (2007. 7. 17)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

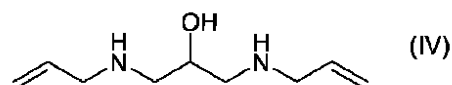
(71) 出願人 509145587
 ケモ イベリカ, エス. ア.
 スペイン国 エー 0 8 0 2 8 バルセロナ
 , 7 番, 9 8, グラン ビア カル
 ロス 3
 (74) 代理人 100109726
 弁理士 園田 吉隆
 (74) 代理人 100101199
 弁理士 小林 義教
 (72) 発明者 ビアンキ, サブリーナ
 イタリア共和国 イー 5 6 0 1 7 エッセ
 . ジュリアーノ テルメ, ジェッロ,
 ヴィア ティ. ア. エディゾン 4

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 架橋ポリ (アリルアミン) ポリマーを調製するための新規な一工程方法

(57) 【要約】

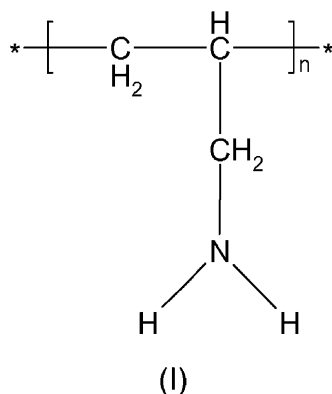
本発明は、式 (I V) の新規架橋剤を使用する架橋ポリ (アリルアミン) ポリマー又はその塩を調製するための新規な一工程法に関する。本発明は、式 (I V) の化合物並びにそれを得るための方法にも関する。本発明の架橋ポリ (アリルアミン) ポリマーは基質結合ポリマーとして医薬に有用である。



【特許請求の範囲】

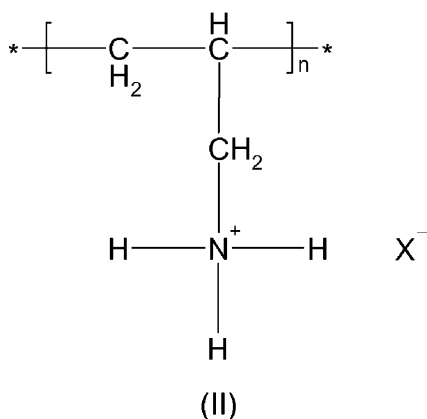
【請求項 1】

式 (I)



10

及び / 又は式 (II)

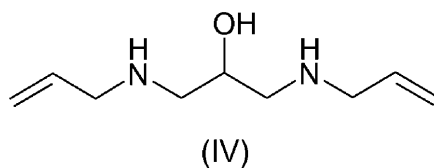


20

30

(ここで、nは整数であり、X⁻は無機又は有機の薬学的に許容可能なアニオン、例えばハライド、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸、硫酸、重硫酸、水酸化物、硝酸、過硫酸、亜硫酸、硫化物、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸アニオンである)

の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩の調製方法であって、
酸の存在下でアリルアミンを、少なくとも一の適切な溶媒中で、式 (IV)



40

の架橋剤又はその塩及び適切なラジカル開始剤と反応させることを含む方法。

【請求項 2】

式 (IV) の化合物の塩が無機又は有機塩、又はその組合せ、例えばハロゲン化物、リン酸塩、亜リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、水酸化物、硝酸塩、過硫酸塩、亜硫酸塩、硫化物、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸塩、コール酸塩である請求項 1 に記載の方法。

50

【請求項 3】

上記塩は二塩酸塩である請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

式 (I V) の架橋剤 / アリルアミン比が、約 5 % から約 50 % w t %、好ましくは約 10 % から約 30 % w t %、より好ましくは約 20 % から約 30 % w t %、である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

上記酸が無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、亜リン酸等である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

無機酸が塩酸である請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

酸 / アリルアミン比が少なくとも 1 : 1 モル / モルである請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

ラジカル開始剤がアゾ化合物又は無機又は有機過酸化物である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

ラジカル開始剤が、アゾ化合物、例えばアゾビスイソブチロニトリル、2, 2' - アゾビス (2 - アミジノプロパン) 二塩酸塩、2, 2' - アゾビス [2 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩、2, 2' - アゾビス [2 - (5 - メチル - 2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩；好ましくは 2, 2' - アゾビス (2 - アミジノプロパン) 二塩酸塩及び / 又は 2, 2' - アゾビス [2 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩である請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

アゾ化合物が、2, 2' - アゾビス [2 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩である請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

溶媒が、水又は有機溶媒及び / 又はその混合物である請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

溶媒が水である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

溶媒が水 / アセトニトリルの混合物である請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

水が 37 % の水性塩酸として加えられる請求項 11 - 13 に記載の方法。

【請求項 15】

水 / アセトニトリルの比が約 1 : 2.5 から約 1 : 3.5 体積 / 体積である請求項 13 に記載の方法。

【請求項 16】

反応混合物に少なくとも一の界面活性剤を添加することを更に含む請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

界面活性剤が、非イオン性の不飽和又は飽和脂肪酸エステル誘導体、例えばソルビタンの脂肪酸モノ又はポリエステル、又はポリエトキシ化ソルビタンの脂肪酸モノ又はポリエステル、又はグリセロールの脂肪酸モノ又はポリエステル；脂肪アルコールの非イオン性ポリエトキシ化エーテル誘導体、又はアルキルフェノールのポリエトキシ化エーテル誘導体；カチオン性界面活性剤、例えば長鎖炭化水素ポリアルキルアンモニウム塩；又はそれらの混合物である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

界面活性剤が、非イオン性脂肪酸エステル誘導体、例えば Span 85、Span 65、Span 60、Tween 60 等、及び / 又は脂肪アルコールのポリエトキシ化エーテル、例えば Brij - 58 である請求項 17 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

界面活性剤が Span - 85 及び / 又は Brij - 58 である請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

適切な溶媒が、溶媒混合物、好ましくは水と有機溶媒の混合物である請求項 1 から 16 に記載の方法。

【請求項 21】

有機溶媒が、炭化水素；塩素化炭化水素、アルコール；又はそれらの混合物である請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

炭化水素がシクロヘキサン、トルエン；好ましくはシクロヘキサンである請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

塩素化炭化水素がクロロベンゼンである請求項 21 に記載の方法。

【請求項 24】

アリルアミン比の全濃度が、約 20 重量 % から約 80 重量 %、好ましくは約 50 重量 % から約 70 重量 % である請求項 16 に記載の方法。

【請求項 25】

最終の架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーを塩基、例えば NaOH、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、KOH、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、好ましくは NaOH 又は Na_2CO_3 で処理することを更に含む請求項 1 又は 16 の何れかに記載の方法。

【請求項 26】

最終架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーの塩基での処理が、

- a) 30 - 40 の温度で水に Na_2CO_3 を溶解させ；
- b) その溶液に架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーを少しずつ加え；
- c) b) で得られた混合物を攪拌し；
- d) 固形物を濾過によって回収し、それを水に再溶解させ；
- e) 架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーの炭酸塩を濾過し、洗浄し、乾燥させる

ことを含む請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

架橋ポリマーがセベラマーである請求項 1 - 26 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 28】

得られた粒子の少なくとも 90 重量 % が、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

請求項 1 - 26 の何れか一項の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の所望量の塩が、架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーを塩基、例えば NaOH、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、KOH、 K_2CO_3 、 KHCO_3 、好ましくは NaOH 又は Na_2CO_3 で処理することによって得ることができる請求項 1 - 25 の何れか一項に記載の方法によって製造された架橋ポリマー。

【請求項 31】

場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも 90 重量 % の粒子を有する請求項 1 - 26 の何れか一項の方法で製造される粒状架橋ポリマー又はその塩の集団。

【請求項 32】

塩化物イオンの含有量が 0.1 % より低い請求項 1 - 26 の何れか一項の方法で製造される架橋ポリマー。

10

20

30

40

50

【請求項 33】

16 から 18 meq / g の間からなるリン酸結合能を持つ請求項 1 - 26 の何れか一項の方法で製造される架橋ポリマー。

【請求項 34】

患者からリン酸を除去するための請求項 1 - 26 の何れか一項に記載の方法で製造される架橋ポリマー又はその塩。

【請求項 35】

患者からのリン酸を除去し、及び / 又は代謝性アシドーシスを治療するための請求項 1 - 26 の方法で製造される架橋ポリマーの炭酸塩。

【請求項 36】

患者からのリン酸を除去し、及び / 又は代謝性アシドーシスを治療するための医薬の製造における請求項 1 - 26 の何れか一項の方法で製造される架橋ポリマー又はその塩の使用。

10

【請求項 37】

コレセベラムの合成における中間体としての、請求項 1 - 26 の何れか一項の方法に従って製造した架橋ポリマー又はその塩の使用。

【請求項 38】

患者から胆汁酸塩を除去するための医薬の製造のための中間体としての、請求項 1 - 26 の何れか一項に記載の方法によって製造された架橋ポリマー又はその塩の使用。

【請求項 39】

場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも 90 重量 % の粒子を有する請求項 1 - 26 の何れか一項に記載の方法によって製造された架橋ポリマー又はその塩を含有する薬学的製剤。

20

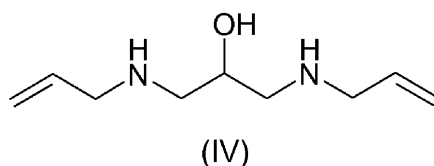
【請求項 40】

架橋ポリマーがセベラマーである請求項 39 に記載の薬学的製剤。

【請求項 41】

式 (IV)

30



の化合物、又はその水和物、溶媒和物、塩。

【請求項 42】

上記塩が請求項 2 から 3 に定義された通りである請求項 41 に記載の化合物。

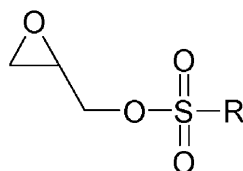
【請求項 43】

コモノマー及び / 又は架橋剤としての、請求項 41 に記載の化合物の使用。

40

【請求項 44】

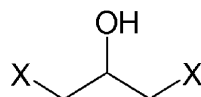
請求項 41 に記載の化合物の調製方法であって、
式 (V)



(V)

(上式中、Rは、メチル、p - トリル、ナフチルである)
の化合物又は式 (V I)

10



(VI)

(上式中、Xは塩素、臭素、ヨウ素である)

の化合物を、少なくとも適切な溶媒中で、適切な温度で、アリルアミンと反応させることを含む方法。

20

【請求項 45】

Rがp - トリルである請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

溶媒が炭化水素；アルコール；塩素化炭化水素；エステル；エーテル；ケトン；ニトリル；アミド；スルホキシド；水又はその混合物である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 47】

溶媒がテトラヒドロフラン又は水とテトラヒドロフランの混合物である請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

式 (V) の化合物 / アリルアミンの比が約 1 : 2 から約 1 : 3 重量 / 重量である請求項 44 に記載の方法。

30

【請求項 49】

適切な温度が、好ましくは約 55 から約 65 の範囲からなる、反応を完了させるための温度である請求項 44 に記載の方法。

【請求項 50】

適切な溶媒と適切な酸を添加することによって式 (I V) の化合物の塩を反応混合物から回収する工程を更に含む請求項 44 に記載の方法。

【請求項 51】

溶媒がアルコール、好ましくは低級アルコール、例えばイソプロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、tert - ブタノール、より好ましくはイソプロパノールである請求項 50 に記載の方法。

40

【請求項 52】

上記酸が無機又は有機酸、例えばハロゲン化水素酸、リン酸、亜リン酸、炭酸塩、重炭酸、硫酸、重硫酸、硝酸、過硫酸、亜硫酸、硫化水素酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸である請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

酸が塩酸である請求項 52 に記載の方法。

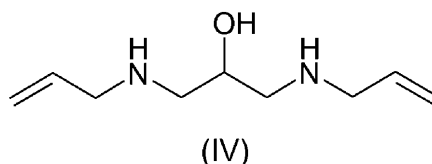
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、式（ⅠⅤ）の新規架橋剤を使用して、架橋ポリ（アリルアミン）ポリマー又はその塩を調製するための新規な一工程法に関する。



本発明はまた式（ⅠⅤ）の化合物並びにそれを得るための方法に関する。

本発明の架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーは制御された粒径を示し、基質結合ポリマーとして医薬に有用である。

10

【背景技術】

【0002】

近年、ポリマー担体への生理学的に活性な分子、例えば薬学的分子、酵素分子等の固定が広範に研究されている。

架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーは、基質結合ポリマーとして多くの治療的用途が見出されている：

a) 高リン血症では、リン酸結合ポリマーが経口投与により胃腸管からホスフェートを除去するために提供される；

b) 高コレステロール症では、胆汁酸結合ポリマーが患者から胆汁酸塩を除去し、それによって患者のコレステロールレベルを減少させるための効果的な治療として使用される。胆汁酸塩に対する唯一の生物学的前駆体がコレステロールであるので、胆汁酸塩を生産するためのコレステロールの代謝には、患者におけるコレステロールの同時の減少が伴う。

20

【0003】

高リン血症は、血液透析患者の主要な合併症の一つであり、心血管石灰化及び二次性副甲状腺機能高進症の発症において重要な役割を果たしている。高リン血症は、特に長期間にわたって存在している場合は、関節、肺、及び眼における異常な石灰化にしばしば現れるカルシウム及びリン代謝の深刻な異常を引き起こす。血清リン酸を減少させる治療的努力は、透析、食事のリン酸の減少、及び胃腸管吸収を減少させるための不溶性リン吸着薬の経口投与を含む。透析及び減少させた食事のリン酸では通常、高リン血症を十分に逆転させるには不十分であるので、これらの患者の治療にはリン吸着薬の使用が日常的に必要とされる。リン吸着薬は、カルシウム又はアルミニウム塩、又はイオン交換樹脂として作用する有機ポリマーを含む。

30

【0004】

カルシウム塩は、腸管リン酸に結合させ吸収を防止するために広く使用されている。異なったタイプのカルシウム塩がリン吸着に利用されている。これらの治療剤全ての主要な問題は、深刻な副作用、例えば不整脈、腎不全、及び皮膚及び内臓石灰化を引き起こす高カルシウム血症である。血清中のカルシウム量の頻繁のモニタリングが、カルシウムベースのリン吸着薬での治療中に必要とされる。

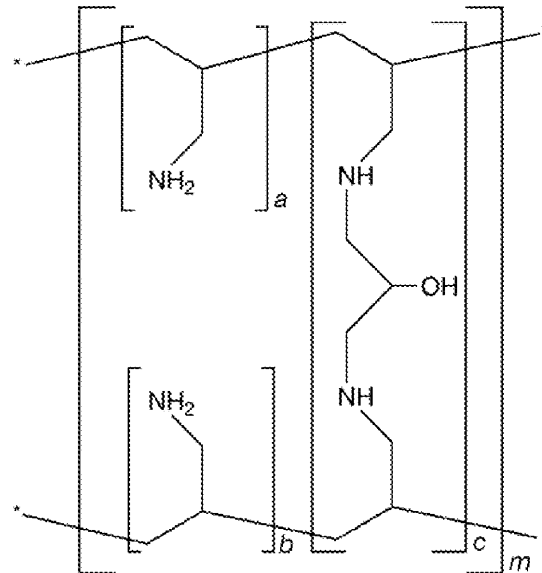
40

アルミニウムベースのリン吸着薬がまた高リン血症を治療するために使用されているが、アルミニウムゲルの長い期間の使用はアルミニウムの蓄積と、しばしば脳障害、骨軟化症、及び筋疾患のような症状を伴うアルミニウム毒性を生じる。

【0005】

最も広く使用されているリン吸着薬として、セベラマー塩酸塩はイオン交換樹脂として作用する有機ポリマーであり、低毒性及び結合効果の最善の特徴を示している。

セベラマー塩酸塩は式（ⅠⅠⅠ）



(III)

10

の化合物、エピクロロヒドリンで架橋したポリ（アリルアミン）であり、EP 7 1 6 6 0 6 B 1 に開示され、商品名 Renage 1（登録商標）で市販されている。セベラマー塩酸塩はポリカチオンポリマーであり、胃腸管中にリンと結合して排泄物中でのリン排出を容易にし、それによって腸管からのリン吸収を阻害して、血漿中リン濃度を低下させる。

20

【0006】

高リン血症及び代謝性アシドーシスは、不十分な腎機能に関連する疾患をしばしば伴う。高リン血症に対する現在の治療は代謝性アシドーシスの問題に取り組んでおらず；その結果は深刻でありうる。ヒトの体は糖、脂肪、タンパク質及び乳酸（嫌氣的代謝下で生産される）の代謝から H^+ イオンを絶えず獲得している。一定の pH を維持するために、体は H^+ イオンを排出しなければならない。 H^+ イオンの排出減少は、腎臓病又は腎不全を被っている患者で生じ、これが代謝性アシドーシスを生じ、よって過剰の H^+ イオンのやめに低血液 pH を生じる。代謝性アシドーシスを治療するには、セベラマー炭酸塩が良好な代替物である。セベラマー炭酸塩は、エピクロロヒドリンで架橋したポリ（アリルアミン）ポリマーであり、EP 7 1 6 6 0 6 B 1 に開示され、商品名 Renvela（登録商標）で市販されている。

30

【0007】

特許出願 WO 2 0 0 7 0 3 5 3 1 3 は薬学的に許容可能なアニオン性安定剤と架橋ポリ（アリルアミン）ポリマー又はその薬学的に許容可能な塩、例えばセベラマー炭酸塩を、アニオン性安定剤と混合し含有する粉末製剤を開示している。該粉末製剤は、300 mm を越える粒径を有する 5 wt % 未満の粒子と 10 mm 未満の粒径を有する 5 wt % 未満の粒子を含む。

40

【0008】

小腸からの胆汁酸の再吸収は血流中にリポタンパク質コレステロールを保存している。逆に、血中コレステロールレベルは胆汁酸の再吸収を低減させることによって低減させることができる。再吸収される胆汁酸の量を低減させ、よって血清コレステロールを減少させる一方法は、胆汁酸を抑制しそれ自身は吸収され得ない化合物の経口投与である。抑制された胆汁酸は結果的に細菌の作用によって分解するか又は排出される。胆汁酸の抑制のために示唆されている化合物は様々なイオン交換ポリマーを含む。一つのそのようなポリマーは、EP 7 6 4 . 1 7 4 B 1 に開示され、商品名 Welchol（登録商標）で市販されている、コレセベラム塩酸塩、つまりエピクロロヒドリンで架橋され、1 - プロモデカン及び（6 - プロモヘキシル） - トリメチルアンモニウムブロミドでアルキル化された

50

ポリ（アリルアミン）塩酸塩である。コレセベラム塩酸塩は、小腸内に胆汁酸に結合し、その再吸収を妨害する非吸収、脂質低下ポリマーである。

【0009】

上述のように、リン吸着ポリマー、例えばセベラマー塩酸塩、セベラマー炭酸塩、及び胆汁酸結合ポリマー、例えばコレセベラム塩酸塩は、反復単位としてのアリルアミン、「ポリ（アリルアミン）ポリマー」又はその塩によって特徴付けられる架橋ポリマーである。架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーを調製するために幾つかの方法が使用されている。

架橋ポリ（アリルアミン）ポリマー、例えばセベラマー塩酸塩を得るためにEP716,606B1に開示された方法は、

a) アリルアミンからポリ（アリルアミン）塩酸塩を調製し；

b) NaOHで中和させ、アルキル化反応によってエピクロロヒドリンでポリ（アリルアミン）を架橋させる

ことからなる二工程方法を含む。

【0010】

米国特許6362266は、界面活性剤で処理された洗浄架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーの水溶液から減少した粘着性を有する架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーを製造する方法を開示している。

米国特許4605701は、逆相エマルション中でのモノアリルアミンホモポリマーとの架橋剤の重合後反応を通してモノアリルアミンの小球状架橋ポリマーを製造する方法を開示している。

【0011】

これらの方法は全て非経済的な二工程方法を含み、通常、得られるポリ（アリルアミン）ポリマーはゲル様物質である。

ゲル様物質が得られる場合、機械的又は化学的プロセス（例えば、粉碎、スラリー化、凍結乾燥）が固体状態にゲル様物質を転換するために更に必要となる。

先行技術において選択される架橋剤は、有害で発癌物質である疑いのあるエピクロロヒドリンである。更に、エピクロロヒドリン又は任意の他の適切な二官能性架橋分子でのポリ（アリルアミン）の架橋は組成均一性に劣る最終架橋ポリマーを生じる。これは、二官能性架橋分子が、アリルアミンの重合に対して選択される溶媒である水性溶媒に可溶性ではないならば、また上記分子の二つの官能基が異なった反応性を有しているならば、特に

【0012】

従って、架橋ポリ（アリルアミン）ポリマーの新規な調製方法、つまりバッチ、半連続又は更により好ましくは連続反応器でのフリーラジカル重合からなる単一工程により様々な超分岐ポリマーの製造に適用可能な方法が非常に望まれている。

本発明の目的は、上述の不具合を避ける架橋ポリ（アリルアミン）ポリマー又はその塩を調製するための新規で、効果的で、経済的かつ商業的に有用な一工程方法を提供することである。

【発明の概要】

【0013】

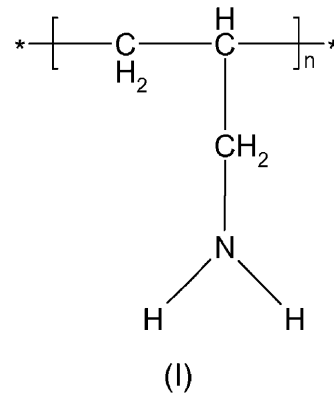
本発明は、式（I）

10

20

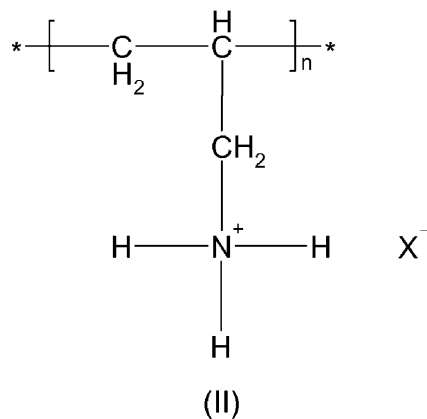
30

40



10

及び / 又は式 (I I)



20

(ここで、 n は整数であり、 X^- は無機又は有機の薬学的に許容可能なアニオン、例えばハライド、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸、硫酸、重硫酸、水酸化物、硝酸、過硫酸、亜硫酸、硫化物、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸アニオンである)の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための新規な一工程方法に関する。

30

【0014】

一実施態様では、本発明は、少なくとも適切な溶媒中で式 (I V) の架橋剤又はその塩及び適切なラジカル開始剤と、酸の存在下でアリルアミンを反応させることによって、上述の式 (I) 及び / 又は式 (I I) の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための方法を提供する。

他の実施態様では、本発明は、適切な溶媒混合物中で式 (I V) の架橋剤又はその塩、適切なラジカル開始剤及び適切な界面活性剤と、酸の存在下でアリルアミンを反応させることによって、上述の式 (I) 及び / 又は式 (I I) の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための方法を提供する。

40

【0015】

本発明の方法は、重合及び精製工程中に攪拌に必要とされる低エネルギーを用いて、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマー又はその塩を合成することを可能にする。ついで、最終産物の改善された化学均一性、未反応モノマーのより簡単でより効率的な除去が達成される。

更なる実施態様では、本発明は、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーの炭酸塩の調製方法を提供する。

他の実施態様では、本発明は本発明に係る方法によって製造された架橋ポリマー又はそ

50

の塩を提供する。

他の実施態様では、本発明は、本発明に係る方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩を提供し、ここで所望量の塩は、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーを塩基、例えば NaOH 、 Na_2CO_3 、 NaHCO_3 、 KOH 、 K_2CO_3 、 KHCO_3 で処理することによって得ることができる。

他の実施態様では、本発明は、本発明に係る方法によって製造される架橋ポリマーの炭酸塩を提供する。

【0016】

本発明で開示された方法は、定まった寸法の粒径分布を持つ直鎖状の固体架橋ポリマー又はその塩を提供する。

他の実施態様では、本発明は、場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも90重量%の粒子を有する本発明の方法で得られる粒状架橋ポリマー又はその塩の集団を提供する。

他の実施態様では、本発明は、塩化物イオンの含有量が0.1%より低く、16から18 meq/gの間からなるリン酸結合能を持つ本発明の方法によって得られる架橋ポリマーの粒状炭酸塩の集団を提供する。

【0017】

他の実施態様では、本発明は、患者からリン酸を除去するため及び/又は代謝性アシドーシスの治療のための医薬の製造における本発明に係る方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩の使用を提供する。

他の実施態様では、本発明は、リン酸を除去するため及び/又は代謝性アシドーシスの治療のための医薬の製造における本発明に係る方法によって製造される架橋ポリマーの炭酸塩の使用を提供する。

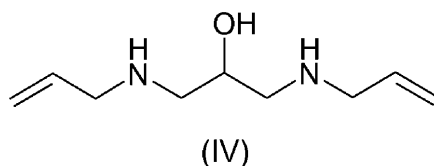
他の実施態様では、本発明は、コレセバラムの合成における中間体としての、本発明に係る方法によって生産される架橋ポリマー又はその塩の使用を提供する。

他の実施態様では、本発明は、患者から胆汁酸塩を除去するための医薬の製造における中間体としての本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩の使用を提供する。

他の実施態様では、本発明は、場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも90重量%の粒子を有する本発明の方法で得られる架橋ポリマー又はその塩を含有する薬学的製剤を提供する。

【0018】

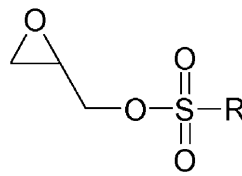
この発明はまたモノマー及び/又は架橋剤として有用な式(IV)



の新規化合物、又はその水和物、溶媒和物、又は塩にも関し、ここで、塩は無機又は有機塩、又はその組合せ、例えばハロゲン化物、リン酸塩、亜リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、水酸化物、硝酸塩、過硫酸塩、亜硫酸塩、硫化物、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、タウロコール酸塩、グリココール酸塩、コール酸塩である。

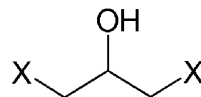
他の実施態様では、本発明は、式(IV)の化合物、又はその水和物、溶媒和物、又は塩を調製する方法であって、

少なくとも一の適切な溶媒中で適切な温度で、アリルアミンと、式 (V)



(V)

(ここで、Rはメチル、p - トリル、ナフチルである) の化合物を反応させるか、又は式 (VI)



(VI)

(ここで、Xは塩素、臭素、ヨウ素である) の化合物を反応させることを含む往訪を提供する。

【発明を実施するための形態】

20

【0019】

本出願の明細書で使用される全ての用語は、別段の記載がない限り、当該分野で知られているその通常の意味に理解されなければならない。本出願において使用される所定の用語の他のより特定の定義を以下に記載し、他の明示的に記載された定義がより広い定義を提供しない限り、明細書及び特許請求の範囲にわたって統一して適用されるものである。

「重合」なる用語は、単独重合ばかりでなく共重合も含む意味で使用され、また「ポリマー」なる用語が単独重合体ばかりでなく共重合体も含む意味で使用される。

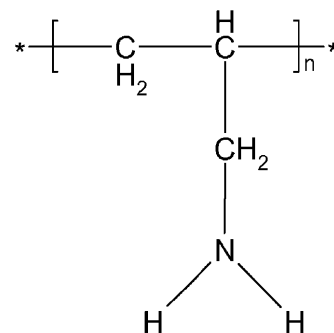
【0020】

「反復単位」なる用語はモノマーの単一分子から誘導されるポリマー鎖の一部を意味する。

「架橋又は架橋した」なる用語はポリマー鎖間の相互連結を意味する。

「架橋剤」なる用語は、架橋、分岐又はその組合せが生じるように誘導する薬剤を意味する。

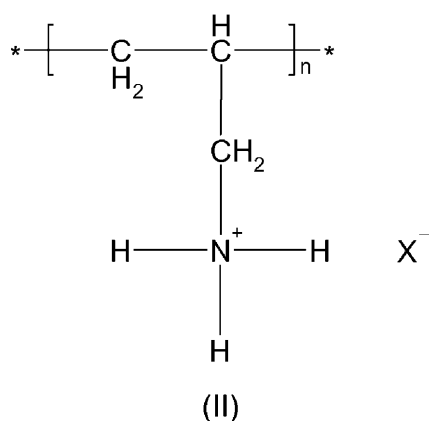
「ポリ(アリルアミン)」なる用語は、式 (I)



(I)

40

及び / 又は式 (II)



10

(ここで、 n は整数であり、 X^- は無機又は有機の薬学的に許容可能なアニオン、例えばハライド、リン酸、亜リン酸、炭酸、重炭酸、硫酸、重硫酸、水酸化物、硝酸、過硫酸、亜硫酸、硫化物、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸アニオンである)の反復単位を含むポリマーの一部を意味する。

20

【0021】

「無機又は有機過酸化物」なる用語は、過酸化水素、過硫酸カリウム又はアンモニウム等、及び芳香族又は脂肪族過酸化物、例えばジクミル-、ジベンジル-、ジ-tert-ブチル-アセチルアセトン、メチルエチルケトン過酸化物等をそれぞれ意味する。

「アゾ化合物」なる用語は、アザ基を含む有機分子、例えばアゾビスイソブチロニトリル、2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)二塩酸塩、2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン二塩酸塩、2,2'-アゾビス[2-(5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)プロパン二塩酸塩等を意味する。

「ハライド」なる用語は、臭化物、塩化物、フッ化物及びヨウ化物アニオン、好ましくは臭化物、塩化物を意味する。

「低級アルコール」なる用語は、一つのヒドロキシ基と共に1から4の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルキル残基、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノール等を意味する。

30

【0022】

「水和物」なる用語は、開示された又は請求項記載の化合物と化学量論的又は非化学量論的量的の水を含む溶媒和物を意味する。

「溶媒和物」なる用語は、開示された又は請求項記載の化合物と化学量論的又は非化学量論的量的の一又は複数の溶媒分子(例えば EtOH)含む分子複合体を意味する。

「エマルション」及び「エマルション重合(乳化重合)」なる用語を以下で使用するが、それらは包括的で、懸濁及び懸濁重合、又はマイクロエマルション及びマイクロエマルション重合のような他の可能な実施態様をも意味する。

40

「エマルション」なる用語は、油相が連続した水相中に微細に分散した非混和性の二相の混合物を意味する。

「エマルション重合」なる用語は、連続した水相中の分散した油相として脂質可溶性ポリマーが製造できる方法を意味する。形成されるポリマーは分散した油滴として残る。

【0023】

「逆相エマルション」、「逆相懸濁液」及び「逆相マイクロエマルション」なる用語は、油相が連続した水相中に微細に分散した通常のエマルションとは異なり、連続相が油(水非混和性媒質)であり、分散相が水溶液であるエマルション(それぞれ懸濁液、マイクロエマルション)を意味する。

50

「逆相エマルション重合」なる用語は、連続した水非混和性有機相中の分散した水相として水溶性ポリマーが製造できる方法の意味する。

「界面活性剤」なる用語は、液体の表面張力を変化させ、二液間の界面張力を低下させ、エマルションの動力学的安定性を増加させる湿潤剤を意味する。

「架橋」なる用語は、ポリマー鎖間の連結を意味する。

「架橋剤」なる用語は、架橋、分岐化又はその組合せが生じることを誘導する薬剤を意味する。

【0024】

ここでの「賦形剤」なる用語は、それ自体が治療剤ではなく、患者への治療剤のデリバリーのための又はその取り扱い又は保存特性を改善し、又は錠剤、カプセル、丸薬、粉剤、顆粒、ペレット、トローチ、パステュー(pastille)、エリキシル、シロップ、溶液、懸濁液、乳剤、ドロップ、ローション、スプレー、チンキ、クリーム、軟膏(ointment)、ゲル、軟膏(unguent)、座薬及び経皮デバイスで、経口、経腸、非経口又は局所投与のもの等の個別品への組成物の投薬単位の形成を可能にし又は容易にするために薬学的組成物に添加される担体又はビヒクルとして使用される任意の物質を意味する。

【0025】

「単位投薬形態」なる用語は、ヒトの患者及び他の哺乳動物のための単位投薬形態として適した物理的に個別の単位を意味し、各単位は、適切な薬学的賦形剤と共同して所望の治療効果を奏するように計算された所定量の活性物質を含む。

ここで使用される場合、粒径は、当業者によく知られた一般的な粒径測定技術、例えば篩い分析及びMalvern粒度分布実験によって測定される数平均粒径を意味する。

「約」なる用語は、典型的に測定で起こりうる実験上の誤差の範囲を包含する。

【0026】

本発明は、上で定義された式(I)、及び/又は式(II)の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための新規方法を提供する。本発明の方法は、特に大規模な調製に特に適した一工程方法である。それは、均一(溶液)重合(方法A)又は逆相エマルション重合、逆相懸濁、又は逆相マイクロエマルション重合(方法B)によって実施することができ、そこで、少なくとも一の界面活性剤が必要とされる。

一実施態様では、本発明は、上で定義された式(I)及び/又は式(II)の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための方法であって、少なくとも一の適切な溶媒中で、上で定義された新規な式(IV)の架橋剤、又はその塩と、適切なラジカル開始剤と、酸の存在下で商業的に利用できるアリルアミンを反応させることを含む方法を提供する(方法A)。

【0027】

本発明の方法では、式(IV)の化合物の好ましい塩は二塩酸塩である。

式(IV)の架橋剤/アリルアミン比は、約5重量%から約50重量%、好ましくは約10重量%から約30重量%である。

酸は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、亜リン酸等である。好ましくは、酸は塩酸である。好ましくは、酸/アリルアミン比は少なくとも1:1モル/モルである。

【0028】

当業者に知られている任意のラジカル開始剤又はラジカル開始剤の組合せが本発明の方法に対して適している。アゾ化合物、無機又は有機過酸化物、又は熱的に又は酸化還元反応の何れかによって活性化されうる他の系を使用することができる。好ましくは、ラジカル開始剤は、アゾ化合物、例えばアゾビスイソブチロニトリル、2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)二塩酸塩、2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]二塩酸塩、2,2'-アゾビス[2-(5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]二塩酸塩;より好ましくはアザ化合物は2,2'-アゾビス(2-アミジノプロパン)二塩酸塩及び/又は2,2'-アゾビス[2-(2-イミダゾリン-2-イル)プロパン]二塩酸塩;更により好ましくは、アザ化合物は2,2'-アゾビス[2

10

20

30

40

50

- (2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩である。

【 0 0 2 9 】

当業者に知られている任意の適切な溶媒を本発明の方法に対して使用することができる。

方法 A では、適切な溶媒は水又は有機溶媒及び / 又はその混合物である。適切な有機溶媒は、水と混和性の溶媒 (例えば低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール ; エーテル、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン ; ケトン、例えばアセトン ; 極性非プロトン性溶媒、例えばアセトニトリル、ピリジン等々) である。好ましくは、水又は水とアセトニトリルの混合物が適切な溶媒である。より好ましくは、重合は水とアセトニトリルの混合物中で実施される。

好ましくは、水とアセトニトリル中のアリルアミンと式 (I V) の化合物の溶液は、所望の比で調製され、ここで、アリルアミンの総濃度は約 2 0 から約 3 0 重量 % である。

【 0 0 3 0 】

好ましくは、水 / アセトニトリルの比は約 1 : 2 . 5 から約 1 : 3 . 5 体積 / 体積である。

好ましくは、水は水性の 3 7 % 塩酸として加えられる。

適切な温度は、好ましくは使用されるラジカル開始剤の 1 0 時間半減期分解温度と系の環流温度の間からなる。

水とアセトニトリルの混合物が使用される場合、顆粒粒子のような固体状態の架橋ポリ (アリルアミン) ポリマー又はその塩が得られた。固体が反応混合物から得られる場合、その単離、回収、精製、濾過、乾燥等は、ゲル状物質が得られる場合よりも容易である。ゲル状物質を固体状態に転換するために使用される機械的又は化学的プロセスは必要とされない。

完了作業は、母液から固体を分離するための既知の手順を一般に使用して、例えば加圧及び / 又は真空の補助の元での又は補助なしでの濾過、又は遠心分離、又はデカントによって実施することができる。

【 0 0 3 1 】

本発明の方法では、架橋ポリマー又はその塩は、350 μ m より小さく、好ましくは 300 μ m より小さく、より好ましくは 260 μ m より小さく、より好ましくは 200 μ m より小さいサイズを有する少なくとも 90 重量 % の粒子を有する個別の固体粒子の形態で得られた。例えば、異なる実験手順では、300、254、245、192 又は 191 μ m のサイズを有する少なくとも 90 重量 % の粒子を有する固体粒子が得られた。

薬剤粉末粒径は薬剤技術では重要な因子である。粒径分布が均一でない場合、粉末は異なった粒径に従って分離することがあり、不正確な投薬量又は一貫しない性能になりうる。均一な粒径分布は良好な流動性、溶解性、圧縮特性等を担保する。均一な粒径分布は、粉末が溶解されるならば均一な溶解速度、粉末が懸濁液で使用されるならば均一な沈降速度を担保し、粉末が貯蔵され又は輸送される場合の層形成を最小にする。

【 0 0 3 2 】

他の実施態様では、本発明は、上で定義された式 (I) 及び / 又は式 (I I) の反復単位を含む架橋ポリマー又はその塩を調製するための方法であって、油中水 (W / O) 型エマルジョンとしても知られている逆相エマルジョン (以下、逆相エマルジョンという) ; 又は逆相懸濁液又は逆相マイクロエマルジョンからなる不均一系において、少なくとも一の適切な溶媒中で、上で定義された新規な式 (I V) の架橋剤、又はその塩と、適切なラジカル開始剤と、少なくとも一の適切な界面活性剤と、酸の存在下で商業的に利用できるアリルアミンを反応させることを含む方法を提供する (方法 B) 。

重合前に、適切な界面活性剤又は界面活性剤混合物と共に適切な有機溶媒中でアリルアミンの水溶液が乳化させられる。得られる逆相エマルジョンは界面活性剤又は界面活性剤混合物の適切な選択によって安定化され変性されうる。

【 0 0 3 3 】

当業者に知られている任意の界面活性剤を本発明の方法に対して使用することができる

。適切な界面活性剤には、限定するものではないが、非イオン性不飽和又は飽和脂肪酸エステル誘導体、例えば界面活性剤の市販のSpanファミリーによって例証されるソルビタンの脂肪酸モノ又はポリエステル、又は界面活性剤の市販のTweenファミリーによって例証されるポリエトキシ化ソルビタンの脂肪酸モノ又はポリエステル、又はグリセロールの脂肪酸モノ又はポリエステル；界面活性剤の市販のBrijファミリーによって例証される脂肪アルコールの非イオン性ポリエトキシ化エーテル誘導体、又は界面活性剤の市販のTritonファミリーによって例証されるアルキルフェノールのポリエトキシ化エーテル誘導体；カチオン性界面活性剤、例えば長鎖炭化水素ポリアルキルアンモニウム塩；又はそれらの混合物が含まれる。好ましくは、界面活性剤は非イオン性脂肪酸エステル誘導体、例えばSpan 85、Span 65、Span 60、Tween 60等、及び/又は脂肪アルコールのポリエトキシ化エーテル例えばBrij - 58である。より好ましくは、界面活性剤はSpan 85及び/又はBrij - 58である。

10

20

30

40

50

【0034】

方法Bでは、適切な溶媒は、溶媒の混合物、好ましくはそれらがアリルアミンと反応性を示さず、その沸点が大気圧下で重合温度よりも高いとして、水と水性相と非混和性の有機溶媒の混合物である。水溶液の比重と余り異なる有機溶媒の比重が好ましい。適切な溶媒には、限定するものではないが、低粘度炭化水素、例えばヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、トルエン等；塩素化炭化水素、例えば四塩化炭素、トリクロロエチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロベンゼン等；又はそれらの混合物が含まれる。好ましい溶媒には、シクロヘキサン、トルエン及びクロロベンゼンが含まれる。より好ましい溶媒にはシクロヘキサン、クロロベンゼンが含まれる。

【0035】

逆相マイクロエマルジョン重合法の場合、当業者によく知られている適切な溶媒が、代替物として又は逆相マイクロエマルジョンを製造するための第三の溶媒として使用される。適切な溶媒は、アルコール、例えばメタノール又はエタノール等である。逆相マイクロエマルジョンは熱力学的に安定なコロイド系であり、一般的な逆相エマルジョン又は逆相懸濁液とは異なり、自然に生成されるか又はプロセスを速くするためにほんの僅か攪拌して生成される。

エマルジョンの全体の組成と乳化プロセス中に系に伝達されるエネルギーが有機媒質中に分散された水溶液の液滴の形態、平均粒径及びサイズ分布、並びにエマルジョンの安定性に影響を及ぼす。

【0036】

重合の転換率を増大させるために、フリーラジカル開始剤の逐次的又は半連続的添加を実施し、活性なフリーラジカルの定常状態濃度を長い重合時間を通して同じレベルに保つことができる。

好ましくは、アリルアミンの総濃度が約20から約80wt%、好ましくは50から70wt%である所望のモル比のアリルアミンと式(IV)の化合物の水溶液が、適切な有機溶媒で乳化される。有機非混和性相に対する水性相の相対量は、広い範囲で変化させることができ、好ましくは水性相は30から50vol%の間である。

本発明の方法で得られた架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーでは、塩基性基は塩化される。所望の量の塩を有する架橋ポリマーは、当業者によく知られているように、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーを適切な塩基で処理することによって得ることができる。適切な塩基は、例えばNaOH、Na₂CO₃、NaHCO₃、KOH、K₂CO₃、KHCO₃である。好ましくは、適切な塩基はNaOH又はNa₂CO₃である。

【0037】

更に一般的な方法によれば、式(I)及び/又は式(II)の化合物の塩は、当業者によく知られている適切なイオン相互転換技術を用いて、式(I)及び/又は式(II)の代替塩に転換することができる。

他の実施態様では、本発明は、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーの炭酸塩の調製方法であって、

- a) 30 から 40 の温度で水に炭酸ナトリウムを溶解させ；
 - b) その溶液に架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーを少しずつ加え；
 - c) b) で得られた混合物を攪拌し；
 - d) 固形物を濾過によって回収し、それを水に再溶解させ；
 - e) 架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーの炭酸塩を濾過し、洗浄し、乾燥させる
- ことを含む方法を提供する。

【0038】

炭酸ナトリウムは、約 30 から 40 の温度で水に溶解される。好ましくは、炭酸ナトリウム / 水の比は、約 50 から 85 重量 / 体積であり、好ましくは 62 . 5 重量 / 体積である。

10

架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーの塩酸塩はこの溶液に少しずつ加えられる。好ましくは、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマー / 炭酸ナトリウムの比は約 1 . 5 から 1 . 6 重量 / 重量である。工程 b) で得られた混合物は 1 時間攪拌された後、固形物が、濾過し、少なくとも 20 分間それを水に再懸濁させることによって回収される。最後に、架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーの炭酸塩は、母液から固体を分離するために当業者によく知られた方法、例えば加圧及び / 又は真空の補助の元での又は補助なしでの濾過、又は遠心分離、又はデカントによって回収することができる。回収された固形物は水で洗浄され、当業者によく知られた一般的な方法、例えば減圧下で、場合によっては減圧下で加熱することによって乾燥させられる。セベラマー塩酸塩が使用される場合、セベラマー炭酸塩が得られる。

20

【0039】

本発明の方法で得られるセベラマー炭酸塩の粒子は、低含有量の塩化物イオンを有しており、好ましくは塩化物イオンの含有量は 0 . 1 % より低く、制御された粒径を有する非吸湿性粉末の形態で得られる。得られる粒子の少なくとも 90 重量 % が、350 μm より小さく、好ましくは 300 μm より小さく、より好ましくは 260 μm より小さく、より好ましくは 200 μm より小さいサイズを有する。更に好ましくは、本発明の方法で得られる粒子の 10 重量 % は、20 . 8 μm より少ないサイズを有する。例えば、異なった実験手順では、少なくとも 90 重量 % の粒子が 258、246、197 又は 185 μm のサイズを有する固形粒子が得られた。

【0040】

30

本発明の方法で得られたセベラマー炭酸塩はまた約 16 から 18 meq / g の間からなるリン酸結合能を示す。

本発明の方法では、式 (IV) の新規化合物又はその塩とのアリルアミンモノマーの重合により、架橋剤としてエピクロロヒドリンを必要としないで先行技術から得られたものと同じ一般的化学構造を有する架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーが得られる。

【0041】

本発明の他の有利な態様は次のようにまとめることができる：

- a) 一工程方法であるので、採算性があり、効率的で、商業的に有用な経済的な方法である；
- b) 重合及び精製工程において攪拌に対して低エネルギーが使用される：最終製品の改善された化学的均質性、ポリマー粒子からの未反応モノマーの容易で効率的な除去がついで達成される；
- c) 乳化プロセス中において系に伝達されるエネルギーが有機媒質に分散された水溶液の形態、平均サイズ及びサイズ分布、並びにエマルジョンの安定性に影響を及ぼす；
- d) 決まった寸法の粒径分布を有する架橋ポリ(アリルアミン)ポリマーが得られる。

40

【0042】

本発明は、また、場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、350 μm より小さく、好ましくは 300 μm より小さく、より好ましくは 260 μm より小さく、より好ましくは 200 μm より小さいサイズを有する少なくとも 90 重量 % の粒子を有する本発明に従って製造されるセベラマー又はその塩、好ましくは炭酸塩を含有す

50

る薬学的製剤にも関する。

他の実施態様では、本発明は、場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも90重量%の粒子を有する本発明の方法で製造される粒状架橋ポリマー又はその塩の集団を提供する。

【0043】

他の実施態様では、本発明は、本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩を提供する。好ましくは、本発明は、本発明に従って得ることができるセベラマー又はその塩に関する。本発明は、また本発明によって得ることができる架橋ポリマーの炭酸塩にも関し、好ましくは本発明はセベラマー炭酸塩に関する。

他の実施態様では、本発明は、患者からリン酸を除去するための本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩を提供する。

他の実施態様では、本発明は、患者からリン酸を除去するための及び/又は患者から代謝性アシドーシスを治療するための本発明の方法によって製造される架橋ポリマーの炭酸塩を提供する。

【0044】

他の実施態様では、本発明は、患者からリン酸を除去するための及び/又は代謝性アシドーシスを治療するための医薬の製造における本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩、好ましくは炭酸塩の使用を提供する。

他の実施態様では、本発明は、場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも90重量%の粒子を有する本発明の方法で製造される架橋ポリマー又はその塩、好ましくは炭酸塩を含有する薬学的製剤を提供する。

【0045】

本発明は、また場合によっては少なくとも一の薬学的に許容可能な賦形剤と共に、 $350\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、好ましくは $300\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $260\text{ }\mu\text{m}$ より小さく、より好ましくは $200\text{ }\mu\text{m}$ より小さいサイズを有する少なくとも90重量%の粒子を有する本発明の方法で製造されるセベラマー又はその塩、好ましくは炭酸塩を含有する薬学的製剤を提供する。使用分野、投与される投薬量及び投薬の適切な形態は、例えば米国特許第5496545号；米国特許第6083495号、米国特許第6509013号；米国特許第6733780号；米国特許第6858203号；米国特許第7014846号；米国特許出願公開第2006/171916号；欧州特許第1379258B1号から知られ、記載されている。

【0046】

適切な薬学的に許容可能な賦形剤は当業者によく知られている。賦形剤には、限定ではなく例示すると、希釈剤、フィラー、凝集剤、崩壊阻害剤、吸収促進剤、バインダー、担体、懸濁/分散剤、皮膜形成剤/被覆剤、接着剤、抗付着剤、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤、保存料、吸着剤、界面活性剤、抗酸化剤、不快な味又は臭いをマスクし又は是正するために添加される物質、香味料、着色料、香料、芳香剤、甘味料及び組成物の外観を改善するために加えられた物質が含まれる。

【0047】

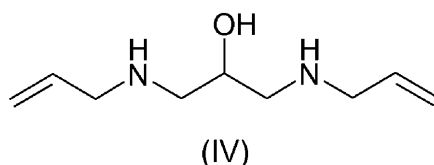
当業者であれば、薬学的組成物を処方するのに適した様々な賦形剤化合物のことを理解している。賦形剤の選択は、大部分において、投与の特定の様式、溶解性及び安定性に対する賦形剤の効果、及び投薬形態の性質のような因子に依存する。

また、本発明は、医薬に有用な基質結合ポリマー、例えばコレセバラムを調製するのに有用な中間体を調製するための方法を提供する。他の実施態様では、本発明は、コレセバラムの合成における中間体としての本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩の使用を提供する。

【 0 0 4 8 】

他の実施態様では、本発明は、患者から胆汁酸塩を除去するための医薬の製造のための中間体としての本発明の方法によって製造される架橋ポリマー又はその塩の使用を提供する。

他の実施態様では、本発明は、コノノマー及びノ又は架橋剤として有用である式 (I V)

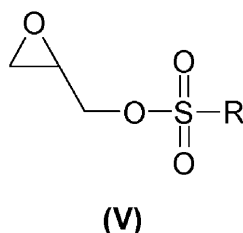


10

の化合物、又はその水和物、溶媒和物、塩を提供する。化合物 (I V) の塩は上述の通りである。式 (I V) の化合物の好ましい塩は、二塩酸塩である。

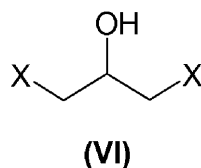
【 0 0 4 9 】

他の実施態様では、本発明は、式 (I V) の化合物、又はその水和物、溶媒和物、塩を調製する方法であって、式 (V)



20

(ここで、Rはメチル、p - トリル、ナフチルである) の化合物を、又は式 (V I)



30

(ここで、Xは塩素、臭素、ヨウ素である) の化合物を、少なくとも一つの適切な溶媒中で適切な温度でアリルアミンと反応させることを含む方法を提供する。

【 0 0 5 0 】

当業者に知られている任意の適切な溶媒を式 (I V) の化合物の調製に使用することができる。適切な溶媒には、限定しないが、炭化水素、例えばトルエン等；アルコール、例えばメタノール又はエタノール等；塩素化炭化水素、例えばジクロロメタン又はクロロホルム等；エステル、例えば酢酸エチル等；エーテル、例えばTHF又はジオキサン等；ケトン、例えばアセトン等；ニトリル、例えばアセトニトリル等；アミド、例えばN, N - ジメチルホルムアミド等；スルホキシド、例えばジメチルスルホキシド等；水、又はその混合物が含まれる。好ましい溶媒には、エーテル、好ましくはテトラヒドロフラン、又は水とテトラヒドロフランの混合物が含まれる。

40

【 0 0 5 1 】

式 (V) の化合物は、Sharpless K. B.等, J. Org. Chem., 1989, 54, 1295-1304に従って調製される。

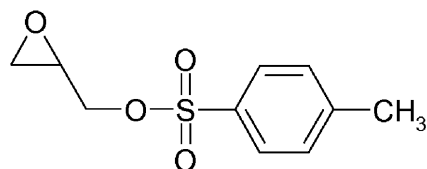
式 (V I) の化合物は市販化合物である。

式 (I V) の化合物を調製する方法は大規模調製に特に適している。

【 0 0 5 2 】

式 (V) の好ましい化合物は、トシル酸グリシジル (V a) (R = p - トリル) である

50



【 0 0 5 3 】

特定の実施態様では、テトラヒドロフラン中の式 (V a) のトシル酸グリシジルの溶液を、適切な温度で水とアリルアミンの混合物に加えた。適切な温度は反応が完了するための温度である。好ましい温度は、約 5 5 から約 6 5 である。好ましくは、式 (V a) のトシル酸グリシジル / アリルアミン比は約 1 : 2 から約 1 : 3 重量 / 重量である。得られた混合物を濃縮して残留物にする。式 (I V) の化合物の塩を回収するために、適切な溶媒と適切な酸を加えた。適切な溶媒はアルコール、好ましくは低級アルコールである。アルコール溶媒の例には、限定するものではないが、イソプロパノール、1 - ブタノール、2 - ブタノール、tert - ブタノールが含まれる；好ましくは、アルコール溶媒はイソプロパノールである。

10

【 0 0 5 4 】

適切な酸は無機又は有機酸、例えばハロゲン化水素酸、リン酸、亜リン酸、炭酸塩、重炭酸、硫酸、重硫酸、硝酸、過硫酸、亜硫酸、硫化水素酸、酢酸、アスコルビン酸、安息香酸、クエン酸、クエン酸二水素、クエン酸水素、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、タウロコール酸、グリココール酸、コール酸である。好ましい酸は 3 7 % の水性塩酸である。

20

式 (I V) の化合物を沈殿させるための好ましい温度は約 5 から 1 0 の範囲からなる。式 (I V) の化合物は、母液から固体を分離するための当業者によく知られた方法、例えば加圧及び / 又は真空の補助の元での又は補助なしでの濾過、又は遠心分離、又はデカントによって回収することができる。収集した固形物は少なくとも一つの適切な溶媒で洗浄し、当業者によく知られた一般的な方法によって乾燥させられる。

【 0 0 5 5 】

式 (I V) の化合物は更なる精製なしに次工程で 사용할 ことができる。

30

当業者であれば、濃度、温度及び時間を調節することによって式 (I V) の化合物の収率を最適化できるであろう。

更に一般的な方法によれば、式 (I V) の化合物の塩は、当業者によく知られている適切なイオン相互転換技術を用いて、式 (I V) の代替塩に転換することができる。式 (I V) の化合物の塩は、当業者によく知られているように、NaOH のような適切な塩基でそれら进行处理することによって対応の塩基に転換することができる。

【 0 0 5 6 】

本発明をその特定の実施態様によって説明したが、ある種の変形及び均等物は当業者には明らかであり、本発明の範囲に含まれる。

次において、本発明は、本発明の範囲を限定するものとみなされない幾つかの実施例によって例証する。

40

【 実施例 】

【 0 0 5 7 】

次の略語はそれぞれ以下の定義を意味する：

THF (テトラヒドロフラン)、TLC (薄層クロマトグラフィー)、双方とも W a k o Chemicals からの VA - 0 4 4 (2 , 2 ' - アゾビス [2 - (2 - イミダゾリン - 2 - イル) プロパン] 二塩酸塩) 及び V - 5 0 (2 , 2 ' - アゾビス (2 - アミジノプロパン) 二塩酸塩) 。

界面活性剤 B r i j - 5 8 は S i g m a - A l d r i c h によって供給される 2 0 のエチレンオキシド反復単位を持つオリゴオキシエチレンヘキサデシルエーテルである。

50

界面活性剤 Span - 85 は、Sigma - Aldrich によって供給されるトリオレイン酸ソルビタンである。

以下に記載の実施例で提供される TLC 及び NMR データは次のようにして得られる：

TLC は蛍光指示薬 254 nm、5 - 17 μ m、中程度孔径 60 を用いてシリカゲルで実施した。

^1H NMR スペクトルは溶媒として D_2O を用いて Jeol Eclipse 300 で実施した。化学シフトは TMS に対する ppm で報告する。

リン酸結合アッセイは、J. R. Mazzeo 等, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Assay, 19 (1999) 911-915 に従って実施した。この目的のために開発された該アッセイは、ポリマーを既知のリン酸濃度の溶液と混合し、ポリマー - リン酸付加物を濾過し、イオンクロマトグラフィーによって未結合リン酸濃度を定量することを含む。結合能は mEq / g として表される。

10

【0058】

実施例 1

1, 3 - ビス - アリルアミノ - 2 - プロパノール (IV)、二塩酸塩の調製

機械式攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗、及び上部に窒素ガス流入口を備えた凝縮器を備えた 1 L の四つ首フラスコに、アリルアミン (321 g、5.62 mol) と水 (46 mL) を加えた。得られた混合物を 57 に加熱し、激しい攪拌を維持しながら、THF (128 mL) 中のトシル化グリシジル (Va) (128 g、0.561 mol) を滴下して加えた。(Va) の添加が完了したところで、反応物を 62 で 45 分攪拌した。反応の進行及び / 又は完了を、(Va) の消失について TLC によってモニターした (溶離剤：n - ヘキサン / 酢酸エチル 7 : 3 体積 / 体積)。反応混合物を減圧下で濃縮して残留物とし、イソプロパノール (700 mL) を加え、溶液の pH を、水性塩酸 (37%、148 mL) の添加によって 1 - 1.5 に調整した。攪拌しながら、混合物を 5 まで冷却し、固形物を濾過し、イソプロパノール (100 mL) で三回洗浄した。生成物を 60 で減圧下で更に乾燥させ、化合物 (IV) (65.4 g) を白色固形物として得、これを更なる精製なしに次工程で使用した。

20

総収率：48%。

融点：323 - 325。

元素分析：C, 44.4% ; H, 8.36% ; N, 11.4% ; Cl, 27.7% ; O, 7.96%。

30

^1H NMR (D_2O) : 5.93 - 5.84 (m、2H)、5.53 - 5.47 (t、4H)、4.27 - 4.22 (m、1H)、3.71 - 3.69 (d、4H)、3.24 - 3.02 (m、4H)。

【0059】

実施例 2

セベラマー塩酸塩 (III) の調製

方法 A

機械式攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗、及び上部に窒素ガス流入口を備えた凝縮器を備えた 250 mL のジャケット付き反応容器に 37% 塩酸 (27.6 g、0.280 mol) を入れ、該溶液を 0 まで冷却した。アリルアミン (16 g、0.280 mol) を、攪拌し温度を 5 から 10 に維持しながら滴下して加えた。添加が完了した後、アセトニトリル (52.2 mL) 及び 1, 3 - ビス - アリルアミノ - 2 - プロパノール二塩酸塩 (IV) (8.3 g、0.034 mol) を加えた。溶液を 50 まで加熱し、アゾ開始剤 VA - 044 (1.15 g) を加えた。反応を 50 で 24 時間攪拌した。VA - 044 (1.15 g) を再び加え、更に 18 時間、加熱と攪拌を継続した。ついで固形物を濾過し、メタノール (150 mL) で洗浄し、減圧下で 40 で乾燥させて、13.6 mEq / g のリン酸結合能を有する顆粒状の淡黄色固形物 (27 g) を得た。

40

【0060】

実施例 3

50

セベラマー塩酸塩 (III) の調製

方法 A

機械式攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗、及び上部に窒素ガス流入口を備えた凝縮器を備えた 250 mL のジャケット付き反応容器に 37% 塩酸 (55.3 g、0.561 mol) を入れ、該溶液を 0 まで冷却した。アリルアミン (32 g、0.561 mol) を、攪拌し温度を 5 から 10 に維持しながら滴下して加えた。添加が完了した後、60 - 70 での減圧下での蒸留によって液体 (12 mL) を除去した。溶液を 50 まで冷却し、水 (2.5 mL) で懸濁した 1, 3 - ビス - アリルアミノ - 2 - プロパノール二塩酸塩 (IV) (16 g、0.067 mol) 及びアゾ開始剤 VA - 044 (1.15 g) を加えた。反応を 50 で 24 時間攪拌した。水 (2.5 mL) に懸濁した VA - 044 (1.15 g) を再び加え、更に 18 時間、加熱と攪拌を継続した。反応混合物をメタノール (1 L) に加え、固形物を濾過し、NaOH (3 g) と共に水に懸濁させた。固形物を再び濾過し、それをイソプロパノール (1 L) 中に懸濁させることによってすすいだ。混合物を 1 時間攪拌し、最後に固形物を濾過によって集めた。生成物を減圧下で 40 で乾燥させて、14.7 meq/g のリン酸結合能を有する顆粒状の淡黄色固形物 (26 g) を得た。

【0061】

実施例 4

セベラマー塩酸塩 (III) の調製

方法 B

磁気式攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗、及び上部に窒素ガス流入口を備えた凝縮器を備えた 50 mL フラスコに 37% 塩酸 (4.22 g、0.043 mol) を入れ、該溶液を 0 まで冷却した。アリルアミン (2.44 g、0.043 mol) を、攪拌し温度を 5 から 10 に維持しながら滴下して加えた。添加が完了した後、60 - 70 での減圧下での蒸留によって液体 (12 mL) を除去した。ついで、1, 3 - ビス - アリルアミノ - 2 - プロパノール二塩酸塩 (IV) (0.82 g、0.0034 mol)、界面活性剤 Br i j - 58 (0.064 g)、及びアゾ開始剤 VA - 044 及び V - 50 (1/1 の重量比で合計 0.12 g) を HPLC - 等級水 (3.5 mL) に溶解させた。別個のバッチで、界面活性剤 Span - 85 (0.312 g) をシクロヘキサン (4.8 mL) に溶解させた。得られた油相を水性相と混合し、Ultra Turrax (22000 rpm で 15 分) で均質化した後、重合反応器としての schlenk 管に投入した。次に、エマルジョンを、窒素を 20 分間パージして脱酸素処理した後、反応管に機械式攪拌機を取り付け、恒温油浴中に浸漬し、200 rpm で攪拌しながら温度を 44 まで上げることによって重合を開始させる。この温度で 24 時間攪拌した後、油浴を 56 に加熱し、重合を更に 24 時間継続した。エマルジョンの粘度は重合中に増加し、第二段階の開始後に有意な増大が生じ、重合混合物の迅速なゲル化が生じる。重合の終わりに、得られる半透明で見かけは均質でモノリシックゲル様物質を、大過剰の水を添加することによって容易に再分散させ、エマルジョン逆転と、光学顕微鏡での単純な観察によって球状の外観で 5 から 100 μ m の径の膨潤マイクロゲル粒子の乳状分散体の形成に至る。架橋ポリマーゲルは、大過剰のメタノール中での濃縮水性分散体からの凝集によって未反応モノマー及び開始剤及び他の不純物から精製された後、イソプロパノールで数回洗浄される。濾過によって集め、減圧下で 40 で乾燥させて、13.2 meq/g のリン酸結合能を有する白色粉末 (1.92 g) を得た。

【0062】

実施例 5

セベラマー炭酸塩の調製

機械式攪拌機、温度プローブ、滴下漏斗及び上部に窒素ガス流入口を備えた凝縮器を備えた 5 L 反応器に水 (4 L)、炭酸ナトリウム (250 g) を入れ、該溶液を 35 にした。セベラマー塩酸塩 (400 g) を、攪拌し温度を 30 - 35 に維持しながら 20 g ずつの量で 1 時間かけて少しずつ添加する。ついで、固形物を濾過し 30 - 35 で水 (

3 L) 中に懸濁させる。混合物を 20 分攪拌する。固形物を再び濾過し、クロライドイオンが消えるまで水で洗浄する。70 、減圧下で生成物を乾燥させて、17.2 - 17.6 meq / g のリン酸結合能を有するセベラマー炭酸塩 (290 g) を得た。

元素分析：

C , 49.3 % ; H , 9.5 % ; N , 13.7 % ; O , 27.5 % ; Cl , < 0.1 % 。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/059303

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/785 C08F226/02 C08F226/06 C07C215/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K C08F C07C		
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.
A	WO 95/05184 A (GELTEX PHARMA INC [US]) 23 February 1995 (1995-02-23) cited in the application claims	1
A	US 2002/028887 A1 (HIRANO YOSHIKI [JP] ET AL) 7 March 2002 (2002-03-07) paragraph [0145]; claim 1	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 14. November 2008		Date of mailing of the international search report 27/11/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer West, Nuki

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059303

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9505184	A	23-02-1995	AT 324900 T	15-06-2006
			AT 204756 T	15-09-2001
			AU 689797 B2	09-04-1998
			AU 7560794 A	14-03-1995
			CA 2169356 A1	23-02-1995
			DE 10299003 I1	08-05-2002
			DE 69428122 D1	04-10-2001
			DE 10299003 I2	13-07-2006
			DE 69428122 T2	18-04-2002
			DE 69434726 T2	18-01-2007
			DK 716606 T3	17-12-2001
			EP 0716606 A1	19-06-1996
			ES 2260154 T3	01-11-2006
			ES 2161780 T3	16-12-2001
			HK 1009243 A1	28-12-2001
			JP 9504782 T	13-05-1997
			JP 3113283 B2	27-11-2000
			JP 2001055336 A	27-02-2001
			LU 90884 A9	25-03-2002
			NL 300080 I1	02-04-2002
			NZ 271826 A	23-06-2000
			PT 1133989 T	31-08-2006
			PT 716606 T	28-02-2002
			US 5667775 A	16-09-1997
US 2002028887	A1	07-03-2002	CA 2350728 A1	16-12-2001
			CN 1330113 A	09-01-2002
			GB 2374072 A	09-10-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 3/06 (2006.01)		A 6 1 P 3/06	
A 6 1 K 31/785 (2006.01)		A 6 1 K 31/785	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 カステルヴェトロ, ヴァルテル
イタリア共和国 イ - 5 6 0 2 3 カーシナ, エッセ. ロレンツォ アッレ コルティ, ヴ
ィア サン ドナト 3 7 / アッカ

(72)発明者 マッラス, ジョヴァンニ
イタリア共和国 イ - 2 8 1 0 0 ノヴァーラ, 1 6 8, ヴィア 2 3 マーツォ

(72)発明者 ベッローミ, ソーニャ
イタリア共和国 イ - 2 8 1 0 0 ノヴァーラ, ヴィア モンテ エッセ. ガブリエレ 2 5

(72)発明者 カスタルディ, グラツィアーノ
イタリア共和国 イ - 2 8 0 7 2 ブリオーナ, ヴィア マルティーリ デッラ リベルタ 2
2 ア

(72)発明者 ヴェンティミリア, ジャンピエロ
イタリア共和国 イ - 7 2 0 2 1 フランカヴィツラ フォンターナ, ヴィア フォルレーオ
ブライダ 9 5

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA04 FA03 FA07 MA01 MA04 NA14 ZC21 ZC33
4J011 AA05 AB01 AC05 BB01 BB15 LA01 LA03 LA04 LA07 LB02
LB03 LB04 LB07
4J100 AN03P AN03Q AN05P AN05Q AN13Q AN13R BA02P BA03P BA03Q BA03R
BA58P CA03 CA04 DA24 EA05 FA03 FA17 FA21 FA28 FA30
GB01 GC07 GC25 JA53