

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

293 494

(13) Druh dokumentu:

B6

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1997-3017**
(22) Přihlášeno: **19.03.1996**
(30) Právo přednosti: **25.03.1995 GB 1995/9506126**
(40) Zveřejněno: **15.07.1998**
(Věstník č: 07/1998)
(47) Uděleno: **11.03.04**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **12.05.2004**
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/GB1996/000575**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1996/030029**

(51) Int. Cl. : ⁷

A 61 K 33/24

A 61 P 13/12

(73) Majitel patentu:

ANORMED INC., Langley, CA

(72) Původce:

Murrer Barry Anthony, Reading, GB
Powell Nigel Anthony, Reading, GB

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:

**Farmaceutický prostředek obsahující zvolené
hydráty uhličitanu lanthanu**

(57) Anotace:

Vybrané hydráty uhličitanu lanthanitého se používají pro výrobu farmaceutického prostředku pro podávání do trávicího a zažívacího traktu pro léčbu hyperfosfatémie u nemocných se selháním ledvin.

CZ 293494 B6

Farmaceutický prostředek obsahující zvolené hydráty uhličitanu lanthanuOblast techniky

5

Tento vynález se týká nového a inventivního farmaceutického prostředku a způsobu jeho přípravy, zvláště prostředku pro léčbu hyperfosfatémie.

10 Dosavadní stav techniky

Hyperfosfatémie je zvláštním problémem u nemocných se selháním ledvin využívajících dialyzační zařízení. Konvenční dialýza nedokáže snižovat hladiny fosfátů v krvi, takže tyto hladiny v čase stoupají. Je známá kontrola fosfátových hladin perorálním podáváním hlinitých solí nebo vápenatých solí. Při známých toxických účincích hliníku je snaha se vyhnout léčbě založené na hlinitých solích. V případě vápenatých solí se vápník absorbuje poměrně rychle ze střeva a způsobu hyperkalcémii.

Nakagawa a kol. [Trans. Am. Soc. Intern. Organs, 31 155–159 (1885)] navrhli možnost použití vodného oxidu ceritého jako náplně iontoměničové kolony pro vazbu fosfátů během dialýzy. Publikovaná japonská patentová přihláška 61 004 529 pokrývá stejnou myšlenku s návrhem použití vodných oxidů lanthanu, ceru a yttria v koloně. Avšak i když se obecně uvažuje, že podle klasifikačního systému Hodgeho a Sternera [An. Ind. Hyg. Assoc. Quart, 10, 93 (1943)] mají vzácné zeminy nízkou toxicitu, jejich toxicita při intravenózním podání, které odpovídá použití v krevním dialyzačním systému, je významná a původci tohoto vynálezu si nejsou vědomi toho, že by se navržený iontoměničový systém nebo jakýkoliv jeho rozvoj setkal se širokým přijetím, nebo že by byl klinicky testován při hyperfosfatémii.

Vyšlo najevo, že před mnoha lety se při různých lékařských indikacích podával oxid nebo oxalát ceritý, avšak jeho používání bylo úplně opuštěno.

Publikovaná japonská patentová přihláška 62 145 024 (Asahi Chemical Ind KK) uvádí, že lze použít uhličitany nebo hydrogenuhličitany vzácných zemin anebo sloučeniny organických kyselin se vzácnými zeminami jako látky vážící fosfáty. Jeden příklad této publikované přihlášky se vztahuje k použití uhličitanu lanthanitého, i když v popsáných zkouškách poskytly cerité soli organických kyselin a uhličitany ceritý lepší výsledky odstranění fosfátového iontu než uhličitany lanthanité. Příklad 11 této publikované se zabývá přípravou hydrátu uhličitanu lanthanitého $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, tedy monohydrátu uhličitanu lanthanitého. Všechny ostatní příklady jsou zaměřeny na jiné uhličitany vzácných zemin než uhličitany lanthanité.

40

Podstata vynálezu

Původci tohoto vynálezu nyní objevili, že určité formy uhličitanu lanthanitého vykazují zlepšené chování v řadě zkoušek ve srovnání se standardními komerčně dostupným uhličitanem lanthanitým, který je považován za formu oktahydrátu, a monohydrátem uhličitanu lanthanitého či s podobnými sloučeninami.

Proto podle jednoho aspektu se tento vynález týká použití uhličitanu lanthanitého vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ve kterém x má hodnoty od 3 do 6, výhodně od 3,5 do 5, obzvláště výhodně od 3,8 do 4,5, pro přípravu léku pro léčbu hyperfosfatémie podáváním do trávicího a zažívacího traktu.

50

Tento vynález dále poskytuje farmaceutický prostředek zahrnující tento uhličitan lanthanitý ve směsi nebo ve spojení s farmaceuticky přijatelnou zřed'ující látkou nebo nosičem ve formě pro podání do trávicího a zažívacího traktu pro léčbu hyperfosfatémie.

- 5 Tento vynález může být též vyjádřen jako způsob léčby hyperfosfatémie u pacienta se selháním ledvin zahrnující podávání účinné dávky tohoto uhličitanu lanthanitého do trávicího a zažívacího traktu.

10 Podle dalšího aspektu poskytuje tento vynález postup pro přípravu uhličitanu lanthanitého, který zahrnuje kroky:

- 1) reakci oxidu lanthanitého s kyselinou, která poskytuje rozpustnou lanthanitou sůl,
- 2) reakci roztoku takto obdržené lanthanité soli s uhličitanem alkalického kovu, která poskytuje
15 vlhký koláč sraženiny oktahydrátu uhličitanu lanthanitého,
- 3) řízené sušení tohoto vlhkého koláče oktahydrátu uhličitanu lanthanitého tak, aby se obdržel uhličitan lanthanitý se 3 až 6 molekulami krystalové vody a
- 20 4) smíchání uhličitanu lanthanitého z kroku 3) s farmaceuticky přijatelnou zřed'ující látkou nebo nosičem.

Dalším aspektem tohoto vynálezu je uhličitan lanthanitý vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ve kterém x má hodnoty od 3 do 6.

25

Přehled obrázků na výkresech

30 Ztělesnění tohoto vynálezu se popisuje níže pouze formou příkladu s odkazem na doprovodné výkresy, ve kterých

obr. 1 ukazuje schopnost uhličitanu lanthanitého obsahujícího různé počty molekul krystalové vody vázat fosfáty,

35 obr. 2 ukazuje křivky sušení pro pět šarží uhličitanu lanthanitého připravených způsobem uváděným v příkladu 1,

obr. 3 ukazuje analýzu XRD tetrahydrátu uhličitanu lanthanitého připraveného způsobem uváděným v příkladu 2 a

40

obr. 4 ukazuje analýzu XRD uhličitanu lanthanitého s 8,8 molekulami vody ve vzorku 1.

Pro zkoušky opsané zde dále se získaly vzorky uhličitanu lanthanitého následujícím způsobem.

45 Vzorky 1. Komerční uhličitan lanthanitý obdržený od chemické společnosti. Jeho určení elementární analýzou (La, C, H), TGA, rentgenovou práškovou difrakcí a infračervenou spektroskopií poskytl vzorec $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8,8\text{H}_2\text{O}$.

50 Vzorky 2 až 4 se získaly zahříváním podílu vzorku 1 při různých teplotách po různé doby, buď ve vakuu, nebo za atmosférického tlaku, s obdržením materiálů vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, kde $0 < x < 8$.

Vzorek	Počáteční hmotnost (g)	Teplota (°C)	Čas (min)	Vakuum (ano/ne)	Úbytek hmotnosti (g)	x
2	5,00	175	240	ano	1,09	1,3
3	20,0	80	180	ne	2,6	4,4
4	5,01	100	720*	ne	0,96	2,2

* o vysušení do konstantní hmotnosti.

5 Vzorek 5 je vzorkem uhličitanu lanthanitého, jehož analýza poskytla výsledky odpovídající vzorci $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$.

Vzorek 6 je vzorkem uhličitanu lanthanitého připraveným podle příkladu 1 níže a majícím vzorec $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$.

10 Vzorky se testovaly následujícím způsobem, aby se ukázalo, že určité hydráty uhličitanu lanthanitého mají významně rozdílné afinity k vazbě s fosfáty oproti vzorkům oktahydrátu a monohydrátu uhličitanu lanthanitého:

- 15 i) připraví se zásobní roztok rozpuštěním 13,75 g bezvodého hydrogenfosforečnanu sodného a 8,5 g chloridu sodného v 1 litru deionizované vody,
- 2) 100 ml zásobního roztoku se upraví na pH 3 přidavkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové,
- 20 3) odebere se 5 ml vzorku a filtruje filtrem 0,02 μm pro získání vzorku času 0. Ten se analyzuje na obsah fosforečnanu s použitím testovací soustavy Sigma Diagnostics Colerimeric Phosphorus,
- 25 4) 5 ml čerstvého zásobního roztoku se přidá, zředí na 100 ml a pH se upraví zhruba na 3,
- 5) hydrát uhličitanu lanthanitého vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ve formě suchého prášku se přidá v množství podle molekulové hmotnosti příslušného hydrátu tak, aby poskytl dvojnásobný molární přebytek lanthanu oproti fosforečnanu a míchá se při teplotě místnosti,
- 30 6) vzorky se odebírají v časových intervalech od 0,5 do 10 minut a procento fosforečnanů se stanoví jako v kruhu 3) popsaném výše. Výsledky shrnuje tabulka 1.

Tabulka 1

35

Čas (minuty)	Procenta odstraněného fosforečnanu					
	Vzorek					
	1	2	3	4	5	6
0						
0,5		13,4	18,8	15,1	22,9	31,4
1	29	18,4	31,5	26,8	40,4	55,5
1,5		25,4	43,1	36	55,2	74,8
2		28,1	50,6	45,3	69,5	88,1
2,5		30,8	60,5	51,8	79,9	95,3
3		34,4	69	57,6	90,3	99,6
4						100
5	70,5	39,9	96,5	76,3	100	100
10	100	ND*	99,1	ND*	100	100

* Nestanovenno

- Z tabulky 1 je zřejmé, že vzorek 3 $[\text{La}(\text{CO}_3)_3 \cdot 4,4\text{H}_2\text{O}]$, vzorek 5 $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ a vzorek 6 $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}]$ váží fosforečnan zřetelně rychleji než formy s $8,8\text{H}_2\text{O}$, $1,3\text{H}_2\text{O}$ či $2,2\text{H}_2\text{O}$. Původci se domnívají, že výsledky pro $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 1,3\text{H}_2\text{O}$ jsou v souladu s výsledky výše citované publikované japonské patentové přihlášky 62 145 024, kde se pro monohydrát uhličitanu lanthanitého ukazuje pouze 90% odstranění po 120 minutách.

Z obr. 1 doprovodných výkresů lze také snadno vidět, že nejvyšší stupeň odstranění fosforečnanu se obdrží pomocí forem fosforečnanu lanthanitého se 3 až 6 molekulami vody.

Tento vynález nabízí možnost vazby fosforečnanu bez pronikání lanthanu do krevního řečiště, ve kterém mohou toxické účinky způsobit problémy. Tento zvláštní uhličitan lanthanitý vykazuje zanedbatelnou absorpci ze střeva, jak se ukázalo zkouškami in vivo popsány níže.

- V celém tomto dokumentu termín „lčba“ znamená preventivní lčbu.

Příklady provedení vynálezu

- Postupy pro přípravu různých forem uhličitanu lanthanitého podle tohoto vynálezu se popisuje níže v příkladech 1 a 2 pro ilustraci.

Příklad 1

- Oxid lanthanitý (1,5 kg, 4,58 mol) se suspenduje ve vodě (5,5 litrů) ve 20 litrové baňce. Kyselina dusičná (čistoty p.a., 69%, specifická hmotnost $1,42 \text{ g/cm}^3$, 1,88 litrů, 29,23 mol) se přidává k míchanému roztoku během 1,5 hodin při takové rychlosti, aby se teplota udržela mezi 60 až 80 °C. Výsledný roztok dusičnanu lanthanitého se ponechá ochladit na teplotu místnosti a filtruje. Roztok uhličitanu sodného (1,65 kg, 15,57 mol) ve vodě (7,75 litrů) se přidává k míchanému roztoku dusičnanu lanthanitého po dobu 45 minut. Na konci přidávání je pH suspenze 9,74. Suspenze se ponechá stát přes noc, filtruje (Büchnerova nálevka, filtrační papír 540) a suší na filtru v proudě vzduchu po dobu 30 minut. Výsledná pevná látka se poté resuspenduje ve vodě, míchá po dobu 40 minut a filtruje. Tento postup se opakuje s obdržením celkem šesti promytí, po kterých je koncentrace dusičnanu ve filtrátu nižší než 500 ppm. Konečný materiál (4,604 kg) se rozdělí do tří pyrexových misek a odebere se vzorek z každého podílu pro stanovení obsahu vody. (Rozkladem zváženého vzorku $[\text{La}_2\text{d}(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ při 1050 °C po dobu 2 hodin na oxid lanthanitý]. Misky se potom umístí do větvené sušárny při 80 °C a hmotnostní úbytek každé misky se sleduje až do dosažení žádaného stupně hydratace. Postup sušení je ukázán níže.

Čas (h)	mol $\text{H}_2\text{O}/\text{La}$		
	Miska 1	Miska 2	Miska 3
3,50	10,9	13,5	12,6
12	5,7	6,0	5,2
14	5,3	5,4	4,6
16	4,9	5,1	4,3
17	4,4	4,6	3,8
19,5	3,8	4,0	3,2

Křivky sušení pro pět šarží, které se získaly tímto způsobem, jsou znázorněny na obr. 2.

- $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$ z misky 1 se zvolí jako vzorek 6 pro zkoušky vazby fosforečnanů ukázané v tabulce 1.

Příklad 2

Postup z příkladu 1 se opakuje, avšak pro rozpuštění oxidu lanthanitého (1,5 kg) se místo kyseliny dusičné použije kyselina chlorovodíková (12,28 M, 2,48 litrů). Výtěžek surového produktu po šesti promytích je 4,378 kg. Produkt se rozdělí do tří zhruba stejných podílů na pyrexové misky a suší ve větrané sušárně při 80 °C. Po 2 hodinách se odebere vzorek z každé misky a stanoví se voda rozkladem na oxid lanthanitý, jak bylo popsáno výše. Tyto hodnoty se použijí k výpočtu ztráty hmotnosti potřebné k získání materiálu žádaného složení. Časový průběh postupu sušení shrnuje následující tabulka.

Čas (h)	mol H ₂ O/La		
	Miska 1	Miska 2	Miska 3
2	21,3	22,1	20,4
5,5	12,3	13,2	12,2
9	7,9	8,0	7,6
11,5	6,9	7,0	6,6
17	4,9	5,1	4,6
18,5	4,6	4,8	4,2
19,5	4,4	4,6	4,1
20	4,3	4,6	4,0

Vzorky se odeberou ze všech misek, spojí a analyzují. Obdržené výsledky shrnuje následující tabulka.

	Nalezeno	Vypočteno pro La ₂ (CO ₃) ₃ ·4H ₂ O
% La (gravimetricky)	52,38 %	52,4 %
uhličitan (titračně)	5,76 mol/g	5,66 mol/g
H ₂ O (NMR)	13,06 %	13,59 %

Analýzu XRD pro uhličitan lanthanitý se 4 molekulami vody připravený způsobem z příkladu 2 znázorňuje obr. 3.

Obr. 4 ukazuje analýzu XRD uhličitanu lanthanitého s 8,8 molekulami vody a je zřejmé, že tato forma má odlišnou krystalickou strukturu ve srovnání s uhličitanem lanthanitým se 4 molekulami vody připraveným způsobem příkladu 2. Výsledek analýzy XRD uhličitanu lanthanitého se 4 molekulami vody připraveného způsobem z příkladu 1, je podobný výsledku analýzy XRD uhličitanu lanthanitého se 4 molekulami vody připraveného způsobem z příkladu 2.

Farmaceutické prostředky pro perorální podání podle tohoto vynálezu se mohou formulovat a připravit s použitím metod dobře známých v oboru. Vhodné zředovací látky nebo nosiče jsou také dobře známy. Podle potřeby se mohou prostředky připravit v určité dávkové formě pro zajištění jednotlivé denní dávky nebo několika dílčích dávek během dne. Pro určení vhodných dávkových hladin se mohou použít konvenční farmakologické postupy. Je důležitá hladina fosforečnanů v potravě, kterou daná osoba přijímá. Denní dávky mají být v rozmezí 0,1 až 50 g, přednostně okolo 0,5 až 15 g. Vhodné formy pro perorální podávání zahrnují pevné formy, jako jsou tablety, tobolky a dražé a kapalné formy, jako jsou suspenze a sirupy. Navíc ke zředujícím látkám a nosičům je ve formulaci perorálních přípravků vhodné užít neaktivní složky, jako jsou látky pro zahuštění, složky zlepšující chuť a barviva. Tento uhličitan může být též opatřen potahem nebo zpracován tak, aby poskytl formy s podřazeným uvolňováním. Přednostně se podává požadovaná denní dávka ve formě tablet, například tableta k rozžvýkání užívaná před jídlem. Vhodné denní dávkování okolo 2 g pro člověka o hmotnosti 70 kg by mělo být srovnatelné s denním dávkováním 20 g komerčního prostředku pro vazbu fosforečnanu založeného na vápníku.

- Pro demonstraci toho, že uhličitan lanthanitý podle tohoto vynález (nebo fosforečnan lanthanitý vytvořený po vazbě na fosforečnan ve střevě) se plně vylučuje a nepřechází ze střeva do krevní cirkulace po perorálním podání, se podalo třem krysám 20 mg/kg tetrahydrátu uhličitanu lanthanitého (vzorek 5) a krysy byly chovány v metabolických klecích, kde bylo možno sbírat výkaly a moč. Výsledky jsou v tabulce 2.

Zvíře č.	Čas (h)	Zpětně získaná % La
1	24	103,2
1	48	0,1
1	72	<0,2
1	celkem	103,3
2	24	75,3
2	48	23
2	72	1,2
2	celkem	99,5
3	24	93,8
3	48	10
3	72	0,1
3	celkem	103,8

- Lze pozorovat, že po 72 hodinách se veškerý lanthan vyloučí. Ve vzorcích moče bylo množství lanthanu pod mezí detekce. Po zkoušce byla zvířata utracena a vzorky ledvin, jater a femuru byly analyzovány ohledně přítomnosti lanthanu. Ve všech případech bylo množství lanthanu nižší než 0,1 ppm.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostředek pro léčbu hyperfosfatémie, **vyznačující se tím**, že obsahuje uhličitan lanthanitý vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ve kterém x znamená hodnotu od 3 do 6, ve směsi nebo ve spojení s farmaceuticky přijatelnou zředující látkou či nosičem.
2. Prostředek podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že x v uhličitanu lanthanitém má hodnotu od 3,5 do 5.
3. Prostředek podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že x v uhličitanu lanthanitém má hodnotu od 3,8 do 4,5.
4. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 3, **vyznačující se tím**, že je ve formě vhodné pro perorální podávání.
5. Prostředek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, **vyznačující se tím**, že je v jednotkové dávkové formě pro poskytnutí dávky od 0,1 do 20 g za den.
6. Použití uhličitanu lanthanitého tak, jak je definován v kterémkoliv z nároků 1 až 3 k výrobě farmaceutického prostředku pro léčbu hyperfosfatémie, určeného k podávání do trávicího a zažívacího traktu.

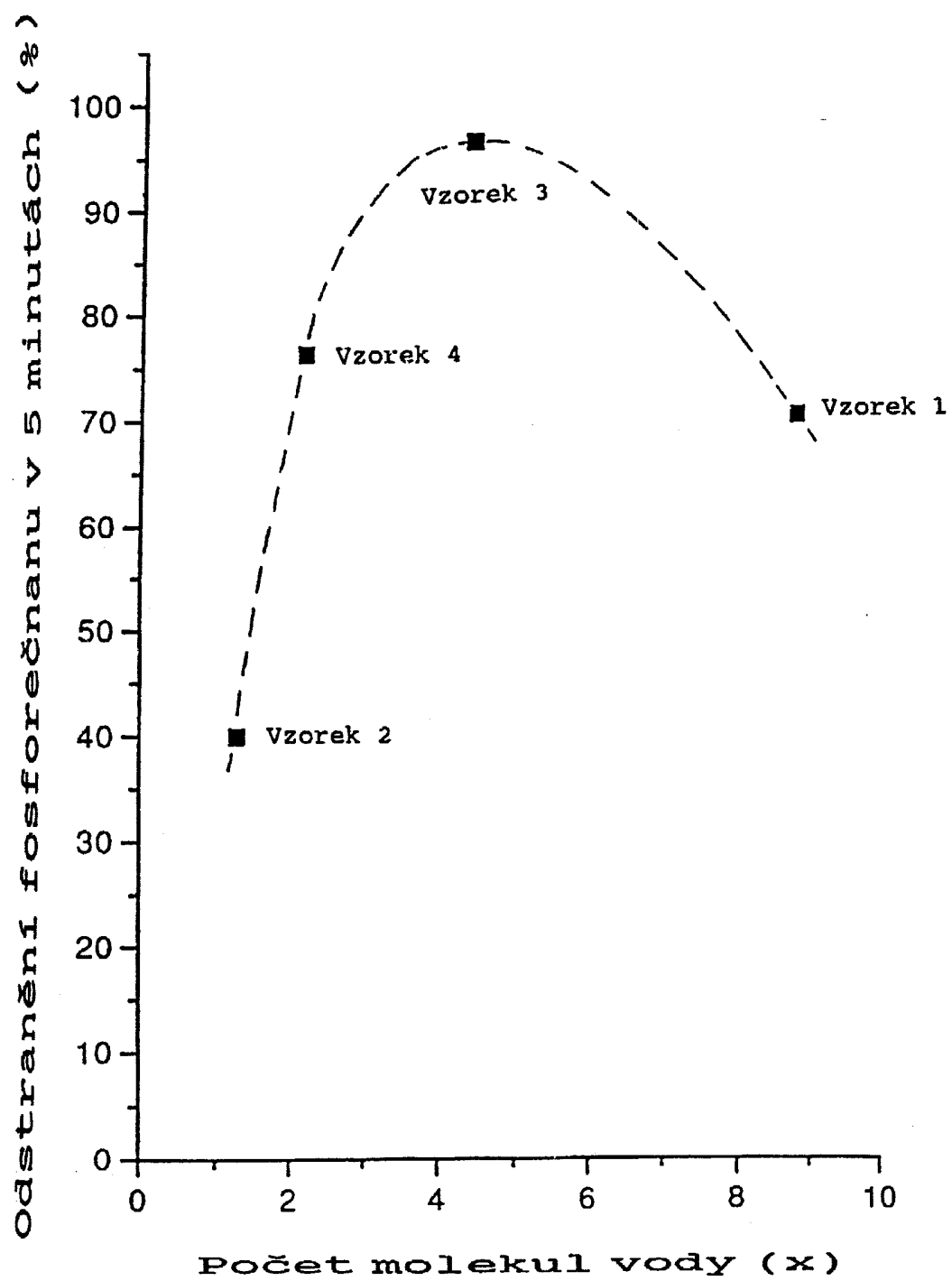
7. Způsob výroby farmaceutického prostředku podle některého z nároků 1 až 3, **v y z n a č u - j í c í s e t í m**, že zahrnuje tyto kroky:

- 5 1) nechá se reagovat oxid lanthanitý s kyselinou chlorovodíkovou za vzniku chloridu lanthanitého,
- 2) nechá se reagovat roztok takto získaného chloridu lanthanitého s uhličitanem alkalického kovu k získání vlhkého koláče oktahydrátu uhličitanu lanthanitého,
- 10 3) nechá se řízeně sušit vlhký koláč oktahydrátu uhličitanu lanthanitého k získání uhličitanu lanthanitého se 3 až 6 molekulami krystalové vody, a
- 15 4) získaný uhličitan lanthanitý vzorce $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, ve kterém x znamená hodnotu od 3 do 6, se uvede do směsi s farmaceuticky přijatelnou zředující látkou či nosičem.

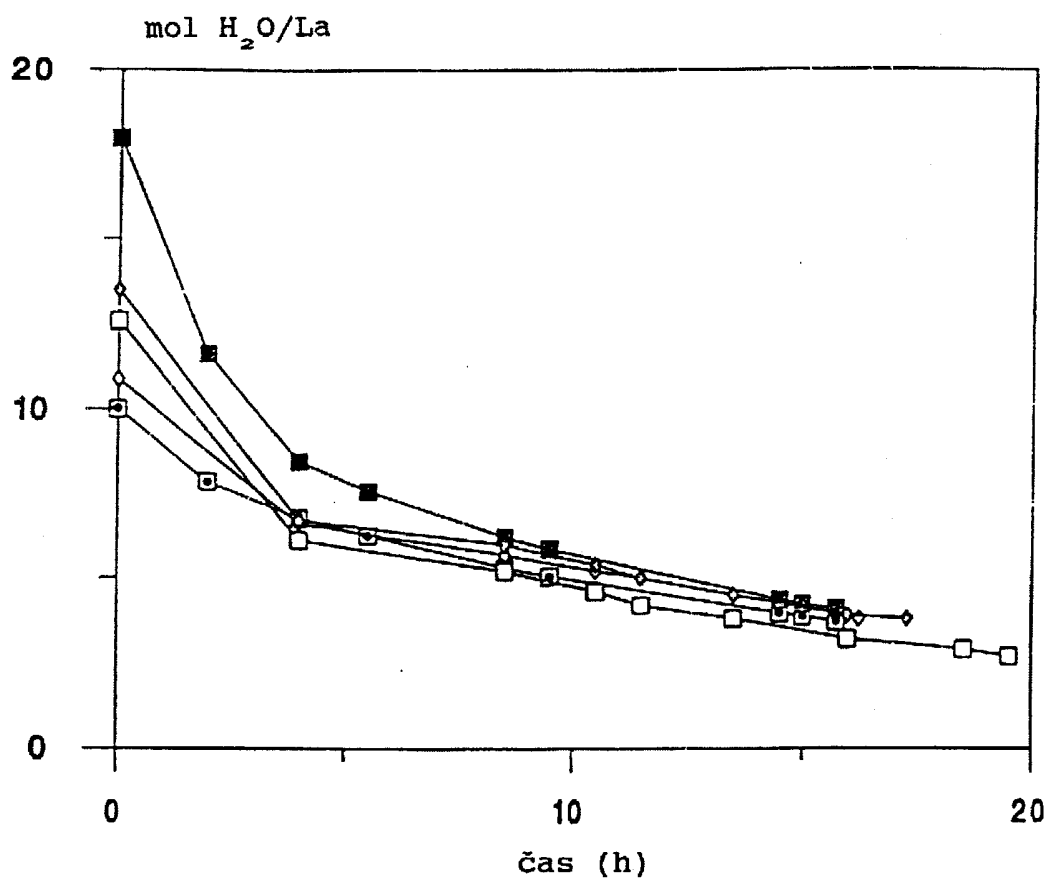
8. Způsob podle nároku 7, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že uhličitanem alkalického kovu je uhličitan sodný.

20

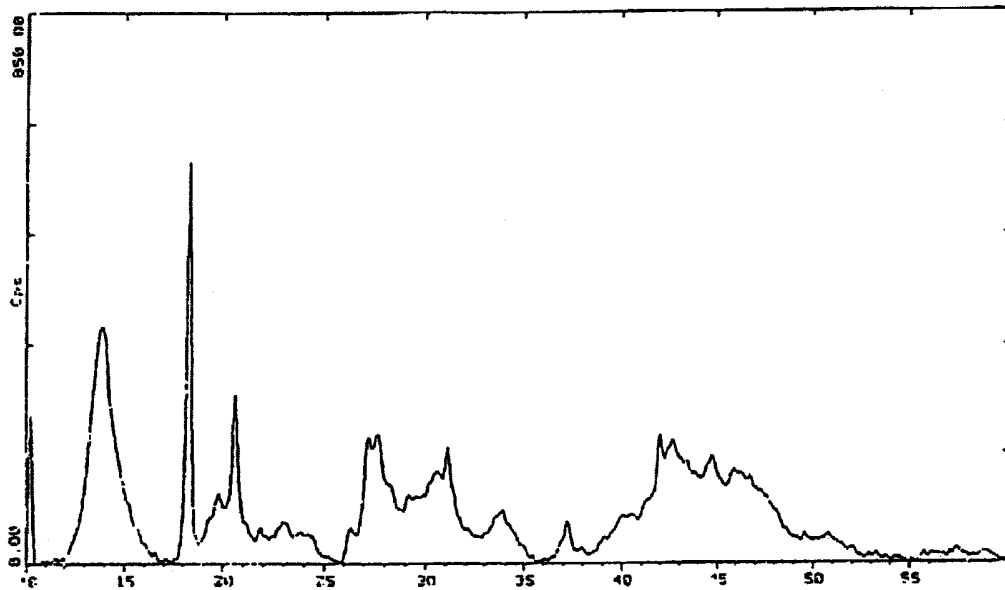
4 výkresy



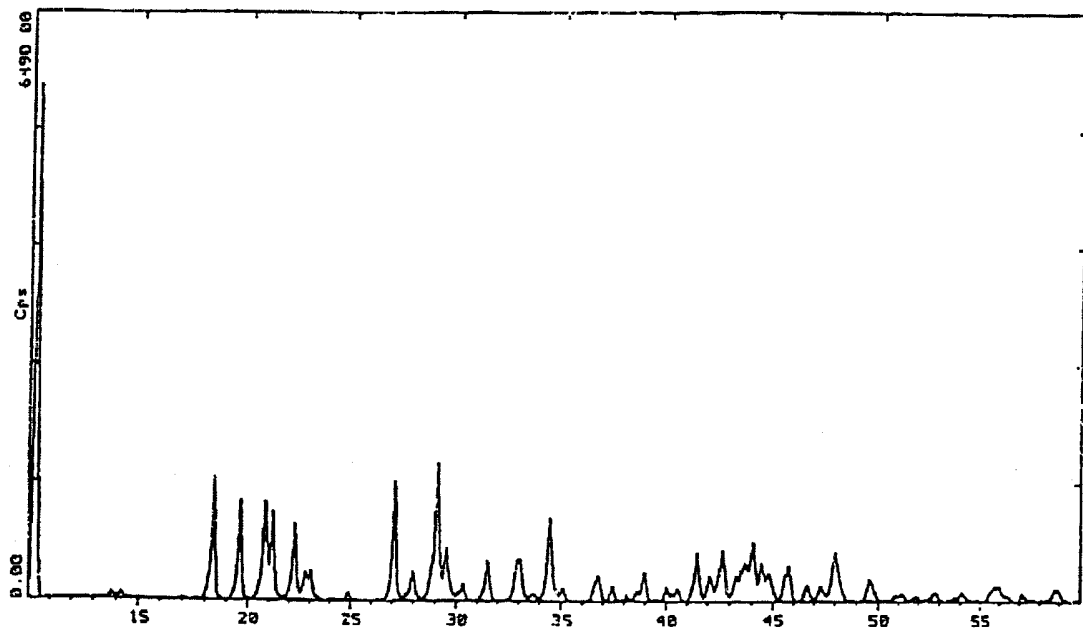
Obr. 2



Obr. 3



Obr. 4



Konec dokumentu