



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0050346
(43) 공개일자 2018년05월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/295 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/1611 (2013.01)
A61K 31/295 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7009195
(22) 출원일자(국제) 2016년09월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년03월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/050120
(87) 국제공개번호 WO 2017/040937
국제공개일자 2017년03월09일
(30) 우선권주장
62/214,908 2015년09월04일 미국(US)

(71) 출원인
락웰 메디컬, 인코포레이티드
미국, 미시간 48393, 워싱턴, 워싱턴 로드 30142
에스.
(72) 발명자
치오이니, 로버트
미국 미시간 48393 워싱턴 에스. 워싱턴 로드 30142
굽타, 아제이
미국 네바다 89128 라스베가스 씨스케이프 드라이브 2505
(74) 대리인
김순웅

전체 청구항 수 : 총 29 항

(54) 발명의 명칭 가용성 고체 피로인산제2철(Soluble Ferric Pyrophosphate) 제제, 키트 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

가용성 피로인산제2철을 포함하는 고체 미립자 제제 및 투석 용액에 첨가되는 가용성 피로인산제2철의 상기 고체 미립자 제제를 포함하는 사쇄가 제공된다. 고체 미립자 제제, 및 투석 농축 제제 및 고체 미립자 제제를 포함하는 키트를 포함하는 가용성 피로인산제2철을 투여하는 개선된 방법 또한 개시되었다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/1617 (2013.01)

A61P 7/08 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

입자 크기가 $5\mu\text{M}$ 미만, 선택적으로 $4\mu\text{M}$ 미만인 가용성 피로인산제2철을 포함하고, 상기 가용성 피로인산제2철은 1분 이내에 수용액에 용해되는 것인 가용성 피로인산제2철의 고체 미립자 제제.

청구항 2

제 2 항에 있어서, 수용액에서의 상기 가용성 피로인산제2철의 용해도가 1g/mL 를 초과하는 것인 고체 미립자 제제.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 가용성 피로인산제2철은 45도 미만, 선택적으로 42도 미만의 안식각을 갖는 것인 고체 미립자 제제.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 24 개월 이상 상온 수용액 중에서 안정한 것인 고체 미립자 제제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성 피로인산제2철은 철을 7 내지 11 중량%, 시트레이트를 14 중량% 이상, 피로포스페이트를 10 중량% 이상의 양으로 포함하는 고체 미립자 제제.

청구항 6

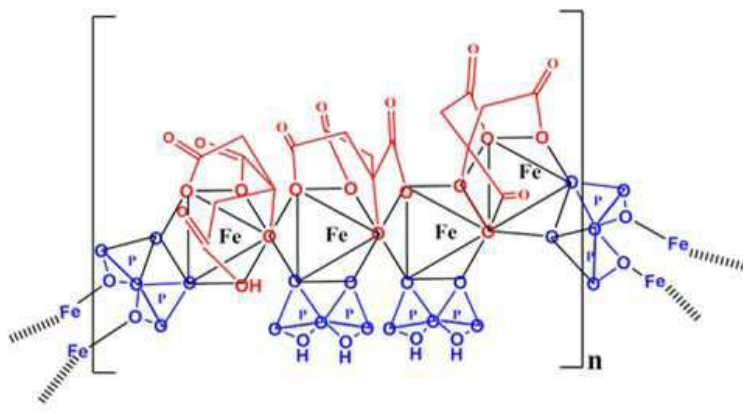
제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 미립자 제제는 7.5 내지 9.0 중량%의 철, 15 내지 22 중량%의 시트레이트, 15 내지 22 중량%의 피로포스페이트, 2 중량% 미만인 시트레이트, 18-25 중량%의 나트륨, 20-35 중량%의 설페이트를 포함하는 것인 고체 미립자 제제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 미립자 제제는 9 내지 14 중량%의 철, 30 내지 60 중량%의 시트레이트, 5 내지 20 중량%의 피로포스페이트, 1 내지 15 중량%의 나트륨을 포함하며, 필수적으로 설페이트를 포함하지 않는 것인 고체 미립자 제제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 하기의 구조식 (I)을 갖는 화합물을 포함하는 것인 고체 미립자 제제.



(I)

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 따른 고체 미립자 제제를 포함하는 사쇄.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 혈액 투석을 받는 환자에게 투여되는 투석액 중의 철의 최종농도가 110 $\mu\text{g/L}$ 또는 2 μM 이 되는 가용성 피로인산제2철의 투여량을 포함하는 것인 사쇄.

청구항 11

- a) 가용성 피로인산제2철의 고체 미립자 제제를 혈액 투석 용액과 혼합하여 투석액을 생성시키는 단계; 및
 - b) 이를 필요로 하는 환자에게 상기 투석액을 투여하는 단계
- 를 포함하는 가용성 피로인산제2철을 투여하는 개선된 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 투석액은 산 용액인 방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 산성 용액은 물, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 염화마그네슘, 텍스트로스, 및 시트르산 또는 아세트산 또는 시트레이트염 또는 아세테이트염을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에 있어서, 상기 산 용액에서의 고체 미립자 제제의 용해도가 1 g/mL를 초과하는 것인 방법.

청구항 15

제 11 항에 있어서, 상기 투석액이 염기 용액인 방법.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 염기 용액이 중탄산나트륨 또는 중탄산나트륨과 염화나트륨의 배합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서, 상기 염기 용액에서의 고체 미립자 제제의 용해도가 1 g/mL를 초과하는 것인 방법.

청구항 18

제 11 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투석액 중의 최종 철 농도가 약 100 $\mu\text{g/L}$ 내지 약 150 $\mu\text{g/L}$ 이 되도록 가용성 피로인산제2철을 혼합하는 것인 방법.

청구항 19

제 11 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성 피로인산제2철이 시트레이트 및 피로포스테이트와 킬레이션된 철을 포함하는 것인 방법.

청구항 20

제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성 피로인산제2철은 철을 7 내지 11 중량%, 시트레이트를 14 중량% 이상, 피로포스테이트를 10 중량% 이상 포함하는 것인 방법.

청구항 21

제 11 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 미립자 제제는 철은 7.5 내지 9.0 중량%, 시트레이

트는 15 내지 22 중량%, 피로포스페이트는 15 내지 22 중량%, 포스페이트는 2 중량% 미만, 나트륨은 18 내지 25 중량%, 설페이트는 20 내지 35 중량%를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

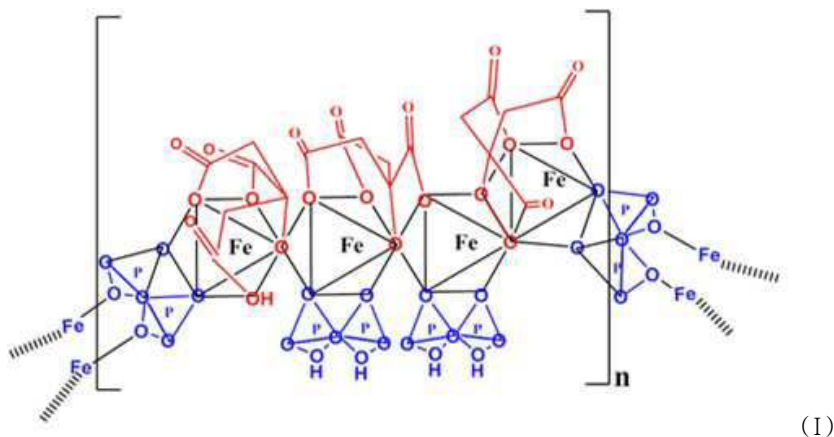
제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 미립자 제제는 철을 9 내지 14 중량%, 시트레이트는 30 내지 60 중량%, 피로포스페이트는 5 내지 20 중량%, 나트륨은 1 내지 15 중량% 포함하며, 필수적으로 설페이트를 포함하지 않는 것인 방법.

청구항 23

제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 가용성 피로인산제2철은 1차 배위 껍질(primary coordination shell)에서 Fe-O 거리가 2.00 옹스트롬, Fe-C 거리가 2.98 옹스트롬, 및 2차 배위 껍질(primary coordination shell)에서 Fe-P 거리가 3.20 옹스트롬 중 적어도 하나를 가지는 시트레이트 및 피로포스페이트와 킬레이션된 철을 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제 11 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고체 미립자 제제는 하기의 구조식 (I)을 갖는 화합물을 포함하는 것인 방법.



청구항 25

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 따른 가용성 피로인산제2철의 고체 미립자 제제 또는 사체, 및 고체 또는 액체 형태의 투석 농축 제제를 포함하는 키트.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 투석 농축 제제는 고체 형태인 키트.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 상기 투석 농축 제제는 액체 형태인 키트.

청구항 28

제 25 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투석 농축 제제는 산인 키트.

청구항 29

제 25 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투석 농축 제제는 염기인 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2015 년 9월 4일에 출원된 미국 가출원 제 62/214,908호의 미국 특허법 제 119조(e)에 따른 이익을 주장하며, 그 개시 내용은 본원에 참고문헌으로서 병합된다.

[0003] 본 발명은 투석 용액과 혼합되어 투석액을 형성하고 환자에게 투여될 수 있는 가용성 피로인산제2철(Soluble Ferric Pyrophosphate)을 포함하는 고체 미립자 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 철분 결핍은 전 세계에서 가장 일반적인 영양소 결핍증이다. 철은 몇 가지 중요한 생리적 기능을 담당하며, (1) 폐에서 조직으로의 산소 전달체; (2) 세포 내 전자전달자; 및 (3) 신경 전달, 스테로이드 호르몬의 합성, 담즙 염 합성 및 간에서의 해독 과정에서 필수 효소 반응의 보조 인자를 포함한다. 심한 철분 결핍, 즉 철분 결핍성 빈혈은 인체를 특히 쇠약하게 만든다. 철분 결핍증의 결과로 증가된 산모 및 태아 사망 가능성, 증가된 조산 및 저체중 태아의 위험성, 학습 장애 및 지연된 정신 운동 발달, 감소된 작업 능력, 면역 장애 (감염 위험성 높음), 체온 유지 불능 및 중독 관련 위험이 있다.

[0005] 철분 결핍성 빈혈은 일반적으로 신장 질환, 염증성 장 질환, 암, HIV 및 당뇨병과 같은 만성 질환을 갖는 환자 에게 영향을 미친다. 예를 들어, 만성 신부전증에 대한 정기적인 투석 치료를 받는 환자는 매우 자주 빈혈을 앓는다. 투석은 만성 신부전 환자와 같이, 신장이 제 기능을 발휘할 수 없을 때 환자의 혈액에서 노폐물을 제거하 는 과정이다. 혈액 투석은 반투막의 한쪽을 따라 혈액을 통과시키고 반투막의 다른 쪽을 따라 특별히 제조된 투 석 용액 (즉, 투석액)을 통과시킴으로써 혈액에서 노폐물을 제거하는 투석의 한 종류다. 혈액으로부터 제거된 노폐물은 투석 용액(dialysis solution)에서 환자의 혈액으로 투과성 막을 통해 확산에 의해 제거된다. 혈액투 석여과법 (hemodiafiltration)은 혈액으로부터 노폐물을 제거하는 또 다른 방법이며, 여기서 노폐물은 대류에 의해 제거되고 투석액(dialysate)은 대체 유체로서 환자에게 주입된다.

[0006] 상기 투석액은 다양한 전해질이 들어있는 수용액이다. 상기 투석액은 일반적으로 정상 혈장과 거의 동일한 농도 로 용해된 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 아세트이트 이온, 텍스트로스 및 다른 성분을 포함한다. 신장에서 정상적으로 제거되는 요소, 크레아티닌, 요산, 포스페이트 및 기타 대사 산물은 혈액과 투석액에서 화합물의 농 도가 동등할 때까지 환자의 혈액에서 투석액으로 확산된다. 사용되는 투석액의 부피는 혈액량보다 훨씬 많다. 부피의 큰 불균형과 투석액의 새로운 투석액 보충은 대사 산물과 과량의 전해질이 혈액에서 거의 완전히 제거되 는 것을 보장한다.

[0007] 상기 투석액은 일반적으로 나트륨 이온, 칼륨 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 염화 이온, 아세트이트 이온, 시트레이트 및 텍스트로스를 함유하는 투석 농축 제제; 중탄산염 용액; 및 물로부터 제조된다. 상기 투석 농축 액, 중탄산염 용액 및 물은 일반적으로 투석기에서 또는 그와 유사한 것에서 혼합된다.

[0008] 경구 투여된 철분 보충제로 철분 결핍을 치료하는 것이 매우 어렵다는 것은 잘 알려져 있다. 일반적으로, 원하는 치료 효과를 얻기 위해서는 비교적 많은 복용량이 필요하다. 철분 보충제의 경구 투여는 일반적으로 오심, 구토, 변비 및 위장 자극을 포함하여 바람직하지 않은 부작용이 수반되는 것으로 알려져 있다. 철분의 경구 투 여와 관련된 문제점을 극복하기 위해서, 비경구 투여에 적합한 철분 함유 제제를 개발하기 위한 상당한 노력이 있었다. 비경구로 투여되는 제제는 일반적으로 용액의 pH가 4 내지 8인 특정 제제 성분의 수용액이다. 비경구 투여는 정맥 내 주사, 근육 내 주사 또는 투석에 의한 투여를 포함한다.

[0009] 비경구 투여를 위한 철 함유 조성물의 제제화는 특히 어렵다. 철 화합물의 물에 대한 용해도는 용액의 pH와 다 른 배합 성분의 존재에 따라 크게 좌우된다. 일반적으로, 철염(iron salt)은 산성 용액에 용해된다. 반대로, 염 기성 용액에서, 철 이온은 EDTA와 같은 킬레이트제가 존재하지 않는 한, 제제로부터 불용성 산화물 및 침전물을 형성할 것이다.

[0010] 가용성 피로인산제2철 (SFP)은 약 1000 Da의 분자량을 갖는 복합 철염이며, 수용액에 상당히 가용성이어서 수용 액, 예컨대 투석액을 통해 주입할 수 있다. SFP의 투여는 혈액 투석 의존 CKD (HDD-CKD) 환자를 포함한 환자의 절대적 및 기능적 철분 결핍을 모두 극복하고 이들 환자를 치료하는 데 요구되는 적혈구 생성 촉진제의 양을 현 저하게 감소시킬 수 있다.

[0011] 본원에 참고자료로 병합되는 미국 특허 제6,689,275호; 제6,779,468호; 및 제7,857,977호;는 혈액 투석을 위한 액체 중탄산염 용액에 SFP를 첨가하는 것을 개시한다. 그러나, 식품 등급 SFP(FCC-SFP)와 같은 통상적인 SFP 조

성물은 수용액에서 불완전하게 용해될 수 있고 약학적 적용에는 적합하지 않다.

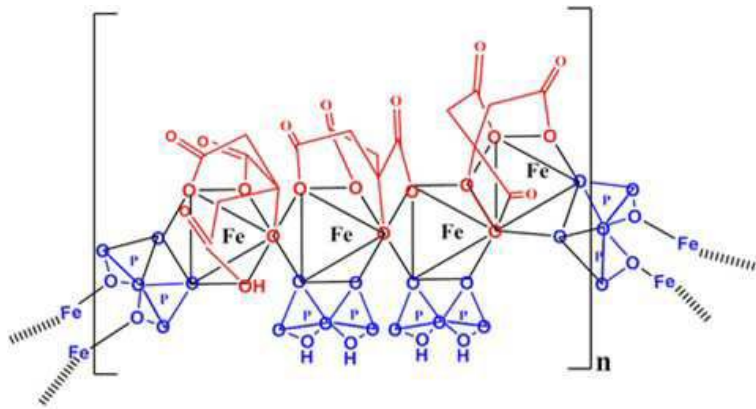
발명의 내용

발명의 요약

본 발명은 가용성 피로인산제2철(SFP)의 고체 미립자 제제에 관한 것이다. 일면에서, 상기 SFP의 고체 미립자 제제는 분말 제제이다. 다른 일면에서, 상기 SFP의 고체 미립자 제제는 과립 제제이다. 일면에서, 상기 투석 농축 제제는 산이다. 다른 일면에서, 상기 투석 농축 제제는 염기이다. 본 발명은 고체 또는 액체 형태의 투석 농축 제제와 SFP의 고체 미립자 제제를 포함하는 키트를 더 제공한다.

본 발명은 약 5 미크론보다 작은 입자 크기를 갖는 SFP를 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 제공하며, 상기 SFP는 수용액, 예를 들어 투석 용액 또는 정맥 내 용액 또는 정맥 내 유체에 1분 이내에 용해한다. 일면에서, 수용액에서의 상기 SFP의 용해도는 1g/ml보다 크다. 일면에서, 상기 SFP는 45도 미만, 선택적으로 42도 미만의 안식각을 가진다. 다른 일면에서, 상기 고체 미립자 제제는 적어도 24개월 동안 상온 수용액에서 안정하다.

일면에서, 상기 SFP의 고체 미립자 제제는 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 SFP를 포함한다. 다른 일면에서, 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 상기 SFP는 구조식 (I)을 갖는 피로인산제2철 시트레이트(FPC, Ferric pyrophosphate citrate)이다:



(I).

일면에서, 상기 고체 미립자 제제는 철 7 내지 11 중량%, 시트레이트 14 중량% 이상 및 피로포스페이트 10 중량% 이상의 양으로 포함하는 SFP를 포함한다.

본 발명은 본원에 기술된 SFP의 고체 미립자 제제를 포함하는 사체 (예를 들어, 팩킷)을 제공한다. 일면에서, 상기 사체는 예를 들어 혈액 투석(hemodialysis) 또는 혈액투석여과(hemodiafiltration) 과정 중에, 투석액을 형성하기 위해 투석 용액에 첨가되고 환자에게 투여될 투석액 내에 약 110 mcg/L (약 2 μ M)의 최종 철 농도가 되도록 하는 1회 투여량 또는 다중 투여량의 SFP를 포함한다. 다른 일면에서, 상기 사체는 약 1 mg/l 내지 1 mg/ml의 최종 철 농도를 갖는 정맥 내 유체를 형성하도록 정맥 내 용액에 첨가될 SFP의 1회 투여량 또는 다중 투여량을 포함하고, 정맥 내 주사 또는 주입을 통해 환자에게 투여된다. 일면에서, 상기 사체는 영양 보충을 위해 제공되는 음식 또는 음료와 혼합될 수 있는 SFP의 1회 투여량 또는 다중 투여량을 포함한다.

본 발명은 추가로 (a) SFP의 고체 미립자 제제를 투석 용액과 혼합하여 투석액을 생성시키는 단계; 및 (b) 이를 필요로 하는 환자에게 상기 투석액을 투여하는 단계를 포함하는 개선된 SFP 투여 방법을 제공한다. 일면에서, 상기 투석액은 산 용액이다. 일면에서, 상기 산 용액은 시트레이트 또는 락테이트를 포함한다. 일면에서, 상기 투석 용액은 염기 용액이다. 다른 일면에서, 상기 염기 용액은 중탄산염을 포함한다. 또 다른 일면에서, 상기 염기 용액 중의 고체 미립자 제제의 용해도는 1g/mL를 초과한다. 일면에서, 상기 SFP의 고체 미립자 제제와 상기 투석 용액의 혼합은 상기 투석액에서 약 100mcg/L 내지 약 150mcg/L의 철 농도를 가져온다.

일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 SFP를 포함하는 고체 미립자 제제를 투여하는 것을 포함한다. 일면에서, SFP를 투여하는 개선된 방법은 철 7 내지 11 중량%, 시트레이트 14 중량% 및 피로포스페이트 10 중량% 초과하여 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 투여하는 것을 포함한다. 다른 일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은 시트레이트 및 피로포스페이트가 킬레이션된 철을 포함하는 구조식 (I)을 갖는 FPC의 고체 미립자 제제를 투여하는 것을 포함한다.

[0021] 기술한 요약은 발명의 모든 면을 한정하는 것이 아니며, 본 발명의 다른 특징 및 장점은 도면을 포함하는 다음의 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 본 발명은 통합된 문서로서 연관되어 있으며, 비록 본 발명의 같은 문장, 단락 또는 개시 부분에 특징들의 조합이 함께 발견되지 않더라도, 본원에 설명된 특징들의 모든 조합이 고려 될 수 있음이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명이 포함하는, 추가적인 면으로서, 구체적으로 상기 특정하게 언급된 변형보다 임의의 방식으로 범위가 더 좁은 본 발명의 모든 실시 태양을 포함한다. 단수로 기재되거나 청구된 개시의 양상과 관련하여, 문맥상 특별히 한정된 의미를 요구하지 않는 이상, 이들 용어는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 한 세트 내에 하나 또는 그 이상으로 기술된 요소들과 관련하여, 그 세트 내의 모든 조합이 고려 될 수 있음이 이해되어야 한다. 개시된 양상이 특징을 "포함하는" 으로 기술되는 경우, 실시 예 또한 그 특징으로 "이루어지는" 또는 "필수적으로 이루어지는" 역시 고려된다. 개시된 추가 특징 및 변형은 본 개시의 전체로부터 당업자에게 명백할 것이며, 그러한 모든 특징은 본 발명의 태양들로서 의도된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 본 발명은 가용성 피로인산제2철(SFP)의 고체 미립자 제제, 및 SFP의 고체 미립자 제제와 투석 농축 제제를 포함하는 키트를 제공한다. 본 발명은 또한 본원에 기술된 SFP의 고체 미립자 제제를 투석 용액과 혼합하여 투석액을 형성하고, 필요로 하는 환자에게 투석액을 투여하는 것을 포함하는, SFP를 투여하는 개선된 방법을 제공한다. 본원에 기재된 상기 SFP의 고체 미립자 제제 및 이를 사용하는 방법은 종래의 것보다 우수하다.

[0023] 본 발명에 따른 상기 고체 미립자 제제는 수용액에서 신속하고 완전하게 용해되고, 이로 인해 투석 농축 제제, 예를 들어, 액체 중탄산염 농축액 또는 투석액 제제에 직접 첨가될 수 있다. 따라서 상기 고체 미립자 제제는 SFP의 액체 농축 제제와 비교하여, 많은 이점을 제공한다. 고체 미립자 제제는 무균일 필요는 없지만, 미생물의 성장이 고체 미립자 제제에서는 가능하지 않으나 액체 제제에서는 가능하기 때문에 액체 농축 제제는 무균 상태로 유지되어야 한다. 현재 개시 내용의 고체 미립자 제제는 사체(sachet)로 포장될 수 있고 고체 미립자 제제의 유동성 특징은 사체를 열고 상기 고체 미립자 제제가 투석 농축물 내로 완전히 흐르게 하여, 사체 내에 남은 SFP가 매우 소량이거나 잔류량 없이 첨가를 용이하게 한다. 상기 고체 미립자 제제는 또한 액체 제제와 비교하여 포장의 파괴 및 중량을 최소화하여 제조 현장, 운송 과정, 유통 현장 및 최종 사용 장소 (예를 들어, 투석 센터)에서 요구되는 저장 공간을 최소화한다.

[0024] 본원에서 사용될 때, 다음의 정의는 당업자가 본 개시를 이해하는 것을 돕는데 유용할 수 있다. 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 현재 개시 내용에서 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 의미를 가져야 한다.

투석 전구체 및 용액

[0026] 용어 "투석"은 여과될 용액, 예를 들어 혈액을 세정 용액(투석액)으로부터 분리시키는 반투막 (투석기)을 통한 용질과 물의 이동을 지칭한다. 투석은 투석막을 통해 환자의 혈액에서 대사 부산물, 독소 및 과량의 유체를 제거하는 임상적 치료이다. 투석은 합성 막이 투석막을 구성하는 혈액 투석 및 환자의 복막이 투석막을 구성하는 복막 투석을 포함한다.

[0027] 용어 "투석 용액"(dialysate solution) 및 "투석액"(dialysate)은 투석 또는 투석 여과 과정에서 환자의 혈액으로부터 투석막의 반대쪽에 있는 용액을 지칭한다. 혈액 투석은 일반적으로 산("A") 및 염기("B") 농축물을 포함하는 2개의 건조 분말 농축물로부터 준비되며, 이들은 사용 전에 처리된 물 또는 2개의 수성 농축물로부터 재구성된다. 유기산 및 전해질 및 중탄산염을 제외한 삼투압제를 함유하는 A 농축물을, 처리된 물과 중탄산염을 함유하는 B 농축물과 투석기에서 혼합하여 최종 혈액 투석물을 만든다. 현재, 혈액 투석기는 특정 비율의 탈이온수에 염을 혼합하여 최종 투석 용액을 제조하기 위해 자동 비율 시스템을 사용한다. 투석액 농축물은 사용 준비가 되어있는 액체 용액, 또는 대형 저장소의 정제수에 첨가되는 미리 혼합된 분말 둘 중 하나를 항상 제조업체에서 제공받는다. 농축물을 투석기의 챔버로 펌핑하고, 여기서 정제수와 혼합하여 최종 투석 용액을 만든다.

[0028] 본 발명의 방법은 혈액 투석(hemodialysis)과 같이 투석(dialysis)을 받거나, 혈액 투석 여과(hemodiafiltration)와 같은 투석 여과(diafiltration)를 받는 환자들을 치료하는데 사용될 수 있다. 혈액 투석은 농도 구배를 통해 반투막을 가로질러 혈액에서 특정 용질을 제거하기 위해 혈액 투석기를 사용한다. 인공 신장이라고도 하는 혈액투석기(hemodialyzer)는 혈액 투석을 수행하는 장치로, 혈액은 혈액으로부터 특정 용질의 확산을 확보하기 위해 상기 조성물의 용액으로부터 반투막에 의해 분리된다. 혈액투석기는 예를 들어, 혈액 투석 여과 과정에서 단백질이 없는 혈액의 여과로부터 유체 압력 차이에 의한 한외여과(ultrafiltration)에 사용될 수 있다. 혈액 투석은 급성 혈액 투석 및 유지 혈액 투석을 포함한다.

- [0029] 유지 혈액 투석은 말기 신부전증의 치료를 위한 장기 혈액 투석 요법을 의미한다. 유지 혈액 투석 환자는 1년에 약 2 내지 3 그램의 철분이 손실되는 것으로 추정되는데, 총 출혈이 매일 약 6ml(연간 2리터)인 것에 해당한다. (Eschbach 외. *Ann. Intern Med* 1977, 87(6): 710-3).
- [0030] 일반적으로, 혈액 투석을 위한 최종 투석 용액의 이온 조성은 다음과 같다: Na^+ 132 mmol/L 내지 145 mmol/L, K^+ 0 mmol/L 내지 4.0 mmol/L, Cl^- 99 mmol/L 내지 112 mmol/L, Ca^{++} 2.0mEq/L 내지 3.5 mEq/L, Mg^{+2} 0.25 mmol/L 내지 0.75 mmol/L, 텍스트로스 100 mg/dL 내지 200 mg/dL 및 아세테이트 4.0 mEq/L 내지 9.0 mEq/L 또는 시트레이트 2.0 내지 5.0 mEq/L. "중탄산 투석"에서 투석액은 27 mmol/L 내지 41 mmol/L의 중탄산염을 함유한다. 반면에, "아세테이트 투석"에서 투석액은 중탄산염이 없으며 아세테이트 31 mmol/L 내지 45 mmol/L를 함유한다. 일면에서, 본 발명의 SFP를 포함하는 고체 미립자 제제는 아세테이트 또는 시트레이트 및 중탄산염 기반 투석 용액과 양립할 수 있다. 다른 일면에서, 본 발명의 SFP를 포함하는 고체 미립자 제제는 중탄산염계 투석 용액과만 양립 가능하다.
- [0031] **고체 미립자 제제**
- [0032] 용어 "미립자 제제"는 고체 분리 입자의 집단을 포함하는 제제를 지칭하며, 선택적으로는 크기가 혼합이며, 분말 제제와 과립 제제를 포함한다. 용어 "분말 제제"는 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$ 의 (즉, 직경) 크기 범위인 1차 입자를 포함하는 고체 입자의 건조 혼합물을 지칭하는데, 예를 들어, 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $4\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$, 약 $2\mu\text{m}$ 내지 약 $6\mu\text{m}$, 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $10\mu\text{m}$, 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $4\mu\text{m}$, 또는 약 $1\mu\text{m}$, 약 $2\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$, 약 $4\mu\text{m}$ 약 $5\mu\text{m}$, 약 $6\mu\text{m}$, 약 $7\mu\text{m}$, 약 $8\mu\text{m}$, 약 $9\mu\text{m}$ 또는 약 $10\mu\text{m}$ 이다. 일면에서, 분말 제제는 1차 입자, 1차 입자의 응집체 (예를 들면, 느슨한 및/또는 튼튼한 응집체), 또는 이들의 조합을 포함한다. 입자 크기는 당 업계에 공지된 방법, 예를 들어 U.S. Pharmacopeia 29 (USP29), Chapter 786에 설명된 분석 체질을 사용하여 결정할 수 있다.
- [0033] 용어 "과립 제제"는 약 $10\mu\text{m}$ 내지 약 $50\mu\text{m}$, 크기 범위를 갖는 입자를 포함하는 고체 입자의 건조 혼합물을 지칭하는데, 예를 들어 약 $12\mu\text{m}$ 내지 약 $40\mu\text{m}$, 약 $15\mu\text{m}$ 내지 약 $45\mu\text{m}$, 약 $10\mu\text{m}$ 내지 약 $40\mu\text{m}$, 약 $12\mu\text{m}$ 내지 약 $50\mu\text{m}$, 약 $20\mu\text{m}$ 내지 약 $40\mu\text{m}$, 또는 약 $10\mu\text{m}$, 약 $20\mu\text{m}$, 약 $30\mu\text{m}$, 약 $40\mu\text{m}$ 또는 약 $50\mu\text{m}$ 이다. 응집체는 습식 과립화 또는 건식 과립화 공정을 사용하여 형성될 수 있다.
- [0034] 용어 "유동성" 및 "분말 유동"은 상호 교환적으로 사용되며 특정 조건하에서 장치에 대한 고체 미립자 제제의 이동을 지칭한다. 분말 흐름은 분말의 압력, 환경 조건 (예: 온도, 습도) 및 시험 장비의 영향을 받을 수 있다. 고유동 또는 더 신속한 분말 유동은 더 자유롭게 흐르는 제제를 나타낸다.
- [0035] "킬레이트"라는 용어는 예를 들어 시트레이트 음이온과 피로포스페이트 음이온 모두와 정전기적 결합에 의해 결합되어 있고 둘러싸여 있는 제3가 철 양이온처럼, 정전기적 결합에 의해 결합되어 있고 금속 양이온을 둘러싸고 있는 금속 양이온 및 음이온을 지칭한다.
- [0036] 용어 "사체(sachet)"는 고체 미립자 제제를 함유하는 패키지, 예를 들어, 백, 파우치 또는 패킷을 지칭한다. 사체는 종이, 플라스틱, 호일 및 이들의 조합을 포함하는 다수의 재료 중 임의의 재료로부터 제조될 수 있다.
- [0037] **SFP 조성물**
- [0038] SFP는 불확실한 조성의 철 제제이다. 확실한 구조식은 알려져 있지 않다. 용어 "SFP"는 가용성이 부여된 피로인산제2철 및 다른 염의 혼합물을 포함하는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, SFP는 피로인산제2철과 소듐 시트레이트의 혼합물이며, SFP는 4가지 염 (제3가 철 양이온(ferric)과 피로포스페이트 및 제3가 철 양이온과 소듐시트레이트)의 혼합물이거나 또는 SFP는 "소듐시트레이트에 의해 가용성이 부여된 피로인산제2철"이다.
- [0039] 당 업계에는, SFP의 한 유형이 "종래의 SFP"로 알려져 있다. 종래의 SFP는 표 1에서 설명한 특성을 갖는 것으로 알려져 있다.

표 1

종래의 SFP의 특성

파라미터	관찰 결과
화학명	1,2,3-프로판트리카르복실산, 2-히드록시-, 철나트륨염(3+) (1:1:1), 이인산철(3+)의 혼합물
CAS 등록 번호	1332-96-3

외관	고체(제조사에 따라사 접시, 분말 또는 진주일 수 있다.)
색상	연두색에서 초록색
철 함량	10.5% 내지 12.5%
물에 대한 용해도	1 g/mL 초과
5% 용액의 pH	5-7

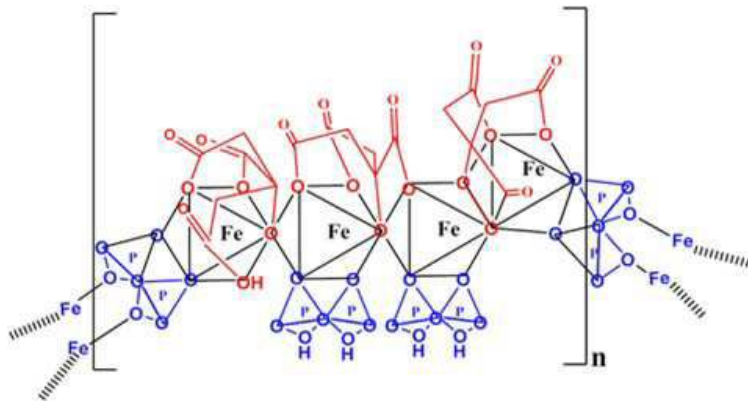
[0041] 종래의 SFP는 상업적으로 입수할 수 있다. 종래의 SFP의 예는 식품 등급 SFP (FCC-SFP)이다. FCC-SFP 시료의 분석은 전통적인 조제가 철, 피로포스페이트 음이온, 시트레이트 음이온, 포스페이트 음이온, 설페이트 음이온 및 나트륨을 함유함을 보여주었다 (표 2).

표 2

[0042] 식품 등급 SFP (FCC-SFP)의 조성

	건조 기준 중량% 조성					
시료 번호	A	B	C	D	E	F
철	11.8	11.4	11.9	11.1	12.0	12.0
피로포스페이트	10.1	8.3	4.7	9.1	9.2	10.1
시트레이트	34.3	35.9	44.2	37.6	35.8	36.5
포스페이트	16.8	17.1	12.9	15.8	17.4	16.3
나트륨	16.0	16.1	16.6	16.2	16.4	16.2
설페이트	12.6	16.4	15.9	19.5	14.6	4.2

[0043] SFP의 또 다른 예는 상기 조성물이 미국 특허 제7,816,404호 및 제8,178,709호에서 설명된 킬레이트 조성물인 것이다. SFP는 시트레이트 및 피로포스페이트가 킬레이션된 철을 포함하는 혼합-리간드 철 화합물을 포함하는 피로인산제2철 시트레이트 (FPC) 일 수 있고, 선택적으로 FPC는 다음 화학식: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (상대 분자량 1313 달톤), 예를 들어, 구조 (I)을 갖는다:



(I).

[0044] 본 발명에 따른 예시적인 SFP는 표 3에 설명된 특성을 갖는 것으로 알려졌다.

[0045] 본 발명에 따른 예시적인 SFP는 표 3에 설명된 특성을 갖는 것으로 알려졌다.

표 3

[0046] 본 발명에 따른 SCP의 특성

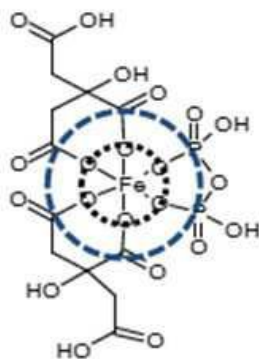
파라미터	관찰 결과
화학명	피로인산제2철 시트레이트
분자식	$\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$
분자량	약 1000 Da
철(III)-리간드 결합	공유 결합 및 수용액에서 안정
외관	노란색에서 초록색 분말
혈액 투석기의 투석막 통과	투석 가능한, B12와 유사한 다이알리산스 (dialysance)는 혼합 리간드 철 화합물 형태로 투석기 막을 통과함

약리 작용	아포트랜스페린 및 모노페리트랜스페린에 직접적으로 결합
철 농도	7.5-9.0 중량%
물에서의 용해도	1 g/mL 초과

[0047] 본 발명은 약 $5\mu\text{m}$ 미만의 1차 입자 크기를 갖는 SFP를 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 제공한다. 예를 들어, SFP는 약 $5\mu\text{m}$, 약 $4.5\mu\text{m}$, 약 $4\mu\text{m}$, 약 $3.5\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$, 약 $2.5\mu\text{m}$, 약 $2\mu\text{m}$, 약 $1.5\mu\text{m}$, 약 $1\mu\text{m}$ 또는 약 $0.5\mu\text{m}$ 의 입자 크기를 가질 수 있다. 본 발명에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 SFP를 먼저 형성시키는 것, 예를 들어 미국 특허 제7,816,404호 및 제8,178,709호에 설명된 것처럼 제조될 수 있다. 요약하면, 시트레이트 및 피로포스페이트 이온을 물에서 혼합하고, 제3가 철 양이온 이온을 첨가하고, 수용성 SFP를 예를 들어 건조시켜 분리한다. 상기 고체 미립자 제제의 바람직한 입자 크기는, 예를 들어 해머 밀, 스크린 밀, 핀 밀, 나선형 체트 밀, 루프 체트 밀 및 유동층 체트 밀을 포함하나 그에 한정되지는 않는 분쇄 기술 및 장치를 사용하여 달성될 수 있다. 일면에서, 상기 고체 미립자 제제는 약 $15\mu\text{m}$ 미만의 중간 입자 크기를 갖는데, 예를 들어 약 $15\mu\text{m}$, 약 $14\mu\text{m}$, 약 $13\mu\text{m}$, 약 $12\mu\text{m}$, 약 $11\mu\text{m}$ 또는 약 $10\mu\text{m}$ 이다. 다른 일면에서, 상기 고체 미립자 제제는 과립 제제인데 입자의 90%가 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $50\mu\text{m}$ 사이의 입자 크기를 가지며, 예를 들어 약 $5\mu\text{m}$ 내지 약 $50\mu\text{m}$, 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $40\mu\text{m}$, 약 $10\mu\text{m}$ 내지 약 $30\mu\text{m}$, 또는 약 $1\mu\text{m}$ 내지 약 $25\mu\text{m}$ 사이의 입자 크기를 가진다. 과립 제제 내의 입자는 더 큰 입자를 형성하기 위한 적절한 분쇄 기술을 사용하여 얻어질 수 있는데, 혹은 분말의 응집체를 형성하거나, 분말 입자를 응집시키거나 압축시킨다. 상기 SFP는 수용액에서 신속하고 완전한 용해를 나타내는데, 투석액과 같이, 1분 내에 수용액 속에 용해된다. 본 발명에 따른 SFP는 FCC-SFP와 구별되는 결정 구조를 가지며 증가된 수용액 용해도, 증가된 유동성, 더 빠른 철 전달 역학을 포함하는 개선된 특성을 갖는다.

[0048] 일면에서, 본 개시내용에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 본원에 기재된 임의의 SFP 조성물을 포함하는 피로인산제2철 시트레이트 (FPC)이다. 예를 들어, 본 발명의 고체 미립자 제제는 시트레이트 및 피로포스페이트가 킬레이션된 철을 포함하는 혼합-리간드 철 화합물을 포함하고, 선택적으로 FPC는 다음 화학식: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (상대 분자량 1313 달톤) 예를 들어, 구조 (I)을 갖는다.

[0049] 일면에서, 본 개시 내용에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 X선 흡수 미세 구조 분광법 (EXAFS)에 의해 결정되고 하기 구조 (II)에 나타내어지는, 1차 배위 껍질 (primary coordination shell)에서 가장 인접한 (2.00\AA) O 및 2차 배위 껍질에서 다음으로 인접한 P (3.20\AA) 및 C (2.98\AA)와 결합한 Fe^{+3} 을 포함한다(점선은 1차 및 2차 배위 껍질을 나타낸다).



[0050] (II).

[0051] 일면에서, 본 발명에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 하나의 피로포스페이트 분자 및 2개의 시트레이트 분자와 공유 결합된 제3가 철 양 이온을 포함하며, SFP-철 킬레이트에서의 철의 배위 환경은 고체상 구조와 동일하며 적어도 몇 개월 동안 안정한 상태를 유지하고, 수용액에서 더 큰 열역학적 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 일면에서, IR 분광법을 사용하여 측정했을 때, 시트레이트의 카보닐 스트레칭 피크는 소듐 시트레이트에서 1592cm^{-1} 에서 1610cm^{-1} 로 이동되고, 피로포스페이트의 P=O 및 P-O 스트레칭 밴드는 유사하게 강하게 이동된다.

[0052] 일면에서, 본 발명에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 7 내지 11 중량%의 철, 14 중량% 이상의 시트레이트, 및 10 중량% 이상의 피로포스페이트를 포함한다. 예를 들어, 일면에서, SFP의 고체 미립자 제제는 7.5 내지 9.0 중

량%의 양의 철, 15 내지 22 중량%의 시트레이트, 15 내지 22 중량%의 피로포스페이트, 2 중량% 미만의 포스페이트, 18 내지 25 중량%의 나트륨 및 20 내지 35 중량%의 셀레이트를 포함한다. 다른 일면에서, 본 발명에 따른 SFP의 고체 미립자 제제는 철 9 내지 14 중량%, 시트레이트 30 내지 60 중량% 및 피로포스페이트 5 내지 20 중량% 포함한다.

[0053] 일면에서, 본 발명에 따른 SFP는 FCC-SFP와 비교하여 현저히 높은 수용액에서의 용해도를 나타내고, 1g/mL 초과 의 수용액 용해도를 갖는다.

[0054] 일면에서, 본 발명의 고체 미립자 제제는 예를 들어 그램 당 초로 측정되어 높은 유동성을 갖는 SFP를 포함한다. 일면에서, 상기 SFP는 FCC-SFP와 비교하여 유동성이 개선되어, 예를 들면 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40% 이상 개선된다. 분말 유동을 특성화하는 방법은 당 업계에 공지되어있다 (예를 들어, USP29, Chapter 1174 및 European Pharmacopoeia 8판, 2.9.36 장, 본 명세서에 참고자료로 제시됨). 일반적으로 사용되는 방법으로는 안식각, 압축률 (Carr) 지수, Hausner 비율 및/또는 오리피스를 통한 유속 측정을 포함한다. 분말 유동을 분석하는 추가적인 방법은 응집성 또는 쇄도, 유전체(dielectric) 이미징, 원자 힘 현미경, 침투 탐침 및 전단 셀의 측정을 포함한다 (Shah 등, AAPS PharmSciTech, 2008,9(1):250-258 참조).

[0055] 안식각은 입자 간 이동에 대한 저항 (입자 간 마찰)과 관련되며, 원뿔형 분말 더미에 의해 가해진 수평 베이스에 대한 일정한 3차원 각도이다. 전형적인 분석에서, 원뿔형 분말 더미는 고체 미립자 제제를 깔때기를 통해 진동 없이 고정된 베이스 상에 통과시킴으로써 제조된다. 깔때기의 높이는 말뚝의 위쪽에 떨어지는 입자의 효과를 최소화하기 위해 더미의 위에서 약 2cm에서 4cm로 유지된다. 원추의 높이와 반경을 측정하고 안식각을 계산하여 안식각을 결정할 수 있다: $\text{안식각} = \tan^{-1}(\text{높이}/\text{반경})$.

[0056] 일면에서, 본 발명에 따른 상기 고체 미립자 제제 내의 SFP는 약 45도 미만, 선택적으로 약 42도 미만의 안식각을 갖는다. 예를 들어, 상기 SFP는 약 41° 에서 45° 사이의 안식각을 가질 수 있다. 일면에서, 상기 SFP는 약 41도의 안식각을 갖는다.

[0057] 일면에서, 본 발명에 따른 상기 고체 미립자 제제 내의 SFP는 FCC-SFP와 비교하여 아포트랜스페린 (apotransferrin)에 대한 상당히 더 빠른 철 전달 역학을 나타낸다. 빠른 결합 역학 (Fast binding kinetics) 은 Fe^{3+} 가 생리학적 방법으로 헤모글로빈 합성을 위해 골수로 혈액을 수송하도록 트랜스페린(transferrin)에 의해 격리되도록 허용하면서, 불안정한 비(非)-트랜스페린 결합 철분의 방출을 최소화한다.

[0058] 본 발명에 따른 고체 미립자 제제 내의 SFP는 하나 또는 그 이상의 제약상 허용되는 부형제를 선택적으로 포함할 수 있다. 부형제의 예는 사카라이드(모노-, 디-, 올리고-, 폴리- 등), 알콜, 확장제(Bulking agent), 담체, 붕괴제, 희석제, 결합제, 방부제, 염, 유동성을 향상시키는 첨가제 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다. 부형제는 임의의 통상적인 기술을 사용하여 상기 고체 미립자 제제 내의 SFP와 결합 될 수 있고, 선택적으로 블렌더 또는 믹서가 사용되는데, 예를 들어 V-블렌더, 빈(bin) 블렌더, 정적/동적 연속 블렌더, 유성식 블렌더, 고강도 혼합기, 드럼 믹서 또는 텀블 믹서가 있다.

[0059] 일면에서, 본 발명은 SFP의 고체 미립자 제제 및 투석 농축 제제를 포함하는 키트를 제공한다. 일면에서, 상기 투석 농축액 제제는 고체 형태이다. 예를 들어, 고체 형태의 투석 농축 제제는 100% 중탄산나트륨 또는 73.7% 중탄산나트륨 및 26.3% 염화나트륨을 포함할 수 있다. 다른 일면에서, 상기 투석 농축액 제제는 액체 형태이다. 예를 들어, 액체 형태의 투석 농축 제제는 60 내지 70 w/v% 물, 19 내지 21 w/v% 염화나트륨, 최대 0.5 w/v% 염화칼륨, 최대 0.6 w/v% 염화칼슘, 0.2 내지 0.3 w/v% 염화 마그네슘, 최대 7 w/v% 텍스트로스 및 10.3 내지 10.9 w/v% 소듐아세테이트를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 액체 형태의 투석 농축 제제는 물에서 중탄산나트륨 8% 또는 중탄산나트륨 6.6 %, 및 물에서 염화나트륨 2.3 %를 포함할 수 있다. 상기 투석 농축 제제는 산 또는 염기 일 수 있다. 예를 들어, 고체 또는 액체 형태의 산 투석 농축 제제는 75 내지 80 w/v% 물, 17 내지 26 w/v% 염화나트륨, 최대 1.3 w/v% 염화칼슘, 최대 1.0 w/v% 염화칼슘, 0.1 내지 0.6 w/v% 염화마그네슘, 최대 10 w/v% 텍스트로스 및 0.6 내지 0.7 % 시트르산을 포함할 수 있다. 다른 예에서, 고체 또는 액체 형태의 산 투석 농축 제제는 75 내지 80 w/v% 물, 17-26 w/v% 염화나트륨, 최대 1.3 w/v% 염화칼슘, 최대 1.0 w/v% 염화칼슘, 0.2 내지 0.6 w/v% 염화마그네슘, 최대 10 w/v% 텍스트로스 및 0.6 내지 0.7 w/v% 아세트산을 포함한다. 투석액은 혼합 시스템을 사용하는, 예를 들어 본원에 참고자료로 제시된 미국 특허 제6,395,180호에 설명된 것처럼 투석 농축 제제로부터 제조될 수 있다. 일면에서, 상기 키트 내의 SFP의 고체 미립자 제제는 분말 제제이다. 다른 일면에서, 상기 키트 내의 SFP의 고체 미립자 제제는 과립 제제이다. 일면에서, 상기 키트는 SFP의 고

체 미립자 제제를 상기 투석 농축 제제와 혼합하고, 선택적으로 물로 혼합물을 희석하여 환자에게 투여될 투석 용액을 형성하기 위한 서면 설명서를 포함한다.

[0060] 본 발명의 SFP의 고체 미립자 제제는 다양한 유형의 패키지로 저장될 수 있다. 예를 들어, 고체 미립자 제제는 파쇄된 캡슐, 관통되거나 벗겨지는 블리스터 팩 또는 개방된 사체에 저장될 수 있는데, 예를 들어 투석 농축 제제처럼 그 안에 함유된 고체 미립자 제제가 수용액에 첨가될 수 있도록 허용한다. 선택적으로, 상기 고체 미립자 제제는 예를 들어 정제 또는 웨이퍼와 같이 단일 덩어리로 형성되는데, 수용액에 직접 첨가될 수 있거나, 또는 상기 고체 미립자 제제는 수용액에 용해 가능한 용해성 패키지 내에 저장된다.

[0061] 일면에서, 본 발명은 패킷과 같은 사체(sachet)를 제공하는데, 본원에서 설명된 고체 미립자 제제를 포함하고, 선택적으로는 키트 안에 있다. 일면에서, 상기 사체는, 예를 들어 혈액 투석 또는 혈액 투석 여과 진행 중에, 투석액을 형성하기 위해 투석 용액에 첨가되는 1회 투약량 또는 다중 투약량을 포함하며, 선택적으로 환자에게 투여되는 투석액에서 약 110 mcg/L (약 2 μM)의 최종 철 농도를 가져온다. 다른 일면에서, 상기 사체는 정맥 내 용액에 첨가될 1회 용량 또는 다수 용량의 SFP를 포함하며 SFP의 최종 철 농도가 리터당 1mg/L 내지 1mg/mL 인 정맥 내 유체를 만들기 위해 첨가되는데, 정맥 주사 또는 주입을 통해 환자에게 투여된다. 다른 일면에서, 상기 사체는 영양 보충을 제공하기 위해 음식 또는 음료와 혼합될 수 있는 SFP의 용량을 포함한다. 표 4는 본 발명에 따른 사체에 존재하는 SFP로부터 유래된 철의 양 및 사체의 내용물과 혼합하기 위한 중탄산 투석 농축 제제와 상응하는 부피를 나타낸다.

표 4

사체 구성성분

SFP 유래 철 (mg)	중탄산염 농도 (궤런)
10.88	1
27.2	2.5
54.4	5
272.0	25
544.0	50
1088.0	100
	중탄산염 농도 (리터)
2.878	1
14.39	5
28.78	10
71.95	25
143.9	50
287.8	100
575.6	200
1439.0	500

[0063] 본 발명은 (a) SFP의 고체 미립자 제제를 투석 용액과 혼합하여 투석액을 형성하고 (b) 필요로 하는 대상에게 투석 용액을 투여하는 단계를 포함하는 개선된 SFP 투여 방법을 제공한다. 일면에서, 투석 용액은 산 용액이다. 일면에서, 상기 산 용액은 시트레이트를 포함한다. 추가적인 일면에서, 상기 산 용액 중의 고체 미립자 제제의 용해도는 1 g/mL 초과이다. 다른 일면에서, 상기 투석 용액은 염기 용액이다. 일면에서, 상기 염기 용액은 중탄산염을 포함한다. 추가적인 일면에서, 상기 염기 용액 중의 고체 미립자 제제의 용해도는 1 g/mL 초과이다. 일면에서, 상기 SFP의 고체 미립자 제제와 투석 용액의 혼합은 투석액에서 철 농도가 약 100 μg/L 내지 약 150 μg/L, 예를 들어 약 110 μg/L 또는 약 2 μM이 되게 한다.

[0064] 일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은, 예를 들어 피로포스페이트 및 시트레이트에 공유 결합된 철 (III)처럼, 시트레이트 및 피로포스페이트가 킬레이션된 철을 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 투여하는 것을 포함한다. 본 발명에 참고로 인용된 미국 특허 제7,816,404호 및 제8,178,709호는 GMP 표준 및 본 발명에 따라 SFP-시트레이트 킬레이트 조성물을 제조하는 방법을 개시한다. 일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은 철 7 내지 11 중량%, 시트레이트 14 중량% 이상, 피로포스페이트 10 중량% 이상을 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 포함하는데, 예를 들어 7.5 내지 9.0 중량% 이상의 철, 15 내지 22 중량%의 시트레이트 및 15 내지 22 중량%의 양의 피로포스페이트를 포함하고, 선택적으로 2% 미만의 포스페이트, 18-25 중량%의 나트륨, 20-35

중량%의 셀페이트를 더 포함한다. 다른 일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은 철 9 내지 14 중량%, 시트레이트 30 내지 60 중량%, 피로포스페이트 5 내지 20 중량%를 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 포함하는데, 선택적으로 1 내지 15 중량%의 나트륨을 더 포함하며 필수적으로 셀페이트를 포함하지 않는다.

[0065]

다른 일면에서, 상기 SFP를 투여하는 개선된 방법은 예를 들어 다음의 구조식을 갖는 FPC: $\text{Fe}_4(\text{C}_6\text{H}_4\text{O}_7)_3(\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7)_2(\text{P}_2\text{O}_7)$ (상대 분자량 1313, 예를 들어, 구조 (I))처럼, 시트레이트 및 피로포스페이트와 킬레이션된 철을 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 포함한다. 일면에서, 임의의 선행 방법에 대한 SFP의 투여량은 투석액을 통해 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 철 투여량, 또는 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 90 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 105 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 118 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 115 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 120 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 125 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 130 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량, 또는 140 $\mu\text{g/L}$ 투석액 내지 150 $\mu\text{g/L}$ 투석액 범위의 투여량으로 투여할 수 있다.

[0066]

예시적인 일면에서, 상기 SFP의 투여량은 혈액 투석액 리터당 110 μg 또는 2 μmol 의 SFP-철의 투여량으로 투여된다. 또한, 본 발명은 SFP 철의 투여량이 투석액을 통해 투석액 약 105 $\mu\text{g/L}$, 투석액 약 106 $\mu\text{g/L}$, 투석액 약 107 $\mu\text{g/L}$, 투석액 약 108 $\mu\text{g/L}$, 약 109 $\mu\text{g/L}$ 투석액, 약 110 $\mu\text{g/L}$ 투석액, 약 111 $\mu\text{g/L}$ 투석액 또는 약 112 $\mu\text{g/L}$ 투석액을 1회에 투여하는 방법을 제공한다.

[0067]

일면에서, 상기 SFP는 혈액 투석액으로부터 혈액 구획으로 투석기 막을 지나가고, 예를 들어 N-로브는 피로포스페이트와 함께, C-로브는 카보네이트와 함께하는 것처럼, SFP-유래 철(III)은 아포트랜스페린과 격렬하게 결합한다. 다양한 측면에서, 상기 SFP는 혈청 이온 수준을 높이고, SPF-철과 아포트랜스페린 및 모노페릭 트랜스페린(monoferric transferrin)의 직접 결합에 의해 혈장의 불포화 철 결합능 (UIBC)을 감소시키며, 및/또는 망상적혈구 헤모글로빈과 전혈 헤모글로빈을 유지시켜, SFP에서 유도된 철분은 헤모글로빈 생성 및 적혈구 생성을 위해 적혈구에 전달됨을 입증한다. 본 명세서에 따라 SFP가 투여될 때, SFP로부터 혈장 아포트랜스페린 상의 철 결합 부위로의 직접적인 철 전달은 흡수 후 식용 철의 생리학적 취급을 모방하는데, 이는 현재 정맥 내 투여가 승인되어 있는 철-탄수화물 복합체의 작용 방식과는 구별되는 독특한 작용 방식이며, 전형적으로 순환 과정에서 제거되어 저장되고 아포트랜스페린과의 결합을 위해 혈액 순환에서 철이 방출되기 전에 대식세포에 의해 처리되는 나노 입자이다.

[0068]

일면에서, 임의의 선행 방법에 대한 SFP의 투여량은 2.4 내지 48 mg/1일 범위의 투여량으로 0.1 내지 2 mg/1시간의 속도로 주입을 통해 투여된다. 다른 일면에서, SFP의 투여량은 2.4 내지 48 mg/1일 범위의 농도에서 0.1 내지 2 mg/1시간의 속도로 정맥 내 주사를 통해 투여된다. 또한, 본 발명은 SFP의 투여량을 2.4 내지 48 mg/1일 범위의 투여량으로 0.1 내지 2 mg/1시간의 속도로 순환계로 투여하는 임의의 선행 방법을 제공한다. 이들 방법들 중 어떤 것은, 대상에게 투여되는 상기 투여량은 특정 투여 경로를 사용하는 SFP의 생체 이용률(bioavailability)에 기초한다.

[0069]

주입, 정맥 내 주사 또는 혈액 순환으로의 전달에 의한 SFP-철을 투여하기 위한 추가적인 예시적인 투여량 범위는 1 일당 5 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 48 mg 범위의

투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 40 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 40 내지 48 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 40 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 30 내지 40 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 20 내지 30 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.01 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 10 내지 20 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 10 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 10 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 10 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 5 내지 10 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 5 mg 범위의 투여량을 시간당 0.1 내지 2 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 5 mg 범위의 투여량을 시간당 0.5 내지 1 mg의 비율로, 또는 1 일당 2.4 내지 5 mg 범위의 투여량을 시간당 1 내지 2 mg의 비율을 포함한다.

[0070]

본 발명의 방법은 도움이 필요한 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 필요로 하는 대상을 치료하기 위한 의약의 제조를 위해 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 SFP의 상기 고체 미립자 제제를 사용하고, 필요로 하는 대상을 치료하는 사용법으로서 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 SFP의 상기 고체 미립자 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 적합한 대상은 철 보충으로부터 이익을 얻을 수 있는 대상으로, 빈혈 및/또는 투석 또는 투석 여과를 받는 대상을 포함하는 철분 부족을 앓고 있는 대상을 포함한다. 빈혈은 적혈구의 수 및/또는 적혈구에서 발견되는 Hgb의 양이 정상보다 낮고 급성 또는 만성일 수 있는 상태이다. 본 발명의 제제, 키트 및 방법을 사용하여 치료할 수 있는 빈혈의 예는 철 결핍성 빈

혈, 신장 빈혈, 만성 질환/염증 빈혈, 암 관련 빈혈, 화학 요법 관련 빈혈, ESA 생산 장애로 인한 빈혈, 담색 지방성 빈혈 및 소구 세포 빈혈을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 빈혈은 저산소증, 만성 피로, 집중력 결핍, 창백한 피부, 저혈압, 현기증 및 심부전을 포함한 심각한 증상을 유발할 수 있다.

[0071] 본 발명의 선행하는 방법, 용도 또는 조성물 중 어떤 것으로서, 상기 대상은 만성 신장 질환 (CKD), 선택적으로 II, III, IV 또는 V 단계를 겪고 있을 수 있다.

[0072] 또한, 본 발명은 혈액 투석 또는 혈액 투석 여과를 받는 대상에 있어 임의의 선행 방법, 용도 또는 조성물을 제공한다. 일면에서, 상기 대상은 철 제한 적혈구 생성인 혈액 투석 (예를 들어, HDD-CKD를 갖는)에 관한 CKD 환자이다. 일면에서, 상기 방법은 동시적 CKD 및 혈액 투석 관련 철 손실을 대체하여 부적절한 철 저장 능력을 보이는 피검자에게 철 균형을 유지하게 하기 위해 소량의 SFP를 투여하는 것을 포함한다.

[0073] 본 발명은 또한 상기 대상이 염증성 빈혈을 앓고 있는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다

[0074] 본 발명은 또한 상기 대상이 감염, 선택적으로 만성 감염증을 앓고 있는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다

[0075] 또한, 본 발명은 상기 대상이 암, 심부전, 자가 면역 질환, 겸상 적혈구 질환, 지중해 혈증, 출혈, 수혈 반응, 당뇨병, 비타민 B12결핍, 콜라겐 혈관 질환, Shwachman 증후군, 혈소판 감소 자반병, 체강 질병, 갑상선 기능 저하증 또는 에디슨 병과 같은 내분비 결핍 상태, 크론 병과 같은자가 면역 질환, 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스성 관절염 또는 연소성 류마티스 성 관절염, 호산구성 근막염과 같은 궤양성 대장염 면역 장애, 저면역 글로블린 혈증, 또는 흉선종 / 흉선 암, 이식편 vs 숙주 질환, 전립선 비대증, 비뇨 생식 증후군 (Down 's, Dubowitz, Seckel), 펠티증후군, 용혈성 요독 증후군, 골수이형성 증후군, 야간 발작성 헤모글로빈뇨증, 골수 섬유증, 범혈구 감소증, 순수 적혈구 증식증, ,Schoenlein-Henoch 자반병, 말라리아, 단백질 기아, 월경 불규칙, 간경변, 저혈압 상태, 유행성 심부전증, HIV / AIDS와 같은 만성 감염, 결핵, 골수염, B형 간염, C형 간염, 엡스타인 바 바이러스 또는 파코 바이러스, T 세포 백혈병 바이러스, 세균 과증식 증후군, 곰팡이 또는 기생충 감염, 및/또는 유전적 구상 세포증과 같은 적혈구 막 질환, 유전성 타원 세포증, 유전적 열성변형, 유전성 구내 세포 증식, 적혈구 효소 결함, 과민성 증, 면역 용혈 또는 발작성 야행성 헤모글로빈뇨증을 앓고 있는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다.

[0076] 추가적으로, 상기 대상이 결핍된 철 저장 또는 기능성 철 결핍에 따른 명백한 철 결핍에 기인하는 빈혈을 앓고 있는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다.

[0077] 본 발명은 투석용액을 통한 투석 또는 투석 여과 과정에서 SFP가 투여되는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다. 추가적으로 SFP가 경구 또는 비경구(정맥 주사 또는 주입)로 영양 혼합제가 투여되는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다

[0078] 본 발명은 또한 SFP가 i) 혈청 철, 트랜스페린 포화도, 망상 적혈구 헤모글로빈, 혈청 페리틴, 망상 적혈구 수 및 전혈 헤모글로빈으로 구성된 군에서 선택된 철 상태의 마커를 적어도 하나 이상 증가시키고, ii) 목표 헤모글로빈 수준 또는 전혈, 포장된 적혈구 또는 혈액 대체물의 수혈 필요성을 달성하거나 유지하기 위한 ESA 투여의 필요성을 감소시키거나 제거하는 치료 유효량으로 투여되는 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다. 또한, 상기 방법 중 어느 하나의 방법은 비-빈혈성 철 결핍증을 앓고 있고 치료 유효량의 SFP 투여가 피로를 감소시키며, 신체 및 인지 능력을 증가시키거나 피험자의 운동 내성을 개선시킨다.

[0079] 또한, 본 발명은 SFP가 철 결핍증과 관련된 하지 불안 증후군의 임상 양상을 감소시키거나 없앨 치료적 유효량으로 투여되는 것인 선행 방법, 용도 또는 조성물 중 어느 하나를 제공한다

[0080] 인간 신체에서 실시되는 방법에 대한 특허를 금지하는 관할 구역에서, 인간 피험자에 대한 조성물의 "투여"의 의미는 인간 피험자가 임의의 기술에 의해 자가 투여할 제어 물질을 처방하는 것으로 제한 되어야 한다. (예 : 구강, 흡입, 국소 적용, 주사, 삽입 등). 특허 가능한 주제를 정의하는 법률 또는 규정과 일치하는 가장 합리적인 해석이 의도된다. 인체에서 실행되는 방법의 특허를 금지하지 않는 관할 지역에서, 조성물의 "투여"는 인체에서 실행되는 방법과 전술한 방법을 모두를 포함한다.

[0081] 본 발명은 하기의 실시 예를 참고로 하여 보다 용이하게 이해될 것이며, 이는 예시로서 제공되며 제한하려는 것은 아니다.

[0082] 실시 예

[0083] 하기 실시 예는 고체 미립자 제제를 사용하는 방법을 기술한다. 일반적으로, 본 발명의 고체 미립자 제제는 본원에 참고자료로 제시된 미국 특허 제7,816,404호 및 제8,178,709호에 설명된 방법에 의해 제조될 수 있다. 치료 목적을 위해, 고체 미립자 제제의 상기 활성 성분은 지시된 투여 경로에 적합한 하나 이상의 부형제와 통상적으로 배합될 수 있다.

[0084] 실시 예 1

[0085] SFP의 구조적 특성

[0086] 시트레이트 및 피로포스페이트 (구조 (I)을 갖는 FPC)로 킬레이션된 철을 포함하는 SFP의 고체 미립자 제제를 전술한 바와 같이 제조하였다. 화합물의 구조적 특성은 Fe K 엣지 X-선 흡수 근방 모서리 구조 (Fe K edge X-ray Absorption Near Edge Structure, XANES) 및 확장 X선 흡수 미세 구조 (Extended X-Ray Absorption Fine Structure, EXAFS) 분광법을 사용하여, 본 발명에 제시된 FCC-SFP의 고체 미립자 제제에서 Fe의 배위 환경의 차이를 확인하기 위해 수행되었다. Fe XANES 데이터의 선형 조합은 철이 제3가 철 양이온(Fe^{3+}) 상태에 있고 음식물 등급뿐만 아니라 상기 고체 미립자 제제에서도 황산염과 복합되지 않았음을 나타내었다. 산소 원자 6개가 결합되어 있다: 시트레이트에서 4개, 피로포스페이트에서 2개이다. EXAFS 분석은 첫 번째 배위 영역에서 산소 (2.02\AA)와의 철의 착화가 상기 식품 등급 SFP 및 상기 고체 미립자 제제 모두에서 유사함을 입증했다. 그러나, 본원의 FCC-SFP 및 SFP에서 Fe의 두 번째 배위 영역에서의 P (3.22\AA) 및 C (2.98\AA) 결합에 의한 Fe의 배위 환경에서 중대한 차이가 관찰되었다. IR 분광학은 시트레이트의 카보닐 스트레칭 피크가 본 발명의 SFP에서 시트르산 나트륨에서 1592 cm^{-1} 에서 1610 cm^{-1} 로 이동되었음을 보여주었다. 본 발명의 SFP의 X-선 분말 회절 분석은 1 내지 15° (2θ)의 범위에서 확산 산란을 나타내었으며, 이는 구조 결정에 적합한 단결정 성장에 적합하지 않은 물질의 비정질 성질을 나타내었다.

[0087] 실시 예 2

[0088] 유동성 특성

[0089] 안식각 측정의 각도는 USP <1174>에 기술된 바와 같은 기본 방법에 따라 실시 예 1에 기재된 바와 같이 제조된 SFP의 고체 미립자 제제를 사용하여 수행하였다. 그 결과는 3 회 반복 측정의 평균으로서 계산되었고 하기 표 5에 나타내었다.

표 5

[0090] 안식각 측정

측정	기본 지름 (cm)	높이 (cm)	안식각 ($^\circ$)
1	11.85	5.4	42.3
2	10.65	4.7	41.4
3	10.15	4.4	40.9
평균			41.5

[0091] 실시 예 3

[0092] 입자 크기 특성

[0093] 실시 예 1에 기술된 바와 같이 제조된 시트레이트 및 피로포스페이트로 킬레이션된 철을 포함하는 고체 미립자 제제의 입자 형태가 다양한 현미경 렌즈 아래의 미네랄 오일 안의 분말의 분산과 건조 분말 분산으로 광학 현미경을 통해 조사되었다. 재료의 육안으로 보이는 전체 외관은 연한 녹색 응집 분말이었다. 현미경적으로, 제제는 느슨한 응집체 및 1차 입자가 전형적으로 $> 5\text{ }\mu\text{m}$ 인 내구성 덩어리로 나타났다. 제제의 입자 크기 분포는 미네랄 오일을 분산 매질로 사용하는 액체 분산 모드에서 Cilas 1180LD 레이저 회절 입자 크기 측정기를 사용하여 내부 입자 크기 방법을 통해 측정되었다. 세 번의 반복 측정을 수집하였고 그 결과를 표 6에 나타내었다.

표 6

[0094]

분자 크기 분포

측정	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
1	3.57	12.73	41.08
2	3.63	12.66	40.18
3	3.68	12.58	39.23

[0095]

실시 예 4

[0096]

임상적 사용

[0097]

피로인산제2철 시트레이트 복합체의 SFP를 함유하는 Paper/7.5#LDPAW0.000285 ga Foil/13#EAA:LDPE (3.0 "x 2.5")를 포함하는 사체는, 실시 예 1에서 기술하였듯이, 272mg의 철에 상응하며 이를 제조하였다. 투석액을 준비하기 위해, 상기 사체를 열고 그 내용물을 25궤런의 중탄산염 농축액과 섞었다. 혼합물을 투석액에서 최종 철 농도가 2 μM (110 mcg/L)이 되도록 물로 희석하였다.

[0098]

상기 SFP는 Gupta 등, *Kidney Int.* 2015 Nov; 88(5):1187-94에 기술된 바와 같이 혈액 투석을 받는 환자에게 투여되었다. 2015년 11월; 88(5):1187-94, 2015년 7월 8 일 사전 온라인 출판물, 및 Fishbane et al., *Nephrol Dial Transplant* 2015 Dec; 30(12):2019-26, 2015년 7월 13일 사전 온라인 출판물, 본원에 참고자료로 제시되었음. 2 건의 무작위, 싱글 블라인드, 플라시보-대조 임상 시험에서 총 292명의 환자에게 SFP를 48주 동안 투여했다. TSAT>15 % (예: 15%~40%) 및 혈청 ferritin 농도> 200mcg/L(예: 200 mcg/L 내지 800 mcg/L)인 헤모글로빈 9.5 g/dL 내지 11.5 g/dL의 환자는 등록되었다. 빈혈 관리의 변화가 필요하거나 48주를 완료해야하는 경우 환자는 미리 지정된 헤모글로빈 또는 페리틴 기준이 충족될 때까지 무작위로 치료를 계속하도록 했다. 무작위 치료 기간의 평균 총 노출은 5개월이었다. 연구 1에서 환자의 평균 연령은 58 세 (범위 23 내지 89)였고; 32%는 여성, 55%는 백인, 32 %는 아프리카계 미국인, 13%는 다른 종이었다. 연구 2에서 환자의 평균 연령은 58 세 (범위 20 내지 89)였고; 41%는 여성, 54%는 백인, 40%는 아프리카계 미국인, 6%는 다른 종이었다.

[0099]

투석액 중의 최종 농도가 110 mcg/L인 상기 SFP를 혈액 투석 중 1 주일에 3 내지 4 회 투여하였다. 환자들은 기준선에서 적혈구 조혈 자극제 (ESA)의 안정적인 투여를 받고 있었고 무작위 배정 6주 전에 ESA 투여량을 변경하지 않았다. 연구의 1차 평가 변수는 초기부터 치료 종료까지의 헤모글로빈 평균 변화 (무작위 치료 기간의 마지막 1/6 (1/6)의 평균 헤모글로빈)였다. 표 7은 ITT 모집단의 치료 시작일에서 치료 종료일까지 각 치료 군에서 헤모글로빈 (Hgb)과 철 매개 변수의 평균 변화를 보여준다.

표 7

[0100]

헤모글로빈, 페리틴, 망상 적혈구 Hgb (CHr) 및 트랜스페린 포화도의 치료 시작부터 종료까지의 변화 (TSAT).

	연구 1		연구 2	
	SFP n=152	플라시보 n=153	SFP n=147	플라시보 n=147
기준 헤모글로빈 평균 \pm SD, g/dL	10.96 (0.592)	10.91 (0.632)	10.96 (0.605)	10.94 (0.622)
치료 시작부터 치료 끝까지의 헤모글로빈 변화 평균 \pm SD g/dL	-0.03 (1.147) †	-0.38 (1.240)	-0.08 (1.152) †	-0.44 (1.157)
기준 페리틴 평균 (SD), mcg/L	508.2 (193.55)	509.3 (209.06)	519.0 (201.56)	478.4 (200.59)
치료 시작부터 치료 끝까지의 페리틴 변화 평균 (SD), mcg/L	-70.8 (132.41)	-141 .2 (187.74)	-65.3 (162.45)	-120.9 (268.19)
기준 망상 적혈구 Hgb (CHr) 평균 (SD), pg	32.37 (1.967)	32.53 (1.965)	32.56 (2.210)	32.57 (1.932)
치료 시작부터 치료 끝까지의 CHr 변화 평균 (SD), pg	-0.22 (1.191)	-0.90 (1.407)	-0.55 (1.441)	-0.85 (1.474)
기준 TSAT 평균 (SD), %	28.2 (8.23)	27.1 (7.76)	28.0 (8.15)	28.2 (8.52)

치료 시작부터 치료 끝까지의 TSAT 변화 평균 (SD), %	-1.0 (9.07)	-2.9 (7.65)	-0.9 (7.54)	-3.6 (7.29)
---------------------------------------	----------------	----------------	----------------	----------------

[0101] † 일차 유효성 평가를 위해 $p < 0.05$

[0102] 혈청 철의 약물 동역학은 본 개시에 따라 SFP의 하기 투여량을 투여한 건강한 지원자에서 조사되었다 : 2.5, 5, 7.5 및 10 mg SFP의 용량을 4시간에 걸쳐 정맥 내 투여하거나, 15 mg 및 20 mg SFP를 12시간에 걸쳐 정맥 내 투여하였다. 기초 철분 수치를 보정 한 후, 기준선 보정된 혈청 철의 AUC와 C_{max} 는 용량 비례 방식(a dose proportional manner)으로 증가했다. 혈청 철의 반감기는 약 1.48 시간이었고, 평균 클리어런스 (CL)는 0.406-0.556 L/시간 범위였고, 평균 겉보기 분배량 (V_z)은 본 개시의 상기 SFP의 정맥 내 투여 4시간 후 0.765-0.859L 범위였다. SFP 4시간 주입과 비교했을 때, 12시간 이상 주입한 경우 SFP 15 mg (CL = 0.672 L/시간 및 V_z = 1.66 L) 및 SFP 20 mg (CL = 0.661 L/시간, V_z = 2.08 L)의 투여 후에 더 높은 평균 CL 및 V_z 가 관찰되었다. 혈액 투석을 통해 SFP를 투여한 환자에서 철분 전달에 대한 다양한 투석 상태의 영향을 평가한 연구에서, 혈액 및 투석액 유속 감소 (Q_b / Q_d 가 200/400 mL/분 vs. 350/≥600 mL/분)는 전달된 철분의 누적 중간값이 33% 감소했다.

[0103] 전술한 본 발명은 이해의 명료성을 위해 설명 및 예로서 일부 상세하게 설명되었지만, 본 발명의 개시 내용에 비추어 당업자에게는 첨부된 청구범위의 사상 또는 범위를 벗어나지 않고 특정한 변경이나 수정이 이루어질 준비가 되어있음이 명백하다.