

(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2004-526778  
(P2004-526778A)

(43) 公表日 平成16年9月2日(2004.9.2)

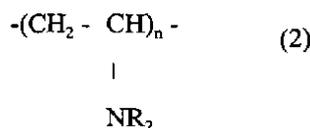
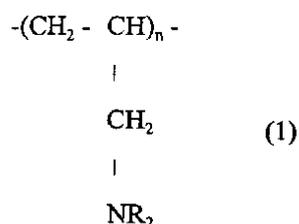
(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/785	A 6 1 K 31/785	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/015	A 6 1 K 31/015	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/355	A 6 1 K 31/355	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/375	A 6 1 K 31/375	
A 6 1 K 31/4415	A 6 1 K 31/4415	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-582955 (P2002-582955)	(71) 出願人	591042816 ジェンザイム コーポレーション アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O 2 1 3 9、ケンブリッジ、ワン ケンダル スクウェア (番地なし)
(86) (22) 出願日	平成14年4月10日 (2002. 4. 10)	(74) 代理人	100095832 弁理士 細田 芳徳
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月16日 (2003. 10. 16)	(72) 発明者	パーク, スティープン, ケイ. アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 7 7 6 サッドベリー, ウィリス ロード 8 2
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/011495	(72) 発明者	ドノバン, ジョアン, エム. アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 4 9 2 ニーダム, ソーントン ロード 1 2 6
(87) 国際公開番号	W02002/085382		
(87) 国際公開日	平成14年10月31日 (2002. 10. 31)		
(31) 優先権主張番号	60/284, 445		
(32) 優先日	平成13年4月18日 (2001. 4. 18)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/355, 917		
(32) 優先日	平成14年2月11日 (2002. 2. 11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 脂肪族ポリアミンを用いる X 症候群の処置方法

(57) 【要約】

本発明は、患者において X 症候群を処置、または X 症候群の症状の開始を阻害する方法に関し、少なくとも 1 つのアルキル化され、かつ架橋されたポリマー、またはそのコポリマーの塩の治療有効量を投与することを含み、該ポリマー塩は、本質的に ( 1 ) または ( 2 ) である繰り返し単位を有する (ここで、n は正の整数であり、各 RI は独立して、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル基である) 1 つ以上のポリマー、またはその塩およびコポリマー; 少なくとも 1 つの脂肪族アルキル化剤; および架橋剤の反応の産物として形成される。本発明の架橋されたポリアミン塩の長期投与は、患者において HDL レベルを増加し、LDL レベルを減少する。本発明はまた、HMG-CoA レダクターゼインヒビターと組み合わせたポリマー塩コレセラムの投与を提供し; 組み合わせ投与は、いずれかの薬剤単独によって達成されるよりも血清総コレステロールおよび LDL コレステロールレベルをさらに低下するのに有効である。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

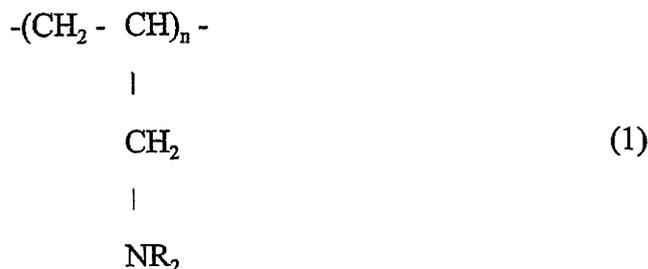
少なくとも 1 つの脂肪族アミンポリマーの塩の治療有効量を患者に投与することを含む、X 症候群の処置または X 症候群の症状の開始の阻害の必要な患者において X 症候群を処置または X 症候群の症状の開始を阻害するための方法。

## 【請求項 2】

脂肪族アミンポリマーがアルキル化されかつ架橋されたポリマー、またはそのコポリマーであって、該ポリマー塩が

( a )

## 【化 1】



10

と

## 【化 2】



20

式中、n は正の整数であり、各 R は独立して、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル基であるから本質的になる群より選択される繰り返し単位を有する 1 つ以上のポリマー、またはその塩およびコポリマー；

( b ) 少なくとも 1 つの脂肪族アルキル化剤；ならびに

( c ) 架橋剤

の反応産物を含んでなる、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

投与されるポリマー塩が固定陽電荷ならびに Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>、HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>、SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>、および CO<sub>3</sub><sup>2-</sup> からなる群より選択される少なくとも 1 つの対イオンを含む、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

ポリマーが多官能性架橋剤により架橋される、請求項 1 記載の方法。

40

## 【請求項 5】

架橋剤がモノマーと架橋剤の混合重量を基準として約 0.5 重量% ~ 約 2.5 重量% の量で存在する、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 6】

架橋剤がモノマーと架橋剤の混合重量を基準として約 2.5 重量% ~ 約 20 重量% の量で存在する、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 7】

架橋剤がエピクロロヒドリンを含んでなる請求項 6 記載の方法。

## 【請求項 8】

アルキル化剤が式 R X

50

式中、Rは $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、 $C_1 \sim C_{20}$ ヒドロキシアルキル基、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルアンモニウム基、または $C_1 \sim C_{20}$ アルキルアミド基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基である

を有する請求項2記載の方法。

【請求項9】

アルキル化剤が $C_1 \sim C_{20}$ アルキルハロゲン化物を含んでなる請求項8記載の方法。

【請求項10】

前記アルキル化剤が $C_1 \sim C_{20}$ アルキルハロゲン化物アンモニウム塩を含んでなる請求項8記載の方法。

【請求項11】

前記アルキルハロゲン化物アンモニウム塩が $C_4 \sim C_{12}$ ハロアルキルトリメチルアンモニウム塩である請求項10記載の方法。

【請求項12】

投与されるポリマー塩が、ポリマー、またはその塩もしくはコポリマー、および少なくとも2つの前記アルキル化剤；前記アルキル化剤のうち1つは式 $RX$ 、式中Rは $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基である、を有し、他の前記アルキル化剤は式 $R'X$ 、式中 $R'$ は $C_1 \sim C_{20}$ アルキルアンモニウム基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基である、を有する

の反応産物を含んでなる、請求項2記載の方法。

【請求項13】

式 $RX$ を有する前記アルキル化剤のうち1つがアルキルハロゲン化物であり、式 $R'X$ を有する他の前記アルキル化剤がアルキルハロゲン化物アンモニウム塩である、請求項12記載の方法。

【請求項14】

前記アルキルハロゲン化物が $C_4 \sim C_{20}$ アルキルハロゲン化物であり、前記アルキルハロゲン化物アンモニウム塩が $C_4 \sim C_{18}$ アルキルハロゲン化物アンモニウム塩である、請求項13記載の方法。

【請求項15】

前記アルキルハロゲン化物が $C_{10}$ アルキルハロゲン化物であり、前記アルキルハロゲン化物アンモニウム塩が $C_6$ アルキルハロゲン化物トリメチルアンモニウム塩である、請求項14記載の方法。

【請求項16】

投与されるポリマー塩がポリ(アリルアミン)を含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項17】

投与されるポリマー塩がポリ(ジアリルアミン)を含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項18】

投与されるポリマー塩がポリ(ビニルアミン)を含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項19】

投与されるポリマー塩がポリ(エチレンイミン)を含んでなる、請求項1記載の方法。

【請求項20】

ポリマー塩が1つ以上の食事と共に投与される請求項1記載の方法。

【請求項21】

ポリマー塩が一日あたり約1.5g～一日あたり約4.5gを含む投薬で胃腸管に投与される、請求項1記載の方法。

【請求項22】

ポリマー塩が一日あたり約2.3g～一日あたり約3.8gを含む投薬で胃腸管に投与される、請求項1記載の方法。

【請求項23】

ポリマー塩がさらなる生物活性剤を含んでなるかまたは、さらなる生物活性剤と共に胃腸管に同時投与される、請求項1記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 24】

HMG-COAレダクターゼインヒビター、HMG-COAシンターゼインヒビター、スクワレンエポキシダーゼインヒビター、およびスクワレンシンターゼインヒビターからなる群より選択されるインヒビターを投与することをさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 25】

HMG-COAレダクターゼインヒビターおよびアスピリン、またはHMG-COAレダクターゼインヒビターおよび遮断薬と共に胃腸管に投与することをさらに含む、請求項1記載の方法。

## 【請求項 26】

抗高脂血症剤または血漿HDL上昇剤を投与することをさらに含む、請求項1記載の方法 10

## 【請求項 27】

ポリマー塩がビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、ビタミンE、およびカロチンからなる群より選択されるビタミンと共に胃腸管に同時投与される、請求項1記載の方法。

## 【請求項 28】

塩酸コレセベラムの治療有効量を患者に投与することを含む、X症候群の処置またはX症候群の症状の開始の障害の必要な患者においてX症候群を処置またはX症候群の症状の開始を障害するための方法。

## 【請求項 29】

塩酸セベラマーの治療有効量を患者に投与することを含む、X症候群に関連する病理学の処置またはX症候群に関連する病理学の症状の開始の障害の必要な患者においてX症候群に関連する病理学を処置またはX症候群に関連する病理学の症状の開始を障害するための方法。 20

## 【請求項 30】

X症候群の処置またはX症候群の症状の開始の障害の必要な個体においてX症候群を処置またはX症候群の症状の開始を障害するための医薬製造における、少なくとも1つの脂肪族アミンポリマーの塩の治療有効量の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

発明の背景

X症候群は、代謝障害（典型的には、上昇トリグリセリド(TG)、上昇血糖、減少高密度リポタンパク質コレステロール(HDL)、インスリン耐性、高インスリン血症、高血圧、増加血漿尿酸レベル、および中心体肥満が挙げられる)の組み合わせである。X症候群を有する個体は、末梢血管および冠状動脈疾患の危険が増加する。研究により、インスリン耐性および高インスリン血症である個体は、高血漿TGおよび低HDLレベルに特徴付けられるグルコース不耐症、高血圧症、および高脂血症を発現するようであることが示されている。低HDLレベル、インスリン耐性、および高血圧症は、心疾患の発現に対する重大な危険因子である。対照的に、HDLの増加レベルは、冠状心疾患の危険の低下に結びつく(Stampferら、New England J. Med. 325:373~381(1991); Kannelら、Ann. Internal Med. 90:85~91(1979); およびGordonら、Am. J. Med. 62:707~714(1977))。従って、ヒトおよび他の動物においてX症候群を処置およびX症候群の症状の開始を障害するための新規な方法の必要性が存在する。 40

## 【0002】

発明の要旨

本発明は、特定の脂肪族ポリアミンポリマー（例えば、コレセベラム(colesevelam)）の長期投与が個体においてHDLレベルを増加し、LDLレベルを減少するという知見に関する。従って、本発明の1つの態様は、脂肪族ポリアミン樹脂を患者の胃腸管に投与することによりX症候群を処置する方法を提供する。

## 【0003】

本発明の1つの態様は、少なくとも1つの本発明のポリマー塩を胃腸管に投与することによる、1つ以上のX症候群の症状を示す、またはX症候群の特徴である1つ以上の代謝障害の症状を示すヒトまたは非ヒト患者におけるX症候群の処置を含む。別の態様は、少なくとも1つの本発明のポリマー塩を胃腸管に投与することによる、X症候群の症状の開始の予防もしくは阻害方法、またはX症候群の特徴である1つ以上の代謝障害の症状の開始の阻害方法を含む。

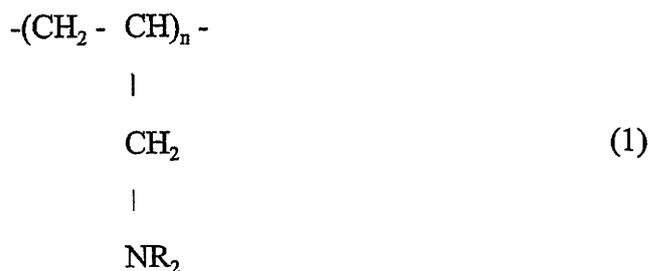
【0004】

1つの態様によると、患者においてX症候群を処置またはX症候群の症状の開始を阻害する方法は、胃腸管に少なくとも1つの脂肪族アミンポリマー塩（例えば、アルキル化および/または架橋されたポリマー）またはそのコポリマーの塩の治療有効量を投与すること

10

【0005】

【化1】



20

【0006】

または

【0007】

【化2】



30

【0008】

式中、nは正の整数であり、各Rは独立して、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基である。である繰り返し単位を有する1つ以上のポリマー、またはその塩およびコポリマー；少なくとも1つの脂肪族アルキル化剤；ならびに架橋剤の反応の反応産物として形成される。1つの態様によると、ポリマー塩は、X症候群の症状を緩和またはX症候群の症状の開始を阻害するのに十分な期間投与される。

【0009】

特定の態様において、投与されるポリマー塩は、(i)繰り返し単位に少なくとも幾つかの窒素原子（アルキル化剤とは反応しない）；(ii)繰り返し単位に10mol%未満の窒素原子（アルキル化剤と反応して四級アンモニウム単位を形成する）；ならびに(iii)固定陽電荷および1つ以上の対イオンを有する反応産物を含み、ここで、ポリマー産物のアルキル化は架橋前に実施される。

40

【0010】

特定の態様によると、患者においてX症候群を処置またはX症候群の症状の開始を阻害するための方法は、エピクロロヒドリンで架橋され、および/または1-ブロモデカンおよび(6-ブロモヘキシル)-臭化トリメチルアンモニウムでアルキル化されたポリ（塩酸アリルアミン）の治療有効量を投与することを含み、ここで、ポリアリルアミンは、X症候群の

50

症状を緩和またはX症候群の症状の開始を阻害するのに十分な期間投与される。

【0011】

別の態様において、患者においてX症候群に関連する病理学を処置またはX症候群に関連する病理学の症状の開始を阻害するための方法は、少なくとも1つのアルキル化かつ架橋されたポリマーの塩、またはそのコポリマーの塩の治療有効量を患者に投与することを含み、ポリマー塩は本質的に

【0012】

【化3】



10

【0013】

または

【0014】

20

【化4】



【0015】

式中、nは正の整数であり、各Rは独立して、HまたはC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル基である  
である繰り返し単位を有する1つ以上のポリマー、またはその塩およびコポリマー；少なくとも1つの脂肪族アルキル化剤；ならびに架橋剤の反応の反応産物として形成される。  
1つの態様によると、ポリマー塩は、X症候群に関連する病理学の症状を緩和またはX症候群に関連する病理学の症状の開始を阻害するのに十分な期間投与される。

30

【0016】

1つの態様において、本発明は、エピクロロヒドリンで架橋され、かつ1-ブロモデカンおよび(6-ブロモヘキシル)-臭化トリメチルアンモニウムでアルキル化されたポリ(塩酸アリルアミン)の治療有効量を患者に投与することを含む、患者においてX症候群に関連する病理学を処置またはX症候群の病理学の症状の開始を阻害するための方法であり、ここで、ポリアリルアミンは、X症候群の病理学の症状を緩和またはX症候群の病理学の症状の開始を阻害するのに十分な期間投与される。

40

【0017】

本発明の方法はまた、HMG-CoAレダクターゼインヒビターと組み合わせたポリマー塩コレセラムの投与を含む。組み合わせ投与は、いずれかの薬剤単独により達成されるレベルを超えて血清総コレステロールおよびLDLコレステロールレベルをさらに低下するのに効果的である。

【0018】

他の特徴および利点は、その好ましい態様の以下の記載および特許請求の範囲から明らかである。

【0019】

50

## 発明の詳細な説明

本発明は、特定のポリアミン（例えば、コレセベラム）の長期投与が患者においてHDLレベルを増加するという予測できない知見に関する。この効果は、X症候群およびX症候群（代謝障害の組み合わせである病気）に関連する病理学の予防または処置（自発的な後退もせず、従来の処置形態に対してはいかなる長期成功をもってしても一般的に应答しない）を含む態様に関連する。

## 【0020】

1つの態様による1つ以上のポリマー塩（3.8~4.5g/日のポリマー塩用量）で処置された患者の群において、より低い初期HDLを有している患者は、HDLにおいて最も高い割合の増加を有する傾向があることがさらに知見された。この効果は図1にグラフで示される。

10

## 【0021】

1つの態様による1つ以上のポリマー塩（3.8~4.5g/日のポリマー塩用量）で処置された患者の群において、相対的により高いベースライントリグリセリドを有している患者は、トリグリセリドにおいて最も小さい増加を有することがさらに知見された。この効果は図2にグラフで示される。

## 【0022】

上記のように、本発明の方法の態様に使用される好ましいポリマーは、水不溶性、非吸収性、好ましくは架橋されたポリアミンポリマー塩（例えば、1つ以上の疎水性置換基および/または1つ以上の四級アンモニウム含有置換基により特徴付けられる脂肪族ポリアミン）を含む。

20

## 【0023】

1つの態様において、ポリマー塩は、10以上のモノマー単位により特徴付けられ、および/または約570以上、好ましくは約5,000ダルトン以上の分子量を有する。

## 【0024】

好ましくは、ポリマー塩は、胃腸管において非吸収性および/または実質的に水不溶性である。本明細書で使用される場合、用語「不溶性」、「実質的に水不溶性」およびその文法上の語尾変化は、水ベースの系に溶解しないか、または水溶性物質よりもゆっくりとした速度で溶解もしくは可溶性になるポリマーまたは他の物質をいう。胃腸管に導入される水不溶性ポリマーは、全身には吸収されないか、または水溶性ポリマーよりも小さな程度吸収される。

30

## 【0025】

本明細書で使用される用語「非吸収性（nonabsorbent）」または「非吸収性（non-absorbable）」は、胃腸管において溶解しないか、または吸収性（absorbent）もしくは吸収性（absorbable）物質よりも小さな程度溶解するか、またはインビボにおいて侵食、分解、そうでなければ解体してより小さな化学種を物理的もしくは化学的処理のいずれによっても形成しないポリマーまたはそのように記載される他の物質を意味する。従って、非吸収性ポリマーは、全身に吸収されないか、または吸収性ポリマーよりも小さい程度吸収される。従って、本発明の好ましい反応産物としては、架橋されたポリマーが挙げられる。架橋のレベルが高いほどポリマーの水溶性を減少し、吸収性を小さくし、従って実質的に胃腸管のみに対するアルキル化、架橋されたポリマーの活性を限定する。従って、本発明の高度に架橋されたポリマーは、非吸収性であり、患者における所望でない副作用の潜在性を減少する。

40

## 【0026】

本明細書で使用される用語「アルキル化剤」は、架橋されたポリマーと反応する場合、アルキル基またはその誘導体（例えば、置換アルキル（例えば、アラルキル、ヒドロキシアルキル、アルキルアンモニウム塩、アルキルアミド、またはその組み合わせ））を1つ以上のポリマーの窒素原子に共有結合させる反応物質を意味する。

## 【0027】

1つの態様における使用のための好適な置換基としては、例えば、四級アンモニウム、アミン、アルキルアミン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、カルボキサミド、スルホン

50

アミドおよびカルボン酸エステルが挙げられる。

【0028】

上記のように、方法の1つの態様において、ポリマーは、塩の形態で投与される。本明細書で使用される場合、用語「塩」は、繰り返し単位の窒素基をプロトン化し、陰性荷電対イオンに関連する陽性荷電窒素原子を創作することを意味する。好ましいポリマーは、アミン基の40%未満がプロトン化された低塩（例えば、低塩化物）形態のポリアリルアミンである。

【0029】

アニオン性対イオンは、下記により詳細に記載されるように、患者における有害効果を最小にするように選択される。好ましい態様において、対イオンは、患者に治療利益を有するように選択される。好適な対イオンの例としては、有機イオン、無機イオン、またはその組み合わせ（例えば、ハロゲン化物（ $\text{Cl}^-$ および $\text{Br}^-$ ）、 $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ 、 $\text{HSO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、 $\text{HCO}_3^-$ 、 $\text{CO}_3^{2-}$ 、酢酸塩、乳酸塩、コハク酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、酪酸塩、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、二水素クエン酸塩、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、クエン酸水素塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、葉酸塩、アミノ酸誘導体、ヌクレオチド、脂質、またはリン脂質）が挙げられる。1つの態様において、対イオンは同一である。別の態様において、対イオンは、互いに異なる。例えば、1つの態様によるポリマー塩は、2つの異なる型の対イオンを含む。

10

【0030】

架橋

好ましい態様において、アミンポリマーは、多官能性架橋剤により架橋される。本明細書で使用される句「多官能性架橋剤」は、ポリマー上の官能基（例えば、アミン基）と反応し、ポリマーの鎖間で分子内または分子間化学結合を形成し得る2つ以上の官能基を含む分子である。

20

【0031】

ポリマーは、好ましくはアルキル化前に架橋される。その高い能力および低コストにより、エピクロロヒドリンは、1つの態様による好ましい架橋剤である。エピクロロヒドリンはまた、その低分子量およびその親水性特性により1つの態様における使用に有利であり、ポリアミンの水膨張性およびゲル特性を増加する。

【0032】

1つの態様における使用に好適な架橋剤の他の例としては、塩化アクリロイル、ブタンジオールジクリシジルエーテル、エタンジオールジグリシジルエーテル、およびジメチルコハク酸塩が挙げられる。

30

【0033】

1つの態様に使用される架橋剤の量は、典型的には、架橋剤およびモノマーの混合重量を基準として、約0.5%～約25%（好ましくは、約2.5%～約20%；最も好ましくは約1%～約10%）である。

【0034】

典型的には、アミンポリマーと反応する架橋剤の量は、アミン基の約0.5パーセント～約20パーセントの反応を引き起こすのに充分である。好ましい態様において、アミン基の約0.5パーセント～約6パーセントが架橋剤と反応する。

40

【0035】

ポリマーの架橋は、苛性水溶液中で約25℃にて約18時間ポリマーを好適な架橋剤と反応させ、それによりゲルを形成することで達成され得る。次いで、ゲルは、水と混合され、混和されて粒状固体を形成する。次いで、粒状固体は、水で洗浄され、好適な条件下（約50℃の温度、約18時間）で乾燥される。

【0036】

アルキル化

アルキル化は、ポリマーの窒素原子とアルキル化剤（さらなる窒素原子を、例えば、アミドまたはアンモニウム基の形態で含み得る）との間の反応を含む。さらに、アルキル化剤

50

と反応する窒素原子は、複数のアルキル化を阻止し、四級アンモニウムイオンを形成し、その結果、10mol%未満の窒素原子が、アルキル化の結果として四級アンモニウムイオンを形成する。

【0037】

1つの態様によるアルキル化剤は、疎水性領域および親水性領域を提供するように選択される。好ましい態様において、アルキル化剤は、式RX(式中、RはC1~C20アルキル(好ましくはC4~C20)基、C1~C20ヒドロキシアルキル(好ましくはC4~C20ヒドロキシアルキル)基、C7~C20アラルキル基、C1~C20アルキルアンモニウム(好ましくはC4~C20アルキルアンモニウム)基、またはC1~C20アルキルアミド(好ましくはC4~C20アルキルアミド)基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基を含む)を有する。本明細書で使用される 10  
句「求電子性脱離基」は架橋されたポリマー中の窒素原子によりアルキル化反応中に置換される基を意味する。好ましい脱離基の例としては、ハロゲン化物基、エポキシ基、トシラート基、およびメシラート基が挙げられる。例えば、エポキシ基の場合、1つの態様によるアルキル化反応は、3員エポキシ環の開環を引き起こす。

【0038】

好ましい態様によるアルキル化剤の例としては、C1~C20ハロゲン化アルキル(例えば、n-ハロゲン化ブチル、n-ハロゲン化ヘキシル、n-ハロゲン化オクチル、n-ハロゲン化デシル、n-ハロゲン化ドデシル、n-ハロゲン化テトラデシル、n-ハロゲン化オクタデシル、およびその組み合わせ)；C1~C20ジハロアルカン(例えば、1,10-ジハロデカン)；C1~C20ハロゲン化ヒドロキシアルキル(例えば、11-ハロ-1-ウンデカノール)；C1~C20ハロゲン化アラルキル(例えば、ハロゲン化ベンジル)；C1~C20ハロゲン化アルキルアンモニウム塩(例えば、(4-ハロブチル)トリメチルアンモニウム塩、(6-ハロヘキシル)トリメチルアンモニウム塩、(8-ハロオクチル)トリメチルアンモニウム塩、(10-ハロデシル)トリメチルアンモニウム塩、(12-ハロドデシル)トリメチルアンモニウム塩およびその組み合わせ)；C1~C20アルキルエポキシアンモニウム塩(例えば、(グリシジルプロピル)-トリメチルアンモニウム塩)；およびC1~C20エポキシアルキルアミド(例えば、N-(2,3-エポキシプロパン)ブチルアミド、N-(2,3-エポキシプロパン)ヘキサアミド、およびその組み合わせ)が挙げられる。 20

【0039】

好ましい態様において、ポリマーは、少なくとも2つのアルキル化剤と反応し、ポリマーに同時にまたは連続して付加される。1つの好ましい態様において、例えば、アルキル化剤の1つは、式RX(式中、RはC1~C20アルキル基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基(例えば、ハロゲン化アルキル)を含む)を有し、他のアルキル化剤は、式R'X(式中、R'はC1~C20アルキルアンモニウム基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基(例えば、ハロゲン化アルキルアンモニウム塩)を含む)を有する。 30

【0040】

特定の態様において、アルキル化剤の1つは、式RXを有し、C10ハロゲン化アルキルであり、他のアルキル化剤は式R'Xを有し、C6ハロゲン化アルキルトリメチルアンモニウム塩である。

【0041】

別の好ましい態様において、アルキル化剤の1つは、式RX(式中、RはC1~C20アルキル基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基(例えば、ハロゲン化アルキル)を含む)を有し、他のアルキル化剤は、式R'X(式中、R'はC1~C20ヒドロキシアルキル基であり、Xは1つ以上の求電子性脱離基(例えば、ハロゲン化ヒドロキシアルキル)を含む)を有する。 40

【0042】

別の好ましい態様において、アルキル化剤の1つはC1~C20ジハロアルカンであり、他のアルキル化剤はC1~C20アルキルアンモニウム塩である。

【0043】

1つの態様による反応産物は、固定陽電荷を有するカチオンである；これらのカチオンは、摂取時に陰性荷電対イオンを誘引し捕捉する。別の態様によると、1つ以上の対イオン 50

を有する反応産物が提供され、本質的に電荷中性である。摂取時に捕捉されようと産物形成反応において提供されようといずれにしても、対イオンは、胆汁酸塩のイオンと交換され得る。1つの態様における使用に好適な対イオンの例は、上記に提供される。方法の1つの態様において、投与されるポリマー塩は、2つの異なる型の対イオン（両方とも胆汁酸塩に交換される）を含む。胆汁酸塩のイオンへの対イオンの交換の結果は、ポリマー塩の長期投与の間、胆汁酸塩が胃腸管から除去されることである。別の態様において、1より多くの反応産物（それぞれが固定電荷と関連する異なる対イオンを有する）が投与される。

【0044】

別の態様において、反応産物は、生理的pHで摂取時に陽性電荷となる能力を有する。荷電イオンは、形成時、陰性荷電対イオンを誘引し捕捉する。1つの態様によると、捕捉された対イオンは、胆汁酸塩のイオンと交換され、それにより胃腸管から胆汁酸塩を除去する。

10

【0045】

アミンポリマーは、本発明の方法により、有機溶媒中でポリマーをアルキル化剤と混合することで典型的にアルキル化される。1つの態様における使用に好ましい有機溶媒は、メタノールである。1つの態様における使用に好適な他の有機溶媒の例としては、エタナール、イソプロパノール、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド（DMF）およびジメチルスルホキシド（DMSO）が挙げられる。

【0046】

1つの態様において、アルキル化剤は、架橋されたポリマーに約0.05：1～約4：1の間のモル比で添加される。1つの態様によると、アミンポリマーと混合される第一のアルキル化剤の量は、一般的に、反応に利用可能なアミンポリマーのアミン基の約5～約75パーセントと第一のアルキル化剤との反応を引き起こすのに充分である。アミンポリマーおよび溶液と混合される第二のアルキル化剤の量は、一般的に、アミンポリマー上の反応に利用可能なアミン基の約5～約75パーセントと第二のアルキル化剤との反応を引き起こすのに充分である。

20

【0047】

1つの態様において、反応混合物は、攪拌しながら約40分間にわたって約65℃の温度に加熱される。典型的な態様によると、水酸化ナトリウム水溶液が、反応期間中に連続的に添加される。好ましい態様において、反応は、約18時間の期間、約65℃の温度で実施され、混合物を約4時間の期間にわたって漸次約25℃の室温に冷却する。本発明の方法によると、次いで、生じた反応産物は濾過され、メタノール中に再懸濁され、再度濾過され、好適な水溶液（例えば、2モル塩化ナトリウム）で洗浄され、次いで、脱イオン水で洗浄される。1つの態様によると、次いで、結果として生じる固体産物は、好適な条件（例えば、空気乾燥オープン中で約60℃の温度）下で乾燥される。次いで、乾燥された固体は、続いて処理され得る。好ましい態様において、固体はすりつぶされ、80メッシュ篩を通過させる。

30

【0048】

以下は、本発明のポリマーの例であり、いかなる本発明の範囲の限定も意図されない。

40

【0049】

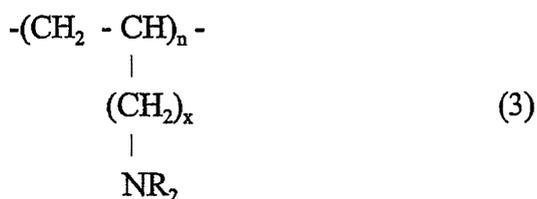
本発明の幾つかのポリマー塩の例

本発明の方法に使用される好ましいポリマー塩の1つの例は、以下の反応産物である：（

a）式

【0050】

【化5】



## 【0051】

式中、nは正の整数であり、xは0または約1～4の整数（好ましくは0または1）であり、各Rは独立して、HまたはC<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル基である

10

を有する繰り返し単位により特徴付けられるポリマーまたはその塩もしくはコポリマー；

(b) 少なくとも1つの脂肪族アルキル化剤；および(c) 架橋剤、

ここで、該反応産物は、(i) 該アルキル化剤と未反応の繰り返し単位中の少なくとも幾つかの窒素原子；(ii) 四級アンモニウム単位を形成する該アルキル化剤と反応する繰り返し単位中の10mol%未満の窒素原子；ならびに(iii) 固定陽電荷および1つ以上の対イオンを有し、ここで、ポリマーは架橋前にアルキル化される。

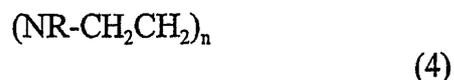
## 【0052】

好ましいポリマーまたはその塩もしくはコポリマーの第二の例は、式

## 【0053】

## 【化6】

20



## 【0054】

を有する繰り返し単位により特徴付けられる。

## 【0055】

好ましいポリマーまたはその塩もしくはコポリマーの第三の例は、式

## 【0056】

## 【化7】



30

## 【0057】

を有する繰り返し単位により特徴付けられる。

## 【0058】

好ましいポリマー塩は、脂肪族アミンポリマー（ポリ（アリルアミン）、アルキル化ポリ（アリルアミン）、ポリ（ビニルアミン）、ポリ（ジアリルアミン）およびポリ（エチレンジアミン）が挙げられる）または薬学的に許容され得る酸を有するその塩を含む。脂肪族アミンポリマーは、1つ以上の窒素原子でアルキル基または置換アルキル基（例えば、トリアルキルアンモニウムアルキル基）を用いて任意に置換される。脂肪族アミンポリマーは、例えば、2つの異なるポリマー鎖由来の2つのアミノ窒素原子をつなぐ多官能性モノマーまたは架橋基で任意に架橋され得る。好ましい態様において、脂肪族アミンポリマー樹脂は、水和される。

40

## 【0059】

好ましい態様において、ポリマーは、エピクロロヒドリンで架橋され、1-ブロモデカンおよびおよび(6-ブロモヘキシル)-臭化トリメチルアンモニウムでアルキル化されたポリ（塩酸アリルアミン）（米国特許第5,607,669号および同第5,679,717号）であり、塩酸コレセベラムまたはコレセベラムともいい、米国にてWelChol<sup>TM</sup>（GelTex Pharmaceuticals, Inc., Waltham, MA）として販売される。別の態様において、塩酸セベラマーまたはセベラマーともいい、Renagel（登録商標）（GelTex Pharmaceuticals, Inc.）として販売され

50

るエピクロロヒドリン架橋されたポリ(塩酸アリルアミン)樹脂(米国特許第5,496,545号および同第5,667,775号)が使用され得る。この組成物は、治療有効量で摂取される場合、非毒性で、安定である。

【0060】

脂肪族アミンポリマー樹脂は、長期投与時にHDLを増加しLDLを減少する任意の脂肪族アミン樹脂であり得る。本発明の方法における使用に好適なアミン樹脂としては、米国特許第5,496,545号；同第5,667,775号；同第5,624,963号；同第5,703,188号；5,679,717号；同第5,693,675号；同第5,607,669号；同第5,618,530号；同第5,487,888号；および同第5,702,696号(それぞれの教示は参考としてその全体が本明細書中に援用される)に記載のものが挙げられる。他の好適な脂肪族アミンポリマーは、米国特許第6,034,129号および米国特許出願第08/979,096号(それぞれの教示は参考としてその全体が本明細書中に援用される)に開示される。

10

【0061】

本発明に使用され得るさらなるポリマーは、米国特許第6,248,318号；同第6,225,355号；同第6,203,785号；同第6,190,649号；同第6,177,478号；同第6,129,910号；同第6,083,497号；同第6,083,495号；同第6,066,678号；同第6,060,517号；同第5,919,832号；同第5,981,693号；同第5,969,090号；同第5,929,184号；同第5,925,379号；同第5,917,007号；同第5,900,475号；および同第5,840,766号、ならびに米国特許継続出願第09/203,319号；同第09/165,386号；および同第09/165,386号(これらの教示はその全体が参考として本明細書中に援用される)に記載される。

20

【0062】

本発明の特定の好ましい態様において、アミンポリマーは架橋されたポリ(アリルアミン)であり、ここで、第一の置換基は疎水性デシル部分を含み、第二の置換基はヘキシルトリメチルアンモニウムを含む。さらに、特に好ましい架橋されたポリ(アリルアミン)は、エピクロロヒドリンとの反応に利用可能なアミンの約2~約6パーセントの範囲で存在するエピクロロヒドリンにより架橋される。

【0063】

投与

本明細書に記載の改良を達成するために、本発明は、ポリマーを胃腸管に投与する方法を提供する。本発明の組成物は、個体の胃腸管に種々の方法で投与され得る。好ましい態様において、本発明の組成物は、経口で投与される。別の態様において、本発明の組成物は、外科的挿入により胃腸管に投与される。別の態様による投与は、2つ以上の投与経路の組み合わせである投与である。

30

【0064】

X症候群の処置またはX症候群の症状の開始の阻害に使用するための本発明の組成物は、ポリマー化合物自体の形態(その生理的に許容され得る塩を含む)で投与され得るが、特定の態様において、ポリマーは、1つ以上のアジュバント、賦形剤、キャリアおよび/または希釈剤と共に医薬組成物で投与される。

【0065】

従って、別の態様において、本発明はまた、好適な薬学的キャリアおよび少なくとも1つの本発明のアルキル化され、かつ架橋されたポリマーまたはコポリマーを含む医薬組成物に関する。本明細書に記載される本発明のいずれの組成物も、好適な薬学的キャリア(その選択は投与経路および患者の状態に依存する)と共に投与され得る。

40

【0066】

用語「好適な薬学的キャリア」、「薬学的に許容され得るキャリア」およびその文法上の語尾変化(組成物、キャリア、希釈剤および試薬をいう)は、本明細書において互換的に使用される。該用語が本明細書で使用される場合、「好適な薬学的キャリア」および「薬学的に許容され得るキャリア」は、活性成分の生物学的活性の有効性を妨げない非毒性物質をいい、該物質が所望でない生理的影響(例えば、悪心、めまい、胃の不調など)を最小にするように脊椎動物に投与できることを表す。

50

## 【0067】

中に溶解または分散した活性成分を含む薬理学組成物の調製は、当該分野で十分に理解され、製剤に基づいて限定される必要はない。液体調製物としては、溶液、懸濁液、コロイド、ヒドロゲル、およびエマルジョン（例えば、水または水-プロピレングリコール混合物）が挙げられる。錠剤への成型、カプセル充填、または使用前の液体への懸濁に好適な固体形態もまた、調製され得る。調製物はまた、乳化され得る。

## 【0068】

本発明のポリマー塩は、本明細書に記載の治療方法における使用に好適な量で、薬学的に許容され得、かつポリマー塩と適合性のある賦形剤と混合され得る。好適な賦形剤としては、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール、エタノールなどおよびその混合物が挙げられる。本発明のポリマー塩を含有する錠剤、丸剤、カプセルなども、リン酸二カルシウムなどの賦形剤；コーンスターチ、ポテトスターチ、アルギン酸などの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤；およびスクロース、ラクトースまたはサッカリンなどの甘味剤を含有し得る。

10

## 【0069】

1つの態様において、本発明の組成物は、トラガカントゴム、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤を含有する。種々の他の物質が、コーティングとしてまたは投薬単位の物理的形態を変更するために存在し得る。例えば、錠剤は、シエラック、糖またはその両方でコーティングされ得る。シロップまたはエリキシルは、ポリマー塩に加えて、甘味剤としてスクロース、防腐剤としてメチルパラベンまたはプロピルパラベン、色素およびチェリーまたはオレンジ香味剤などの香味剤を含み得る。例えば、本発明の使用に好適な錠剤製剤は、米国特許出願第09/875,275号（その教示は参考として本明細書中に援用される）に記載される。

20

## 【0070】

さらに、所望の場合、組成物は、活性成分の効果を高めるpH緩衝剤などの微量の補助物質を含み得る。製剤および投与の技術の詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.)の最新版に見られ得る。

## 【0071】

治療有効量および投薬

本発明のポリマーは、治療有効量で患者に投与される。本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」および「治療有効用量」は、同じ意味を有し、患者において所望の結果を誘導するように投与される必要がある活性剤（例えば、本発明のポリマーなどの治療有効物質）の量をいう。この結果は、X症候群の症状もしくは処置の必要な患者の状態の緩和または改善（完全または部分的）、患者の症状、疾患または状態における任意の他の改善、あるいはX症候群の症状の開始の予防または遅延であり得る。

30

## 【0072】

本明細書で使用される場合、用語「治療有効量」はまた、活性剤または治療的に有効な物質（例えば、本発明のアミンポリマー）の量といってもよく、その投与は、患者の症状、疾患、または状態において改善を生じるが、活性剤の非存在ではほとんどまたは全く改善が生じない。典型的には、ポリマーは、所望の治療効果を達成するのに十分な期間投与される。

40

## 【0073】

治療効果は、実験動物における標準的な薬理学手順を使用して測定され得る。

## 【0074】

例えば、用語「治療有効量」は、組成物の投与前のレベルと比較して個体の血漿HDLレベルを上昇し、かつLDLレベルを減少する本発明の組成物の量を意味することが意図される。血漿HDLおよびLDLの測定は、医学の分野の当業者に公知である任意の医学的に許容され得る手順（消費者による直接使用のために設計されたアッセイキットを含む）を用いて実施され得る。

## 【0075】

50

本発明によると、HDL上昇量の本発明のポリマー塩が、哺乳動物、特にヒトにおいて高密度リポタンパク質の血漿レベルを上昇するのに有用な医薬の調製に使用され得る。好ましい態様において、HDL上昇量のポリマー塩が、X症候群を有する患者を処置するのに使用され得る。本発明の方法によると、HDL上昇量のポリマー塩はまた、X症候群に関連する病理学の症状を処置するため、X症候群に関連する病理学の症状の開始を阻害するために投与され得る。

【0076】

本発明の架橋されたポリアミンの投薬養生法は、種々の因子（患者の血液型、種、年齢、体重、性別および医学的状態；処置対象の状態の重篤度；投与経路；患者の腎および肝機能；ならびに使用される特定の架橋されたポリアミン剤が挙げられる）に従って選択される。これらおよび他の関連する因子の考慮は、状態の進行を予防、減衰または阻止するための本発明の架橋されたポリアミンの適切な治療養生法の決定に対する通常の技術を有する臨床医の権限の範囲内で充分である。

10

【0077】

一般的に、本発明のポリマー塩の治療量は、約0.1グラム/日～約10グラム/日の範囲である。本発明の方法の1つの態様において、ポリマー塩は、一日あたり約1.5g～一日あたり約4.5gの投薬で胃腸管に投与される。別の態様において、ポリマー塩は、一日あたり約2.3g～一日あたり約3.8gの投薬で胃腸管に投与される。好ましい態様において、一日用量は約3.8グラム/日である。この投薬養生法は、最適な治療応答を提供するように調整され得る。本発明の方法の1つの態様において、ポリマー塩は、1つ以上の食事と共に投与される。

20

【0078】

上記方法の態様において、本発明のポリマー塩は、単独または1つ以上のさらなる生物活性剤もしくは治療的に有効な物質との組み合わせのいずれかで胃腸管に投与され得る。本明細書で使用される場合、用語「治療的に有効な物質」または「治療物質」は、

(i) 公認米国薬局方、公認米国ホメオパシー薬局方、または公認国民医薬品集に認められる化合物および組成物、あるいはいずれかの補給物；

(ii) ヒトもしくは他の動物における疾患の診断、治療、緩和、処置、または予防への使用が意図される化合物および組成物；ならびに

(iii) ヒトもしくは他の動物の身体の構造または機能に影響を及ぼすことが意図される化合物および組成物（食物以外）

30

を含む。

【0079】

本発明の方法における使用に好適な治療的に有効な物質の例としては、酵素インヒビター（例えばコレステロール生合成インヒビター（例えば、HMG CoAレダクターゼのインヒビター））が挙げられる。

【0080】

組み合わせ治療は、少なくとも1つの本発明のポリアミンおよび1つ以上のさらなる生物活性剤を含む単一の薬学的投薬製剤の投与、ならびに1つの薬学的投薬製剤でのポリアミンの投与およびそれ自身別個の薬学的投薬製剤での生物活性剤の投与を含む。例えば、1つの態様において、本発明のポリアミンおよびHMG-CoAレダクターゼインヒビターなどの酵素インヒビターは、錠剤またはカプセルなどの単一経口投薬組成物で患者に共に投与される。代替の態様において、各薬剤は、別個の経口投薬製剤で投与される。別個の投薬製剤が使用される場合、ポリアミンおよび1つ以上のさらなる生物活性剤が、本質的に同時に、すなわち、同時にまたは別個に時差的に、すなわち、連続して投与され得る；組み合わせ治療は全ての養生法を含むことが理解される。

40

【0081】

例えば、ポリアミン塩は、1つ以上の以下の生物活性剤と組み合わせて投与され得る：LXRアゴニスト（W001/03705を参照）などの抗高脂血症剤；血漿HDL上昇剤；コレステロール生合成インヒビター（例えば、HMG-CoAレダクターゼインヒビター（スタチンなど）、HMG

50

-CoAシクターゼインヒビター、スクアレンエポキシダーゼインヒビター、またはスクアレンシクターゼインヒビター（スクアレンシクターゼインヒビターとしても公知）などの抗高コレステロール血症剤；メリナミドなどのアシル補酵素A：コレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）インヒビター；プロブコール；ニコチン酸およびその塩およびニコチンアミド；シトステロールなどのコレステロール吸収インヒビター；コレステラミン、コレステポールまたは架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体などの胆汁酸金属イオン封鎖剤陰イオン交換樹脂；およびLDL（低密度リポタンパク質）レセプター誘発因子；クロフィブレート、フェノフィブレート、およびゲムフィプロゾールなどのフィブリン酸塩；ビタミンB<sub>6</sub>（ピリドキシンとしても公知）およびHCL塩などのその薬学的に許容され得る塩；ビタミンB<sub>12</sub>（シアノコバラミンとしても公知）；ビタミンCおよびEなどの抗酸化剤ビタミンおよびカロチン；遮断薬；ならびにアンジオテンシンIIアンタゴニスト変換酵素インヒビター；ならびに線維素原レセプターアンタゴニスト（すなわち、糖タンパク質IIb/IIIa線維素原レセプターアンタゴニスト）およびアスピリンなどの血小板凝集インヒビター。

10

## 【0082】

上記のように、ポリアミン塩は、1つより多くの生物活性剤と組み合わせて投与され得る。例えば、この方法の1つの態様において、ポリアミン塩とHMG-CoAレダクターゼインヒビターおよびアスピリンとの組み合わせ、またはポリアミン塩とHMG-CoAレダクターゼインヒビターおよび遮断薬との組み合わせが投与される。

## 【0083】

用語HMG-CoAレダクターゼインヒビターは、HMG-CoAレダクターゼ阻害活性を有する薬学的に許容され得る塩、エステル、遊離酸およびラクトン形態の化合物全てを含むことが意図される。従って、かかる塩、エステル、遊離酸およびラクトン形態の使用は、本発明の範囲に含まれる。HMG-CoAレダクターゼの阻害活性を有する化合物は、当該分野で周知のアッセイを使用して容易に同定され得る。例えば、好適なアッセイは、米国特許第4,231,938号およびW084/02131（その教示は参考として本明細書中に援用される）に記載または開示される。好適なHMG-CoAレダクターゼインヒビターの例としては、レシチン（W000/64920参照）；ロバスタチン（MEVACOR（登録商標）；米国特許第4,231,938号参照）；シンバスタチン（ZOCOR（登録商標）；米国特許第4,444,748号参照）；プラバスタチンナトリウム（PRAVACHOL（登録商標）；米国特許第4,346,227号参照）；フルバスタチン（fluvastatin）ナトリウム（LESCOL（登録商標）；米国特許第5,354,772号参照）；アトルバスタチン（atorvastatin）カルシウム（LIPITOR（登録商標）；米国特許第5,273,995号）およびリバスタチン（rivastatin）（セリバスタチン（cerivastatin）としても公知；米国特許第5,177,080号）が挙げられるが、これらに限定されない。これらの構造式および本発明の方法に使用され得るさらなるHMG-CoAレダクターゼインヒビターは、M. Yalpani、「Cholesterol Lowering Drugs」Chemistry and Invention, pp.85~89のp.87（1996年2月5日）で記載される。現在好ましい態様において、HMG-CoAレダクターゼインヒビターは、ロバスタチンおよびシンバスタチンから選択される。

20

30

## 【0084】

HMG-CoAレダクターゼインヒビターに対する投薬情報（幾つかは米国において販売される）は、当該分野で周知である。本発明の方法の1つの態様において、HMG-CoAレダクターゼインヒビターの一日投薬量は、抗高コレステロール血症治療に使用される量と同じ又は類似する。例えば、「Hypolipidemics」, Physicians' Desk Reference第50版（Medical Economics Co.）:216(1996)を参照のこと。好ましくは、HMG-CoAレダクターゼインヒビターの経口投薬量は、約1mg/日～約200mg/日、より好ましくは約5mg/日～約160mg/日である。しかし、投薬量は、使用される特異的HMG-CoAレダクターゼインヒビターの効力および上記の他の因子に依存して変化する。十分に大きな効力を有するHMG-CoAレダクターゼインヒビターは、ミリグラム未満の一日投薬でよい。

40

## 【0085】

例えば、シンバスタチンの一日投薬量は、5mg、10mg、20mg、40mg、80mgおよび160mg；ロ

50

バスタチンについては、10mg、20mg、40mgおよび80mg；フルバスタチンナトリウムについては、20mg、40mgおよび80mg；ならびにプラバスタチンナトリウムについては、10mg、20mgおよび40mgから選択され得る。アトルバスタチンカルシウムの一日投薬量は、約1mg～約160mg、より好ましくは約5mg～約80mgの範囲であり得る。経口投与は、単一または一日2、3、または4回の分割用量であり得るが、HMG-CoAレダクターゼインヒビターの単一の一日用量が好ましい。

【0086】

本発明は、以下の実施例においてより詳細に記載される。これらの実施例は、例示により提供され、本発明のいかなる限定も意図されない。

【実施例】

【0087】

実施例1．ポリ(アリルアミン)塩酸塩の調製

(1)窒素ガスの入口の頂部を覆う冷却器、(2)温度計、および(3)機械攪拌装置を備えた2リットルの水ジャケット反応ケトルに、濃塩酸(360mL)を添加した。反応ケトルのジャケット中の循環水(水温=0℃)を使用して、酸を5℃に冷却した。約5℃～約10℃に反応温度を維持しながら、アリルアミン(328.5mL、250g)を攪拌しつつ滴下した。添加が完了した後、混合物を除去し、3リットルの一つ口フラスコに入れ、206gの液体を60℃でロータリー減圧エバポレーションにより除去した。次に、水(20mL)を添加し、液体を反応ケトルに戻した。次に、11mLの水に懸濁したアゾピス(アミジノプロパン)二塩酸塩(0.5g)を加えた。得られた反応混合物を、24時間攪拌しながら窒素雰囲気下で約50℃に加熱した。次に、11mLの水に懸濁した追加のアゾピス(アミジノプロパン)二塩酸塩(5mL)を加え、その後加熱および攪拌をさらに44時間続けた。

【0088】

この期間の終わりに、蒸留水(100mL)を反応混合物に添加し、液体混合物を攪拌しながら冷却させた。混合物を次に除去し、2リットルの分液漏斗に入れ、その後、それをメタノールの攪拌溶液(4L)に滴下し、固体を形成させた。固体を濾過除去し、メタノール(4L)中に再懸濁し、1時間攪拌し、濾過除去により回収した。次に、メタノールリンスをもう1回繰り返し、固体を減圧オープン中で乾燥し、215.1gのポリ(アリルアミン)塩酸塩を顆粒白色固体として得た。

【0089】

実施例2．エピクロロヒドリンで架橋されたポリ(アリルアミン)塩酸塩の調製

5ガロンの容器に、実施例1に記載のように調製したポリ(アリルアミン)塩酸塩(1kg)および水(4L)を添加した。混合物を攪拌して塩酸塩を溶解し、pHを固体のNaOH(284g)を添加することにより調節した。得られた溶液を室温に冷却し、その後、エピクロロヒドリン架橋剤(50mL)を攪拌しながら、一度に全て添加した。得られた混合物を、それがゲル化するまで穏やかに攪拌した(約35分)。架橋反応をさらに18時間室温で続行させ、その後ポリマーゲルを除去し、分割してブレンダー中に総量10Lの水と共に入れた。各部分を約3分間穏やかにブレンドして粗製粒子を形成し、次に1時間攪拌して濾過除去により回収した。固体を水中(10L、15L、20L)で懸濁し、各懸濁液を1時間攪拌し、各回ごとに濾過除去により固体を回収することにより3回リンスした。次に、得られた固体をイソプロパノール(17L)中で懸濁することにより1度リンスし、混合物を1時間攪拌し、次に濾過除去により固体を回収し、その後固体を50℃で18時間減圧オープンで乾燥し、約677gの架橋ポリマーを顆粒状のもろい白色固体として得た。

【0090】

実施例3．(6-プロモヘキシル)トリメチル臭化アンモニウムおよび1-プロモデカンアルキル化剤を用いた、エピクロロヒドリンで架橋されたポリ(アリルアミン)のアルキル化  
機械攪拌装置、温度計および冷却器を備え付けた12-1の丸底フラスコに、メタノール(5L)および水酸化ナトリウム(133.7g)を添加した。混合物を固体が溶解するまで攪拌した。架橋ポリ(アリルアミン)(297g、80メッシュサイズまで粉にした)を追加のメタノール(3L)と一緒に添加した。(6-プロモヘキシル)トリメチル臭化アンモニウム(522.1g)および1-ブ

10

20

30

40

50

ロモデカン(311.7g)を添加し、混合物を攪拌しながら65 に加熱した。65 で18時間後、混合物を室温まで冷却した。固体を濾過し、懸濁することによりリンスし、30分間攪拌し、メタノール、12L；メタノール、12L；2M NaCl水溶液、22L；2M NaCl水溶液、22L；脱イオン水、22L；脱イオン水、22L；脱イオン水、22Lおよびイプロパノール、22Lから固体を濾過除去した。固体を減圧オープン中で50 で乾燥し、501.5gのオフホワイトの着色固体を得た。次に、固体を粉にし、80メッシュふるいを通した。

#### 【0091】

実施例4．ポリ(ビニルアミン)の調製

第1工程は、エチリデンビスアセトアミドの調製を含む。冷却器、温度計および機械攪拌装置を備えた1Lの三口フラスコに、アセトアミド(118g)、アセトアルデヒド(44.06g)、酢酸銅(0.2g)、および水(300mL)を入れた。濃HCl(34mL)を添加し、24時間攪拌しながら混合物を45~50 に加熱した。次に、厚いスラッジを残したまま水を減圧下で除去し、5 に冷却して結晶を形成させた。アセトン(200mL)を添加し、混合物を数分間攪拌し、その後固体を濾過除去し、廃棄した。アセトンを0 に冷却し、固体を濾過除去した。この固体を500mLのアセトンでリンスし、18時間風乾し、31.5gのエチリデンビスアセトアミドを得た。

10

#### 【0092】

次の工程は、エチリデンビスアセトアミドからのビニルアセトアミドの調製を含む。温度計、機械攪拌装置およびVigreuxカラムの頂上に蒸留用加熱器(heat)を備えた500mLの三口フラスコに、エチリデンビスアセトアミド(31.05g)、炭酸カルシウム(2g)およびセラライト541(2g)を入れた。ポットを180~225 に加熱することにより混合物を24mmHgで減圧蒸留した。生成物に加えてアセトアミドの大部分を含む単一の画分のみを回収した(10.8g)(NMRにより決定)。この固体生成物をイソプロパノール(30mL)中で溶解し、重合のために用いられる粗製ビニルアセトアミド溶液を形成した。

20

#### 【0093】

粗製ビニルアセトアミド溶液(15mL)、ジビニルベンゼン(1g、工業用グレード、55%純度、混合異性体)、およびAIBN(0.3g)を混合し、加熱して窒素雰囲気下で90分間還流し、固体沈殿物を形成した。溶液を冷却し、イソプロパノール(50mL)を添加し、遠心分離により固体を回収した。固体をイソプロパノールで2回、水で1回リンスし、減圧オープンで乾燥し、0.8gのポリ(ビニルアセトアミド)を得、それを以下のポリ(ビニルアミン)を調製するために用いた。

30

#### 【0094】

ポリ(ビニルアセトアミド)(0.79g)を、水(25mL)および濃HCl(25mL)を含む100mLの一口フラスコに入れた。混合物を5日間還流し、その後固体を濾過除去し、水で1回、イソプロパノールで2回リンスし、減圧オープンで乾燥し、生成物0.77gを得た。赤外分光法は、有意な量のアミド(1656cm<sup>-1</sup>)が残っており、アミン(1606cm<sup>-1</sup>)はあまり形成されないことを示した。この反応の生成物(約0.84g)をNaOH(46g)および水(46g)中で懸濁させ、沸騰するまで加熱した(約140 )。発泡により、温度を下げ、2時間約100 に維持した。水(100mL)を添加し、固体を濾過除去により回収した。水で1回リンスした後、固体を水中(500mL)で懸濁し、酢酸を用いてpH5に調整した。固体を再び濾過除去し、水、次にイソプロパノールでリンスし、減圧オープンで乾燥し、生成物0.51gを得た。赤外分光法は、有意なアミンが形成されたことを示した。

40

#### 【0095】

実施例5．新規な高い能力のあるポリマー胆汁酸金属イオン封鎖剤はLDLコレステロールを有意に低下する

WelChol<sup>TM</sup>は、塩酸コレセベラム(以下、コレセベラムと呼ぶ)、すなわち経口投与を意図する非吸収性ポリマー脂質低下剤を含む。コレセベラムは、エピクロロヒドリンで架橋され、1-プロモデカンおよび(6-プロモヘキシル)-トリメチル臭化アンモニウムでアルキル化されたポリ(アリルアミン塩酸塩)である。コレセベラムは、胆汁酸の腸肝循環をブロックし、それにより肝臓コレステロール7-β-ヒドロキシラーゼをアップレギュレートし

50

、コレステロールの胆汁酸への変換を増加する。胆汁酸金属イオン封鎖剤は、心事象の危険を減少するが、低いコンプライアンス率を有する。このIIa型コレステロール過剰血症(LDLコレステロール130~220mg/dL、平均ベースライン158mg/dL)を罹患する患者における無作為化された二重盲検プラセボ制御6ヶ月範囲づけ研究用量において、8週間の国民コレステロール教育プログラム(NCEP)ステップI食事療法を、「治療目的(Intent-to-Treat)」(ITT)集団における24週間の治療に先行した。

【0096】

最大LDL-C減少が、治療の第2週まで生じ、研究を通して維持された。表1に示されるように、4.5g/日で投与したコレセベラムは、メジアンLDL-Cを20%低下した。全治療群は、小さいが有意なHDL-Cにおける増加を有した。

10

【0097】

【表1】

表1：空腹時血漿脂質パラメータにおけるパーセント変化 (ITT集団)

用量	n	LDL-C	総-C	HDL-C	TG
		平均	平均	平均	メジアン
プラセボ	88	0	1	-1	5
コレセベラム 2.3 g	99	-9*	-4*	3*	9†
コレセベラム 3.0 g	90	-12*	-6*	4*	5†
コレセベラム 3.8 g	95	-15*	-7*	3*	10*
コレセベラム 4.5 g	94	-18*	-10*	3*	10†

20

†p-値<0.05; \*p-値<0.001 グループ変化内

【0098】

副作用の全体的な発生率は、治療群およびプラセボ群の間で同等であった。コレセベラムは、IIa型コレステロール過剰血症に対する安全で有効な単一療法であった。他の胆汁酸金属イオン封鎖剤を用いた歴史的データと比較して塩酸コレセベラムは4~6倍強力であり、治療に関連する胃腸の副作用の発生率は、プラセボと統計的には異ならなかった。

30

【0099】

実施例6．原発性コレステロール過剰血症を罹患する患者におけるコレセベラムの拡張された使用研究

本研究の目的は、十分に大きな群の患者をコレセベラムに曝露し、長期安定性および効力を決定することであった。特に興味深いのは、コレセベラムが長期投薬とともに脂溶性ビタミンの吸収を妨害するかどうかの疑問であった。この研究を10部位で行った。

40

【0100】

研究設計

食事療法  
(4週間)

治療  
(50週間)

洗い流し  
(2週間)

↑↑↑↑↑↑↑↑↑↑

用量滴定

50

## 【0101】

これは、治療50週間までの3群に由来する患者を登録するオープンラベル拡張研究であった。スクリーニング後、軽～中程度のコレステロール過剰血症を罹患する患者を、4週間の国民コレステロール教育プログラム(NCEP)ステップI食事療法に参加させた。参加基準にあう患者を50週間治療期間に登録した。患者は、それぞれ375mgのコレセベラムを含む2～5カプセルを、1日2回食事と共に服用した。0日目に、患者は一日2回食事と共に2カプセルで投薬しはじめた。LDLコレステロールにおけるベースライン値からの15～30%減少を達成するように用量を滴定した。迅速な脂質測定および臨床的判断に基づいて、2週目の来院で始めるスケジュールされた来院で、一日2回1カプセルの増加量で増加が生じうる。コレセベラム単独の最大用量がLDLコレステロールを十分低下しなかった場合、研究者は、別の脂質低下剤(ニコチン酸またはHMG-CoAレダクターゼインヒビターのいずれか)を追加させた。2週間の洗い流し期間が50週間の治療期間に続いた。安全性および効力のデータを、各来院で収集した。

10

## 【0102】

主な効力基準は、ベースラインから治療期間の最後までLDLコレステロールにおける変化およびパーセント変化であった。有害な事象の発生および頻度、身体検査における変化、生命徴候、および実験値を評価することにより安全性を評価した。272人の患者を本研究に対してスクリーニングし、260人の患者を無作為化し、186人(72%)がこの研究を完了した。

## 【0103】

全ての実験室解析は、ITT集団に基づいた。最終の研究間隔である42～50週において、患者の50%のみに一日当たり3.8グラム(g)のプロトコルにより与えられる最大のコレセベラム用量を処方した。最後の研究間隔において一日当たり3.8gを処方された患者に対するデータの遡及的二次解析をまた行なった。したがって、ITT集団と一日当たり3.8gの集団の両方に対して結果が存在する。この処方された治療に従わなかった場合について、調整はなされなかった。「より完全な集団」、すなわち全50週間の研究で治療した患者のhoc後解析(post hoc analysis)を、コレセベラムを用いる長期治療で患者において到達できる結果をより正確に評価するために行なった。

20

## 【0104】

2つの研究慣例を、本研究における解析のために使用した。第1の主な解析慣例は、患者が、コレセベラムを単独でまたはコレセベラムをHMG-CoAレダクターゼインヒビターと組み合わせて服用してようがいまいが本研究の間に回収される全ての血液試料を含む「全研究来院」慣例であった。第2の解析慣例は、患者がコレセベラムを単独で服用している期間中に回収された血液サンプルを含む「コレセベラムのみ来院」慣例であった。

30

## 【0105】

ベースラインから終点へのLDLコレステロールにおける平均およびメジアン変化ならびにパーセント変化は、ITT患者と3.8gのコレセベラムが滴定された患者の両方に対して統計学的に有意であった。これは、主に安全研究であり、効力研究ではなかったため、全ての実験室解析は、処方した治療に従わなかった場合について調整がなされていない安全性集団に基づいた。LDLコレステロールにおける平均変化は、ITT患者に対して-22mg/dLであり、一日当たり3.8gに滴定された患者に対して-25mg/dLであった。本研究の期間にわたる平均の処方されたコレセベラム用量は、一日当たり2.8gであった。本研究の最終月における平均の処方された用量は、一日当たり3.3gであった。11%のLDLコレステロール減少は、この3.3gの平均用量のコレセベラム単独で達成された。より完全な集団において、LDLコレステロールにおけるベースラインから終点への平均の減少は、「コレセベラムのみ来院」慣例に対して12%であった。メジアン変化は、類似していた。これらの結果を表2および表3にまとめる。

40

## 【0106】

## 【表2】

表2：LDLコレステロールにおける平均減少（コレセベラムのみ）

群	N	ベースライン (MG/DL)	終点 (MG/DL)	変化 (MG/DL)	P-値	パーセント 変化	P-値
ITT患者	253	186	164	-22	<0.0001	-11	<0.0001
3.8g. 患者	97	186	161	-25	<0.0001	-13	<0.0001

p-値は t 検定から得た

10

## 【0107】

## 【表3】

表3：LDLコレステロールにおけるメジアン減少（コレセベラムのみ）

群	N	ベースライン (MG/DL)	終点 (MG/DL)	変化 (MG/DL)	P-値	パーセント 変化	P-値
ITT患者	253	184	162	-20	<0.0001	-12	<0.0001
3.8g. 患者	97	183	160	-26	<0.0001	-13	<0.0001

p-値は t 検定から得た

20

## 【0108】

ベースラインから終点への総コレステロールにおける平均変化および平均パーセント変化は、ITT患者および3.8gのコレセベラムに滴定された患者の両方に対して統計的に有意であった。総コレステロールにおける平均変化は、ITT患者に対して-12mg/dLであり、一日当たり3.8gコレセベラムに滴定された患者に対して-13mg/dLであった。これらの結果を表4にまとめる。

## 【0109】

30

## 【表4】

表4：LDLコレステロールにおける平均減少（コレセベラムのみ）

群	N	ベースライン (MG/DL)	終点 (MG/DL)	変化 (MG/DL)	P-値	パーセント 変化	P-値
ITT患者	255	270	258	-12	<0.0001	-4	<0.0001
3.8g. 患者	98	270	257	-23	<0.0001	-5	<0.0001

p-値は t 検定から得た

40

## 【0110】

ベースラインから終点へのHDLコレステロールにおけるメジアン変化およびメジアンパーセント変化は、ITT患者および3.8gのコレセベラムに滴定された患者の両方に対して統計的に有意であった。HDLコレステロールにおけるメジアン変化は、ITT患者に対して5mg/dLであり、3.8gコレセベラムに滴定された患者に対して6mg/dLであった。これらの結果を表5にまとめる。

## 【0111】

## 【表5】

50

表5：HDLコレステロールにおけるメジアン増加（コレセベラムのみ）

群	N	ベースライン (MG/DL)	終点 (MG/DL)	変化 (MG/DL)	P-値	パーセント 変化	P-値
ITT患者	255	50	54	5	<0.0001	11	<0.0001
3.8g. 患者	98	270	257	6	<0.0001	13	<0.0001

p-値はWilcoxon Signed-Rank試験から得た

10

## 【0112】

ベースラインから終点へのトリグリセリドにおけるメジアン変化およびメジアンパーセント変化は、ITT患者および3.8gのコレセベラムに滴定された患者の両方に対して統計的に有意であった。トリグリセリドにおけるメジアン変化は、ITT患者に対して13mg/dLであり、3.8gのコレセベラムの患者に対して18mg/dLであった。これらの結果を表6にまとめる。

## 【0113】

## 【表6】

表6：トリグリセリドにおけるメジアン増加

群	N	ベースライン (MG/DL)	終点 (MG/DL)	変化 (MG/DL)	P-値	パーセント 変化	P-値
ITT患者	255	146	165	13	<0.0001	10	<0.0001
3.8g. 患者	98	140	156	8	<0.0001	12	<0.0001

p-値はWilcoxon Signed-Rank試験から得た

20

30

## 【0114】

## 実施例7．HMG-CoAレダクターゼインヒビターとの組み合わせ療法

医師の処方ではコレセベラムとHMG-CoAレダクターゼインヒビターとを併せて、38人の患者を治療した。組み合わせ療法への曝露の平均期間は、142日間であった。これらの38人の患者の解析は、LDLおよび総コレステロールにおいて統計的に有意な減少、およびHDLコレステロールにおいて統計的に有意な増加を証明した。トリグリセリドにおける少々の減少は、統計的に有意ではなかった。LDLコレステロールにおける平均パーセント減少は-34%（メジアン-36%）であり、総コレステロールにおいては-22%であり、これらのパラメーターのそれぞれに対して $p < 0.0001$ であった。HDLコレステロールにおけるメジアンパーセント増加は、19%（ $p < 0.0001$ ）であった。トリグリセリドにおけるメジアン%減少は、-3%

40

## 【0115】

## 臨床薬理学：作用のメカニズム

WelChol<sup>TM</sup>における活性医薬成分であるコレセベラムの脂質低下活性に対する作用のメカニズムが、種々のインビトロおよびインビボ研究で評価されている。これらの研究は、コレセベラムが、ヒトにおける主要な胆汁酸であるグリココール酸を含む胆汁酸に結合することを証明している。

50

## 【0116】

コレステロールは、胆汁酸の唯一の前駆体である。通常の消化の際に、胆汁酸は腸に分泌される。次に、胆汁酸の大部分は腸管から吸収され、腸肝循環を介して肝臓に戻される。

## 【0117】

コレセベラムは、腸において胆汁酸に結合してその再吸収を妨げる非吸収性脂質低下ポリマーである。胆汁酸プールは枯渇するようになるので、肝酵素、コレステロール7- $\alpha$ -ヒドロキシラーゼがアップレギュレートされ、それはコレステロールの胆汁酸への転換を増加する。これは、肝臓細胞においてコレステロールに対する要求の増加を引き起こし、コレステロール合成酵素、ヒドロキシメチル-グルタリル-コエンザイムA(HMG-CoA)レダクターゼの転写および活性の増加、ならびに肝臓低密度リポタンパク質(LDL)レセプターの数の増加の二重効果を生じる。これらの代償効果は、血液由来のLDLコレステロール(LDL-C)の増加したクリアランスを生じ、減少した血清LDL-Cレベルを生じる(Grundyら、J Lab. Clin. Med. 78:94-121(1971); Shepherdら、New Engl. J Med. 302:1219-1222(1980))。

10

## 【0118】

臨床研究は、総コレステロール(総-C)、LDL-C、およびアポリポタンパク質B(Apo B、LDL-Cに関連するタンパク質)の増加したレベルは、ヒトにおけるアテローム性動脈硬化症の増加した危険に関連することを証明している。同様に、低密度リポタンパク質コレステロール(HDL-C)の減少したレベルは、アテローム性動脈硬化症の発達に関連する。疫学調査は、心臓血管の罹患率および死亡率が、総-CおよびLDL-Cのレベルと直接に、およびHDL-Cのレベルと逆に変化することを確立している。

20

## 【0119】

コレセベラムとHMG-CoAレダクターゼインヒビターの組み合わせは、いずれかの薬剤単独により達成されるよりもさらに血清総-CおよびLDL-Cレベルを低下するのに有効である。

## 【0120】

薬物動態学および臨床試験

コレセベラムは、消化酵素により加水分解されず吸収されない親水性水不溶性ポリマーである。16人の健常ボランティアにおいて、一日当たり2回1.9グラムのコレセベラムの28日の長期投薬後の場合、平均0.05%の単一の<sup>14</sup>C-標識コレセベラム用量が尿中に排出された。

## 【0121】

コレセベラムは、単独で、またはHMG-CoAレダクターゼインヒビターと組み合わせたのいずれかで、原発性コレステロール過剰血症を罹患する患者に投与した場合、総-C、LDL-C、およびApo Bを減少し、HDL-Cを増加する。

30

## 【0122】

約1,400人の患者を、4~50週間の範囲の治療期間を有する8個の臨床試験において研究した。1つの長期研究を除いて、全研究は、複数の医療機関にまたがり無作為化された二重盲検およびプラセボ対照であった。コレセベラムに対する最大治療応答は2週間以内に達成され、長期療法の期間中維持された。

## 【0123】

130~220mg/dL(平均158mg/dL)のLDL-Cを有する患者の研究において、コレセベラムを朝食と夕食と共に分割用量で24週間与えた。以下の表7に示すように、平均LDL-C減少は、3.8gおよび4.5g用量において15%および18%であった。それぞれの平均総-C減少は、7%および10%であった。平均Apo B減少は、両方の治療群において12%であった。両方の用量でのコレセベラムは、HDL-Cを3%増加した。両方のコレセベラム用量でトリグリセリド(TG)において少しの増加があり、プラセボとは統計的に異ならなかった。

40

## 【0124】

## 【表7】

表7：コレセベラム24週間試験－ベースラインからの脂質パラメーターにおけるパーセント変化

グラム/日	N	LDL-C	総-C	HDL-C	TG	APOB
プラセボ	88	0	+1	-1	+5	0
3.8g(6錠)	95	-15*	-7*	+3*	+10	-12*
4.5g(7錠)	94	-18*	-10*	+3	+9	-12*

\*プラセボと比較した脂質パラメーターに対して $p < 0.05$ 、ベースラインLDL-C、総-CおよびApo Bと比較したApo Bについて平均値である；HDL-CおよびTGはメジアン値である。

10

【0125】

145～250mg/dL(平均169mg/dL)のLDL-Cを有する98人の患者の研究において、コレセベラム(一日当たり3.8g)を朝食と共に単一用量として、夕食と共に単一用量として、または朝食と夕食と共に分割用量として6週間与えた。平均LDL-C減少は、3つの投薬養生法において、それぞれ、18%、15%、および18%であった。これらの3つの養生法での減少は、互

20

【0126】

コレセベラムおよびHMG-CoAレダクターゼインヒビター(アトルバスタチン、ロバスタチン、またはシンバスタチン)の同時投与は、3つの臨床研究においてLDL-Cの追加の減少を証明した。以下の表8に説明されるように、2.3～3.8gのコレセベラム用量は、LDL-CにおいてHMG-CoAレダクターゼインヒビター単独で見られるものよりもさらに8～16%の減少を生じた。

【0127】

【表8】

表 8 : アトルバスタチン、シンバスタチン、およびロバスタチンとの組み合わせにおけるコレセベラム ;

脂質パラメーターにおけるパーセント変化

用量/日	N	LDL-C	総-C	HDL-C	TG	APO B	
アトルバスタチン試験(4週間) :							
プラセボ	19	+3	+4	+4	+10	-2	10
アトルバスタチン 10 mg	18	-38*	-27*	+8	-24*	-32*	
コレセベラム 3.8 g/ アトルバスタチン 10 mg	18	-48*	-31*	+11	-1	-38*	
アトルバスタチン 80 mg	20	-53*	-39*	+6	-33*	-46*	
シンバスタチン試験(6週間) :							
プラセボ	33	-4	-2	-3	+6	-4*	20
シンバスタチン 10 mg	35	-26*	-19*	+3*	-17*	-20*	
コレセベラム/ シンバスタチン 10 mg	34	-42*	-28*	+10*	-12*	-33*	
シンバスタチン 20 mg	39	-34*	-23*	+7*	-12*	-26*	
コレセベラム 2.3 g/ シンバスタチン 20 mg	37	-42*	-29*	+4*	-12*	-32*	
ロバスタチン試験(4週間) :							
プラセボ	26	0	+1	+1	+1	0	30
ロバスタチン 10 mg	26	-22*	-14*	+5	0	-16	
コレセベラム 2.3 g/ ロバスタチン 10 mg と共に	27	-34*	-21*	+4	-1	-24*	
コレセベラム 2.3 g/ ロバスタチン 10 mg と別に	23	-32*	-21*	+2	-2	-24*	

\*プラセボと比較した脂質パラメーターに対して $p < 0.05$ 、ベースラインLDL-C、総-CおよびApo Bと比較したApo Bについて平均値である ; HDL-CおよびTGはメジアン値である。

【 0 1 2 8 】

全 3 つの研究において、コレセベラムと任意の所定の用量のHMG-CoAレダクターゼインヒビターとの組み合わせ療法により達成されたLDL-C減少は、コレセベラムまたはHMG-CoAレダクターゼインヒビター単独の投薬で達成されるものよりも統計的に優れていた。

【 0 1 2 9 】

アトルバスタチン(80mg)を用いたLDL-C減少は、コレセベラム(3.8g)およびアトルバスタチン(10mg)の組み合わせで達成された減少とは統計的に有意に異なっていなかった。

40

50

## 【0130】

## 適用および使用

単独で投与されるかまたはHMG-CoAレダクターゼインヒビターと組み合わされるコレセベラムは、原発性コレステロール過剰血症(Fredrickson IIa型)を罹患する患者における増加したLDLコレステロールの減少のために食事療法および運動に対する付属の療法として適用される。

## 【0131】

脂質低下剤を用いる療法は、コレステロール過剰血症によるアテローム性動脈硬化症血管疾患に対して有意に増加した危険にある患者における多重危険因子介入の成分であるべきである。脂質変更剤は、飽和脂肪およびコレステロールにおいて制限された食事療法に加えて、および食事療法への応答および他の非薬理学的手段が不十分であった場合に使用されるべきである。

10

## 【0132】

コレセベラムを用いた療法を開始する前に、コレステロール過剰血症の二次原因(すなわち、不十分に制御された糖尿病、甲状腺機能低下症、ネフローゼ症候群、異常蛋白血症、閉塞性肝臓疾患、他の薬物療法、アルコール中毒症)を除外し、総-C、HDL-CおよびTGを評価するために脂質プロファイルを得るべきである。400mg/dLより少ないTGを有する個体のために、LDL-Cは、以下の式を用いて見積もられうる。

$$\text{LDL-C} = \text{総-C} - [(\text{TG}/5) + \text{HDL-C}]$$

患者における血清コレステロールレベルは、好ましい開始および長期応答を確認するために、国民コレステロール教育プログラム(NCEP)ガイドラインにおいて概略が述べられるように、定期的に測定されるべきである。NCEP治療ガイドラインを、表9に与える。

20

## 【0133】

## 【表9】

表9：NCEPガイドライン

患者評価基準	LDL-C	
	開始レベル	最小目的
CHD無しおよび2未満の危険因子を有する	≥190mg/dL	<160mg/dL
CHD無しおよび2以上の危険因子を有する	≥160mg/dL	<130mg/dL
CHD有り	≥130mg/dL	≤100mg/dL

30

・ CHD=冠状心疾患

・ 1. CHDに対する他の危険因子は、以下を含む：年齢（男性>45歳、女性>55歳またはエストロゲン置換療法無しの早発性閉経）；早発性CHDの家族歴；現在たばこ喫煙；高血圧；確認されたHDL-C、<35mg/dL (0.91mmol/L)；および糖尿病。HDL-C>60mg/dL (>1.6mmol/L)の場合、減じられた危険因子。

40

・ 2. 100~129mg/dLのLDL-Cレベルを有するCHD患者において、医師は薬物療法を開始するかどうかの決定に臨床判断を用いるべきである。

## 【0134】

## 投薬および投与

## 単一療法

コレセベラムの推奨される開始用量は、一日当たり2回食事と共に3錠服用または一日当たり1回食事と共に6錠である。コレセベラム用量は、所望の治療効果に依存して、7錠に増加されうる。コレセベラムは、液体と共に服用されるべきである。

50

【0135】

組み合わせ療法

一日当たり約4～約6錠の用量のコレセベラムは、HMG-CoAレダクターゼインヒビターと同時に投薬（すなわち、同時投与）される場合、または2つの薬物が別に投与される場合、安全で、有効であることが示されている。HMG-CoAレダクターゼインヒビターと組み合わせた最大治療効果に関して、コレセベラムの推奨された用量は、一日当たり2回食事と共に3錠服用または一日当たり1回食事と共に6錠服用である。

【0136】

均等物

本発明は、その好ましい態様を参考に詳細に示され、記載されたが、形式および詳細において種々の変更が、添付の特許請求の範囲に包含される本発明の範囲から逸脱せず本明細書においてなされ得ることを当業者により理解される。

10

【図面の簡単な説明】

【0137】

【図1】 図1は、3.8～4.5g/日のポリマー塩用量に関するHDLコレステロール増加対ベースラインHDLコレステロールパーセントをmg/dLで表したグラフである。

【図2】 図2は、3.8～4.5g/日のポリマー塩用量に関するベースライントリグリセリドの関数としてトリグリセリドの増加（mg/dL）を表したグラフである。

【図1】

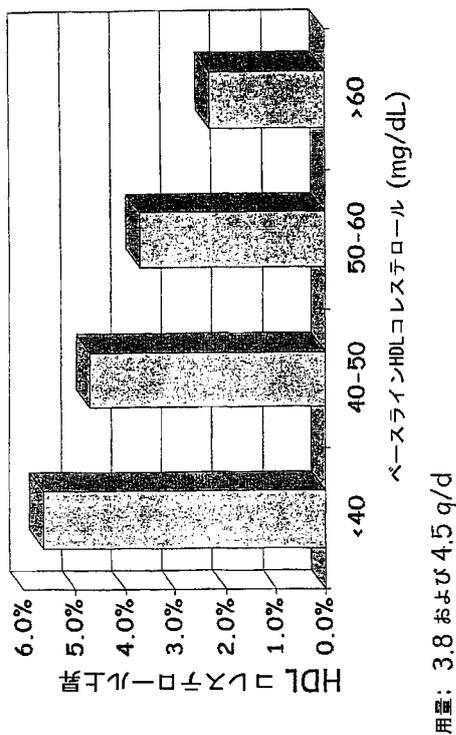


FIG. 1

【図2】

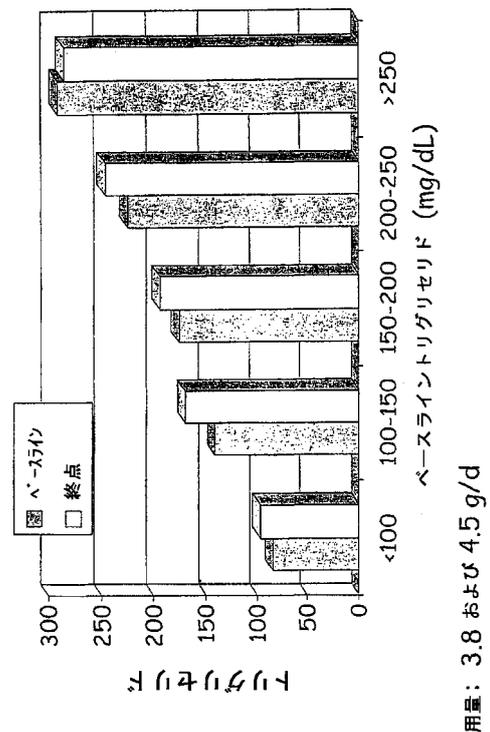


FIG. 2

【国際公開パンフレット】

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

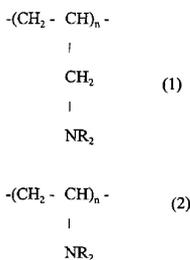
(10) International Publication Number  
WO 02/085382 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/785, A61P 3/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/11495
- (22) International Filing Date: 10 April 2002 (10.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/284,445 18 April 2001 (18.04.2001) US  
60/255,917 11 February 2002 (11.02.2002) US
- (71) Applicant: GELTEX PHARMACEUTICALS, INC.  
[US/US]: 153 Second Avenue, Waltham, MA 02451 (US).
- (72) Inventors: BURKE, Steven, K.; 82 Willis Road, Sudbury, MA 01776 (US); DONOVAN, Joanne, M.; 126 Thornton Road, Needham, MA 02492 (US).
- (74) Agents: ELMORE, Carolyn, S. et al.; Hamilton, Brook, Smith & Reynolds, P.C., 530 Virginia Road, P.O. Box 9133, Concord, MA 01742-9133 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GI, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW); Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM); European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR); OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**  
 — with international search report  
 — before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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

(54) Title: METHODS OF TREATING SYNDROME X WITH ALIPHATIC POLYAMINUS



**(57) Abstract:** The invention relates to a method for treating Syndrome X, or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in a patient, and includes administering a therapeutically effective amount of a salt of at least one alkylated and cross-linked polymer, or a copolymer thereof, the polymer salt formed as a product of the reaction of one or more polymers, or salts and copolymers thereof, having a repeat unit that is essentially (1) or (2); where n is a positive integer and each R, independently, is H or C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group; at least one aliphatic alkylating agent; and a cross-linking agent. Long term administration of the cross-linked polyamine salts of the invention increases HDL levels and decreases LDL levels in patients. The invention also provides for administration of the polymer salt colessevelam, in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor; the combined administration is effective in further lowering serum total-cholesterol and LDL-cholesterol levels beyond that achieved by either agent alone.

WO 02/085382 A1

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-1-

## METHODS OF TREATING SYNDROME X WITH ALIPHATIC POLYAMINES

## BACKGROUND OF THE INVENTION

Syndrome X is a combination of metabolic disorders that typically include elevated triglycerides (TG), elevated glycemia, decreased high density lipoprotein cholesterol (HDL), insulin resistance, hyperinsulinemia, high blood pressure, increased plasma uric acid levels, and central body obesity. Individuals with Syndrome X have an increased risk of peripheral vascular and coronary artery disease. Research has shown that individuals who are insulin resistant and hyperinsulinemic are more likely to develop glucose intolerance, hypertension, and hyperlipidemia, characterized by high plasma TG and low HDL levels. Low HDL levels, insulin resistance, and hypertension are significant risk factors for the development of heart disease. In contrast, increased levels of HDL are associated with lower risks of coronary heart disease (Stampfer, *et al.*, *New England J. Med.* 325:373-381 (1991); Kannel, *et al.*, *Ann. Internal Med.* 90:85-91 (1979); and Gordon, *et al.*, *Am. J. Med.* 62:707-714 (1977)). Thus, a need exists for new methods for treating Syndrome X and for inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in humans and other animals.

## SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention relates to the discovery that the long term administration of certain aliphatic polyamine polymers, such as colesevelam, increases HDL and decreases LDL levels in individuals. As such, one embodiment of the invention provides a method for treating Syndrome X by administering the aliphatic polyamine resins to the gastrointestinal tract of the patient.

One embodiment of the invention includes a treatment for Syndrome X in a human or nonhuman patient that exhibits one or more of the symptoms of Syndrome X, or that exhibits one or more of the symptoms of the metabolic disorders that characterize Syndrome X, by administering at least one polymer salt of the invention to the gastrointestinal tract. Another embodiment includes a prophylaxis or method of inhibiting the onset of the symptoms of Syndrome X, or method of

WO 02/085382

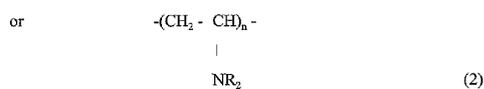
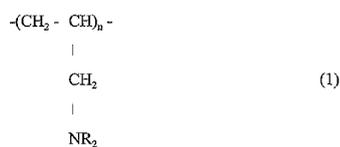
PCT/US02/11495

-2-

inhibiting the onset of one or more of the symptoms of the metabolic disorders that characterize Syndrome X, by administering at least one polymer salt of the invention to the gastrointestinal tract.

According to an embodiment, a method for treating Syndrome X or

- 5 inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in a patient includes administering to the gastrointestinal tract a therapeutically effective amount of the salt of at least one aliphatic amine polymer, such as an alkylated and/or cross-linked polymer, or a copolymer thereof, the polymer salt formed as a reaction product of the reaction of one or more polymers, or salts and copolymers thereof, having a repeat unit that is
- 10 essentially:



- where n is a positive integer and each R, independently, is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl group;
- 20 at least one aliphatic alkylating agent; and a cross-linking agent. According to an embodiment, the polymer salt is administered for a sufficient period of time to alleviate the symptoms of Syndrome X or to inhibit the onset of symptoms of Syndrome X.

- In a particular embodiment, the polymer salt that is administered includes a
- 25 reaction product having: (i) at least some of the nitrogen atoms in the repeat units unreacted with the alkylating agent; (ii) less than 10 mol% of the nitrogen atoms in the repeat units reacting with the alkylating agent, forming quaternary ammonium

WO 02/085382

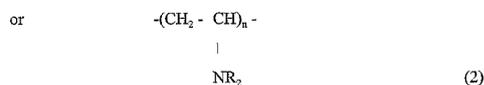
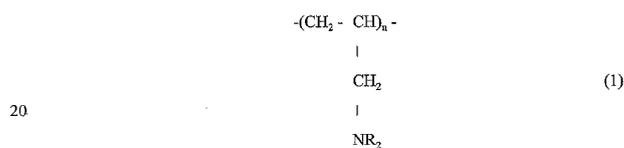
PCT/US02/11495

-3-

units; and (iii) a fixed positive charge and one or more counterions, and wherein the alkylation of the polymer product is carried out prior to cross-linking.

A method for treating Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in a patient, according to a particular embodiment includes  
 5 administering a therapeutically effective amount of poly(allylamine hydrochloride) cross-linked with epichlorohydrin and/or alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide, wherein the polyallylamine is administered for a sufficient period of time to alleviate the symptoms of Syndrome X or to inhibit the onset of symptoms of Syndrome X.

10 In another embodiment, a method for treating the pathologies associated with Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of the pathologies associated with Syndrome X in a patient includes administering to the patient a therapeutically effective amount of the salt of at least one alkylated and cross-linked polymer, or a copolymer thereof, the polymer salt formed as a reaction product of the reaction of  
 15 one or more polymers, or salts and copolymers thereof, having a repeat unit that is essentially:



25 where n is a positive integer and each R, independently, is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl group; at least one aliphatic alkylating agent; and a cross-linking agent. According to an embodiment, the polymer salt is administered for a sufficient period of time to

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-4-

alleviate the symptoms of the pathologies associated with Syndrome X or to inhibit the onset of symptoms of the pathologies associated with Syndrome X.

In one embodiment, the invention is a method for treating the pathologies associated with Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of the pathologies associated with Syndrome X in a patient, including administering to the patient a therapeutically effective amount of poly(allylamine hydrochloride) cross-linked with epichlorohydrin and alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide, wherein the polyallylamine is administered for a sufficient period of time to alleviate the symptoms of the pathologies of Syndrome X or to inhibit the onset of symptoms of the pathologies of Syndrome X.

The method of the invention also includes administration of the polymer salt colesevelam, in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor. The combined administration is effective in further lowering serum total-cholesterol and LDL-cholesterol levels beyond that achieved by either agent alone.

Other features and advantages will be apparent from the following description of the preferred embodiments thereof and from the claims.

#### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

Fig. 1 is a graph showing the percent HDL cholesterol increase versus baseline HDL cholesterol in mg/dL, for a polymer salt dose of 3.8 to 4.5 g/day.

Fig. 2 is a graph showing triglyceride increase as a function of baseline triglycerides (mg/dL), for a polymer salt dose of 3.8 to 4.5 g/day.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention relates to the unexpected discovery that long term administration of certain polyamines, such as colesevelam, raises HDL levels in patients. This effect is relevant in an embodiment that includes the prophylaxis or treatment of Syndrome X and the pathologies associated with Syndrome X, an illness which is a combination of metabolic disorders, and which neither regresses spontaneously nor generally responds with any degree of long term success to conventional forms of treatment.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-5-

It was also discovered that, in the group of patients treated with one or more polymer salts according to an embodiment (polymer salt dose of 3.8 to 4.5 g/day), those patients having lower initial HDL's tend to have the greatest percent increases in HDL. This effect is illustrated graphically in Figure 1.

5 It was further discovered that, in the group of patients treated with one or more polymer salts according to an embodiment (polymer salt dose of 3.8 to 4.5 g/day), those patients having relatively higher baseline triglycerides had the smallest increases in triglycerides. This effect is illustrated graphically in Figure 2.

As described above, the preferred polymers employed in an embodiment of  
10 the method of the invention comprise water-insoluble, non-absorbable, preferably cross-linked polyamine polymer salts, such as aliphatic polyamines characterized by one or more hydrophobic substituents and/or one or more quaternary ammonium containing substituents.

In one embodiment, the polymer salt is characterized by 10 or more  
15 monomeric units and/or possesses a molecular weight of about 570 or more, preferably about 5,000 daltons or more.

Preferably the polymer salt is non-absorbable in the gastrointestinal tract and/or substantially water-insoluble. The terms "insoluble," "substantially water-insoluble," and grammatical variations thereof, as used herein, refer to a polymer or  
20 other substance which does not dissolve in an aqueous-based system, or which dissolves or solubilizes at a slower rate than does a water-soluble substance. Water-insoluble polymers introduced into the gastrointestinal tract are not absorbed systemically, or are absorbed to a lesser extent than are water-soluble polymers.

"Nonabsorbent" or "non-absorbable," as the terms are used herein, means  
25 that the polymer or other substance so described does not dissolve in the gastrointestinal tract, or dissolves to a lesser extent than does an absorbent or absorbable substance, or does not erode, degrade, or otherwise break down *in vivo* to form smaller chemical species by either physical or chemical processes. Therefore, a non-absorbable polymer is not absorbed systemically or is absorbed to a lesser  
30 extent than is an absorbable polymer. Accordingly, preferred reaction products of the invention include polymers that are cross-linked. A higher level of cross-linking

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-6-

decreases the water-solubility of the polymers, making them less absorbable, and thus substantially limits the activity of the alkylated, cross-linked polymers to the gastrointestinal tract only. Thus, because a highly cross-linked polymer of the invention is non-absorbable, the potential for undesirable side-effects in the patient is diminished.

"Alkylating agent," as the term is used herein, means a reactant which, when reacted with the cross-linked polymer, causes an alkyl group or derivative thereof (e.g., a substituted alkyl, such as an aralkyl, hydroxyalkyl, alkylammonium salt, alkylamide, or combination thereof) to be covalently bound to one or more of the nitrogen atoms of the polymer.

Suitable substituents for use in an embodiment include quaternary ammonium, amine, alkylamine, dialkylamine, hydroxy, alkoxy, halogen, carboxamide, sulfonamide and carboxylic acid ester, for example.

As described above, in one embodiment of the method, the polymer is administered in the form of a salt. As used herein, the term "salt" means that the nitrogen group in the repeat unit is protonated to create a positively charged nitrogen atom associated with a negatively charged counterion. A preferred polymer is a low salt, such as low chloride, form of polyallylamine where less than 40% of the amine groups are protonated.

The anionic counterions are selected to minimize adverse effects on the patient, as is more particularly described below. In a preferred embodiment, the counterion is selected to have a therapeutic benefit to the patient. Examples of suitable counterions include organic ions, inorganic ions, or a combination thereof, such as halides (Cl<sup>-</sup> and Br<sup>-</sup>), CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, acetate, lactate, succinate, propionate, oxalate, butyrate, ascorbate, citrate, dihydrogen citrate, tartrate, taurocholate, glycocholate, cholate, hydrogen citrate, maleate, benzoate, folate, an amino acid derivative, a nucleotide, a lipid, or a phospholipid. In one embodiment, the counterions are identical. In another embodiment, the counterions are different from each other. For example, a polymer salt according to one embodiment contains two different types of counterions.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-7-

#### Cross-linking

In a preferred embodiment, an amine polymer is cross-linked by means of a multifunctional cross-linking agent. A "multifunctional cross-linking agent," as that phrase is used herein, is a molecule containing two or more functional groups that can react with functional groups such as amine groups on polymers and form intramolecular or intermolecular chemical links between the chains of the polymers.

The polymers are preferably cross-linked prior to alkylation. Because of its high availability and low cost, epichlorohydrin is a preferred cross-linking agent according to an embodiment. Epichlorohydrin is also advantageous for use in an embodiment because of its low molecular weight and its hydrophilic nature, which increases the water-swellability and gel properties of the polyamine.

Other examples of cross-linking agents suitable for use in an embodiment include acryloyl chloride, butanedioldiglycidyl ether, ethanedioldiglycidyl ether, and dimethyl succinate.

The amount of cross-linking agent used in an embodiment is typically between about 0.5% and about 25% (preferably between about 2.5% and about 20%; most preferably between about 1% and about 10%), based upon the combined weight of cross-linking agent and monomer.

Typically, the amount of cross-linking agent that is reacted with the amine polymer is sufficient to cause reaction of between about 0.5 percent and about twenty percent of the amine groups. In a preferred embodiment, between about 0.5 percent and about six percent of the amine groups react with the cross-linking agent.

Cross-linking of the polymer can be achieved by reacting the polymer with a suitable cross-linking agent in an aqueous caustic solution at about 25°C for a period of about eighteen hours to thereby form a gel. The gel is then combined with water and blended to form a particulate solid. The particulate solid can then be washed with water and dried under suitable conditions, such as a temperature of about 50°C for a period of about eighteen hours.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-8-

## Alkylation

Alkylation involves reaction between the nitrogen atoms of the polymer and the alkylating agent (which may contain additional nitrogen atoms, *e.g.*, in the form of amido or ammonium groups). In addition, the nitrogen atoms which do react with the alkylating agent(s) resist multiple alkylation to form quaternary ammonium ions such that less than 10 mol % of the nitrogen atoms have formed quaternary ammonium ions at the conclusion of alkylation.

The alkylating agents according to an embodiment are selected to provide hydrophobic regions and hydrophilic regions. In preferred embodiments, alkylating agents have the formula RX where R is a C1-C20 alkyl (preferably C4-C20), C1-C20 hydroxy-alkyl (preferably C4-C20 hydroxyalkyl), C7-C20 aralkyl, C1-C20 alkylammonium (preferably C4-C20 alkyl ammonium), or C1-C20 alkylamido (preferably C4-C20 alkyl amido) group and X includes one or more electrophilic leaving groups. As the phrase is used herein, "electrophilic leaving group" means a group that is displaced, during the alkylation reaction, by a nitrogen atom in the cross-linked polymer. Examples of preferred leaving groups include halide, epoxy, tosylate, and mesylate group. In the case of, *e.g.*, epoxy groups, the alkylation reaction according to an embodiment causes opening of the three-membered epoxy ring.

Examples of alkylating agents according to preferred embodiments include a C1-C20 alkyl halide (*e.g.*, an n-butyl halide, n-hexyl halide, n-octyl halide, n-decyl halide, n-dodecyl halide, n-tetradecyl halide, n-octadecyl halide, and combinations thereof); a C1-C20 dihaloalkane (*e.g.*, a 1,10-dihalodecane); a C1-C20 hydroxyalkyl halide (*e.g.*, an 11-halo-1-undecanol); a C1-C20 aralkyl halide (*e.g.*, a benzyl halide); a C1-C20 alkyl halide ammonium salt (*e.g.*, a (4-halobutyl)trimethylammonium salt, (6-halohexyl)trimethyl-ammonium salt, (8-halo-octyl)trimethylammonium salt, (10-halodecyl)trimethylammonium salt, (12-halododecyl)-trimethylammonium salts and combinations thereof); a C1-C20 alkyl epoxy ammonium salt (*e.g.*, a (glycidylpropyl)-trimethylammonium salt); and a C1-C20 epoxy alkylamide (*e.g.*, an *N*-(2,3-epoxypropane)butyramide, *N*-(2,3-epoxypropane) hexanamide, and combinations thereof).

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-9-

In a preferred embodiment, the polymer is reacted with at least two alkylating agents, added simultaneously or sequentially to the polymer. In one preferred embodiment, for example, one of the alkylating agents has the formula RX where R is a C1-C20 alkyl group and X includes one or more electrophilic leaving groups (e.g., an alkyl halide), and the other alkylating agent has the formula R'X where R' is a C1-C20 alkyl ammonium group and X includes one or more electrophilic leaving groups (e.g., an alkyl halide ammonium salt).

In a particular embodiment, one of the alkylating agents has the formula RX and is a C10 alkyl halide, and the other alkylating agent has the formula R'X and is a C6 alkyl halide trimethyl ammonium salt.

In another preferred embodiment, one of the alkylating agents has the formula RX where R is a C1-C20 alkyl group and X includes one or more electrophilic leaving groups (e.g., an alkyl halide), and the other alkylating agent has the formula R'X where R' is a C1-C20 hydroxyalkyl group and X includes one or more electrophilic leaving groups (e.g., a hydroxy alkyl halide).

In another preferred embodiment, one of the alkylating agents is a C1-C20 dihaloalkane and the other alkylating agent is a C1-C20 alkylammonium salt.

The reaction products according to an embodiment are cations having fixed positive charges; these cations attract and acquire negatively charged counterions upon ingestion. According to another embodiment, the reaction product is provided with one or more counterions, and is essentially neutral in charge. The counterions, whether acquired when ingested or provided in the product-forming reaction, can be exchanged with ions of bile salts. Examples of counterions suitable for use in an embodiment are provided above. In one embodiment of the method, the polymer salt administered contains two different types of counterions, both of which are exchanged for bile salts. The result of the exchange of counterions for ions of bile salts is that, during long term administration of the polymer salt, the bile salts are removed from the gastrointestinal tract. In another embodiment, more than one reaction product, each having different counterions associated with the fixed charges, are administered.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-10-

In another embodiment the reaction products have the capability of becoming positively charged upon ingestion at physiological pH. The charged ions, upon their formation, attract and acquire negatively charged counterions. According to an embodiment, the acquired counterions are exchanged with ions of bile salts, thereby removing the bile salts from the gastrointestinal tract.

The amine polymer is typically alkylated according to a method of the invention by combining the polymer with the alkylating agents in an organic solvent. A preferred organic solvent for use in an embodiment is methanol. Examples of other organic solvents suitable for use in an embodiment include ethanal, isopropanol, acetonitrile, dimethylformamide (DMF) and dimethyl sulfoxide (DMSO).

In one embodiment, the alkylating agent is added to the cross-linked polymer at a molar ratio between about 0.05:1 and about 4:1. According to an embodiment, the amount of first alkylating agent combined with the amine polymer is generally sufficient to cause reaction of the first alkylating agent with between about 5 percent and about 75 percent of amine groups on the amine polymer that are available for reaction. The amount of second alkylating agent combined with the amine polymer and solution is generally sufficient to cause reaction of the second alkylating agent with between about 5 percent and about 75 percent of the amine groups available for reaction on the amine polymer.

In one embodiment, the reaction mixture is heated over a period of about forty minutes to a temperature of about 65°C, with stirring. According to a typical embodiment, an aqueous sodium hydroxide solution is continuously added during the reaction period. In a preferred embodiment, the reaction is carried out at a temperature of about 65°C for a period of about eighteen hours, followed by gradually cooling the mixture to a room temperature of about 25°C over a period of about four hours. According to a method of the invention, the resulting reaction product is then filtered, re-suspended in methanol, filtered again, washed with a suitable aqueous solution (eg., two molar sodium chloride), and then washed with de-ionized water. According to an embodiment, the resultant solid product is then dried under suitable conditions, such as at a temperature of about 60°C in an

WO 02/085382

PCT/US02/11495

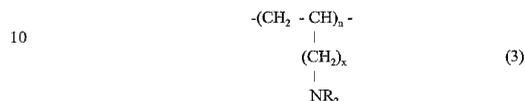
-11-

air-drying oven. The dried solid can then be subsequently processed. In a preferred embodiment, the solid is ground and passed through an 80 mesh sieve.

The following are examples of polymers of the invention that are not intended to limit the scope of the invention in any way.

#### 5 Examples of Some Polymer Salts of the Invention

One example of a preferred polymer salt used in a method of the invention is the reaction product of: (a) a polymer characterized by a repeat unit having the formula



or a salt or copolymer thereof; wherein n is a positive integer, x is zero or an integer  
15 between about 1 to 4 (preferably 0 or 1), and each R, independently, is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> alkyl group; and (b) at least one aliphatic alkylating agent; and (c) a cross-linking agent, wherein said reaction product has: (i) at least some of the nitrogen atoms in said repeat units unreacted with said alkylating agent; (ii) less than 10 mol% of the nitrogen atoms in said repeat units reacting with said alkylating agent forming  
20 quaternary ammonium units; and (iii) a fixed positive charge and one or more counterions and wherein the polymer is alkylated prior to cross-linking.

A second example of a preferred polymer is characterized by a repeat unit having the formula



or a salt or copolymer thereof:

A third example of a preferred polymer is characterized by a repeat unit having the formula



or a salt or copolymer thereof.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-12-

Preferred polymer salts comprise aliphatic amine polymers including poly(allylamine), alkylated poly(allylamine), poly(vinylamine), poly(diallylamine) and poly(ethyleneimine) or a salt thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

The aliphatic amine polymer is optionally substituted at one or more nitrogen atoms with an alkyl group or a substituted alkyl group such as a trialkylammoniumalkyl group. The aliphatic amine polymer can optionally be cross-linked, for example *via* a multifunctional monomer or a bridging group which connects two amino nitrogen atoms from two different polymer strands. In a preferred embodiment, the aliphatic amine polymer resin is hydrated.

10 In a preferred embodiment, the polymer is a poly(allylamine hydrochloride) crosslinked with epichlorohydrin and alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide (U.S. Patent Nos. 5,607,669 and 5,679,717), also referred to as colesevelam hydrochloride or colesevelam and marketed in the United States as WelChol™ (GelTex Pharmaceuticals, Inc.,  
15 Waltham, MA). In another embodiment, an epichlorohydrin-cross-linked poly(allylamine hydrochloride) resin (U.S. Patent Nos. 5,496,545 and 5,667,775), also referred to as sevelamer hydrochloride or sevelamer and marketed as Renagel® (GelTex Pharmaceuticals, Inc.), can be used. The compositions are non-toxic and stable when ingested in therapeutically effective amounts.

20 The aliphatic amine polymer resin can be any of the aliphatic amine resins that increase HDL and decrease LDL upon long term administration. Suitable amine resins for use in the method of the invention include those described in U.S. Patent Numbers 5,496,545; 5,667,775; 5,624,963; 5,703,188; 5,679,717; 5,693,675; 5,607,669; 5,618,530; 5,487,888; and 5,702,696, the teachings of each of which are  
25 hereby incorporated herein by reference in their entireties. Other suitable aliphatic amine polymers are disclosed in U.S. Patent Numbers 6,034,129 and in U.S. Serial No. 08/979,096, the teachings of each of which are hereby incorporated herein by reference in their entireties.

Additional polymers which can be used in the present invention are  
30 described in US Patent Nos.: 6,248,318; 6,225,355; 6,203,785; 6,190,649; 6,177,478; 6,129,910; 6,083,497; 6,083,495; 6,066,678; 6,060,517; 5,919,832;

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-13-

5,981,693; 5,969,090; 5,929,184; 5,925,379; 5,917,007; 5,900,475; and 5,840,766, and pending US Patent Application Nos.: 09/203,319; 09/165,386; and 09/165,386; the teachings of which are incorporated herein by reference in their entireties.

In a particularly preferred embodiment of the invention, the amine polymer  
5 is a cross-linked poly(allylamine), wherein the first substituent includes a hydrophobic decyl moiety, and the second amine substituent includes a hexyltrimethylammonium. Further, the particularly preferred cross-linked poly(allylamine) is cross-linked by epichlorohydrin that is present in a range of  
10 between about two and about six percent of the amines available for reaction with the epichlorohydrin.

#### Administration

To achieve the improvements described herein, the present invention provides for a method of administering the polymers to the gastrointestinal tract. Compositions of the invention can be administered to the gastrointestinal tract of an  
15 individual in a variety of ways. In a preferred embodiment, the compositions of the present invention are administered orally. In another embodiment, the compositions of the invention are administered by surgical insertion into the gastrointestinal tract. The administration according to another embodiment is an administration that is a combination of two or more routes of administration.

20 While a composition of the invention for use in treating Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X may be administered in the form of the polymer compound itself, including a physiologically acceptable salt thereof, in a particular embodiment the polymer is administered in a pharmaceutical composition together with one or more adjuvants, excipients, carriers and/or diluents.

25 Therefore, in another embodiment, the present invention also relates to pharmaceutical compositions which include a suitable pharmaceutical carrier and at least one alkylated and cross-linked polymer or copolymer of the invention. Any of the compositions of the present invention described herein may be administered with a suitable pharmaceutical carrier, the choice of which depends on the route of  
30 administration and the condition of the patient.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-14-

The terms "suitable pharmaceutical carrier," "pharmaceutically acceptable carrier," and grammatical variations thereof, as they refer to compositions, carriers, diluents and reagents, are used herein interchangeably. As the terms are used herein, "suitable pharmaceutical carrier" and "pharmaceutically acceptable carrier" refer to 5 non-toxic materials that do not interfere with the effectiveness of the biological activity of active ingredients, and represent that the materials are capable of administration to or upon a vertebrate with a minimum of undesirable physiological effects such as nausea, dizziness, gastric upset and the like.

The preparation of a pharmacological composition that contains active 10 ingredients dissolved or dispersed therein is well understood in the art and need not be limited based on formulation. Liquid preparations include solutions, suspensions, colloids, hydrogels, and emulsions, for example, water or water-propylene glycol mixtures. Solid forms suitable for forming into tablets, filling capsules, or suspending in liquid prior to use can also be prepared. The preparation can also be 15 emulsified.

A polymer salt of the invention can be mixed with excipients which are pharmaceutically acceptable and compatible with the polymer salt, and in amounts suitable for use in the therapeutic methods described herein. Suitable excipients include, for example, water, saline, dextrose, glycerol, ethanol or the like and 20 combinations thereof. The tablets, pills, capsules, and the like containing a polymer salt of the invention may also contain excipients such as a dicalcium phosphate; a disintegrating agent such as corn starch, potato starch, alginic acid; a lubricant such as magnesium stearate; and a sweetening agent such as sucrose, lactose or saccharin.

In one embodiment a composition of the invention contains a binder such as 25 gum tragacanth, acacia, corn starch or gelatin. Various other materials may be present as coating or to modify the physical form of the dosage unit. For instance, a tablet may be coated with shellac, sugar or both. A syrup or elixir may contain, in addition to the polymer salt, sucrose as a sweetening agent, methylparabens or propylparabens as a preservative, a dye and a flavoring such as cherry or orange 30 flavor. For example, tablet formulations suitable for use in the present invention are

described in U.S. Patent Application No. 09/875,275, the teachings of which are incorporated herein by reference.

In addition, if desired, the composition can contain minor amounts of auxiliary substances such as pH buffering agents and the like which enhance the effectiveness of the active ingredient. Details on techniques for formulation and administration may be found in the latest edition of *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Maack Publishing Co., Easton, Pa.).

#### Therapeutically Effective Amount and Dosage

A polymer of the invention is administered to a patient in a therapeutically effective amount. As used herein, the terms "therapeutically effective amount" and "therapeutically effective dose" have the same meaning and refer to the amount of an active agent, for example, a therapeutically effective substance, such as a polymer of the invention, required to be administered in order to induce a desired result in the patient. That result may be alleviation or amelioration (complete or partial) of the symptoms of Syndrome X or of the condition of the patient in need of treatment, any other desired improvement in the patient's symptoms, disease or condition, or prophylaxis or delay in the onset of symptoms of Syndrome X.

As used herein, the term "therapeutically effective amount" may also refer to the quantity of active agent or therapeutically effective substance, such as an amine polymer of the invention, the administration of which results in improvement in the patient's symptoms, disease, or condition, where little or no improvement would occur in the absence of the active agent. Typically, the polymer is administered for a sufficient period of time to achieve the desired therapeutic effect.

Therapeutic efficacy may be determined by using standard pharmacological procedures in experimental animals.

For example, the term "therapeutically effective amount" is intended to mean an amount of a composition of the invention that will elevate an individual's plasma HDL level and decrease the LDL level in comparison to the level prior to administration of the composition. Measurement of plasma HDL and LDL can be

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-16-

performed using any medically acceptable procedures known to those of skill in the medical arts, including assay kits designed for use directly by consumers.

In accordance with this invention, an HDL-raising amount of a polymer salt of the invention can be used for the preparation of a medicament useful for raising the plasma level of high density lipoprotein in mammals, particularly in humans. In a preferred embodiment, an HDL-raising amount of a polymer salt can be used for treating patients with Syndrome X. According to the method of the invention, an HDL-raising amount of a polymer salt can also be administered for treating the symptoms of the pathologies associated with Syndrome X, and for inhibiting the onset of the symptoms of the pathologies associated with Syndrome X.

The dosage regimen of cross-linked polyamines of the present invention is selected in accordance with a variety of factors including type, species, age weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition to be treated; the route of administration; the renal and hepatic function of the patient; and the particular cross-linked polyamine agent employed. Consideration of these and other relevant factors are well within the purview of the ordinarily skilled clinician for determination of an appropriate therapeutic regimen of cross-linked polyamines of the invention to prevent, attenuate or arrest the progress of the condition.

Generally, a therapeutic amount of a polymer salt of the invention is in the range of between about 0.1 gram/day and about 10 grams/day. In one embodiment of the method of the invention, a polymer salt is administered to the gastrointestinal tract in a dosage of between about 1.5 g per day and about 4.5 g per day. In another embodiment, a polymer salt is administered to the gastrointestinal tract in a dosage of between about 2.3 g per day and about 3.8 g per day. In a preferred embodiment, the daily dose is about 3.8 grams/day. This dosage regimen may be adjusted to provide the optimal therapeutic response. In one embodiment of the method of the invention, the polymer salt is administered with one or more meals.

In embodiments of the above-described methods, the polyamine salts of the invention may be administered to the gastrointestinal tract either alone or in combination with one or more additional bioactive agents, or therapeutically

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-17-

effective substances. As used herein, the terms "therapeutically effective substance" or "therapeutic substance" include:

- 5 (i) Compounds and compositions recognized in the official United States Pharmacopoeia, the official Homeopathic Pharmacopoeia of the United States, or the official National Formulary, or any supplement of any of them;
- (ii) Compounds and compositions intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and
- 10 (iii) Compounds and compositions (other than food) intended to affect the structure or any function of the body of man or other animals.

Examples of therapeutically effective substances suitable for use in a method of the invention include enzyme inhibitors, for example, a cholesterol biosynthesis inhibitor, such as an inhibitor of HMG CoA reductase.

- 15 Combination therapy includes administration of a single pharmaceutical dosage formulation which contains at least one polyamine of the invention and one or more additional bioactive agents, as well as administration of the polyamine in one pharmaceutical dosage formulation and administration of the bioactive agent in its own separate pharmaceutical dosage formulation. For example, in one
- 20 embodiment, a polyamine of the invention and an enzyme inhibitor such as an HMG-CoA reductase inhibitor is administered to the patient together in a single oral dosage composition such as a tablet or capsule. In an alternate embodiment, each agent is administered in a separate oral dosage formulation. Where separate dosage formulations are used, the polyamine and one or more additional bioactive agents
- 25 can be administered at essentially the same time, *i.e.*, concurrently or at separately staggered times, *i.e.*, sequentially; combination therapy is understood to include all these regimens.

- For example, the polyamine salt may be administered in combination with one or more of the following bioactive agents: an antihyperlipidemic agent, such as
- 30 LXR agonists (see WO 01/03705); a plasma HDL-raising agent; an antihypercholesterolemic agent, such as cholesterol biosynthesis inhibitor, for

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-18-

example an HMG-CoA reductase inhibitor (such as a statin), an HMG-CoA synthase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, or a squalene synthetase inhibitor (also known as squalene synthase inhibitor); an acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitor, such as melinamide; probucol; nicotinic acid and the salts thereof and niacinamide; a cholesterol absorption inhibitor such as *beta*-sitosterol; a bile acid sequestrant anion exchange resin, such as cholestyramine, colestipol or a dialkylaminoalkyl derivatives of a cross-linked dextran; and LDL (low density lipoprotein) receptor inducer; fibrates such as clofibrate, fenofibrate, and gemfibrozil; vitamin B<sub>6</sub> (also known as pyridoxine) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, such as the HCl salt; vitamin B<sub>12</sub> (also known as cyanocobalamin); anti-oxidant vitamins, such as vitamins C and E, and beta carotene; a beta-blocker; and angiotensin II antagonist converting enzyme inhibitor; and a platelet aggregation inhibitor, such as fibrinogen receptor antagonists (*i.e.*, glycoprotein IIb/IIIa fibrinogen receptor antagonists) and aspirin.

As noted above, the polyamine salt can be administered in combination with more than one additional bioactive agent. For example, in one embodiment of the method, a combination of polyamine salt with an HMG-CoA reductase inhibitor and aspirin, or a combination of polyamine salt with an HMG-CoA reductase inhibitor and a *beta* blocker is administered.

The term HMG-CoA reductase inhibitor is intended to include all pharmaceutically acceptable salt, ester, free acid and lactone forms of compounds which have HMG-CoA reductase inhibitory activity. Therefore, the use of such salts, esters, free acids and lactone forms are included within the scope of this invention. Compounds which have inhibitory activity for HMG-CoA reductase can be readily identified using assays well-known in the art. For instance, suitable assays are described or disclosed in U.S. Patent No. 4,231,938 and WO 84/02131, the teachings of which are incorporated herein by reference. Examples of suitable HMG-CoA reductase inhibitors include, but are not limited to, resistin (see WO 00/64920); lovastatin (MEVACOR<sup>®</sup>; see, U.S. Patent No. 4,231,938); simvastatin (ZOCOR<sup>®</sup>; see U.S. Patent No. 4,444,784); pravastatin sodium (PRAVACHOL<sup>®</sup>; see, U.S. Patent No. 4,346,227); fluvastatin sodium (LESCOL<sup>®</sup>; see, U.S. Patent No.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-19-

5,354,772); atorvastatin calcium (LIPITOR<sup>®</sup>; see U.S. Patent No. 5,273,995) and rivastatin (also known as cerivastatin; see U.S. Patent No. 5,177,080). The structural formulas of these and additional HMG-CoA reductase inhibitors that can be used in the methods of the present invention are described in M. Yalpani, 5 "Cholesterol Lowering Drugs," *Chemistry and Invention*, pp. 85-89, at p. 87 (5 February 1996). In presently preferred embodiments, the HMG-CoA reductase inhibitor is selected from lovastatin and simvastatin.

Dosage information for HMG-CoA reductase inhibitors, several of which are marketed in the U.S., is well known in the art. In one embodiment of the method of 10 the invention, the daily dosage amounts of an HMG-CoA reductase inhibitor are the same or similar to those amounts which are employed for anti-hypercholesterolemic treatment. For example, see "Hypolipidemics," *Physicians' Desk Reference 50<sup>th</sup> ed.*, (Medical Economics Co.): 216 (1996). Preferably, the oral dosage amount of HMG-CoA reductase inhibitor is between about 1mg/day and about 200 mg/day, 15 and more preferably, between about 5mg/day and about 160 mg/day. However, dosage amounts will vary depending on the potency of the specific HMG-CoA reductase inhibitor used as well as other factors as noted above. An HMG-CoA reductase inhibitor which has sufficiently greater potency may be given in sub-milligram daily dosages.

20 As examples, the daily dosage amounts for simvastatin may be selected from 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg and 160 mg; for lovastatin, 10 mg, 20 mg, 40 mg and 80 mg; for fluvastatin sodium, 20 mg, 40 mg and 80 mg; and for pravastatin sodium, 10 mg, 20 mg and 40 mg. The daily dosage amount for atorvastatin calcium may be in the range of between about 1 mg to about 160 mg and, more particularly, 25 between about 5 mg and about 80 mg. Oral administration may be in single or divided doses of two, three, or four times daily, although a single daily dose of the HMG-CoA reductase inhibitor is preferred.

The invention is described in more detail in the following examples. These examples are provided by way of illustration and are not intended to limit the 30 invention in any way.

## EXEMPLIFICATION

## Example 1. Preparation of Poly(allylamine) hydrochloride

To a 2 liter, water-jacketed reaction kettle equipped with (1) a condenser topped with a nitrogen gas inlet, (2) a thermometer, and (3) a mechanical stirrer was added concentrated hydrochloric acid (360 mL). The acid was cooled to 5°C using circulating water in the jacket of the reaction kettle (water temperature = 0°C). Allylamine (328.5 mL, 250 g) was added dropwise with stirring while maintaining the reaction temperature between about 5°C and about 10°C. After addition was complete, the mixture was removed, placed in a 3 liter one-neck flask, and 206 g of liquid was removed by rotary vacuum evaporation at 60°C. Water (20 mL) was then added and the liquid was returned to the reaction kettle. Azobis(amidinopropane) dihydrochloride (0.5 g) suspended in 11 mL of water was then added. The resulting reaction mixture was heated to about 50°C under a nitrogen atmosphere with stirring for 24 hours. Additional azobis(amidinopropane) dihydrochloride (5 mL) suspended in 11 mL of water was then added, after which heating and stirring were continued for an additional 44 hours.

At the end of this period, distilled water (100 mL) was added to the reaction mixture and the liquid mixture allowed to cool with stirring. The mixture was then removed and placed in a 2 liter separatory funnel, after which it was added dropwise to a stirring solution of methanol (4 L), causing a solid to form. The solid was removed by filtration, re-suspended in methanol (4 L), stirred for 1 hour, and collected by filtration. The methanol rinse was then repeated one more time and the solid dried in a vacuum oven to afford 215.1 g of poly(allylamine) hydrochloride as a granular white solid.

## 25 Example 2. Preparation of Poly(allylamine) hydrochloride cross-linked with epichlorohydrin

To a 5 gallon vessel was added poly(allylamine) hydrochloride prepared as described in Example 1 (1 kg) and water (4 L). The mixture was stirred to dissolve the hydrochloride and the pH was adjusted by adding solid NaOH (284 g). The

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-21-

resulting solution was cooled to room temperature, after which epichlorohydrin cross-linking agent (50 mL) was added all at once with stirring. The resulting mixture was stirred gently until it gelled (about 35 minutes). The cross-linking reaction was allowed to proceed for an additional 18 hours at room temperature, after which the polymer gel was removed and placed in portions in a blender with a total of 10 L of water. Each portion was blended gently for about 3 minutes to form coarse particles which were then stirred for 1 hour and collected by filtration. The solid was rinsed three times by suspending it in water (10 L, 15 L, 20 L), stirring each suspension for 1 hour, and collecting the solid each time by filtration. The resulting solid was then rinsed once by suspending it in isopropanol (17 L), stirring the mixture for 1 hour, and then collecting the solid by filtration, after which the solid was dried in a vacuum oven at 50°C for 18 hours to yield about 677 g of the cross-linked polymer as a granular, brittle, white solid.

Example 3. Alkylation of Poly(allylamine) cross-linked with epichlorohydrin with (6-Bromohexyl)trimethylammonium bromide and 1-bromodecane alkylating agent

To a 12-1 round bottom flask equipped with a mechanical stirrer, a thermometer, and a condenser was added methanol (5 L) and sodium hydroxide (133.7 g). The mixture was stirred until the solid dissolved. Cross-linked poly(allylamine) (297 g, ground to -80 mesh size) was added along with additional methanol (3 L). (6-Bromohexyl) trimethylammonium bromide (522.1 g) and 1-bromodecane (311.7 g) were added and the mixture heated to 65°C with stirring. After 18 hours at 65°C the mixture was allowed to cool to room temperature. The solid was filtered off and rinsed by suspending, stirring for 30 minutes, and filtering off the solid from: methanol, 12 L; methanol, 12 L; 2 M aqueous NaCl, 22 L; 2 M aqueous NaCl, 22 L; deionized water, 22 L; deionized water, 22 L; deionized water, 22 L and isopropanol, 22 L. The solid was dried in a vacuum oven at 50°C to yield 505.1 g of off-white colored solid. The solid was then ground to pass through an 80 mesh sieve.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-22-

## Example 4. Preparation of Poly(vinylamine)

The first step involved the preparation of ethylidenebisacetamide. Acetamide (118 g), acetaldehyde (44.06 g), copper acetate (0.2 g), and water (300 mL) were placed in a 1 L three neck flask fitted with condenser, thermometer, and mechanical stirrer. Concentrated HCl (34 mL) was added and the mixture was heated to 45-50°C with stirring for 24 hours. The water was then removed *in vacuo* to leave a thick sludge which formed crystals on cooling to 5°C. Acetone (200 mL) was added and the mixture stirred for a few minutes, after which the solid was filtered off and discarded. The acetone was cooled to 0°C and solid was filtered off. This solid was rinsed in 500 mL acetone and air dried 18 hours to yield 31.5 g of ethylidenebisacetamide.

The next step involved the preparation of vinylacetamide from ethylidenebisacetamide. Ethylidenebisacetamide (31.05 g), calcium carbonate (2 g) and celite 541 (2 g) were placed in a 500 mL three neck flask fitted with a thermometer, a mechanical stirrer, and a distilling heat atop a Vigreux column. The mixture was vacuum distilled at 24 mm Hg by heating the pot to 180-225°C. Only a single fraction was collected (10.8 g) which contained a large portion of acetamide in addition to the product (determined by NMR). This solid product was dissolved in isopropanol (30 mL) to form the crude vinylacetamide solution used for polymerization.

Crude vinylacetamide solution (15 mL), divinylbenzene (1 g, technical grade, 55% pure, mixed isomers), and AIBN (0.3 g) were mixed and heated to reflux under a nitrogen atmosphere for 90 minutes, forming a solid precipitate. The solution was cooled, isopropanol (50 mL) was added, and the solid was collected by centrifugation. The solid was rinsed twice in isopropanol, once in water, and dried in a vacuum oven to yield 0.8 g of poly(vinylacetamide), which was used to prepare poly(vinylamine as follows).

Poly(vinylacetamide) (0.79 g) was placed in a 100 mL one neck flask containing water (25 mL) and conc. HCl (25 mL). The mixture was refluxed for 5 days, after which the solid was filtered off, rinsed once in water, twice in isopropanol, and dried in a vacuum oven to yield 0.77 g of product. Infrared

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-23-

spectroscopy indicated that a significant amount of the amide (1656 cm<sup>-1</sup>) remained and that not much amine (1606 cm<sup>-1</sup>) was formed. The product of this reaction (~0.84 g) was suspended in NaOH (46 g) and water (46 g) and heated to boiling (~140°C). Due to foaming the temperature was reduced and maintained at ~100°C for 2 hours. Water (100 mL) was added and the solid collected by filtration. After rinsing once in water the solid was suspended in water (500 mL) and adjusted to pH 5 with acetic acid. The solid was again filtered off, rinsed with water, then isopropanol, and dried in a vacuum oven to yield 0.51 g of product. Infrared spectroscopy indicated that significant amine had been formed.

10 Example 5. A Novel, Highly Potent, Polymeric Bile Acid Sequestrant Significantly Lowers LDL Cholesterol

WelChol™ contains colestevlam hydrochloride (hereafter referred to as colestevlam), a non-absorbed, polymeric, lipid-lowering agent intended for oral administration. Colestevlam is poly(allylamine hydrochloride) cross-linked with epichlorohydrin and alkylated with 1-bromodecane and (6-bromohexyl)-trimethylammonium bromide. Colestevlam blocks the enterohepatic circulation of bile acids, thereby upregulating hepatic cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase and increasing conversion of cholesterol into bile acids. Bile acid sequestrants decrease the risk of cardiac events, but have low compliance rates. In this randomized, double-blind, placebo-controlled 6 month dose ranging study in patients with type IIa hypercholesterolemia (LDL cholesterol 130-220 mg/dL, mean baseline 158 mg/dL), an 8 week National Cholesterol Education Program (NCEP) Step I diet preceded 24 weeks of treatment in the "Intent-To-Treat" (ITT) population.

Maximum LDL-C reduction occurred by the second week of treatment and was maintained throughout the study. As shown in Table 1, colestevlam administered at 4.5 g/day lowered median LDL-C by 20%. All treatment groups had small but significant increases in HDL-C.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-24-

Table 1: Percent change in Fasting Plasma Lipid Parameters (ITT Population)

Dose	n	LDL-C	Total-C	HDL-C	TG
		<u>mean</u>	<u>mean</u>	<u>mean</u>	<u>media</u>
5 placebo	88	0	1	-1	5
colesevelam 2.3 g	99	-9*	-4*	3*	9†
colesevelam 3.0 g	90	-12*	-6*	4*	5†
colesevelam 3.8 g	95	-15*	-7*	3*	10*
colesevelam 4.5 g	94	-18*	-10*	3*	10†

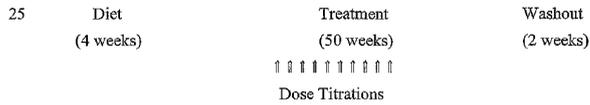
10 †p-value<0.05; \*p-value<0.001 within group change

The overall incidence of side effects was comparable between treatment and placebo groups. Colesevelam was safe and effective mono therapy for type IIa hypercholesterolemia. Compared to historical data with other bile acid sequestrants, colesevelam hydrochloride was 4- 6 times more potent, and the incidence of treatment related gastrointestinal side effects was not statistically different from placebo.

Example 6. An Extended Use Study of Colesevelam in Patients with Primary Hypercholesterolemia

The objective of this study was to expose a sufficiently large group of patients to colesevelam to determine long-term safety and efficacy. Of particular interest was the question of whether or not colesevelam would interfere with the absorption of fat-soluble vitamins with long-term dosing. This study was conducted at 10 sites.

Study Design



WO 02/085382

PCT/US02/11495

-25-

This was an open-label extension study enrolling patients from three groups for up to 50 weeks of treatment. Following screening, patients with mild to moderate hypercholesteremia were entered into the National Cholesterol Education Program (NCEP) Step 1 diet for 4 weeks. Those patients who met the entrance  
5 criteria were enrolled into the 50-week treatment period. Patients were to take 2 to 5 capsules, each containing 375 mg of colesvelam, twice per day with meals. Patients began dosing at 2 capsules with meals twice a day at Day 0. The dose was to be titrated to achieve a 15-30% reduction in LDL cholesterol from the baseline value. Increases could occur in one capsule twice per day increments, at scheduled  
10 visits beginning at the Week 2 visit, based on rapid lipid measurements and clinical judgment. If the maximal dose of colesvelam alone did not sufficiently lower LDL cholesterol, the investigator was allowed to add another lipid-lowering medication (either nicotinic acid or an HMG-CoA reductase inhibitor). A 2-week washout period followed the 50-week treatment period. Safety and efficacy data were to be  
15 collected at each visit.

The primary efficacy measure was the change and percent change in LDL cholesterol from baseline to the end of the treatment period. Safety was evaluated by assessing the occurrence and frequency of adverse events, changes in physical examinations, vital signs, and laboratory values. Two-hundred seventy two (272)  
20 patients were screened for this study, 260 patients were randomized, and 186 (72%) completed the study.

All laboratory analyses were based on the ITT population. In the final study interval, Weeks 42 to 50, only 50% of patients were prescribed the maximum colesvelam dose allowed by the protocol of 3.8 grams (g) per day. A retrospective  
25 secondary analysis of the data for patients who were prescribed 3.8 g per day in the final study interval was also conducted. Therefore, the results are presented for both the ITT population and the 3.8 g per day population. No adjustments were made for non-compliance with the prescribed treatment. A post hoc analysis of the "Completer population," those patients who were treated for the entire 50 weeks of  
30 the study, was performed to assess more accurately the results attainable in patients on long-term therapy with colesvelam.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-26-

Two study conventions were used for analyses in this study. The first and primary analysis convention was the "All Study Visits" convention that included all blood samples collected during the study, whether or not the patient was taking colesevelam alone or colesevelam in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor. The secondary analysis convention was the "Colesevelam-Only Visits" convention which included blood samples collected during the period that the patient was taking colesevelam alone.

The mean and median change and percent change in LDL cholesterol from baseline to endpoint were statistically significant for both the ITT patients and those patients who were titrated to 3.8 g of colesevelam. As this was principally a safety study, and not an efficacy study, all laboratory analyses were based on the safety population with no adjustment made for non-compliance with the prescribed treatment. The mean change in LDL cholesterol was -22 mg/dL for the ITT patients and -25 mg/dL for the patients titrated to 3.8 g per day. The mean prescribed colesevelam dose over the duration of the study was 2.8 g per day. The mean prescribed dose in the final month of the study was 3.3 g per day. An 11% LDL cholesterol reduction was achieved with colesevelam alone at this 3.3 g mean dose. In the completer population the mean baseline to endpoint reduction in LDL cholesterol was 12% for the "Colesevelam Only Visits" convention. The median change was similar. These results are summarized in Table 2 and Table 3.

Table 2 : Mean Reduction in LDL Cholesterol (Colesevelam Only)

GROUP	N	Baseline (MG/DL)	Endpoint (MG/DL)	Change (MG/DL)	P-Value	Percent Change	P-Value
ITT Patients	253	186	164	-22	<0.0001	-11	<0.0001
3.8 g. Patients	97	186	161	-25	<0.0001	-13	<0.0001

25 p-value obtained from t-test

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-27-

Table 3: Median Reduction in LDL Cholesterol (Cosevelam Only)

GROUP	N	Baseline (MG/DL)	Endpoint (MG/DL)	Change (MG/DL)	P-Value	Percent t Change	P-Value
ITT Patients	253	184	162	-20	<0.0001	-12	<0.0001
3.8 g. Patients	97	183	160	-26	<0.0001	-13	<0.0001

5 p-value obtained from t-test

The mean change and the mean percent change in total cholesterol from baseline to endpoint were statistically significant for both the ITT patients and those patients who were titrated to 3.8 g of cosevelam. The mean change in total cholesterol was -12 mg/dL for the ITT patients and -13 mg/dL for the patients

10 titrated to 3.8 g cosevelam per day. These results are summarized in Table 4.

Table 4: Mean Reduction in LDL Cholesterol (cosevelam only)

GROUP	N	Baseline (MG/DL)	Endpoint (MG/DL)	Change (MG/DL)	P-Value	Percent Change	P-Value
ITT Patients	255	270	258	-12	<0.0001	-4	<0.0001
3.8 g. Patients	98	270	257	-23	<0.0001	-5	<0.0001

15 p-value obtained from t-test

The median change and the median percent change in HDL cholesterol from baseline to endpoint were statistically significant for both the ITT patients and those

20 patients who were titrated to 3.8 grams of cosevelam. The median change in HDL cholesterol was 5 mg/dL for the ITT patients and 6 mg/dL for the patients titrated to 3.8 grams of cosevelam. These results are summarized in Table 5.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-28-

Table 5: Median Increases in HDL Cholesterol (Colesevelam Only)

GROUP	N	Baseline (MG/DL)	Endpoint (MG/DL)	Change (MG/DL)	P-Value	Percent Change	P-Value
ITT Patients	255	50	54	5	<0.0001	11	<0.0001
3.8 g. Patients	98	270	257	6	<0.0001	13	<0.0001

p-value obtained from Wilcoxon Signed-Rank test

The median change and the median percent change in triglycerides from baseline to endpoint were statistically significant for both the ITT patients and those patients who were titrated to 3.8 grams of colesevelam. The median change in triglycerides was 13 mg/dL for the ITT patients and 18 mg/dL for those patients on 3.8 grams of colesevelam. These results are summarized in Table 6.

Table 6: Median Increases in Triglycerides

GROUP	N	Baseline (MG/DL)	Endpoint (MG/DL)	Change (MG/DL)	P-Value	Percent Change	P-Value
ITT Patients	255	146	165	13	<0.0001	10	<0.0001
3.8 g. Patients	98	140	156	8	<0.0001	12	<0.0001

p-value obtained from Wilcoxon Signed-Rank test

#### Example 7. Combination Therapy with HMG-CoA Reductase Inhibitors

Thirty-eight (38) patients were treated concomitantly with colesevelam and an HMG-CoA reductase inhibitor at the discretion of their physicians. The mean duration of exposure to combination therapy was 142 days. An analysis of these 38 patients demonstrated statistically significant reductions in LDL and total cholesterol, and a statistically significant increase in HDL cholesterol. A small decrease in triglycerides was not statistically significant. The mean percent reduction in LDL cholesterol was -34% (median -36%) and in total cholesterol was

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-29-

-22%, with  $p < 0.0001$  for each of these parameters. The median percent increase in HDL cholesterol was 19% ( $p < 0.0001$ ). The median percent decrease in triglyceride was -3% ( $p = 0.2542$ ). These data demonstrate that combination therapy with colesevelam and HMG-CoA reductase inhibitors over an extended period of time results in excellent long-term reductions in LDL and total cholesterol, and an increase in HDL cholesterol.

#### Clinical Pharmacology: Mechanism of Action

The mechanism of action for the lipid-lowering activity of colesevelam, the active pharmaceutical ingredient in WelChol™, has been evaluated in various *in vitro* and *in vivo* studies. These studies have demonstrated that colesevelam binds bile acids, including glycocholic acid, the major bile acid in humans.

Cholesterol is the sole precursor of bile acids. During normal digestion, bile acids are secreted into the intestine. A major portion of bile acids are then absorbed from the intestinal tract and returned to the liver via the enterohepatic circulation.

Colesevelam is a non-absorbed, lipid-lowering polymer that binds bile acids in the intestine, impeding their reabsorption. As the bile acid pool becomes depleted, the hepatic enzyme, cholesterol 7- $\alpha$ -hydroxylase, is upregulated, which increases the conversion of cholesterol to bile acids. This causes an increased demand for cholesterol in the liver cells, resulting in the dual effect of increasing transcription and activity of the cholesterol biosynthetic enzyme, hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, and increasing the number of hepatic low-density lipoprotein (LDL) receptors. These compensatory effects result in increased clearance of LDL cholesterol (LDL-C) from the blood, resulting in decreased serum LDL-C levels (Grundy *et al.*, *J Lab. Clin. Med.* 78:94-121 (1971); Shepherd *et al.*, *New Engl. J Med.* 302:1219-1222 (1980)).

Clinical studies have demonstrated that elevated levels of total cholesterol (total-C), LDL-C, and apolipoprotein B (Apo B, a protein associated with LDL-C) are associated with an increased risk of atherosclerosis in humans. Similarly, decreased levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) are associated with the development of atherosclerosis. Epidemiological investigations have

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-30-

established that cardiovascular morbidity and mortality vary directly with the levels of total-C and LDL-C, and inversely with the level of HDL-C.

The combination of colessevelam and an HMG-CoA reductase inhibitor is effective in further lowering serum total-C and LDL-C levels beyond that achieved  
5 by either agent alone.

#### Pharmacokinetics and Clinical Trials

Colesevelam is a hydrophilic, water-insoluble polymer that is not hydrolyzed by digestive enzymes and is not absorbed. In 16 healthy volunteers, an average of 0.05% of a single <sup>14</sup>C-labeled colessevelam dose was excreted in the urine when  
10 given following 28 days of chronic dosing of 1.9 grams of colessevelam twice per day.

Colesevelam reduces total-C, LDL-C, and Apo B, and increases HDL-C when administered either alone or in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor in patients with primary hypercholesterolemia.

15 Approximately 1,400 patients were studied in eight clinical trials with treatment durations ranging from 4 to 50 weeks. With the exception of one long-term study, all studies were multicenter, randomized, double-blind, and placebo-controlled. A maximum therapeutic response to colessevelam was achieved within 2 weeks and was maintained during long-term therapy.

20 In a study in patients with LDL-C between 130 and 220 mg/dL (mean 158 mg/dL), colessevelam was given for 24 weeks in divided doses with the morning and evening meals. As shown in Table 7 below, the mean LDL-C reductions were 15% and 18% at the 3.8 g and 4.5 g doses. The respective mean total-C reductions were 7% and 10%. The mean Apo B reductions were 12% in both treatment groups.

25 Colesevelam at both doses increased HDL-C by 3%. There were small increases in triglycerides (TG) at both colessevelam doses that were not statistically different from placebo.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-31-

Table 7: Colesevelam 24 Week Trial- Percentage Change in Lipid Parameters From Baseline

	GRAMS/DAY	N	LDL-C	TOTAL-C	HDL-C	TG	APOB
	Placebo	88	0	+1	-1	+5	0
5	3.8 g (6 tablets)	95	-15*	-7 *	+3*	+10	-12*
	4.5 g (7 tablets)	94	-18*	-10*	+3	+9	-12*

\*p<0.05 for lipid parameters compared to placebo, for Apo B compared to baseline LDL-C, total-C, and Apo B are mean values; HDL-C and TG are median values.

- 10 In a study in 98 patients with LDL-C between 145 and 250 mg/dL (mean 169 mg/dL), colesevelam (3.8 g per day) was given for 6 weeks as a single dose with breakfast, a single dose with dinner, or as divided doses with breakfast and dinner. The mean LDL-C reductions were 18%, 15%, and 18% for the three dosing regimens, respectively. The reductions with these three regimens were not
- 15 statistically different from one another.

- Co-administration of colesevelam and an HMG-CoA reductase inhibitor (atorvastatin, lovastatin, or simvastatin) demonstrated an additive reduction of LDL-C in three clinical studies. As demonstrated in Table 8 below, colesevelam doses of 2.3 g to 3.8 g resulted in additional 8% to 16% reductions in LDL-C above that seen
- 20 with the HMG-CoA reductase inhibitor alone.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-32-

Table 8: Colesevelam in Combination with Atorvastatin, Simvastatin, and Lovastatin;  
Percentage Change in Lipid Parameters

DOSE/DAY	N	LDL-C	TOTAL-C	HDL-C	TG	APO B
5 Atorvastatin Trial (4-week):						
Placebo	19	+3	+4	+4	+10	-2
Atorvastatin 10 mg	18	-38*	-27*	+8	-24*	-32*
colesevelam 3.8 g/ Atorvastatin 10 mg	18	-48*	-31*	+11	-1	-38*
10 Atorvastatin 80 mg						
	20	-53*	-39*	+6	-33*	-46*
Simvastatin Trial (6-week):						
Placebo	33	-4	-2	-3	+6	-4*
Simvastatin 10 mg	35	-26*	-19*	+3*	-17*	-20*
colesevelam/ Simvastatin 10 mg	34	-42*	-28*	+10*	-12*	-33*
15 Simvastatin 20 mg						
Simvastatin 20 mg	39	-34*	-23*	+7*	-12*	-26*
colesevelam 2.3 g/ Simvastatin 20 mg	37	-42*	-29*	+4*	-12*	-32*
Lovastatin Trial (4-week):						
20 Placebo						
	26	0	+1	+1	+1	0
Lovastatin 10 mg	26	-22*	-14*	+5	0	-16
colesevelam 2.3 g/ Lovastatin 10 mg together	27	-34*	-21*	+4	-1	-24*
colesevelam 2.3 g/ Lovastatin 10 mg apart	23	-32*	-21*	+2	-2	-24*
25 Lovastatin 10 mg apart						

\*p<0.05 for lipid parameters compared to placebo, for Apo B compared to baseline LDL-C, total-C and Apo B are mean values; HDL-C and TG are median values.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-33-

In all three studies, the LDL-C reduction achieved with the combination of colessevelam and any given dose of HMG-CoA reductase inhibitor therapy was statistically superior to that achieved with colessevelam or that dose of the HMG-CoA reductase inhibitor alone.

- 5 The LDL-C reduction with atorvastatin (80 mg) was not statistically significantly different from the reduction achieved with the combination of colessevelam (3.8 g) and atorvastatin (10 mg).

#### Indications and Usage

- 10 Colesevelam, administered alone or in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor, is indicated as adjunctive therapy to diet and exercise for the reduction of elevated LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia (Fredrickson Type IIa).

- 15 Therapy with lipid lowering agents should be a component of multiple risk-factor intervention in patients at significant increased risk for atherosclerotic vascular disease due to hypercholesterolemia. Lipid altering agents should be used in addition to a diet restricted in saturated fat and cholesterol and when the response to diet and other non-pharmacological means has been inadequate.

- 20 Prior to initiating therapy with colessevelam, secondary causes of hypercholesterolemia (*i.e.*, poorly controlled diabetes mellitus, hypothyroidism, nephrotic syndrome, dysproteinemias, obstructive liver disease, other drug therapy, alcoholism) should be excluded, and a lipid profile obtained to assess total-C, HDL-C, and TG. For individuals with TG less than 400 mg/dL, LDL-C can be estimated using the following equation.

- 25 
$$\text{LDL-C} = \text{Total-C} - [(\text{TG}/5) + \text{HDL-C}]$$

Serum cholesterol levels in patients should be periodically determined, as outlined in the National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines, to confirm a favorable initial and long-term response. The NCEP treatment guidelines are presented in Table 9.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-34-

Table 9: NCEP Guidelines

PATIENT ASSESSMENT CRITERIA	LDL-C	
	Initiation level	Minimum Goal
5 Without CHD and with fewer than two risk factors	≥ 190 mg/dL	< 160 mg/dL
Without CHD and with two or more risk factors	≥ 160 mg/dL	< 130 mg/dL
With CHD	≥ 130 mg/dL	≤ 100 mg/dL

• CHD = Coronary Heart Disease

10 • 1. Other risk factors for CHD include the following: age (males >45 years, females >55 years or premature menopause without estrogen replacement therapy); family history of premature CHD; current cigarette smoking; hypertension; confirmed HDL-C, <35 mg/dL (<0.91 mmol/L); and diabetes mellitus. Subtract risk factor if HDL-C >60 mg/dL (>1.6 mmol/L).

15 • 2. In CHD patients with LDL-C levels of 100-129 mg/dL, the physician should exercise clinical judgment in deciding whether to initiate drug treatment.

#### Dosage and Administration

##### Monotherapy

20 The recommended starting dose of colesevlam is 3 tablets taken twice per day with meals or 6 tablets once per day with a meal. The colesevlam dose can be increased to 7 tablets, depending upon the desired therapeutic effect. Colesevlam should be taken with a liquid.

##### Combination Therapy

25 Colesevlam, at doses of between about 4 and about 6 tablets per day, has been shown to be safe and effective when dosed at the same time (*i.e.*, co-administered) as an HMG-CoA reductase inhibitor, or when the two drugs are dosed apart. For maximal therapeutic effect in combination with an HMG-CoA reductase inhibitor, the recommended dose of Colesevlam is 3 tablets taken twice per day with meals or 6 tablets taken once per day with a meal.

##### 30 EQUIVALENTS

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

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-35-

## CLAIMS

What is claimed is:

1. A method for treating Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in a patient in need thereof comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of a salt of at least one aliphatic amine polymer.
2. The method of Claim 1 wherein the aliphatic amine polymer is an alkylated and cross-linked polymer, or a copolymer thereof, the polymer salt comprising a reaction product of:
- 10 (a) one or more polymers, or salts and copolymers thereof having a repeat unit selected from the group consisting essentially of:
- $$\begin{array}{c}
 \text{-(CH}_2\text{-CH)}_n\text{-} \\
 | \\
 \text{CH}_2 \\
 | \\
 \text{NR}_2
 \end{array}
 \quad (1)$$
- 15
- and
- $$\begin{array}{c}
 \text{-(CH}_2\text{-CH)}_n\text{-} \\
 | \\
 \text{NR}_2
 \end{array}
 \quad (2)$$
- 20 where n is a positive integer and each R, independently, is H or a C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkyl group;
- (b) at least one aliphatic alkylating agent; and
- (c) a cross-linking agent.
3. The method of Claim 1, wherein the polymer salt that is administered comprises a fixed positive charge and at least one counterion selected from the group consisting of Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, CH<sub>3</sub>OSO<sub>3</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, and CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>.
- 25

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-36-

4. The method of Claim 1, wherein the polymer is cross-linked by means of a multifunctional cross-linking agent.
5. The method of Claim 4, wherein the cross-linking agent is present in an amount from about 0.5% to about 25% by weight, based upon the combined weight of monomer and cross-linking agent.
6. The method of Claim 4, wherein the cross-linking agent is present in an amount from about 2.5% to about 20% by weight, based upon the combined weight of monomer and cross-linking agent.
7. The method of Claim 6, wherein the cross-linking agent comprises epichlorohydrin.
8. The method of Claim 2, wherein the alkylating agent has the formula RX wherein R is a C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> hydroxyalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylammonium, or C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkylamido group, and X is one or more electrophilic leaving groups.
9. The method of Claim 8, wherein the alkylating agent comprises a C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl halide.
10. The method of Claim 8, wherein said alkylating agent comprises a C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl halide ammonium salt.
11. The method of Claim 10, wherein said alkyl halide ammonium salt is a C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub> haloalkyl trimethylammonium salt.
12. The method of Claim 2, wherein the polymer salt that is administered comprises the reaction product of the polymer, or salt or copolymer thereof, and at least two of said alkylating agents; one of said alkylating agents has the formula RX where R is a C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl group and X is one or more electrophilic leaving groups, and the other of said alkylating agents has the formula R'X where R' is a C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> alkyl ammonium group and X is one or more electrophilic leaving groups.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-37-

13. The method of Claim 12, wherein one of said alkylating agents having the formula  $RX$  is an alkyl halide and the other of said alkylating agents having the formula  $R'X$  is an alkyl halide ammonium salt.
14. The method of Claim 13, wherein said alkyl halide is a  $C_4$ - $C_{20}$  alkyl halide  
5 and said alkyl halide ammonium salt is a  $C_4$ - $C_{18}$  alkyl halide ammonium salt.
15. The method of Claim 14, wherein said alkyl halide is a  $C_{10}$  alkyl halide and said alkyl halide ammonium salt is a  $C_6$  alkyl halide trimethyl ammonium salt.
16. The method of Claim 1, wherein the polymer salt that is administered  
10 comprises a poly(allylamine).
17. The method of Claim 1, wherein the polymer salt that is administered comprises a poly(diallylamine).
18. The method of Claim 1, wherein the polymer salt that is administered comprises a poly(vinylamine).
- 15 19. The method of Claim 1, wherein the polymer salt that is administered comprises a poly(ethyleneimine).
20. The method of Claim 1, wherein the polymer salt is administered with one or more meals.
21. The method of Claim 1, wherein the polymer salt is administered to the  
20 gastrointestinal tract in a dosage comprising between about 1.5 g per day and about 4.5 g per day.
22. The method of Claim 1, wherein the polymer salt is administered to the gastrointestinal tract in a dosage comprising between about 2.3 g per day and about 3.8 g per day.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-38-

23. The method of Claim 1, wherein the polymer salt comprises an additional bioactive agent or is co-administered to the gastrointestinal tract with an additional bioactive agent.
24. The method of Claim 1, further comprising administering an inhibitor selected from the group consisting of an HMG-CoA reductase inhibitor, an HMG-CoA synthase inhibitor, a squalene epoxidase inhibitor, and a squalene synthetase inhibitor.
25. The method of Claim 1, further comprising administering to the gastrointestinal tract with an HMG-CoA reductase inhibitor and aspirin, or with an HMG-CoA reductase inhibitor and a *beta* blocker.
26. The method of Claim 1, further comprising administering an antihyperlipidemic agent or a plasma HDL-raising agent.
27. The method of Claim 1, wherein the polymer salt is co-administered to the gastrointestinal tract with a vitamin selected from the group consisting of vitamin B<sub>6</sub>, vitamin B<sub>12</sub>, vitamin C, vitamin E, and beta carotene.
28. A method for treating Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of colesesevelam hydrochloride.
29. A method for treating the pathologies associated with Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of the pathologies associated with Syndrome X in a patient in need thereof, comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of sevelamer hydrochloride.

WO 02/085382

PCT/US02/11495

-39-

30. Use of a therapeutically effective amount of a salt of at least one aliphatic amine polymer for the manufacture of a medicament for the purpose of treating Syndrome X or inhibiting the onset of symptoms of Syndrome X in an individual in need thereof.

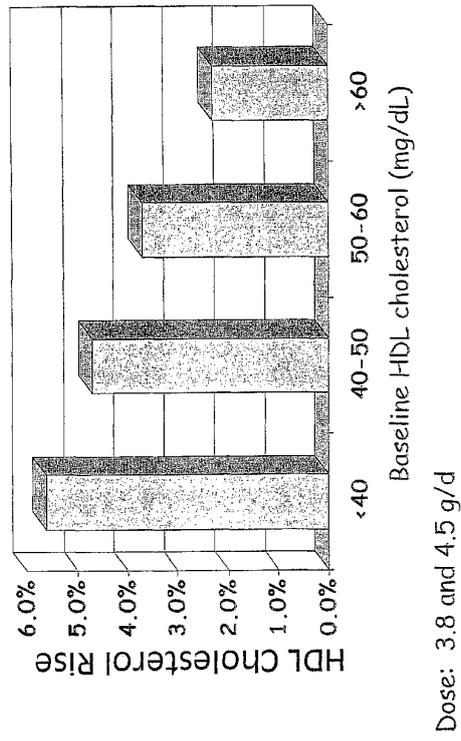


FIG. 1

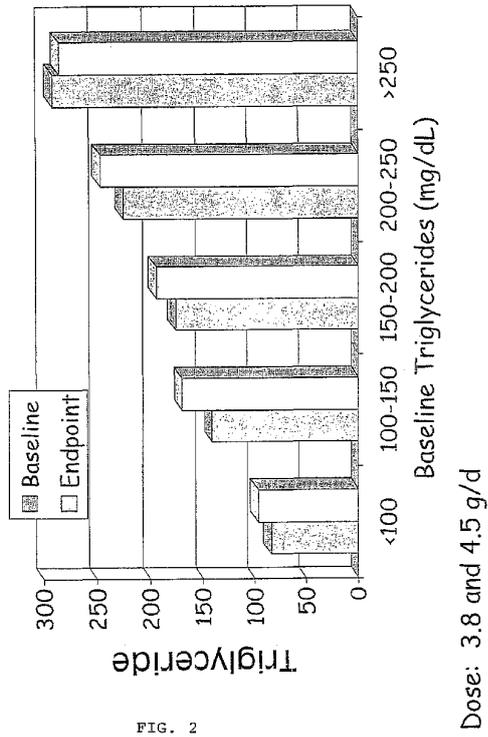


FIG. 2

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		international application No PCT/US 02/11495
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/785 A61P3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FDA: "FDA approves Welchol (Colestevlam) lipid-lowering agent" INTERNET - 'Online' 31 May 2000 (2000-05-31), XP002210844 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.medicine-news.com/articles/pharma/docguide/colesevelam.html> retrieved on 2002-08-15! the whole document --- -/--	1-30
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		*1* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to underscore the principle or theory underlying the invention.
*E* earlier document but published on or after the international filing date		*2* 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
*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)		*3* 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.
*C* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		*4* document member of the same patent family
*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 30 August 2002		Date of mailing of the international search report 12/09/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentstrasse NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-2010		Authorized officer Stienen, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US 02/11495
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FDA: "Welchol (Colesevelarn hydrochloride) Tablets and Capsules" INTERNET, 'Online!' 26 May 2000 (2000-05-26), XP002210845 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-141_Welchol.htm> 'retrieved on 2002-08-15! the whole document	1-30
X	WO 00 38728 A (GLENN KEVIN C ;SEARLE & CO (US); SCHUH JOSEPH R (US); KELLER BRADL) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1-15	1-23,30
X	WO 00 38723 A (GLENN KEVIN C ;SEARLE & CO (US); SIKORSKI JAMES A (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) claims 1-11	1-24,30
X	WO 99 34787 A (GELTEX PHARMA INC) 15 July 1999 (1999-07-15) claims 1-34	1-22,30
X	WO 98 57652 A (GELTEX PHARMA INC) 23 December 1998 (1998-12-23) claims 1-15	1-22,30
X	WO 96 39449 A (GELTEX PHARMA INC ;MANDEVILLE W HARRY III (US); HOLMES FARLEY STEP) 12 December 1996 (1996-12-12) claims 1-68	1-22,30
X	WO 95 34588 A (GELTEX PHARMA INC ;HOLMES FARLEY S R (US); MANDEVILLE W HARRY III) 21 December 1995 (1995-12-21) claims 1-75	1-22,30
X	WO 95 34585 A (GELTEX PHARMA INC ;HOLMES FARLEY S R (US); MANDEVILLE W HARRY III) 21 December 1995 (1995-12-21) claims 1-57	1-22,30
X	WO 92 10522 A (ICI PLC) 25 June 1992 (1992-06-25) claims 1-15	1-22,30
X	US 6 129 910 A (HOLMES-FARLEY STEPHEN RANDALL ET AL) 10 October 2000 (2000-10-10) claims 1-27	1
X	US 6 066 678 A (HOLMES-FARLEY STEPHEN RANDALL ET AL) 23 May 2000 (2000-05-23) claims 1-24	1-22,30
	---	
	-/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of annex sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US 02/11495

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 21454 A (GELTEX PHARMA INC ;HOLMES FARLEY STEPHEN RANDALL (US); MANDEVILLE) 18 July 1996 (1996-07-18) -----	
A	WO 94 27621 A (GELTEX INC) 8 December 1994 (1994-12-08) -----	
A	WO 99 22744 A (GELTEX PHARMA INC) 14 May 1999 (1999-05-14) -----	
A	WO 99 15186 A (GELTEX PHARMA INC) 1 April 1999 (1999-04-01) -----	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internatic application No		
Information on patent family members		PCT/US 02/11495		
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0038728	A	06-07-2000	AU 2157400 A	31-07-2000
			AU 2157500 A	31-07-2000
			AU 2157600 A	31-07-2000
			AU 2157700 A	31-07-2000
			AU 2157800 A	31-07-2000
			AU 2157900 A	31-07-2000
			AU 2348000 A	31-07-2000
			AU 2348100 A	31-07-2000
			AU 3103800 A	31-07-2000
			BR 9916484 A	22-01-2002
			BR 9916485 A	15-01-2002
			BR 9916486 A	05-02-2002
			BR 9916564 A	29-01-2002
			BR 9916565 A	29-01-2002
			BR 9916567 A	11-12-2001
			CN 1338944 T	06-03-2002
			CN 1338945 T	06-03-2002
			CN 1342089 T	27-03-2002
			CN 1342090 T	27-03-2002
			CN 1342091 T	27-03-2002
			CN 1338946 T	06-03-2002
			CZ 20012340 A3	14-11-2001
			CZ 20012341 A3	12-12-2001
			CZ 20012342 A3	12-12-2001
			CZ 20012343 A3	12-12-2001
			CZ 20012344 A3	16-01-2002
			CZ 20012345 A3	12-12-2001
			EP 1140184 A1	10-10-2001
			EP 1140185 A1	10-10-2001
			EP 1140186 A1	10-10-2001
			EP 1140187 A1	10-10-2001
			EP 1140188 A1	10-10-2001
			EP 1140189 A1	10-10-2001
			EP 1140190 A1	10-10-2001
			EP 1140191 A1	10-10-2001
			NO 20013157 A	22-08-2001
			NO 20013158 A	22-08-2001
			NO 20013159 A	22-08-2001
			NO 20013160 A	21-08-2001
			NO 20013161 A	17-08-2001
NO 20013162 A	21-08-2001			
PL 348503 A1	20-05-2002			
PL 348508 A1	20-05-2002			
WO 0038721 A1	06-07-2000			
WO 0038722 A1	06-07-2000			
WO 0038723 A1	06-07-2000			
WO 0038724 A1	06-07-2000			
WO 0038725 A1	06-07-2000			
WO 0038726 A1	06-07-2000			
WO 0038727 A1	06-07-2000			
WO 0038723	A	06-07-2000	AU 2157400 A	31-07-2000
			AU 2157500 A	31-07-2000
			AU 2157600 A	31-07-2000
			AU 2157700 A	31-07-2000
			AU 2157800 A	31-07-2000
			AU 2157900 A	31-07-2000
			AU 2348000 A	31-07-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No	
Information on patent family members		PCT/US 02/11495	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038723	A	AU 2348100	A 31-07-2000
		AU 3103800	A 31-07-2000
		BR 9916484	A 22-01-2002
		BR 9916485	A 15-01-2002
		BR 9916486	A 05-02-2002
		BR 9916564	A 29-01-2002
		BR 9916565	A 29-01-2002
		BR 9916567	A 11-12-2001
		CN 1338944	T 06-03-2002
		CN 1338945	T 06-03-2002
		CN 1342089	T 27-03-2002
		CN 1342090	T 27-03-2002
		CN 1342091	T 27-03-2002
		CN 1338946	T 06-03-2002
		CZ 20012340	A3 14-11-2001
		CZ 20012341	A3 12-12-2001
		CZ 20012342	A3 12-12-2001
		CZ 20012343	A3 12-12-2001
		CZ 20012344	A3 16-01-2002
		CZ 20012345	A3 12-12-2001
		EP 1140184	A1 10-10-2001
		EP 1140185	A1 10-10-2001
		EP 1140186	A1 10-10-2001
		EP 1140187	A1 10-10-2001
		EP 1140188	A1 10-10-2001
		EP 1140189	A1 10-10-2001
		EP 1140190	A1 10-10-2001
		EP 1140191	A1 10-10-2001
		NO 20013157	A 22-08-2001
		NO 20013158	A 22-08-2001
		NO 20013159	A 22-08-2001
		NO 20013160	A 21-08-2001
		NO 20013161	A 17-08-2001
		NO 20013162	A 21-08-2001
		PL 348503	A1 20-05-2002
		PL 348508	A1 20-05-2002
		WO 0038721	A1 06-07-2000
		WO 0038722	A1 06-07-2000
		WO 0038723	A1 06-07-2000
		WO 0038724	A1 06-07-2000
		WO 0038725	A1 06-07-2000
		WO 0038726	A1 06-07-2000
		WO 0038727	A1 06-07-2000
		WO 9934787	A 15-07-1999
AU 740233	B2 01-11-2001		
AU 1950599	A 26-07-1999		
BR 9907234	A 10-10-2000		
CA 2318417	A1 15-07-1999		
CN 1288381	T 21-03-2001		
EP 1043981	A2 18-10-2000		
HU 0100890	A2 28-08-2001		
JP 2002500183	T 08-01-2002		
NO 20003510	A 07-09-2000		
PL 343898	A1 10-09-2001		
WO 9934787	A2 15-07-1999		
WO 9857652	A 23-12-1998	US 6423754	B1 23-07-2002

Form PCT/ISA/Part 1 (patent family annex) (July 1999)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 Information on patent family members

 Internat application No  
 PCT/US 02/11495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9857652	A	AU 735260	B2 05-07-2001
		AU 7967598	A 04-01-1999
		CN 1263468	T 16-08-2000
		EP 0996454	A1 03-05-2000
		JP 2002516613	T 04-06-2002
		NZ 501719	A 26-10-2001
		WO 9857652	A1 23-12-1998
		ZA 9805280	A 11-01-1999
WO 9639449	A 12-12-1996	US 5618530	A 08-04-1997
		AU 706788	B2 24-06-1999
		AU 6154396	A 24-12-1996
		CA 2218531	A1 12-12-1996
		EP 0830390	A1 25-03-1998
		JP 11507093	T 22-06-1999
		NZ 310707	A 29-09-1999
		WO 9639449	A1 12-12-1996
		US 5969090	A 19-10-1999
		US 5900475	A 04-05-1999
		US 5929184	A 27-07-1999
		US 6129910	A 10-10-2000
		WO 9534588	A 21-12-1995
AT 205508	T 15-09-2001		
AU 694777	B2 30-07-1998		
AU 2556095	A 05-01-1996		
CA 2192592	A1 21-12-1995		
DE 69522687	D1 18-10-2001		
DE 69522687	T2 20-06-2002		
DK 764177	T3 14-01-2002		
EP 0764177	A1 26-03-1997		
ES 2164152	T3 16-02-2002		
JP 10501264	T 03-02-1998		
NZ 285979	A 26-08-1998		
PT 764177	T 28-03-2002		
RU 2146266	C1 10-03-2000		
WO 9534588	A1 21-12-1995		
US 6060517	A 09-05-2000		
US 5703188	A 30-12-1997		
US 5840766	A 24-11-1998		
US 5929184	A 27-07-1999		
WO 9534585	A 21-12-1995		
		AU 698752	B2 05-11-1998
		AU 2699095	A 05-01-1996
		CA 2191478	A1 21-12-1995
		CN 1150435	A 21-05-1997
		DE 69511861	D1 07-10-1999
		DE 69511861	T2 10-02-2000
		DK 764174	T3 27-03-2000
		EP 0764174	A1 26-03-1997
		EP 0909768	A2 21-04-1999
		ES 2135743	T3 01-11-1999
		GR 3031702	T3 29-02-2000
		JP 10501842	T 17-02-1998
		KR 271693	B1 15-11-2000
		NZ 288076	A 26-08-1998
		RU 2160742	C2 20-12-2000

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No
Information on patent family members				PCT/US 02/11495
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9534585	A	US 2002095002 A1	18-07-2002	
		WO 9534585 A1	21-12-1995	
		US 5917007 A	29-06-1999	
		US 5969090 A	19-10-1999	
		US 6060517 A	09-05-2000	
		US 5981693 A	09-11-1999	
		US 6066678 A	23-05-2000	
		US 5679717 A	21-10-1997	
		US 5693675 A	02-12-1997	
		US 5618530 A	08-04-1997	
		US 5607669 A	04-03-1997	
		US 5703188 A	30-12-1997	
		US 6225355 B1	01-05-2001	
		US 5900475 A	04-05-1999	
		US 5919832 A	06-07-1999	
		US 2001044519 A1	22-11-2001	
		US 5840766 A	24-11-1998	
US 5929184 A	27-07-1999			
US 6129910 A	10-10-2000			
WO 9210522	A	25-06-1992		
		AT 153037 T	15-05-1997	
		AU 640845 B2	02-09-1993	
		AU 9046691 A	08-07-1992	
		CA 2056862 A1	08-06-1992	
		CZ 9202449 A3	17-02-1993	
		DE 69126126 D1	19-06-1997	
		DE 69126126 T2	28-08-1997	
		EP 0513300 A1	19-11-1992	
		FI 923476 A	31-07-1992	
		WO 9210522 A1	25-06-1992	
		HU 64370 A2	28-12-1993	
		IE 914179 A1	17-06-1992	
		IL 100253 A	27-11-1995	
		NO 923091 A	01-10-1992	
		NZ 240844 A	23-12-1993	
		PL 295641 A1	09-08-1993	
PT 99715 A , B	30-10-1992			
US 5462730 A	31-10-1995			
US 5589166 A	31-12-1996			
ZA 9109574 A	08-03-1993			
US 6129910	A	10-10-2000		
		US 5900475 A	04-05-1999	
		US 5618530 A	08-04-1997	
		US 5703188 A	30-12-1997	
		US 5919832 A	06-07-1999	
		US 5607669 A	04-03-1997	
		US 5693675 A	02-12-1997	
		US 5679717 A	21-10-1997	
		US 5969090 A	19-10-1999	
		US 5929184 A	27-07-1999	
		AU 706788 B2	24-06-1999	
		AU 6154396 A	24-12-1996	
		CA 2218531 A1	12-12-1996	
		EP 0830390 A1	25-03-1998	
		JP 11507093 T	22-06-1999	
NZ 310707 A	29-09-1999			
WO 9639449 A1	12-12-1996			
AT 184027 T	15-09-1999			

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2002)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
 information on patent family members

 International application No  
 PCT/US 02/11495

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6129910	A	AU 698752 B2	05-11-1998
		AU 2699095 A	05-01-1996
		CA 2191478 A1	21-12-1995
		CN 1150435 A	21-05-1997
		DE 69511861 D1	07-10-1999
		DE 69511861 T2	10-02-2000
		DK 764174 T3	27-03-2000
		EP 0764174 A1	26-03-1997
		EP 0909768 A2	21-04-1999
		ES 2135743 T3	01-11-1999
		GR 3031702 T3	29-02-2000
		JP 10501842 T	17-02-1998
		KR 271693 B1	15-11-2000
		NZ 288076 A	26-08-1998
		RU 2160742 C2	20-12-2000
		US 2002095002 A1	18-07-2002
		WO 9534585 A1	21-12-1995
		US 5917007 A	29-06-1999
		US 6060517 A	09-05-2000
		US 5981693 A	09-11-1999
		US 6066678 A	23-05-2000
		US 6225355 B1	01-05-2001
		US 2001044519 A1	22-11-2001
		US 5840766 A	24-11-1998
		AU 7047994 A	20-12-1994
		EP 0706399 A1	17-04-1996
		JP 9500368 T	14-01-1997
		WO 9427620 A1	08-12-1994
		US 5624963 A	29-04-1997
US 6066678	A 23-05-2000	US 5981693 A	09-11-1999
		US 5917007 A	29-06-1999
		US 5679717 A	21-10-1997
		US 2002095002 A1	18-07-2002
		US 6225355 B1	01-05-2001
		US 2001044519 A1	22-11-2001
		US 5929184 A	27-07-1999
		US 6129910 A	10-10-2000
		AT 184027 T	15-09-1999
		AU 698752 B2	05-11-1998
		AU 2699095 A	05-01-1996
		CA 2191478 A1	21-12-1995
		CN 1150435 A	21-05-1997
		DE 69511861 D1	07-10-1999
		DE 69511861 T2	10-02-2000
		DK 764174 T3	27-03-2000
		EP 0764174 A1	26-03-1997
		EP 0909768 A2	21-04-1999
		ES 2135743 T3	01-11-1999
		GR 3031702 T3	29-02-2000
		JP 10501842 T	17-02-1998
		KR 271693 B1	15-11-2000
		NZ 288076 A	26-08-1998
		RU 2160742 C2	20-12-2000
		WO 9534585 A1	21-12-1995
		US 5969090 A	19-10-1999
		US 6060517 A	09-05-2000
		US 5693675 A	02-12-1997

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International	Application No
Information on patent family members				PCT/US 02/11495	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 6066678	A	US 5618530	A	06-04-1997	
		US 5607669	A	04-03-1997	
		US 5703188	A	30-12-1997	
		US 5900475	A	04-05-1999	
		US 5919832	A	06-07-1999	
		US 5840766	A	24-11-1998	
WO 9621454	A	18-07-1996	WO 9621454	A1	18-07-1996
WO 9427621	A	08-12-1994	US 5487888	A	30-01-1996
			AU 6948994	A	20-12-1994
			EP 0699072	A1	06-03-1996
			JP 9501144	T	04-02-1997
			WO 9427621	A1	08-12-1994
			US 5702696	A	30-12-1997
WO 9922744	A	14-05-1999	US 5985938	A	16-11-1999
			AU 1364799	A	24-05-1999
			EP 1044008	A1	18-10-2000
			JP 2001521902	T	13-11-2001
			WO 9922744	A1	14-05-1999
			US 6177478	B1	23-01-2001
			US 6281252	B1	28-08-2001
			US 2001051660	A1	13-12-2001
			ZA 9809671	A	28-04-1999
			WO 9915186	A	01-04-1999
AU 729205	B2	25-01-2001			
AU 9383798	A	12-04-1999			
CA 2303447	A1	01-04-1999			
CN 1270524	T	18-10-2000			
EP 1014999	A1	05-07-2000			
JP 2001517632	T	09-10-2001			
NZ 503384	A	01-03-2002			
WO 9915186	A1	01-04-1999			
US 6290947	B1	18-09-2001			
ZA 9808278	A	23-03-1999			

Form PCT/ISA210 (patent family annex) (July 1999)

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/616	A 6 1 K 31/616	
A 6 1 K 31/714	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 39/00	A 6 1 P 39/00	

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

Fターム(参考) 4C084 AA19 AA23 MA02 MA56 ZC21 ZC37  
 4C086 AA01 BA09 BA18 BC18 DA17 DA39 FA03 GA13 MA01 MA02  
 MA03 MA04 MA56 NA14 ZC21 ZC37  
 4C206 AA01 BA04 KA01 MA02 MA04 MA29 MA76 NA05 NA14 ZC21  
 ZC37