



H U 0 0 0 2 2 4 1 9 8 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **224 198**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 99 00799**(22) A bejelentés napja: **1996. 03. 19.**(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 33/24****A 61 P 13/00**(40) A közzététel napja: **1999. 09. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2005. 06. 28.**

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/GB 96/00575(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9630029**

(30) Elsőbbségi adatok:

9506126.3 1995. 03. 25. GB

(73) Jogosult:

AnorMed Inc., Langley, British Columbia (CA)

(72) Feltalálók:

**Murrer, Barry Anthony, Reading, Berkshire (GB);
Powell, Nigel Anthony, Reading, Berkshire (GB)**

(74) Képviselő:

**ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti
Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

**Lantán-karbonát-hidrátokat tartalmazó gyógyászati készítmények
hiperfoszfátémia kezelésére és eljárás előállításukra**

(57) Kivonat

A találmány tárgyát képezik a $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ általános képletű, hidratált lantán-karbonátot – ahol a fenti általános képletben x értéke 3 és 6 között, és előnyösen 3,8 és 4,5 között van – tartalmazó gyógyászati készítmények hiperfoszfátémia kezelésére, továbbá eljárás az említett gyógyszerkészítmények előállítására. Az említett hidratált lantán-karbonátot tartalmazó gyógyászati készítményeket a találmány értelmében úgy állítják elő, hogy

i) lantán-oxidot hidrogén-kloriddal reagáltatnak lantán-klorid előállítására;

ii) az így kapott lantán-klorid oldatát egy alkálifém-karbonáttal reagáltatják, lantán-karbonát-oktahidráttal nedves massa formájában történő előállítására; és

iii) a lantán-karbonát-oktahidrátból álló nedves massa szabályozott módon történő szárításával 3–6 mol kristályvizet tartalmazó lantán-karbonátot kapnak; és

iv) a iii) lépés szerint kapott lantán-karbonátot egy gyógyászatiilag elfogadható hígítószerrel vagy vivőanyaggal keverik össze.

HU 224 198 B1

A jelen találmány tárgyát egy új, találmány értékű gyógyászati készítmény és eljárás képezi, részletesebben, a találmány tárgya a hiperfoszfátémia (kórosan magas foszfátszint) kezelésére használható gyógyászati készítmény.

A hiperfoszfátémia a dializálóberendezés használatára szoruló, veseelégtelenségben szenvedő betegek különleges problémája. A hagyományos dialízis nem képes a vér foszfátszintjét csökkenteni, így a foszfátszint az idővel növekszik. Ismeretes, hogy a foszfátszintet orálisan (szájon át) adagolt alumíniumsókkal vagy kalciumsókkal szabályozni lehet. Az alumínium ismert toxikus hatásai fényében igyekeznek elkerülni az alumíniumra alapozott gyógyászati kezelést. Ami a kalciumsókot illeti, a kalcium meglehetősen könnyen felszívódik a belekből, ez viszont hiperkalcémiát okozhat.

Javasolták [Nakagawa és munkatársai, Trans Am. Soc. Intern. Organs, 31, 155–159. (1985)], hogy hidratált cérium-oxidot lehetne töltésként használni egy ioncserélő gyantában, és ezzel a dialízis során meg lehetne kötni a foszfátot. Úgy tűnik, hogy a 61 004 529 számú közzétett japán szabadalmi bejelentés ugyanezt a gondolatot tárgyalja, és azt javasolja, hogy a lantan, cérium és az ittrium hidratált oxidjait lehetne egy ilyen oszlopban használni. Azonban, habár általában úgy tekintik, hogy a ritkaföldfémek toxicitása a Hodge–Sternér-féle osztályozás [Am. Ind. Hyg. Assoc. Quart., 10, 93. (1943)] szerint alacsony, vénás adagolásban, amely megfelel a vér-dializáló rendszernek, toxicitásuk számottevő, és nincs tudomásunk arról, hogy a javasolt ioncserélő rendszert vagy ennek bármely továbbfejlesztett változatát széleskörűen elfogadták volna, vagy klinikailag kipróbálták volna a hiperfoszfátémia kezelésére.

Úgy tűnik, hogy sok évvel ezelőtt különféle gyógyászati területeken használták a cérium oxidját vagy oxalátját, de ezeket ma már egyáltalán nem alkalmazzák.

A 62-145024 számú közzétett japán szabadalmi bejelentés (Asahi Chemical Ind. KK) leírja, hogy a ritkaföldfémek karbonátjait, hidrogén-karbonátjait vagy szerves savakkal képzett vegyületeit foszfátkötő szerekként lehet használni. Az említett közzétett bejelentés egyik példája a lantan-karbonát alkalmazására vonatkozik, habár az ismertett vizsgálatokban a cérium szerves savakkal képzett sói és karbonátja hatékonyabban vonta ki a foszfátiont, mint a lantan-karbonát. Az említett közzétett szabadalmi bejelentés 11. példája szerint a $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületet, vagyis a monohidráatot készítik el; az összes többi példa nem a lantan-karbonátra, hanem más ritkaföldfémek karbonátjaira irányul.

Azt találtuk, hogy a lantan-karbonát bizonyos formái különféle tesztekben jobb hatást mutatnak, mint az oktahidráat formaként nyilvántartott, standard kereskedelmi lantan-karbonát, vagy a lantan-karbonát-monohidráat vagy más, hasonló vegyületek.

Így a jelen találmány tárgya egyrészt a $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ általános képletű, ahol x értéke 3 és 6 között, előnyösen 3,5 és 5 között, és különösen 3,8 és 4,5 között van,

5 lantan-karbonát alkalmazása a hiperfoszfátémia kezelésére használható, a gyomor- és bélrendszerbe adagolt gyógyszer előállítására.

A találmány tárgyát képezik továbbá az olyan gyógyászati készítmények, amelyek az említett lantan-karbonátot tartalmazzák egy gyógyászati elfogadható hígítószerezrel vagy vivőanyaggal összekeverve vagy 10 ennek kíséretében, olyan gyógyszer formában, amely a gyomor- és bélrendszerbe adagolva alkalmas a hiperfoszfátémia kezelésére.

15 A jelen találmány tárgya továbbá eljárás lantan-karbonát előállítására, amely abban áll, hogy

- a) lantan-oxidot egy olyan savval reagáltunk, amely a lantan oldható sóját szolgáltatja;
- b) az így kapott lantánsó oldatát egy alkálifém-karbonáttal reagáltatjuk, és így nedves, kiszűrt formában 20 lantan-karbonát-oktahidráatot állítunk elő; és
- c) a nedves, kiszűrt lantan-karbonát-oktahidráatot szabályozott módon szárítva 3–6 mol kristályvizet tartalmazó lantan-karbonátot állítunk elő.

25 A jelen találmány előnyös kiviteli alakjait, valamint a jelen találmány szerinti eljárás előnyös kivitelezési változatait az alábbiakban példákkal szemléltetjük, ezekhez kapcsolódnak az alábbi, mellékelt ábrák.

Az 1. ábra a különböző mennyiségű kristályvizet tartalmazó lantan-karbonát-minták foszfátkötő képességét szemlélteti.

A 2. ábra az 1. példában ismertetett eljárással előállított lantan-karbonát öt mintájának 30 szárítási görbéit mutatja be.

35 A 3. ábra a 2. példában leírt módszerrel előállított lantan-karbonát-tetrahidrát röntgendiffrakciós vizsgálatát mutatja be.

A 4. ábra a lantan-karbonát- $8,8\text{H}_2\text{O}$ képletű, 1. számú minta röntgendiffrakciós vizsgálatát mutatja be.

Az alábbiakban leírt vizsgálatok céljaira a lantan-karbonát-mintákat a következőképpen állítjuk elő.

1. számú minta

A kereskedelmi lantan-karbonátot egy kémiai termékeket forgalmazó cégtől vásároljuk. Ezt az anyagot 45 elemi analízissel (La, C, H), termogravimetriás vizsgálatl, röntgen-pordiffrakciós vizsgálatl és infravörös spektroszkópiával jellemezzük, eszerint e vegyület képlete: $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8,8\text{H}_2\text{O}$.

2–4. számú minták

50 E mintákat úgy készítjük el, hogy az 1. számú minta részleteit különböző hőmérsékleteken különböző ideig melegítjük, csökkentett nyomáson vagy atmoszferikus nyomáson, és így olyan $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ általános képletű vegyületeket kapunk, ahol x értéke 0 és 8 között van.

Minta száma	Kezdeti tömeg (g)	Hőmérséklet (°C)	Idő (perc)	Csökkentett nyomás (igen/nem)	Tömegvesztés (g)	x
2.	5,00	175	240	igen	1,09	1,3
3.	20,0	80	180	nem	2,6	4,4
4.	5,01	100	720*	nem	0,96	2,2

*=állandó tömegig szárítva.

5. számú minta

Ez egy olyan lantán-karbonát-minta, amely az analízis idején a $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ képletnek felel meg.

6. számú minta

Ez a minta az alábbi 1. példában leírt módon előállított lantán-karbonát-minta, amelynek képlete: $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$.

Annak kimutatása céljából, hogy a lantán-karbonát bizonyos hidrátjainak foszfátkötő aktivitása lényegesen eltér mind a lantán-karbonát-oktahidrát, mind a lantán-karbonát-monohidrát aktivitásától, a mintákat a következőképpen teszteljük.

- Törzsoldatot készítünk oly módon, hogy 13,75 g vízmentes dinátrium-hidrogén-foszfátot és 8,5 g nátrium-kloridot feloldunk 1 l ionmentesített vízben.
- 100 ml törzsoldat pH-ját tömény sósav hozzáadásával 3-ra állítjuk.
- A fenti oldatból kiveszünk egy 5 ml térfogatú mintát, és átszűrjük egy 0,02 μm pórusméretű szűrőn; ez a

0 időpontbeli minta. Meghatározzuk a minta foszfát-tartalmát a Sigma Diagnostics cég kolorimetriás foszfátmeghatározási kitjével (reagensek és eszközök együttesével).

- Az oldat térfogatát 5 ml friss törzsoldat hozzáadásával újra 100 ml-re egészítjük ki, és pH-ját ismét körülbelül 3-ra állítjuk.
- Száraz por formájában hozzáadunk az adott hidrát molekulásúlyának megfelelő, olyan mennyiségű $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ általános képletű vegyületet, hogy a lantán a foszfáthoz képest molárisan kétszeres mennyiségben legyen jelen, és az elegyet szoba-hőmérsékleten keverjük.
- Mintákat veszünk a 0,5 perc és 10 perc közötti időszakban, és a minták foszfát-tartalmát a fenti c) pontban leírt módon meghatározzuk. Az eredményeket az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be.

1. táblázat

Az eltávolított foszfát százalékos mennyisége

Idő (perc)	Minta száma					
	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

ND: nincs adat

Az 1. táblázatból jól látható, hogy a 3. számú minta $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4,4\text{H}_2\text{O}]$; az 5. számú minta $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}]$ és a 6. számú minta $[\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}]$ kimutathatóan gyorsabban köti a foszfátot, mint a 8,8 mol kristályvizet, az 1,3 mol kristályvizet vagy a 2,2 mol kristályvizet tartalmazó formák.

Úgy véljük, hogy az 1,3 mol kristályvizet tartalmazó mintával kapott eredmények összhangban vannak a fentiekben említett, 62-145024 számú, közzétett japán szabadalmi bejelentésben bemutatott eredményekkel, melyek szerint a lantán-karbonát-monohidráttal 120 perc után a foszfátnak csak 90%-át távolították el.

A mellékelt ábrák közül az 1. ábráról az is jól látható, hogy a foszfátot a legnagyobb mértékben a 3–6 mol vizet tartalmazó lantán-karbonát-mintákkal lehet eltávolítani.

A jelen találmány lehetőséget nyújt a foszfát megkötésére anélkül, hogy lantánt juttatnánk a véráramba, ahol a toxikus hatások problémákat okozhatnak. A megadott lantán-karbonát elhanyagolható mértékben szívódik fel a belekből, amint ezt az alábbiakban leírt in vivo kísérletek igazolják.

A jelen leírás teljes szövegében a „kezelés” kifejezés megelőző kezelést jelent.

A jelen találmány szerinti, a lantán-karbonát mintáinak előállítására szolgáló eljárást az alábbi 1. és 2. példával szemléltetjük.

1. példa

Egy 20 l térfogatú lombikban 5,5 l vízben 1,5 kg (4,58 mol) lantán-oxidot szuszpendálunk. Az oldathoz keverés közben, másfél óra alatt olyan sebességgel adagolunk 1,88 l (29,23 mol) 1,42 g/mol sűrűségű, 69%-os töménységű, analitikai tisztaságú salétromsavat, hogy ezzel az elegy hőmérsékletét 60–80 °C-on tartsuk. A lantán-nitrát így kapott oldatát hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, és megsűrjük. Utána a lantán-nitrát oldatához keverés közben, 45 perc alatt hozzáadjuk 1,65 kg (15,57 mol) nátrium-karbonát 7,75 l vízzel készült oldatát. A beadagolás végén a szuszpenzió pH-ja 9,74. A kapott szuszpenziót éjszakán át állni hagyjuk, majd a szilárd anyagot egy Büchner-tölcséren, 540 jelzésű papíron kiszűrjük, és a szűrőn léghárammal 30 percig szárítjuk. Ezután a szilárd anyagot vízben ismét felfuszpendáljuk, a szuszpenziót 40 percig keverjük, és a szilárd anyagot kiszűrjük. Ezt a műveletet megismételve az anyagot hatszor kimossuk, ekkor a szűrletben a nitrát koncentrációja <500 ppm. Az így kapott 4,604 kg anyagot három Pyrex üvegtálba tesszük, a tálból mintát veszünk, és meghatározzuk víztartalmukat. [E célból a $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ képletű mintákat 2 órán át 1050 °C hőmérsékleten hevítjük, így La_2O_3 képletű lantán-oxidot kapunk.] A tálakat betesszük egy 80 °C hőmérsékleten tartott, légbefúvásos szárítószekrénybe, és mindaddig követjük az egyes tálak tömegvesztését, míg az anyag el nem éri a kívánt hidratációs fokot. A szárítás előrehaladását az alábbi táblázattal szemléltetjük.

Idő (óra)	Mol víz/lantán		
	1. tál	2. tál	3. tál
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

Az ezen módszerrel készített öt minta szárítási görbéit a 2. ábrán mutatjuk be.

Az 1. táblán kapott, $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 3,8\text{H}_2\text{O}$ képletű hidrátot választjuk ki 6. számú mintaként az 1. táblázatban bemutatott foszfátkötési vizsgálatokhoz.

2. példa

Az 1. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a salétromsav helyett 2,48 l (12,28 mol) sósavat használunk az 1,5 kg tömegű lantán-oxid feloldásához. A hatszori mosás után a nyerstermék hozama 4,378 kg. A terméket három, nagyjából egyenlő tömegű részre osztjuk, Pyrex üvegtálakba tesszük, és egy 80 °C hőmérsékleten tartott, légbefúvásos szárítószekrényben szárítjuk. 2 óra múlva minden tálból mintát veszünk, és víztartalmukat a fentiekben leírt, lantán-oxidhoz vezető elbontás útján meghatározzuk. Az így kapott számadatokból számítjuk ki a kívánt összetételű anyag elkészítéséhez szükséges tömegvesztés mértékét. A szárítási folyamat időbeli lefutását az alábbi táblázattal szemléltetjük.

Idő (óra)	Mol víz/lantán		
	1. tál	2. tál	3. tál
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

Minden tálból mintát veszünk, ezeket egyesítjük és analizáljuk. Az analízis eredményei az alábbiak.

	Talált	$\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ képlet alapján számított
% lantán (gravimetriás módszer)	52,38%	52,4%
Karbonát (titrálás)	5,76 mol/g	5,66 mol/g
H_2O (NMR)	13,06%	13,59%

A 2. példában leírt módon előállított lantán-karbonát-tetrahidrát röntgendiffrakciós vizsgálatát a 3. ábrával szemléltetjük.

A 4. ábra a 8,8 mol kristályvizet tartalmazó lantán-karbonát röntgendiffrakciós vizsgálatát szemlélteti, ebből kitűnik, hogy e minta más kristályszerkezetű, mint a 2. példában leírt módon előállított lantán-karbonát-tetrahidrát. Az 1. példában leírt módon előállított lantán-karbonát-tetrahidrát röntgendiffrakciós képe hasonló a 2. példában leírt módon előállított lantán-karbonát-tetrahidrát röntgendiffrakciós vizsgálati eredményéhez.

A jelen találmány szerinti, orális (szájon át való) adagolásra szánt gyógyászati készítményeket önma-

gában ismert módszerekkel készíthetjük el és gyárthatjuk. Ugyancsak önmagában ismertek az alkalmas hígítószerke vagy vivőanyagok. Kívánt esetben e készítmények formája lehet egységnyi dózist tartalmazó forma, amely lehetővé teszi a napi egyszeri dózis beadását, vagy pedig e készítmények tartalmazhatnak a napi többszöri adagolásra szánt, kisebb dózisokat. Az alkalmas dózisszintek meghatározására a szokásos, önmagában ismert farmakológiai módszereket használhatjuk. Lényeges, hogy milyen magas az egyén által elfogyasztott élelem foszfátszintje. A napi dózisok 0,1 g és 50 g között, és előnyösen körülbelül 0,5 g és 15 g között vannak. Az orális adagolásra alkalmas gyógyszerformák lehetnek szilárd formák, mint például tabletták, kapszulák vagy drázsék, vagy pedig cseppfolyós halmozállapotú formák, például szuszpenziók vagy szirupok. A hígítószerkeken és vivőanyagokon kívül az orális adagolásra szánt készítményekben szokásosan alkalmazhatunk biológiai hatással nem rendelkező összetevőket is, például sűrítőszerkeket, ízjavító összetevőket és színezőanyagokat. Az említett karbonátot bevonattal is elláthatjuk, vagy kezelhetjük olyan módon, hogy az így kapott gyógyszerformából a hatóanyag késleltetve szabaduljon fel. Az előírt napi dózist előnyösen tablettá formájában, például szétrágható tablettá formájában adagoljuk, e tablettát az étkezések során kell bevenni. Egy 70 kg testtömegű férfi részére az alkalmas napi dózis körülbelül 2 g, ezt kell összehasonlítani a kereskedelmi, kalciumalapú foszfátkötő készítmények 20 g-os napi dózisával.

Annak bizonyítására, hogy a jelen találmány szerinti lantán-karbonát (vagy a belekben a foszfát megkötése után képződő lantán-foszfát) teljesen kiürül, és orális adagolás után nem jut át a belekből a keringési rendszerbe, három patkánynak 20 mg/kg lantán-karbonát-tetrahidrátot (5. számú minta) adunk, az állatokat a metabolizmus vizsgálatára alkalmas ketrecekben tartjuk, e ketrecekben gyűjtjük az állatok ürülékét és vizeletét. Az eredményeket az alábbi 2. táblázatban mutatjuk be.

2. táblázat

Állat sorszáma	Idő (óra)	Visszanyert lantán (%)
1.	24	103,2
1.	48	0,1
1.	72	<0,2
1.	összesen	103,3
2.	24	75,3
2.	48	23
2.	72	1,2
2.	összesen	99,5
3.	24	93,8
3.	48	10

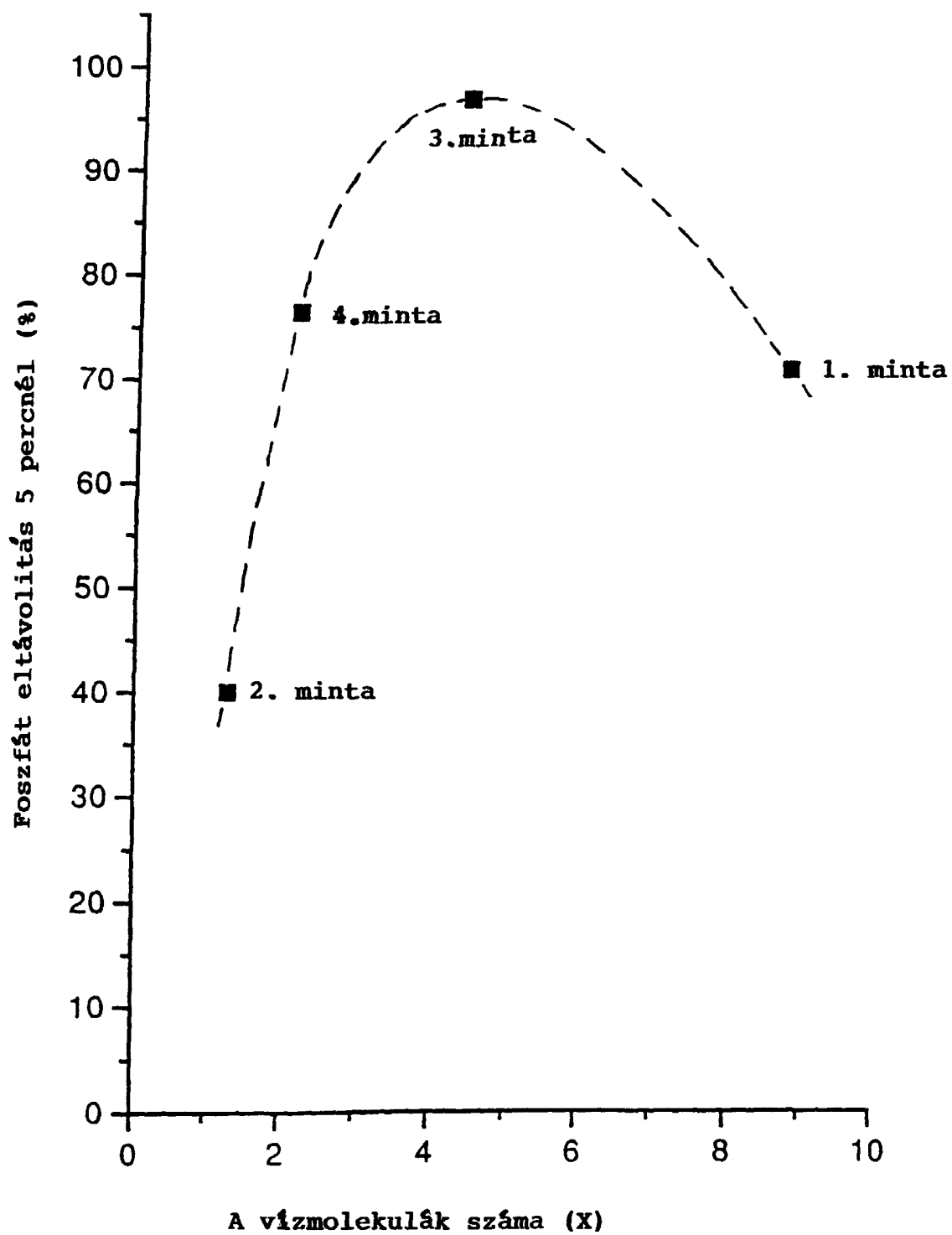
Állat sorszáma	Idő (óra)	Visszanyert lantán (%)
3.	72	0,1
3.	összesen	103,8

Látható, hogy 72 óra elteltével a lantán teljes mennyisége kiürül. A vizeletmintákban a lantán mennyisége a kimutatási határérték alatt marad. A vizsgálat után a patkányokat leöljük, és veséjüket, májukat és combcsontjaikat lantánra megvizsgáljuk. A lantán mennyisége valamennyi esetben 0,1 ppm alatt van.

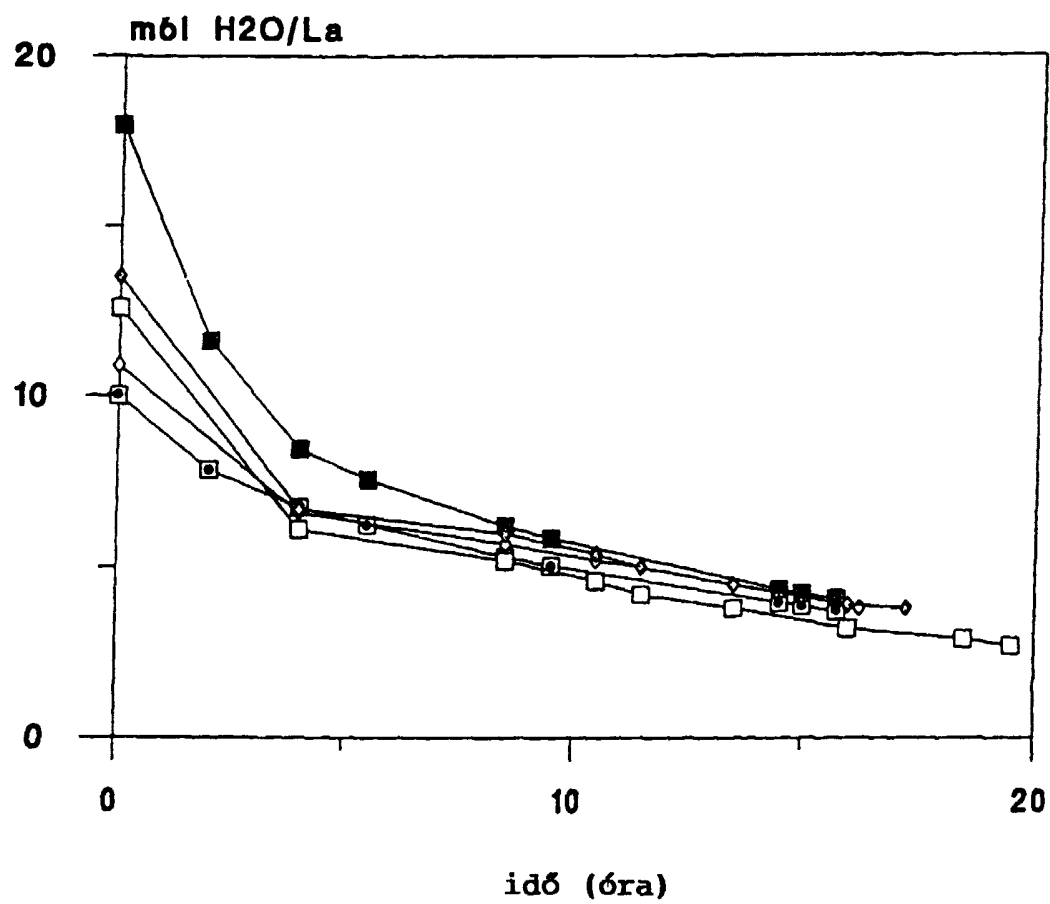
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Gyógyászati készítmény a hiperfoszfátémia kezelésére, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ általános képletű, ahol x értéke 3 és 6 között van, lantán-karbonátot tartalmaz, egy gyógyászati lantán hígítószerke vagy vivőanyaggal összekeverve.
2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a lantán-karbonátban x értéke 3,5 és 5 között van.
3. A 2. igénypont szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy a lantán-karbonátban x értéke 3,8 és 4,5 között van.
4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy orális adagolásra alkalmas formában van kiszerve.
5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, *azzal jellemezve*, hogy egységnyi dózist, mégpedig napi 0,1 g és 20 g közötti dózist tartalmazó formában van kiszerve.
6. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti lantán-karbonát alkalmazása a hiperfoszfátémia kezelésére használható, a gyomor- és bélrendszerbe adagolható gyógyszer előállítására.
7. Eljárás az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti lantán-karbonát-készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
 - i) lantán-oxidot hidrogén-kloriddal reagáltatunk lantán-klorid előállítására;
 - ii) az így kapott lantán-klorid oldatát egy alkálifém-karbonáttal reagáltatjuk, lantán-karbonát-oktahidráttal nedves massa formájában történő előállítására; és
 - iii) a lantán-karbonát-oktahidrátból álló nedves massa szabályozott módon történő szárításával 3–6 mol kristályvizet tartalmazó lantán-karbonátot kapunk; és
 - iv) a iii) lépés szerint kapott lantán-karbonátot egy gyógyászati lantán hígítószerke vagy vivőanyaggal keverjük össze.
8. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti lantán-karbonát alkalmazása a hiperfoszfátémia kezelésére vesebetegségben szenvedő személynél használható gyógyszer előállítására.

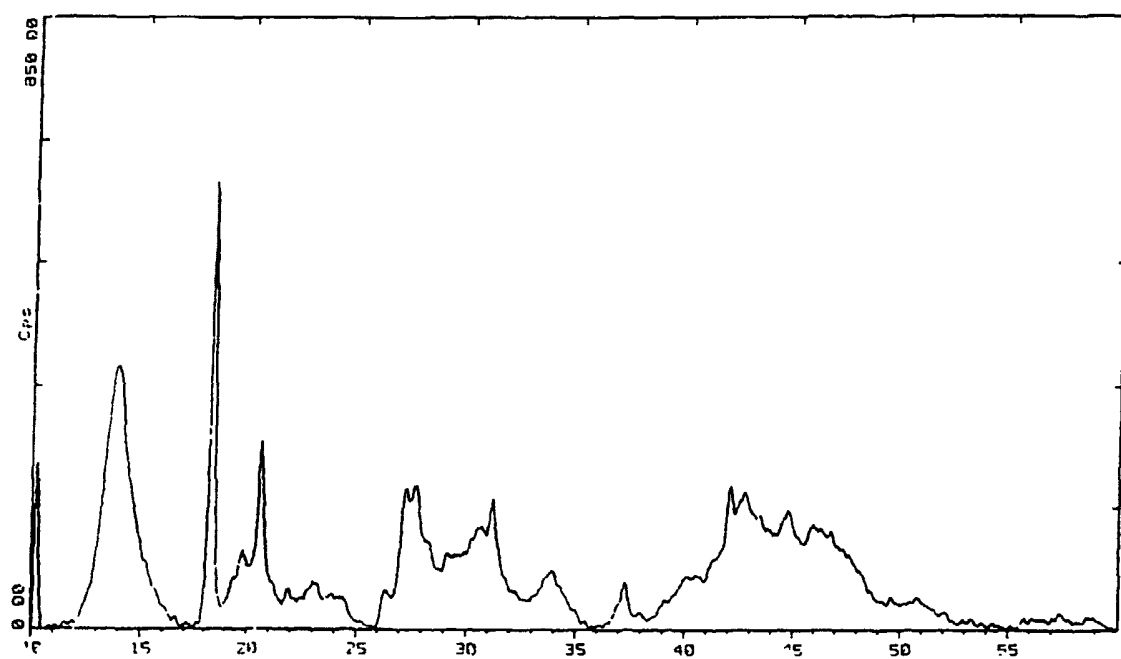
1. ábra



2. ábra



3. ábra



4. ábra

