

(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2010-525061

(P2010-525061A)

(43) 公表日 平成22年7月22日(2010.7.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/785 (2006.01)	A 6 1 K 31/785	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/14 (2006.01)	A 6 1 P 3/14	
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 81 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-506262 (P2010-506262)
 (86) (22) 出願日 平成20年4月25日 (2008. 4. 25)
 (85) 翻訳文提出日 平成21年12月9日 (2009. 12. 9)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/005308
 (87) 国際公開番号 W02008/133954
 (87) 国際公開日 平成20年11月6日 (2008. 11. 6)
 (31) 優先権主張番号 60/924, 043
 (32) 優先日 平成19年4月27日 (2007. 4. 27)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508328501
 ゲンズイメ コーポレーション
 アメリカ合衆国 02142 マサチュー
 セッツ州 ケンブリッジ ケンダルル ス
 トリート 500
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 プラデアブ ケー. ドナル
 アメリカ合衆国 01886 マサチュー
 セッツ州 ウエストフォールド デンプセイ
 ワイ 7

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アミドアミンデンドリマー組成物

(57) 【要約】

アミド化合物、アミド重合体、およびアミド化合物とアミド重合体を含む組成物は、動物の消化管内のリン含有化合物等の標的イオンを結合する為に用いることができる。場合によっては、前記アミド重合体は、一連の反復反応を経て形成され得るアミドアミンデンドリマーであり得る。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬剤組成物であって、

- a) (i) マルチアミンと、
 (ii) 二つ以上のアミン反応性基を含む多官能基化合物と、
 から生じるアミドアミンデンドリマーを含むアミドアミン重合体と、
 b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
 を含む薬剤組成物。

【請求項2】

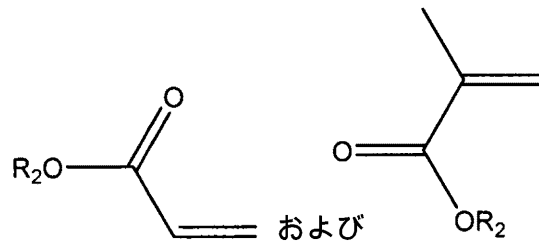
請求項1に記載の組成物であって、前記アミン反応性基がビニル基、カルボン酸基、およびエステル基、およびそれらの混合物から成る群から独立して選択される組成物。

10

【請求項3】

請求項1から2の何れかに記載の組成物であって、前記多官能基化合物が、

【化1】



20

から成る群から選択され、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

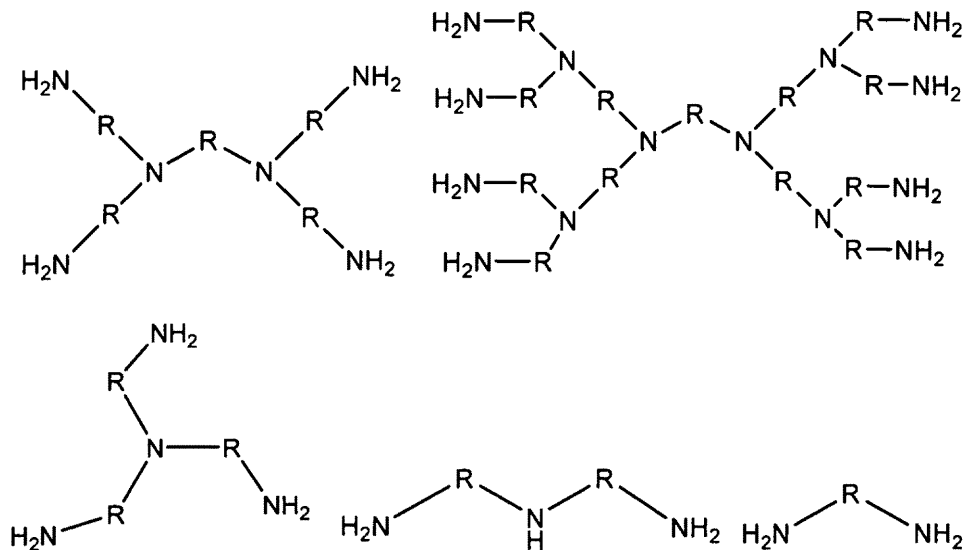
【請求項4】

請求項1から3の何れかに記載の組成物であって、前記デンドリマーが一連の交互反応を用いて形成される組成物。

【請求項5】

請求項1から4の何れかに記載の組成物であって、前記マルチアミンが、

【化2】



30

40

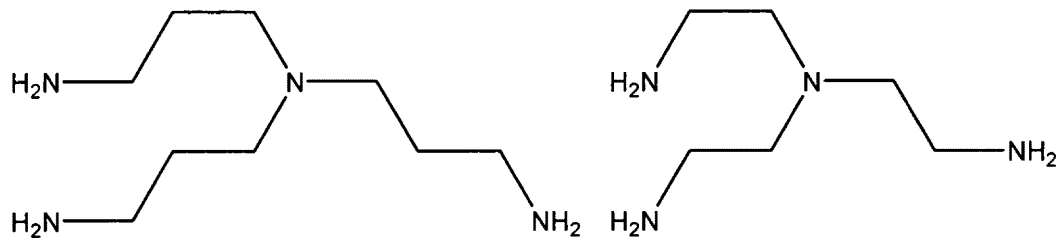
およびそれらの混合物から成る群から選択され、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項6】

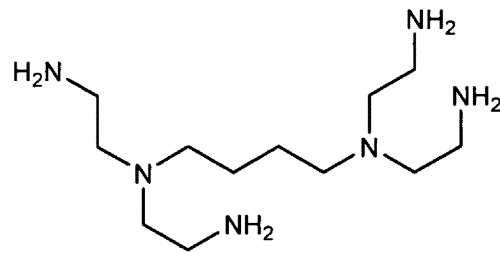
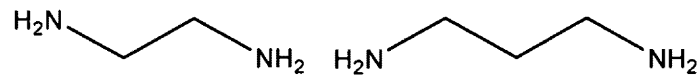
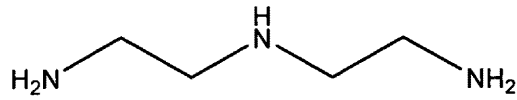
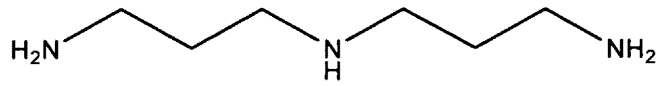
請求項5に記載の組成物であって、前記マルチアミンが、

50

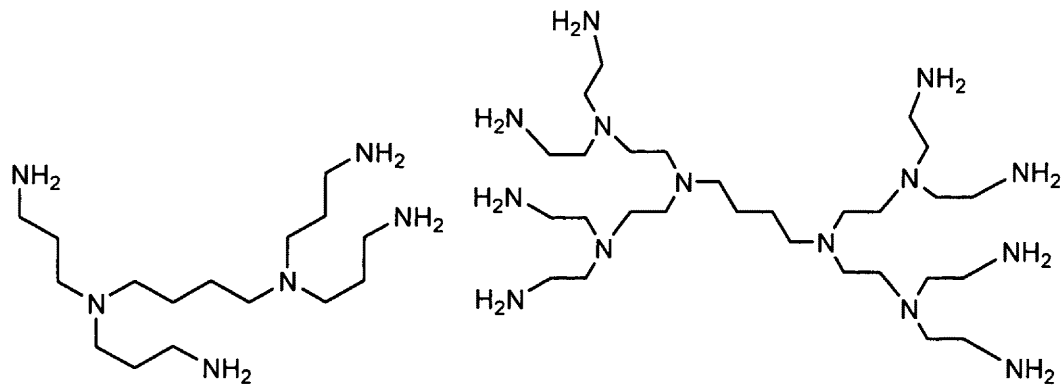
【化3】



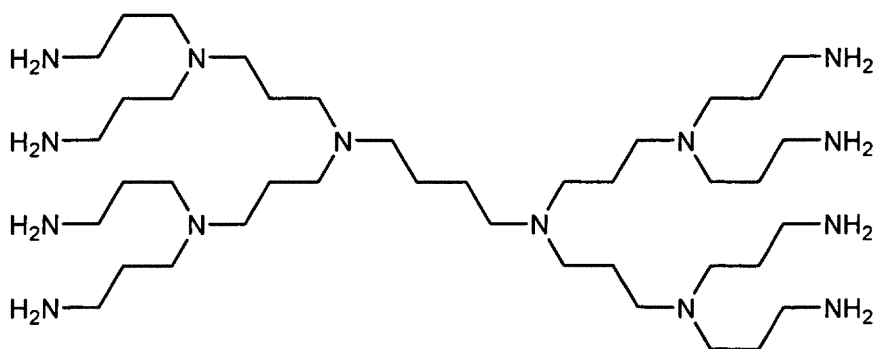
10



20



30



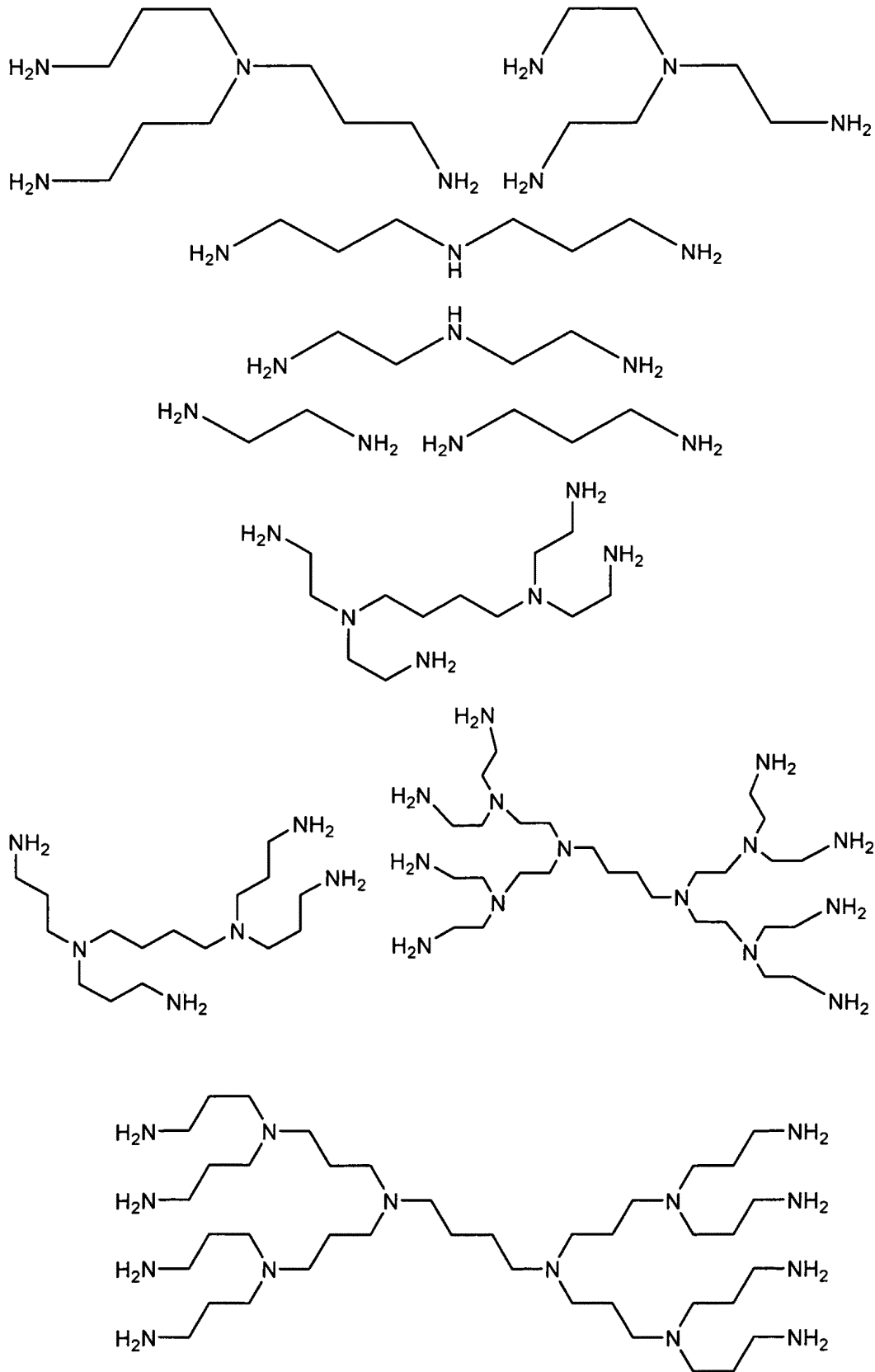
40

およびそれらの混合物から成る群から選択される組成物。

【請求項7】

請求項1から6の何れかに記載の組成物であって、前記マルチアミンが、

【化4】

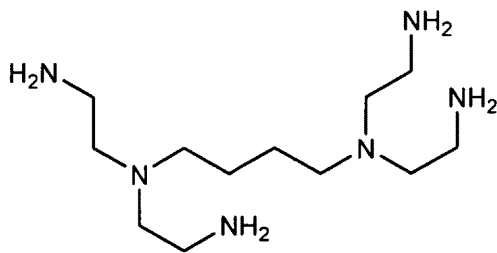
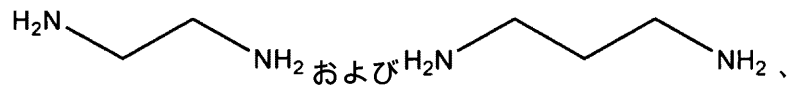
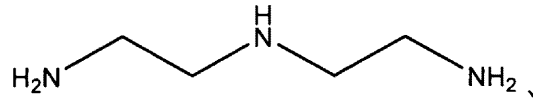
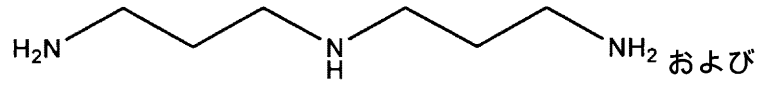
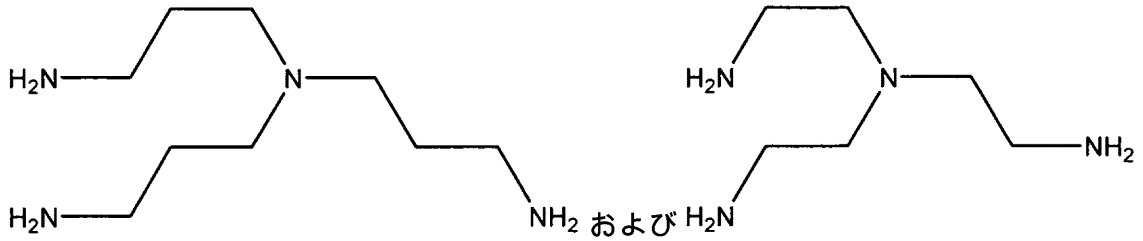


およびそれらの混合物から成る群から選択される一つより多くのマルチアミンの混合物を含む組成物。

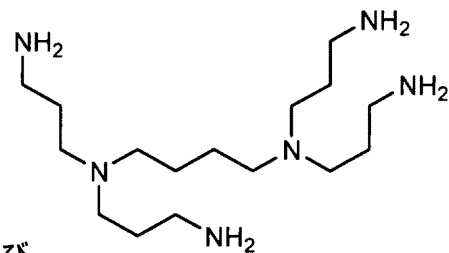
【請求項8】

請求項1から7の何れかに記載の組成物であって、前記マルチアミンが、以下の群、

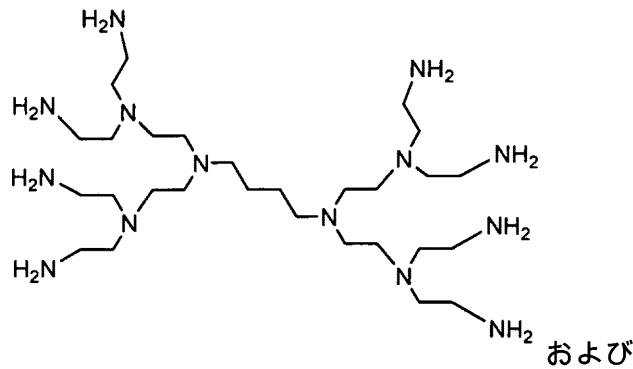
【化5】



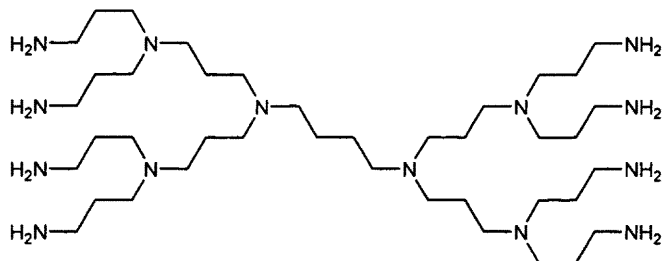
および



、および



および



10

20

30

40

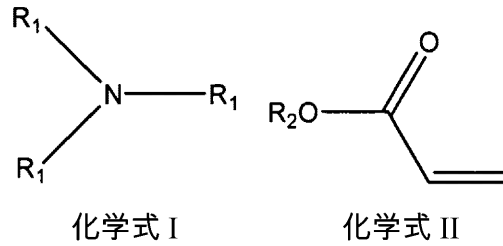
から選択される二つのマルチアミンの混合物を含む組成物。

【請求項9】

薬剤組成物であって、

a) 以下の化学式IおよびIIに一致する化合物から生じる少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーを含むアミドアミン重合体であって、

【化6】



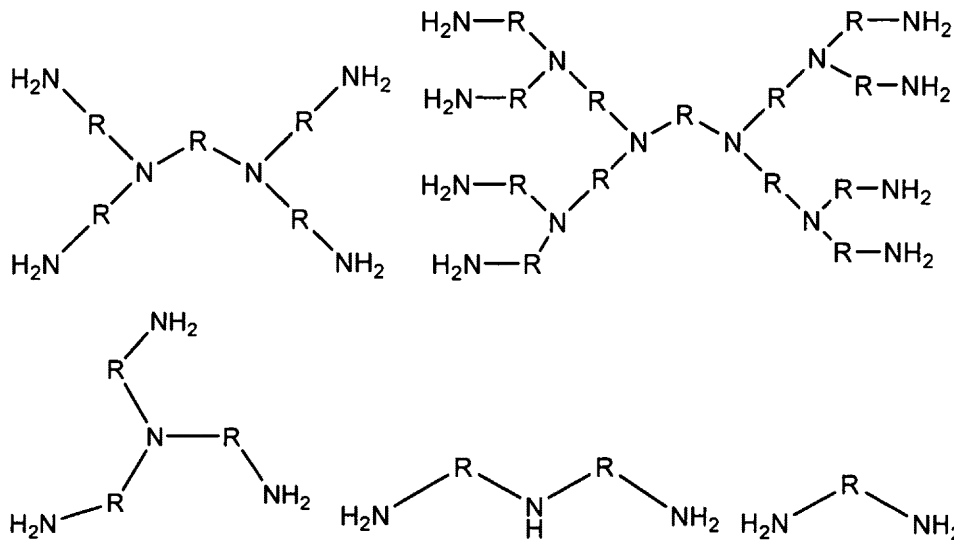
式中、 R_1 は水素ラジカル、 $-RNH_2$ 、 $-R-N-(R-NH_2)_2$ または $-R-N-(R-N-(R-NH_2)_2)_2$ を独立して表し、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、少なくとも一つの R_1 が水素ラジカルではないという条件を伴い、式中 R_2 は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す重合体と、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
を含む薬剤組成物。

【請求項10】

請求項9に記載の組成物であって、前記化学式Iに一致する化合物が、

【化7】



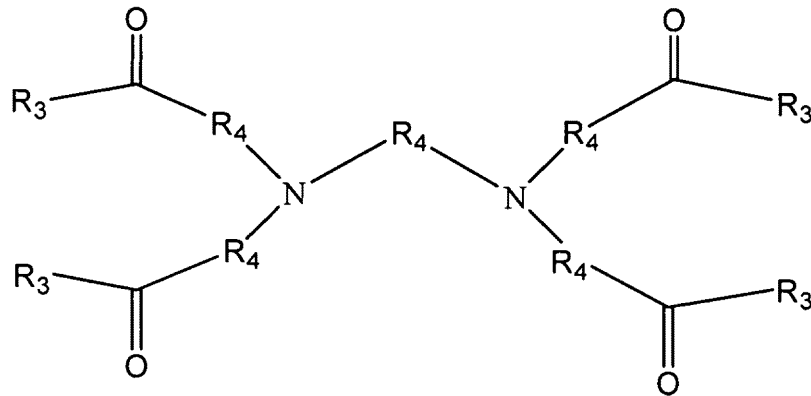
およびそれらの混合物から成る群から選択され、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項11】

薬剤組成物であって、

a) 少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基、以下の化学式IIIによって表される前記アミドアミン dendrimer を含む少なくとも一つのアミドアミン重合体であって、

【化 8】

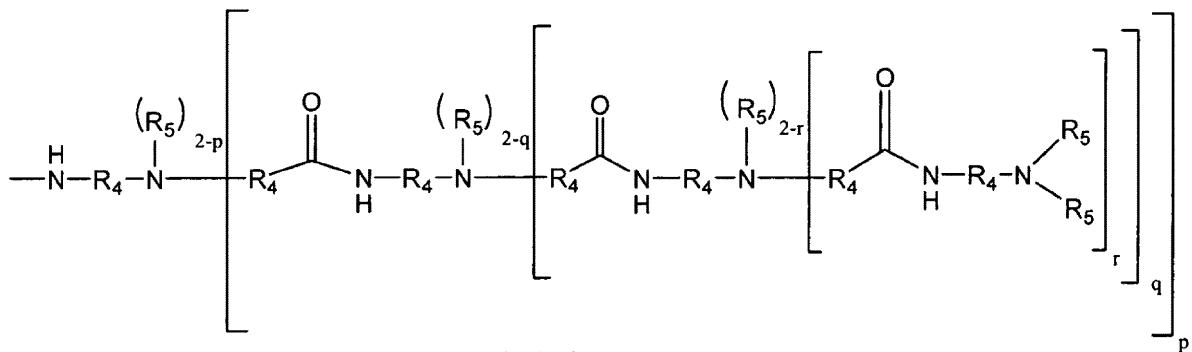


化学式 III

10

式中、 R_3 は以下の化学式 IV によって表される基を独立して表し、

【化 9】

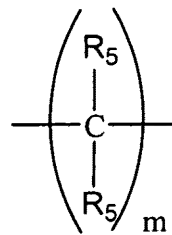


化学式 IV

20

式中、 p 、 q および r は 0 から 2 の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

【化 10】



30

式中、 m は 1 から 20 の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表す重合体と、
 b) 架橋結合剤またはその残基と、
 c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
 を含む薬剤組成物。

40

【請求項 1 2】

請求項 11 に記載の組成物であって、前記架橋結合剤またはその残基がエピクロルヒドリンまたはその残基を含む組成物。

【請求項 1 3】

請求項 11 から 12 の何れかに記載の組成物であって、式中 r が 0 である組成物。

【請求項 1 4】

50

請求項11から12の何れかに記載の組成物であって、式中rが2であり、かつ式中qが0である組成物。

【請求項15】

請求項11から12の何れかに記載の組成物であって、式中rが2であり、かつ式中qが2である組成物。

【請求項16】

請求項11から15の何れかに記載の組成物であって、前記アミノアミン重合体がリン酸を結合する組成物。

【請求項17】

請求項11から16の何れかに記載の組成物であって、前記アミノアミン重合体が重合体1グラム当たり0.5 mmol超過のリン酸においてリン酸を結合する組成物。

10

【請求項18】

請求項11から17の何れかに記載の組成物であって、式中mが3から6の組成物。

【請求項19】

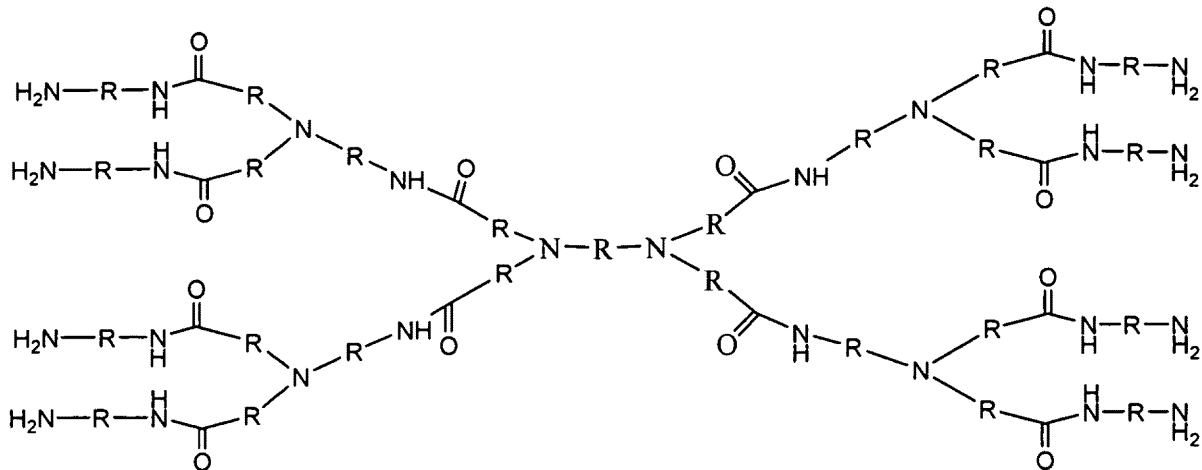
請求項11から18の何れかに記載の組成物であって、前記アミノアミン重合体が10未満の膨張比を有する組成物。

【請求項20】

請求項11に記載の組成物であって、前記アミノアミン dendrimer が以下の化学式Vによって表される組成物であって、

【化11】

20



化学式 V

30

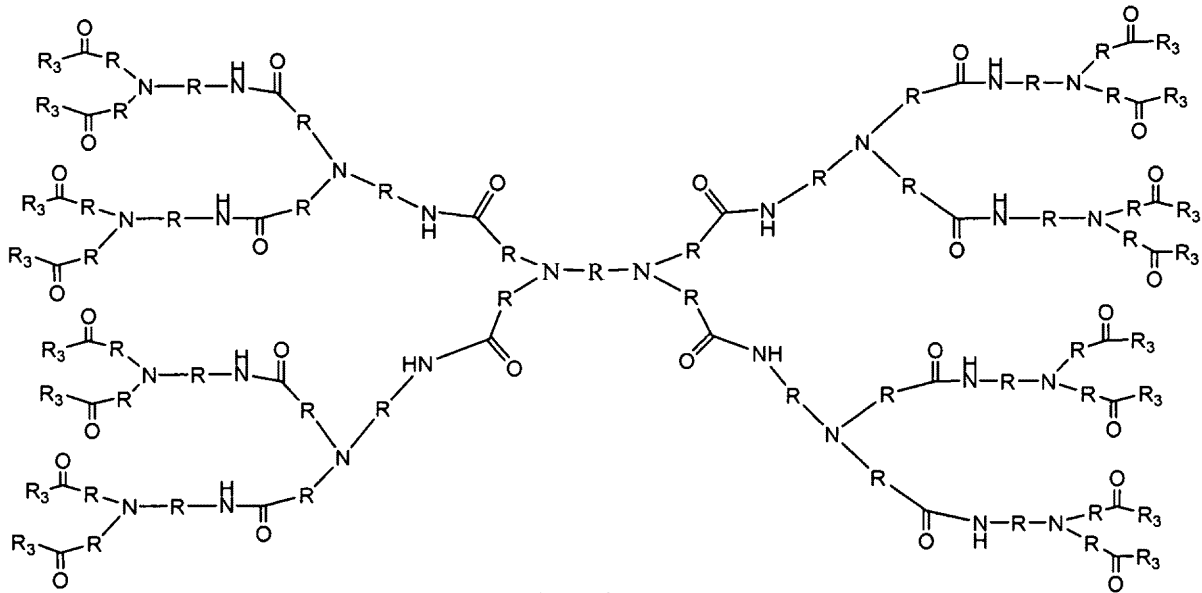
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項21】

請求項11に記載の組成物であって、前記アミノアミン dendrimer が以下の化学式VIによって表される組成物であって、

40

【化 1 2】



10

化学式 VI

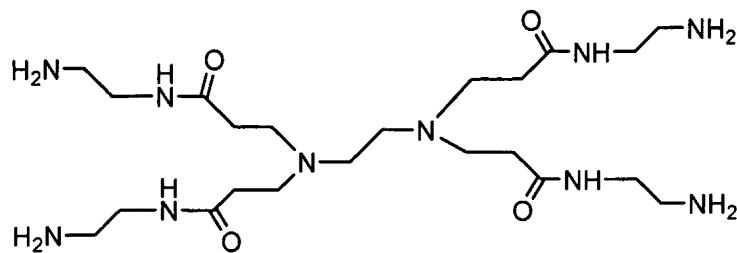
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

20

【請求項 2 2】

請求項11に記載の組成物であって、前記アミドアミン dendリマーが以下の化学式VII

【化 1 3】



30

化学式 VII

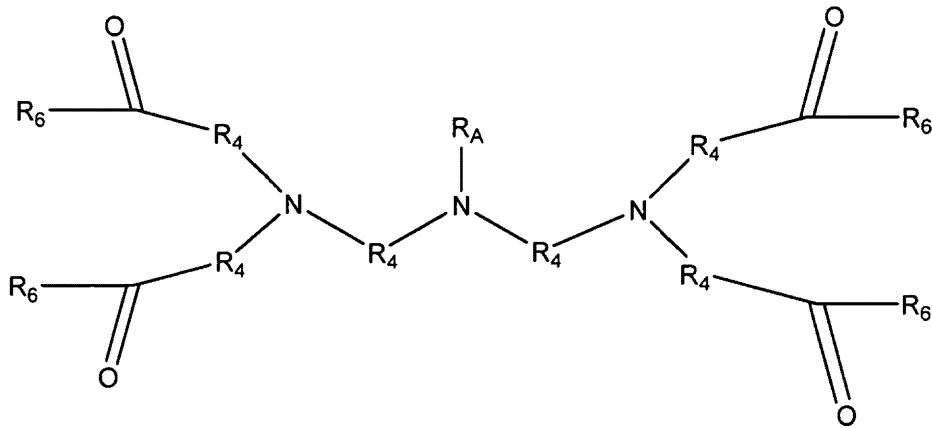
によって表される組成物である。

【請求項 2 3】

薬剤組成物であって、

- a) 少なくとも一つのアミドアミン dendリマーまたはその残基、以下の化学式VIIIによって表される前記アミドアミン dendリマーを含む少なくとも一つの重合体であって、

【化14】

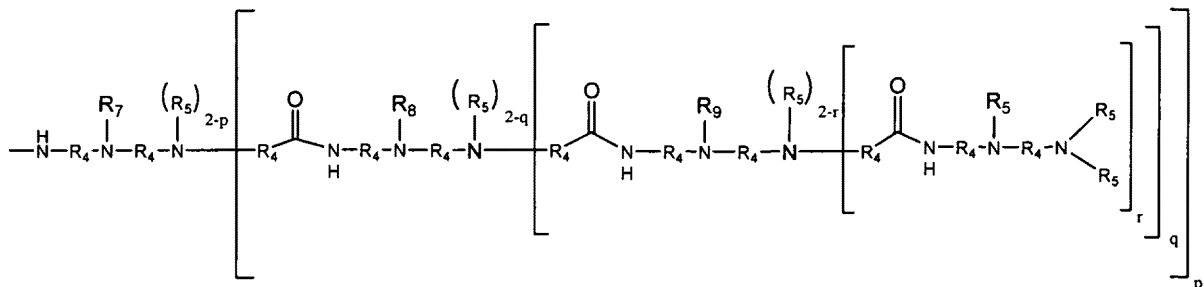


化学式 VIII

10

式中、 R_6 は以下の化学式IXによって表される基を独立して表し、

【化15】

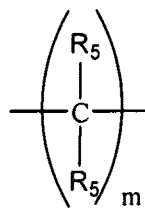


化学式 IX

20

式中、 p 、 q および r は0から2の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

【化16】

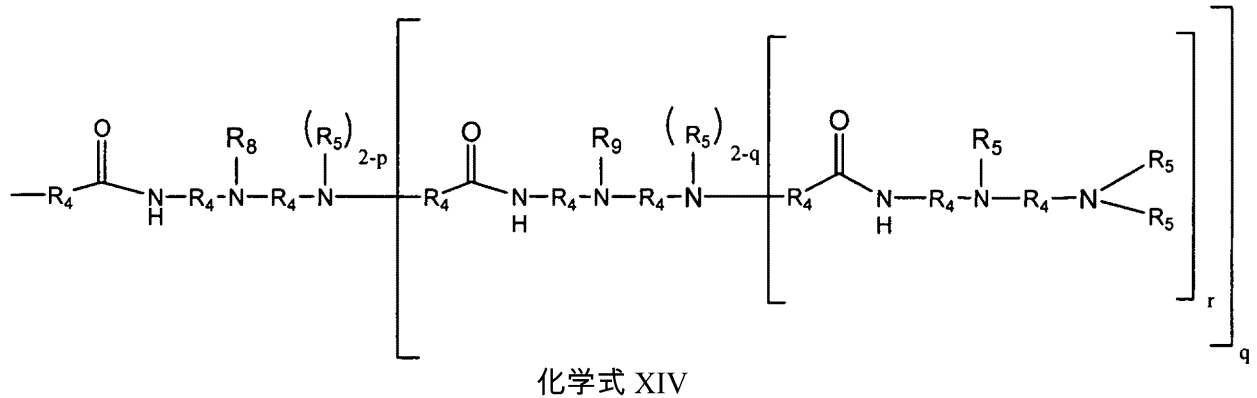


30

式中、 m は1から20の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表し、 R_A は R_5 基または $-R_4-CO-R_6$ 基を独立して表し、 R_7 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XIVに一致する基を独立して表し、

40

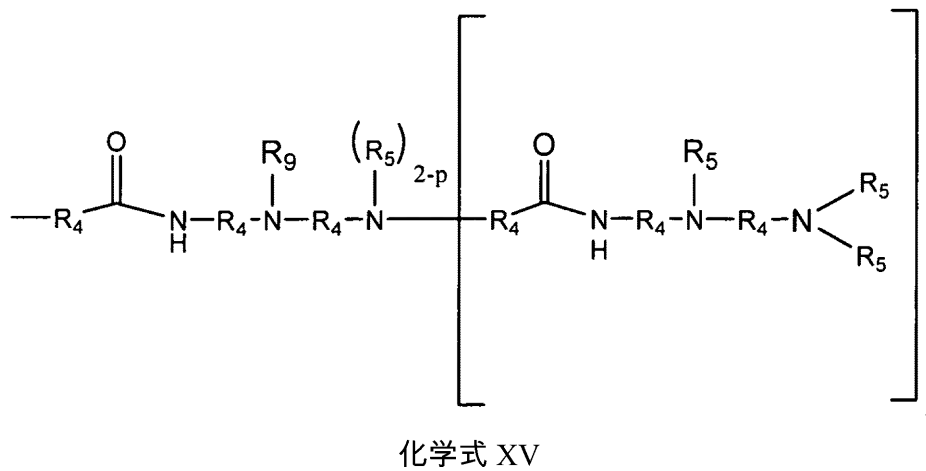
【化 1 7】



10

式中、 R_8 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式 XV に一致する基を独立して表し、

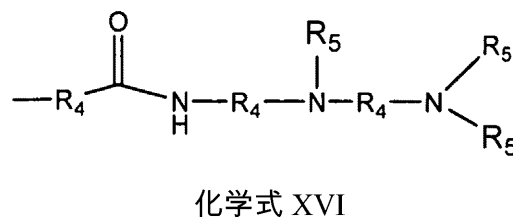
【化 1 8】



20

式中、 R_9 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式 XVI に一致する基、

【化 1 9】



30

を独立して表す重合体と、

b) 架橋結合剤またはその残基と、

40

c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、

を含む薬剤組成物。

【請求項 2 4】

請求項 23 に記載の組成物であって、前記架橋結合剤またはその残基がエピクロロヒドリンまたはその残基を含む組成物。

【請求項 2 5】

請求項 23 から 24 の何れかに記載の組成物であって、式中 r が 0 である組成物。

【請求項 2 6】

請求項 23 から 24 の何れかに記載の組成物であって、式中 r が 2 であり、かつ式中 q が 0 である組成物。

50

【請求項 27】

請求項23から24の何れかに記載の組成物であって、式中rが2であり、かつ式中qが2である組成物。

【請求項 28】

請求項23から27の何れかに記載の組成物であって、前記アミドアミン重合体がリン酸を結合する組成物。

【請求項 29】

請求項23から28の何れかに記載の組成物であって、前記アミドアミン重合体が重合体1グラム当たり0.5 mmol超過のリン酸においてリン酸を結合する組成物。

【請求項 30】

請求項23から29の何れかに記載の組成物であって、式中mが3から6の組成物。

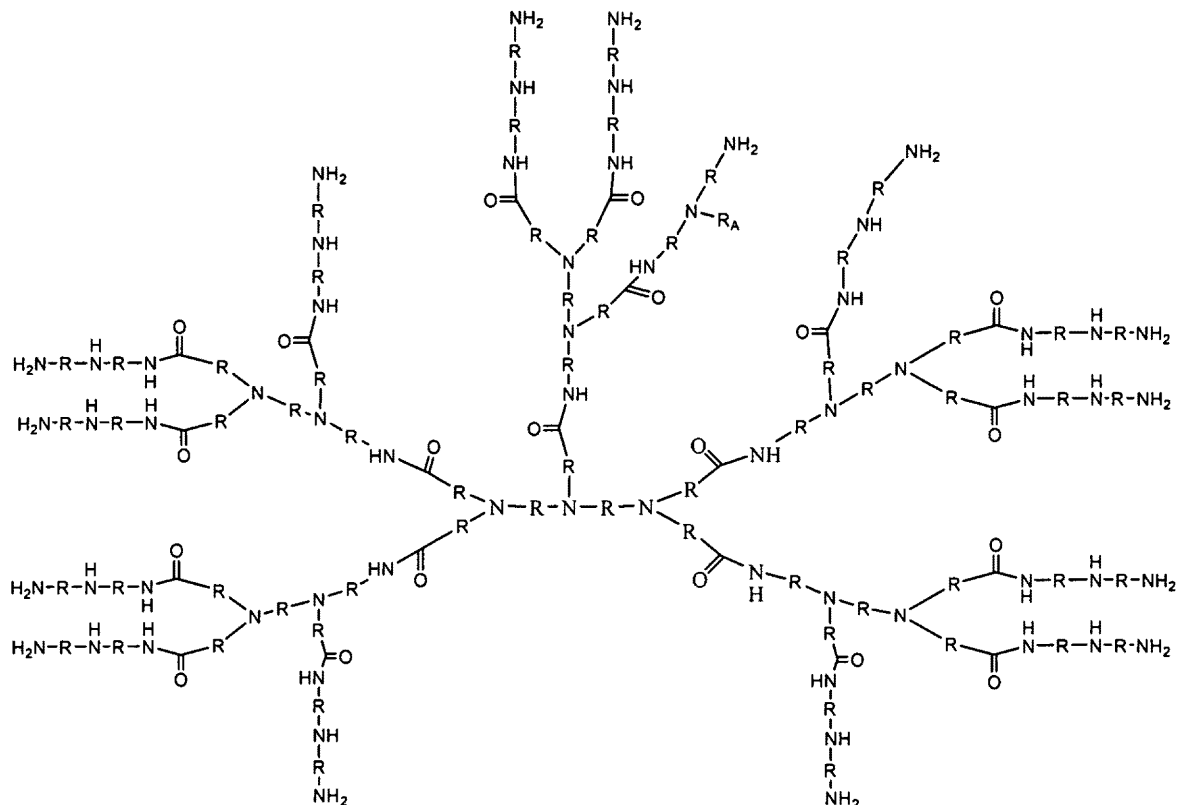
【請求項 31】

請求項23から30の何れかに記載の組成物であって、前記アミドアミン重合体が10未満の膨張比を有する組成物。

【請求項 32】

請求項23に記載の組成物であって、前記アミドアミン dendリマーが以下の化学式Xによって表される組成物であって、

【化 20】



化学式 X

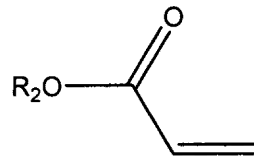
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項 33】

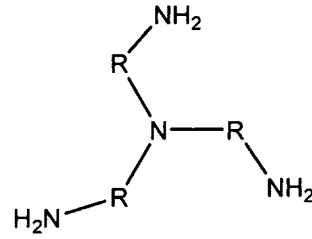
薬剤組成物であって、

a) 以下の化学式IIおよびXIに一致する化合物から生じる少なくとも一つのアミドアミン dendリマーであって、

【化 2 1】



化学式 II



化学式 XI

10

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す dendrimer と、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、を含む薬剤組成物。

【請求項 3 4】

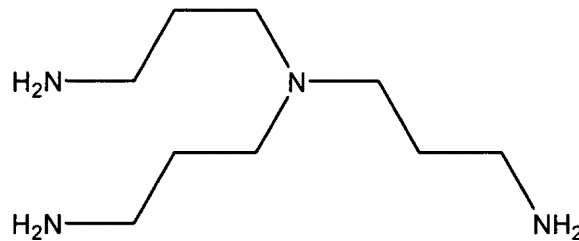
請求項33に記載の組成物であって、式中Rが置換または非置換の炭素数3から6のアルキル基を独立して表す組成物。

【請求項 3 5】

請求項33に記載の組成物であって、前記化学式XIに一致する化合物が、

20

【化 2 2】



を含む組成物。

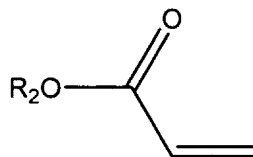
30

【請求項 3 6】

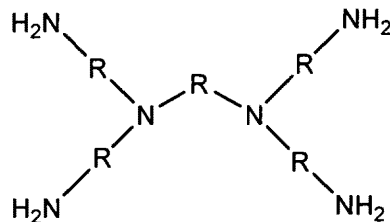
薬剤組成物であって、

a) 以下の化学式IIおよびXIIに一致する化合物から生じる少なくとも一つのアミドアミン dendrimer であって、

【化 2 3】



化学式 II



化学式 XII

40

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す dendrimer と、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、を含む薬剤組成物。

【請求項 3 7】

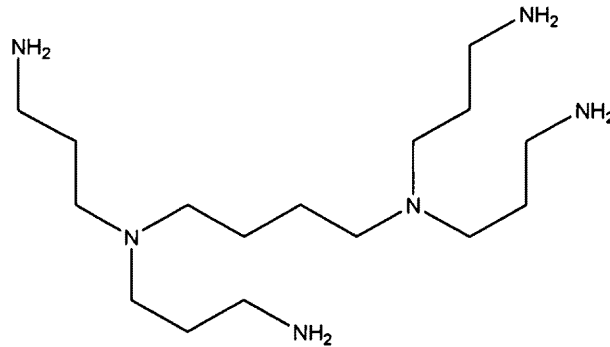
50

請求項36に記載の組成物であって、式中Rが置換または非置換の炭素数3から6のアルキル基を独立して表す組成物。

【請求項38】

請求項37に記載の組成物であって、前記化学式XIIに一致する化合物が、

【化24】



10

を含む組成物。

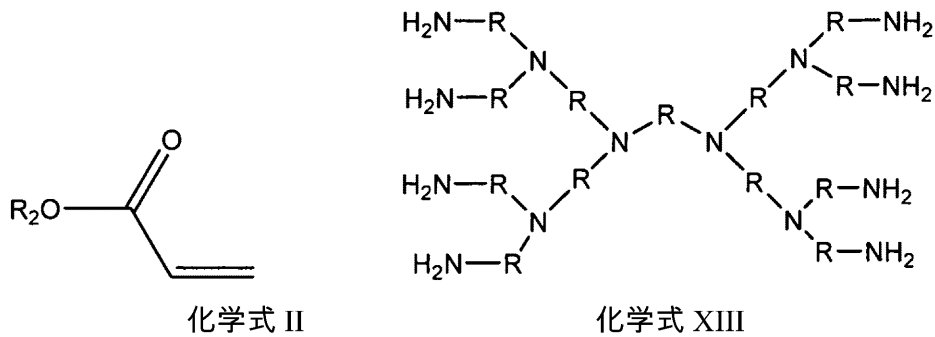
【請求項39】

薬剤組成物であって、

a) 以下の化学式IIおよびXIIIに一致する化合物から生じる少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーであって、

20

【化25】



化学式 II

化学式 XIII

30

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R2は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すデンドリマーと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、

を含む薬剤組成物。

【請求項40】

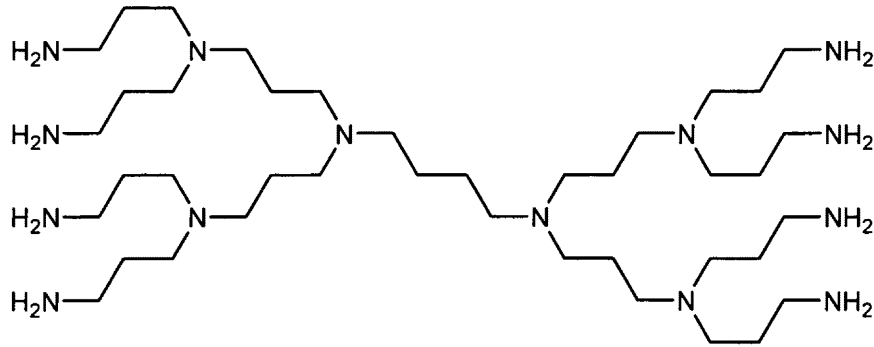
請求項39に記載の組成物であって、式中Rが置換または非置換の炭素数3から6のアルキル基を独立して表す組成物。

【請求項41】

請求項40に記載の組成物であって、前記化学式XIIIに一致する化合物が、

40

【化 2 6】



10

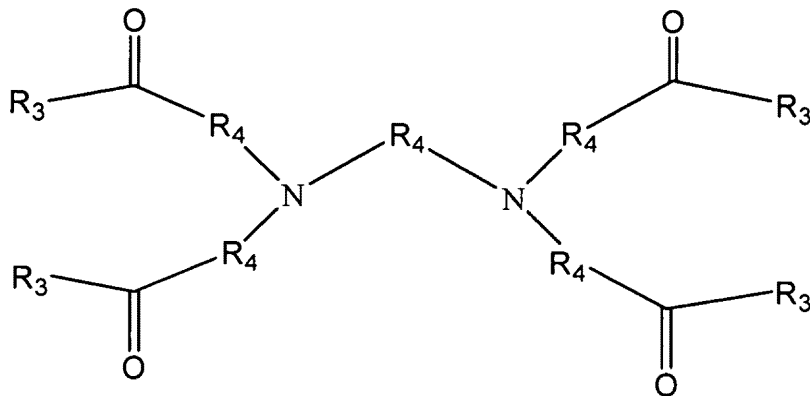
を含む組成物。

【請求項 4 2】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式 III によって表される前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つのアミドアミン重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、低下したカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

20

【化 2 7】

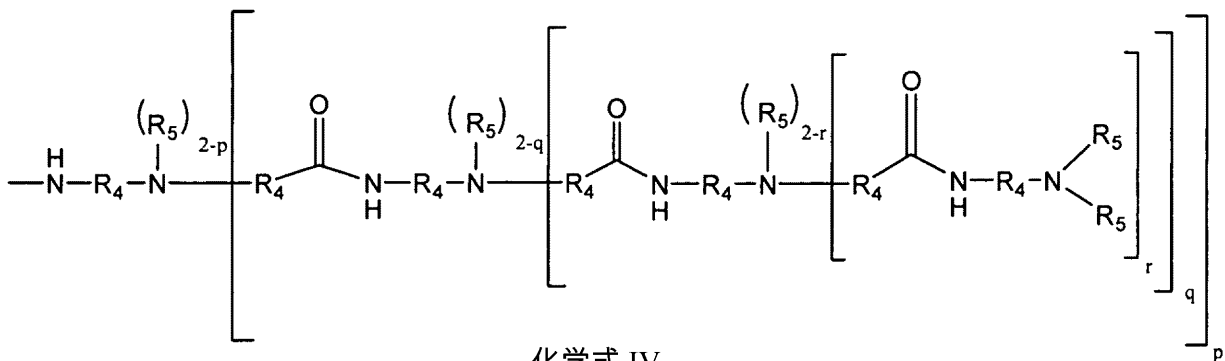


30

化学式 III

式中、 R_3 は以下の化学式 IV によって表される基を独立して表し、

【化 2 8】

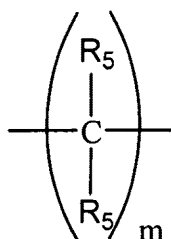


40

化学式 IV

式中、 p 、 q および r は 0 から 2 の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

【化 2 9】



式中、 m は1から20の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をとともに表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表すステップと

10

- b) 架橋結合剤またはその残基と、
c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
を含む方法。

【請求項 4 3】

請求項42に記載の方法であって、前記架橋結合剤またはその残基がエピクロロヒドリンまたはその残基を含む方法。

20

【請求項 4 4】

請求項42から43の何れかに記載の方法であって、式中 r が0である方法。

【請求項 4 5】

請求項42から43の何れかに記載の方法であって、式中 r が2であり、かつ式中 q が0である方法。

【請求項 4 6】

請求項42から43の何れかに記載の方法であって、式中 r が2であり、かつ式中 q が2である方法。

【請求項 4 7】

請求項42から46の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体がリン酸を結合する方法。

30

【請求項 4 8】

請求項42から47の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体が重合体1グラム当たり0.5 mmol超過のリン酸においてリン酸を結合する方法。

【請求項 4 9】

請求項42から48の何れかに記載の方法であって、式中 m が3から6である方法。

【請求項 5 0】

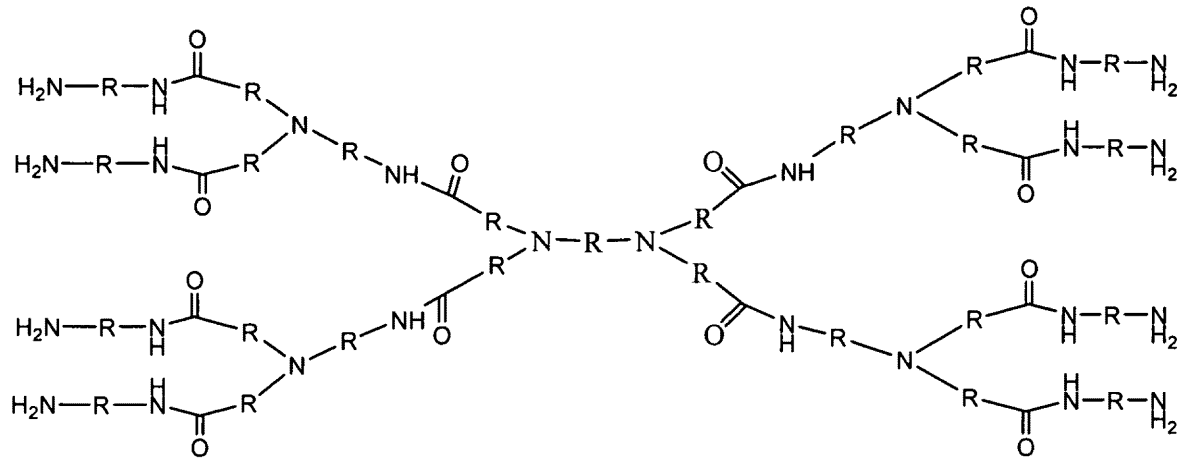
請求項42から49の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体が10未満の膨張比を有する方法。

40

【請求項 5 1】

請求項42に記載の方法であって、前記アミドアミン dendrimer が以下の化学式Vによって表される方法であって、

【化30】



化学式 V

10

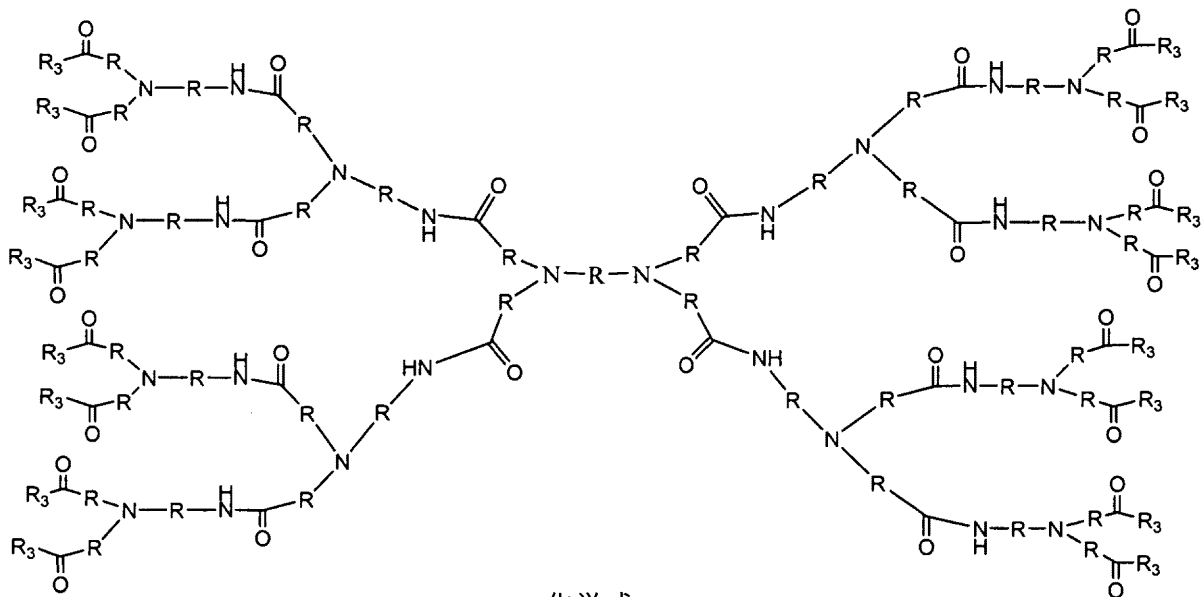
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す方法。

【請求項52】

請求項42に記載の方法であって、前記アミドアミン dendリマーが以下の化学式VIによって表される方法であって、

20

【化31】



化学式 VI

30

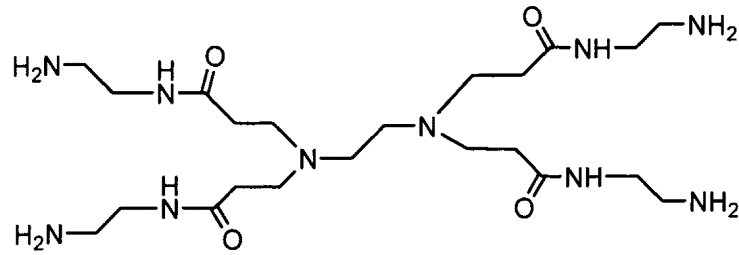
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す方法。

40

【請求項53】

請求項42に記載の方法であって、前記アミドアミン dendリマーが以下の化学式VII、

【化32】



化学式 VII

10

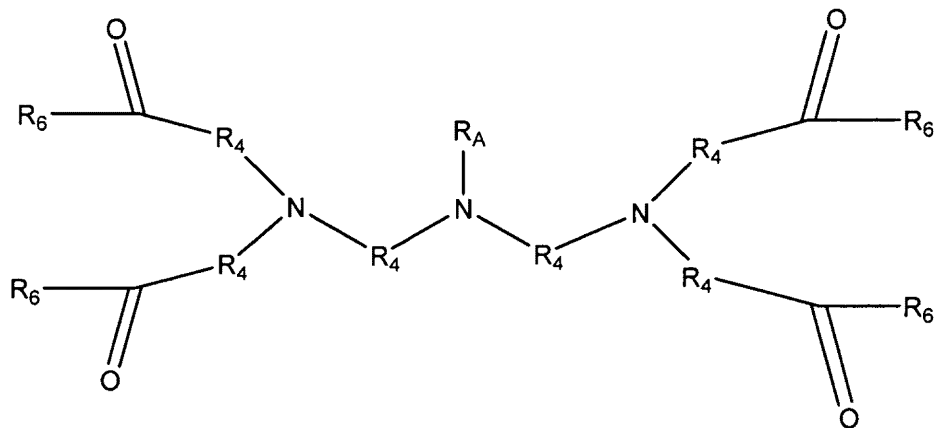
によって表される方法。

【請求項54】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式VIIIによって表される前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つのアミドアミン重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

20

【化33】

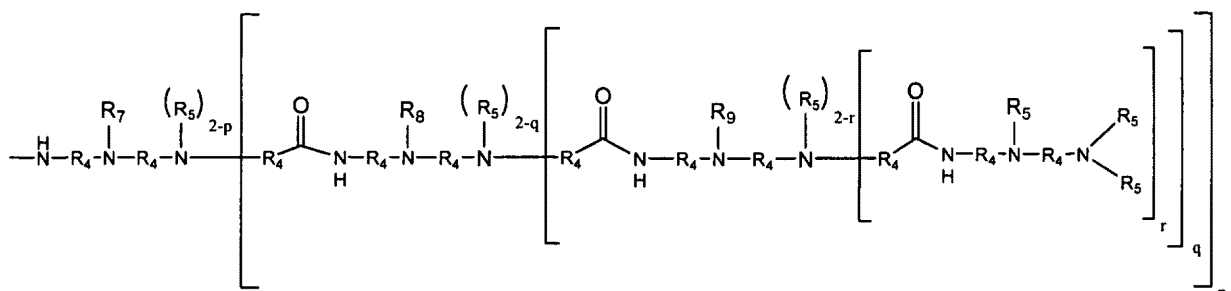


化学式 VIII

30

式中、 R_6 は以下の化学式IXによって表される基を独立して表し、

【化34】



化学式 IX

40

式中、 p 、 q および r は0から2の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

に一致する基を独立して表すステップと、
b) 架橋結合剤またはその残基と、
c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
を含む方法。

【請求項 5 5】

請求項54に記載の方法であって、前記架橋結合剤またはその残基がエピクロロヒドリンまたはその残基を含む方法。

【請求項 5 6】

請求項54から55の何れかに記載の方法であって、式中 r が0である方法。

【請求項 5 7】

請求項54から55の何れかに記載の方法であって、式中 r が2であり、かつ式中 q が0である方法。

【請求項 5 8】

請求項54から55の何れかに記載の方法であって、式中 r が2であり、かつ式中 q が2である方法。

【請求項 5 9】

請求項54から58の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体がリン酸を結合する方法。

【請求項 6 0】

請求項54から59の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体が重合体1グラム当たり0.5 mmol超過のリン酸においてリン酸を結合する方法。

【請求項 6 1】

請求項54から60の何れかに記載の方法であって、式中 m が3から6の方法。

【請求項 6 2】

請求項54から61の何れかに記載の方法であって、前記アミドアミン重合体が10未満の膨張比を有する方法。

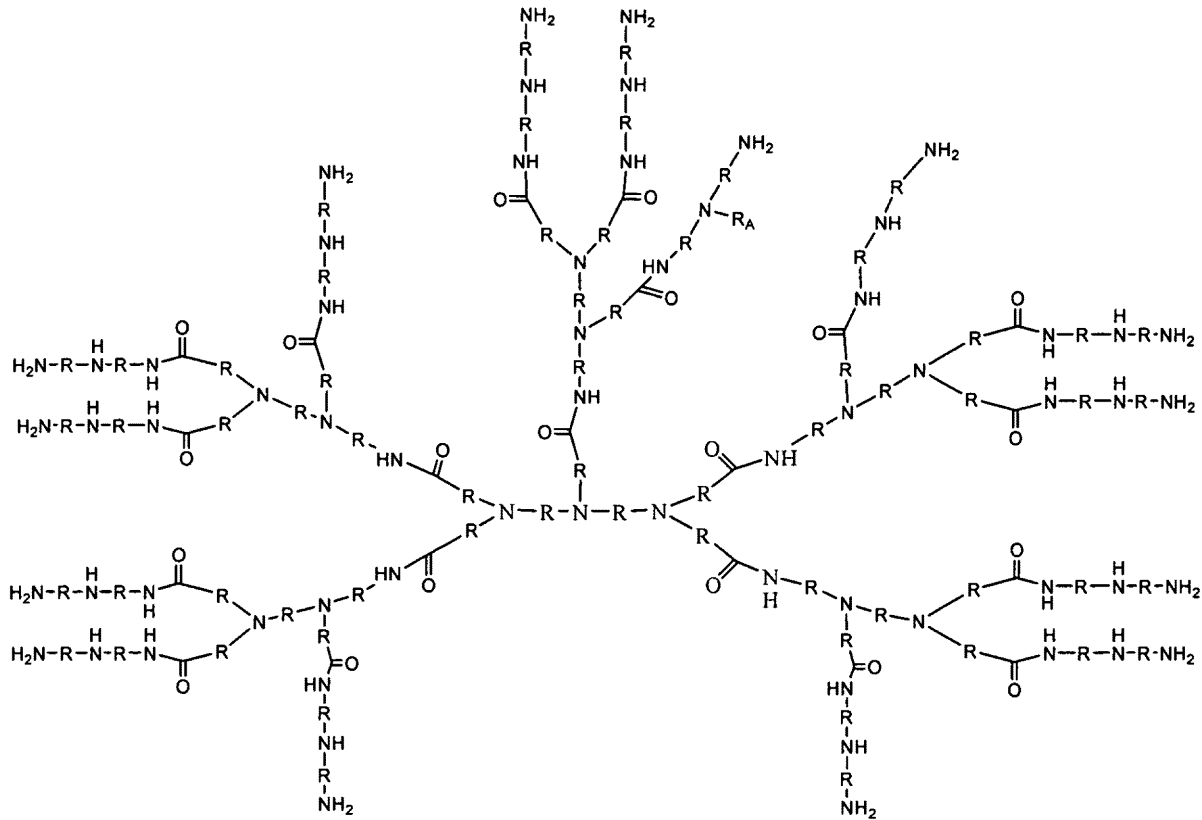
【請求項 6 3】

請求項54に記載の方法であって、前記アミドアミン dendrimer が以下の化学式Xによって表される方法であって、

10

20

【化 3 9】



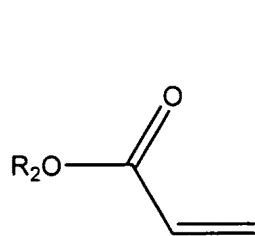
化学式 X

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す方法。

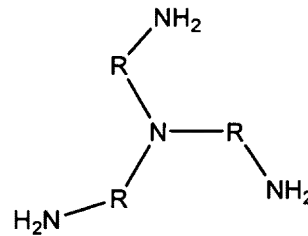
【請求項 6 4】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミン dendリマーまたはその残基、以下の化学式IIおよびXIによって表される化合物から生じる前記アミドアミン dendリマーを含む少なくとも一つの重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

【化 4 0】



化学式 II



化学式 XI

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すステップと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、を含む方法。

【請求項 6 5】

10

20

30

40

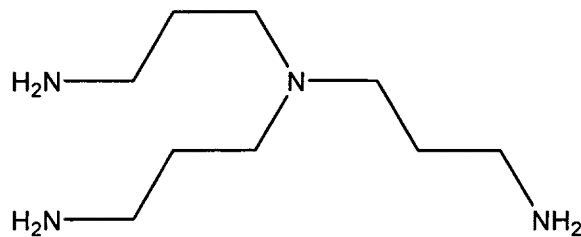
50

請求項64に記載の方法であって、式中Rが置換または非置換の炭素数3から6のアルキルを独立して表す方法。

【請求項 6 6】

請求項65に記載の方法であって、前記化学式XIに一致する化合物が、

【化 4 1】



10

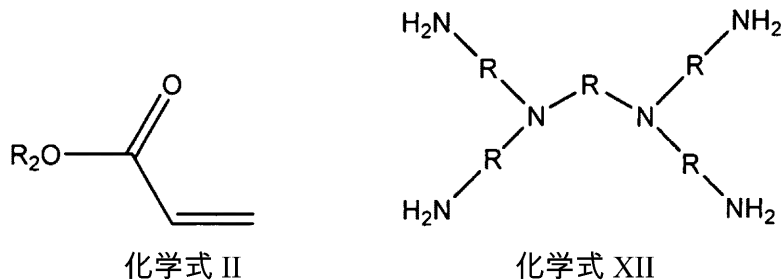
を含む方法。

【請求項 6 7】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式IIおよびXIIによって表される化合物から生じる前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つの重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

20

【化 4 2】



化学式 II

化学式 XII

30

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すステップと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、

を含む方法。

【請求項 6 8】

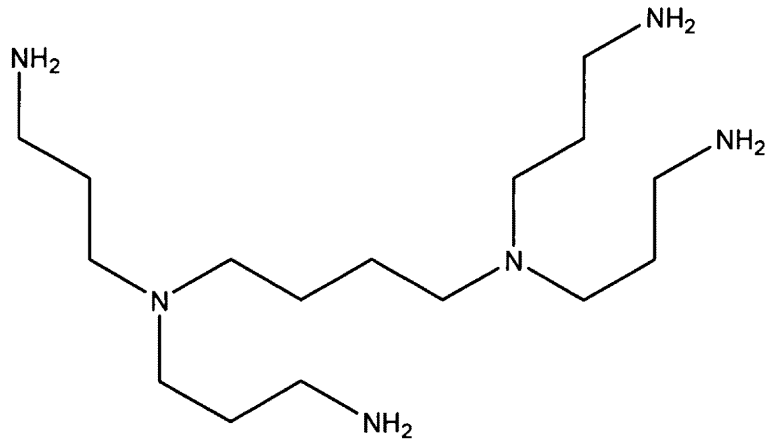
請求項67に記載の方法であって、式中Rが置換または非置換の炭素数3から6のアルキル基を独立して表す方法。

40

【請求項 6 9】

請求項68に記載の方法であって、前記化学式XIIに一致する化合物が、

【化 4 3】



10

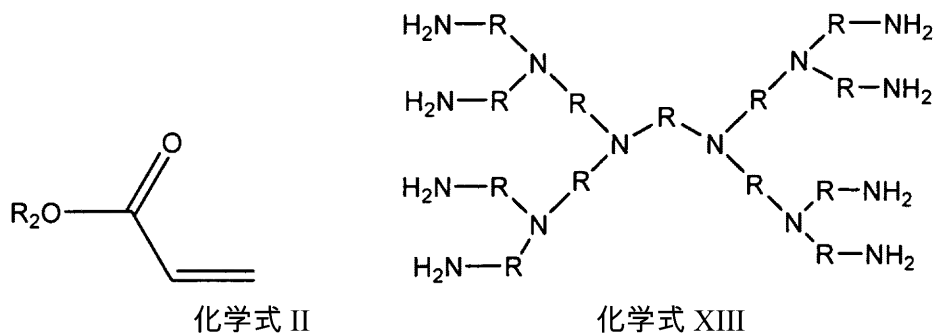
を含む方法。

【請求項 7 0】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基、以下の化学式 II および XIII によって表される化合物から生じる前記アミドアミン dendrimer を含む少なくとも一つの重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

20

【化 4 4】



化学式 II

化学式 XIII

30

式中、R は分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中 R₂ は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すステップと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、

を含む方法。

【請求項 7 1】

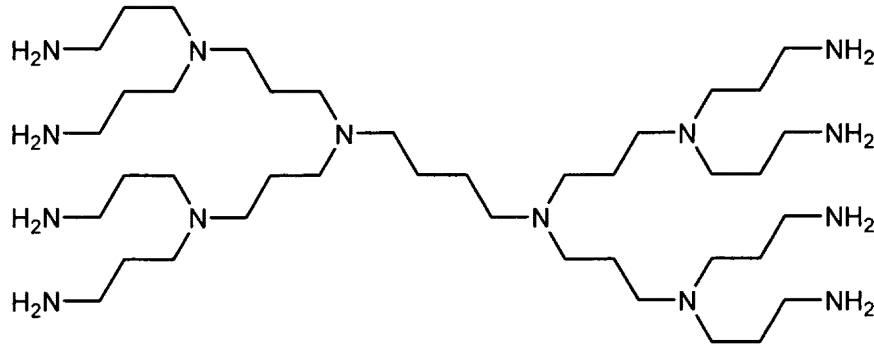
請求項 70 に記載の組成物であって、式中 R が置換または非置換の炭素数 3 から 6 のアルキル基を独立して表す組成物。

40

【請求項 7 2】

請求項 71 に記載の方法であって、前記化学式 XII に一致する化合物が、

【化 4 5】



10

を含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は標的イオンを結合させる為のアミドアミン重合体に関連しており、そしてより厳密には薬学的に受容可能な組成物、アミドアミンデンドリマー、およびアミドアミン重合体、または標的イオンを結合させる為のそれらのこれらの残基に関連している。

【背景技術】

【0002】

高リン血症は頻繁に末期腎不全(ESRD)、副甲状腺機能亢進症、およびその他特定の病状等の不十分な腎機能に関連する疾患を伴う。その疾患は、特に広範な期間にわたって存在している場合、カルシウムおよびリンの代謝において深刻な異常を引き起こし、そして関節、肺、および目における異常石灰化によって現れ得る。

20

【0003】

血清リン酸塩を減らす為の治療行為は、透析、食物リン酸塩の低減、および胃腸吸収を減らす為の不溶性リン酸塩結合剤の経口投与を含む。多くのこのような治療は、様々な望ましくない副作用を有し、および/または決して最適でない効能と有効性を含むリン酸塩結合剤の特性を有する。従って、良質なリン酸塩結合の特性および良質な副作用プロファイルを伴う組成物および治療の必要性がある。

30

【発明の概要】

【0004】

ある態様では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体、および/または少なくとも一部分において(アミドアミンデンドリマーを含む)アミドアミン化合物、またはマルチアミン単量体および二つ以上のアミン反応性基を含む多官能基単量体から生じるその残基、を含む薬剤組成物に関連している。そのアミドアミン化合物は架橋結合されてアミドアミン重合体を形成し得る。組成物は一つ以上のアミドアミン化合物、および/またはアミドアミン重合体、またはそれらの残基を含み得る。本発明の本態様を含む本発明のいくつかの実施形態は、以下のさらなる詳細において記載されている。一般的に、これらの実施形態はそれぞれ、本明細書にて他に指示がない場合、様々な、かつ特定の併用において、およびその他の態様や実施形態とともに用いられ得る。

40

【0005】

本明細書に記載されているような本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン重合体に加え、アミドアミン重合体およびアミドアミン化合物のその他の形態は、薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、水和物、プロドラッグ、多形体、包接化合物、および同位体変異体、およびアミドアミン化合物および/またはアミドアミン重合体のそれらの混合物を含む本発明の範囲内である。

【0006】

加えて、本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン重合体は、光心、キラル中心、または二重結合を有し得、その本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン重合体

50

は、光学的に純粋な形態、ラセミ化合物、ジアステレオマー、光学異性体、互変異性体、および/またはこれらの混合物を含むこれらの化合物および重合体の全ての異性体を含む。

【0007】

本発明はヒトを含む動物を治療する方法を与える。その方法は一般的に、有効量の一つ以上のアミドアミン化合物、またはアミドアミン重合体、または本明細書に記載されているような動物に対するものと同じものを含む組成物（例、薬剤組成物）を投与することに関係している。

【0008】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物またはその残基、アミドアミン重合体、またはアミドアミン化合物あるいはその残基、またはアミドアミン重合体を含む薬剤組成物であり、原則としてこれらから成り、またはこれらを含む。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン化合物は二つ以上の化合物から生じ、または二つ以上の化合物の残基を含み、前記化合物はマルチアミンおよび多官能基化合物を含み、前記多官能基化合物は二つ以上のアミン反応性基を含む。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン化合物はアミドアミンデンドリマーを含み、そしていくつかの実施形態では、一連の交互反応を経て形成され得る。

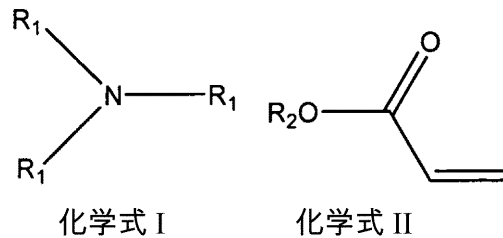
10

【0009】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物またはその残基、または少なくとも一つのアミドアミン化合物あるいはその残基を含むアミドアミン重合体であり、原則としてこれらから成り、またはこれらを含み、前記アミドアミン化合物は以下の化学式IおよびIIに一致する化合物から生じ、

20

【化1】



30

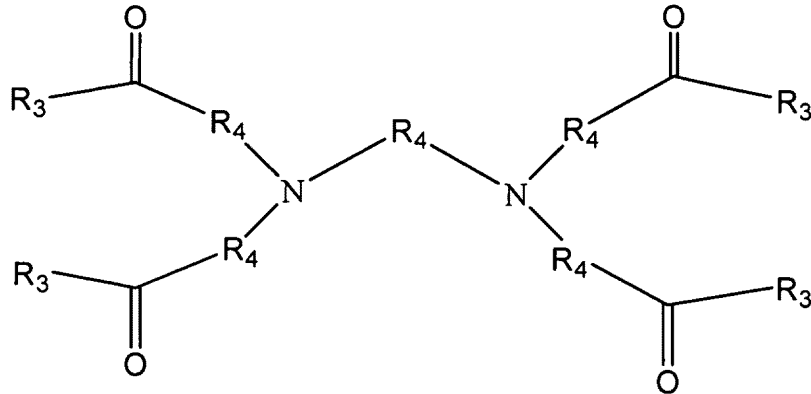
式中、 R_1 は水素ラジカル、 $-RNH_2$ 、 $-R-N-(R-NH_2)_2$ または $-R-N-(R-N-(R-NH_2)_2)_2$ を独立して表し、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すが、少なくとも一つの R_1 が水素ラジカルではなく、かつ R_2 が水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すという条件を伴う。

【0010】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物またはその残基、または少なくとも一つのアミドアミン化合物あるいはその残基を含むアミドアミン重合体であり、原則としてこれらから成り、またはこれらを含み、前記アミドアミン化合物は以下の化学式II Iによって表され、

40

【化2】

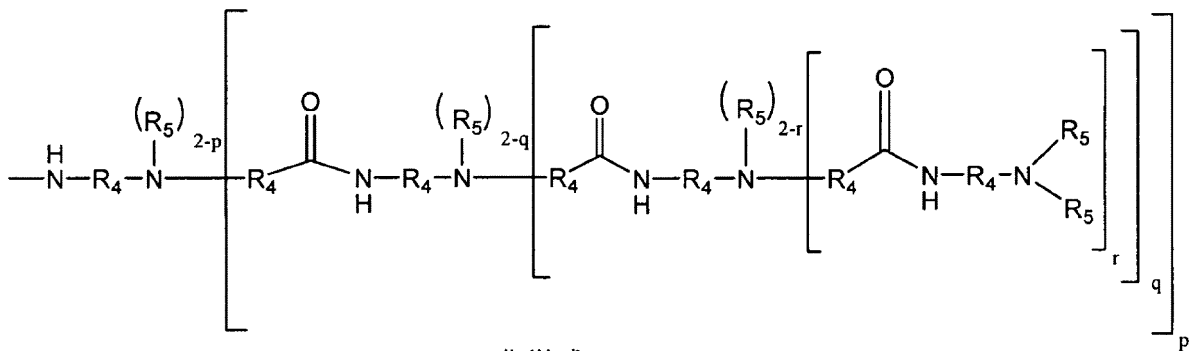


化学式 III

10

式中、 R_3 は以下の化学式IVによって表される基を独立して表し、

【化3】

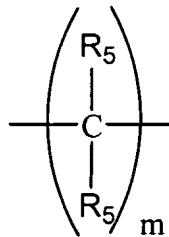


化学式 IV

20

式中、 p 、 q および r は0から2の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

【化4】



30

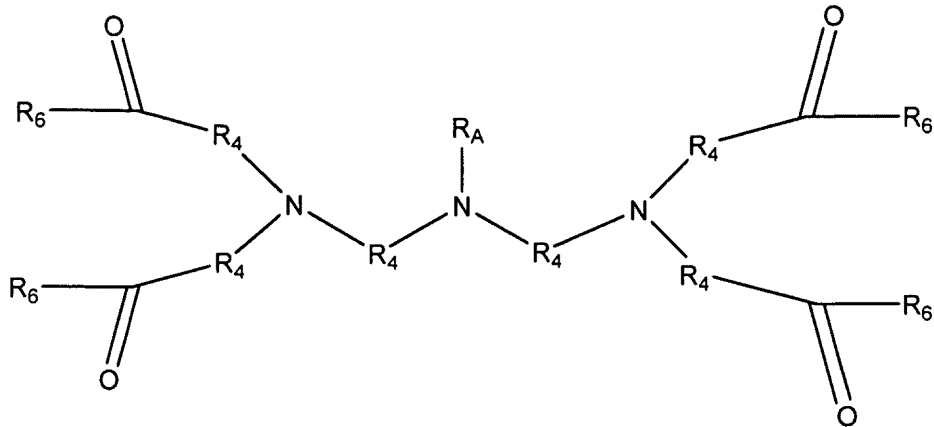
式中、 m は1から20の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表す。

40

【0011】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物またはその残基、または少なくとも一つのアミドアミン化合物あるいはその残基を含むアミドアミン重合体であり、原則としてこれらから成り、またはこれらを含み、前記アミドアミン化合物は以下の化学式VI IIによって表され、

【化5】

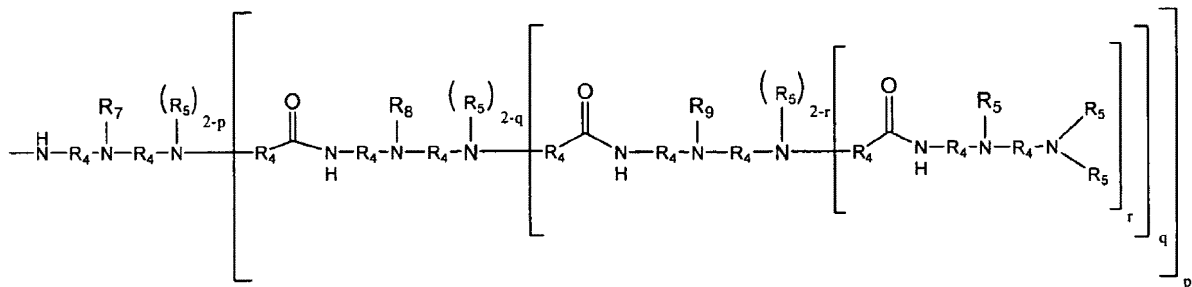


化学式 VIII

10

式中、R₆は以下の化学式IXによって表される基を独立して表し、

【化6】

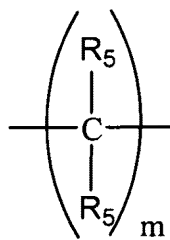


化学式 IX

20

式中、p、qおよびrは0から2の整数を独立して表し、R₄は以下の化学式を独立して表し、

【化7】

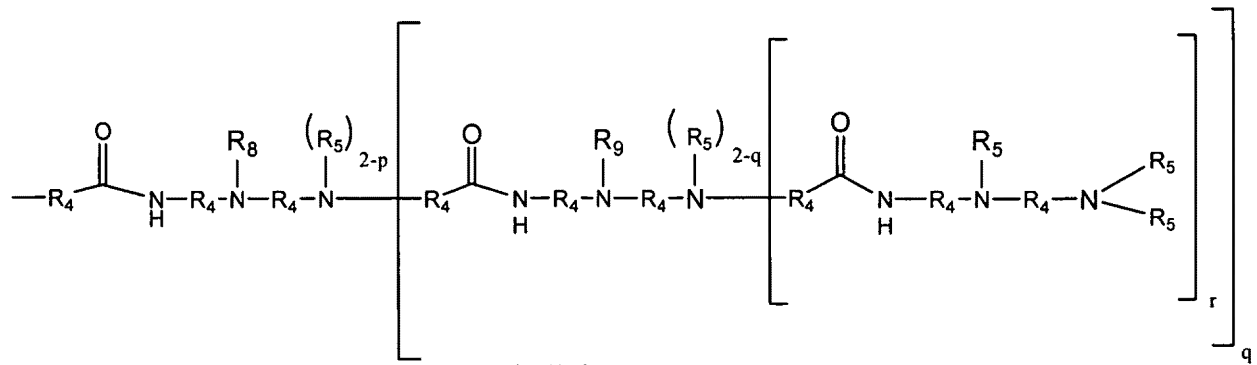


30

式中、mは1から20の整数を独立して表し、R₅は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、またはR₅および近隣のR₅は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、またはR₅は別の化合物あるいはその残基との結合を表し、R_AはR₅基または-R₄-CO-R₆基を独立して表し、R₇はR₅基を独立して表し、または以下の化学式XIVに一致する基を独立して表し、

40

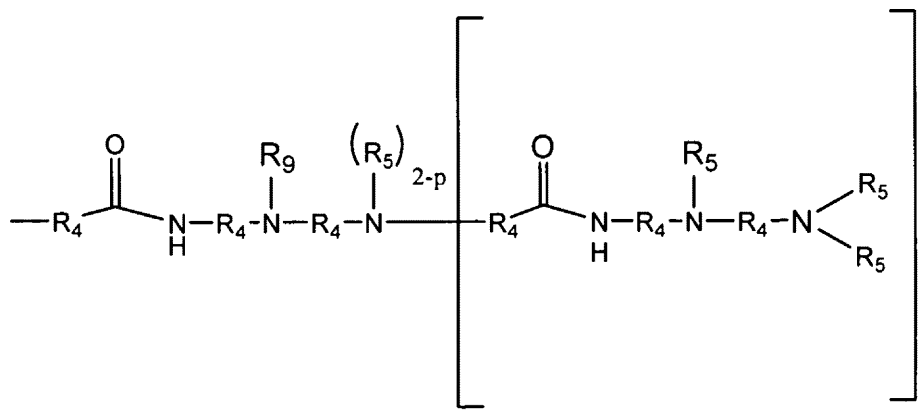
【化 8】



化学式 XIV

10

式中、 R_8 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVに一致する基を独立して表し、
【化 9】



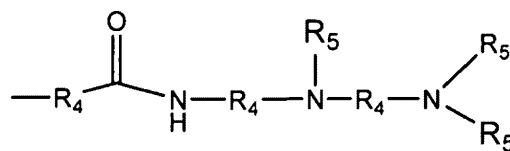
化学式 XV

20

【0012】

式中、 R_9 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVIに一致する基、
【化 10】

30



化学式 XVI

を独立して表す。

【0013】

40

本発明の別の態様は、少なくとも一つの薬学的に受容可能なキャリアを伴う本発明の一つ以上のアミドアミン重合体を含む薬剤組成物である。本明細書にて記載されるアミドアミン重合体は、いくつかの治療への応用を有する。例えば、そのアミドアミン重合体は陰イオン、例えば有機リン酸エステル、および/またはリン酸塩等のリン含有の化合物、またはリン含有のイオン等の化合物またはイオンを胃、小腸、および/または大腸等の消化管から除去することにおいて有用である。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン重合体はリン酸平衡失調疾患および腎疾患の治療において用いられる。

【0014】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、あるいはアミドアミン dendrimer またはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記 dendrimer はマルチアミ

50

ンコアおよびそのコアから生じる分岐を含み、前記分岐は置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルのマイケル付加、および置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルの酸基またはエステル基とマルチアミンとの間の縮合反応を含む、反復する反応順序を用いて形成され得る。

【0015】

さらに別の態様では、そのアミドアミン重合体は、化合物またはイオンを含む塩化物、重炭酸塩、および/またはシュウ酸塩等のその他の溶質を除去することに関して有用である。シュウ酸化合物またはイオンを除去するアミドアミン重合体は、シュウ酸平衡失調疾患の治療において使用することができる。塩素化合物またはイオンを除去するアミドアミン重合体は、例えば、酸血症の治療において使用することができる。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン重合体は、胆汁酸およびその関連化合物を除去することに関して有用である。

10

【0016】

本発明は上記のあらゆるアミドアミン重合体を含む組成物をさらに与え、前記アミドアミン重合体は粒子の形態であり、かつ前記粒子は一つ以上の殻の中に包み込まれる。

【0017】

別の態様では、本発明は薬剤組成物を与える。ある実施形態では、その薬剤組成物は本発明のアミドアミン重合体、および薬学的に受容可能な賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、その組成物は液剤であり、その中でそのアミドアミン重合体が水、および適切な賦形剤等の液体ビヒクル中で分散する。いくつかの実施形態では、本発明は標的化合物またはイオンを結合させる為のアミドアミン重合体、および一つ以上の適切な医薬品賦形剤を含む薬剤組成物を与え、前記組成物は錠剤、薬袋、スラリー、食品剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハー、チューインガム、または薬用キャンデーの形態である。いくつかの実施形態では、その組成物は蔗糖、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、果糖、ソルビトール、およびそれらの混合物から成る群から選択される医薬品賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン重合体の標的陰イオンは、有機リン酸エステル、および/またはリン酸イオンである。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン重合体はその錠剤の約50%超過の重量である。いくつかの実施形態では、その錠剤は管状形であり、直径は約12mmから約28mmであり、高さは約1mmから約8mmであり、そのアミドアミン重合体はその錠剤の総重量の0.6gm超過から約2.0gmの間を含む。

20

30

【0018】

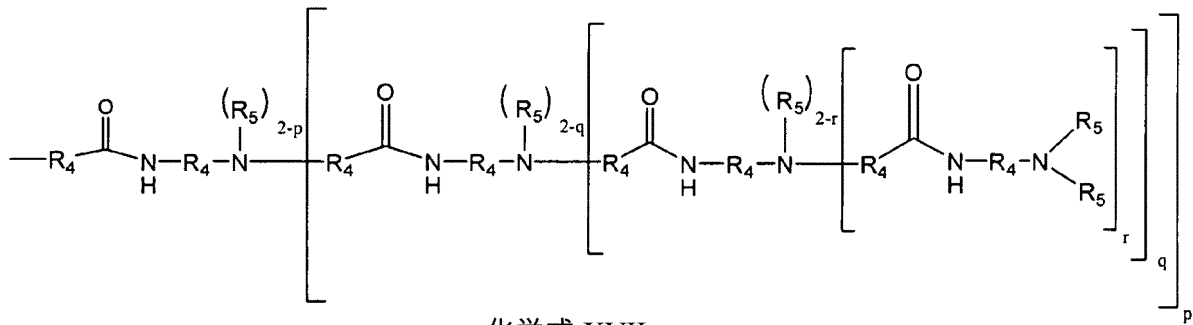
本発明のいくつかの組成物において、その賦形剤は甘味剤、結合剤、滑剤、および崩壊剤から成る群から選択される。随意に、そのアミドアミン重合体は平均直径約80 μ m未満の粒子として存在している。いくつかの実施形態では、その甘味剤は蔗糖、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、果糖、およびソルビトール、およびそれらの混合物から成る群から選択される。

【0019】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体、あるいはアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む組成物を与え、前記アミドアミンデンドリマーは、以下の化学式XVIIおよびXVIIIの内一つまたは両方によって独立して表される一つ以上の基で置換されるマルチアミンを含むコアから形成され、

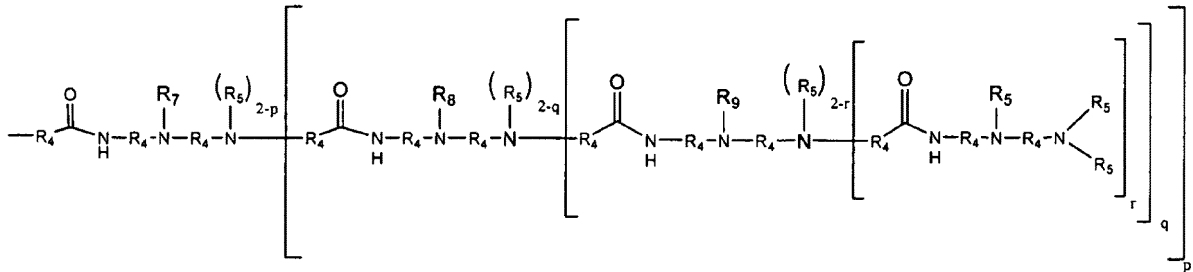
40

【化 1 1】



化学式 XVII

10



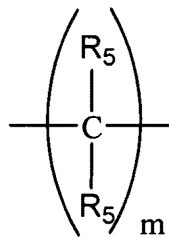
化学式 XVIII

20

【0020】

式中、 p 、 q および r は0から2の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、

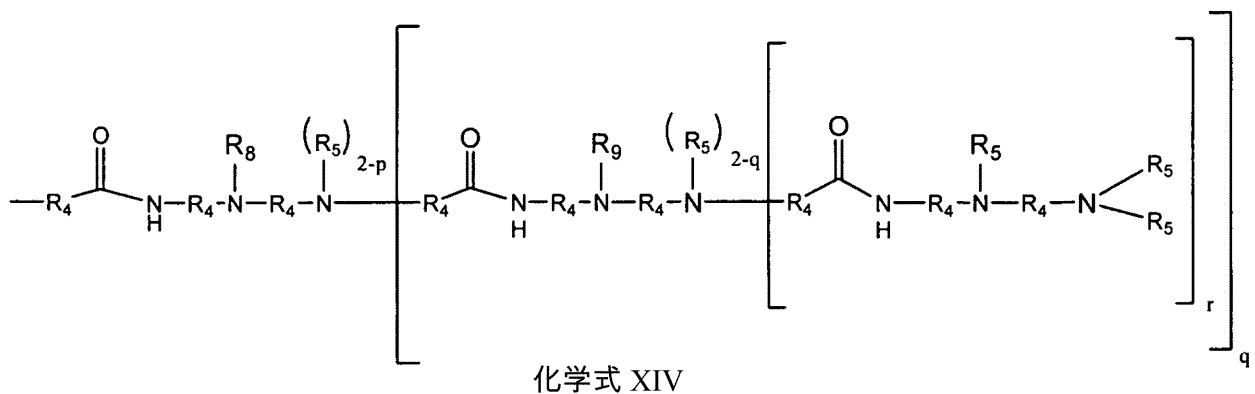
【化 1 2】



30

式中、 m は1から20の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表し、 R_7 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XIVに一致する基を独立して表し、

【化 1 3】

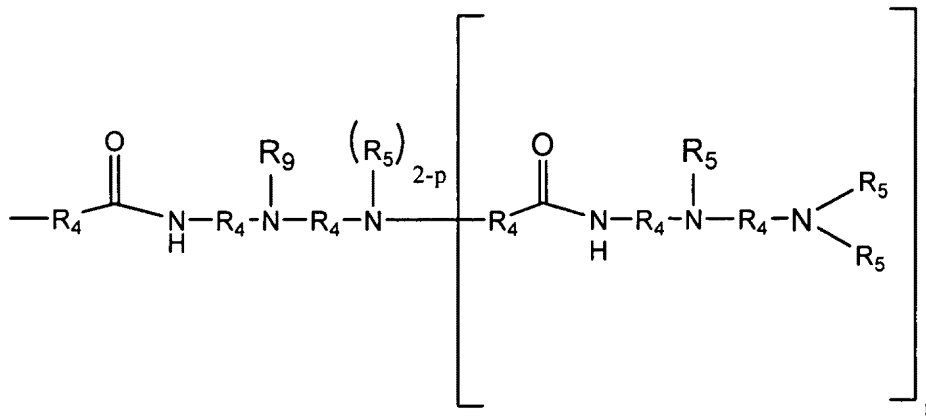


化学式 XIV

40

50

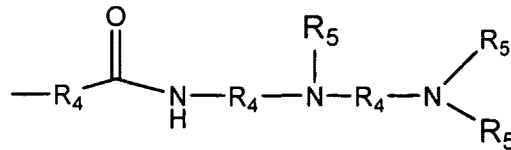
式中、 R_8 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVに一致する基を独立して表し、
【化14】



10

化学式 XV

式中、 R_9 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVIに一致する基、
【化15】



20

化学式 XVI

を独立して表す。

【発明を実施するための形態】

【0021】

ある態様では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体、組成物、およびアミドアミン重合体、あるいはアミドアミン重合体、アミドアミン化合物、またはそれらの残基を含む組成物を用いる方法を与え、前記アミドアミン化合物は化学式Iによって表される。いくつかの実施形態では、その組成物は本明細書にて記載されている二つ以上のアミドアミン化合物から生じ得るアミドアミン重合体を含み得る。

30

【0022】

加えて、いくつかの実施形態は複数のアミドアミン化合物、または共重合体あるいは重合体中にて繰り返すそれらの残基を含み得る。このような重合体は重合体骨格内、またはどちらか一方が個別にペンドラント基として、または反復基として含まれ得、そして個別のアミドアミン重合体の間に分離を与え得る一つ以上のさらなる化合物を含み得る。

【0023】

本明細書にて用いられているように、他に指示がなければ、用語「～から生じる」は次のことを意味すると解される。ある物質が化学反応によって別の物質から生成される、または得られることであって、特に反応物から直接生じることであり、例えば、アミドアミン化合物はマルチアミン単量体、および二つ以上のアミン反応性基を含む単官能基単量体の反応から生じ得る。加えて、架橋結合剤等の連結剤と反応されるアミドアミン化合物は、アミドアミン化合物およびその連結剤から生じるアミドアミン重合体を結果的にもたらず。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン dendrimer、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物

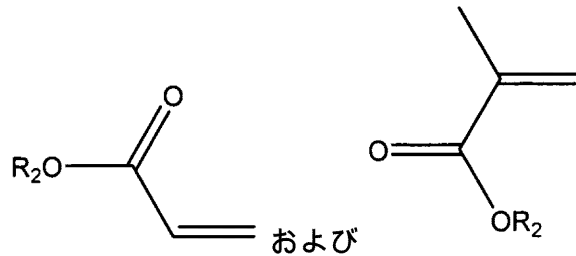
50

またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法である。そのアミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、マルチアミンおよび多官能基化合物から生じ得、前記多官能基化合物は二つ以上のアミン反応性基を含む。いくつかの実施形態では、そのアミン反応性基はビニル基、カルボン酸基、およびエステル基、およびそれらの混合物から成る群から独立して選択される。

【0025】

いくつかの実施形態では、その二つ以上のアミン反応性基を含む多官能基単量体は、以下の二つの化学式から成る群から選択され、

【化16】

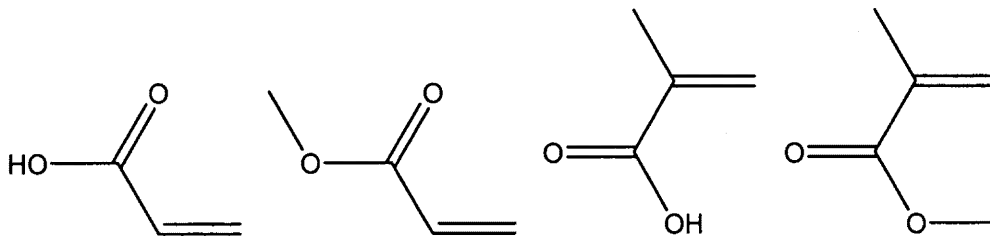


10

式中、R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、例えば、以下のようなもの、

20

【化17】



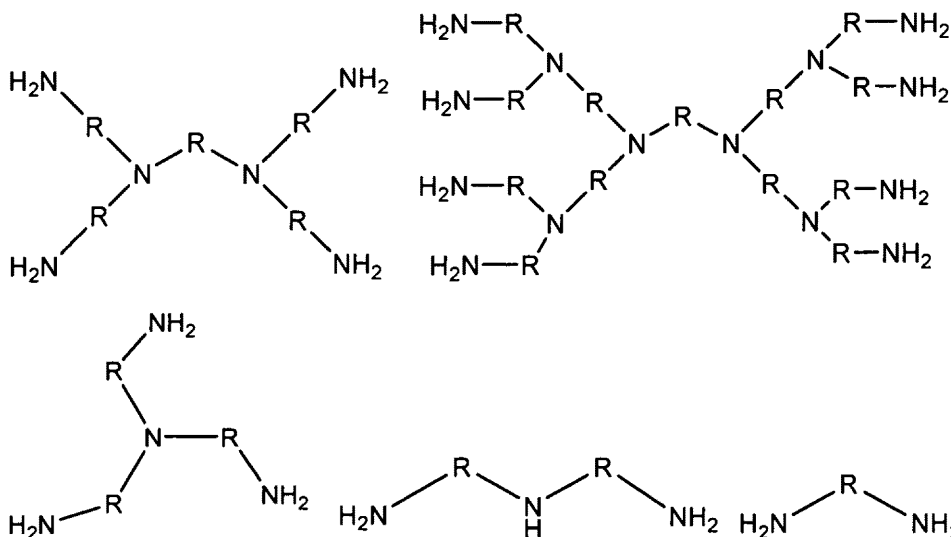
30

がある。

【0026】

いくつかの実施形態では、そのマルチアミンは以下の化学式、

【化18】



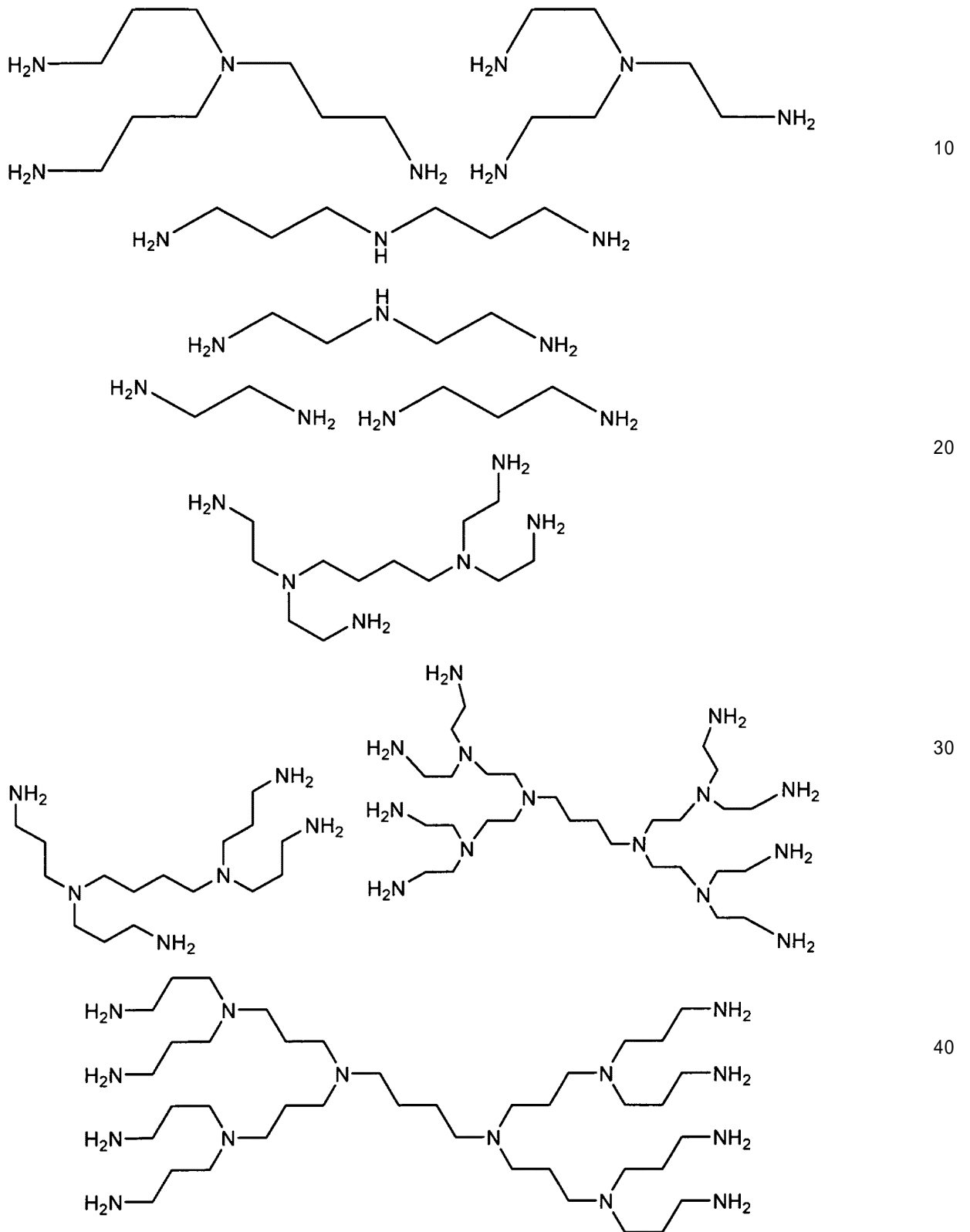
40

およびそれらの混合物から成る群から選択され、式中Rは分岐または非分岐、置換または

50

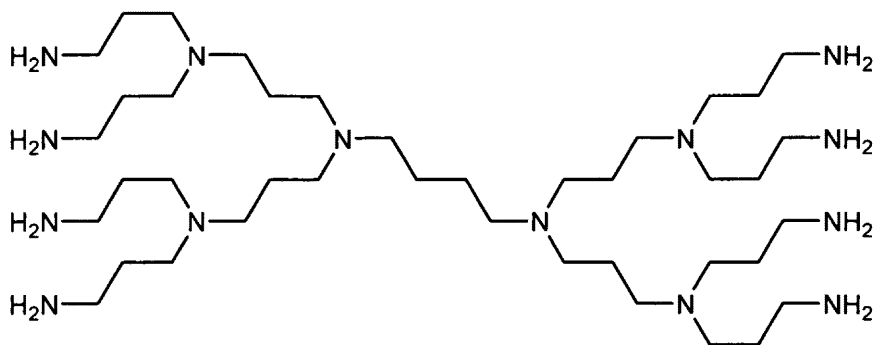
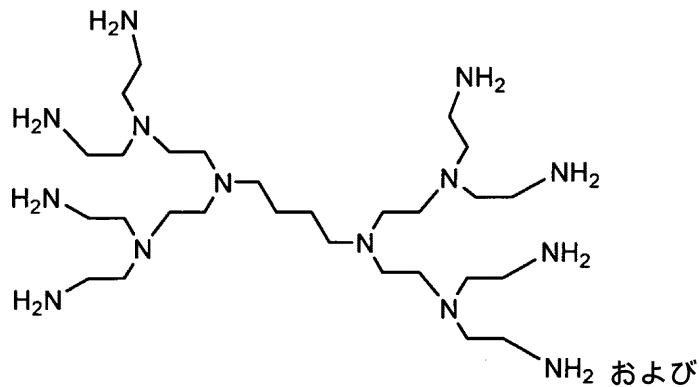
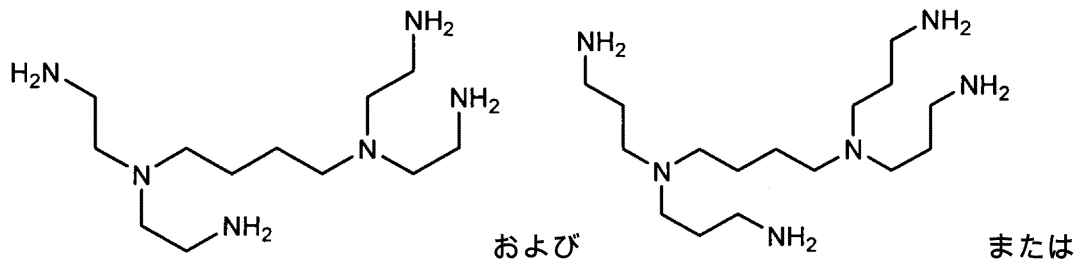
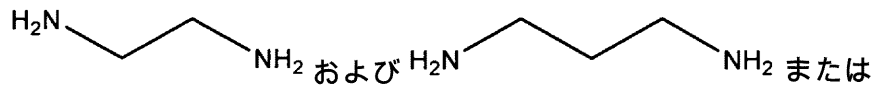
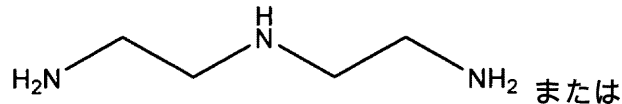
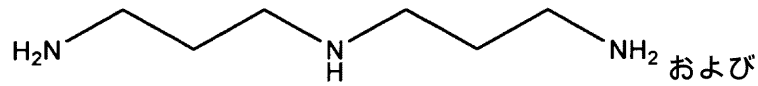
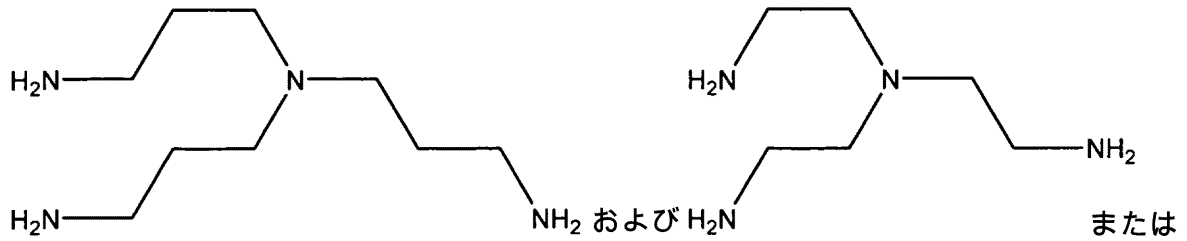
非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、例えば、以下のようなもの

【化19】



およびそれらの混合物がある。いくつかの実施形態では、そのマルチアミンは例えば、以下の混合物、

【化20】



10

20

30

40

等のマルチアミンの混合物であり得る。その他の実施形態では、そのマルチアミンは二つ以上のあらゆるマルチアミンのあらゆる混合物であり得る。

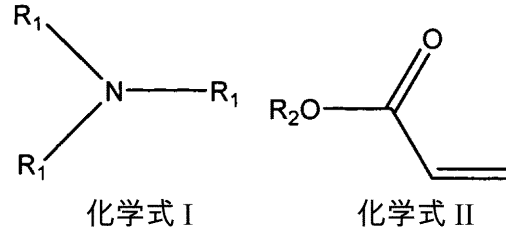
【0027】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化

50

合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式IおよびIIに一致する化合物から生じ、

【化21】



10

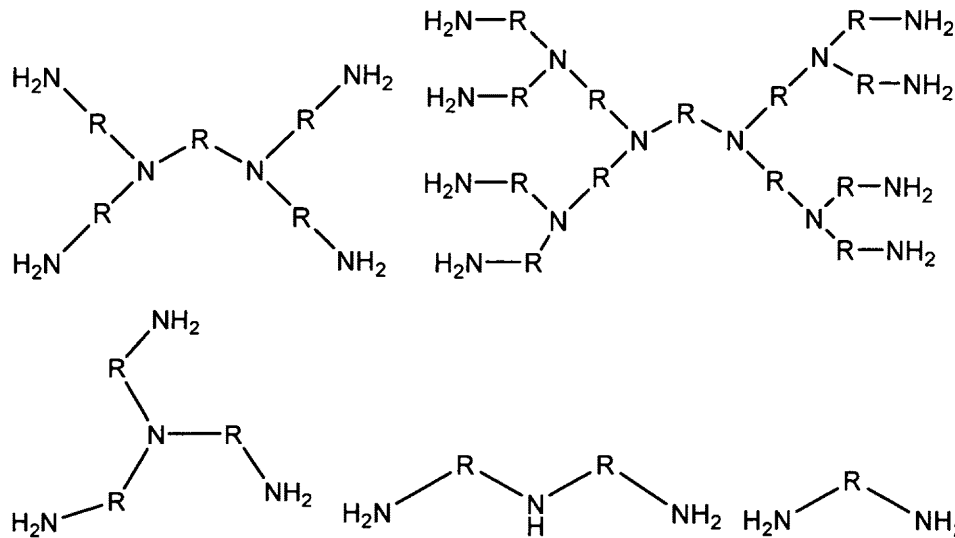
式中、 R_1 は水素ラジカル、 $-RNH_2$ 、 $-R-N-(R-NH_2)_2$ または $-R-N-(R-N-(R-NH_2)_2)_2$ を独立して表し、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、少なくとも一つの R_1 が水素ラジカルではなく、かつ R_2 が水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すという条件を伴い、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

20

【0028】

いくつかの実施形態では、化学式Iに一致する化合物は以下の化学式、

【化22】

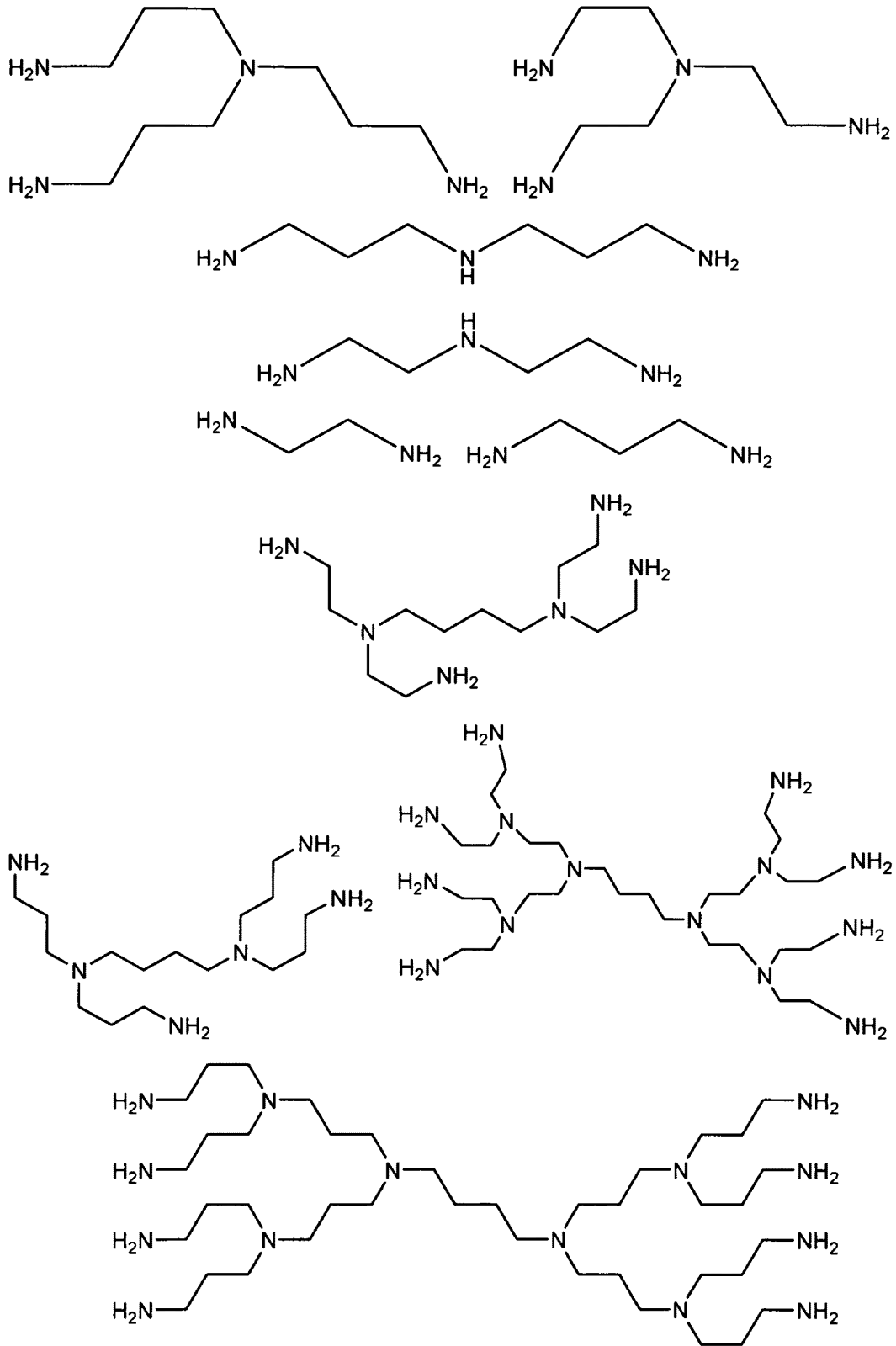


30

およびそれらの混合物から成る群から選択され、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、例えば、以下のようなもの、

40

【化 2 3】



10

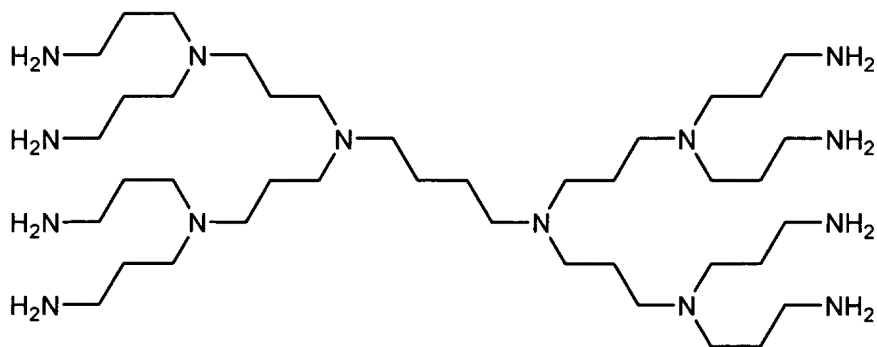
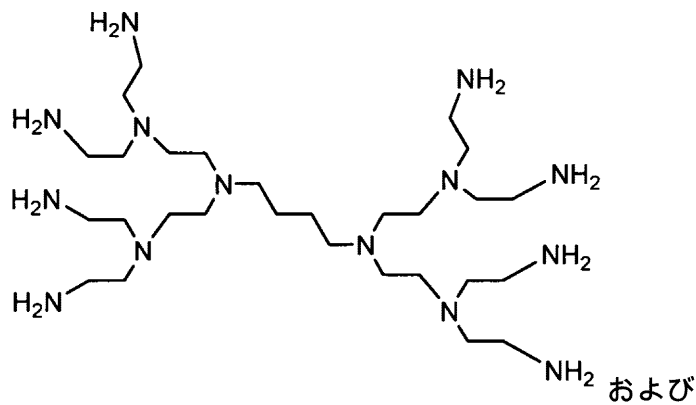
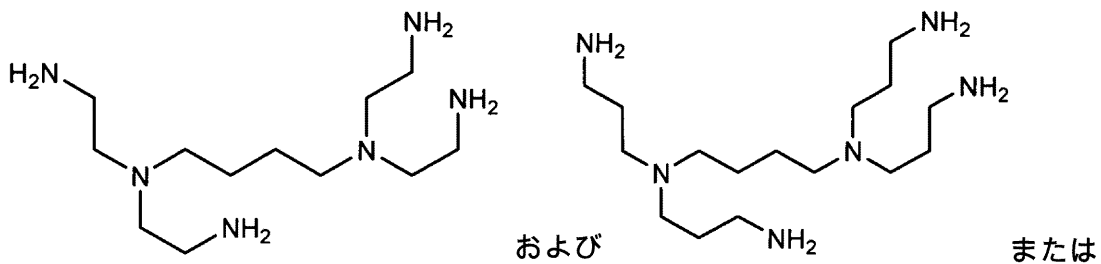
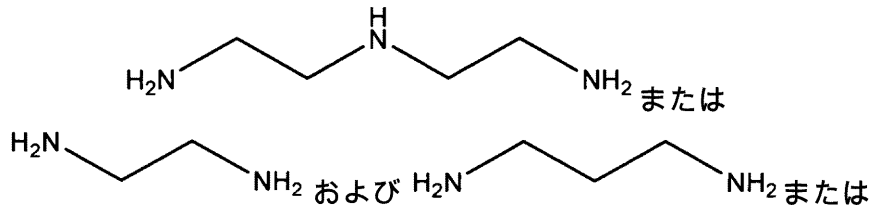
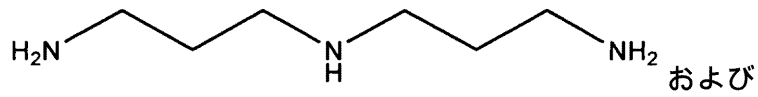
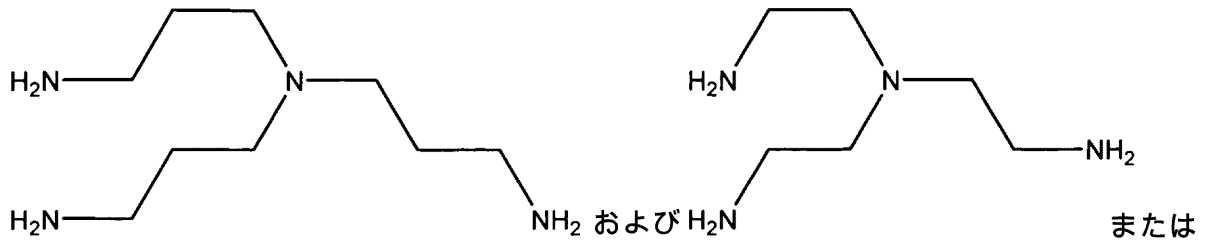
20

30

40

およびそれらの混合物がある。いくつかの実施形態では、化学式Iに一致する化合物は、例えば、以下の混合物、

【化 2 4】



10

20

30

40

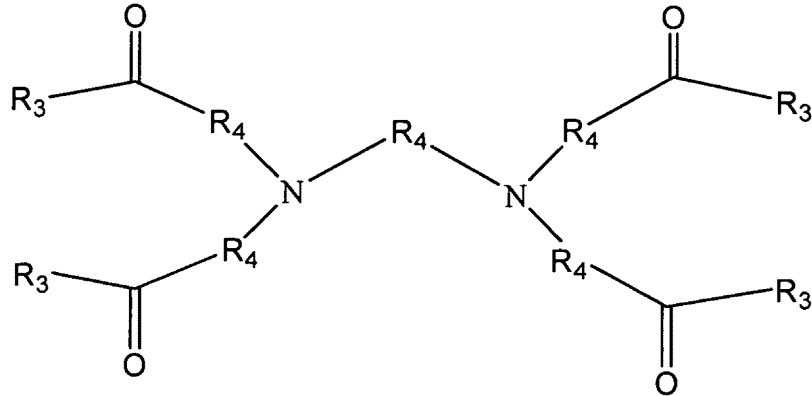
等の化学式Iに一致する化合物の混合物であり得る。その他の実施形態では、化学式Iに一致する化合物は、二つ以上の化学式Iに一致するあらゆる化合物のあらゆる混合物であり得る。

【0029】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組

50

成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式IIIによって表され、
【化25】



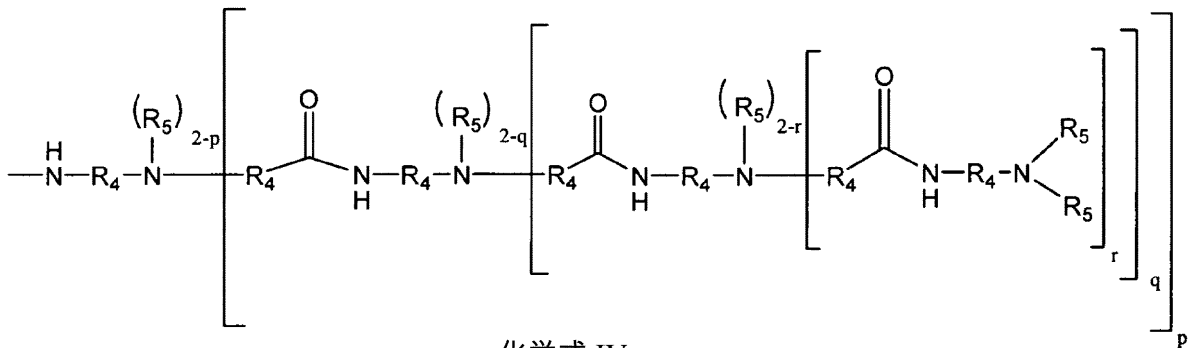
化学式 III

10

式中、R₃は以下の化学式IVによって表される基を独立して表し、

20

【化26】

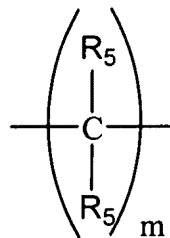


化学式 IV

30

式中、p、qおよびrは0から2の整数、例えば、0、1または2を独立して表し、R₄は以下の化学式を独立して表し、

【化27】

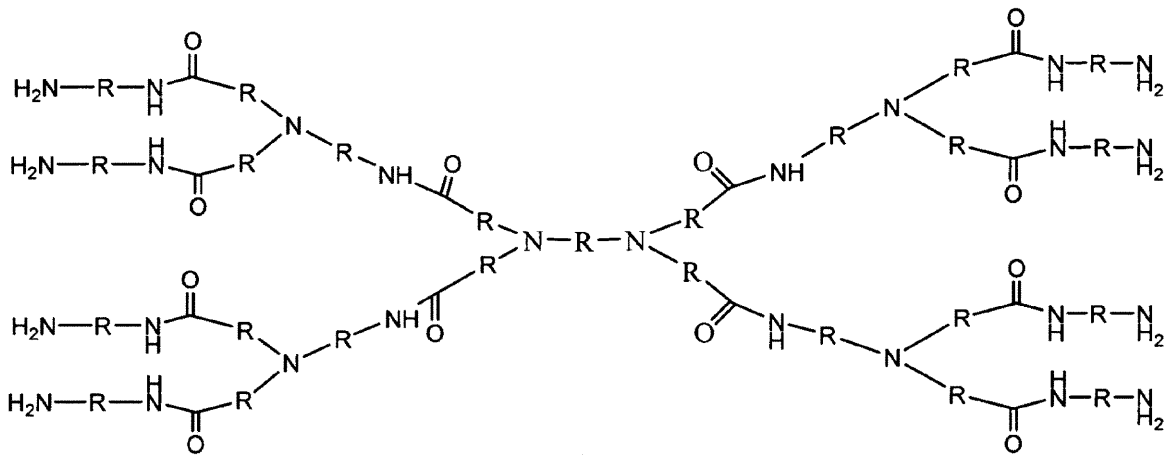


40

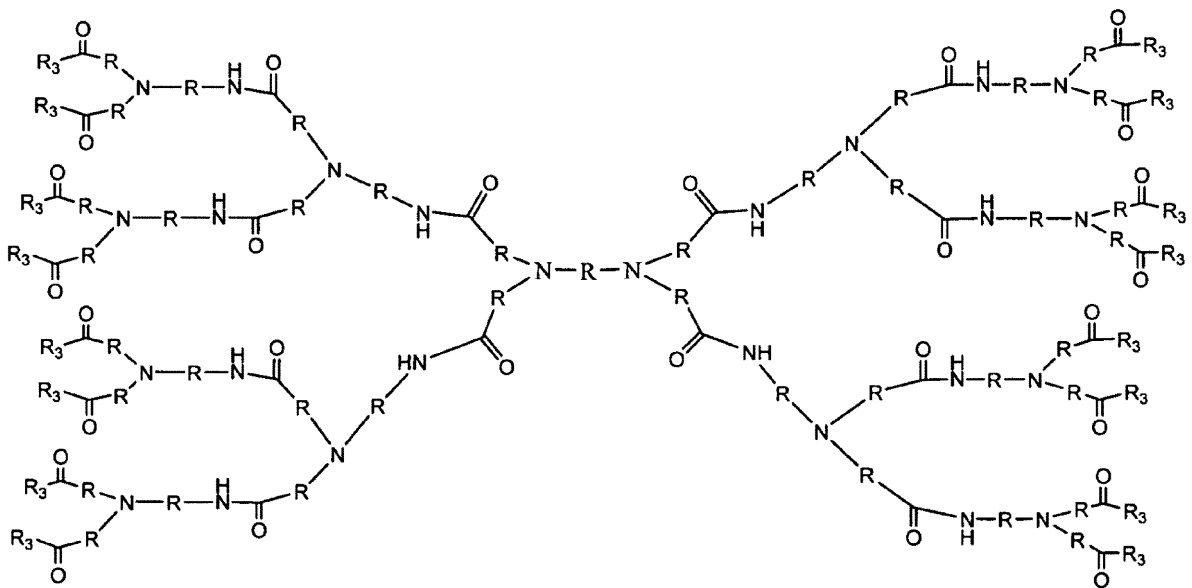
式中、mは1から20の整数、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20等の1から15、1から2、3から6、7から10、11から15を独立して表し、R₅は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、またはR₅および近隣のR₅は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をともに表し、またはR₅は別の化合物あるいはその残基との結合を表す。このような化合物の例は、以下の化学式

50

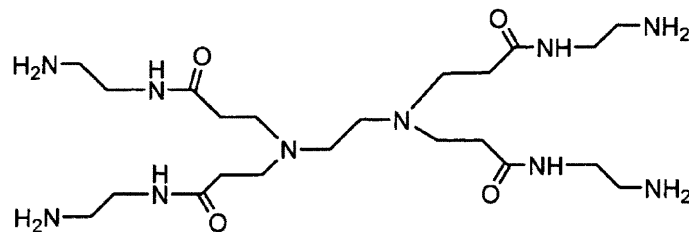
V、VI、またはVIIに一致する化合物を含み、
【化28】



化学式 V



化学式 VI



化学式 VII

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

【0030】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化

10

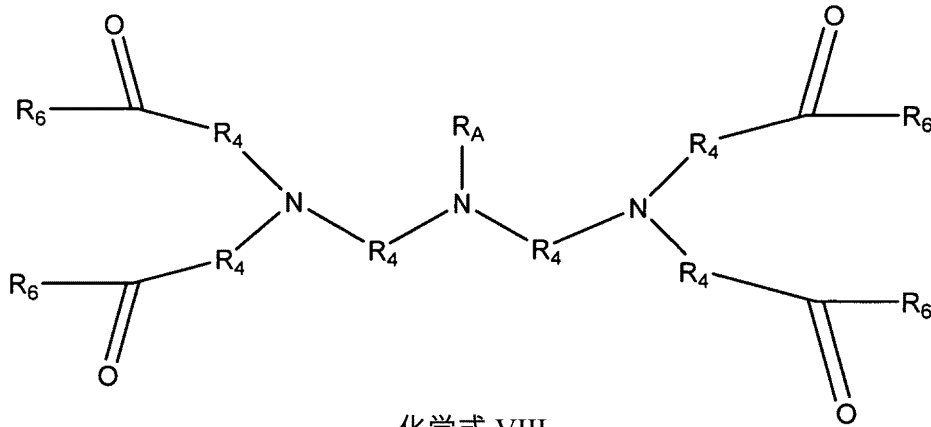
20

30

40

50

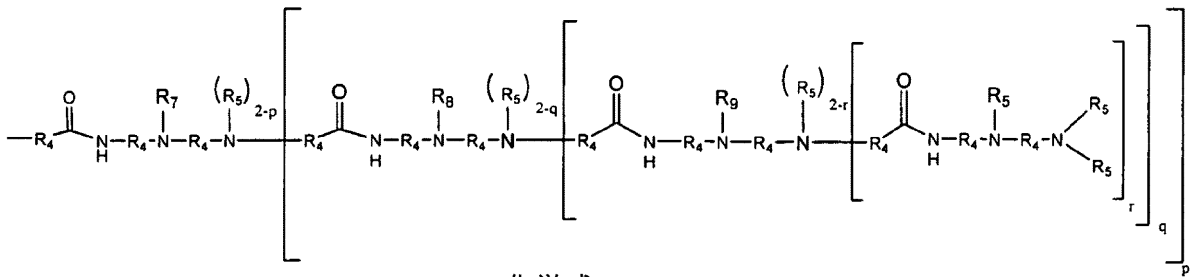
合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式VIIIによって表され、
【化29】



化学式 VIII

10

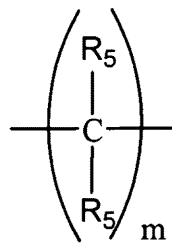
式中、R₆は以下の化学式IXによって表される基を表し、
【化30】



化学式 IX

20

式中、p、qおよびrは0から2の整数を独立して表し、R₄は以下の化学式を独立して表し、
【化31】

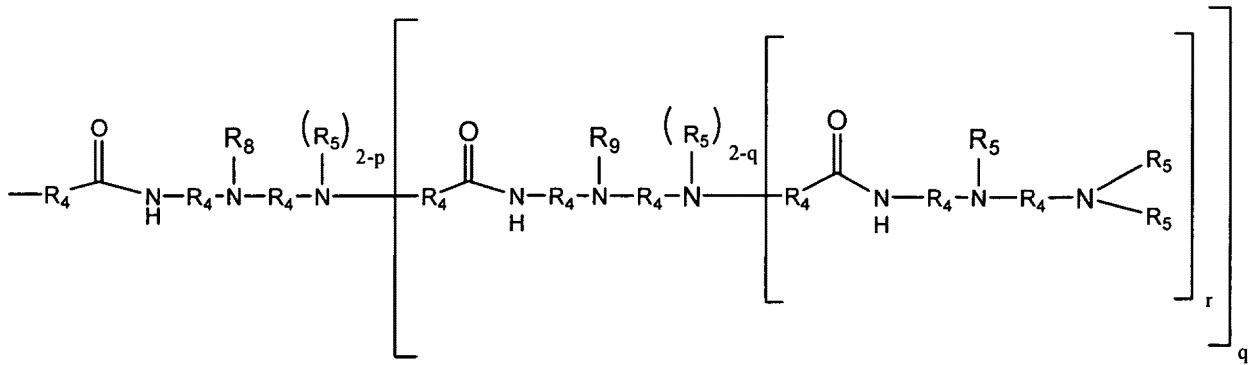


式中、mは1から20の整数、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または2等の1から15、1から2、3から6、7から10、11から15を独立して表し、R₅は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、またはR₅および近隣のR₅は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をととも表し、またはR₅は別の化合物あるいはその残基との結合を表し、R_AはR₅基または-R₄-CO-R₆基を独立して表し、R₇はR₅基を独立して表し、または以下の化学式XIVに一致する基を独立して表し、

30

40

【化 3 2】

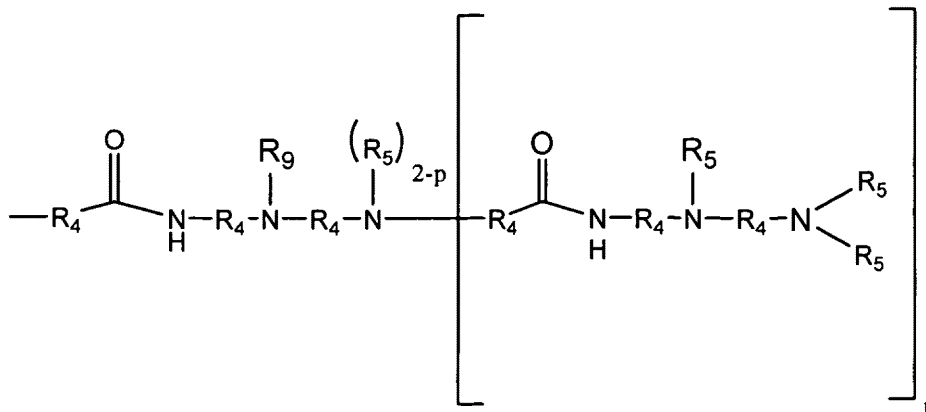


10

化学式 XIV

式中、 R_8 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式 XV に一致する基を独立して表し、

【化 3 3】



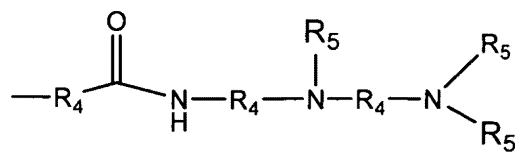
20

化学式 XV

式中、 R_9 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式 XVI に一致する基、

30

【化 3 4】



化学式 XVI

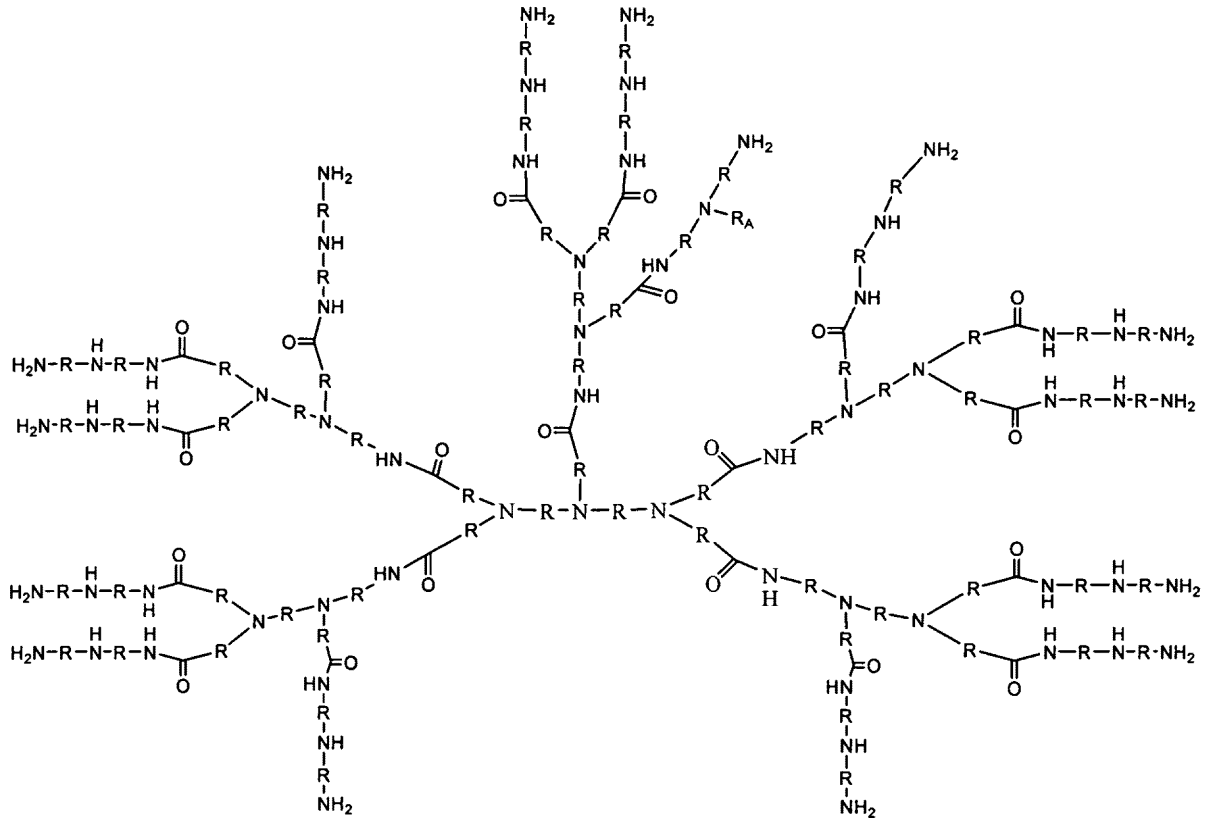
を独立して表す。

40

【0031】

このような化合物の例は、例えば、以下の化学式 X によって表される化合物を含み、

【化35】



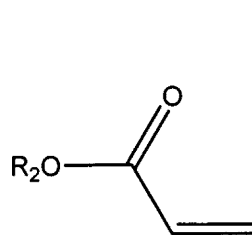
化学式 X

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

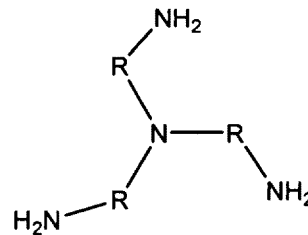
【0032】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式IIおよびXIに一致する化合物から生じ、

【化36】



化学式 II



化学式 XI

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル

10

20

30

40

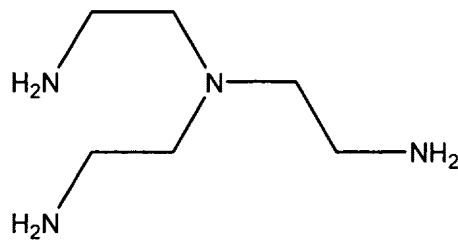
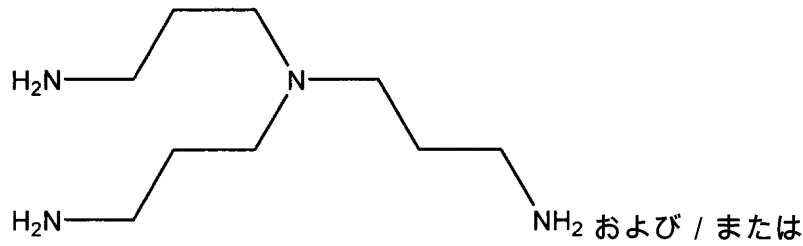
50

等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

【0033】

いくつかの実施形態では、化学式XIに一致する化合物は、

【化37】

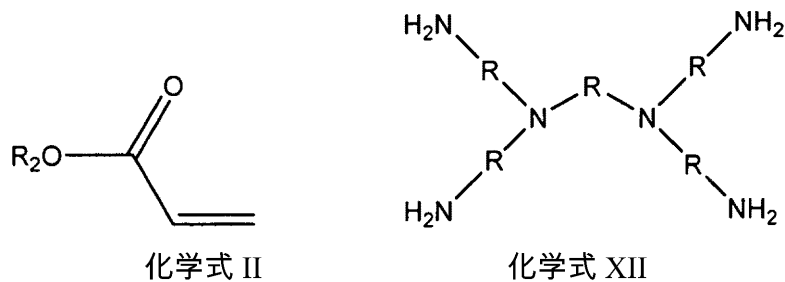


を含む。

【0034】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式IIおよびXIIに一致する化合物から生じ、

【化38】



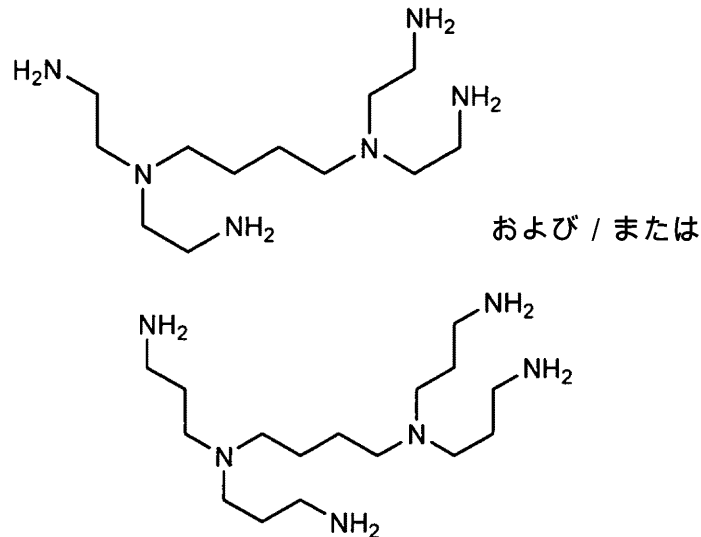
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

40

【0035】

いくつかの実施形態では、化学式XIIに一致する化合物は、

【化39】



10

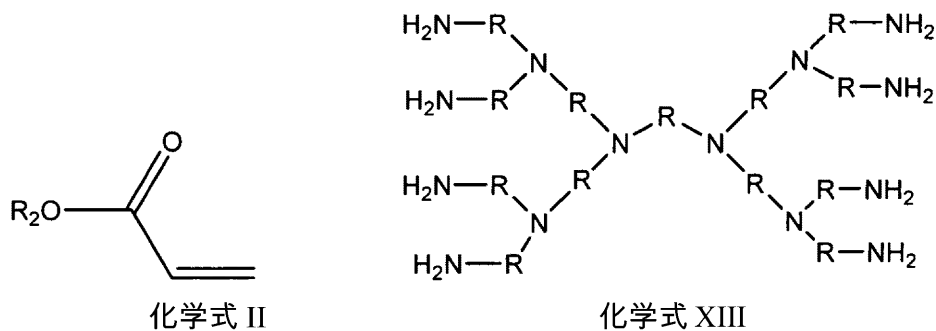
を含む。

【0036】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、以下の化学式IIおよびXIIIに一致する化合物から生じ、

20

【化40】



30

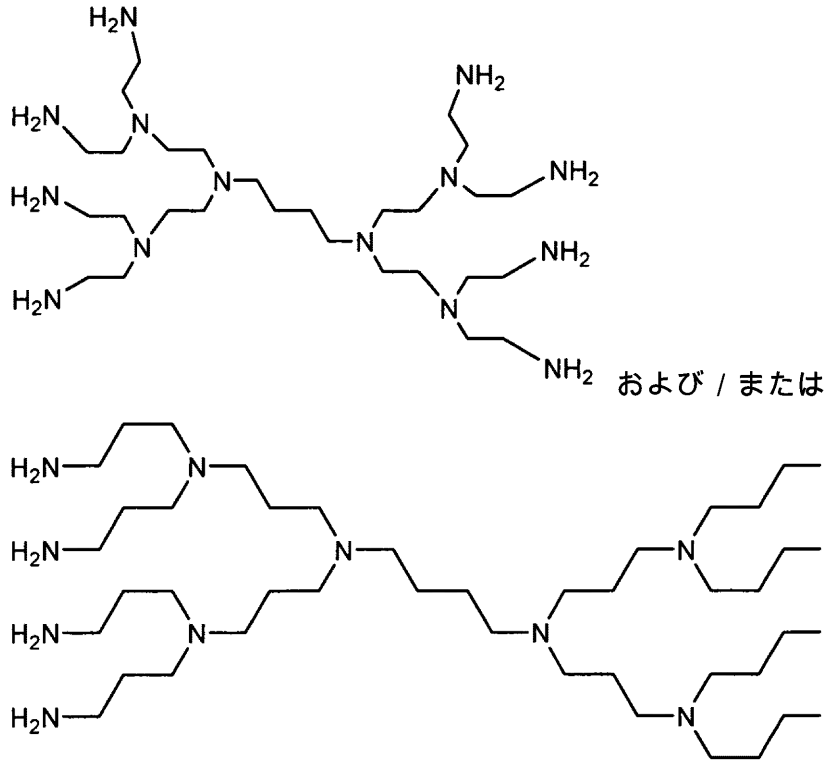
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルであり、R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、例えば、これは炭素数1、2、3、4、5、または6のラジカル等の炭素数1から20のアルキルラジカルである。

40

【0037】

いくつかの実施形態では、化学式XIIIに一致する化合物は、

【化 4 1】



10

20

を含む。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、本発明はアミドアミン化合物、アミドアミン重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基を含む有効量のアミドアミン重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法であり、前記アミドアミン化合物は、アミドアミンデンドリマーまたはその残基、一つ以上のマルチアミン化合物の残基であるコアを有するデンドリマー、および一つ以上の置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルの残基を含む。

30

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、本発明のデンドリマーはあらゆる適切な反応スキームから形成され得る。デンドリマーはコアにおける官能基を用いて分岐高分子を形成する一連の反復する反応順序を通じて形成され得る、官能基および樹枝状の分岐を含むコアを含む高分子化合物である。いくつかの実施形態では、その反応性官能基はヒドロキシル基、および/またはアミン基を含む。その官能基は、基の種類に依存する官能性を有するだろう。例えば、ヒドロキシル基は1つの単結合を形成する能力を有し、一方で一級アミンは一般的に2つの単結合を形成する能力を有するが、これらは四級化し得る。いくつかの実施形態では、アミドアミン重合体はデンドリマーおよびその残基を含み、前記デンドリマーは一つ以上のアミン基の残基、および一つ以上の置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステル基の残基を含むマルチアミンコアを含み、前記アミドアミン重合体は架橋結合剤、あるいはその他結合剤またはその残基をさらに含む。置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルのいくつかの実施例は、アクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、およびメタクリル酸メチルを含む。

40

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、本発明のデンドリマーは、置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルの、アミン基の水素を、アミン基の窒素原子によってコアへのアミン結合を結果的にもたらすカルボン酸基またはエステル基と置換するマルチアミンコアにおける一つ以上のアミン基に対するマイケル付加によって調製される。その得られた

50

化合物のエステルまたは酸性基は、その後カルボン酸またはエステル基のヒドロキシル基またはアルコキシ基を、アミド結合を結果的にもたらずマルチアミンからのアミノ基と置換することによって、同一または異なるマルチアミンと縮合される。そのマイケル付加およびその後の縮合は、一般的に分岐三級アミドアミンを生じるマルチアミンの残存しているアミン基において繰り返され得る。その後のマイケル付加および縮合は、一回以上繰り返されて dendriマーの分岐構造の特徴を生じ得る。アクリル酸メチルを置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルとして、ジアミノプロパンをマルチアミンとして用いるこの方法の図式が以下の図式1内に与えられているものの、本明細書にて記載されているあらゆるマルチアミン、および本明細書にて記載されているあらゆる置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルを用いてもよいことに注意すべきである。

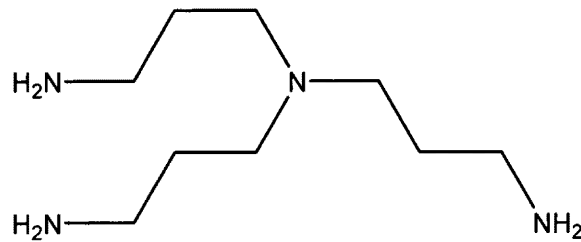
を経ていることがあり得、樹枝状分岐の四つの世代を有する化合物はマイケル付加および縮合の四回の反復を経ていること、等々があり得る。一般的に、本発明のいくつかの実施形態に一致している dendrimer は、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、または9個等の1個から10個の樹枝状分岐の世代を有し得る。

【0042】

図式Iは同一のマルチアミンまたは化学式Iに一致する化合物を用いる、マイケル付加およびその後の縮合の複数回の反復を示している。あらゆるマルチアミンまたは化学式Iに一致する化合物は、あらゆる適切な段階において用いられてもよい。例えば、いくつかの実施形態では、本発明は様々な縮合段階における様々なマルチアミンの用途を含む。例えば、それぞれの別個の縮合段階は、様々なマルチアミンまたは化学式Iに一致する化合物を含み得る。あるいは、その段階は、マルチアミン、または化学式Iに一致する化合物およびその他あらゆる形態を交互に行うことを含む縮合段階における、様々なマルチアミンの用途の形態を含み得る。例えば、いくつかの実施形態では、段階1のマルチアミンは以下のものであり得、

10

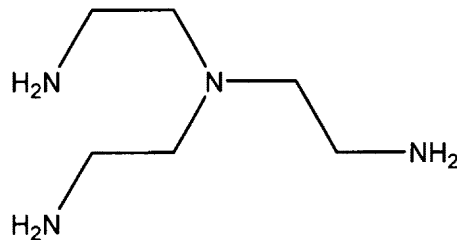
【化43】



20

そして、段階3のマルチアミンは以下のものであり得、

【化44】



30

そしてその後、段階5において、最初のマルチアミンが再び用いられ得、そして使用されたマルチアミンは、その後この形態内において交代し得る。あらゆるマルチアミンまたは化学式Iに一致する化合物は、あらゆる混合物内において用いられ得る。

【0043】

いくつかの実施形態では、アミドアミン重合体を製造する方法は、マイケル付加反応を用いてマルチアミンコアを置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルと反応させてポリ酸を形成すること、そのポリ酸を同一または異なるマルチアミンと縮合させて一級アミンを形成すること、その一級アミンにおいて一回以上マイケル付加および縮合を繰り返してアミドアミン dendrimer を形成すること、およびそのアミドアミン dendrimer を架橋結合剤を用いて架橋結合させることを含む。

40

【0044】

本発明のいくつかの実施形態は、重合体または組成物、あるいはリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、二つ以上のアミドアミン化合物またはその残基、あるいはアミドアミン dendrimer またはその残基を含み、二つ以上のマルチアミンの残基、一つ以上の置換または非置換の、不飽和カルボン酸またはエステルの残基、および一つ以上の架橋結合剤またはその他結合剤の残基を含む有効量の重合体を投与することによって動物の消化管から除去する為の方法を含み得る

50

。いくつかの実施形態では、その重合体の網目構造は、一つ以上のアミドアミン dendrimer またはその残基を含み得る。

【0045】

いくつかの実施形態では、本発明は血中リン酸塩濃度を減らす必要がある患者の体内において、血中リン酸塩濃度を10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%等の5%から100%の間まで減らす方法であり、前記方法は、治療効果のある量のアミドアミン重合体または組成物を本発明に従って患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、本発明は尿中のリンを減らす必要がある患者の体内において、尿中リンを10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、または90%等の5%から100%の間まで減らす方法であり、前記方法は、治療効果のある量のアミドアミン重合体または組成物を本発明に従って患者に投与することを含む。

10

【0046】

いくつかの実施形態では、本発明は治療効果のある量の本発明の一つ以上の重合体または共重合体、あるいは本発明の一つ以上の重合体または共重合体を含む組成物を治療の必要がある患者に投与することを含む、高リン血症等のリン酸平衡失調疾患を治療する方法である。

【0047】

いくつかの実施形態では、その組成物は本発明の一つもしくは複数の重合体または共重合体の混合物を含み、たとえば、これらは2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、または10個等の2個から20個の本発明の重合体または共重合体である。

20

【0048】

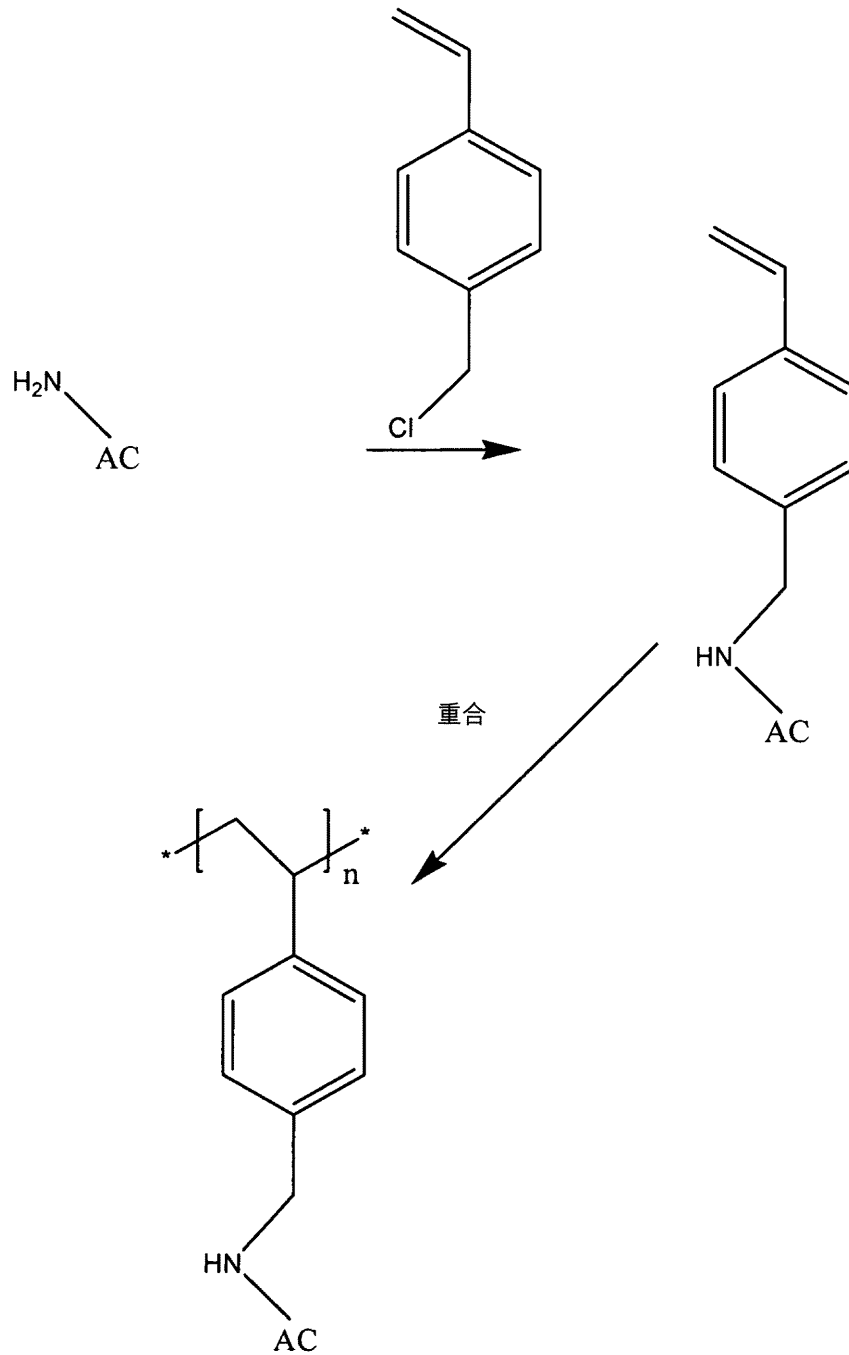
いくつかの実施形態では、本発明はマルチアミン化合物の混合物から生じる本発明の重合体または共重合体、かかる重合体または共重合体等を含む薬剤組成物、あるいは治療効果のある量の同一のものを用いてリン含有の化合物、またはリン含有のイオン（例、リン酸イオン）等の化合物またはイオンを、動物の消化管から除去する方法を含む。

【0049】

本発明のその他の実施形態は、重合体または重合した重合体の基幹におけるペンダント基として、アミドアミン化合物とその残基とともに形成されるペンダントアミドアミン重合体を含む。このようなペンダントアミドアミン重合体は、一つ以上の重合可能な基をアミドアミン化合物の一つ以上のアミン基に付加してアミドアミン単量体を形成し、そしてその後前記重合可能な基を重合してアミドアミン化合物またはその残基を含むペンダントアミドアミン重合体を形成することによって形成され得る。このような付加の図式における実施例は次の通りである（以下において、「AC」として指定されるアミドアミン化合物は、本発明のアミドアミン化合物またはその残基を表すことを目的とし、そのアミン基の一つは重合可能な基がどのようにアミドアミン化合物に付加され得るかを図解する目的で描写されていることに注意すべきである）：

30

【化 4 5】



10

20

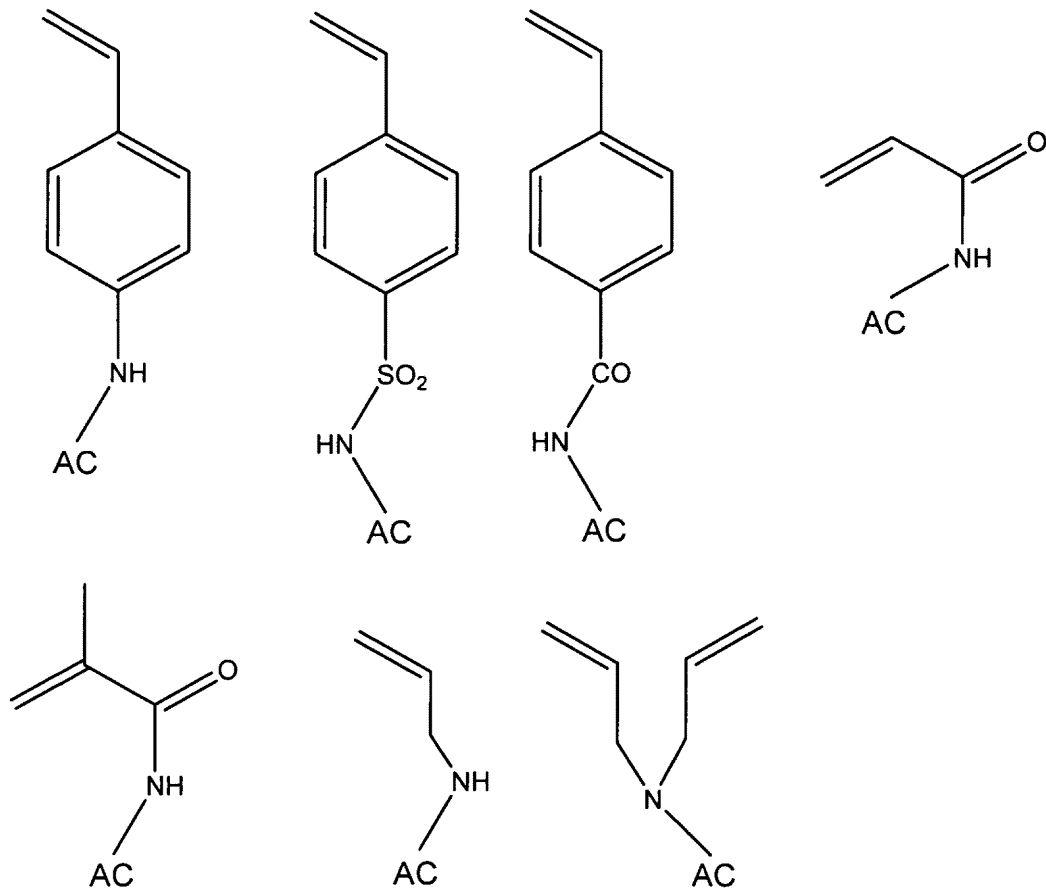
30

【 0 0 5 0 】

本発明の実施形態に一致する、アミドアミン化合物またはその残基とともに使用されてもよいその他の重合可能な基の限定されない実施例は、

40

【化 4 6】



10

20

を含む。

【0051】

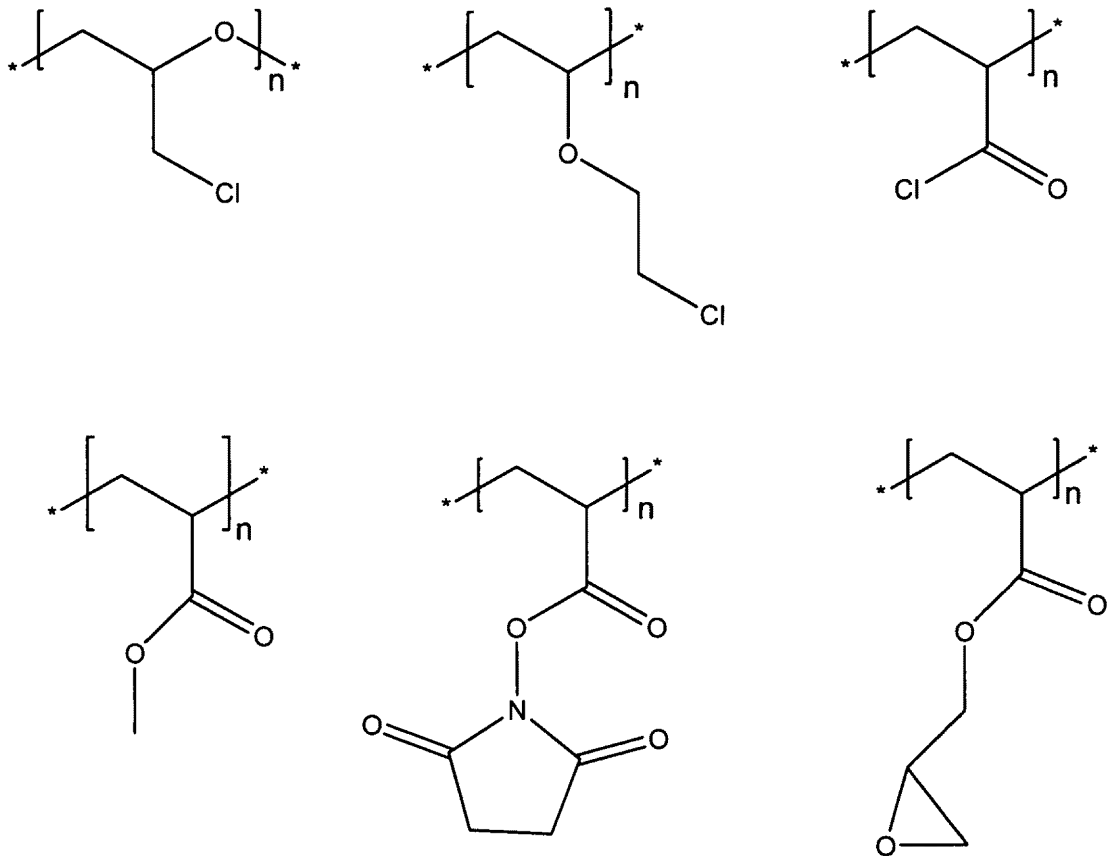
一つ以上の重合可能な基は、それぞれのアミドアミン化合物に付加されてもよく、そしてその後、異なる数の重合可能な基を有する様々なペンダントACを有するアミドアミン単量体の混合物を有する可能性がある。加えて、この方法で製造されるペンダントアミドアミン重合体は、重合後に、修飾され、架橋結合され、網目構造形成され、または置換され得る。このような修飾は、有効性、耐性を改善すること、または副作用を減らすことを含むあらゆる理由の為にすることができる。

30

【0052】

アミドアミン単量体は、アミドアミン単量体の一つ以上のアミン基を、アミン反応性重合体における一つ以上のアミン反応性基と反応させることによる、アミドアミン化合物のアミン反応性重合体への付加によってもまた形成され得る。いくつかのアミン反応性重合体の実施例は、

【化 4 7】



10

20

を含む。

【0053】

そのアミドアミン化合物またはアミドアミン単量体は、重合体を形成する多官能基のアミドアミン単量体としての役割もまた果たし得る。例えば、前記アミドアミン化合物、または前記アミドアミン単量体から形成される重合体が架橋結合する時、その架橋結合反応はバルクの（すなわち、純粋なアミドアミンおよび純粋な架橋結合剤を用いた）溶液内、または分散媒内のいずれかにて行われ得る。バルク方法が用いられる時、溶媒はその反応物を共溶解し、その架橋結合反応を妨げないように選択される。適切な溶媒は、水、低沸点のアルコール（メタノール、エタノール、ブタノール）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン、および同類のものを含む。

30

【0054】

その他の重合方法は、単独の重合反応、一連の反応を経る個々の単量体の段階的な付加、何組かの単量体の段階的な付加、前述の方法の併用、または、例えば、直接または逆懸濁、縮合、乳化、沈殿技術、煙霧質内またはバルク重合/架橋結合方法、および押し出しやすり潰し等の粉碎方法を用いる重合等の、その他あらゆる重合方法を含み得る。これらの方法は一括、半連続的、および連続的方法として行うことが可能である。分散媒内における方法に関しては、その連続相は、トルエン、ベンゼン、炭化水素、ハロゲン化溶媒、超臨界二酸化炭素、および同類のもの等の非極性溶媒から選択することが可能である。直接懸濁方法を用いれば水を用いることが可能だが、塩水もまた分離液相内のアミドアミンおよび架橋結合剤を「塩析」するのに有用である。

40

【0055】

本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン単量体は、一つ以上のその他の単量体または数量体とともに共重合され得、あるいはその他の重合可能な基は架橋結合し得、架橋結合剤またはその他結合剤、あるいは重合体の基幹内またはペンダント基としての単量体を有し得、重合体の網目構造、あるいはアミドアミン化合物またはその残基、アミドア

50

ミン単量体またはその残基、架橋結合剤またはその残基、もしくはその他の結合剤またはその残基を含む混合された重合体の網目構造を形成するように形成または重合され得る。その網目構造は、直接であり得、あるいは架橋結合剤、もしくは単量体または数量体、またはその残基等のその他の結合剤等の一つ以上の連結基を含み得る同一または異なる分子間の複数の結合を含み得る。

【0056】

単独、または組み合わせて使用してもよい限定されない実施例は、スチレン、置換スチレン、アクリル酸アルキル、置換アクリル酸アルキル、メタクリル酸アルキル、置換メタクリル酸アルキル、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、イソプレン、ブタジエン、エチレン、酢酸ビニル、N-ビニルアミド、マレイン酸誘導体、ビニルエーテル、アリル、メタリル単量体、およびこれらの混合物を含む。これらの単量体の官能性を有する種類もまた用いてもよい。本発明にて用いてもよいさらなる特定の単量体または共単量体は、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸プロピル（全ての異性体）、メタクリル酸ブチル（全ての異性体）、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソボルニル、メタクリル酸、メタクリル酸ベンジル、メタクリル酸フェニル、メタクリロニトリル、
-メチルスチレン、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル（全ての異性体）、アクリル酸ブチル（全ての異性体）、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソボルニル、アクリル酸、アクリル酸ベンジル、アクリル酸フェニル、アクリロニトリル、
スチレン、メタクリル酸グリシジル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピル（全ての異性体）、メタクリル酸ヒドロキシブチル（全ての異性体）、メタクリル酸N,N-ジメチルアミノエチル、メタクリル酸N,N-ジエチルアミノエチル、メタクリル酸トリエチレングリコール、イタコン酸無水物、イタコン酸、アクリル酸グリシジル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル（全ての異性体）、アクリル酸ヒドロキシブチル（全ての異性体）、アクリル酸N,N-ジメチルアミノエチル、アクリル酸N,N-ジエチルアミノエチル、アクリル酸トリエチレングリコール、メタクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、N,N-ジメチルアクリルアミド、N-tert-ブチルメタクリルアミド、N,N-ブチルメタクリルアミド、N-メチロールメタクリルアミド、N-エチロールメタクリルアミド、N-tert-ブチルアクリルアミド、N,N-ブチルアクリルアミド、N-メチロールアクリルアミド、N-エチロールアクリルアミド、4-アクリロイルモルホリン、
ビニル安息香酸（全ての異性体）、ジエチルアミノスチレン（全ての異性体）、
-メチルビニル安息香酸（全ての異性体）、ジエチルアミノ
-メチルスチレン（全ての異性体）、p-ビニルベンゼンスルホン酸、p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩、メタクリル酸トリメトキシシリルプロピル、メタクリル酸トリエトキシシリルプロピル、メタクリル酸トリブトキシシリルプロピル、メタクリル酸ジメトキシメチルシリルプロピル、メタクリル酸ジエトキシメチルシリルプロピル、メタクリル酸ジブトキシメチルシリルプロピル、メタクリル酸ジイソプロポキシメチルシリルプロピル、メタクリル酸ジメトキシシリルプロピル、メタクリル酸ジエトキシシリルプロピル、メタクリル酸ジブトキシシリルプロピル、メタクリル酸ジイソプロポキシシリルプロピル、アクリル酸トリメトキシシリルプロピル、アクリル酸トリエトキシシリルプロピル、アクリル酸トリブトキシシリルプロピル、アクリル酸ジメトキシメチルシリルプロピル、アクリル酸ジエトキシメチルシリルプロピル、アクリル酸ジブトキシメチルシリルプロピル、アクリル酸ジイソプロポキシメチルシリルプロピル、アクリル酸ジメトキシシリルプロピル、アクリル酸ジエトキシシリルプロピル、アクリル酸ジブトキシシリルプロピル、アクリル酸ジイソプロポキシシリルプロピル、無水マレイン酸、N-フェニルマレイミド、N-ブチルマレイミド、N-ビニルホルムアミド、N-ビニルアセトアミド、アリルアミン、メタリルアミン、アリルアルコール、メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテル、ブチルビニルエーテル、ブタジエン、イソプレン、クロロプレン、エチレン、酢酸ビニル、およびこれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明のアミドアミン重合体は架橋結合剤を用いて架橋結合し、かつ溶媒中で溶解し得ず、最大限でも溶媒中で膨張し得る。その膨張率は、下記の検査方法の項における手順に従って測定でき、一般的に1から約100、1から約80、1から約60、1から約40、1から約20等の約1から約150の間の範囲内であり、例えば、これは2から10、2.5から8、3から6の間、または5未満、6未満、7未満、10未満、15未満、20未満である。いくつかの実施形態では、そのアミドアミン重合体は、溶媒中でゲルを形成せず、かついくつかの溶媒中で可溶または部分的に可溶であり得るアミドアミン重合体を結果的にもたらし得る、架橋結合剤またはその他の結合剤を含み得る。

【0058】

架橋結合剤は一般的に、ハロゲン基、カルボニル基、エポキシ基、エステル基、酸無水物基、酸ハロゲン基、イソシアネート基、ビニル基、およびクロロホルメート基から選択される少なくとも二つの官能基を有する化合物である。前記架橋結合剤は、その炭素基幹、あるいはアミドアミン化合物の窒素、アミドアミン単量体、またはそれらの残基に結合され得る。

【0059】

本発明の重合体または dendrimer の合成に適切である架橋結合剤の実施例は、ジハロアルカン、ハロアルキルオキシラン、アルキルオキシランスルホン酸、ジ(ハロアルキル)アミン、トリ(ハロアルキル)アミン、ジエポキシド、トリエポキシド、テトラエポキシド、ビス(ハロメチル)ベンゼン、トリ(ハロメチル)ベンゼン、テトラ(ハロメチル)ベンゼン、エピクロロヒドリンおよびエピプロモヒドリン等のエピハロヒドリン、ポリ(エピクロロヒドリン)、(ヨードメチル)オキシラン、トシル酸グリシジル、3-ニトロベンゼンスルホン酸グリシジル、4-トシルオキシ-1,2-エポキシブタン、プロモ-1,2-エポキシブタン、1,2-ジプロモエタン、1,3-ジクロロプロパン、1,2-ジクロロエタン、1-プロモ-2-クロロエタン、1,3-ジプロモプロパン、ビス(2-クロロエチル)アミン、トリス(2-クロロエチル)アミン、およびビス(2-クロロエチル)メチルアミン、1,3-ブタジエンジエポキシド、1,5-ヘキサジエンジエポキシド、ジグリシジルエーテル、1,2,7,8-ジエポキシオクタン、1,2,9,10-ジエポキシデカン、エチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテル、1,2-エタンジオールジグリシジルエーテル、グリセロールジグリシジルエーテル、1,3-ジグリシジルグリセリルエーテル、N,N-ジグリシジルアニリン、ネオペンチルグリコールジグリシジルエーテル、ジエチレングリコールジグリシジルエーテル、1,4-ビス(グリシジルオキシ)ベンゼン、レゾルシノールジグリシジルエーテル、1,6-ヘキサジオールジグリシジルエーテル、トリメチロールプロパンジグリシジルエーテル、1,4-シクロヘキサジメタノールジグリシジルエーテル、1,3-ビス-(2,3-エポキシプロピルオキシ)-2-(2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ)プロパン、1,2-シクロヘキサジカルボン酸ジグリシジルエーテル、2,2'-ビス(グリシジルオキシ)ジフェニルメタン、ビスフェノールFジグリシジルエーテル、1,4-ビス(2',3'-エポキシプロピル)パーフルオロ-n-ブタン、2,6-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-1,2,3,5,6,7-ヘキサヒドロピロロ [3,4-f] イソインドール-1,3,5,7-テトラオン、ビスフェノールAジグリシジルエーテル、5-ヒドロキシ-6,8-ジ(オキシラン-2-イルメチル)-4-オキソ-4h-クロメン-2-カルボン酸エチル、硫化ビス[4-(2,3-エポキシ-プロピルチオ)フェニル]、1,3-ビス(3-グリシドキシプロピル)テトラメチルジシロキサン、フッ化9,9-ビス[4-(グリシジルオキシ)フェニル]、トリエポキシイソシアヌル酸、グリセロールトリグリシジルエーテル、N,N-ジグリシジル-4-グリシジルオキシアニリン、イソシアヌル酸(S,S,S)-トリグリシジルエステル、イソシアヌル酸(R,R,R)-トリグリシジルエステル、トリグリシジルイソシアヌル酸、トリメチロールプロパントリグリシジルエーテル、グリセロールプロポキシレートトリグリシジルエーテル、トリフェニロールメタントリグリシジルエーテル、3,7,14-トリス[[3-(エポキシプロポキシ)プロピル]ジメチルシリルオキシ]-1,3,5,7,9,11,14-ヘプタシクロペンチルトリシクロ [7.3.3.15,11]ヘプタシロキサン、4,4'-メチレンビス(N,N-ジグリシジルアニリン)、ビス(ハロメチル)ベンゼン、ビス(ハ

10

20

30

40

50

ロメチル)ピフェニル、ビス(ハロメチル)ナフタレン、ジイソシアン酸トルエン、塩化アクリロル、アクリル酸メチル、エチレンビスアクリルアミド、ピロメタリック二無水物、二塩化スクシニル、コハク酸ジメチル等の一つ以上の多官能基の架橋結合剤を含むが、これらに限定されない。前記架橋結合剤がアルキルハロゲン化合物である時、その反応中に形成される酸を除去する為に、塩基を用いることが可能である。無機または有機塩基が適切である。NaOHが好適である。架橋結合剤に対する塩基の比率は、約0.5から約2の間が好ましい。

【0060】

いくつかの実施形態では、その架橋結合剤は、アミドアミン化合物またはアミドアミン単量体の総重量に基づいて、2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%等の約2重量%から約15重量%、約2重量%から12重量%、約3重量%から約10重量%、約3重量%から約6重量%等の0.5重量%から25重量%の間の量でその重合反応に導入され得る。必要な架橋結合剤の量は、そのアミドアミン化合物内の分岐の程度に依存し得る。

10

【0061】

いくつかの実施形態では、その重合体および共重合体の重量平均分子量は、一般的に少なくとも約1,000であり得る。例えば、前記分子量は、15,000から80,000、20,000から75,000、25,000から60,000、30,000から50,000、または40,000から45,000等の約2,000から約750,000、約3,000から約500,000、約5,000から約250,000、約10,000から約100,000等の約1,000から約1,000,000の間であり得る。

20

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明の薬剤組成物は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミン dendrimer は化学式IIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q および r は0であり、 p は2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数、および2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、または6重量%の架橋結合剤等の2重量%から6重量%の間の架橋結合剤またはその残基を独立して表し、前記架橋結合剤は、エピクロルヒドリン、ポリ(エピクロルヒドリン)、1,2-ジプロモエタン、トリス(2-クロロエチル)アミン、または1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルである。本発明の別の薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミン dendrimer は化学式IIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q は0であり、 r および p は両方とも2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数を独立して表し、前記化合物は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。本発明のさらなる薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミン dendrimer は化学式IIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q 、 r および p はそれぞれ2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数を独立して表し、前記化合物は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。

30

40

【0063】

いくつかの実施形態では、本発明の薬剤組成物は少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミン dendrimer またはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミン dendrimer は化学式VIIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q および r は0であり、 p は2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数、および2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、または6重量%の架橋結合剤等の2重量%から6重量%の間の架橋結合剤またはその残基を独立して表し、前記架橋結合剤は、エピクロルヒドリン、ポリ(エピクロルヒドリン)、1,2-ジプロモエタン、トリス(2-クロロエチル)アミン、また

50

は1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルである。本発明の別の薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは化学式VIIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q は0であり、 r および p は両方とも2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数を独立して表し、前記化合物は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。本発明のさらなる薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは化学式VIIIによって表され、式中 R_6 はHラジカルまたはアルキルラジカルを独立して表し、 q 、 r および p はそれぞれ2であり、 m は3、4、5、または6等の3から6の整数を独立して表し、前記化合物は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。

10

20

30

40

50

【0064】

本発明の別の薬剤組成物は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、化学式IIおよびXIによって表される化合物から生じ、式中 R_2 はHラジカルまたはメチルラジカルを独立して表し、 R は炭素数3から6のラジカルを表し、前記アミドアミン重合体は2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、または6重量%の架橋結合剤等の2重量%から6重量%の間の架橋結合剤を用いて架橋結合され、前記架橋結合剤は、エピクロルヒドリン、ポリ(エピクロルヒドリン)、1,2-ジブromoエタン、トリス(2-クロロエチル)アミン、または1,4-ブタンジオールジグリシジルエーテルである。本発明の別の薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、化学式IIおよびXIIによって表される化合物から生じ、式中 R_2 はHラジカルまたはメチルラジカルを独立して表し、 R は炭素数3から6のラジカルを表し、前記アミドアミン重合体は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。本発明のさらなる薬剤組成物の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン化合物またはその残基、あるいは少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基を含むアミドアミン重合体を含み、前記アミドアミン化合物またはアミドアミンデンドリマーは、化学式IIおよびXIIIによって表される化合物から生じ、式中 R_2 はHラジカルまたはメチルラジカルを独立して表し、 R は炭素数3から6のラジカルを表し、前記アミドアミン重合体は本項にて上記で定義されている通りの架橋結合剤を用いて架橋結合される。

【0065】

いくつかの実施形態の重合体は、重合開始剤を用いて形成され得る。一般的に、陽イオン開始剤およびラジカル開始剤を含むあらゆる開始剤を用いてもよい。用いてもよい適切な開始剤のいくつかの実施例は、アゾジイソブチロニトリル、アゾジイソバレロニトリル、ジメチルアゾジイソブチラート、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)、2,2'-アゾビス(N,N'-ジメチレンイソブチラミジン)二塩酸塩、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(N,N'-ジメチレンイソブチラミジン)、1,1'-アゾビス(1-シクロヘキサンカルボ-ニトリル)、4,4'-アゾビス(4-シアノペンタン酸)、2,2'-アゾビス(イソブチラミド)二水和物、2,2'-アゾビス(2-メチルプロパン)、2,2'-アゾビス(2-メチルブチロニトリル)、VAZO 67、シアノペンタン酸、過酸化ピバレート、過酸化ドデシルベンゼン、過酸化ベンゾイル、ヒドロ過酸化ジ-t-ブチル、過酢酸t-ブチル、過酸化アセチル、過酸化ジクミル、ヒドロ過酸化クミル、ジメチルビス(過酸化ブチル)ヘキサン等のフリーラジカル過酸化物およびアゾ型化合物を含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明の実施形態に一致するアミドアミン化合物またはその

残基内のあらゆる窒素原子は、随意に四級化されて、例えば、アンモニウムまたは置換アンモニウム基等の対応する正電荷を帯びた三級窒素基を生じ得る。前記アミドアミン化合物またはその残基内における、あらゆる一つ以上の窒素原子は四級化され得、そしてこのような四級化は、存在する場合は、本発明では、末端アミンの窒素原子を含むことに限定されず、またはこれを義務付けられない。いくつかの実施形態では、この四級化はさらなる網目構造の形成を結果的にもたらし得、そして架橋結合基、結合基、またはアミン反応性基の前記窒素への付加の結果であり得る。前記アンモニウム基は、薬学的に受容可能な対イオンと結合し得る。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン重合体は、有機イオン、無機イオン、またはそれらの混合物であり得る薬学的に受容可能な対イオンでプロトン化されることを含み、部分的または完全に四級化され得る。いくつかの適切な無機イオンの実施例は、ハロゲン化物イオン（例、塩化物イオン、臭化物イオン、またはヨウ化物イオン）、炭酸イオン、重炭酸イオン、硫酸イオン、重硫酸イオン、水酸化物イオン、硝酸イオン、過硫酸イオン、および亜硫酸イオンを含む。いくつかの適切な有機イオンの実施例は、酢酸イオン、アスコルビン酸イオン、安息香酸イオン、クエン酸イオン、クエン酸二水素イオン、クエン酸水素イオン、シュウ酸イオン、コハク酸イオン、酒石酸イオン、タウロコール酸イオン、グリココール酸イオン、およびコール酸イオンを含む。好適なイオンは、塩化物イオンおよび炭酸イオンを含む。

10

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明のアミドアミン化合物およびアミドアミン重合体は、プロトン化される窒素原子の割合が1%から25%の間、好ましくは3%から25%の間、より好ましくは5%から15%の間であるようにプロトン化され得る。

20

【0069】

ある実施形態では、薬学的に受容可能なアミドアミン重合体は、プロトン型のアミドアミン重合体であり、かつ炭酸陰イオンを含む。ある実施形態では、薬学的に受容可能なアミドアミン重合体は、プロトン型であり、かつ炭酸陰イオンおよび重炭酸陰イオンの混合物を含む。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、化合物またはイオンを結合するそれらの能力によって特徴付けられる。好ましくは本発明の化合物は陰イオンを結合し、より好ましくは有機リン酸イオン、リン酸、および/またはシュウ酸イオンを結合し、そして最も好ましくは有機リン酸イオンまたはリン酸イオンを結合する。図解の為に、陰イオン結合性アミドアミン重合体、そして特に有機リン酸イオンまたはリン酸イオン結合性アミドアミン重合体が記載されるが、この記述は当業者にとって明白である適切な修正とともに、その他のイオン、化合物、および溶質に等しく当てはまるということを理解されたい。アミドアミン重合体は、一般的に必ずしも非共有様式ではないが、イオン、例えば、前記アミドアミン重合体が前記イオンと結合する時の陰イオンを結合し得、少なくとも前記イオンの一部分がインビトロまたはインビボの条件下で結合したままであるような十分な結合力を伴い、前記インビトロまたはインビボの条件において、前記重合体は、溶液から、または人体からの前記イオンの除去をもたらすのに十分な時間用いられる。標的イオンは、前記アミドアミン重合体が結合するイオンであり得、そして通常、その前記アミドアミン重合体への結合が前記化合物の治療効果を生み出すと考えられるイオンを指しており、かつ陰イオンまたは陽イオンであり得る。本発明の化合物は、一つより多くの標的イオンを有し得る。

30

40

【0071】

例えば、本明細書にて記載されているいくつかのアミドアミン重合体は、有機リン酸イオンまたはリン酸イオンの結合特性を示す。リン酸イオンの結合能力は、リン吸着薬が特定の溶液内で結合することが可能であるリン酸イオンの量の測定値である。例えば、リン吸着薬の結合能力は、インビトロ、例えば、水または塩水にて、あるいはインビボ、例え

50

ば、リン酸イオンの尿排出量から、あるいはエキスビボ、例えば、実験動物、患者、または治験者から得られた糜粥等の吸引液を用いて測定することが可能である。測定はリン酸イオンのみ、または少なくとも前記アミノアミン重合体との結合に関してリン酸イオンと競合する競合溶質でない溶質を含む溶液内にて行うことが可能である。これらの場合、非干渉緩衝液を用いることができる。あるいは、測定はその他の競合溶質、例えば、前記アミノアミン重合体との結合に関してリン酸イオン（標的溶質）と競合するその他のイオンまたは代謝体の存在下にて行うことが可能である。

【0072】

アミノアミン重合体におけるイオンの結合能力は、検査方法にて示されているように測定されてもよい。いくつかの実施形態は、約0.2 mmol/g、0.5 mmol/g、1.0 mmol/g、1.5 mmol/g、2.0 mmol/g、2.5 mmol/g、3.0 mmol/g、3.5 mmol/g、4.0 mmol/g、5.0 mmol/g、6.0 mmol/g、8.0 mmol/g、10.0 mmol/g、12 mmol/g、14 mmol/g、16 mmol/g、18 mmol/g、または約20 mmol/gより大きいものであり得るリン酸イオンの結合能力を有する。いくつかの実施形態では、本発明のアミノアミン重合体の標的イオンに対するインビトロでのリン酸イオンの結合能力は、約0.5 mmol/gより大きく、好ましくは約2.5 mmol/gより大きく、さらにより好ましくは約3 mmol/gより大きく、さらにより好ましくは約4 mmol/gより大きく、なおかつさらにより好ましくは約6 mmol/gより大きい。いくつかの実施形態では、前記リン酸イオンの結合能力は、約0.5 mmol/gから約10 mmol/g、好ましくは約2.5 mmol/gから約8 mmol/g、そしてさらにより好ましくは約3 mmol/gから約6 mmol/gまでの約0.2 mmol/gから約20 mmol/gまでの間に分布し得る。リン酸イオンの結合は、下記の検査方法の項にて記載されている技術に従って測定されてもよい。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明のアミノアミン化合物、重合体、および組成物は、尿中リンを低減する必要がある患者の尿中リンを10%から75%、25%から65%、または45%から60%まで等の5%から100%の間まで低減し得る。いくつかの実施形態は、尿中リンを10%より大きく、20%より大きく、30%より大きく、40%より大きく、45%より大きく、50%より大きく、または60%より大きく低減し得る。尿中リンの減少は、下記の検査方法の項にて詳述されている方法に従って測定されてもよい。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明のアミノアミン重合体および組成物は、血中リン酸塩を低減する必要がある患者の血中リン酸塩を10%から75%、または25%から65%、または45%から60%まで等の5%から100%の間まで低減し得る。いくつかの実施形態は、血中リン酸塩濃度を10%より大きく、20%より大きく、30%より大きく、40%より大きく、45%より大きく、50%より大きく、または60%より大きく低減し得る。

【0075】

架橋結合される時、本発明のアミノアミン化合物のいくつかの実施形態は、胃腸を模した媒体内、または生理学的に受容可能な媒体内等の溶媒内にてゲルを形成する。

【0076】

本発明のある態様は、重合体のコアおよび殻を含むコアシェル組成物である。いくつかの実施形態では、前記重合体のコアは、本明細書にて記載されているアミノアミン重合体を含む。その殻材料はコア材料に化学的に固定されるか、または物理的に被覆されてもよい。前者の場合では、そのコアは、例えば、コア重合体上にて固定された活性部位からのリビング重合を用いる殻重合体のそのコアへの化学的移植、界面反応、すなわち界面重合等のコア粒子表面に位置する化学反応、およびコア粒子の合成の間に懸濁化剤としてブロック共重合体を用いること等による化学的手段を経てコア構成要素上にて成長させることが可能である。

【0077】

いくつかの実施形態では、その界面反応およびブロック重合体の使用法は、化学的方法が用いられる時に用いられる技術である。前記界面反応の経路において、一般的には、コア粒子の表面は、コア界面上の小分子または高分子を反応させることによって化学的に修

飾される。例えば、イオン結合性のコア粒子を含むアミンは、エポキシ、イソシアネート、活性化エステル、ハロゲン化物基等のアミン反応性基を含む重合体と反応され、コアの周囲に架橋結合した殻を形成する。

【0078】

別の実施形態では、その殻はカプセルを形成する為の界面重縮合または溶媒コアセルベーション法を用いて最初に調製される。前記カプセルの内部は、その後コアを形成する前駆体で満たされ、殻カプセル内でコアを形成する。

【0079】

いくつかの実施形態では、ブロック共重合体の手法を用いて、両親媒性のブロック共重合体を懸濁化剤として用い、懸濁粒子の逆または直接形成法にてコア粒子を形成することが可能である。油中水滴の逆懸濁法が用いられる時、その後前記ブロック共重合体は連続油相内にて可溶性最初のブロックを含み、かつ別の親水性のブロックはコア重合体と反応することが可能である官能基を含む。コアを形成する前駆体とともに、その水相に加えられる時、およびその油相に加えられる時、前記ブロック共重合体は油中水滴の界面へと位置し、そして懸濁化剤として作用する。前記親水性のブロックはコア材料と反応するか、またはコアを形成する前駆体と共反応する。その粒子が油相から分離された後、前記ブロック共重合体は、そのコア表面に共有結合する薄肉殻を形成する。ブロックの化学的性質および全長は、対象とする溶質に対する殻の透過特性を変化させるように変化し得る。

10

【0080】

その殻材料がコア材料上に物理的に吸着される時、溶媒のコアセルベーション、流動床スプレー塗装、またはマルチエマルジョン法等のマイクロカプセル化の十分に既知の技術を用いることが可能である。マイクロカプセル化の一つの方法は、ワースター構造内における流動床スプレー塗装である。さらに別の実施形態では、前記殻材料はコア粒子が口内および食道内にある間に、その膨張を遅らせることによって一時的にのみ作用しており、そして胃内または十二指腸内において随意に分解する。その殻はその後、高疎水性および非常に低い液体水の浸透性を有する相を生み出すことによって、水のコア粒子への運搬を妨げるように選択される。

20

【0081】

ある実施形態では、その殻材料は使用環境にある間、負電荷を帯びている。一つの作用機構に限定されず、陰イオン結合性ビーズ上で被覆される負電荷を帯びた殻材料は、競合するより大きい価数または規模のイオン（例えば、リン酸イオン）と比べて、低い電荷密度の小さい無機イオンの結合を強化すると考えられる。とりわけクエン酸イオン、胆汁酸イオン、および脂肪酸イオン等の競合陰イオンは、それ故、おそらくコアの全域におけるそれらの貧弱な浸透性の結果として、場合によって陰イオン結合性コアに対してより低い相対的親和力を有し得る。

30

【0082】

いくつかの実施形態では、コア材料は一般的に腸内で検出されるpH範囲内において、負電荷を帯びている重合体である。実施例は、カルボキシル基、スルホン酸基、ヒドロスルホン酸基、スルファミン酸基、リン酸基、ヒドロリン酸基、ホスホン酸基、ヒドロホスホン酸基、ホスホルアミド酸基、フェノール基、ボロン酸基、およびそれらの混合物等のペンダント酸基を有する重合体を含むが、これらに限定されない。その重合体は、プロトン化または非プロトン化され得、後者の場合は、その酸性陰イオンはNa、K、Li、Ca、MgおよびNH₄等の薬学的に受容可能な陽イオンで中和することが可能である。

40

【0083】

別の実施形態では、その多価陰イオンは、最終的に多価陰イオンとして活性化する前駆体として投与することが可能であり、例えば、特定の不安定なエステル型あるいは無水物型の、ポリスルホン酸かあるいはポリカルボン酸が、胃の酸性環境内において加水分解する傾向があり、そして活性陰イオンへと変換し得る。

【0084】

その殻重合体は、網目構造、完全および準浸透網目構造(IPN)内において、直線状、分

50

岐状、超分岐状、セグメント状（すなわち、ペンダント酸基を含むブロックが少なくとも一つの近接するブロックの順序にて配置される基幹重合体）、櫛形状、星形状、または架橋結合状の何れかの状態であり得る。前記殻重合体は、組成物内においては無秩序状態か、あるいはブロック状であり、かつ共有結合的か、あるいは物理的にそのコア材料に結合されている。このような殻重合体の実施例は、アクリル酸単独重合体または共重合体、メタクリル酸単独重合体または共重合体、およびメタクリル酸塩とメタクリル酸の共重合体を含むが、これらに限定されない。このような重合体の実施例は、商品名オイドラギット (Rohm GmbH & Co. KG) として販売されているメタクリル酸メチルとメタクリル酸の共重合体、およびアクリル酸エチルとメタクリル酸の共重合体であり、実施例としては、オイドラギットL100-55およびオイドラギットL100（メタクリル酸メチル-メタクリル酸(1:1)共重合体、Degussa/Rohm）、オイドラギットL30-D55、オイドラギットS 100-55およびオイドラギットFS 30D、オイドラギットS 100（メタクリル酸メチル-メタクリル酸(2:1)共重合体）、オイドラギットLD-55（アクリル酸エチル-メタクリル酸(1:1)共重合体）、商品名オイドラギットRLおよびオイドラギットRSとして販売されている四級アンモニウム基を伴うアクリル酸塩およびメタクリル酸塩の共重合体、商品名オイドラギットNE30-Dとして販売されている全く官能基を有しない中性エステル分散剤を含む。

10

20

30

40

50

【0085】

さらなる殻重合体は、ポリ（スルホン酸スチレン）、ポリカルボフィル（登録商標）、ポリアクリル酸（類）、カルボキシメチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、商品名HP-50およびHP-55 (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) として販売されているフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸トリメリット酸セルロース、酢酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、エチルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシルエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシルエチルエチルセルロース、およびヒドロキシプロピルエチルセルロース等のセルロース誘導体、および薄膜被覆形成において有用なセルロースエーテル、フタル酸酢酸ポリビニル、カラギナン、アルギン酸塩、またはポリ（メタクリル酸）エステル等のセルロース誘導体、アクリル酸/マレイン酸共重合体、スチレン/マレイン酸重合体、イタコン酸/アクリル酸共重合体、およびフマル酸/アクリル酸共重合体、商品名AEA (Sankyo Co., Ltd.) として販売されているポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、メチルビニルエーテル/マレイン酸共重合体、およびシェラックを含む。

【0086】

いくつかの実施形態では、その殻重合体は、オイドラギットL100-55およびオイドラギットL100（メタクリル酸メチル-メタクリル酸(1:1)共重合体、Degussa/Rohm）、カルボボル934（ポリアクリル酸、Noveon）、C-A-P NF（酢酸フタル酸セルロース Eastman）、イーストアクリル（メタクリル酸エステル Eastman）、カラギナンおよびアルギン酸塩（FMC生重合体）、Anycoat P（Samsung Fine Chemicalsフタル酸HPMC）、またはアクアロン（カルボキシメチルセルロース Hercules）、メチルビニルエーテル/マレイン酸共重合体（Gantrez）、およびスチレン/マレイン酸(SMA)等の薬学的に受容可能な重合体の中から選択される。

【0087】

その殻は様々な方法によって被覆することが可能である。ある実施形態では、その殻材料は製剤段階において活性賦形剤として加えられ、例えば、前記殻材料は固形剤内に粉末として加えることが可能であり、これは有機リン酸塩、またはリン酸イオン結合性重合体およびその他の賦形剤とともに物理的に混合され、随意に粒状にされ、そして圧縮されて錠剤を形成する。従って、いくつかの実施形態では、前記殻材料は製剤内のコア材料を被覆する必要がない。例えば、その酸性殻重合体は、錠剤、カプセル、ゲル、液体、ウエハー、押し出し物等の形状に形成される陰イオン結合性コア重合体とともに加えてもよく、そして前記殻重合体はその後、そのコアの周囲の殻被覆として自ら均一に溶解および分散し、一方でその製剤は口内、食道内、または最終的に作用部位、すなわち消化管内

にて平衡に達する。

【0088】

いくつかの実施形態では、その殻は殻重合体の薄層である。その層は、コア粒子表面上の多価陰イオンの分子層であり得る。そのコアに対する重量比は、約0.0001%から約30%の間であり得、好ましくは約0.1%から約5%等の約0.01%から約5%の間を含み得る。

【0089】

その殻重合体は、それがコアの細孔容積内に大量に浸透せず、またはそのコア表面から溶出しないような最小の分子量を有する。いくつかの実施形態では、その殻の酸性重合体の分子量(Mw)は、約5000 g/mole超過、および/またはさらに約20,000 g/mole超過等の約1000 g/mole超過である。

【0090】

(使用環境において一般的な)その殻材料の陰イオン電荷密度は、2 mEq/grから15 mEq/gr等の0.5 mEq/grから22 mEq/grの間であり得る。もし剤形の製造の一部としてそのアミドアミン重合体粒子上に殻を形成する為の被覆方法が用いられる場合、その時製薬業界の当業者から既知の手順が適用可能である。ある実施形態では、その殻は流動床被覆機(ウルスター被覆機)内に形成される。代替の実施形態では、その殻は制御された沈殿またはコアセルベーションを経て形成され、前記アミドアミン重合体粒子は重合体溶液内で懸濁し、かつその溶媒特性はその重合体を前記アミドアミン重合体粒子上へと沈殿させ、または被覆させるような様式で変化させられる。

【0091】

適切な被覆方法は、製薬業界において一般的に用いられる手順を含む。一般的に、被覆方法の選択は多くの変数によって影響され、これらは殻材料の形態(バルク、溶液、乳化液、懸濁液、溶解物)、およびコア材料の形状と性質(球状ビーズ形、不整形等)、および沈殿する殻の量を含むが、これらに限定されない。加えて、そのコアは一つ以上の殻で被覆され得、殻の複数層または交代層を含み得る。

【0092】

本明細書にて用いられている用語「リン酸平衡失調疾患」は、体内に存在するリン酸濃度が異常である状態を指している。リン酸平衡失調疾患のある実施例は、高リン血症を含む。本明細書にて用いられている用語「高リン血症」は、リン成分が体内にて高濃度で存在している状態を指している。一般的に、患者は血中リン酸塩濃度が、例えば、血液1デシリットル当たり約4.0ミリグラムまたは4.5ミリグラム超過、例えば、約5.5mg/dl超過等の約5.0mg/dl超過、例えば、6.0mg/dl超過、および/または、例えば、通常約20%未満等の大幅に減少した糸球体濾過率であるかどうかでしばしば高リン血症と診断される。本発明は末期腎不全における高リン血症を患っており、かつ透析(例、血液透析または腹膜透析)もまた受けている患者を治療する為にもまた用いることができる。

【0093】

本発明の方法、化合物、重合体、組成物、およびキットで治療することが可能であるその他の疾患は、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、低下したカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化を含む。同様に、本発明は上記のあらゆる予防的治療法を含め、慢性腎疾患(CKD)、末期腎不全(ESRD)、および透析患者を治療する為にも用いることが可能である。

【0094】

本明細書にて記載されているアミドアミン重合体および組成物は、その他の治療法に対する付加物として用いることが可能であり、例えば、その治療法には食事によるリン摂取の制限、透析法、無機金属塩および/またはその他の重合体樹脂を用いるものがある。

【0095】

本発明の組成物は、塩化物、重炭酸塩、シュウ酸塩、および胆汁酸を消化管から除去することにおいてもまた有用である。シュウ酸化合物またはイオンを除去するアミドアミン重合体は、腎臓結石形成の危険性を増加させるシュウ酸症または高シュウ酸尿症等のシュ

10

20

30

40

50

ウ酸平衡失調疾患の治療において有用である。塩素化合物またはイオンを除去するアミドアミン重合体は、例えば、酸血症、胸焼け、酸逆流疾患、胃酸過多、または胃炎を治療することにおいて有用である。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、脂肪酸、ピリルビン、および関連化合物を除去するのに有用である。いくつかの実施形態は、タンパク質、核酸、ビタミン、または細胞残屑のような高分子量分子もまた結合させ、そして除去し得る。

【0096】

本発明は、動物の治療の為の方法、薬剤組成物、およびキットを与える。本明細書にて用いられる用語「動物」、または「対象動物」、または「患者」は、ヒトおよびその他の哺乳類（例、犬または猫、あるいは豚、山羊、乳牛、馬、鶏、および同類のもの等の家畜動物の治療等の獣医学的治療において）を含む。本発明のある実施形態は、有機リン酸塩またはリン酸塩等のリン含有化合物を、動物の胃、小腸または大腸等の消化管から、有効量の少なくとも一つの本明細書にて記載されているアミドアミン重合体を投与することによって除去する方法である。

10

【0097】

本明細書にて用いられている用語「治療」およびその文法的相当語句は、治療的有用性および/または予防的有用性を実現することを含む。治療的有用性は、治療される基礎疾患の根絶、改善、または予防を意味している。例えば、高リン血症の患者に関して、治療的有用性は潜在的な高リン血症の根絶または改善を含む。同様に、治療的有用性は、改善が患者に見られ、それにもかかわらず前記患者がまだ基礎疾患で苦しむ得るような基礎疾患に関連する一つ以上の生理学的症状の根絶、改善、または予防とともに実現される。例えば、本明細書にて記載されるアミドアミン重合体の、腎不全および/または高リン血症を患っている患者への投与は、前記患者の血中リン酸塩濃度が減少する時だけでなく、改善が腎不全、および/または異所性石灰化や腎性骨ジストロフィーのような高リン血症を伴うその他の疾患に関する患者に見られる時にもまた治療的有用性を与える。予防的有用性に関しては、例えば、前記アミドアミン重合体は、高リン血症を発症する危険性のある患者、または、たとえ高リン血症の診断が為されなかったことがあり得るとしても、高リン血症の一つ以上の生理学的症状を訴える患者に投与してもよい。

20

【0098】

その組成物は、例えば、リン酸塩の血中濃度を通常または通常付近の濃度、例えば、健康な患者の通常濃度の10%以内である濃度へと変化させることによって、高リン酸塩濃度を伴う対象者内の血中リン酸塩を制御する為に用いてもよい。

30

【0099】

本発明のその他の実施形態は、少なくとも一つのアミドアミン重合体、またはそのアミドアミン重合体の薬学的に受容可能な塩、および一つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤、希釈剤、またはキャリアおよび随意にさらなる治療薬を含む薬剤組成物を対象にしている。その化合物は、製剤化する前に真空下またはオープン下で凍結乾燥または乾燥できる。

【0100】

その賦形剤またはキャリアは、製剤のその他の成分と混合可能であるという意味では「好ましく」、かつその受容者に対しては有害である。その製剤は単位剤形中に都合よく存在することが可能であり、かつあらゆる適切な方法によって調製することが可能である。その方法は一般的に、アミドアミン重合体の賦形剤またはキャリアとの混合へと均一にかつ緊密に至らせること、そしてその後、必要ならば、生成物をその単位用量へと分割することによる段階等の薬剤の賦形剤またはキャリアとの混合へと至らせる段階を含む。

40

【0101】

本発明の薬剤組成物は、前記アミドアミン重合体が有効量で、すなわち治療的および/または予防的有用性を実現するのに有効な量で存在している組成物を含む。特定用途に関して有効な実際の量は、患者（例、年齢、体重等）、治療される疾患、および投与経路に依存するだろう。

【0102】

50

動物におけるアミドアミン重合体の用量は、治療される疾患、投与経路、および治療される動物の身体的特徴に依存するだろう。治療的および/または予防的用法のどちらかに関するいくつかの実施形態でのこのような投与量レベルは、約1 gm/日から約30 gm/日の間であり得、例えば、約2 gm/日から約20 gm/日の間、または約3 gm/日から約7 gm/日の間である。本明細書にて記載されているアミドアミン重合体の用量は、約50 gm/日未満、約40 gm/日未満、約30 gm/日未満、約20 gm/日未満、および約10 gm/日未満であり得る。

【0103】

一般的に、そのアミドアミン重合体は、食事の前または後、あるいは食事とともに投与することが可能である。本明細書にて用いられているように、食事の「前」または「後」はそれぞれ、食事を開始または終了した時間から一般的には二時間以内、好ましくは一時間以内、より好ましくは三十分以内、最も好ましくは十分以内である。

10

【0104】

一般的に、そのアミドアミン重合体は食事とともに投与されることが好適である。前記アミドアミン重合体は、一日に一度、一日に二度、または一日に三度投与してもよい。好ましくは、前記アミドアミン重合体は、最大量の食事とともに一日に一度投与される。

【0105】

好ましくは、そのアミドアミン重合体は治療的および/または予防的有用性の為に用いてもよく、かつ単独または薬剤組成物の形態にて投与することが可能である。前記薬剤組成物は、前記アミドアミン重合体、一つ以上の薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤、および随意にさらなる治療薬を含む。例えば、本発明のアミドアミン重合体は、治療される疾患によってその他の活性医薬品とともに共投与してもよい。共投与してもよい医薬品の実施例は下記のものを含むが、これらに限定されない

20

【0106】

酢酸塩、炭酸塩、酸化物、水酸化物、クエン酸塩、アルギン酸塩、およびそれらのケト酸等の薬学的に受容可能なランタン、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、および亜鉛の化合物を含むその他のリン酸塩の金属イオン封鎖剤。

【0107】

炭酸カルシウム、酢酸カルシウム（フォスロ（登録商標）の酢酸カルシウム錠剤等）、クエン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、およびケト酸カルシウムを含むカルシウム化合物は、リン酸塩結合の為に利用されてきた。

30

【0108】

アンフォジェル（登録商標）の水酸化アルミニウムゲル等のアルミニウムを基礎としたリン酸塩の金属イオン封鎖剤は、高リン血症を治療する為にもまた用いられてきた。腸内リン酸塩と複合したこれらの化合物は非常に不溶なリン酸アルミニウムを形成し、その結合したリン酸塩は患者による吸収に利用出来ない。

【0109】

最も一般に用いられているランタニド化合物、炭酸ランタン（ホスレノール（登録商標））は、炭酸カルシウムと同様の挙動をする。

【0110】

本発明における用途に適切なその他のリン酸塩の金属イオン封鎖剤は、薬学的に受容可能なマグネシウム化合物を含む。薬学的に受容可能なマグネシウム化合物の様々な実施例は、2005年11月8日に申請された米国暫定出願番号60/734,593において記載されており、その全体の教示は参照することによって本明細書に盛り込まれている。具体的な適切な実施例は、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、ハロゲン化マグネシウム（例、フッ化マグネシウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム、およびヨウ化マグネシウム）、マグネシウムアルコキシド（例、マグネシウムエトキシドおよびマグネシウムイソプロポキシド）、炭酸マグネシウム、重炭酸マグネシウム、蟻酸マグネシウム、酢酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、およびフマル酸、マレイン酸、アクリル酸、メタクリル酸、イタコン酸、およびスチレンスルホン酸等の有機酸のマグネシウム塩、およびそれらの混合物を含む。

40

50

【0111】

薬学的に受容可能な亜鉛化合物の様々な実施例は、2005年12月29日に申請されたPCT出願番号PCT/US2005/047582において記載されており、その全体の教示は参照することによって本明細書に盛り込まれている。薬学的に受容可能な亜鉛化合物の具体的な適切な実施例は、酢酸亜鉛、臭化亜鉛、カプリル酸亜鉛、炭酸亜鉛、塩化亜鉛、クエン酸亜鉛、蟻酸亜鉛、ヘキサフルオロケイ酸亜鉛、ヨウ素酸亜鉛、ヨウ化亜鉛、ヨウ化亜鉛デンプン、乳酸亜鉛、硝酸亜鉛、オレイン酸亜鉛、シュウ酸亜鉛、酸化亜鉛、カラミン（少ない割合の酸化鉄を伴う酸化亜鉛）、p-フェノールスルホン酸亜鉛、プロピオン酸亜鉛、サリチル酸亜鉛、ケイ酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛、硫酸亜鉛、硫化亜鉛、タンニン酸亜鉛、酒石酸亜鉛、吉草酸亜鉛、およびエチレンビス(ジチオカルバミン酸)亜鉛を含む。別の実施例は、ポリ(アクリル酸亜鉛)を含む。

10

【0112】

あらゆる上記のリン酸塩の金属イオン封鎖剤を指す時、混合物、多形体、およびそれらの溶媒和物が包含されることを理解されたい。

【0113】

いくつかの実施形態では、上記のリン酸塩の金属イオン封鎖剤の混合物は、薬学的に受容可能な第一鉄塩と併用して、本発明にて用いることが可能である。

【0114】

その他の実施形態では、本発明の化合物と併用して用いられるリン酸塩の金属イオン封鎖剤は、薬学的に受容可能なマグネシウム化合物ではない。さらにその他の実施形態では、薬学的に受容可能なアミドアミン化合物および/またはアミドアミン重合体と併用して用いられるリン酸塩の金属イオン封鎖剤は、薬学的に受容可能な亜鉛化合物ではない。

20

【0115】

本発明は、リン酸輸送阻害剤またはアルカリ性ホスファターゼ阻害剤と併用するアミドアミン重合体の併用療法を対象とする方法および薬剤組成物もまた含む。あるいは、前記アミドアミン重合体の混合物は、リン酸輸送阻害剤またはアルカリ性ホスファターゼ阻害剤とともに用いられる。

【0116】

リン酸輸送阻害剤の適切な実施例は、同時係属の米国出願公開番号2004/0019113、2004/0019020、およびWO 2004/085448において見つけることが可能であり、それぞれの全体の教示は参照することによって本明細書に盛り込まれている。

30

【0117】

多種多様の有機分子および無機分子は、アルカリ性ホスファターゼ(ALP)に対する阻害剤である（例えば、米国特許番号5,948,630を参照、その全体の教示は参照することによって本明細書に盛り込まれている）。アルカリ性ホスファターゼ阻害剤の実施例は、オルトリン酸塩、ヒ酸塩、L-フェニルアラニン、L-ホモアルギニン、テトラミゾール、レバミゾール、L-p-プロモテトラミゾール、ナフチル-5,6-ジヒドロ-6-(2-ナフチル)イミダゾ-[2,1-b]チアゾール、およびそれらの誘導体を含む。好適な阻害剤は、レバミゾール、プロモテトラミゾール、5,6-ジヒドロ-6-(2-ナフチル)イミダゾ-[2,1-b]チアゾール、およびそれらの誘導体を含むが、これらに限定されない。

40

【0118】

この共投与は、同一の投薬形による二つの薬剤の同時投与、個別の投薬形による同時投与、および個別投与を含み得る。例えば、高リン血症の治療において、そのアミドアミン重合体は、高リン血症に起因する低カルシウム血症を治療する為に用いられるカルシウム塩とともに共投与してもよい。

【0119】

本発明の薬剤組成物は、錠剤、薬袋、スラリー、食品剤、トローチ、カプセル、エリキシル剤、懸濁液、シロップ、ウエハー、チューインガム、または薬用キャンデーとして製剤化することが可能である。

【0120】

50

好ましくは、そのアミドアミン重合体、またはそのアミドアミン重合体を含む薬剤組成物は、経口で投与される。適切な方法、ビヒクル、賦形剤、およびキャリアの実例は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed.において記載されているものであり、その内容は参照することによって本明細書に盛り込まれている。

【0121】

本発明に従った用途の為の薬剤組成物は、活性化合物の薬学的に用いることが可能である調製物への処理を促進する賦形剤および助剤を含む、一つ以上の生理学的に受容可能なキャリアを用いる従来の方法にて製剤化してもよい。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。アミドアミンの薬剤組成物を調製する為の適切な技術は、当該分野において十分に既知である。

10

【0122】

本発明のいくつかの態様では、そのアミドアミン重合体(類)は、通常賦形剤によって発揮され、それ故に製剤に必要なこのような賦形剤の量を減少させる力学的特性および温度特性を与える。いくつかの実施形態において、そのアミドアミン重合体または組成物は、その組成物、および適切な賦形剤(類)を含む残基の約30重量%超過を構成しており、例えば、約40重量%超過、約50重量%超過、好ましくは約60重量%超過、約70重量%超過、より好ましくは約80重量%超過、約85重量%超過、または約90重量%超過を構成している。

【0123】

いくつかの実施形態では、錠剤の圧縮率は、アミドアミン重合体の水和度(含水率)に強く依存する。好ましくは、前記アミドアミン重合体は重量にして約5%以上の含水率を有し、より好ましくは、前記含水率は、重量にして約5%から約9%の間であり、そして最も好ましくは重量にして約7%である。前記アミドアミン重合体が水和する実施形態では、その水和水は前記アミドアミン重合体の成分であると見なされることを理解されたい。

20

【0124】

その錠剤は、当該分野において十分に既知の硬化剤、流動促進剤、および滑剤等の一つ以上の賦形剤をさらに含み得る。適切な賦形剤は、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸カルシウム、蔗糖、ステアリン酸カルシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸マグネシウム、滑石、ステアリン酸亜鉛、およびフマル酸ステアリルナトリウムを含む。

【0125】

本発明の実施形態の錠剤コアは、(1)アミドアミン重合体を目的とする水分レベルまで水和水または乾燥させる段階、(2)前記アミドアミン重合体をあらゆる賦形剤と混合する段階、そして(3)従来の錠剤技術を用いてその混合物を圧縮する段階を含む方法によって調製できる。

30

【0126】

いくつかの実施形態では、本発明は、安定しており、かつ飲み下せる被覆錠剤、特に上記のアミドアミン重合体を含む錠剤等の、親水性のコアを含む錠剤を指している。ある実施形態では、その被覆組成物は、セルロース誘導体および可塑剤を含む。前記セルロース誘導体は、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。前記セルロース誘導体は、水溶液として存在することが可能である。適切なヒドロキシプロピルメチルセルロース溶液は、低粘度のHPMCおよび/または高粘度のHPMCを含む溶液を含む。さらなる適切なセルロース誘導体は、薄膜被覆製剤において有用なセルロースエーテルを含む。前記可塑剤は、例えば、ジアセチル化モノグリセリド等のアセチル化モノグリセリドであり得る。前記被覆組成物は、錠剤の目的とする色の被覆を生じるように選択される色素をさらに含み得る。例えば、白色の被覆を生成する為に、二酸化チタン等の白色の色素が選択され得る。

40

【0127】

ある実施形態では、本発明の被覆錠剤は、上記の本発明の錠剤コアを、溶媒、その溶媒内に溶解または懸濁する少なくとも一つの被覆剤、および随意の一つ以上の可塑剤を含む被覆溶液と接触させる段階を含む方法によって調製することが可能である。好ましくは、

50

前記溶媒は、水または水性緩衝液等の水性溶媒、または水/有機物混合溶媒である。好適な被覆剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体を含む。一般的に、その錠剤コアは、前記錠剤コアの重量が、被覆錠剤を形成する錠剤コア上の適切な被覆の沈着を含み、約4%から約6%の間に及ぶ量で上昇するまで被覆溶液と接触される。

【0128】

本発明のいくつかの組成物において有用なその他の医薬品賦形剤は、微結晶性セルロース、カルボボル、プロビドン、およびキサンタンガム等の結合剤、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、果糖、またはソルビトール等の香料添加剤、植物由来の脂肪酸等の滑剤、および随意に、クロスカルメロースナトリウム、ジェランガム、セルロースの低置換ヒドロキシプロピルエーテル、デンプングリコール酸ナトリウム等の崩壊剤を含む。このような添加剤およびその他の適切な成分は、当該分野において十分に既知であり、例えば、Gennaro A R (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th Edition を参照されたい。

10

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明のアミドアミン重合体は、チュアブル錠の形態の薬剤組成物として与えられる。その活性成分に加えて、以下の種類の賦形剤が一般に用いられる。必要なおいしさを与える甘味剤、および前者が十分な錠剤の硬度を与えることにおいて不十分である結合剤、ダイ壁における摩擦効果を最小にし、かつ錠剤の放出を促進する滑剤、そして、いくつかの製剤に関して、少量の崩壊剤が咀嚼を促進する為に加えられる。一般に、現在市販されているチュアブル錠内の賦形剤濃度は、甘味剤が非活性成分のバルクを構成している活性成分(類)の約3倍から5倍の間である。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書にて記載されているアミドアミン重合体、充填剤、および滑剤を含むチュアブル錠として製剤化される薬剤組成物を与える。いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書にて記載されているアミドアミン重合体、充填剤、および滑剤を含むチュアブル錠として製剤化される薬剤組成物を与え、前記充填剤は、蔗糖、マンニトール、キシリトール、マルトデキストリン、果糖、およびソルビトールから成る群から選択され、かつ前記滑剤は、ステアリン酸マグネシウム等のマグネシウム脂肪酸塩である。

20

【0130】

ある実施形態では、そのアミドアミン重合体は、固溶体を形成する為のマンニトール、ソルボース、蔗糖等の高ガラス転移温度/高融点である低分子量の賦形剤を用いてあらかじめ製剤化され、前記重合体および前記賦形剤は、緊密に混合される。押し出し、噴霧乾燥、冷氣乾燥、凍結乾燥、または湿式造粒法等の混合方法は有用である。混合の度合いの目安は、示差走査熱量測定法または動的機械分析等の既知の物理的方法によって得られる。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、本発明のアミドアミン重合体は、液剤の形態の薬剤組成物として与えられる。いくつかの実施形態では、前記薬剤組成物は、適切な液体賦形剤内で分散した重合体を含む。適切な液体賦形剤は当該分野においては既知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesを参照されたい。

【0132】

いくつかの実施形態では、その薬剤組成物は、水またはその他の摂取可能な液体と混合され、飲料(溶液または懸濁液)として経口で投与してもよい薬袋として包装される粉末製剤の形態でもよい。このような製剤が口内での感触および味覚等の患者に対して受容可能な特性を与えることを確かにするため、薬学的に受容可能な陰イオン性安定剤が製剤内に含まれてもよい。

40

【0133】

適切な陰イオン性安定剤は、陰イオン性ポリペプチド、陰イオン性多糖、あるいはマンヌロン酸重合体、グルロン酸重合体、アクリル酸重合体、メタクリル酸重合体、グルクロン酸重合体、グルタミン酸重合体、またはそれらの混合物の重合体等の、一つ以上の陰イオン性単量体の重合体等の陰イオン性重合体、およびそれらの薬学的に受容可能な塩を含

50

む。陰イオン性重合体のその他の実施例は、カルボキシアルキルセルロース、またはその薬学的に受容可能な塩等のセルロースを含む。前記陰イオン性重合体は、単独重合体、または二つ以上の上記の陰イオン性単量体の共重合体であり得る。あるいは、前記陰イオン性共重合体は、一つ以上の陰イオン性単量体、およびビニルアルコール、アクリルアミド、およびビニルホルムアミド等の、オレフィン性陰イオン性単量体等の一つ以上の中性共単量体を含み得る。

【0134】

陰イオン性重合体の実施例は、アルギン酸類（例、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸カリウム、アルギン酸カルシウム、アルギン酸マグネシウム、アルギン酸アンモニウム、およびアルギン酸のエステル）、カルボキシメチルセルロース、ポリ乳酸、ポリグルタミン酸、ペクチン、キサントラン、カラギナン、ファーセララン、アラビアガム、カラヤガム、ガティガム、キャロブガム、およびトラガカントガムを含む。好適な陰イオン性重合体はアルギン酸類であり、そして好ましくはアルギン酸の炭素数2から5のジオールエステル、またはアルギン酸の炭素数3から5のトリオールエステル等のエステル化アルギン酸類である。本明細書にて用いられているように、「エステル化アルギン酸」は、アルギン酸の一つ以上のカルボキシル基がエステル化されるアルギン酸を意味している。アルギン酸中のカルボン酸基の残余は、（部分的に、または完全に）薬学的に受容可能な塩として随意に中和される。例えば、アルギン酸プロピレングリコールは、いくつかのカルボキシル基がプロピレングリコールでエステル化され、かつカルボン酸基の残余が薬学的に受容可能な塩で随意に中和されるアルギン酸のエステルである。より好ましくは、前記陰イオン性重合体は、アルギン酸エチレングリコール、アルギン酸プロピレングリコール、またはアルギン酸グリセロールであり、アルギン酸プロピレングリコールがさらにより好適である。

10

20

【0135】

本明細書にて言及されている全ての公開および特許出願は、それぞれの個別の公開または特許出願が、参照することによって盛り込まれるように具体的に、かつ個別に指示される場合と同程度まで参照することによって本明細書に盛り込まれている。

【0136】

多くの変化および修正が、添付の特許請求の意図または範囲から逸脱することなく本明細書にて示されている開示に対して為されてもよいことは、通常の当業者にとって明白だろう。

30

【実施例】

【0137】

本明細書にて用いられているように、他に指定されていない限り、以下の用語はそれらに属する意味を有する

PAMAM ジアミノブタンコアおよび16個の末端アミノ基を有する第二世代の星状 dendriマ-は、Dendritic Nanotechnologies, Incから入手した。

【0138】

用いられた物質

メタノールおよびエピクロルヒドリンはSigma-Aldrich, Co.から市販されているものであり、さらなる精製をせずに用いられた。

40

【0139】

（実施例1 化合物Iの合成）

550 mgのPAMAMが、1.1 mlの純水に加えられて攪拌された。20.96 μ lのエピクロルヒドリンが加えられた。室温で一晩攪拌した後、ゲルが形成した。そのゲルは崩壊して小片になり、1.5 Lの純水内にて懸濁され、濾過され、そして60 の強制空気炉内にて乾燥された。

【0140】

（実施例2 化合物IIの合成）

メタノール中の6 gのPAMAMの20%溶液が、回転蒸発器上で濃縮された。7 gの純水がその

50

濃縮されたPAMAM溶液に加えられ、そして攪拌された。153 µlのエピクロルヒドリンが加えられた。室温で一晩攪拌した後、ゲルが形成した。そのゲルは崩壊して小片になり、2 Lの純水内にて懸濁され、攪拌され、そして濾過された。その濾過された物質は、2 Lの純水内にて再懸濁され、攪拌され、そして濾過された。55.9 gの湿重量を有するその濾過された重合体は、60 の強制空気炉内にて乾燥され、78.86 ml/gの製造過程膨張比を有する700 mgの目的生成物を生じた。

【0141】

(検査方法)

アミドアミン重合体の尿中リン低減(インビボのラット)

飼育されたオスのスプラーグドローリー(SD)ラットを本実験に用いることができる。そのラットは単独で金網底ケージ内に入れられ、Purina 5002の規定食を与えられ、そして実験的使用より前に少なくとも5日の間その環境に慣れさせる。

10

【0142】

リン排泄の基準を規定する為、そのラットは48時間の間代謝ケージ内に入れられる。ラットの尿は集められ、そのリン含有量は日立製の分析器で分析され、mg/日でリン排泄を測定する。基準から離れた値を有するあらゆるラットは除外しなければならず、そして残りのラットがいくつかの群に振り分けられる。

【0143】

Purina 5002は標準規定食として用いてもよい。検査されるアミドアミン重合体は、Purina 5002とともに混合され、最終的にアミドアミン重合体の濃度は飼料の重量にして0.25%となる。重量にして0.5%のセルロースが、陰性対照として用いられる。重量にして0.5%のセベラマーが、陽性対照として用いられる。それぞれのラットの為に、200 gの規定食が準備される。

20

【0144】

それぞれのラットは秤量され、そして規定食上に乗せられた。4日後、その標準規定食は治療食(または対照群には対照食)と交換される。5日目および6日目には、24時間(+/-30分)のラットからの尿試料が集められ、そして分析される。検査ラットは再び秤量され、そしてあらゆる体重の減少または増加が計算される。あらゆる残った飼料もまた秤量され、一日毎に消費された飼料の量を計算する。基準と比較したリン排泄における変化、およびセルロースの陰性対照が計算される。尿中リンの低減の百分率は、以下の等式によって決定され得る

30

$$\text{尿中リンの低減率(\%)} = \left[\frac{(\text{陰性対照の尿中リン(mg/日)} - \text{実験体の尿中リン(mg/日)})}{\text{陰性対照の尿中リン(mg/日)}} \right] \times 100。$$

【0145】

インビトロのリン酸塩結合(mmol/g)

それぞれの試料の乾燥における重量の減少の為に重合体の重量を調整した後、一つの重合体につき二つの試料がペットボトル内で秤量される。10 mMのKH₂PO₄、100 mMのN,N-ビス[2-ヒドロキシエチル]-2-アミノエタンスルホン酸、80 mMのNaCl、15 mMのグリコケノデオキシコール酸(GCDC)、および15 mMのオレイン酸(pHは1 N NaOHを用いて7.0に調整されている)を含む10 mMのリン酸緩衝溶液が調製され、そして混合された。10 mMのリン酸緩衝溶液の一定分量が、それぞれの二つの試料瓶へと移される。その溶液は十分に混合され、その後1時間37 °Cのオービタルシェーカー内へと入れられる。その重合体は、それぞれの溶液から一定分量の試料を移動するより前に安定化される。その一定分量の試料は、使い捨て注射器および注射器濾過器を用いて小瓶へと濾過される。その濾過された試料は、純水を用いて10分の1に希釈される。その振盪はさらに4時間(合計5時間)の間継続され、そしてその抜き取り手順が繰り返される。リン酸の標準溶液は、10 mMのリン酸標準原液から調製され、そして適切に希釈され、0.3 mMから1.0 mMの範囲の標準溶液を生じる。標準溶液および試料溶液は両方とも、イオンクロマトグラフィーによって分析される。標準曲線が求められ、そしてそれぞれの検査溶液における結合していないリン酸(mM)が計

40

50

算される。結合しているリン酸は、以下の等式によって決定される

結合しているリン酸 (mmol/g) = [(10 - 結合していないPO₄) × Vol. × 1000] / MassP
 式中、Vol. = 検査溶液の体積(L)、MassP = 重合体のLODで調整された質量(mg)。

【0146】

製造過程膨張比(ml/g)

いくつかの実施例の製造過程膨張比(SR)は、以下の等式によって決定され得る

SR = (湿ったゲルの重量(g) - 乾いた重合体の重量(g)) / 乾いた重合体の重量(g)。

【0147】

本発明の好適な実施形態が示され、そして本明細書にて記載されているものの、このような実施形態が一例としてのみ与えられるということは、当業者にとって明白であろう。数多くの変動、変化、および置換は、本発明から逸脱することなく当業者の心に直ちに浮かぶだろう。本明細書に記載されている本発明の実施形態に対する様々な代替案は、本発明を実行することにおいて用いてもよいことを理解されたい。下記の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義すること、かつそれによってこれらの特許請求の範囲内の方法と機構、およびそれらの同等物が保護されるべきであることが意図されている。

【手続補正書】

【提出日】平成22年1月7日(2010.1.7)

【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】

薬剤組成物であって、

- a) (i) マルチアミンと、
 (ii) 二つ以上のアミン反応性基を含む多官能基化合物と、
 から生じるアミドアミンデンドリマーを含むアミドアミン重合体と、
 b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
 を含む薬剤組成物。

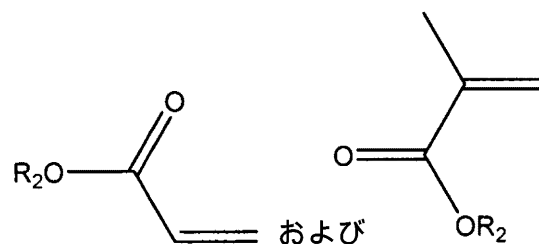
【請求項2】

請求項1に記載の組成物であって、前記アミン反応性基がビニル基、カルボン酸基、およびエステル基、およびそれらの混合物から成る群から独立して選択される組成物。

【請求項3】

請求項1から2の何れかに記載の組成物であって、前記多官能基化合物が、

【化1】



から成る群から選択され、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項4】

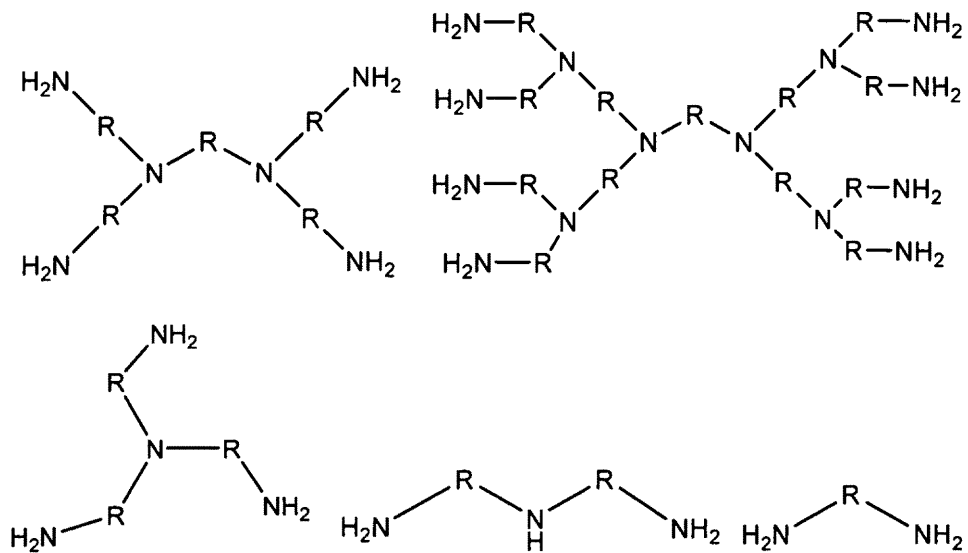
請求項1から3の何れかに記載の組成物であって、前記デンドリマーが一連の交互反応を

用いて形成される組成物。

【請求項5】

請求項1から4の何れかに記載の組成物であって、前記マルチアミンが、

【化2】

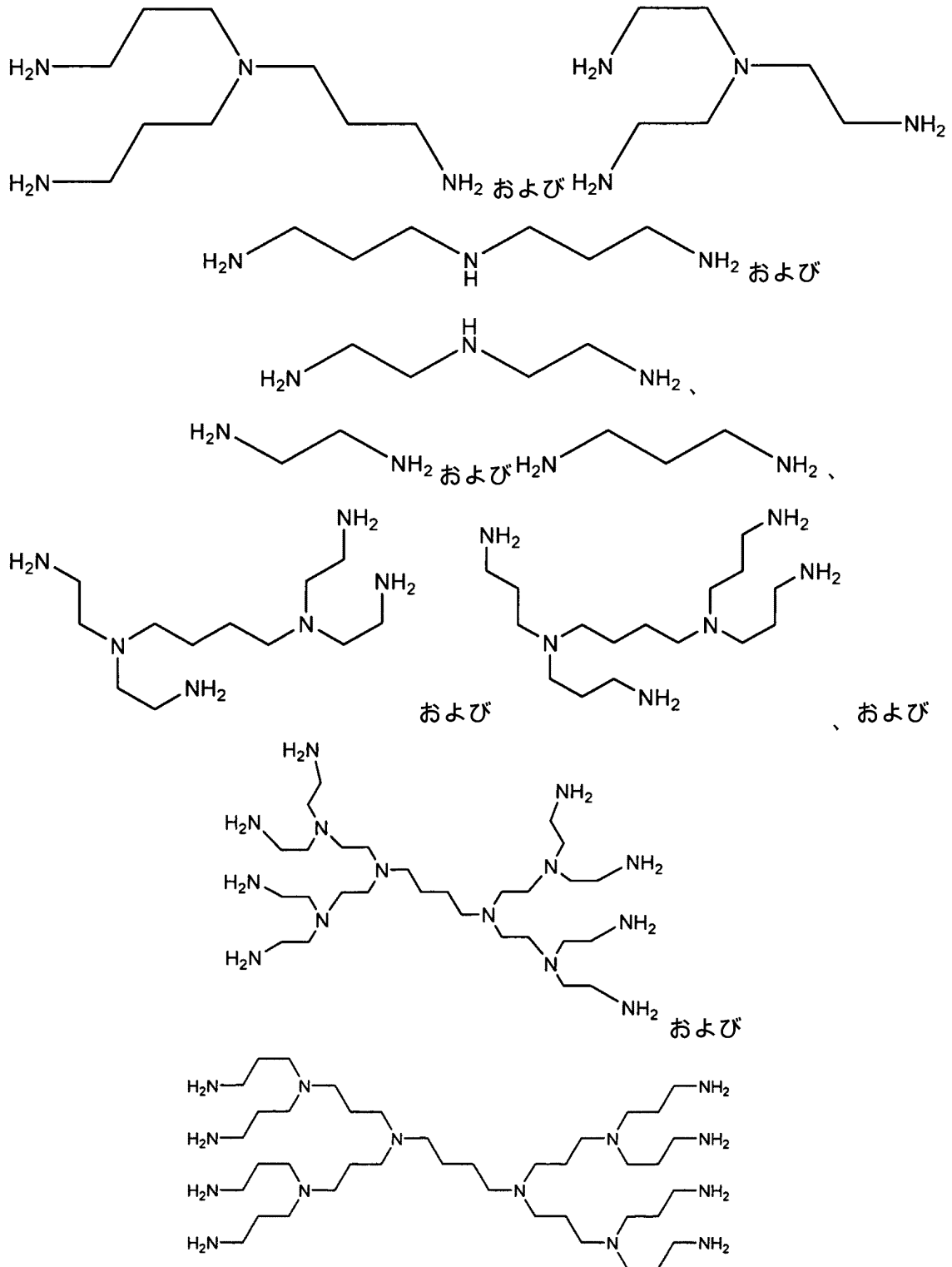


およびそれらの混合物から成る群から選択され、式中Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項6】

請求項5に記載の組成物であって、前記マルチアミンが、

【化5】



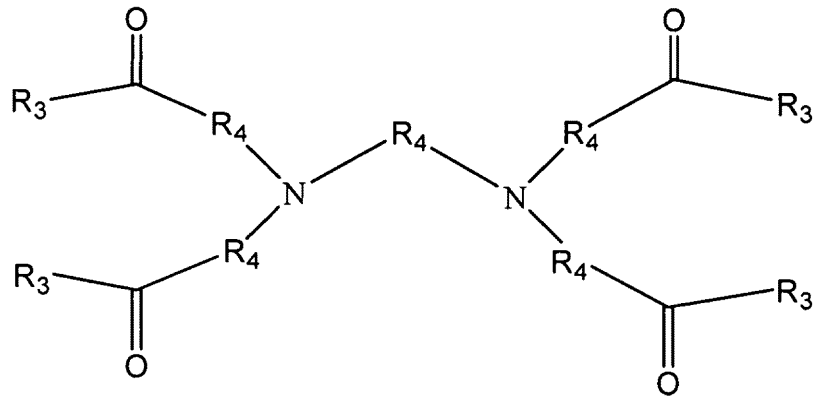
から選択される二つのマルチアミンの混合物を含む組成物。

【請求項9】

薬剤組成物であって、

- a) 少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式IIIによって表される前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つのアミドアミン重合体であって、

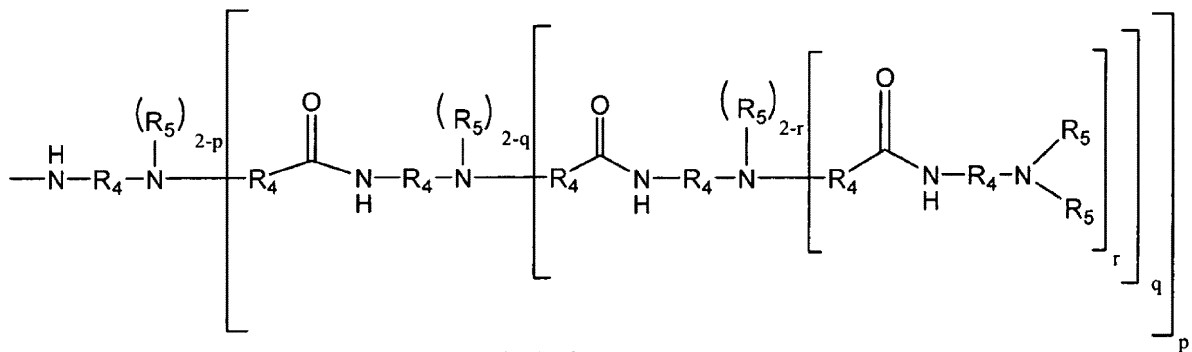
【化6】



化学式 III

式中、R₃は以下の化学式IVによって表される基を独立して表し、

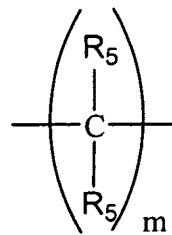
【化7】



化学式 IV

式中、p、qおよびrは0から2の整数を独立して表し、R₄は以下の化学式を独立して表し、

【化8】

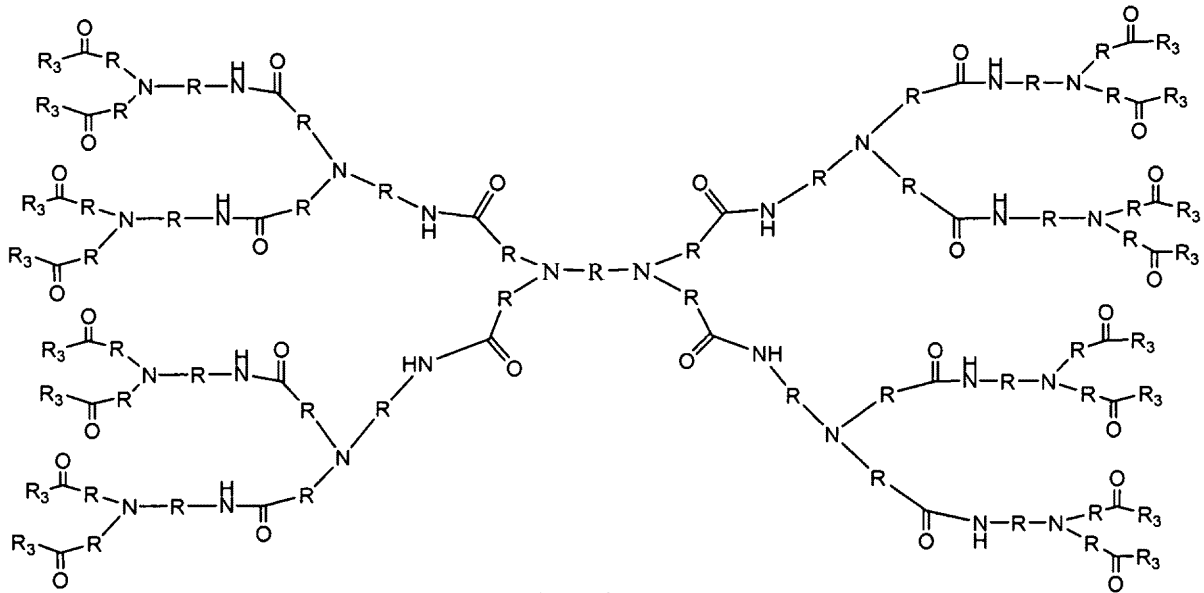


式中、mは1から20の整数を独立して表し、R₅は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、またはR₅および近隣のR₅は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をともに表し、またはR₅は別の化合物あるいはその残基との結合を表す重合体と、
 b) 架橋結合剤またはその残基と、
 c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
 を含む薬剤組成物。

【請求項10】

請求項9に記載の組成物であって、前記アミドアミンデンドリマーが以下の化学式VIによって表される組成物であって、

【化 9】



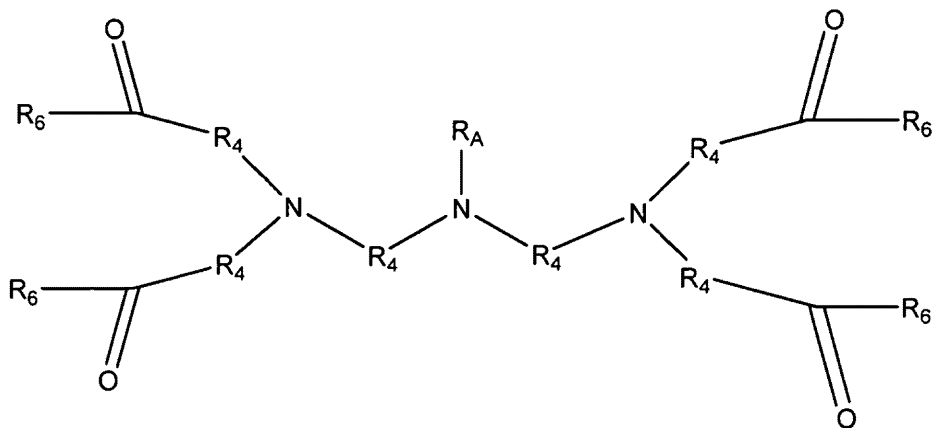
化学式 VI

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

【請求項 1 1】

a) 少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式VIIIによって表される前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つの重合体であって、

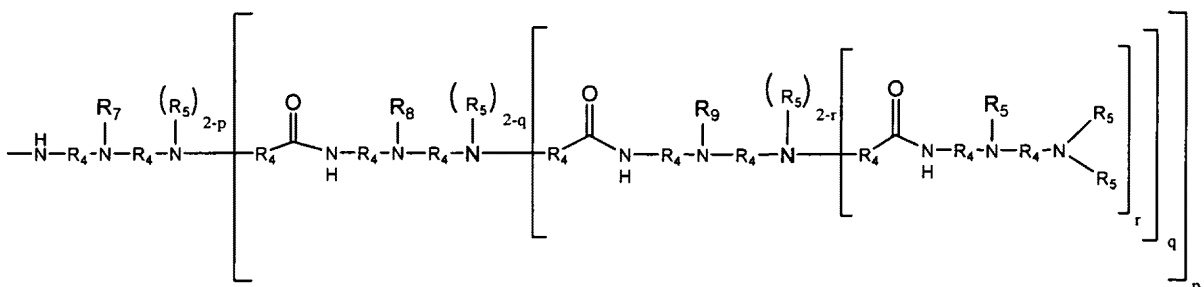
【化 1 0】



化学式 VIII

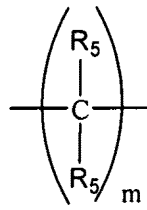
式中、R₆は以下の化学式IXによって表される基を独立して表し、

【化 1 1】



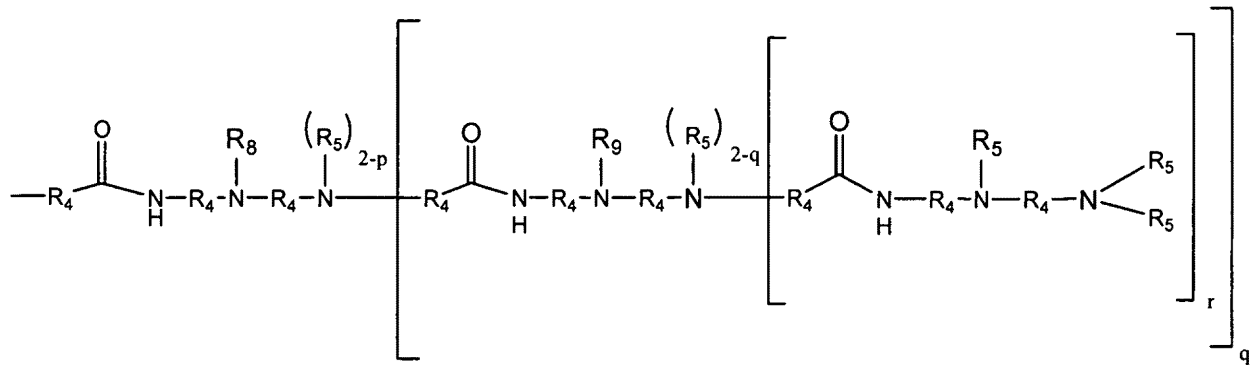
化学式 IX

式中、 p 、 q および r は0から2の整数を独立して表し、 R_4 は以下の化学式を独立して表し、
【化12】



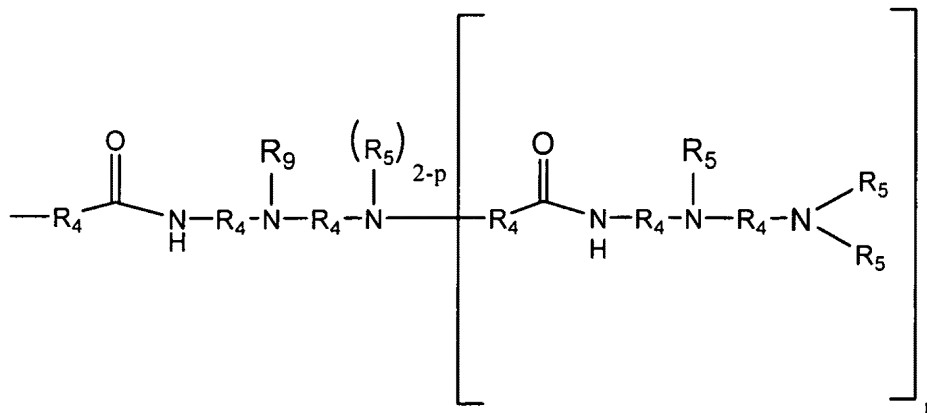
式中、 m は1から20の整数を独立して表し、 R_5 は水素ラジカル、置換または非置換のアルキルラジカル、置換または非置換のアリールラジカルを独立して表し、または R_5 および近隣の R_5 は、架橋結合剤の残基、置換または非置換の脂環式ラジカル、置換または非置換の芳香族ラジカル、あるいは置換または非置換の複素環ラジカルを含む一つの結合または複数の結合をとともを表し、または R_5 は別の化合物あるいはその残基との結合を表し、 R_A は R_5 基または $-R_4-CO-R_6$ 基を独立して表し、 R_7 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XIVに一致する基を独立して表し、

【化13】



化学式 XIV

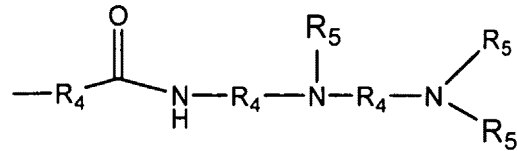
式中、 R_8 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVに一致する基を独立して表し、
【化14】



化学式 XV

式中、 R_9 は R_5 基を独立して表し、または以下の化学式XVIに一致する基、

【化 1 5】



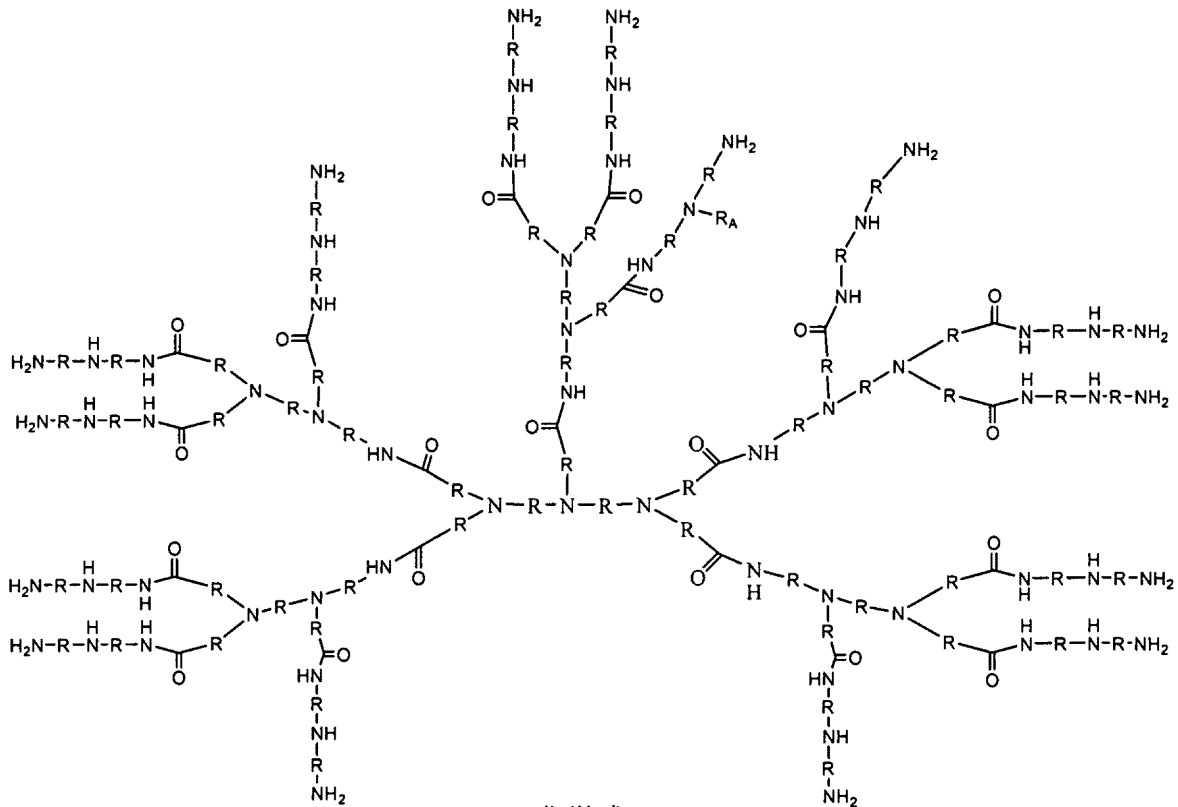
化学式 XVI

を独立して表す重合体と、
 b) 架橋結合剤またはその残基と、
 c) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
 を含む薬剤組成物。

【請求項 1 2】

請求項11に記載の組成物であって、前記アミドアミン dendリマーが以下の化学式Xによって表される組成物であって、

【化 1 6】



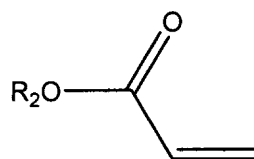
化学式 X

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表す組成物。

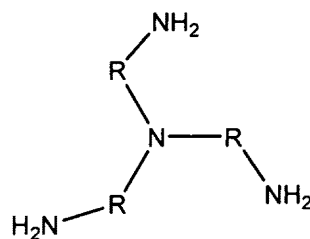
【請求項 1 3】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミン dendリマーまたはその残基、以下の化学式IIおよびXIによって表される化合物から生じる前記アミドアミン dendリマーを含む少なくとも一つの重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

【化 1 7】



化学式 II



化学式 XI

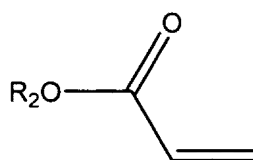
式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すステップと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
を含む方法。

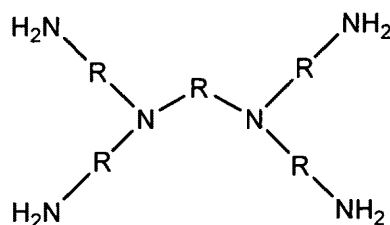
【請求項 1 4】

治療効果のある量の少なくとも一つのアミドアミンデンドリマーまたはその残基、以下の化学式IIおよびXIIによって表される化合物から生じる前記アミドアミンデンドリマーを含む少なくとも一つの重合体を、その必要がある患者に投与するステップを含む、高リン血症、低カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、押し下げられるカルシトリオールの腎臓合成、低カルシウム血症によるテタニー、腎不全、および関節、肺、腎臓、結膜、および心筋組織内における石灰化を含む軟組織内における異所性石灰化、慢性腎疾患、ESRD、および透析患者を治療する方法であって、

【化 1 8】



化学式 II



化学式 XII

式中、Rは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表し、式中R₂は水素ラジカル、あるいは分岐または非分岐、置換または非置換のアルキルラジカルを独立して表すステップと、

b) 薬学的に受容可能な賦形剤と、
を含む方法。

【 国際調査報告 】

PCT/US2008/005308 25.09.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 08/05308
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/74 (2008.04) USPC - 424/78.17 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) USPC-424/78.17 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WEST: DB = PGPB, USPT, EPAB, JPAB; terms-amido-amine, dendrimer, polyamine, methyl acrylate, polyamine, polymer, pharmaceutical composition, vinyl, ester; Google: terms-amido-amine dendrimer, polyamine and methyl acrylate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/0147580 A1 (CONNOR et al.) 07 Jul 2005 (07.07.2005), para [0022], [0149], [0180].	1-3, 9-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 September 2008 (22.09.2008)		Date of mailing of the international search report 25 SEP 2008
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2007)

PCT/US2008/005308 25.09.2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/05308

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: 4-8, 16-19, 28-31, 47-50, 59-62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions listed as Groups I - XVII do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Groups I - XVII share the technical feature of amido-amine dendrimers. However, this shared technical feature does not represent a contribution over the prior art of US 2005/0147580 A1 to Connor et al. (07 July 2005), which teaches amido-amine dendrimers (para [0180]). As the above amido-amine dendrimer was known at the time, as evidenced by the teaching of Connor, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups. Additionally, even though each compound shares a common utility each amido-amine dendrimer has a different substantial structural feature.

Groups I - XVII therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Group I: claims 1-3, 9, 10 directed to a composition comprising an amido-amine dendrimer derived from Formula I.

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

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 7/08 (2006.01) A 6 1 P 7/08

(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, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ステブヘン ランダルル ホルメス ファルレイ
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 6 マサチューセッツ州 アルリングトン ノルフオルク ロード 2
 0

(72)発明者 チャド シー . フバル
 アメリカ合衆国 0 2 1 4 5 マサチューセッツ州 ソメルビルレ フォルステル ストリート
 2 2

(72)発明者 ステベン シー . ポロモスカニク
 アメリカ合衆国 0 1 7 3 0 マサチューセッツ州 ベドフォールド ハルベルド ドライブ 1 1
 Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 FA03 FA07 MA01 MA04 NA14 ZA52 ZA81 ZC21