



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년02월20일
(11) 등록번호 10-1830456
(24) 등록일자 2018년02월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 33/24 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)
A61P 7/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7032038
(22) 출원일자(국제) 2011년05월12일
심사청구일자 2016년05월11일
(85) 번역문제출일자 2012년12월06일
(65) 공개번호 10-2013-0063512
(43) 공개일자 2013년06월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036317
(87) 국제공개번호 WO 2011/143475
국제공개일자 2011년11월17일
(30) 우선권주장
61/333,887 2010년05월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020050050080 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
스펙트럼 파마슈티컬즈 인크
미국 네바다 (우편번호 89052) 헨더슨 사우쓰 이
스틴 애비뉴 11500 스위트 240
(72) 발명자
덕쉴, 밀린드
미국 캘리포니아주 92562 무리에타 코르테 마르티
네즈 40335
고어, 아속, 예쉬완트
미국 캘리포니아주 92782 터스틴 오거스타 2635
(74) 대리인
(뒷면에 계속)
김진희

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 윤동준

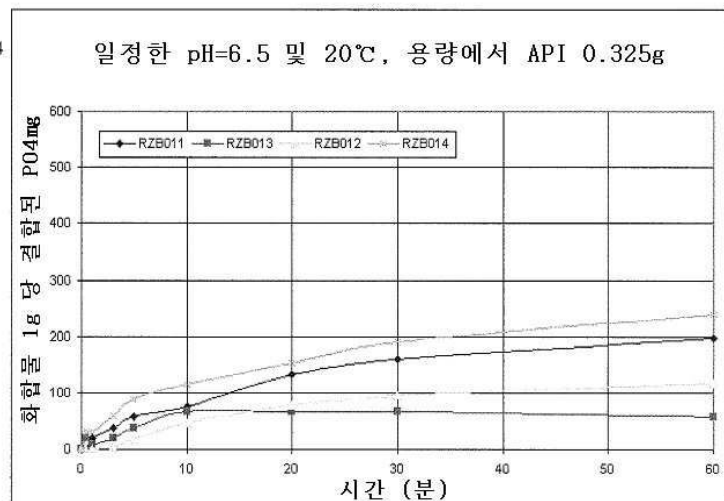
(54) 발명의 명칭 란탄 카보네이트 하이드록사이드, 란탄 옥시카보네이트 및 이들의 제조 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은 개선된 성질들을 갖는 란탄 카보네이트 하이드록사이드 또는 란탄 옥시카보네이트를 제조하는 방법이다. 이러한 방법은 수용성 란탄 및 수용성 비-알칼리 금속 카보네이트 또는 바이카보네이트의 사용을 포함한다. 얻어진 물질은 개별적으로 포스페이트 결합체로서 또는 고인산혈증을 지닌 환자들을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

대표도 - 도10

시간 (분)	mg PO ₄ /g 화합물			
	RZB011	RZB013	RZB012	RZB014
0	0	0	0	0
0.5	0	19	0	31
1	19	9	0	31
3	38	19	5	59
5	57	38	17	88
10	75	66	47	116
20	132	66	77	154
30	160	66	96	192
60	198	57	118	239
BET m ² /g	12.3	38.4	6-7	33.9



(72) 발명자

마하링감, 라비찬드란

미국 캘리포니아주 95219 스타턴 페더 리버 드라이브 5206

샤우어, 에드워드, 에이.

미국 네바다주 89436 스팍스 리베로 드라이브 2325

스튜어트, 매튜

미국 네바다주 89521 리노 코만치 문 코트 1740

탄데일, 라젠드라

미국 캘리포니아주 95204 스타턴 아파트먼트 #1 데 이브 브루백 웨이 506

싱, 람샤란

미국 캘리포니아주 92606 어번 듀란조 아일 249

명세서

청구범위

청구항 1

란탄 카보네이트 화합물을 제조하는 방법으로서,

용매 중에서 75℃ 내지 90℃의 반응 온도 및 6.0 내지 7.5의 pH에서 란탄 클로라이드의 가용성 염을 암모늄 카보네이트와 반응시키는 단계; 및 상기 반응 생성물을 침전시키는 단계를 포함하며, 상기 반응 생성물이 0.5 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드인 것인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 반응에서 상기 란탄 클로라이드의 양 대 상기 암모늄 카보네이트의 양의 중량비가 1:0.8 내지 1:4 범위인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 생성된 란탄 카보네이트 하이드록사이드가 ICDD(International Centre for Diffraction Data) 파일 26-815와 일치하는 패턴을 갖는 것인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 반응 생성물을 400℃ 내지 700℃의 온도에서 2시간 이상 동안 하소시켜, 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 의 다형체 및 화학식 La_2CO_5 의 다형체로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상의 다형체 및 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트를 생성시키는 단계를 추가로 포함하는, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 하소 온도가 550℃인 것인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 생성된 란탄 다이옥시카보네이트가 5 중량% 이하의 화학식 La_2CO_5 의 다형체를 포함하는 것인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 7

제4항에 있어서, 상기 생성된 란탄 다이옥시카보네이트가 1 중량% 이하의 화학식 La_2CO_5 의 다형체를 포함하는 것인, 란탄 카보네이트 화합물의 제조방법.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조문헌

[0002] 본 출원은 2010년 5월 12일에 출원된 미국 특허 가출원 제61/333,887호를 우선권으로 주장하며, 이러한 문헌의 내용은 그 전문이 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003] 고인산혈증(hyperphosphatemia)의 치료에서 사용하기 위한 약제학적 제품들은 당해 분야에 공지되어 있다. 이러한 것들은 란탄 다이옥시카보네이트(문헌에서 LDOC로서 지칭됨)를 포함하는 화합물을 함유하는 특정 란타나이드를 기술하는 미국 특허 제7,588,782호뿐만 아니라 화학식 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (또한, 문헌에서 란탄 트라이카보네이트라 지칭됨)의 화합물을 포함하는 다양한 란탄 카보네이트 수화물을 기술하는 미국 특허 제5,968,976호; 제7,381,428호; 및 제7,465,465호에 기술된 제품들을 포함한다. 이러한 화합물들은 피검체가 소모하는 포스페이트를 결합시킴으로써 작용한다. 하나의 이러한 화합물은 상표명 FOSRENOL으로 시판된다. 고인산혈증의 치료를 위한 다른 제품들은 RENAGEL을 포함하는데, 이는 또한 세벨라머(sevelamer) HCl로서 공지된 폴리머 포스페이트 결합제이다.

[0004] 특허, 미국 특허 제7,588,782호에는 그 중에서도, 란탄 옥시카보네이트 ($\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)로서 지칭되는 화합물을 생산하기 위한 란탄 클로라이드와 소듐 카보네이트와의 반응으로부터 란탄 다이옥시카보네이트의 생산이 기재되어 있다. 이후에, 이는 로(furnace)에서 고온으로 가열되어 란탄 다이옥시카보네이트를 생성시킨다[미국 특허 제7,588,782호의 실시예 5 참조]. 이는 이후에 미국 특허 제7,588,782호에서 란탄 옥시카보네이트를 특징으로 하는 하나의 화합물이 실제로 추가 결합수를 지닌 또는 결합수를 지니지 않는 란탄 카보네이트 하이드록사이드(LaCO_3OH 또는 LCH)라는 것으로 알게 되었다. 이는 란탄 옥시카보네이트를 형성시키기 위해 가열되는 화합물이다. 최종적으로 생성된 LDOC 물질은 크기가 약 100 나노미터인 대략적으로 둥근 입자들로 제조된 실제로 결정상이라 하고 무수인 것으로서 주지된다. 미국 특허 제7,588,782호의 도 20은 란탄 트라이카보네이트의 다양한 수화물과 비교할 때, 실시예 5에 따라 제조된 LDOC에 대한 포스페이트 결합 동력학의 개선을 나타낸다. 상세하게, 10분에, 란탄 다이옥시카보네이트는, 란탄 트라이카보네이트 사수화물이 단지 약 40%로 제한되는 경우에, 이용 가능한 포스페이트의 약 70 내지 80%로 제한된다. 이러한 시험은 pH 3에서 수행되었다.

[0005] 그러나, 미국 특허 제7,588,782호에 기술된 바와 같은 란탄 다이옥시카보네이트의 포스페이트 결합 동력학이 모든 pH에서 일관되지 않다는 것이 발견되었다. 포유동물의 소화관에서 일어나는 바와 같이 pH가 증가하는 경향이 있을 때, 결합 동력학은 느려진다. 미국 특허 제7,588,782호에는 약물학적으로 매우 큰 값 및 큰 유용성의 물질이 기재되어 있다. 그러나, 대부분의 것과 마찬가지로, 추가 개발의 여지가 남아 있다.

발명의 내용

[0006] 일 양태에서, 본 발명은 용매 중에서 란탄의 가용성 염(흔히, 란탄 할라이드)을 비-알칼리 금속 카보네이트와

반응시켜 이후에 침전되는 란탄 카보네이트 하이드록사이드(LCH)를 제조하는 것을 포함하는, 란탄 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

- [0007] 일 구체예에서, 반응에서 란탄 할라이드 대 카보네이트의 상대 비가 약 1:1이다. 다른 구체예에서, 란탄 할라이드 대 카보네이트의 상대 비는 약 1:2 또는 그 초과이다. 다른 구체예에서, 이러한 비는 약 1:3 또는 그 초과이다. 또 다른 구체예에서, 반응에서 란탄 할라이드의 양 대 카보네이트의 양은 약 1:0.8 내지 약 1:4의 범위이다. 일반적으로, 본 발명의 LCH 물질은 보다 높은 표면적(미국 특허 제7,588,782호의 LCH의 표면적의 2 내지 3배), 보다 높은 벌크 및 탭 밀도, 상이한 형태학(구형 1차 입자 대 침상(needle) 및 판상(plate)), 및 분말 x-선 회절(PXRD 또는 PXD)에 의한 상이한 다형체 구조를 갖는다. 본 발명의 물질의 패턴은 ICDD 파일 26-815와 일치하는 패턴을 가지는 반면, 미국 특허 제7,588,782호의 상응하는 물질의 패턴은 ICDD 파일 49-981과 일치하는 패턴을 갖는다. 종래 기술은 화합물의 합성 시에 사용되는 소듐-함유 전구체의 결과로서 일부 잔류 소듐(1% 이하)을 함유하는 반면, 본 발명의 물질은, 본 발명의 방법이 소듐 또는 다른 알칼리들을 함유하는 반응물들을 사용하지 않기 때문에 소듐을 거의(비의도적인 소량) 또는 전혀 함유하지 않는다.
- [0008] 일 구체예에서, 반응 온도는 약 65℃ 내지 약 110℃의 범위이며, 반응 pH는 약 4.5 이상이다.
- [0009] 사용되는 비-알칼리 금속 카보네이트는 임의의 수용성, 비-1A족 금속-함유 카보네이트 또는 바이카보네이트, 예를 들어 암모늄 바이카보네이트 및 암모늄 카보네이트를 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0010] 다른 일 구체예에서, 반응 온도는 약 75℃ 내지 약 90℃의 범위이며, pH는 6.0 또는 그 초과이다.
- [0011] 상기 구체예들 중 임의의 일 양태에서, LCH 침전물은 용매 중에 약 20 내지 약 55 g/ℓ의 범위인 침전물 농도로 존재한다.
- [0012] 특정 구체예에서, 본 발명은 용매 중에서 란탄 할라이드의 가용성 염을 비-알칼리 금속 카보네이트와 약 65℃ 내지 약 110℃의 반응 온도 및 약 4.5 이상의 pH에서 반응시키고 반응 생성물을 침전시킴을 포함하며, 상기 반응 생성물이 약 0.5 중량% 또는 그 미만의 알칼리-화합물을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드인, 란탄 카보네이트 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0013] 다른 구체예에서, 본 발명은 용매 중에서 란탄 클로라이드의 가용성 염을 암모늄 카보네이트와 약 75℃ 내지 약 90℃의 반응 온도 및 약 6.0 내지 7.5의 pH에서 반응시키고 반응 생성물을 침전시킴을 포함하며, 상기 반응 생성물이 약 0.5 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드인, 란탄 카보네이트 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다. 다양한 구체예에서, 반응에서 란탄 클로라이드의 양 대 암모늄 카보네이트의 양은 약 1:0.8 내지 약 1:4의 범위이다. 다른 구체예에서, 생성된 란탄 카보네이트 하이드록사이드는 ICDD 파일 26-815와 일치하는 패턴을 갖는다.
- [0014] 임의의 이러한 방법들은 분말 온도가 약 400 내지 약 700℃에 도달하도록 LCH를 2시간 이상 동안 하소시켜 란탄 옥시카보네이트를 형성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 하소 분말 온도는 약 440 내지 약 640℃ 범위이다. 또 다른 구체예에서, 하소 분말 온도는 약 500 내지 약 600℃ 범위이다. 흔히 사용되는 온도는 약 550℃이다. 얻어진 란탄 옥시카보네이트는 란탄 다이옥시카보네이트, 및 특히 결정상 또는 비정질일 수 있고 용매화되거나 용매화되지 않을 수 있는 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 일 수 있다.
- [0015] 일부 구체예에서, 얻어진 란탄 다이옥시카보네이트는 약 10 중량% 이하의, 본원에서 La_2CO_5 로서 지칭되는 란탄 다이옥시카보네이트의 다른 다형체 형태를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 얻어진 란탄 다이옥시카보네이트는 약 5 중량% 이하의 La_2CO_5 , 및 특히 약 1 중량% 이하의 La_2CO_5 를 포함한다.
- [0016] 임의의 상기 방법들의 일부 구체예에서, LCH는 약 0.5 중량% 미만(알칼리-금속 기준)의 알칼리-화합물, 및 특히 소듐을 포함한다. 다른 구체예에서, 존재하는 임의의 알칼리 화합물의 전체 양은 0.3 중량% 이하(알칼리-금속 기준 - 유도결합 플라즈마(inductively coupled plasma; ICP)에 의해 결정된 바와 같이 금속 단독을 기준으로 하여 계산된 중량% 기준의 알칼리-화합물의 중량), 및 또 다른 구체예에서, 0.1 중량% 이하이다.
- [0017] 임의의 상기 방법의 다른 구체예에서, 얻어진 란탄 옥시카보네이트는 약 0.75 중량% 미만(알칼리-금속 기준), 및 다른 구체예에서 0.4 중량% 이하의 알칼리 화합물, 및 특히 소듐을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트는 0.2 중량% 이하를 포함한다.
- [0018] 이에 따라, 특정 구체예에서, 본 발명은 또한 반응 생성물을 약 400 내지 약 700℃의 온도에서 두 시간 이상 동안 하소시켜, 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 및 La_2CO_5 의 하나 이상의 다형체를 포함하고 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을

포함하는 란탄 다이옥시카보네이트를 형성시키는 것을 추가로 포함하는 란탄 카보네이트 화합물을 제조하기 위한 상기 제공된 방법에 관한 것이다. 일 구체예에서, 하소 온도는 약 550℃이다. 추가 구체예에서, 얻어진 란탄 다이옥시카보네이트는 약 5 중량% 이하의 화학식 La_2CO_3 의 다형체를 포함한다. 다른 구체예에서, 얻어진 란탄 다이옥시카보네이트는 약 1 중량% 이하의 화학식 La_2CO_3 의 다형체를 포함한다.

[0019] 상술된 바와 같이 임의의 이러한 공정들에 의해 형성된 생성물들이 또한 고려된다. 이에 따라, 특정 양태에서, 본 발명은 약 0.5 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드, 및 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 및 La_2CO_3 의 하나 이상의 다형체를 포함하고 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 란탄 카보네이트 화합물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 란탄 카보네이트 하이드록사이드는 ICDD 파일 26-815와 일치하는 패턴을 갖는다. 다른 구체예에서, 란탄 다이옥시카보네이트는 약 5 중량% 이하의 화학식 La_2CO_3 의 다형체를 포함한다. 다른 구체예에서, 란탄 다이옥시카보네이트는 약 1 중량% 이하의 화학식 La_2CO_3 의 다형체를 포함한다. 특정 구체예에서, 란탄 다이옥시카보네이트는 0.015 cm^3/g 이상의 기공 부피를 갖거나 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 란탄 다이옥시카보네이트는 0.020 cm^3/g 이상의 기공 부피를 갖거나 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함한다.

[0020] 다른 구체예에는 물 용매 중의 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및 암모늄 할라이드를 포함하는 수성 현탁액이다.

[0021] 본 발명의 양태들은 또한 약 4 내지 약 80 마이크론의 평균 응집물 크기(레이저 기반 기술에 의해 측정된 응집물의 D50 부피); 비교적 높은 기공률(소듐 카보네이트 반응물을 사용한 동일한 공정을 이용함으로써 달성된 것보다 큼); 약 1 m^2/g 이상, 및 흔히 약 1 내지 약 100 m^2/g 의 BET 표면적; 약 0.1 내지 약 1.1, 및 다른 구체예에서, 약 0.5 내지 약 0.8 g/cc의 벌크 밀도; 약 0.5 중량%(알칼리 금속 기준) 또는 그 미만의 알칼리 금속 함량 중 적어도 하나를 갖는 란탄 카보네이트 하이드록사이드(LCH)를 포함한다.

[0022] 다른 구체예에서, 본 발명은 약 4 내지 약 80 마이크론의 평균 응집물 크기(레이저 광 기반 기술에 의해 측정된 응집물의 D50 부피); 비교적 보다 큰 기공률; 0.015 cm^3/g 이상, 또는 0.020 cm^3/g 이상의 기공 부피(소듐 카보네이트 반응물을 사용한 동일한 공정을 이용함으로써 달성된 것보다 큼); 약 20 m^2/g 이상, 및 흔히 약 30 내지 약 40 m^2/g 의 BET 표면적; 약 0.1 내지 약 1.1, 및 다른 구체예에서 약 0.5 내지 약 0.8 g/cc의 벌크 밀도; 약 0.75 중량%(알칼리 금속 기준)의 알칼리-화합물 함량 중 적어도 하나를 갖는 란탄 옥시카보네이트를 포함한다. 본 발명의 LCH 및 란탄 옥시카보네이트는 흔히 5.15 g/cc + 0.1 g/cc의 비중을 갖는다.

[0023] 일부 구체예에서, 란탄 옥시카보네이트는 본원에서 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 로 표시되는 란탄 다이옥시카보네이트의 특정 다형체이다. 일부 구체예에서, 이러한 다형체는 필수적으로 순수하거나, 실질적으로 순수하거나, 다른 다형체와 관해 순수하다.

[0024] 유효량의 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및/또는 란탄 다이옥시카보네이트, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 또한 고려된다.

[0025] 상기에 언급된 물리적 성질들 중 하나 이상을 갖는 란탄 카보네이트 하이드록사이드 또는 란탄 옥시카보네이트인 유효량의 약제학적 활성 성분, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물이 또한 고려된다. 이에 따라, 일 양태에서, 본 발명은 약 0.5 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 유효량의 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제 조성물로서, 상기 약제 조성물이 연하 정제(swallow tablet), 연하 당의정(swallow caplet), 압축 제형, 연하 경질 젤라틴 캡슐, 연하 연질 젤 캡슐, 경구 용해 가능한 정제, 경구 용해 가능한 당의정, 경구 용해 가능한 경질 젤라틴 캡슐, 경구 용해 가능한 연질 젤라틴 캡슐, 추어블 정제, 추어블 당의정, 추어블 캡슐, 분말, 스프링클(sprinkle), 경구 봉해 가능한 필름, 식품, 당과제, 김, 시럽, 현탁제, 에멀전 또는 분산제로 이루어진 군으로부터 선택되는 제형인 것인 약제 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 약제 조성물은 0.015 cm^3/g 이상의 기공 부피를 가지거나 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 약제 조성물은 0.020 cm^3/g 이상의 기공 부피를 가지거나 약 0.75 중량% 또는 그 미만의 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트를 포함한다.

[0026] 본원에서 고려되는 바와 같이, 특정 구체예에서, 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물(약제학적 활성 성분)의 유효량은 투여량 당 약 125mg 내지 약 20,000mg의 범위이다. 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 상기에 제공된 바와 같은 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 투여 형태에서 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량

은 약 125mg 내지 약 20,000mg, 및 각 투여 형태의 약 95 중량% 이하의 범위이다. 또 다른 특정 구체예에서, 본 발명은 상기에 제공된 약제 조성물에 관한 것으로서, 여기서 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량은 약 125mg 내지 약 20,000mg, 및 각 투여 형태의 약 95 중량% 이하의 범위이며, 상기 란탄 카보네이트 화합물은 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 의 란탄 다이옥시카보네이트를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량이 약 125mg 내지 약 20,000mg의 범위이며 상기 란탄 카보네이트 화합물이 화학식 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 의 란탄 다이옥시카보네이트를 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다. 다른 구체예에서, 본 발명은 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량이 약 100, 125, 150, 250, 500, 750 또는 1000mg으로 이루어진 군으로부터 선택된 상기 제공된 약제 조성물에 관한 것이다.

[0027] 다른 구체예에서, 본원에 기술된 임의의 약제 조성물은 약제학적 활성 성분 양의 150% 이하의 양의 제2포스페이트 결합제를 추가로 포함한다. 이에 따라, 얻어진 조성물은 활성물로서, 약 33%의 API(본 발명의 LCH 및/또는 란탄 옥시카보네이트) 및 약 67%의 일부 다른 포스페이트 결합 활성물을 포함할 수 있다.

[0028] 본원에는 본 발명의 LCH 및 란탄 옥시카보네이트, 및 이러한 화합물들을 포함하는 약제 조성물이 생체 내에서 포스페이트를 결합시키기 위해, 예를 들어 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준을 특징으로 하는 증상, 예를 들어 고인산혈증, 만성 신장 질환, 전신성 신부전, 말기 신장 질환, 및 만성 신장 기능부전으로 이루어진 군으로부터 선택되는 증상의 치료를 위해 사용될 수 있다는 것이 고려된다.

[0029] 이에 따라, 다른 양태에서, 본 발명은 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준을 특징으로 하는 증상의 치료를 필요로 하는 피검체에 유효량의 본원에 기술된 약제 조성물을 투여함을 포함하는, 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준을 특징으로 하는 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 다양한 구체예에서, 치료되는 이러한 증상은 고인산혈증, 만성 신장 질환, 전신성 신부전, 말기 신장 질환, 및 만성 신장 기능부전으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0030] 다른 구체예에서, 피검체에 투여되는 약제 조성물의 유효량은 하루에 약 200 내지 약 12,000mg, 또는 약 500 내지 약 8000mg/일의 범위이다. 피검체에 투여되는 약제 조성물의 유효량은 또한 약 300 내지 약 4000mg/일의 범위일 수 있다.

[0031] 특정 추가 구체예에서, 본 발명은 피검체에 본 발명의 방법에 의해 생성되거나 약 0.5% 또는 그 미만(알칼리-금속 기준)의 전체 소듐 함량 또는 6.5의 pH에서 다른 LCH 또는 란탄 옥시카보네이트로부터 얻어진 것과 비교하여 증가된 포스페이트 결합 동력학 또는 보다 큰 기공률(porosity)을 갖는 유효량의 LCH 또는 란탄 옥시카보네이트를 투여함을 포함하는 고인산혈증 치료를 필요로 하는 피검체에서 고인산혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0032] 다른 구체예에서, 본 발명은 피검체에 상기에 주지된 물리적 성질들 중 하나 이상을 갖는 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및/또는 란탄 다이옥시카보네이트인 유효량의 약제학적 활성 성분을 투여함을 포함하는 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준과 관련된 증상, 예를 들어 고인산혈증의 치료를 필요로 하는 피검체에서 이러한 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 이에 따라, 본원에서 고려되는 바와 같이, 본 발명은 본 발명의 방법에 따라 제조된 란탄 다이옥시카보네이트를 포함하고 소듐 카보네이트 반응물, 즉 0.75 중량% 초과인 소듐을 포함하는 LDOC를 사용하는 미국 특허 제7,588,782호에 제공된 방법에 따라 제조된 란탄 다이옥시카보네이트보다 비교적 큰 BET 표면적, 기공 부피 및/또는 포스페이트 결합 동력학을 나타내는 유효량의 약제 조성물을 투여함을 포함하는 치료 방법을 포함한다. 이를 위하여, 추가 구체예에서, 본 발명은 란탄 다이옥시카보네이트가 0.75 중량% 초과인 큰 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트보다 비교적 큰 BET 표면적을 갖는 약제 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, BET 표면적은 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 보다 크다. 다른 구체예에서, BET 표면적은 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 보다 크다. 본 발명은 또한, 란탄 다이옥시카보네이트가 0.75 중량% 초과인 소듐을 포함하는 란탄 다이옥시카보네이트보다 비교적 큰 기공 부피를 갖는 약제 조성물에 관한 것이다. 특정 구체예에서, 기공 부피는 $0.015 \text{ cm}^3/\text{g}$ 이상이다. 다른 구체예에서, 기공 부피는 $0.020 \text{ cm}^3/\text{g}$ 이상이다.

[0033] 이러한 제형 및 방법의 다양한 구체예에서, 다른 구성성분, 예를 들어 제2API, 또는 하나 이상의 부형제는 투여 형태 중의 알칼리 금속의 전체 함량이 0.75 중량%를 초과할 수 있도록 소듐을 포함한 알칼리 금속을 포함할 수 있다. 그러나, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트를 형성시키기 위해 LCH를 하소시킨 후에 첨가되는 알칼리 금속은 본원에 기술되는 바와 같이 알칼리 금속 함량을 결정함에 있어서 포함되지 않는다.

[0034] 이러한 방법들은 약제학적 활성 성분(LCH 및/또는 LDOC) 양의 150% 이하의 양의 제2포스페이트 결합제를 동시에(동일한 시간에), 순차적으로(약 30분 미만으로 분리된 하나의 투여 후 다른 하나의 투여) 또는 부수적으로(30분 넘는 간격으로 투여) 투여함을 추가로 포함할 수 있다.

[0035] 이러한 방법들의 일부 구체예에서, 피검체에 투여되는 약제학적 활성 성분의 유효량은 하루에 약 200 내지 약 12,000mg의 범위이다.

[0036] 본 발명의 방법 및 약제 조성물은 피검체에, 장에서 생체 이용 가능하지만 위에서는 이용 가능하지 않는 제2포스페이트 결합체를 투여함을 추가로 포함할 수 있다. 포스페이트 공급원을 본원에 기술된 본 발명의 방법들 중 하나에 의해 생성되고/거나 본원에 기술된 물리적 성질들 중 하나를 갖는 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및/또는 란탄 옥시카보네이트와 반응시킴을 포함하는 포스페이트를 결합시키는 방법이 또한 고려된다. 이에 따라, 다른 양태에서, 본 발명은 포스페이트 공급원을 본원에 제공된 바와 같은 란탄 다이옥시카보네이트, 및 임의적으로 란탄 카보네이트 하이드록사이드와 반응시킴을 포함하는 포스페이트를 결합시키는 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 LCH의 두 개의 다형체에 대한 형태 및 분말 X-선 회절 패턴을 도시한 것으로서, 좌측은 고표면적 ICDD 카드 화일 번호 26-815에 관한 것이며, 우측은 저표면적 ICDD 카드 화일 번호 49-981에 관한 것이다.

도 2는 LDOC의 BET 표면적 및 본 발명에 따라 생성된 LCH의 BET 표면적의 상호 의존성을 도시한 것이다.

도 3은 LDOC의 벌크 밀도 및 본 발명에 따라 생성된 LCH의 벌크 밀도의 상호 의존성을 도시한 것이다.

도 4는 제공된 온도에서 LCH 반응 pH와 LDOC 응집물(입자) 크기 간의 관계를 도시한 것이다.

도 5는 미국 특허 제7,588,782호에 따라 하소 전 및 후에 생성된 물질(각각 RZB011 및 RZB012)와 비교하여 본 발명에 따라 생성된 LCH 및 LDOC(각각 RZB013 및 RZB014)의 주사전자현미경 이미지를 도시한 것이다. 매우 상이한 형태를 갖는, RZB-012와 RZB-014 간의 차이를 주목한다.

도 6은 미국 특허 제7,588,782호에 따라 생성된 RZB-011에 대한 PXRD 패턴이다.

도 7은 미국 특허 제7,588,782호에 따라 생성된 RZB-012에 대한 PXRD 패턴이다.

도 8은 본 발명에 따라 생성된 RZB-013에 대한 PXRD 패턴이다.

도 9는 본 발명에 따라 생성된 RZB-014에 대한 PXRD 패턴이다.

도 10은 본원에 제공된 바와 같이 측정된 6.5의 일정 pH 및 20°C에서, 10, 20, 30, 40, 50 및 60분에서의 미국 특허 제7,588,782호(RZB-011, RZB-012)에 따른 LCH 및 란탄 옥시카보네이트, 및 본 발명(RZB-013 및 RZB-014)에 따라 생성된 LCH/La₂O₃CO₃의 결합 동력학의 그래프를 제공한다.

도 11 내지 도 20은 미국 특허 제7,588,782호의 방법에 따라 생성된 LCH(도 11 내지 도 13) 및 LDOC(도 14 및 도 15), 그리고 본 발명의 방법에 따라 생성된 LDOC(도 16 내지 도 20)의 주사전자현미경 이미지(200,000 배율)를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 본 명세서가 본 발명을 특별히 가리키고 명확하게 청구하는 청구범위로 결론을 내지만, 본 발명이 하기 상세한 설명으로부터 보다 잘 이해될 것으로 여겨진다. 본원에서 사용되는 모든 백분율 및 비율은 전체 조성물의 중량 기준이며, 모든 측정은 달리 명시되지 않는 한 25°C 및 정상 압력에서 이루어진 것이다. 모든 온도는 달리 특정되지 않는 한 °C이다. 본 발명은 본 발명의 구성성분들뿐만 아니라 본원에 기술된 다른 구성성분 또는 엘리먼트들을 포함하거나(개방형 종결) 필수적으로 이러한 구성성분들로 이루어질 수 있다. 본원에서 사용되는 "포함하는"은 인용된 엘리먼트, 또는 구조 및 기능에 있어 이들의 균등물, 플러스(plus) 인용되지 않은 임의의 다른 엘리먼트 또는 엘리먼트들을 의미한다. 용어 "갖는" 또는 "포함하는"은 또한 문맥이 달리 시사하지 않는 한 개방형 종결(open ended)로서 해석되어야 한다. 본원에서 사용되는 "필수적으로 이루어진"은 본 발명이 청구항에 인용된 것 이외의 구성성분들을 포함할 수 있지만, 단지 추가 구성성분들이 존재하는 경우에 청구된 발명의 기본적인 신규한 특징들을 실질적으로 변경시키지 않음을 의미한다. 바람직하게, 이러한 첨가제들은 전혀 존재하지 않거나 단지 소량으로 존재할 것이다. 그러나, (유용성의 정도와는 상반되게) 화합물들의 유용성이 유지되는 한 본 발명의 기본적인 신규한 특징들을 실질적으로 변경시킬 수 있는 약 10 중량% 이하의 물질을 포함하는 것이 가능할 수 있다. 본원에 인용된 모든 범위들은 두 개의 값들 "사이"의 범위를 기술하는 것을 포함하는 종결점을 포함한다. "약," "일반적으로," "실질적으로" 등과 같은 용어들은 절대적이지 않은 용어 또는 수치를 한정하는 것으로서 해석되어야 하지만, 본원에서 달리 정의되지 않는 한, 종래 기술에서 계속 읽혀지지

않는다. 이러한 용어들은 이러한 상황에 의해 규정될 것이며, 이러한 용어들에 의해 한정된 용어들은 당업자에 의해 이해된다. 이는 적어도, 예상된 실험 오차의 정도, 수치를 측정하기 위해 사용된 제공된 기술에 대한 기술 오차 및 기기 오차를 포함한다. 본원에 기술된 임의의 특허, 특허 출원 또는 다른 공개문의 전체 교시는 본원에 전부 기술된 것과 같이 본원에 참고로 포함된다.

[0039] 명세서 및 청구범위가 최종 제품, 예를 들어 특정 입자 크기 또는 분포, 또는 특정 타입의, 예를 들어 특정 형태의 충전제를 갖는 입자를 함유하는 본 발명의 정제 또는 다른 투여 형태를 지칭할 수 있지만, 이러한 기술이 만족스러운 최종 투여 형태라고 말하기는 어려울 수 있다는 것이 주지된다. 그러나, 이러한 기술은 최종 생산(정제의 경우에, 예를 들어 블랜딩 및 정제 제형) 이전에 사용되는 물질들이 이러한 기술을 충족하는 경우에 만족될 수 있다. 또한, 투여 형태로부터 직접적으로 확인될 수 없는 최종 제품의 임의의 성질 또는 특징에 관해서, 이러한 성질이 최종 생산 단계 바로 이전에 기술되는 구성성분들에 속하는 경우에 충분하다.

[0040] 이러한 문헌이 물질, 이러한 경우에, LCH 및 LDOC를 패턴, 스펙트럼 또는 다른 그래프 데이터를 참조로 하여 나타내는 경우에, 이러한 것들이 "실질적으로" 도면에 또는 하나 이상의 데이터 포인트에 의해 나타내거나 도시되는 바와 같이 한정함으로써 이루어질 수 있다. 이러한 문맥에서 사용되는 "실질적으로"는 패턴, 스펙트럼 또는 다른 그래프 데이터가 당업자에게 공지된 여러 인자들로 인하여 이들의 위치, 상대적 세기, 또는 다른 수치들에서 이동될 수 있는 것으로 인식될 것이다. 예를 들어, 결정학적 및 분말 X-선 회절 분야에서, 피크 위치의 이동 또는 패턴의 하나 이상의 피크의 상대적 세기의 이동은 비제한적으로, 사용되는 장치, 샘플 제조 프로토콜, 바람직한 패킹 및 방향, 방사선 공급원, 작업자 오차, 데이터 수집 방법 및 기간(length) 등으로 인해 일어날 수 있다. 그러나, 당업자는 본원의 도면들을 본원에 기술되고 요구되는 형태들 중 하나로서 공지되고 확인된 임의의 동일성(identity)의 발생된 패턴과 비교할 수 있을 것이다. 본원에 보고될 수 있는 다른 기술들은 동일하게 적용된다.

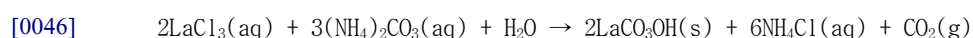
[0041] 도면을 참조하고, 이러한 문헌을 허용하고 이러한 문헌이 포함되고 고려되는 경우에, 임의의 개수의 데이터 포인트의 선택은 유일하게 결정질 형태, 염, 용매화물 및/또는 광학적 이성질체를 규정하는 도면에서, 식별 목적으로 임의의 관련되고 인용된 오차 범위 내로 예시된다.

[0042] 분자, 예를 들어 이러한 경우에, LCH 및 LDOC에 대한 언급은 달리 특정되지 않거나 일반적으로 본 명세서와 상반되지 않다면, 이들의 임의의 염, 결정질 또는 비결정질 형태, 광학적 이성질체 및/또는 용매화물 형태를 칭하는 것이다.

[0043] 분자 또는 다른 물질들이 "순수한" 것으로서 본원에서 식별되는 경우에, 달리 특정되지 않는 한, 일반적으로 물질이 약 99% 이상의 순도를 가짐을 의미한다. 일반적으로, 이는 원치않는 잔류 용매, 반응 부산물, 불순물 및 미반응된 출발 물질과 관련한 순도를 칭한다. 다형체의 경우에, "순수한"은 또한 적절한 경우에 다른 것에 대해 99%의 하나의 폴리머를 의미하는 것이다. "실질적으로" 순수한은 하한치가 약 95% 순도 이상인 것을 제외하고 "순수한"과 동일함을 의미하며, 마찬가지로, "필수적으로" 순수한은 하한치가 약 90% 순도인 것을 제외한 "순수한"과 동일한 것을 의미한다.

[0044] 일 양태에서, 본 발명은 결합수(결합된 결정수)를 지닌 또는 지니지 않은 란탄 화합물, 및 특히 란탄 카보네이트 하이드록사이드를 제조하는 방법을 제공한다. 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및 이의 성질들은 이로부터 제조된 얻어진 란탄 옥시카보네이트의 상 순도, 다형체 상태, 형태 및 성능에 영향을 미치는 것으로 발견되었다. 이러한 공정에서, 수성 용매 중의 란탄 할라이드(브로마이드, 아오다이드, 플루오라이드, 클로라이드 등)는 또한 일반적으로 수 중에서 화학양론적 과량의 비-알칼리 금속 카보네이트와 반응된다. 특정의 구체예에서, 반응은 화학양론적 양의 적어도 3배의 비-알칼리 금속 카보네이트와 함께 수행된다. 화학양론적 과량은 반응 동안에 요망되는 pH의 유지에 도움이 되고 또한 모든 란탄 반응물이 란탄 카보네이트 하이드록사이드로 전환되게 한다. 사용될 수 있는 다른 용매들은 저분자량 알코올 및 다른 수성 용매를 포함한다.

[0045] 임의의 특정 적용 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 얻어진 반응은 하기 반응식에 의해 예시될 수 있다:



[0047] 상기 식에서, (aq)=수성, (s)=고체, 및 (g)=가스. 다른 비-알칼리 금속 카보네이트는 또한 암모늄 카보네이트 대신에 사용될 수 있다. 유사한 결과를 갖는 암모늄 바이카보네이트(NH_4HCO_3)가 사용될 수 있다. 이에 따라, 반응물의 양은 조정될 수도 있다. 또한, 반응 동안에 바이카보네이트를 사용하여 높은 pH를 유지하기가

어렵다. 카보네이트 및 바이카보네이트의 다른 공급원들이 가용성인 한, 이러한 공급원들이 사용될 수 있다.

[0048] 특히, 소듐 함유 카보네이트 및 바이카보네이트 물질이 덜 유리하다는 것이 밝혀졌다. 임의의 특정한 작동 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 소듐이 얻어진 란탄 카보네이트 하이드록사이드로부터 세척될 때에도, 얻어진 란탄 옥시카보네이트의 성질들에 영향을 미치는 것으로 여겨진다. 본 발명의 방법 및 미국 특허 제 7,588,782의 방법 둘 모두가 비교적 높은 표면적 및 작은 입자 크기를 초래할 수 있지만, 본 발명에 따른 란탄 카보네이트 하이드록사이드 및 란탄 옥시카보네이트의 전체의 효과적인 표면적은 비교적 더욱 크다고 여겨진다.

[0049] "비교적 더욱 큰"은 미국 특허 제 7,588,782호 및 본 발명의 방법들이 소듐 카보네이트 대신에 예를 들어 암모늄 카보네이트 또는 바이카보네이트를 사용하는 것을 제외하고 대개 동일한 조건 하에서 진행되는 경우에, BET 또는 그 밖의 다른 방법에 의해 측정 시에, 본 발명의 LCH 또는 란탄 옥시카보네이트의 표면적은 미국 특허 제 7,588,782호의 실행으로부터 얻어진 것보다 더욱 높을 수 있다는 것을 의미한다. 본 발명의 암모늄 카보네이트 공정은 LCH의 경우에 1 내지 100 m²/g 범위의 BET 표면적(SA)을 획득해야 한다. 본 발명에 따른 LDOC의 SA는 약 20 내지 약 40 m²/g 범위인 것으로 예상되지만, 미국 특허 제 7,588,782호의 공정으로부터의 LDOC는 흔히 더욱 상당히 낮을 것이다. 이를 위하여, 본원에서 사용되는 "비교적 보다 큰 BET 표면적"은 미국 특허 제 7,588,782호에 기술된 공정을 제외하고 유사한 조건 하에서 및 유사한 구성성분을 이용하여 제조될 때, 미국 특허 제 7,588,782호의 개개 화합물과 비교할 때, 본 발명의 LDOC 화합물의 보다 큰 BET 표면적을 지칭하는 것이다. 상기에 주지된 바와 같이, 상기 두 가지 공정들 모두는 매우 미세한 입자/높은 표면적을 형성시킬 수 있다. 또한, 임의의 특정 작동 이론에 의해 제한하고자 하는 것은 아니지만, 본 발명으로부터 형성된 물질들의 보다 큰 기공률이 특히 결합 동력학을 개선시킬 수 있는 전체 표면적(또는 더욱 반응성인 표면)을 효율적으로 증가시킬 수 있다는 것일 수 있다. 이는 응집물이 아닌, 개별적인 또는 1차 입자들의 기공률에 근거를 둔다. 이에 따라, 본 발명의 1차 입자들이 미국 특허 제 7,588,782호에 따라 제조된 입자에 대해 측정된 것보다 비교적 큰 기공률을 제공하는 것으로 여겨진다. 본원에서 사용되는 "비교적 보다 큰 기공률"은 본 발명의 방법에 따라 제조된 물질의 전체 기공률이 모든 다른 인자들이 동일한 미국 특허 제 7,588,782호에 따라 제조된 유사한 생성물의 기공률보다 크다는 관찰을 칭하는 것이다. 또한, 본원에서 사용되는 "기공률"은 흡착질로서 질소를 갖는 정압 표면적 분석기를 이용하고 문헌[The Barrett, Joyner, and Halenda (BJH) method (Barrett E. P., Lofgren L. G. and Halenda P. P., The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms, J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) pp. 373-380)]에 의해 기공 크기를 계산하여 결정된 누적 흡착 기공 부피를 의미한다.

[0050] 유사하게, 본원에서 사용되는 "비교적 보다 큰 기공 부피"는 본 발명의 방법에 따라 제조된 물질의 전체 기공 부피가 다른 모든 인자들이 동일한 미국 특허 제 7,588,782호에 따라 제조된 유사한 생성물보다 크다는 관찰을 칭한다. 본원에서 사용되는 "기공 부피"는 누적 흡착 기공 부피를 지칭한다. 일 구체예에서, 본 발명의 LDOC의 누적 흡착 기공 부피는 0.015 cm³/g 이상이다. 다른 구체예에서, 이는 0.020 cm³/g 이상이다.

[0051] 그러나, 결국 설명이 존재할 수 있더라도, 본 발명에 따라 생성된 물질들이 미국 특허 제 7,588,782호에 따라 생성된 것과는 상이한 성질들을 갖는다는 것이 관찰되었다.

[0052] 예를 들어, 상대 기공 부피에 있어서의 차이 이외에, 본 발명의 LCH 및 LDOC 화합물들이 일반적으로 미국 특허 제 7,588,782호에 따라 제조된 이들의 개개 화합물들과 비교하여 개선된 포스페이트 결합 동력학을 나타낸다. 상기에 제공된 바와 같이, "개선된 포스페이트 결합 동력학"은, 미국 특허 제 7,588,782호의 LDOC 화합물 및 본 발명의 LDOC 화합물의 포스페이트 결합 동력학이 일반적으로 유사한 조건(예를 들어, ICP 또는 이온 크로마토그래피 검정을 이용하여 측정) 하에서 진행되는 경우에, 30분 또는 그 미만, 및 4.5 또는 그 초과 pH에서 측정 시에, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트의 포스페이트 결합 능력이 미국 특허 제 7,588,782호의 화합물의 포스페이트 결합 능력 특징보다 더욱 높을 것이라는 것을 의미한다.

[0053] 반응 온도, 반응 pH, 침전물 농도, 혼합, 공급 속도, 출발 물질의 순도 등을 포함하는 란탄 카보네이트 하이드록사이드의 생산에 영향을 미치는 다수의 파라미터가 존재한다. 그리고, 이러한 반응 파라미터의 편차는 LCH로부터 최종적으로 생성된 란탄 옥시카보네이트의 가공성 및/또는 본질 및 특성에 큰 영향을 미칠 수 있다.

[0054] 일 공정에서, 란탄 카보네이트 하이드록사이드(LCH)는 연속 드립-피드(drip-fed) 반응에서 란탄 클로라이드 및 암모늄 카보네이트를 반응시킴으로써 생성된다. 란탄 클로라이드의 양은 고정된 속도로 제공되며, 암모늄 카보네이트의 양은 가변적으로 공급된다. 이러한 용액들은 다량의 온도 조절되고 혼합 조절된 물에 공급된다. pH는 반응 동안에 거의 일정하게 유지될 수 있으며, 얻어진 침전물의 농도는 반응기 물 부피에 대한 제공된 란탄 클로라이드의 중량비를 조정함으로써 조절된다. 침전물이 형성된 직후에, 이는 세척되고 여과되어 특정 경우에

서 암모늄 클로라이드이어야 하는 반응 염을 제거한다. 이는 표준 실험실 뷔히너(진공) 여과 장치를 이용하는 것으로 포함하는 임의의 통상적인 공정을 이용하여 수행될 수 있다. LCH는 여과되고 수중에 재현탁되고 요망되는 현탁액 전도도(염 함량을 명시함)에 도달할 때까지 요망될 정도로 여러 회 재여과될 수 있다. 이후에, LCH는 건조를 위한 고형물 로딩을 증가시키기 위해 최종적으로 여과된다. LCH 필터 케이크(통상적으로, 40 내지 60 중량% 고형물)가 파이렉스 트레이에 로딩되고 자연 대류 건조 오븐, 예를 들어 스테인레스-스틸 라이닝된 대류 건조 오븐에서, 110℃에서 16 시간 이상 동안 가열될 수 있는 건조가 이용될 수 있다. 다른 통상적인 건조 기술들이 이용될 수 있다. 이후에, 물질은 건조 밀링되고 예를 들어 0.6 밀리미터 메시 스크린을 통해 스크리닝될 수 있다.

[0055]

이러한 반응의 pH는 다양할 수 있지만, 약 pH 4.5보다 커야 한다. 그러나, 특히 사용되는 온도 및 얻어진 침전물의 농도에 따라, 5 미만, 및 심지어 6 미만의 pH는 전체 표면적을 감소시킬 수 있다. 얻어진 물질들은 또한 벌크 밀도(bulk density)의 측면에서 악화될 수 있다. 지금까지 수행된 시험에서의 경향은 6.0 이상(약 pH 8.0 이하)의 pH에서, 평균 BET-표면적(BET-SA)이 일반적으로 더욱 높다는 것을 나타내는 것으로 보여진다. 표면적 및 벌크 밀도는 pH가 증가함에 따라 개선되는 것으로 여겨진다.

표 1. 85℃ 반응 온도 및 36-45 g/ℓ 농도의 제약 내에서 pH의 효과

pH	평균 LDOC BET-SA (m ² /g)	평균 벌크 밀도 (g/cc)	20 m ² /g 미만의 BET-SA를 갖는 샘플의 수	샘플의 수
5.5	9.8	0.41	3	3
6	22.0	0.66	2*	8
6.5	20.9	0.77	2	3
7	23.9	0.90	0	4

* 이러한 그룹으로부터의 하나의 배치는 잠깐 ~ 4.5로의 pH 하강에 의해 달성되는 기기 오작동을 나타내었으며, 이는 낮은 BET-SA를 야기시킬 수 있다. 다른 배치는 LCH로서 41 m²/g에서 LDOC로서 16 m²/g로의 BET-SA의 비정상적인 하강을 나타내었다.

[0056]

표 1에서 확인된 샘플들은 85℃ 반응 온도, 및 36 내지 45 g/ℓ LCH 농도에서 합성되었다.

[0057]

표 1에서의 데이터는, 5.5의 낮은 pH가 관찰된 낮은 LDOC BET-SA(BET 표면적)를 형성시키는 낮은-SA LCH를 침전시키는 것을 시사한다. 이러한 pH에서의 낮은 벌크 밀도가 또한 관찰되는데, 이는 BET-SA와 약간 관련있는 것으로 관찰되었으며, 이에 따라 이는 놀라운 것은 아니다. 6.0 이상의 pH에서, 평균 BET-SA는 더욱 높다. BET-SA는 7.0의 pH에서 약간 더욱 양호한 것으로 나타난다.

[0058]

도 4에 도시된 바와 같이, LCH가 생성되는 pH는 또한 이로부터 생성된 LDOC의 응집물 크기를 결정하는데 역할을 할 수 있다. pH가 증가함에 따라, 응집물 크기는 너무 커진다. 그러나, BET-SA에 대한 초기 데이터는 이러한 경향과 매칭되지 않는다. 이에 따라, pH는 응집물의 상대적 응집 강도(agglomeration strength)에 영향을 미칠 것이고 실제 크기 및 표면적에는 영향을 미치지 않을 수 있다.

[0059]

반응 온도가 또한 역할을 한다. 75℃ 이하 또는 90℃ 이상의 온도에서, 얻어진 LCH의 전체 표면적이 실제로 차선적일 수 있다는 것이 밝혀졌다. 다른 조건들에 따라, 75℃ 미만 및 90℃ 초과 온도에서 요망되는 표면적을 갖는 적합한 생성물을 수득하는 것이 가능할 수 있지만, 이러한 두 개의 온도 사이에서 진행되는 공정들은 최적일 수 있다. 이에 따라, 일 구체예에서, 반응 온도는 약 65℃ 내지 110℃일 수 있으며, 다른 구체예에서, 반응 온도는 약 70℃ 내지 100℃의 범위일 것이며, 또 다른 구체예에서 75℃ 내지 90℃일 것이다. 하나의 특정 구체예에서, 반응 온도는 약 80℃ 내지 약 85℃의 범위일 것이다. 하기 표 2는 BET-SA에 대한 온도 효과 및 가공성에 대한 몇몇 효과를 예시한 것이다.

[0060]

표 2. BET-SA 및 가공성에 대한 온도 효과

온도 (°C)	평균 BET-SA (m ² /g)	“겔화된” 배치의 백분율	평균 필터 케이크 수분 (%)	샘플의 수
75	16.9	71%	76	7
80	23.2	100%*	64	3
85	20.2	20%	56	20
90	8.0	0%	43	3

*이러한 그룹에서의 모든 샘플들은 또한 높은 LCH 농도에서 생성되었는데, 이는 겔화에 대한 온도 단독의 효과라는 것이 틀렸음을 입증한 것으로서, 즉 겔화는 80 °C 공정 온도보다 높은 농도에 기인할 것이다.

[0061]

[0062]

테이터는, 75°C 및 90°C 둘 모두에서, BET-SA가 감소됨을 나타낸다. 평균 BET-SA는 80°C 및 85°C에서 최대이다. 추가적으로, 75°C에서, 대부분의 배치들(batches)은 반응 동안에 겔화되었는데, 이는 가공성에 일관된 문제를 나타내는 것이다. 또한, 이러한 온도에서, 필터 케이크는 매우 높은 수분 함량을 유지하였는데, 이는 세척을 통한 반응 염의 제거를 매우 어렵게 한다. 100%의 물질이 80°C 반응 온도에서 겔화되었지만, 이러한 그룹의 세 가지 샘플 모두는 또한 55-60g/ℓ의 농도에서 처리된다는 것이 주지되어야 하는데, 이는 짧게 주지한 바와 같이, 또한 겔화 및 여과의 문제가 존재한다는 것이다. 보다 높은 온도는 보다 낮은 농도에서 더욱 유용할 것이다.

[0063]

침전물의 농도는 또한 특히 가공성의 측면에서 역할을 할 수 있다. 농도가 너무 높은 경우에, 점도는 매우 커지게 되며 물질은 상기에서 간단히 주지된 바와 같이 “겔화”될 것이다. 이는 추가 가공을 어렵게 한다. 여과는 복잡해지며, 건조 시간은 증가할 수 있으며, 얻어진 물질의 전체 성능에 영향을 미칠 수 있다. 물론, 예를 들어, pH 및 온도와 같은 사용되는 다른 조건들에 따라, 광범위한 침전물 농도가 가능하다. 그러나, 침전물 농도는 일반적으로 약 20 내지 약 90 그램/리터 범위이고, 다른 구체예에서 약 30 내지 약 60 그램/리터의 범위이어야 한다. 또 다른 구체예에서, 침전물 농도는 약 35 내지 약 55 그램/리터이어야 한다. 표 3은 반응 및 여과 및 세척 동안 LCH를 처리하는 능력에 대한 LCH 농도의 효과를 요약한 것이다.

표 3. 물질의 가공성에 대한 LCH 농도의 효과

LCH 농도 (g/L)	“겔화” 된 배치의 백분율	70% 초과 케이크 수분을 갖는 샘플의 백분율	샘플의 수
36-45	12%	20%	25
>55	88%	67%	8

[0064]

[0065]

이러한 표는, 농도의 증가가 반응 동안 LCH를 처리하는 능력을 감소시킨다는 것을 시사한다. 이러한 조건 하에서, 55 g/ℓ 보다 큰 농도를 이용한 진행(run)의 100%는 겔화되었으며, 다수는 약 70%의 높은 케이크 수분을 야기시켰다. 농도는 이러한 조건 하에서 가공을 조절하기 위하여, 이러한 조건 하에서 55 g/ℓ 미만으로 유지되어야 함을 나타낸다.

[0066]

사용되는 공정 변수에 따라, LCH의 다양한 다형체 상들이 생성될 수 있다. 하나의 바람직한 구체예에서, 공정은, 얻어진 물질이 고도로 구형의 형태 및 공지된 ICDD 카드 26-815[International Centre for Diffraction Data, 12 Campus Blvd., Newton Square, PA 19073-3273]의 x-선 회절 패턴과 유사한 분말 x-선 회절 패턴을 갖도록 실행된다[도 1a 및 도 1c 참조]. 차선적으로 실행될 때, 공정은 PXRD 패턴이 ICDD 카드 화일 번호 49-981에 가장 가깝게 매칭되는 비교적 높은 백분율의 상이한 다형체를 또한 포함할 수 있는 일반적으로 낮은 표면적의 물질을 야기시킬 수 있다. 이러한 형태는 또한 일반적으로 침상 및 판상-유사 구조를 갖는다[도 1b 및 도 1d 참조]. 26-815의 분말 x-선 회절 패턴을 갖는 보다 높은 백분율의 다형체를 생성시키기 위해 본원에 기술된 공정을 사용하는 것이 요망된다. 이에 따라, 본 발명의 일 양태에서, 생성되고 추가 가공 단계에서 사용되는 LCH는 다른 다형체에 대해 50% 초과 다형체 26-815일 것이며, 하나의 구체예에서 다른 다형체에 대해 적어도 약 90%의 26-815의 이러한 다형체일 것이다. 또 다른 구체예에서, 다형체 26-815의 백분율은 95% 이상이고, 또 다른 구체예에서, 99% 이상이다.

[0067]

본 발명의 다른 양태에서, 비-알칼리 금속 카보네이트를 사용하여 생성된 LCH는 일반적으로 고온에서 가열되거나 하소시킴으로써 추가 가공되어 란탄 옥시카보네이트 및 특히 LDOC를 생성시킨다. 하소를 위해 사용되는 온

도 및 시간은 예를 들어, 결정도, 다형체 형태, 기공률, 표면적 및 벌크 밀도와 같은, LDOC의 얻어진 성질들에 영향을 미칠 수 있다. 그러나, 하소 조건의 영향은 LCH 출발 물질 및 이러한 동일한 성질들의 측면에서 출발 물질의 특성을 형성시키기 위해 사용되는 조건보다 덜 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다.

[0068] 하소 온도(이는 하소 동안 LCH 분말의 온도를 의미함)는 일반적으로 약 400 내지 약 700℃ 및 보다 흔히 약 440 내지 약 640℃의 범위일 수 있다. 그러나, 보다 흔히, 하소는 약 500 내지 600℃(예를 들어, 550℃)의 온도에서 수행된다. 이러한 온도가 적용되는 최소한의 시간은 예를 들어, 물질의 양 및 사용되는 온도를 포함하는 여러 인자들에 따른다. 그러나, 일반적으로, 이러한 온도는 최소한 약 2 시간, 및 다른 구체예에서, 3 시간 이상 동안 적용될 것이다. 사용될 수 있는 시간에 대한 상한치가 존재하지 않지만, 이러한 온도가 확실치 이루어지는 노출 온도는 수확 체감 포인트(point of diminishing return)에 도달시킨다. 이에 따라, 일반적으로, 물질은 약 하루 넘게 이러한 온도로 처리되지 않을 것이다.

[0069] 다양한 냉각 기술들이 본 발명에 따라 사용될 수 있지만, 바람직하게, 하소된 물질은 수 시간에 걸쳐, 예를 들어 약 8 시간에 걸쳐 점진적으로 냉각된다.

[0070] 본 발명의 공정이 수행될 때, 얻어진 물질들은 다양한 성질들을 가질 수 있다는 것이 밝혀졌다. 일반적으로, 본 발명의 공정에 따른 LCH는 약 4 내지 약 80 마이크로미터(흔히, 4 내지 30 마이크로미터)의 평균 응집물 크기(레이저 광 기반 기술에 의해 측정된 응집물의 D_{50} 부피), 비교적 높은 기공률, 그램 당 적어도 약 1 제곱미터, 흔히 약 1 내지 약 100 m^2/g 의 BET 표면적, 약 0.1 내지 약 1.1의 벌크 밀도, 및 다른 구체예에서 약 0.5 내지 약 0.8 g/cc 의 벌크 밀도, 및/또는 약 5 중량% 이하의 알칼리-금속 함량(ICP에 의한 알칼리-금속 기준)을 가질 것이다. 알칼리 금속 함량은 또한 0.3 중량% 이하, 또는 0.1 중량% 이하(ICP에 의한 알칼리-금속 기준)일 수 있다.

[0071] 유사하게, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트, 및 특히 LDOC는 약 4 내지 약 80 마이크로미터의 평균 입자 크기(레이저 광 기반 기술에 의해 측정된 응집물의 D_{50} 부피), 비교적 높은 기공률, 그램 당 적어도 20 제곱미터, 및 흔히 약 30 내지 약 40 m^2/g 의 BET 표면적, 약 0.1 내지 약 1.1 및 다른 구체예에서 약 0.5 내지 약 0.8 g/cc 의 벌크 밀도, 및/또는 약 0.75 중량% 이하의 알칼리 금속 함량을 가질 것이다. 일부 구체예에서, 존재하는 알칼리 금속의 양은 0.4 중량% 이하, 및 또 다른 구체예에서 0.2 중량% 이하이다(모두 ICP에 의해 결정된 알칼리 금속 기준으로 계산됨). 일부 구체예에서, 기공 부피는 적어도 0.015 cm^3/g 이며, 다른 구체예에서, 기공 부피는 적어도 0.020 cm^3/g 이다.

[0072] 본원에 기술된 평균 입자 크기 측정은 응집물의 D_{50} 부피임을 주지한다. 이러한 응집물은 훨씬 더욱 낮은 입자 크기(흔히 1차 입자 크기라 칭함)를 갖는 개개의 입자들로 이루어진다. 1차 입자 크기는 SEM 이미지로부터 다소 경험적으로 판단될 수 있고 Scherrer 방정식을 이용하여 PXRD 데이터를 기초로 하여 추정될 수 있다. 입자 크기는 또한 하기 방정식을 풀어냄으로써 추정될 수 있다: 추정된 평균 입자 크기 = $6000/BET/비중$. 25 m^2/g 의 BET 표면적 및 5.15의 비중을 갖는 $La_2O_2CO_3$ 물질에 대하여, 이는, 레이저 광 기술에 의해 측정된 약 7 마이크로미터의 추정된 평균 응집물 크기와 비교하여, 추정된 평균 입자 크기(1차 입자에 대한)가 약 47 나노미터임을 의미한다. 평균 1차 입자 크기는 약 50 내지 약 300nm 범위일 수 있다.

[0073] 미국 특허 제7,588,782호에 기술된 공정들의 실행에 의해 관찰되지 않은 고려되는 현상들은 본 발명의 실행으로부터 관찰되었다. 둘 모두의 공정에서, 일부 형태의 LCH가 생성되고 하소되어 LDOC를 형성한다. 다형체에 있어서, 둘 모두의 공정으로부터 얻어진 LDOC는 동일할 수 있다. 일부 구체예에서, LDOC는 ICDD 카드 화일 037-0804 또는 023-0322에서 발견된 분말 x-선 회절 패턴을 나타내지만, 037-0804이 바람직하다[미국 특허 제7,588,782호에서, ICDD 카드 화일 XRD 패턴 023-0322는 La_2CO_5 로서 지정되며, ICDD 카드 화일 패턴 037-0804는 $La_2O_2CO_3$ 로서 식별되었으며, 이러한 명명법은 본원에서 유지된다]. 미국 특허 제7,588,782호에 따라 생성된 LCH에 대한 특징적인 피크는 15.88, 20.44, 23.76, 29.94, 38.18, 및 43.46도의 $2\theta \pm 0.1$ 도 2θ 에서 발견되었다. 본 발명에 따라 생성된 LCH에 대한 특징적인 피크는 17.76, 24.44, 30.39, 42.96, 및 43.94도의 $2\theta \pm 0.1$ 도의 2θ 에서 발견되었다. 본 발명에 따라 생성된 $La_2O_2CO_3$ 물질은 11.10, 25.86, 30.40, 33.84, 및 44.39도의 $2\theta \pm 0.1$ 도의 2θ 에서 특징적인 피크를 갖는다. 그러나, 흥미롭게도, 이러한 상이한 공정들로부터, 즉 다르게 생성된 LCH로부터 생성된 LDOC의 형태는 서로 상이하다. 벌크 밀도 및 표면적과 같은 이들의 몇몇 개개 성질들은 LCH 및 LDOC의 물질들이 본 발명에 따라 생성될 때 LCH와 LDOC 간에 적절하게 일정하게 유지되는 경향이 있다. 그러나, 미국 특허 제7,588,782호의 실행의 경우에 표면적 및 형태가 동일하지 않으며, 이는 크게 변화하는 것으로서 주지되었다. 예를 들어 미국 특허 제7,588,782호의 표 1에서는, LCH(상기

특허에서 $\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 로 식별됨)가 란탄 옥시카보네이트보다 일관되게 더욱 높은 BET 표면적을 갖는다는 것이 주지된다.

[0074] 도 2에 도시된 바와 같이, 상당히 일관된 관계는 본 발명의 공정을 이용하여 생성된 LDOC와 LCH 간에 관찰되었다. BET 표면적이 하소 시에 크게 변화되지 않는다는 사실은 또한 LCH를 제조하기 위해 사용되는 공정의 중요성, 및 본 발명에 따라 제조된 LCH의 중요성을 증명하는데 도움이 된다. 도 3은 유사한 포인트를 나타내는데, 이는 벌크 밀도가 또한 유사하게 유지되는 경향이 있음을 예시하는 것이다.

[0075] 다형체 037-0804의 양이 임의의 다른 다형체의 중량을 초과하는 것이 바람직하다. 일 구체예에서, 다형체 037-0804의 양은 존재하는 모든 다형체의 50 중량%를 초과하며, 다른 구체예에서, LDOC의 존재하는 다형체의 적어도 90%는 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 이다. 다른 구체예에서, 다형체 037-0804($\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$)는 다른 다형체에 대해 적어도 95 중량%의 양으로 존재하고, 또 다른 구체예에서, 적어도 99% 중량의 양으로 존재한다. 또한, 본 발명으로부터 얻어진 LDOC 대 미국 특허 제7,588,782호의 공정으로부터 얻어진 LDOC의 포스페이트 결합 동력학이 또한 상이하다는 것이 결정되었다. 3 이하의 pH에서, 둘 모두의 물질에 대한 포스페이트 결합은 대략 동일하였다. 그러나, 도 10에 도시된 바와 같이, 약 6.5의 pH(일반적으로 창자에서 확인되는 pH)에서, 본 발명의 LDOC에 의해 60분에 결합된 포스페이트의 양은 화합물 1그램 당 대략 240mg의 결합된 PO_4 이며, 미국 특허 제7,588,782호에 따라 생성된 LDOC에 의해 결합된 포스페이트의 양은 화합물 1그램 당 단지 약 118mg의 결합된 PO_4 이다. 이에 따라, 일 구체예에서, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트, 및 다른 구체예에서 본 발명의 LDOC는 pH 6.5 및 60분에서 란탄 옥시카보네이트/LDOC 1그램 당 적어도 150mg의 PO_4 의 결합 동력학을 갖는다. 다른 구체예에서, 본 발명의 란탄 옥시카보네이트 및 LDOC는 화합물 1그램 당 적어도 약 180mg의 PO_4 의 결합 동력학, 또 다른 구체예에서, 화합물 1그램 당 적어도 약 200mg의 PO_4 의 결합 동력학을 갖는다. 시험된 물질의 BET 표면적은 RZB012(미국 특허 제7,588,782호에 따른 란탄 옥시카보네이트)의 경우 6 내지 7 m^2/g 이었으며, 본 발명에 따른 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 의 경우 약 33.9이었다. 또한, 본 발명에 따라 제조된 LDOC의 기공률, 벌크 밀도 및 흐름 특징이 미국 특허 제7,588,782호의 교시에 따라 제조된 것을 능가한다는 것으로 여겨진다.

[0076] 본원에 기술된 응집물 크기는 주사전자현미경(SEM) 또는 코올터 LS230 상의 레이저 회절 중 어느 하나에 의해 결정된다. 도 1a에 도시된 바와 같이, 배취 100808은 명확하게 100 내지 200nm(0.1 내지 0.2 μm) 구형 외관을 가지는 것으로 나타나며, 도 1b에서의 배취 100908의 로드 및 판은 보다 높은 자릿수인 것으로 보인다. 그러나, 이러한 것들은 더욱 응집된 것으로 나타낸다.

[0077] 그러나, 배취 100808의 응집물의 D_{10} , D_{50} 및 D_{90} 부피 각각은 6.8, 47.0, 및 114.0 μm 이었다. 이는 SEM으로부터의 시각적 이미지가 다르고, 또한 응집을 시사한다.

[0078] 본 발명에 따른 LCH 및 LDOC는 경구 전달에 의해 투여된다. 공지된 임의의 경구 전달 장치 또는 투여 형태는 약제에 대한 적절한 가이드라인과 일치하는 한 사용될 수 있다. 이러한 것들은 연하 정제(swallow tablet)(입안에서 용해시키기는 것을 의미하기보다는 삼켜지는 정제), 연하 당의정(swallow caplet), 일반적으로 캡슐 형태, 압축 제형, 연하 경질 젤라틴 캡슐, 연하 연질 젤 캡슐, 경구 용해 가능한 정제, 경구 용해 가능한 당의정, 경구 용해 가능한 경질 젤라틴 캡슐, 경구 용해 가능한 연질 젤라틴 캡슐, 추어블 정제, 추어블 당의정, 추어블 캡슐, 분말, 스프링클(sprinkles), 경구 봉해 가능한 필름, 식품, 당과제, 검(gum), 시럽, 현탁제, 에멀전 또는 분산제를 포함한다. 흔히, 이들의 신장 문제로 인하여, 고인산혈증을 갖는 피검체는 이들의 액체 섭취를 제한해야 한다. 이에 따라, 액체로 취해지지 않거나 제한된 양의 액체로 섭취될 수 있는 제형이 바람직하다. 이를 위하여, 예를 들어 식품 상에 뿌려질 수 있는, 비드, 씹히거나 으개어진 정제, 분말, 또는 시빙된 과립 형태의 제형이 본원에서 고려된다.

[0079] 본원에 기술된 다양한 제형을 제형화하는 방법은 당업자에게 잘 알려져 있고, 통상적인 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0080] 약제학적 활성 성분 또는 "API(LCH 또는 LDOC) 이외에, 본 발명에 따른 투여 형태는 또한 다른 또는 제2API를 포함할 수 있다. 이러한 것들은 다른 타입의 포스페이트 결합체, 예를 들어 상표 RENAGEL로 판매되는 세벨라머(sevelamer) 하이드로클로라이드 및 상표 FOSRENOL로 판매되는 란탄 카보네이트를 포함할 수 있다. 이러한 것들은 LCH 및/또는 LDOC와 혼합될 수 있거나 층들 또는 다른 형태로 분리될 수 있다. 다른 구체예에서, 본 발명의 하나 이상의 투여 형태는 RENAGEL, FOSRENOL 또는 일부 다른 추가 API(LCD 또는 LDOC 이외)의 하나 이상의

투여 형태로 취해질 수 있다. 이러한 투여 형태는 식사와 함께 또는 식사 이후와 같이 함께 취해질 수 있거나, 이러한 것들은 심지어 수 시간 후에 취해질 수 있다.

[0081]

LCH 및/또는 LDOC 이외에 투여될 수 있는 다른 API는 전신 분포 가능한 약제학적 성분, 비타민, 미네랄, 식이 보충제, 뿐만 아니라 비-전신 분포 가능한 약물을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 임의의 상기 것의 조합물 또는 혼합물이 또한 본 발명에 의해 고려된다. 약제학적 성분은 제산제, 진통제, 흥분제, 수면 보조제, 수면제, 해열제, 항균제, 불안 완화제, 완하제, 항우울증제, 항이뇨제, 항팽만제, 진경제, 항염증제, 항생제, 이뇨제, 식욕부진제, 항히스타민제, 천식약, 항이뇨제, 구토 방지제, 항편두통제, 진경제, 진정제, 항과잉행동제 (antihyperactive), 혈압강화제, 신경 안정제, 충혈 완화제, 면역 억제제, 항암제, 항바이러스제, 항기생충제, 항진균제, 구토방지제, 항우울증제, 항간질제, 국소 마취제, 혈관작용제, 천식약, 골격 근 이완제, 파킨슨병을 위한 약물, 항정신병제, 조혈 성장 인자, 항고지지방혈증제, 항응고제, 피브린용해제, 항혈전제, 호르몬, 치료학적 단백질 및 펩타이드, 항부정맥제, 항협심증제, 베타 차단제 및 이들의 조합물을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 또한, 본 발명에 따른 API로서, 문헌[Mantelle, 미국 특허 제5,234,957호, 컬럼 18 내지 컬럼 21]에 기술된 약물 및 약제학적 활성 성분이 포함된다. 만텔(Mantelle)의 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 본 발명에 따른 일 구체예에서, API는 바람직하게 사람에 의해 높은 남용 가능성을 갖는 약제학적 제제이다. 본 발명의 다른 바람직한 구체예에서, API는 Merck & Co., Inc.(Whitehouse Station, N.J.)에 의해 출판된 머크 인덱스(Merck Index), 13판(copyright 2001)의 페이지 THER-2 및 THER-3에 기술된 바와 같이 마약 또는 비-마약 진통제와 같은 통증 약물(pain medication)로서, 상기 문헌은 본원에 참고로 포함된다. 마약 진통제는 진통제, 통증 완화제, 오피오이드, 예를 들어 옥시코돈, 코데인, 하이드로코돈, 모르핀, 하이드로모르폰, 옥시모르폰, 메타돈, 프로폭시펜, 메페리딘, 펜타닐, 부프레노르핀, 부토르판올, 데조신, 레보메타닐 아세테이트, 레보르판올, 날부핀, 펜타조신, 레미펜타닐, 수펜타닐, 트라마돌; 흥분제, 예를 들어 암페타민, 메탐페타민, 텍삼페타민, 메틸페니데이트, 텍스메틸페니데이트, 페몰린; 바르비투레이트를 포함하는 진정제 및 수면제, 예를 들어 아모바르비탈, 아프로바르비탈, 부타바르비탈, 메포바르비탈, 페노바르비탈, 세코바르비탈; 벤조디아제핀, 예를 들어 알프라졸람, 클로나제팜, 디아제팜, 에스타졸람, 플루라제팜, 할라제팜, 로라제팜, 미다졸람, 퀴제팜, 데마제팜, 트리아아졸람, 프라제팜, 옥사제팜, 모다피닐 및 아르모다피닐을 포함한 다른 약물 부류를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 것들 모두는 통상적으로 투여되는 양으로 제공될 것이다.

[0082]

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비타민"은 식사에서 요구되는 유기 물질을 기술하기 위해 지칭된다. 본 발명의 목적을 위하여, 비타민(들)은 티아민, 리보플라빈, 니코틴산, 판토텐산, 피리독신, 바이오틴, 폴산, 비타민 B12, 리포산, 아스코르브산, 비타민 A, 비타민 D, 비타민 E 및 비타민 K를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 또한, 용어 비타민 내에 이의 조효소가 포함된다. 조효소는 비타민의 특정 화학적 형태이다. 본 발명에서 유용할 수 있는 조효소는 티아민 피로포스페이트(TPP), 플라빈 모노뉴클레오타이드(FMM), 플라빈 아데닌 다이뉴클레오타이드(FAD), 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드(AND), 니코틴아미드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트(NADP), 조효소 A(CoA), 피리독살 포스페이트, 바이오틴, 테트라하이드로폴산, 조효소 B₁₂, 리포일라이신, 11-시스-레티날, 및 1,25-다이하이드록시콜레칼시페롤을 포함한다. 용어 비타민(들)은 또한 콜린, 카르니틴, 및 알파, 베타 및 감마 카로텐을 포함한다. 비타민 또는 미네랄과 관련하여 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 환자를 위한 특정 성분의 미국 하루 섭취 요구량(United States Recommended Daily Allowance; "RDA")의 적어도 약 10%의 양을 의미한다. 예를 들어, 의도되는 성분이 비타민 C인 경우에, 비타민 C의 유효량은 RDA의 10% 이상을 제공하기에 충분한 비타민 C의 양을 포함할 것이다.

[0083]

본 발명에 따른 투여 형태는 또한 적어도 하나의 다른 성분 또는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다는 것이 고려된다. 이러한 부형제는 맛 차단제, 코팅, 물질 희석제(mass diluting agent), 결합제, 충전제, 당, 인공 감미제를 포함한 감미제, 폴리머, 착향제, 착색제, 윤활제, 활택제, 바이오- 또는 구강내-접착제, 점도 조절제, 계면활성제, 완충제, 봉해제, 압축/캡슐화 보조제, 가소제, 슬립/정전기방지제, 등을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 부형제들 중 하나 이상의 양은 그 중에서도, API의 양 및 타입, API 입자 크기, 및 투여 형태의 외형, 활성물의 요망되는 방출 속도(예를 들어, 소화 후 수초 또는 수분 내), 신체에서 활성물의 요망되는 방출 위치에 따라, 얼마나 많은 성분이 사용되는 지에 따라, 어떠한 성분이 사용되는 지에 따라, 용량을 구성하는 투여 형태의 횡수, 용량 당 API(들)의 양 등에 따라 다양할 것이다.

[0084]

본 발명에 따른 맛 차단제(들)는 당해 분야에서 맛 차단제로서 사용되는 것으로 공지된 것을 포함한다. 본 발명에 따른 바람직한 맛 차단제는 Eudragit E 100, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 셀락(shellac), 제인(zein), 카보머(carbomer) 및 지방을 포함할 수 있다. 맛 차단제는 통상적인 양으로, 및 바람직하게 전체 투여

형태의 약 1 내지 약 5 중량%의 양, 및 더욱 바람직하게 전체 투여 형태의 약 2 중량% 내지 약 5 중량%의 양, 및 가장 바람직하게 전체 투여 형태의 약 2 중량% 내지 약 3 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

[0085] 결합제는 결합제로서 사용되는 것으로 공지된 것일 수 있다. 이러한 물질들은 분말에 응집성(cohesiveness)을 부가하고 후속 가공 또는 이송 및 조작을 건디는 허용 가능한 기계적 강도를 갖는 경질 정제로 가압될 수 있는 과립을 형성시키는데 필수적인 결합을 제공하기 위해 사용된다. 본 발명에서 유용할 수 있는 일부 결합제는 아카시아, 트래거캔스, 젤라틴, 전분(개질되거나 비개질된 것 둘 모두), 셀룰로오스 물질, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스 및 소듐 카복시 메틸셀룰로오스, 알긴산 및 이들의 염, 예를 들어, 소듐 알기네이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리에틸렌 글리콜, 구아 검, 크산탄 검, 다당류 산, 벤토나이트, 당, 전화당, 등, 지방, 왁스, 카보폴, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리메타크릴레이트 및 다른 아크릴 및 비닐-기반 폴리머를 포함한다. 결합제는 통상적인 양, 및 바람직하게 전체 투여 형태의 약 0 중량% 내지 약 50 중량%, 및 더욱 바람직하게 약 2 중량% 내지 약 10 중량%로 사용될 수 있다.

[0086] 코팅제는, 포함되는 경우에, 통상적으로 소량으로 존재한다. 코팅제의 비제한적인 예는 셀룰로오스 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 젤란 검, 말토덱스트린, 메타크릴레이트, 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스 및 카라기난, 셀락, 수크로즈 및 폴리비닐 유도체를 포함한다. 코팅이 사용되는 경우에, 이는 예를 들어, 투여후 정제의 붕괴를 느리게 하거나(예를 들어, 폴리머 코팅) 정제가 수분을 얻는 것으로부터 차단함으로써 유통 기한을 연장시키기 위해 첨가될 수 있다.

[0087] 충전제는 충전제로서 사용되는 것으로 공지된 것일 수 있다. 본 발명에서 유용할 수 있는 일부 충전제는 만니톨, 텍스트로즈, 소르비톨, 락토즈, 수크로즈, 및 칼슘 카보네이트를 포함한다. 충전제는 통상적인 양, 및 바람직하게 약 0 중량% 내지 약 90 중량%, 및 더욱 바람직하게 약 10 중량% 내지 약 50 중량%로 사용될 수 있다.

[0088] 사용될 수 있는 특히 바람직한 타입의 충전제는 당이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 당은 당, 당 알코올, 케토즈, 사카라이드, 다당류, 올리고당류 등, 뿐만 아니라 셀룰로오스 및 개질된 셀룰로오스를 포함한다.

[0089] 당은 또한 직접 압축 및/또는 간접 압축 당을 포함한다. 특히 바람직한 비간접 압축 당은 텍스트로즈, 만니톨, 소르비톨, 트레할로즈, 락토즈 및 수크로즈를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 물론, 이러한 당들은 일반적으로 직접 압축 당, 즉 이의 압축성 및/또는 흐름을 증가시키기 위해 개질된 당, 또는 일부 종류의 증가 없이 고속 가공 및 다중-정제 프레스에서 사용하기 위해 충분한 흐름성 및/또는 압축성을 가지지 않는 비간접 압축 당, 예를 들어(비제한적으로), 흐름을 증가시키기 위한 활택제, 흐름 및/또는 압축성을 증가시키기 위한 과립화제, 등으로서 존재한다. 물론, 과립화와 같은 기술은 또한 가공하기 전에 직접 압축 당으로 고려되기 위해 충분한 흐름 및 압축성을 초기에 갖는 것을 비간접 압축 당으로 전환시키기 위해 사용될 수 있다. 이는 단지 당으로부터 제조된 정제를 직접적으로 가압하고 가공 전 및 후 둘 모두에서 흐름 및 압축성을 비교함으로써 측정될 수 있다. 흐름 및/또는 압축성이 가공 후에 감소되는 경우에, 물질은 비간접 압축 당이 될 것이다. 그러나, 성질들의 감소가 당이 상업적 공정에서 사용되기 전에 증대 또는 추가 가공을 요구하기에 충분한 지는 사용되는 양, 사용되는 가공 장치의 타입, 및 전체 제형을 포함한 다수의 인자에 의존적일 것으로 인식될 것이다. 그러나, 일반적으로 일부 추가 가공 또는 증대가 요구된다. 확정적이지 않지만, 때때로 간접 압축 당은 적어도 90%의 약 200 마이크론보다 작은 입자, 및 더욱 바람직하게 80%의 약 150 마이크론보다 작은 입자를 가질 것이다.

[0090] 전체 당의 양은 약 0 내지 약 90%의 범위일 수 있다. 더욱 바람직하게, 당의 양은 약 5% 내지 약 75%, 및 더욱 바람직하게 약 10% 내지 50%의 범위일 것이다. 본 발명에 따라 사용될 수 있는 다른 비-탄수화물 희석제 및 충전제는 예를 들어 이수화된 또는 무수 칼슘 카보네이트, 무수 또는 수화된 칼슘 셀레이트, 및 칼슘 락테이트 삼수화물을 포함한다. 사용되는 경우에, 이러한 것들은 투여 형태의 0 중량% 내지 약 90 중량%, 더욱 바람직하게 약 5 중량% 내지 약 75 중량%, 및 가장 바람직하게 약 10 중량% 내지 약 50 중량% 범위의 양으로 존재한다.

[0091] 본 발명의 제형에서 사용되는 감미제는, 예를 들어 프룩토즈 DC; 하니(honey) DC; 말토덱스트린; 말토즈 DC; 만니톨 DC; 몰라세스(molasses) DC; 소르비톨, 결정질; 소르비톨, 특수 용액; 및 수크로즈 DC를 포함한다. 이러한 것들은 통상적인 양으로 사용될 수 있다.

[0092] 인공 감미제가 또한 사용될 수 있는데, 인공 감미제로서 사용되는 공지된 임의의 것일 수 있다. 제한되지 않는 본 발명에서 유용할 수 있는 일부 인공 감미제는 사카린, 아스파르탐, 아스파르탐 및 락토즈, 아스파르탐 텍스트로즈, 수크랄로즈, 네오탐, 및 아세실팜 칼륨을 포함한다. 인공 감미제는 통상적인 양, 및 바람직하게 약

0.1% 내지 약 2% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

- [0093] 착향제는 착향제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있다. 본 발명에서 유용할 수 있는 착향제는 합성 플레이버 오일(flavor oil) 및 착향 방향족 및/또는 천연 오일, 식물, 잎, 꽃, 열매 등으로부터의 추출물, 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 이러한 것들은 시나몬 오일, 동록유, 페퍼민트 오일, 정향유, 베이유, 아니스유, 유칼립투스, 티미유, 삼나무 잎 오일, 너트맥 오일, 세이지 오일, 고편도 오일 및 카시아 오일을 포함할 수 있다. 또한, 착향제로서 바닐라, 레몬, 오렌지, 바나나, 포도, 라임 및 자몽을 포함한 감귤유, 및 사과, 배, 복숭아, 딸기, 산딸기, 체리, 자두, 파인애플, 살구 등을 포함한 열매 에센스가 유용하다.
- [0094] 착향제는 통상적인 양, 및 바람직하게 투여 형태의 약 0.01 중량% 내지 약 3 중량% 범위의 양, 및 더욱 바람직하게 투여 형태의 약 0.1 중량% 내지 약 2.5 중량% 범위의 양, 및 가장 바람직하게 투여 형태의 약 0.25 중량% 내지 약 2 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.
- [0095] 착색제는 착색제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있다. 본 발명에서 유용한 착색제는 티탄 다이옥사이드, 및 F.D.& C. 염료로서 공지된 것과 같은 식품에 대해 적합한 염료 및 천연 착색제, 예를 들어 포도 껍질 추출물, 비트 레드 분말, 베타-카로틴, 안나토, 카르민, 강황, 파프리카 등을 포함할 수 있다. 착색제는 통상적인 양, 바람직하게 투여 형태의 약 0.001 중량% 내지 약 1 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.
- [0096] 윤활제는 윤활제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있으며, 이는 예를 들어 글리세롤 팔미토스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트; 스테아르산; 칼슘 스테아레이트; 알칼린 스테아레이트; 탈크; 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 본 발명에서 유용할 수 있는 윤활제는 고유 윤활제 또는 비고유 윤활제를 포함할 수 있다. 고유 윤활제는 마그네슘, 칼슘, 스테아르산의 아연 염, 수소화된 및 일부 수소화된 식물성 오일, 동물 지방, 폴리메틸렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 탈크, 경 미네랄 오일, 소듐 벤조에이트, 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 옥사이드 등을 포함할 수 있다. 분말 윤활제가 또한 사용될 수 있다. 분말 윤활제의 비제한적인 예는 글리세릴 베헤네이트를 포함한다. 윤활제는 통상적인 양, 및 바람직하게 투여 형태의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%, 약 0.1 중량% 내지 약 3.0 중량%, 더욱 바람직하게 약 0.25 중량% 내지 약 2.5 중량%, 및 가장 바람직하게 0.5 중량% 내지 2 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [0097] 점도 조절제는 점도 조절제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있다. 본 발명에서 유용할 수 있는 몇몇 점도 조절제는 비제한적으로, 소듐 알기네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 소듐 카복시메틸셀룰로오스(소듐 CMC), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 곤약 가루(Konjac flour), 카라기난, 크산탄 검, 다른 친수성 폴리머, 또는 이들의 혼합물을 포함한다. 점도 조절제는 통상적인 양, 및 바람직하게 투여 형태의 약 1 중량% 내지 약 40 중량%의 양, 및 더욱 바람직하게 약 2 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [0098] 계면활성제는 계면활성제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있다. 본 발명에서 유용할 수 있는 몇몇 계면활성제는, 비제한적으로, 다양한 등급의 하기 상업 제품을 포함한다: Arlacel(등록상표), Tween(등록상표), Capmul(등록상표), Centrophase(등록상표), Cremophor(등록상표), Labrafac(등록상표), Labrafil(등록상표), Labrasol(등록상표), Myverol(등록상표), Tagat(등록상표), 및 임의의 비-독성의 단쇄 및 중쇄 알코올. 계면활성제는 통상적인 양, 및 바람직하게 투여 형태의 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 양, 및 더욱 바람직하게 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [0099] 완충제는 완충제로서 사용되는 것으로 공지된 임의의 것일 수 있다. 본 발명에서 유용할 수 있는 몇몇 완충제는 임의의 약산 또는 약염기, 또는 바람직하게 위장 점막에 해롭지 않는 임의의 완충제 시스템을 포함한다. 이러한 것들은 소듐 카보네이트, 칼륨 카보네이트, 다이소듐 하이드로젠 포스페이트, 소듐 다이하이드로젠 포스페이트, 및 균등한 칼륨 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 완충제는 통상적인 양, 및 바람직하게 투여 형태의 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양, 및 더욱 바람직하게 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- [0100] 사용될 수 있는 봉해제는 전분, 셀룰로오스, 개질된 전분, 미정질 셀룰로오스, 알긴산, 클레이, 비검(veegum) 및 개질된 PVP, 카로스카라멜로즈 염, 예를 들어 카로스카라멜로즈 소듐, 전분 유도체 유사 소듐 전분 글리콜레이트를 포함하는 수퍼 봉해제를 포함한다. 이러한 수퍼 봉해제가 사용되는 경우에, 이러한 것들은 통상적으로 최종 투여 형태의 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 더욱 바람직하게 약 2 중량% 내지 약 10 중량%, 및 가장 바람직하게 약 2 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 발견된다. 임의의 수퍼 봉해제 이외에, 또는 이러한 수퍼 봉해제의 임의의 부분 대신에, 또는 임의의 수퍼 봉해제 대신에, 본 발명에 따른 투여 형태는 적어도 하나의 발포성

커플(effervescent couple) 또는 봉해제를 포함할 수 있다. 이러한 봉해제는 투여 형태의 전체 중량의 약 20 중량% 이하, 및 바람직하게 약 2 중량% 내지 약 10 중량%를 포함할 수 있다.

- [0101] 사용될 수 있는 특정 봉해제는, 예를 들어 가교된 비닐피롤리돈(예를 들어, POLYCLAR AT(등록상표)), 가교된 카복시메틸셀룰로오즈, 가교된 크로스카멜로즈(예를 들어, ADDISOL(등록상표)), 카복시메틸아미돈(예를 들어, AMIGEL(등록상표)); 크로스포비돈; 젤란 겜; L-HPC; 소듐 전분 글리콜레이트; 및 전분 DC를 포함한다. 이러한 봉해제는, 포함되는 경우에, 통상적으로 약 0.5 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다.
- [0102] 요망되는 경우에, 투여 형태는 또한 소량의 비독성 물질, 예를 들어 습윤제 또는 에멀전화제, pH 완충제, 등, 예를 들어 소듐 아세테이트, 소르비탄 모노라우레이트, 트라이에탄올아민, 소듐 아세테이트, 트라이에탄올아민 올레이트, 소듐 라우릴 설페이트, 다이옥틸 소듐 설포숙시네이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르를 함유할 수 있다.
- [0103] 압축제/캡슐화 보조제는, 포함되는 경우에, 통상적으로 2 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재한다. 압축제/캡슐화 보조제의 비제한적인 예는, 예를 들어 미정질 셀룰로오즈(예를 들어, AVICEL(등록상표)); 10,000 내지 30,000의 분자량의 PVP; 칼슘 카보네이트; 텍스트로즈; 프록토즈; 프록토즈 DC; 하니 DC; 락토즈 무수물; 락토즈 일수화물; 락토즈 및 아스파르탐; 락토즈 및 셀룰로오즈; 락토즈 및 미정질 셀룰로오즈; 말토덱스트린; 말토즈 DC; 만니톨; 미정질 셀룰로오즈 및 구아 겜; 미정질 셀룰로오즈 및 락토즈; 몰라세스 DC; 소르비톨, 결정질; 전분 DC; 및 수크로스를 포함한다.
- [0104] 가소제의 비제한적인 예는 다이부틸 세바케이트; 및 폴리비닐아세테이트 프탈레이트를 포함한다.
- [0105] 슬립/정전기방지제는, 포함되는 경우에, 통상적으로 0.1 중량% 내지 2.0 중량%의 양으로 존재한다. 슬립/정전기방지제의 비제한적인 양은, 예를 들어 콜로이드 실리카(예를 들어, AEROSIL(등록상표) 100/200)를 포함한다.
- [0106] 본원에 기술된 탄탄 화합물의 약제학적 제형의 사용을 포함하는 피검체의 치료 방법 이외에, 다른 구체예에서, 본원에서는 또한 본 발명에 따른 LCH 및/또는 LDOC가 식품 또는 식이 보충제로서 피검체에 치료학적으로 제공될 수 있다는 것이 고려된다. 이는 인간 또는 동물에 의해 소비되는 식품, 당과제, 또는 음료일 수 있고, 예를 들어 여러 섬유 공급원 제품들이 소화를 돕기 때문에, 영양 바 또는 드링크(drink)로 제형화될 수 있다. 이러한 경우에, 식품은 이와 함께 부형제가 고려될 수 있다.
- [0107] 예를 들어, LCH 및/또는 LDOC는 마른 고양이 사료(또는 임의의 다른 가축의 식품)에 규정된 비율로 제형화될 수 있다. LCH 및/또는 LDOC를 포함한 동물 사료 제품은 미국 특허 출원 공개 제2009/0317352호에 기술된 바와 같이 생성될 수 있으며, 이러한 문헌의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.
- [0108] 통상적인 개 사료는 단백질 공급원, 예를 들어 닭고기, 소고기, 양고기, 닭 분말(chicken meal) 또는 양 분말(lamb meal)을 함유한다. 보존제, 예를 들어 토코페롤, BHT 및 BHA는 또한 일반적인 성분이다. 다른 성분들은 옥수수, 쌀 및 뼈 분말을 포함할 수 있다. 통상적인 고양이 사료는, 예를 들어 어류 분말, 어류, 달걀 제품, 소고기, 닭고기, 쌀, 옥수수 글루텐 분말, 가금류 부산물 분말, 밀가루, 우지 및 옥수수를 포함할 수 있다. 말 사료는 흔히 메이플 시럽, 꿀, 사과, 아마씨, 아마씨 분말, 쌀겨 및 배아, 오토, 보리, 옥수수 및 밀기울과 같은 성분들을 함유한다.
- [0109] 이에 따라, 본 발명의 조성물은 통상적으로 가축 사료와 함께 포스페이트 결합제를 포함할 수 있는 조성물을 포함한다. 이러한 조합물은 임의의 적합한 형태를 취할 수 있다. 예를 들어, 이는 포스페이트 결합제 및 가축 사료를 함유하는 입자, 그레인, 펠렛 등의 형태일 수 있다. 대안적으로, 이는 예를 들어 포스페이트 결합제를 가축 사료와 혼합한, 성분들의 단순한 물리적 혼합물의 형태일 수 있다. 다른 형태는 가축 사료 상에 포스페이트 결합제를 포함하는 조성물을 살포함을 포함할 것이다. 이후에 이를 동물에 제공하기 전에 혼합할 수 있다.
- [0110] 상기를 고려하여, 탄탄 옥시카보네이트 또는 탄탄 카보네이트 하이드록사이드 및 하기 성분들 중 적어도 하나를 포함하는 가축 사료를 포함하는 입자, 그레인 또는 펠렛을 포함하는 본 발명의 대표적인 조성물 중에 포함되는 것으로서 하기 성분들이 고려된다: 닭고기, 소고기, 양고기, 닭고기 분말 또는 양고기 분말, 토코페롤, BHT 및 BHA, 옥수수, 쌀, 뼈 분말, 어류 분말, 어류, 달걀 생성물, 소고기, 소고기 분말, 옥수수 글루텐 분말, 가금류 부산물 분말, 밀가루, 우지, 메이플 시럽, 꿀, 사과, 아마씨, 아마씨 분말, 쌀겨 및 배아, 오토, 보리 및 밀기울.
- [0111] 일 구체예에서, 탄탄 옥시카보네이트 또는 탄탄 카보네이트 하이드록사이드가 포스페이트 결합제로서 투여될 때, 단일 투여 동안에 가축에 투여되는 양은 통상적으로 약 1.0 내지 약 100mg/kg 체중의 범위이다. 흔히, 이

러한 양은 약 30.0 내지 약 80mg/kg 체중의 범위이다. 특정 경우에서, 투여되는 란탄 옥시카보네이트의 양은 약 40.0 내지 약 75.0mg/kg 체중의 범위이다. 적합한 범위는 피검체 및 처리되는 증상의 특성에 따라 변경될 수 있고, 당업자에 의해 용이하게 파악된다.

[0112] 이에 따라, 상기를 고려하여, 본 발명의 방법은 또한 적어도 가축에 섭취 가능한 형태의 본 발명의 조성물을 제공하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 발명은 또한 적어도 하기 단계들을 포함하는 방법에 관한 것이다: 1) 란탄 결합 화합물을 가축 사료와 혼합하는 단계; 및 2) 상기 혼합물을 섭취 가능한 형태로 가축에 제공하는 단계.

[0113] 인간 또는 동물 사용을 위한 LCH 및 LDOC-함유 투여 형태는 본원에 기술된 API 및 다양한 부형제를 사용하여 통상적인 기술에 의해 생성될 수 있다. 란탄 함유 경구 투여 형태의 예는 예를 들어, 문헌[Murrer et al., 미국 특허 제5,968,976호(1999년 10월 19일 발행) 및 상세하게 이러한 문헌의 컬럼 5, 8줄에서 컬럼 6, 6줄(이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨); 미국 특허 제7,381,428호(Ferdinando et al., 발명의 명칭: Stabilized Lanthanum Carbonate Compositions(2008년 6월 3일에 발행), 및 상세하게 컬럼 11, 54줄에서 컬럼 13, 59줄의 실시예(이러한 문헌은 본원에 참고로 포함됨); Haslam et al., 미국 특허 제7,465,465호, 발명의 명칭: Pharmaceutical Formulation Comprising Lanthanum Compounds(2008년 12월 16일에 발행), 및 상세하게 컬럼 1, 35줄에서 컬럼 3, 35줄; 및 컬럼 5, 5줄에서 컬럼 7, 2줄; 및 컬럼 8, 53줄에서 컬럼 9, 44줄(이러한 문헌은 또한 본원에 참고로 포함됨)]에서 확인된다. 상기 문헌 모두는 다양한 투여 형태 및 이러한 투여 형태를 생산하는 방법을 기술하고, 란탄 화합물에 대해 특이적이지만, 본 발명에 따른 란탄 화합물은 아니다. 그럼에도 불구하고, 이러한 것들은 적합한 비히클을 제조할 것이다.

[0114] 본 발명의 LDOC가 비교적 높은 pH에서 포스페이트 결합 동력학의 측면에서, 다른 방법을 통해 생성된 LDOC에 비해 우수한 성능을 제공한다는 발견으로 인하여, 투여 형태(또는 삼켜지고 위에서 처리된 후 존재하는 것)가 위에서 없어지고 장관으로 진입한 후에 본 발명에 따른 LDOC의 방출을 확보하는 것이 바람직할 수 있다. 장관에서, pH는 일반적으로 증가하기 시작하고 건강한 환자에게서 대략 4 내지 대략 8의 범위일 수 있다. 장관에서 방출이 일어날 수 있도록 본 발명에 따른 적어도 일부의 LDOC의 방출을 조절함으로써, 식품이 창자에서 소화되는 동안 방출되는 포스페이트가 효율적으로 결합되는 보다 큰 기회가 존재한다. 이에 따라, 본 발명이 본원에 기술된 란탄 조성물의 조절된 방출 투여 형태를 포함하는 것이 고려된다.

[0115] 지연되거나, 연장되거나, 지속된 방출 투여 형태를 포함하지만 이로 제한되지 않는 조절된 방출 투여 형태는 당업자에게 널리 공지되어 있고 예를 들어, 정제-코팅 조성물, 가소제, 반투과성 멤브레인, pH 독립적 및/또는 pH 의존적 코팅층, 막형성 폴리머 등을 사용하는 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 통상적으로, 방출 조절은 장용성 코팅의 사용을 통해 성공적으로 달성될 수 있다. 장용성 코팅으로서 사용하기에 적합한 다수의 상이한 타입의 화합물들은 당해 분야에 공지되어 있고 예를 들어 EUDRAGIT 폴리머(Evonik Roehm GmbH, Darmstadt, Germany)를 포함한다[문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990]; 미국 특허 제7,883,722호; 미국 특허 제7,790,755호; 미국 특허 제7,879,362호 및 상기 문헌에 인용된 문헌 참조, 상기 문헌 모두의 내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함됨]. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 적어도 일부의 방출은, pH가 4.5 이상인 장관의 위치에 도달할 때까지 지연된다.

[0116] 본 발명의 란탄-기반 화합물은 다른 포스페이트 결합제와 비교하여 감소된 약복용(pill burden)을 위해 제공하도록 제형화될 수 있다. 제형은 통상적으로, 씹는 것 없이 또는 씹음으로써 삼켜질 수 있다는 것이 특징이다. 본 발명의 제형은 하기 성분들을 포함할 수 있다: 희석제; 결합제; 코팅; 압축/캡슐화 보조제; 붕해제; 윤활제; 가소제; 슬립/정전기방지제; 분말 윤활제; 및 감미제, 예를 들어 상술된 바와 같음.

[0117] 제형이 정제의 형태인 경우에, 이는 통상적으로 약 0.3 cm³ 내지 약 1.2 cm³, 바람직하게 약 0.35 cm³ 내지 약 0.50 cm³의 부피를 갖는다. 각 정제는 통상적으로, 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준과 관련된 증상, 예를 들어 만성 신장 질환(CKD) 및 이의 다양한 단계; 보다 특히 만성 신장 기능부전(CRI), 또는 말기 신장 질환(ESRD) 또는 전신성 신부전에 걸린 환자에 대해 하루에 단지 3개 이하의 정제가 섭취되도록 충분한 포스페이트 결합제를 포함한다.

[0118] 본원에서 고려되는 바와 같이, 본 발명의 방법에 따라 사용하기 위한 정제는 통상적으로 섭취 후 위에서의 빠른 분해를 위해 제공될 수 있다. 예를 들어, 위에서의 요망되는 분해 시간은 30초 미만일 수 있다. 특정 경우에서, 분해 시간은 20초 이하일 수 있다. 그러나, 작은 장차로의 전달을 위한 위를 통한 본 발명의 투여 형태의 이송이 또한 고려된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 이러한 방식으로의 전달은 통상적인 방법에 따라

그리고 본원에 기술된 바와 같이 조절된 방출 투여 형태를 제형화함으로써 달성될 수 있다.

- [0119] 이상적으로, 본 발명의 투여 형태(예를 들어, 정제)는 다른 포스페이트 결합 제형에 비해 실질적으로 보다 긴 유통 기한을 나타낸다. 예를 들어, 심지어 2년 후에, 정제는 통상적으로 5% 초과, 바람직하게 2.5% 초과, 더욱 바람직하게 1% 초과와 부피 증가를 나타내지 않아야 한다.
- [0120] 본원에 기술된 바와 같이, 탄탄 화합물에 대한 공지된 지침(indication)들 중 하나는 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준을 갖는 피검체를 치료하기 위한 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승되는 수준은 약 4.5mg 포스페이트/dL 초과를 지칭하며, 정상 수준은 약 2.4 내지 4.5mg 포스페이트/dL의 범위일 수 있다. 이에 따라, 탄탄 화합물에 대한 공지된 지침 중 하나는 고인산혈증으로서, 이는 본원에 기술된 바와 같이, 약 4.5mg/dL 초과와 혈액 포스페이트 수준을 갖는 환자의 증상을 지칭한다.
- [0121] 고인산혈증에 걸리기 쉽고 고인산혈증에 걸리거나, 만성 신장 질환(CKD)에 걸리거나 이러한 위험이 있거나, 만성 신장 질환과 관련된 연조직 석회화에 걸리기 쉽거나 이러한 연조직 석회화에 걸리거나, 속발성 부갑상선 기능항진증에 걸리기 쉽거나 속발성 부갑상선 기능항진증에 걸리거나, 포스페이트 흡수의 조절을 필요로 하는 아직 발견되지 않은 다른 증상들 또는 혈액에서 포스페이트의 비정상적으로 상승된 수준과 관련되거나 이로부터 얻어진 그밖의 증상에 걸리기 쉽거나 걸린 피검체는 본 발명에 따른 치료학적으로 유효량의 LCH 또는 LDOC의 투여에 의해 치료될 수 있다.
- [0122] 이러한 피검체에서의 고인산혈증은 여러 부수 효과를 갖는다. 피검체가 고인산혈증에 걸렸을 때, 과도한 혈청 포스페이트는 혈청 칼슘을 침전시켜 이소성 골격의 석회화를 널리 퍼지게 한다. 원치 않는 칼슘 침전물은 심혈관 조직에서 일어날 수 있어, 흔히 사망에 이르는 심혈관 합병증의 위험을 증가시킨다. 추가적으로, 증가된 혈청 포스페이트는 장 칼슘 흡수를 감소시킨다. 이러한 두 개의 메카니즘은 혈청 칼슘 수준을 감소시키기 위해 동시에 작동한다.
- [0123] 혈청 칼슘 수준의 감소는 부갑상선 호르몬(PTH)의 생성의 증가 및 속발성 부갑상선 기능항진증의 발달에 기여할 수 있다. 또한, 최근 연구에서는, 포스페이트 수준이 PTH 생산을 직접적으로 자극하고 속발성 부갑상선 기능항진증을 야기시키는 것으로 나타내고 있다. PTH 분비의 연속적 자극은 부갑상선의 비대증을 유발시키고 부갑상샘절제술이 필수적이게 될 수 있다.
- [0124] 안정화된 LCH 및/또는 LDOC 제형의 투여를 포함하는 본 발명의 방법은 혈장 포스페이트 수준을 감소시킬 뿐만 아니라 예를 들어 고인산혈증, 이소성 골격의 석회화, 혈청 저칼슘혈증, 및 속발성 부갑상선 기능항진증을 포함하는, 이러한 증상에 걸리기 쉽거나 이러한 증상을 갖는 피검체에서 CKD의 효과를 개선시키는 것으로 여겨진다. 그러나, 본 발명은 임의의 특정 생화학적 또는 생리학적 메카니즘으로 제한되지 않는 것으로 이해된다.
- [0125] 고인산혈증에 걸리기 쉽거나 고인산혈증에 걸린 피검체는 치료학적 유효량의 본 발명의 안정화된 탄탄 카보네이트 제형을 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0126] 상기에 명시된 바와 같이, 본 발명의 방법에 따라 치료된 피검체는 CKD에 대한 위험이 존재할 수 있거나 CKD의 1 내지 5 단계 중 임의의 단계를 가질 수 있는데, 이러한 단계들의 임상적 특징은 당업자에게 잘 알려져 있다. 이를 위하여, 유사한 병리학적 증상은 또한 당해 분야에서 만성 신장 기능부전, 말기 신장 질환 및 일부 신부전 증으로서 알려져 있으며, 이러한 증상의 치료가 본원에서 고려된다.
- [0127] CKD에 대한 위험성을 가지거나 치료될 CKD의 1 단계 내지 5 단계 중 임의의 단계를 갖는 피검체는 하기 증상들 중 하나 이상을 가질 수 있다: 약 4.5mg/dL 초과와 혈액 포스페이트 수준, 약 1.6mg/dL 초과와 혈장 크레아티닌 농도, 약 20mg/dL 초과와 BUN, 소변 중의 임의의 검출 가능한 혈액, 약 100mg/dL 초과와 소변 단백질 농도, 약 100mg/dL 초과와 소변 알부민 농도, 약 150 pg/mL 초과와 혈액 중의 온전한 부갑상선 호르몬 농도, 비정상적 GFR, 또는 이들의 조합.
- [0128] 또한, 본 방법 및 탄탄 화합물은 예를 들어 피검체에서 CKD의 발전을 방해하기 위해 1 단계 CKD의 하나 이상의 증상을 나타내는 피검체를 치료함으로써, 또는 질환의 2 단계 CKD로의 진행을 방해하기 위해 1 단계 CKD를 갖는 피검체를 치료함으로써 신장 병리학의 진행을 방지하기 위해 사용될 수 있다.
- [0129] CKD의 증상 또는 증상들을 갖는 피검체는 또한 피검체에 치료학적 유효량의 본 발명의 LCH 및/또는 LDOC 제형을 투여함으로써 CKD와 관련된 연조직의 석회화에 대해 치료될 수 있다. 석회화는 임의의 연조직에서 일어날 수 있다. 연조직은 동맥 조직, 심근, 심장 판막, 관절, 피부 및 가슴 조직을 포함할 수 있다.

- [0130] 속발성 부갑상선 기능항진증의 하나 이상의 증상으로부터 고통당하거나 이러한 증상을 갖는 피검체는 피검체에 치료학적 유효량의 본 발명의 LCH 및/또는 LDOC를 투여함으로써 치료될 수 있다.
- [0131] 부갑상선 기능항진증은 약 150 pg/ml 또는 그 초과와 고유 PTH 수준을 갖는 피검체에서 질환으로서 규정된다. 부갑상선 기능항진증의 증상은 저칼슘혈증(즉, 약 8.5mg/dl 미만의 혈액 칼슘 수준), 고인산혈증(즉, 약 4.5mg/dl 초과와 혈액 포스페이트 수준), 및 골격 장애(예를 들어, 골 골절 또는 골통)를 포함한다.
- [0132] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량은 피검체에서의 포스페이트 수준을 전문의에 의해 결정된 바와 같이 임상적으로 유의미한 정도로 감소시킬 수 있는 양을 지칭한다. 본원에서 이해되는 바와 같이, 본 발명의 약제 조성물이 투여된 특정 피검체에 대한 요망되는 타겟 혈액 포스페이트 수준은 고인산혈증 뿐만 아니라 저인산염혈증(예를 들어, 약 2.4mg/dl 이하의 혈액 수준) 또는 다른 요망되지 않는 부작용이 방지되도록 의료인에 의해 시간에 따라 결정되고 모니터링된다.
- [0133] 본 발명의 LCH 및/또는 LDOC 제형은 본 발명에 따라 피검체에 란탄 원소의 중량을 기준으로 계산하여 약 125 내지 약 20,000mg API로 다양한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다. 이러한 것들은 매 식사와 함께(또는 식사 직전 또는 직후에), 예를 들어 피검체의 필요 및 투여 형태의 타입에 따라, 하루에 최대 4회 투여될 수 있다. 지연되거나 다른 조절된 방출 전략이 사용되는 경우에, 단지 1회의 투약은 하루에 한번 요구될 수 있거나, 2회 투약은 12시간 마다 요구될 수 있다. 성인에 대한 통상적인 유효한 투여량은 예를 들어 하루에 약 200 내지 약 12,000mg, 또는 하루에 약 500mg 내지 약 8,000mg일 수 있다. 투약은 또한 하루에 약 300 내지 4000mg일 수 있다.
- [0134] 이에 따라, 복용량은 각 식사와 함께 약제 조성물의 형태로 분할되고 투약될 수 있으며, 여기서 하나 이상의 란탄 카보네이트 화합물의 유효량은 약 100, 125, 150, 250, 500, 750, 또는 1000mg으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 예를 들어 하루에 3회 투여된다. 혈청 혈장 수준은 1주일 마다 모니터링될 수 있으며, 복용량은, 예를 들어 피검체의 담당의에 의해 결정되는 바와 같이, 최적의 혈청 포스페이트 수준에 도달할 때까지, 변경될 수 있다. 투여는 중단되지 않는 요법으로 수행될 수 있다. 이러한 요법은 만성 증상을 치료하기 위한 장기간 요법, 예를 들어 영구적인 요법일 수 있다.
- [0135] 본 발명의 약제학적 제형이 예를 들어 만성 신장 증상을 치료하기 위해 연장된 시간 동안 투여되어야 할 가능성의 측면에서, 환자 순응성을 향상시키거나 개선시키도록 디자인된 본 발명의 란탄 화합물을 포함하는 키트가 본원에서 고려된다. 예를 들어, 이러한 키트는 환자에 대한 편의 수준의 증가를 제공하고 이에 따라 환자의 순응성을 향상시키기 위해, 하루의 특정 시간, 예를 들어 식사 시간에 투여하기 위해 적절한 양으로 편리하게 키트에 확보되거나 그밖의 다른 곳에 확보된 본원에 기술된 란탄 화합물을 포함하는 하나 이상의 편리하게 사전패키징되고/거나 사전분배된 약제학적 투여 형태를 포함할 수 있다. 처방 정보 또는 다른 사용 설명서가 또한 키트에 제공될 수 있다.
- [0136] 본원에 고려되는 바와 같이, 본원에 기술된 란탄 화합물의 BET 표면적은 미국 특허 제7,588,782호에 제공된 바와 같이 결정될 수 있다.
- [0137] 레이저 입자 크기 데이터는 예를 들어 코울터에 의해 제작된 LS230 레이저 입자 크기 분석기를 이용하여 얻을 수 있다.
- [0138] LS230 소프트웨어를 이용하여 수행(run)을 평균처리하고 소프트웨어는 요망되는 부피 D 결과(즉, D1, D10, D50, D90, 및 D99에 대해)를 계산한다.
- [0139] • 고체의 굴절률(RI)은 1 μ m 아래의 입자에 대한 정확한 레이저 PSD 분석을 수행하기 위해 요구된다. 시험 물질의 RI는 이러한 방법이 개발되었을 때 문헌에 나열되어 있지 않았다. 시험은, RI를 1.9에서 2.3으로 조절하는 것은 PSD에 분명하게 영향을 미치지 않았다는 것을 나타낸다. 이에 따라 2.1의 RI가 특히 선택되었다.
- [0140] 본원에 기술된 바와 같이 도 10에 예시된 바와 같은 (RZB-012에 대한) 포스페이트 결합 동력학 및 결합 능력은 하기와 같이 측정될 수 있다:
- [0141] 장치:
- [0142] • 4개 위치 분석 밸런스
- [0143] • pH 미터 w/온도 보정 및 적절한 프로브

- [0144] • 교반기 w/임펠러(impeller)
- [0145] • 핫 플레이트 w/온도 조절
- [0146] • 온도계(37℃ 판독 가능)
- [0147] • 자석 교반 플레이트
- [0148] • 자석 교반 막대($1\frac{1}{2}$ " × 3" 길이)
- [0149] • 파이렉스 비이커(250 내지 1500ml)
- [0150] • 유리 부피 플라스크(100 내지 1000ml)
- [0151] • 눈금 실린더(100 내지 1000ml)
- [0152] • 디지털 타이머
- [0153] • 타코미터
- [0154] • 10ml 샘플 튜브 랙(sample tube rack)
- [0155] • 10ml 플라스틱 샘플 튜브 w/캡
- [0156] • 자동 희석기(Automatic diluter)
- [0157] • 10ml 플라스틱 시린지 w/플런저(plunger)
- [0158] • 0.2 μ m 시린지 필터(20 내지 25 mm 직경)
- [0159] • 피펫(0.1 내지 1ml 오토)
- [0160] • ICP-OES
- [0161] 시약
- [0162] • 탈이온수(적어도 16 M Ω)
- [0163] • pH 완충제(1, 3, 7) - 제조업체 보정 설명에 따른다. 적절한 완충제를 사용하여 예측된 pH 범위를 괄호 안에 제시한다. 하기 절차 중 임의의 부분을 수행하기 전에 이를 매일 수행한다.
- [0164] • 진한 염산
- [0165] • 모액 ~ 0.15M HCl
- [0166] 1. 12.5ml의 진한 염산을 987.5ml의 D.I.에 첨가하고, 시일링된 플라스틱 용기에서 1년 이하 동안 저장한다.
- [0167] • 소듐 하이드록사이드
- [0168] • 모액 ~0.15M NaOH
- [0169] 1. 6g의 소듐 하이드록사이드를 1.0 l 유리 부피 플라스크에 첨가한다.
- [0170] 2. 500ml D.I.를 첨가하고 흔들어서 염을 용해시킨다.
- [0171] 3. D.I.로 1.0 l 마크까지 채우고 철저히 혼합한다.
- [0172] 4. 시일링된 플라스틱 용기에서 1년 이하 동안 저장한다.

- [0173] • 소듐 클로라이드(NaCl)
- [0174] • 무수 소듐 포스페이트 이염기(Na_2HPO_4)
- [0175] • 스톱 포스페이트 용액(리터 당 $0.00527 \text{ mol PO}_4^{3-}$ - 리터당 500mg PO_4^{3-})
- [0176] 1. 3" 자석 교반 막대를 4.5 ℓ 파이렉스 비이커의 바닥에 배치시키고 3.8 ℓ 의 D.I.를 첨가한다.
- [0177] 2. 자석 교반 플레이트 상에 배치시킨다.
- [0178] 3. 깨끗한 계량 용기에 2.99g의 무수 소듐 포스페이트 이염기를 계량한다.
- [0179] 4. 다른 깨끗한 계량 용기에 0.462g의 소듐 클로라이드를 계량한다.
- [0180] 5. Na_2HPO_4 및 NaCl를 교반된 4.5 ℓ 파이렉스 비이커로 정량적으로 이동시킨다.
- [0181] 6. 적절히 보정된 pH 미터를 이용하여 용액의 pH를 모니터링한다.
- [0182] 7. 모액 0.15M HCl 또는 모액 0.15M NaOH 중 하나를 적가하고 시험을 위해 요구되는 pH로 조절한다. 이는 pH를 지나치게(overshoot) 하지만, 다시 조절하기 위해 추가의 모액 0.15M HCl 또는 모액 0.15M NaOH를 첨가한다.
- [0183] 8. 5분 동안 0.01 pH 단위 이하로 이동하는 경우 pH는 안정한다.
- [0184] 9. D.I.를 사용하여 4.0 ℓ 로 희석시키고 철저히 혼합한다.
- [0185] 10. 시일링된 유리 용기에서 최대 1달 동안 저장한다.
- [0186] • 포스페이트 보정 표준물($10,000\text{mg}/\ell$)
- [0187] • 인을 함유한 다중-엘리먼트 체크 표준물 또는 독립적 포스페이트 보정 표준물($1,000\text{mg}/\ell$)
- [0188] • 란탄 화합물
- [0189] 절차:
- [0190] 벤치 톱(bench top) 제조:
- [0191] 1. 시험을 위한 샘플 채취 횟수를 결정하고 적절한 수의 플라스틱 샘플 튜브를 라벨링한다.
- [0192] 2. 플라스틱 샘플 튜브를 랙에 배치시키고 한쪽에 셋팅한다.
- [0193] 3. 눈금 실린더를 사용하여 1.0 ℓ 의 스톱 포스페이트 용액을 측정한다.
- [0194] 4. 포스페이트 용액을 1.5 ℓ 의 파이렉스 비이커에 첨가한다. 비이커는 포스페이트 용액을 함유하기에 충분히 커야 하고 30 부피% 증가하여야 한다.
- [0195] 5. 분석 요청시에 명시된 바와 같이 주변-20℃ 또는 37℃에서 진행한다. 37℃가 요구되는 경우에, 온도 조절된 핫 플레이트 상에서 1.0 ℓ 의 시험 용액을 함유한 1.5 ℓ 의 비이커를 배치시킨다. 온도를 37℃로 셋팅한다. 온도가 달성될 때까지 시험을 개시하지 않는다.
- [0196] 6. 임펠러가 장착된 전기 교반기를 이용하여 용액을 일정하게 교반시킨다. 교반 속도는 ~ 180 rpm이어야 한다 (타코미터로 확인)
- [0197] 7. 10ml 시린지를 이용하여 5ml의 용액을 제거하고 이를 라벨링된 샘플 튜브에 분배한다. 이는 T=0 샘플이다.
- [0198] 8. 슬러그를 교반하는 비이커에 동시에 첨가하고 디지털 타이머를 작동시킨다.
- [0199] 9. 하기 프로토콜을 이용하여 사전에 기술된 시간 간격으로 샘플을 채취하기 시작한다:
- [0200] a. 10ml 시린지를 교반하는 비이커로부터의 슬러리로 린싱하고 세척물을 다시 비이커에 첨가한다.
- [0201] b. 이러한 동일한 10ml 시린지를 이용하여 5ml의 슬러리를 빨아올린다.
- [0202] c. $0.2\mu\text{m}$ 시린지 필터를 침단 상에 견고히 배치시키고 교반하는 비이커에 다시 2ml를 분배한다.

- [0203] d. 나머지 3ml를 라벨링된 샘플 튜브에 분배한다.
- [0204] e. 튜브를 캡핑하고 다음 샘플을 위해 준비한다.
- [0205] 10. 일정한 pH가 요구되는 경우에,
- [0206] a. 0.5ml 오토 피펫을 이용하여 채취 샘플들 간에 pH를 조절한다.
- [0207] b. 적절한 적정제, 0.15M NaOH 또는 0.15M HCl을 이용하여 pH를 유지시킨다.
- [0208] c. 취할 수 있을 정도의 여러 0.5ml 분취액을 첨가하여 일정한 pH를 유지시킴. 분취액의 개수를 기재한다.
- [0209] d. 채취 샘플들 간에 각 시간 동안 첨가된 전체 부피를 기록한다.
- [0210] 11. 샘플을 연속적으로 취하고 시험 기간에 걸쳐 pH를 유지시킨다.
- [0211] 12. 시험이 완료되었을 때, 깨끗한 모든 유리를 철저히 씻고 D.I.로 린싱한다.
- [0212] 샘플 제조 및 표준 곡선 및 QC 샘플:
- [0213] 13. 10% HCl 매트릭스에서 샘플을 1:10으로 희석시킨다.
- [0214] a. D.I.로 마크까지 희석시키고 철저히 혼합한다. 시일링된 플라스틱 용기에서 최대 2달 동안 저장한다.
- [0215] 14. 인 농도가 표준 곡선 값에 의해 팔호로 제시되도록 독립적 체크 표준물을 희석시킨다.
- [0216] 15. 매트릭스 블랭크에 제출물(submittal)을 포함시킨다.
- [0217] ICP-OES를 이용한 샘플 분석:
- [0218] 16. 제조업체 설명서에 따라 기기를 가동시킨다.
- [0219] 17. 0, 5, 10, 20mg/ℓ의 표준 곡선을 준비한다:
- [0220] a. 0mg/ℓ - 10% HCl에 대한 매트릭스 블랭크이다.
- [0221] b. 5mg/ℓ - 10ml 진한 HCl 및 50ml D.I.를 함유한 100ml 유리 부피 플라스크에 분취액 0.5ml의 1,000mg/ℓ 원심 분리된 수성 표준물. D.I.로 마크까지 희석시키고 철저히 혼합한다. 시일링된 플라스틱 용기에서 최대 2 달 동안 저장한다.
- [0222] c. 10mg/ℓ - 10ml 진한 HCl 및 50ml D.I.를 함유한 100ml 유리 부피 플라스크에 분취액 1.0ml의 1,000mg/ℓ 원심분리된 수성 표준물. D.I.로 마크까지 희석시키고 철저히 혼합한다. 시일링된 플라스틱 용기에서 최대 2 달 동안 저장한다.
- [0223] d. 20mg/ℓ - 10ml 진한 HCl 및 50ml D.I.를 함유한 100ml 유리 부피 플라스크에 분취액 2.0ml의 1,000mg/ℓ 원심분리된 수성 표준물.
- [0224] 18. 214nm 파장을 이용하여 샘플, qc 대조군, 및 인에 대한 블랭크를 분석한다. 0, 5, 10, 20mg/ℓ의 표준 곡선은 214nm 파장에서 ICP에 대하여 선형이다. RSD는 0.9995보다 커야 한다.
- [0225] 계산:
- [0226] $R(\text{mg}/\ell) = [A - B] \times C/D$ 여기서: R = 결과(mg/ℓ)
- [0227] A = ICP 판독(mg/ℓ)
- [0228] B = 매트릭스 블랭크에 대한 ICP 판독(mg/ℓ)
- [0229] C = 희석물(ml)
- [0230] D = 분취액(ml)
- [0231] 그래프 R(mg/ℓ) 대 시간(분). 이러한 그래프는 동일한 프로토콜을 이용하여 제조된 다른 그래프와 비교될 수 있다. 특정 란탄 화합물의 표면, 뿐만 아니라 란탄 이온은 용액 중에서 포스페이트를 결합한다. 상이한 란탄 화합물에 대한 상대 결합 효율의 최상의 비교를 위하여, 시험에 첨가되는 란탄의 양은 동일해야 한다. 보정 곡선은 미국 국립 표준 기술원(National Institute of Standards and Technology; NIST) 증명된 수성 AAS 표준물을 이용하여 제조되어야 한다. 품질 대조군 체크는 독립 AAS 표준물 또는 인을 함유한 NIST 증명된 혼합 음이

은 표준물 중 하나일 수 있다. 혼합된 음이온 표준물에 대한 ICP 스펙트럼은 존재하는 추가 음이온이 214 nm 인 라인으로 간섭되지 않음을 입증하기 위해 체크되어야 한다.

[0232] 환경: 모든 산성 용액은 환경적으로 책임있는 방식으로 배치되어야 한다. 금속 농도를 중화시키고 금속 농도가 도시 배출 제한 미만을 입증한다.

[0233] 주지: 란탄 카보네이트는 산에서 가용성이다. 산을 이용하여 유리기구에서 잔류물을 제거하였다.

[0234] 참조: 이러한 시험은 미국 특허 제5,968,976호(Anormed; "Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates")에 기술된 시험의 변형으로서, 이러한 문헌은 본원에 이러한 분석 방법의 교시에 대해 참조로 포함된다.

[0235] 본 발명에 따른 벌크 밀도는 표준 방법에 의해 결정될 수 있다.

[0236] 사례:

[0237] 눈금 실린더 무부하중량은 225g인 것으로 결정되었다. 75 그램의 샘플을 눈금 실린더에 시빙하였다. 총 중량은 299.4g인 것으로 결정되었다. 이러한 샘플의 부피는 141ml인 것으로 측정되었다. 이에 따라, 분말의 벌크 밀도는 하기와 같다:

[0238] $\text{벌크 밀도(g/cc)} = (299.4 - 225)/141 = 74.4/141 = 0.5277 \text{ g/cc}$

[0239] 이러한 값을 둘째 소수 자리로 반올림하여 0.53 g/cc의 최종 보고 값을 제공한다.

[0240] $9.2 \text{ RSD} = (R1 - R2) \times 100/R1$

[0241] 여기서: RSD = 상대 표준편차(%)

[0242] R1 & R2 = 개개 반복(repeat)의 결과(g/cc)

[0243] $9.3 \text{ SR} = R \times 100/V$

[0244] 여기서: SR = 표준물 회수율(%)

[0245] R = 기준 표준물에 대한 결과(g/cc)

[0246] V = 표준물에 대한 역대 평균(g/cc)

[0247] 실시예

[0248] 실시예 1

[0249] LCH 및 LDOC의 다수의 배치를 본원에서 일반적으로 기술된 바와 같이 생산하였다. 상세하게, 란탄 클로라이드 및 암모늄 카보네이트를 연속 드립-피드(drip-fed) 반응으로 반응시켜 란탄 카보네이트 하이드록사이드(LCH)를 생산하였다. 란탄 클로라이드의 양을 고정된 속도로 제공하였으며, 암모늄 카보네이트의 양을 가변적으로 공급하였다. 이러한 용액들을 소정 부피의 온도 조절되고 혼합 조절된 물에 공급하였다. 반응 동안 pH를 거의 일정하게 유지시키고, 반응기 물 부피에 대한 제공된 란탄 클로라이드의 중량비를 조정함으로써 얻어진 침전물의 농도를 조절하였다. 전체 반응물 부피를 4시간에 걸쳐 공급하고, 온도를 수작업으로 조절하였다. 작업 부피는 약 15 리터였다. pH는 암모늄 카보네이트의 흐름으로 자동적으로 조절하고 반응 동안 거의 일정하게 유지되었다. 침전물이 형성된 직후에, 이를 세척하고 여과하여 반응 염을 제거하였으며, 이러한 반응 염은, 이러한 경우에 암모늄 클로라이드일 것이다. 이를 실험실 부호너(진공) 여과 장치를 이용하여 수행하였다. LCH를 여과하고 물로 재현탁하고, 요망되는 현탁액 전도도(염 함량을 지시함)에 도달할 때까지 다시 여과하였다. 이후에, LCH를 최종적으로 여과하여 건조를 위한 고형물 로딩(solid loading)을 증가시켰다. LCH 필터 케이크(통상적으로 40 내지 60 중량% 고형물)을 파이렉스 트레이에 로딩하고 자연 대류 건조 오븐에서 110℃로 최소 16 시간 동안 가열하는 방법에 따라 건조를 달성하였다. 이후에, 상기 물질을 건조 밀링하고, 콘-밀(Fritz Mill)에서 0.6 밀리미터 메시 스크린을 통해 분쇄하였다. 거친 분말(course powder)은 Renazorb 013(RZB-013)으로서 지정되었다.

[0250] Renazorb-013을 알루미늄(Al_2O_3 , 99.8%, 고밀도) 상부 개방형 트레이에 배치시키고 알루미늄 라이닝된 머플로(muffle furnace)에서 3 시간 550℃까지 상승, 이러한 온도에서 2.5 시간 유지 및 최소 8 시간 실온으로 다시 냉각으로 처리하여, 열처리를 수행하였다. 로 배출물은 LDOC로서 이는 하기에서 Renazorb-014(RZB-014)로서 지

명된다.

[0251]

두 개 블록의 실험은 상이한 반응 조건을 시험하였다. 유사한 pH, 온도 및 농도 조건을 이용한 제1블록의 실험은 Renazorb-011을 생산하는데 바람직한 것으로 발견되었다. 상세하게, 이러한 조건들은 6.0의 pH, 85℃의 온도, 및 43.5g/ℓ의 최종 침전물 농도를 타겟화하였다. 이러한 조건들을 일정하게 유지시키고 여러 배치를 생산하여 얻어진 RZB-013 및 RZB-014 화합물의 반복력(repeatability)을 결정하였다. 제2블록의 실험은 표 4에 기술된 디자인에 따라 RZB-013 및 RZB-014 화합물에 대한 반응 pH, 온도 및 침전물 농도 변화 효과를 시험하였다.

표 4: 실험 디자인

배치 ID	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 (g/L), 이론치
변형된 실험 디자인			
101008	75.0	5.50	36.0
102308	75.0	5.50	36.0
101408	75.0	5.50	73.0
102208	75.0	5.50	73.0
102108	75.0	6.50	36.0
102708	75.0	6.50	36.0
101608	75.0	6.50	73.0
100108	80.0	6.00	60.0
110608	80.0	6.00	55.0
110708	80.0	6.00	55.0
102408	85.0	5.50	36.0
100908	85.0	5.50	36.0
101708	85.0	5.50	73.0
112608	85.0	6.00	20.0
100208	85.0	6.50	36.0
100808	85.0	6.50	36.0
110508	85.0	6.50	36.0
101308	85.0	6.50	73.0

배치 ID	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 (g/L), 이론치
변형된 실험 디자인 (cont'd)			
112408	85.0	7.00	36.0
120908	85.0	7.00	43.5
121508	85.0	7.00	43.5
121608	85.0	7.00	43.5
110408	90.0	5.50	36.0
103108	90.0	6.00	36.0

[0252]

110308	90.0	6.50	36.0
추가 Aril		"반복"	배위
112008	85.0	6.00	43.5
112108	85.0	6.00	43.5
120208	85.0	6.00	43.5
120308	85.0	6.00	43.5
120408	85.0	6.00	43.5
120508	85.0	6.00	43.5
120808	85.0	6.00	43.5
121108	85.0	6.00	43.5

[0253]

[0254]

각 실행에 대하여, Renazorb-013(LCH) 및 Renazorb-014(LDOC) 둘 모두를 특징분석하였다. Renazorb-013은 이의 특성들(특히, 물리적 특성, 예를 들어 BET-표면적, 입자 크기 분포, XRD에 의한 결정상, 벌크 밀도)이 Renazorb-014의 동일한 중요한 특성들에 큰 영향을 미치기 때문에 특징분석하는 것이 중요하다. Renazorb-013 및 Renazorb-014의 통상적인 특징 세트는 BET-표면적(BET-SA), 입자 크기 분포(PSD), XRD에 의한 결정상, 벌크 밀도, 클로라이드 함량, 란탄 함량, 탄소 함량을 포함한다. 이러한 것 이외에, Renazorb-014는 포스페이트 결합 성능(4.5 pH @30분)에 대해 시험된다. La, C, Cl과 같은 검정은 통상적으로 상당히 일관적인 것으로 정밀 조사 하에서 이루어지지 않는다. LCH 및 LDOC의 특정 물리적 성질의 측면에서, 제1블록의 실험 결과는 하기 표 5에 나타낸다.

표 5: 제 1 블록의 실험 결과

생성 파라미터/관찰

배치 #	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 (g/L), 이론치
040308	85.8	6.13	43.5
040408	85.6	6.26	43.5
040708	85.0	6.39	43.5
040808	85.2	6.27	43.5
040908	85.5	5.57	43.5
041008	85.3	6.24	43.5
041108	85.3	6.27	43.5
041408	87.0	6.12	43.5
041508	86.3	6.11	43.5
041608	86.4	5.93	43.5
041708	87.0	6.12	43.5
041808A	84.7	5.55	43.5
041808B	86.2	6.03	43.5
042108	86.4	6.03	43.5
042208A	86.9	5.10	43.5
042208B	86.4	5.91	43.5

배치 #	반응 동안 LCH 가 젤화되는가?	전체 여과 시간 (분)	필터 케이크 수분 (%)
040308	N(젤화되지 않음)	160	42.6
040408	N		42.8
040708	N		43.4
040808	N	295.0	43.4
040908	N	140.0	44.1
041008	N	200.0	46.0
041108	N	370.0	42.8
041408	N	160.0	41.2

[0255]

041508	N	235.0	40.3
041608	N	180.0	43.6
041708	N	165.0	44.1
041808A	N	65.0	64.0
041808B	N	150.0	41.4
042108	N	250.0	66.2
042208A	N		44.3
042208B	N		44.9

축합된 Renazorb 013 분석 데이터

배취 #	표면적 (m ² g)	벌크 밀도 g/cc)^	XRD 상 1 ID	XRD 상 2 ID
040308	15.5	0.75	26-815	49-981
040408	49.9	0.78	26-815	
040708	38.9	0.72	26-815	
040808	24.3	0.49	26-815	29-512
040908	35.9	0.61	26-815	
041008	42.0	0.74	26-815	
041108	40.9	0.77	26-815	
041408	36.9	0.82	26-815	
041508	35.4	0.77	26-815	
041608	24.3	0.71	26-815	
041708	25.0	0.78	26-815	
041808A	11.8	0.32	26-815	49-981
041808B	35.8	0.74	26-815	
042108	38.4	0.69	26-815	49-981
042208A	10.4	0.69	26-815	49-981
042208B	22.9	0.70	26-815	49-981

생성 파라미터/관찰

배취 #	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 tration (g/L), 이론치	반응 동안 LCH 가 겔화되는가?	전체 여과 시간 (분)	필터 케이크 수분 (%)
040308	85.8	6.13	43.5	N	160	42.6

[0256]

040408	85.6	6.26	43.5	N		42.8
040708	85.0	6.39	43.5	N		43.4
040808	85.2	6.27	43.5	N	295.0	43.4
040908	85.5	5.57	43.5	N	140.0	44.1
041008	85.3	6.24	43.5	N	200.0	46.0
041108	85.3	6.27	43.5	N	370.0	42.8
041408	87.0	6.12	43.5	N	160.0	41.2
041508	86.3	6.11	43.5	N	235.0	40.3
041608	86.4	5.93	43.5	N	180.0	43.6
041708	87.0	6.12	43.5	N	165.0	44.1
041808A	84.7	5.55	43.5	N	65.0	64.0
041808B	86.2	6.03	43.5	N	150.0	41.4
042108	86.4	6.03	43.5	N	250.0	66.2
042208A	86.9	5.10	43.5	N		44.3
042208B	86.4	5.91	43.5	N		44.9

축합된 Renazorb 014 분석 데이터

배취 #	표면적 (m ² g)	D50 (um) 초음파처리 된 SOP-QC- GMP-2402	D9D(um)) 초음파처리 된 SCP-QC GMP-2402	벌크 밀도 g/cc)	P04 결합 @4.5pH (rxn Comp. %)	XRD 상 1 ID
040308	16.8	28	79	0.97	88	37-804
040408	35.2	30	83	0.85	96	37-804
040708	31.1	44	135	0.95	88	37-804
040808	30.7	8	56	0.56	91	37-804
040908	27.4	15	62	0.70	95	37-804
041008	32.0	40	121	0.98	97	37-804
041108	33.0	33	91	1.02	79	37-804
041408	32.3	32	83	1.05	74	37-804
041508	30.2	42	128	0.94	67	37-804
041608	27.6	9	31	0.78	100	37-804
041708	25.6	41	107	0.98	81	37-804
041808A	12.5	25	99	0.46	88	37-804
041808B	35.3	35	95	0.97	90	37-804
042108	30.0	27	77	0.88	101	37-804

[0257]

042208A	13.8	25	74	0.60	89	37-804
042208B	27.8	48	169	1.08	79	37-804

[0258]

[0259]

생성된 대부분의 배취들은 높은 SA Renazorb-013 및 상응하게 높은 SA Renazorb-014를 수득하였다. 이러한 그룹들 중 세 개의 배취는 보다 낮은 SA를 수득하였다. 두 개의 배취, 즉 042208A 및 042208B가 암모늄 카보네이트 대신에 암모늄 바이카보네이트 염기를 사용하여 합성되었고 낮은 SA 물질들 중 하나에 기여한다는 것이 주지된다. 두 개의 낮은 SA 물질은 비교적 낮은 평균 반응 pH를 가지지만, 이는 높은 SA 물질의 확산 내에서의 pH를 갖는다. 처음에, 이러한 관찰로 인하여, pH가 얻어진 SA에 영향을 미칠 수 있고 이에 따라 개선된 pH 조절이 현 작업에서 일어나는 바와 같이 실행되어야 하는 것으로 생각되었다. 제2블록의 실험 결과는 하기 표 6에 나타낸다.

표 6. 제 2 블록의 실험 결과

가공 데이터 및 관찰

배치 #	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 (g/L) 이론치	반응 동안 LCH 가 젤화되는가?	필터 케이크 수분 (%)
101008	75.0	5.50	36.0	N	85.1
102308	75.0	5.50	36.0	Y	51.0
101408	75.0	5.50	73.0	Y	81.9
102208	75.0	5.50	73.0	Y	88.3
102108	75.0	6.50	36.0	Y	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	Y	62.4
101608	75.0	6.50	73.0	N	82.7
100108	80.0	6.00	60.0	Y	88.0
110608	80.0	6.00	55.0	Y	55.1
110708	80.0	6.00	55.0	Y	47.7
102408	85.0	5.50	36.0	N	50.8
100908	85.0	5.50	36.0	N	47.2
101708	85.0	5.50	73.0	Y	52.5
112608	85.0	6.00	20.0	N	46.9
100208	85.0	6.50	36.0	N	52.1
100808	85.0	6.50	36.0	Y	42.2
110508	85.0	6.50	36.0	N	57.4
101308	85.0	6.50	73.0	Y	47.0
112408	85.0	7.00	36.0	N	49.1
120908	85.0	7.00	43.5	N	42.0
121508	85.0	7.00	43.5	N	41.5
121608	85.0	7.00	43.5	N	74.5
110408	90.0	5.50	36.0	N	19.1
103108	90.0	6.00	36.0	N	55.7
110308	90.0	6.50	36.0	N	53.4
112008	85.0	6.00	43.5	N	85.1
112108	85.0	6.00	43.5	N	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	N	58.1
120308	85.0	6.00	43.5	N	58.0

[0260]

120408	85.0	6.00	43.5	N	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	Y	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	N	76.2
121108	85.0	6.00	43.5	N	56.9
120108	85.0	n/a	43.5	N	60.8

Renazorb-013 분석 데이터

배치 #	표면적 (m ² /g)	벌크 밀도 (g/cc)*	XRD 상 1 ID (주요 상)	XRD 상 2
101008	14.3	0.15	049-0981	026-0815
102308	11.7	0.31	049-0981	026-0815
101408	7.0	0.28	026-0815	확인되지 않음
102208	12.7	0.52	026-0815	---
102108	26.0	0.24	026-0815	049-0981/A
102708	11.1	0.29	026-0815	---
101608	---	0.21	---	---
100108	14.2	0.60	026-0815	---
110608	34.8	0.58	026-0815	---
110708	17.8	0.68	026-0815	049-0981
102408	11.4	0.34	049-0981	026-0815
100908	9.8	0.51	049-0981	---
101708	9.9	0.30	049-0981	026-0815
112608	7.6	0.55	049-0981	---
100208	14.5	0.60	026-0815	049-0981
100808	43.4	0.74	026-0815	---
110508	---	---	---	---
101308	27.4	0.66	026-0815	---
112408	42.2	0.76	026-0815	---
120908	34.7	0.71	026-0815	---
121508	38.3	0.81	026-0815	---
121608	34.4	0.61	026-0815	---
110408	2.6	0.89	049-0981	---
103108	7.7	0.30	049-0981	---
110308	7.2	0.31	049-0981	026-0815
112008	28.8	0.57	026-0815	---

[0261]

112108	41.6	0.58	026-0815	---
120208	59.9	0.81	026-0815	---
120308	18.1	0.36	026-0815	049-0981
120408	26.5	0.65	026-0815	049-0981
120508	21.4	0.54	026-0815	049-0981
120808	29.5	0.68	026-0815	---
121108	15.9	0.47	026-0815	049-0981
120108	7.1	0.53	026-0815	049-0981

Renazorb-014 분석 데이터

배치 #	표면적 (m ² /g)	D10(μm) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	D50 (μm) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	D90 (μm) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	벌크 밀도 (g/cc)	Po4 결합 @4.5 pH (rxn comp.%)	XRD 상 1 ID (주요 상)	XRD 상 2
101008	---	---	---	---	---	---	---	---
102308	12.0	1.6	22	60	0.41	89	037-0804	---
101408	20.3	2.3	8	27	0.20	84	037-0804	034- 1494
102208	18.8	0.5	18	55	0.65	83	037-0804	---
102108	21.8	3.9	12	32	0.19	92	037-0804	23- 0322
102708	15.7	1.5	4	32	0.21	84	037-0804	23- 0322
101608	12.8	2.4	6	14	0.14	59	037-0804	23- 0322
100108	23.5	---	---	---	0.71	90	037-0804	---
110608	29.3	1.4	4	31	0.58	93	037-0804	---
110708	16.7	7.4	47	160	0.77	80	037-0804	---
102408	12.1	1.9	23	60	0.45	90	037-0804	---
100908	7.6	2.7	5	9	0.43	39	037-0804	---
101708	16.8	1.5	13	56	0.35	91	037-0804	08- 0477
112608	6.7	3.6	7	14	0.35	39	037-0804	023- 0322
100208	13.9	---	---	---	0.76	86	037-0804	---
100808	29.9	6.8	47	114	0.91	92	037-0804	---
110508	16.7	6.6	50	151	0.56	92	037-0804	---
101308	23.0	6.4	45	134	0.84	89	037-0804	---
112408	24.7	8.1	55	135	0.97	92	037-0804	---

[0262]

120908	25.3	3.9	36	100	0.84	86	037-0804	---
121508	24.4	12.8	76	200	0.95	87	037-0804	---
121608	21.0	10.0	55	145	0.95	계류 중	037-0804	---
110408	5.6	9.8	14	19	0.88	16	037-0804	---
103108	8.4	2.3	4	9	0.28	83	037-0804	23-0322
110308	9.9	1.5	4	17	0.31	81	037-0804	---
112008	24.9	2.1	24	82	0.63	85	037-0804	---
112108	16.5	6.5	38	102	0.68	65	037-0804	---
120208	37.3	3.9	23	93	1.00	67	037-0804	---
120308	13.6	1.8	4	52	0.33	85	037-0804	---
120408	27.3	4.1	32	93	0.64	95	037-0804	023-0322
120508	20.2	3.9	30	82	0.66	92	037-0804	---
120808	22.8	5.9	31	80	0.95	66	037-0804	---
121108	13.9	---	---	---	---	---	037-0804	023-0320
120108	7.8	2.3	9	109	0.25	85	037-0804	---

[0263]

[0264]

모든 경우에서 동일한 장치를 사용하였다. 명시된 바와 같이, 일부 파라미터(반응 온도, pH, 농도)를 의도적으로 조정하였지만, 나머지 공정들 및 장치는 공정에 포함된 기기 장치/조절 수준과 함께 가능한 한 일관되게 유지시켰다.

[0265]

표 7은 이러한 시험들에서 관찰된 변동성을 나타낸 것이다. 이에 따라, 특정 결론들이 명확하게 그려질 수 있지만, 이러한 데이터들에서의 불일치는 추가 변수들이 LCH 및 LDOC의 요망되는 성질들을 조절하는데 역할을 할 수 있다는 것을 나타내는 것이다.

표 7. 특징의 변동성
가공 데이터 및 관찰

배치 #	평균 반응 온도 (° C)	평균 반응 pH	생성물 농도 (g/L), 이론치	반응 동안 LCH 가 겔화되는가?	필터 케이크 수분 (%)
102108	75.0	6.50	36.0	Y	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	Y	62.4
110608	80.0	6.0	55.0	Y	55.1
110708	80.0	6.0	55.0	Y	47.7
100208	85.0	6.50	36.0	N	52.1
100808	85.0	6.50	36.0	Y	42.2
112008	85.0	6.00	43.5	N	85.1
112108	85.0	6.0	43.5	N	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	N	58.1
120408	85.0	6.00	43.5	N	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	Y	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	N	76.2

Renazorb-013 분석 데이터

배치 #	표면적 (m ² /g)	벌크 밀도 (g/cc)*	XRD 상 1 ID (주요 상)	XRD 상 2
102108	26.0	0.24	026-0815	19-0981+un
102708	11.1	0.29	026-0815	확인되지 않음
110608	34.8	0.58	026-0815	049-0981
110708	17.8	0.68	026-0815	094-0981
100208	14.5	0.60	026-0815	
100808	43.4	0.74	026-0815	
112008	20.78	0.57	026-0815	
112108	41.59	0.58	026-0815	
120208	59.91	0.81	026-0815	
120408	26.53	0.65	026-0815	049-0981
120508	21.40	0.54	026-0815	094-0981
120808	29.51	0.68	026-0815	

[0266]

Renazorb-014 분석 데이터

배치 #	표면적 (m ² /g)	D10(um) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	D50 (um) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	D90 (um) 초음파처리된 SOP-QC- GMP-2402	벌크 밀도 (g/cc)
102108	21.8	3.9	12	32	0.19
102708	15.7	1.5	4	32	0.21
110608	29.29	1.4	4	31	1
110708	16.66	7.4	47	160	0.8
100208	13.9				0.76
100808	29.9	6.8	47	114	1.42
112008	24.85	2.1	24	82	0.63
112108	16.45	6.5	38	102	0.68
120208	37.26	3.9	23	93	1.00
120408	27.34	4.1	32	93	0.64
120508	20.18				
120808	22.76				0.95

배치 #	P04 결합 @4.5 pH (rxn comp.%)	XRD 상 1 ID	XRD 상 2 1
102108		037-0804	048-111
102708		037-0804	23-032
110608		037-0804	
110708		037-0804	
100208	86	037-0804	
100808	92	037-0804	
112008	85	037-0804	
112108	65	037-0804	
120208	67	037-0804	
120408	95	037-0804	23-032
120508	92	037-0804	
120808	66	037-0804	

[0267]

[0268]

실시예 2

[0269]

연하성 정제 형태의 경구 투여 형태를 하기 표 8에 제공된 바와 같이 본 발명의 LDOC("RZB-014")를 사용하여 생산하였다.

표 8. RZB-014 의 연하성 경구 투여 형태

성분	기능	타겟 수준에서의 중량(mg/정 제)	타겟 수준에서의 각 성분의 %	API 의 %	%로 (Low) (-1)	%하이 (High) (+1)
RZB-014	활성물	666.67	88.24%	-	-	-
포비돈	습윤 결합제	38.50	6.82%	5.77	4.80	6.80
ProSolv (미정질 셀룰로오즈, 실리카 콜로이드, 콜로이드 이산화규소, 규산의 블랜드)	건조 결합제	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
Ac-Di-Sol (크로스카멜로즈 소듐)	붕해제	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
마그네슘 스테아레이트	윤활제	2.33	0.30%	0.35	0.15	0.55

[0270]

[0271]

8개의 투여 형태를 제조하였다. 포비돈을 각 실행에서 동일한 양의 정제수에 용해시켰다. 간단하게, 활성물 (RZB-014)을 Glatt 유체층 과립기("Midi-Glatt")에 첨가하고, 상기 용액을 약 7 g/분의 속도로 분무시켰다. 과립을 약 1 시간 동안(2% 미만의 LOD가 달성될 때까지) 건조시켰다. 과립을 # 16 메시 스크린을 구비한 Comil 을 통해 밀링하였다. 이후에, 과립을 Prosolv 및 Ac-Di-Sol과 함께 PK 블랜더에 첨가하고, 5분 동안 블랜딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를 블랜더에 첨가하고, 추가 2분 동안 블랜딩하였다. 과립을 미니 정제 프레스 상에서 이용 가능한 8 스테이션 중 단지 2 스테이션을 이용하여 압축하였다. 8개의 정제를 11.11mm 직경의 라운드/표준 오목 틀링을 이용하여 압축하였다. 각 시험 조성물로부터의 과립 및 정제를 건조시 손실(LOD), 크기 분포, 밀도, 압축성, 두께, 마손도(friability), 경도, 평균 중량, 분해 시간, 및 시험관내 포스페이트 결합에 대해 평가하였다. 하기는 얻어진 결과의 표이다:

표 9: RZB-014 의 연하성 투여 형태에 대한 결과

S #	파라미터	수행 1	수행 2	수행 3	수행 4	수행 5
1	과립의 건조 시 손실율 (%)	1.82	1.72	1.38	1.83	1.13
2	#20, #30, #40, #50, #60 및 #80 시브를 사용한 과립의 시브 분석					
	중간 크기 (mm)	0.298	0.275	0.289	0.290	0.286
3	과립의 벌크 밀도(g/cc)	1.1360	1.1060	1.0720	1.0940	1.1100
4	과립의 탭 밀도(g/cc)	1.3209	1.3654	1.2916	1.3340	1.3537
5	과립의 압축률(%)	14.00	19.00	17.00	17.99	18.00
6	과립의 흐름					
	칼대기 - 윤활제 부재	불량	불량	불량	양호	불량
	칼대기 - 윤활제 함유	불량	불량	양호	양호	양호
	호퍼 - 윤활제 함유	양호	양호	양호	양호	양호
7	정제 두께(mm)	4.88±0.01	4.9±0.01	5.18±0.01	5.21±0.01	5.21±0.01
8	정제 마손도(%)	0.162	0.013	0.141	0.013	0.091
9	정제 경도(kp)	8.00±0.33	7.70±0.50	7.83±0.39	8.53±0.37	7.10±0.41
10	정제의 평균 중량(mg)	732.7±10.68	754.1±4.94	777.1±6.35	785.4±4.68	769.5±11.56
11	정제 분해 시간(초)	8.33±.82	20.00±1.26	15.50±1.22	13.33±1.03	12.83±0.41
12	15 분에 정제의 포스페이트 결합(%)	63.39±1.93	82.79±8.87	87.79±6.06	60.85±5.46	72.90±2.51

S #	파라미터	수행 6	수행 7	수행 8
1	과립의 건조 시 손실율 (%)	1.17	1.07	1.91
2	#20, #30, #40, #50, #60 및 #80 시브를 사용한 과립의 시브 분석			
	중간 크기(mm)	0.288	0.274	0.284
3	과립의 벌크 밀도(g/cc)	1.1170	1.0900	1.1820
4	과립의 탭 밀도(g/cc)	1.3458	1.2960	1.4071
5	과립의 압축률(%)	17.00	15.90	16.00
6	과립의 흐름			
	칼대기 - 윤활제 부재	불량	불량	불량
	칼대기 - 윤활제 함유	양호	양호	양호
	호퍼 - 윤활제 함유	양호	양호	양호
7	정제 두께(mm)	5.17±0.01	5.36±0.01	5.38±0.01
8	정제 마손도(%)	0.013	0.076	0.024
9	정제 경도(kp)	6.13±0.47	7.47±0.50	7.93±0.30
10	정제의 평균 중량(mg)	772.1±5.50	786.2±7.53	825.2±5.62
11	정제 분해 시간(초)	10.17±0.41	11.00±0.00	16.00±0.00
12	15 분에 정제의 포스페이트 결합(%)	61.43±5.56	67.83±7.77	80.35±4.58

[0272]

[0273]

실시예 3

[0274]

RZB-014를 포함한 추어블 정제, 스프링클 분말/과립, 및 현탁액 형태의 추가 제형을 제조하였다.

[0275]

상세하게, 500mg의 RZB-014(하기에서 "SPI-014"로서 칭함)를 함유한 세 개의 추어블 정제 제형(FS-22, FS-30 및 FS-31); 500mg의 SPI-014를 함유한 두 개의 스프링클(캡슐) 제형(SP-11 및 SP-12)을 제형화하였으며, 100mg/ml 또는 500mg/5ml의 SPI-014를 함유한 두 개의 경구 현탁액 제형(S-2 및 S-7)을 제형화하였다. 제형에서 사용되는 물질을 하기에 나열하였다.

표 10: 물질

물질
SPI-014 (란탄 디옥시카보네이트)
락토즈 일수화물 및 포비돈, NF (Ludipress LCE)
미정질 셀룰로오즈, NF
미정질 셀룰로오즈 및 구아 검, NF (Avicel CE-15)
미정질 셀룰로오즈 및 소듐 카복시메틸 셀룰로오즈(Avicel RC-591)
크로스카르멜로즈 소듐, USP/NF
하이드록시프로필 셀룰로오즈 NF
폴리소르베이트 80, NF
마그네슘 스테아레이트, NF
콜로이드성 이산화규소, NF
정제수, USP
소듐 알기네이트, NF
카르나우바 왁스,
글리세릴 베헤네이트, NF
포비돈, USP
마그네슘 스테아레이트, NF
규산화된 미정질 셀룰로오즈 NF,
아스파르탐, NF
페퍼민트 오일, NF
폴록사머 188, NF
오파드라이, White YS-1-18027-A
카보폴 974 P NF
히프로멜로즈, USP
소듐 카복시 메틸 셀룰로오즈, 7H4F
메틸 셀룰로오즈, NF
프로필 파라벤, NF
메틸 파라벤, NF
디사카린 소듐, USP
소르브산, NF

[0276]

[0277]

I. 추어블 정제:

[0278]

희석제 및 SPI-014 API의 다양한 조합물을 사용한 추어블 정제를 직접 압축 및 롤러 압착(roller compaction)을 이용하여 제형화하였다. 타겟을 5 내지 30분의 분해 시간을 나타내는 조성물로 확인하였다.

[0279]

직접 압축 공정: 다양한 양의 SPI-014 API, 희석제, 결합제, 붕해제, 및 윤활제를 수작업으로 블렌딩하였다. 양호하거나 중간 정도의 흐름 성질을 나타낸 블렌드를 14 mm 직경을 갖는 둥근 비스듬한 예지 펀치(round beveled edged punch)를 이용하여 압축하였다. 정제를 평균 중량, 두께, 경도, 마손도 및 정제수에서의 분해 시간(37°C)에 대해 평가하였다. 하기에 제공된 표 11은 제형 조성, 및 관찰을 포함한다.

[0280]

롤러 압착: 다양한 양의 SPI-014 API 및 부형제를 2톤 롤러 압력, 2 rpm 롤러 속도, 및 15 rpm 공급 스크류 속도 하에서 TFC-LAB MICRO 롤러 컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여 롤러 압착하였다. 시트를 과립화하고 US 스크린 #16으로 통과시켰다. 과립을 희석제, 결합제 및 윤활제와 외부/내부적으로 혼합하고, 흐름 성질에 대해 시험하였다. 과립을 14 mm 또는 16 mm 직경을 갖는 둥근 비스듬한 예지 펀치를 이용하여 압축하였다. 정제를 평균 중량, 두께, 경도, 마손도 및 정제수에서의 분해 시간(37°C)에 대해 평가하였다. 하기에 제공된 표 12는 제형 조성물 및 관찰을 나타낸 것이다. 선택된 조성물을 착향제 및 감미제와 함께 제조하였다. 표 13a 및 표

13b는 제형 조성물을 나열한 것이다.

표 11: SPI-014 추어블 정제, 500 mg - 직접 압축 공정에 의해 제조된 제형 조성물

S #	구성성분	양 (mg/단위)						
		FS-1	FS-2	FS-3	FS-4	FS-5	FS-6	FS-7
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아 검	248.3	248.3	-	-	-	-	448.3
3	락토즈 일수화물 및 포비돈,	-	-	248.3	248.3	-	-	-
4	소듐 알기네이트	-	-	-	-	248.3	248.3	-
5	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-	-	-	-	-	-
6	카르나우바 왁스	-	-	-	-	-	-	-
7	글리세릴 베헤네이트	-	-	-	-	-	-	-
8	폴리비닐 피롤리돈	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
9	크로스카르멜로즈 소듐	40.0		40.0	-	40.0	-	-
10	마그네슘 스테아레이트	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	전체	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1160.0
관찰								
1	칼대기를 통한 블렌드의 흐름	양호	양호	중간	=	불량	불량	불량
2	평균 중량 (g) (n=10)	0.986±0.013	0.992±0.017	1.007±0.010	0.997±0.014	-	-	-
3	두께 (mm)	3.91	3.75	3.99	3.78	-	-	-
4	마손도 (% w/w)	0.18	0.22	0.16	0.14	-	-	-
5	경도 (kp)	8.4	8.0	10.2	9.8	-	-	-
6	분해 시간(분)	1	2	1	1	-	-	-

S #	구성성분	FS-8	FS-9	FS-10	FS-11	FS-12	FS-13
		FS-8	FS-9	FS-10	FS-11	FS-12	FS-13
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아 검	-	-	-	-	100	164.15
3	락토즈 일수화물 및 포비돈,	-	-	-	-	-	-
4	소듐 알기네이트	-	-	-	-	-	-
5	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	288.3	-	-	228.3	164.15
6	카르나우바 왁스	-	-	293.3	-	-	-
7	글리세릴 베헤네이트	-	-	-	293.3	-	-

[0281]

8	폴리비닐 피롤리돈	288.3	-	-	-	-	-
9	크로스카르멜로즈 소듐	-	-	-	-	-	-
10	마그네슘 스테아레이트	5.0	5.0	-	-	5.0	5.0
	전체	960.0	960.0	960.0	960.0	1000.0	1000.0
	관찰						
1	깎대기를 통한 블렌드의 흐름	불량	양호	양호	중간	중간	중간
2	평균 중량 (g) (n=10)	-	0.998± 0.005	0.989± 0.013	0.999± 0.010	1.013± 0.011	1.002± 0.001
3	두께 (mm)	-	4.34	4.16	4.27	4.24	3.89
4	마손도 (% w/w)	-	0.27	0.39	0.21	0.11	0.17
5	경도 (kp)	-	4.8	4.1	5.2	8.2	8.4
6	분해 시간(분)	-	>45	>45	>45	>45	3

[0282]

표 12a: 롤러 압착에 의해 제조된 SPI-014 제형 조성물, 추어블 정제, 500 mg -

#	구성성분	양 (mg/단위)					
		FS-14	FS-15	FS-16	FS-17	FS-18	FS-19
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아 검	109.43	218.87	109.43	164.15	218.87	500
3	미정질 셀룰로오즈	-	-	-	-	-	-
4	규산화된 미정질 셀룰로오즈	-	-	-	-	-	-
5	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	218.87	109.43	-	-	-	-
6	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-	218.87	164.15	109.43	-
7	글리세릴 배헤네이트	-	-	-	-	-	-
8	폴리비닐 피롤리돈	-	-	-	-	-	325.8
9	마그네슘 스테아레이트	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	15.0
10	아스파르탐	-	-	-	-	-	-
11	페퍼민트 오일	-	-	-	-	-	-
	전체	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1507.5
	관찰						
1	깎대기를 통한 블렌드의 흐름	양호	양호	양호	양호	양호	양호
2	평균 중량 (g) (n=10)	0.999 ± 0.013	0.994 ± 0.011	1.005 ± 0.022	0.991 ± 0.011	0.982 ± 0.013	1.519 ± 0.017
3	두께 (mm)	4.18	4.03	4.34	4.27	4.28	5.87
4	마손도 (% w/w)	0.34	0.45	0.19	0.26	0.21	0.18
5	경도 (kp)	7.8	6.1	8.1	9.2	6.8	8.1
6	분해 시간 (분)	>45	>45	>45	>45	>45	>45

[0283]

S #	구성성분	양 (mg/단위)						
		FS-20	FS-21	FS-22	FS-23	FS-24	FS-25	FS-26
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오스 및 구아 검	333.2	-	-	-	-	-	-
3	미정질 셀룰로오스	166.8	-	-	-	-	-	-
4	규산화된 미정질 셀룰로오스	-	818.3	568.3	683.3	416.65	683.3	608.3
5	하이드록시 프로필 셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-
6	하이드록시 프로필 셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-
7	글리세릴 베헤네이트	-	-	-	150	416.65	75	112.5
8	폴리비닐 피롤리돈	318.3	-	225	-	-	75	112.5
9	마그네슘 스테아레이트	15	15	15	-	-	-	-
10	아스파르탐	-	-	20	-	-	-	-
11	페퍼민트 오일	-	-	5	-	-	-	-
전체		1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0
관찰								
1	칼대기를 통한 블랜드의 흐름	양호	양호	양호	양호	양호	양호	양호
2	평균 중량 (g) (n=10)	1.502 ± 0.019	1.492 ± 0.014	1.498 ± 0.013	1.511 ± 0.013	1.489 ± 0.018	1.492 ± 0.010	1.498 ± 0.014
3	두께 (mm)	5.93	5.69	5.43	5.35	5.44	5.32	5.28
4	마손도 (% w/w)	0.13	0.17	0.21	0.17	0.26	0.31	0.25
5	경도 (kp)	10.3	19.8	10.4	9.3	8.2	8.9	8.9
6	분해 시간 (분)	1-2	1-2	13-17	2-3	>45	1-2	1-2

[0284]

표 12b: SPI-014 추어블 정제, 500 mg - 롤러 압착 공정에 의해 제조된 제형 조성물

S. #	구성성분	양 (mg)/ 단위				
		FS-27	FS-28	FS-29	FS-30 (FS-29 반복)	FS-31
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오스 및 구아 검	-	-	-	-	558.0
3	미정질 셀룰로오스	-	-	787.3	762.3	-
4	규산화된 미정질 셀룰로오스	533.3	578.3	-	-	-
5	폴록사머 188	-	-	30.5	15.5	-
6	글리세릴 베헤네이트,	150.0	127.5	15.5	30.5	-
7	폴리비닐 피롤리론,	150.0	127.5	-	-	235.3
8	마그네슘 스테아레이트	-	-	-	-	15.0
9	아스파르탐	-	-	-	20.0	20.0
10	페퍼민트 오일	-	-	-	5.0	5.0
전체		1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0
관찰						
1	칼대기를 통한 블렌드의 흐름	양호	양호	양호	양호	양호
2	평균 중량 (g) (n=10)	1.516±0.012	1.507±0.011	1.481±0.010	1.494±0.013	1.482±0.015
3	두께 (mm) (n=10)	5.51	5.56	5.32	5.17	5.24
4	마손도 (% w/w)	0.34	0.28	0.21	0.32	0.23
5	경도 (kp)	14.8	8.4	10.8	11.7	7.9
6	분해 시간 (분)	27-32	8-10	22-24	14-18	10-14

결과:

세 개의 프로토타입 조성물(FS-22, FS-30 및 FS-31)은 양호한 흐름 성질 및 예상된 분해 시간(5 내지 30분)을 나타내었다. 다른 조성물들은 빠른(5분 미만) 또는 느린(45분 초과) 분해 중 어느 하나를 나타내었다. 이러한 조성물의 SPI-014(탄산) 함량은 하기와 같았다:

추어블 정제 조성물 FS-22: 474.4mg/정제.

추어블 정제 조성물 FS-30: 501.4mg/정제.

추어블 정제 조성물 FS-31: 487.0mg/정제.

II. 스프링클 경구 분말 또는 과립:

스프링클은 캡슐 또는 사세트(sachet) 투여 형태로서, 여기서 전체 함유물(분말/과립)은 섭취 전에 식품 상에 뿌려진다. 스프링클 투약은 삼켜지는 고형물 투여 형태에 어려움을 갖는 환자에게 이점을 제공한다. 이러한 투여 형태는 당업자에게 널리 알려져 있다.

건조 과립화/롤러 압착 공정: 다양한 양의 SPI-014 및 선택된 건조 결합제를 2톤 롤러 압력, 2 rpm 롤러 속도, 및 15 rpm 공급 스크류 속도 하에서 TFC-LAB MICRO 롤러 컴팩터를 이용하여 롤러 압착하였다. 시트를 US 스크린 #16으로 통과시키고, 입자 크기의 균일성에 대해 평가하였다. 하기에 제공된 표 13은 제형 조성물을 나타낸 것이다.

분무 과립화 공정: SPI-014를 MidiGlatt 유체층 프로세서 상에 로딩하고, 선택된 과립화 액체를 일반적인 작동 조건에 따라 분무하였다. 표 13은 제형 조성물을 나타낸 것이다.

습식 과립화 공정: 표 13에 기술된 제형 조성물에 제공된 바와 같이, 다양한 양의 SPI-014를 유성 혼합기에서 결합제 용액(예를 들어, 10% w/v의 오파드라이(Opadry) 또는 Klucel-LF)과 함께 과립화하였다. LOD가 3 % w/w 미만에 도달할 때까지 습윤 물질을 60°C에서 트레이 건조하였다. 이후에, 이를 시브 #14로 통과시키고, 시각적 관찰에 의해 크기 균일성에 대해 평가하고, 젤라틴 캡슐(크기 '00')에 채웠다.

표 13: SPI-014 스프링클, 500 mg - 제형 조성물

S. #	구성성분	양 (mg)/단위					
		SP-1	SP-2	SP-3	SP-4		
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7		
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아검	666.7	-	-	-		
3	락토스 일수화물 및 포비돈	-	666.7	-	-		
4	소듐 알기네이트	-	-	666.7	-		
7	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-	-	666.7		
10	미정질 셀룰로오즈	-	-	-	-		
11	하이드록시 프로필 셀룰로오즈 (Klucel-HF)	-	-	-	-		
12	하이드록시 프로필 셀룰로오즈 (Klucel-LF)	-	-	-	-		
13	오파드라이	-	-	-	-		
전체		1333.4	1333.4	1333.4	1333.4		
공정		롤러 압착 (건조 파쇄)					
크기의 균일성		보다 미세/ 보다 적은 파쇄					

S. #	구성성분	SP-5	SP-6	SP-7	SP-8	SP-9	SP-10
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아검(Avicol CE-15)	-	-	-	-	-	-
3	락토스 일수화물 및 포비돈	-	-	-	-	-	-
4	소듐 알기네이트	-	-	-	-	-	-
7	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-	-	-	-	-
10	미정질 셀룰로오즈	666.7	-	-	-	-	-
11	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	666.7	-	-	-	-
12	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-	666.7	-	-	66.7
13	오파드라이	-	-	-	66.7	133.4	-
전체		1333.4	1333.4	1333.3	733.4	800.1	733.4

[0296]

공정	분무 과립화
크기의 균일성	보다 미세/ 보다 적은 과립화

S. #	구성성분	SP-11	SP-12
1	SPI-014	666.7	666.7
2	미정질 셀룰로오즈 및 구아 검(Avicel CE-15)	-	-
3	락토즈 일수화물 및 포비돈	-	-
4	소듐 알기네이트	-	-
7	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-
10	미정질 셀룰로오즈	-	-
11	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	-
12	하이드록시 프로필 셀룰로오즈	-	66.7
13	오파드라이	133.4	-
전체		800.1	733.4
공정		습식 과립화	
크기의 균일성		균일한 과립	

[0297]

[0298]

결과: 두 개의 프로토타입 조성물(SP-10 및 SP-11)은 균일한 과립을 수득하였고, 양호한 흐름 특징을 나타내었다. 이러한 조성물의 SPI-014(란탄) 함량은 하기와 같다:

[0299]

스프링클(캡슐) 조성물 SP-10: 537.5mg/캡슐;

[0300]

스프링클(캡슐) 조성물 SP-11: 510.2mg/캡슐.

[0301]

III. 현탁액:

[0302]

현탁액은 현탁제의 도움으로 액체 중에 분산된 불용성 고체를 함유한 균일 혼합물로서, 당업자에게 널리 알려져 있다. 현탁액이 열역학적으로 불안정한 시스템이고 시간에 따라 상분리/침강을 일으키지만, 이상적인 현탁액은 혼합 시에 균질하게 분산될 것이다.

[0303]

SPI-014 API, 및 선택된 현탁제, 감미제, 착향제, 및 보존제를 포함한 현탁액을 표 14에 나타난 바와 같이 제형화하였다. 현탁제를 오버헤드 교반기를 이용하여 약 50%의 물에 용해시켰다. SPI-014를 약 30%의 물에 첨가하고 균질화하였다. 약물 현탁액을 현탁제의 용액에 첨가하고, 30분 동안 혼합하였다. 나머지 성분들을 첨가하고, 물로 부피를 100%로 만들었다.

[0304] 균일한 현탁액을 형성한 조성물을 현미경 시험, 밀도, 및 7일 동안 침강에 대해 평가하였다.

표 14: SPI-014 현탁액, 500 mg/5 mL -제형 조성물

구성성분	사용된 양(%)						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
SPI-014	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334
미정질 셀룰로오스 및 소듐 CMC	1.500	1.500					
카보폴 934 NF			0.600				
하이프로멜로즈				1.000			
하이드록시 프로필 셀룰로오스					4.000		
소듐 카복시 메틸 셀룰로오스						0.500	
메틸 셀룰로오스							1.000
프로필 파라벤	0.020			0.020	0.020		
메틸 파라벤	0.200			0.200	0.200		
디사카린 소듐	0.150	0.150		0.150	0.150	0.150	0.150
폴리소르베이트 80	0.100	0.100		0.100	0.100	0.100	0.100
소르브산		0.050				0.100	0.050
착향제		0.100		0.100	0.100		0.100
정제수 Q.S.	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

[0305]

[0306] 결과: 조성물 S2, S4 및 S7은 균일한 현탁액을 형성하였고, 이에 따라 7일 동안 물리적 안정성에 대해 평가하였다. 이러한 두 개의 제형의 밀도는 각각 1.09 및 1.07 g/mL이었다. 이러한 조성물의 SPI-014(란탄) 함량은 하기와 같다:

[0307] 현탁액 조성물 S2: 91.9mg/mL;

[0308] 현탁액 조성물 S7: 98.2mg/mL.

[0309] 실시예 4

[0310] 이온 크로마토그래피 시스템을 이용하여 pH 4.5 완충액에서 란탄 카보네이트 약물(DS) 및 약물 제품(DP)의 포스페이트 결합 능력을 결정하는 분석적 시험 방법은 하기에 상세히 제공된다.

[0311] 상세하게, 본원에 제공된 연구 범위는 USP 용해 장치를 이용하고 이온 크로마토그래피 시스템에 의해 결정되는, pH = 4.5에서 공지된 양의 용해된 포스페이트를 함유한 아세트이트 완충 용액에서 란탄 카보네이트 약물(DS) 및 약물 생성물(DP)의 포스페이트 결합 동력학/용량을 결정하기 위한 것이다.

[0312] 간단하게, 포스페이트 함량은 전도도 검출기가 장착된 IC(이온크로마토그래피) 시스템을 이용하여 결정되며, 외부 보정 곡선에 대한 미지의 샘플의 반응을 비교함으로써 정량화가 달성된다. 샘플은 시스템을 통해 직접적으로 여과되고 주입된다.

[0313] 요구되는 물질:

[0314] 시약:

[0315] 포스페이트 IC 표준물, NIST-추적 가능, 1000 ppm;

[0316] 초순수 탈이온(DI)수, 18.2 MΩ;

[0317] pH 완충제 4, 7 및 10(pH 미터를 표준화하기 위함);

[0318] 빙초산, ACS 등급;

[0319] 소듐 하이드록사이드, ACS 등급;

[0320] 인산, ACS 등급.

[0321] IC 시스템

- [0322] Dionex ICS-3000 시스템
- [0323] 전도도 검출기;
- [0324] 오토샘플러; 10 μl 주입 가능;
- [0325] 펌프: 1.2 μl /분의 유동 가능;
- [0326] 데이터 시스템: Chromeleon 7;
- [0327] 분석 컬럼: Dionex Ion(등록상표)Pac AS11, 4 mm \times 250 mm, P/N: 044076;
- [0328] 사전-컬럼: Dionex Ion(등록상표)Pac AG11, 4 mm \times 50 mm, P/N 044078;
- [0329] 용리액 발생기: EG 카트리지 KOH;
- [0330] 이온 크로마토그래피 오토샘플러 바이알 및 캡.
- [0331] 선형성 표준 용액의 제조:
- [0332] 하기 표 15에 제공된 바와 같이 NIST 추적 가능한 인 표준물 1000mg/ℓ를 사용한 하기 용액을 제조하였다:

표 15. 인 선형성 표준물

표준물	인 농도 (mg/L)*	1000 mg/L 인 표준물의 부피	희석제를 함유한 최종 희석 부피
1	50	2.5	50
2	100	5.0	50
3	200	10.0	50
4	250	12.5	50
5	300	15.0	50

[0333] *분석 증명서(CofA)에 기술된 순도를 기초로 하여 농도 베이스 계산

- [0334] 포스페이트 반응 용액(0.5 M 아세테이트 완충제, pH 4.5): 하기 표 16에 나열 하기 양의 성분들을 순서대로 첨가하였다:

표 16: 포스페이트 반응 용액(0.5 M 아세테이트 완충제, pH 4.5)

번호	성분	양 (mL)
1	물	4286
2	아세트산 용액 (5.0 M)	600
3	인산 스톡 용액 (1.62 M H ₃ PO ₄)	30
4	50% 소듐 하이드록사이드 용액	94
5	4% 소듐 하이드록사이드 용액	대략 160
6	4% 소듐 하이드록사이드를 첨가하여 용액의 pH를 4.5로 조정한다. 용기의 공간을 물로 채운다.	
7	전체 부피	6000

- [0335]
- [0336] 시험 샘플
- [0337] 시험을 위해 요구되는 약물(DS)의 중량: 분석 증명서(Certificate of Analysis; CofA)에 제공된 DS의 % La 함량을 기초로 하여 1.0g의 란탄에 대해 균등한 API(란탄 다이옥시카보네이트 무수, La₂O₂CO₃)의 중량을 계산하였다.
- [0338] 시험을 위해 요구되는 약물 생성물(DP)의 중량: 개개 약물 생성물(정제 또는 캡슐)을 계량하고 상기 중량을 노트에 기록한다. CofA를 기초로 하여 약물 생성물 중의 란탄 원소의 양(g)을 계산하였다.

- [0339] 용해 조건은 하기와 같이 제공된다:
- [0340] 장치: USP 장치 II(패들);
- [0341] 온도: $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$;
- [0342] 교반 속도: 180 RPM;
- [0343] 매질: 1000ml의 포스페이트 반응 용액;
- [0344] (0.5M 아세테이트 완충제, pH 4.5);
- [0345] 매질 샘플링: 약물에 대해 0, 30, 60 및 90분에 5ml; 약물 생성물에 대해 0, 30, 60 및 90분에 5ml.
- [0346] 샘플 용액: 주입 전에 $0.45\mu\text{m}$ Acrodics PVDF 멤브레인 필터를 통해 샘플을 여과하였다.
- [0347] IC 분석
- [0348] 크로마토그래프 조건
- [0349] 크로마토그래프 조건에 대한 방법은 하기 표 17에 제공된다:

표 17. 크로마토그래프 조건에 대한 방법

이동상	DI H ₂ O
유속	1.2 mL/분
용리액 발생기	t = 0 수행
	t = 0 5.0 mM
	t = 10min 42.0 mM
	t = 10.1min 5.0 mM
	t = 13min 5.0 mM
	t = 15min Stop 수행
전도도 검출기	억제제, 전지온도 35°C
	타입: ASRS_4mm
	전류: 125mA
컬럼 온도	30°C
오토샘플러 온도	25°C
주입 부피	10 μL

- [0350]
- [0351] 계산
- [0352] 인 함량을 결정하기 위한 계산은 하기에 제공된다:
- [0353] 단계 1: 인 함량(mg/ℓ) $R = [A-B] \times C \div D$;
- [0354] 여기서, A = IC 판독(mg/ℓ); B = 0시(블랭크)에 대한 IC 판독(mg/ℓ); C = 회석(ml); 및 D = 분취액(ml).
- [0355] 단계 2: T=30분에서의 반응 완료율(RxN) = $\{(R_0-R_{30}) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div M$; 여기서 R_0 = "T=0" 샘플 결과(mg/ℓ); R_{30} = "T=30" 샘플 결과 (mg/ℓ); 1000 = 반응 부피(ml); 30.974 = 인의 분자량; M = 반응에서 초기에 존재하는 La의 mole; 취해진 La의 양(g)/La에 대한 138.91 분자량.
- [0356] 실시예 (이론치):
- [0357] $\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div 0.0072 = 98\%$
- [0358] 단계 3: T=60, 90 및 120분에서의 반응 완료율(RxN). T=30을 T=60, T=90 및 T=120로 치환하고 T=30에 대한 것과 동일한 방정식을 이용한다.
- [0359] 단계 4: T=30분에서 란탄 1 그램 당 결합된 포스페이트 = $\{(R_0-R_{30}) \times V \times (94.974 \div 30.974)\} \div L$; 여기서 R_0 = "T=0" 샘플 결과(mg/ℓ); R_{30} = "T=30" 샘플 결과(mg/ℓ); V = 반응 용액의 부피(ℓ); 94.974 = 포스페이트

(PO_4)의 분자량; 30.974 = 인의 분자량; 및 L = 반응에서 초기에 존재하는 La의 그램.

[0360] 단계 5: T= 60, 90 및 120 분에서 란탄 1 그램 당 결합된 포스페이트. T=30을 T=60, T=90 및 T=120으로 치환하고 T=30에 대한 것과 동일한 방정식을 이용한다.

[0361] 실시예 5

[0362] 본 발명의 란탄 제형에 대한 포스페이트 결합 데이터를 실시예 4에 기술된 이온 크로마토그래피 방법에 따라 결정하였다. 이러한 실험 결과는 본원에서 표 18 및 표 19에 제공된다.

표 18. 포스페이트 결합 데이터(IC 방법)

A. FOSRENOL 추어볼 정제, 로트# A46193B

시간 (분)		% 반응	mg PO_4 /g La
0		0.0	0.0
30		16.5	112.9
60		26.1	178.5
90		40.2	274.7

B. 제형화된 추어볼 정제, 로트# FS31

시간 (분)		% 반응	mg PO_4 /g La
0		0.0	0.0
30		28.4	194.4
60		32.9	224.8
90		46.6	318.6

C. 제형화된 스프링클 캡슐, 로트# SP12

시간 (분)		% 반응	mg PO_4 /g La
0		0.0	0.0
30		84.7	578.9
60		93.4	638.6
90		94.4	645.6

D. 제형화된 현탁액, 로트# S7

시간 (분)		% 반응	mg PO_4 /g La
0		0.0	0.0
30		38.8	265.3
60		40.0	273.2
90		35.5	243.0

E. 제형화된 현탁액, 로트# S2, prep.1

시간 (분)		% 반응	mg PO_4 /g La
0		0.0	0.0
30		107.2	732.7
60		106.6	728.7
90		107.1	732.5

[0363]

F. 제형화된 헤파액, 로트# S2, prep.2

시간 (분)		% 반응	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		104.7	716.1
60		104.2	712.7
90		104.8	716.5

G. 제형화된 헤파액, 로트# S2, prep.3

시간 (분)		% 반응	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		104.9	717.2
60		105.5	721.4
90		105.1	718.3

표 19. Renazorb-014 연하 가능한 정제 로트# FSPE-20110331-1 로의 포스페이트 결합 연구

시간 (분)	% 반응	mg PO ₄ /g La
0	0.0	0.0
30	89.9	614.8
60	96.4	659.2
90	97.8	668.7

실시예 6

본원에서 RZB-014로서 지칭되는 LDOC 화합물의 기공률을 흡착질로서 질소를 이용한 Micromeritics TriStar 3000 정압 표면적 분석기 상에서 분석하고 상기에서 논의된 미국 특허 제7,588,782호의 LDH 및 LDOC 화합물의 기공률과 비교하였다. Barrett, Joyner, 및 Halenda (BJH) 방법을 이용하여 기공 크기를 계산하였다. 이러한 방법은 켈빈 모델의 기공 충전을 사용하고 단지 메소기공(대략 2 내지 50 nm의 내부 폭) 및 작은 마크로기공 크기 범위(50 nm 내지 대략 300 nm의 내부 폭)에 대해 적용된다.

결과:

[0369] 데이터는 하기 표 20에 제공된다:

표 20. 기공률 데이터

로트	표면적			기공 부피		
	BET 표면적 (m ² /g)	흡착 (누적) (m ² /g)	탈착 (누적) (m ² /g)	전체- <6.4182 nm (cm ³ /g)	흡착 (누적) (cm ³ /g)	탈착 (누적) (cm ³ /g)
RZB-14 (264317)	25.3032	28.7342	33.8946	0.029726	0.039915	0.040680
RZB-14 (264314)	32.0039	34.6533	35.5324	0.027236	0.049897	0.053462
RZB-12 (264316)	6.9408	7.1717	7.3477	0.005344	0.008331	0.008371
RZB-11 (264315)	13.6072	14.2711	14.5752	0.011198	0.019111	0.019513

(계속)

로트	기공 크기		
	평균 기공 폭 (nm)	흡착 기공 직경 (nm)	탈착 기공 직경 (nm)
RZB-14 (264317)	4.69909	5.5584	4.8008
RZB-14 (264314)	3.40406	5.7595	6.0183
RZB-12 (264316)	3.07991	4.6467	4.5569
RZB-11 (264315)	3.29190	5.3566	5.3552

[0370]

[0371] 결과는 하기와 같이 나타낸다:

[0372] a) 두 개의 로트의 RZB-14의 표면적은 미국 특허 제7,588,782호에 기술된 방법에 따라 제조된 LCH 및 LDOC 화합물(각각, RZB-11 & 12)의 표면적보다 크다;

[0373] b) 본 발명의 방법에 따라 생산된 LDOC 화합물(둘 모두 RZB-14)은 RZB-12보다 매우 큰 기공 부피를 가지고 RZB-11보다 약간 큰 기공 부피를 갖는다;

[0374] c) 본 실험에서 연구된 LCH 및 LDOC 화합물((RZB-11, RZB-12 및 둘 모두의 RZB-14) 중에서 기공 직경의 값의 큰 차이가 존재하지 않는다. 이에 따라, 기공의 개수는 RZB-12 및 RZB-11와 비교하여 RZB-14에서 매우 클 것이다.

[0375] 포스페이트 결합 동력학과 관련하여, 이러한 데이터는, 보다 높은 pH에서 포스페이트 결합이 기공으로의 포스페이트의 확산에 의해 대부분 제한되는 바, 보다 높은 부피의 RZB-14가 6.5 pH에서 RZB-14의 보다 높은 포스페이트 결합을 설명할 수 있다는 것을 시사한다.

[0376] 실시예 7

[0377] 본원에서 RZB-011, RZB-012 및 RZB-014로서 지칭되는 LCH 및 LDOC 화합물의 형태를 통상적인 방법에 따라 주사 전자현미경(SEM)을 이용하여 분석하였다[도 11 내지 도 20 참조].

[0378] 본원에 제공된 결과는 RZB-012 및 RZB-14의 형태가 상당히 차이가 나며 특히 본 발명의 RZB-014의 구별되는 구형 형태를 가짐을 나타내는 이전 데이터를 확증한다.

[0379] 실시예 8

[0380] 하기 절차를 이용하여 란탄 다이옥시카보네이트에 대해 완충된 pH=4.5에서 용액 중의 포스페이트 결합 동력학/용량을 결정할 수 있다.

[0381] 간단하게, 공지된 pH로 조정되고 공지된 양의 포스페이트를 함유한 가열된 아세트이트 완충 산성 용액을 용해 단위의 시험 전반에 걸쳐 일정하게 교반한다. 이러한 교반된 용액에 시간=0에 공지된 양의 란탄 화합물을 첨가

한다. 미리 특정된 간격(T=30, 60 분)으로, 교반된 슬러리의 샘플을 취하고, 바로 여과하였다. 모든 샘플을 적절한 매트릭스에 희석시키고, 광학적 방출 분광기 검출기(ICP-OES)가 장착된 유도결합 플라즈마 기기를 이용하여 인에 대해 분석하였다.

[0382] 장치/장비

[0383] • 보정된 USP 승인 용해 장치

[0384] • 보정된 사면 분석 밸런스

[0385] • 보정된 타이머

[0386] • 보정된/추정 가능한 온도계(37°C 측정 가능)

[0387] • pH 미터 w/온도 보정 및 적절한 프로브

[0388] • 자석 교반 플레이트

[0389] • 자석 교반 막대(1" & 3" 길이)

[0390] • 클래스 A 유리 부피 플라스크 (10, 50, 100, 500, 1000, 2000ml)

[0391] • 클래스 A 눈금 실린더(100 내지 1000ml)

[0392] • 클래스 A 부피 유리 피펫(1 내지 20ml)

[0393] • 파이렉스 비이커(100, 250, 1500ml 및 ≥ 10 l)

[0394] • 10ml 및 50ml 샘플 튜브 랙

[0395] • 10ml 및 50ml 플라스틱 샘플 튜브 w/캡

[0396] • 20ml 플라스틱 시린지 w/플런저

[0397] • 0.2 μ m 시린지 필터(20 내지 25 mm 직경)

[0398] • 인정된 ICP-OES

[0399] 시약

[0400] 1.1 USP <1231>에 대한 탈이온수(D.I.)

[0401] 1.2 공인된 포스페이트 보정 표준물(1,000mg/ l)

[0402] 1.3 2차 고체 표준물 - 전체 분해 시험을 통해 취해짐.

[0403] 1.4 기준 표준물 - 역대 데이터로 시험되는 바와 동일한 화학물질

[0404] 1.5 품질 관리(QC) 표준물 - 1,000 또는 10,000mg/ l 입증된 AAS 표준물 또는 인을 함유한 다중-엘리먼트 입증된 표준물 중 하나 및 독립적인 표준물일 수 있음

[0405] 1.6 pH 완충제(4, 4.62 또는 4.5, 7에 가까운 완충제) - 제조업자의 표준화 설명서에 따름. pH 4 및 7 완충제를 이용하여 미리 표준화하고, pH 4.62 완충제를 사용하여 신규한 시리즈의 시험을 개시하기 전에 표준화를 체크함. 표준화 체크가 ± 0.05 pH 단위의 완충제 수치보다 크다. 표준화 및 체크 정보를 pH 로그 북에 기록함.

[0406] 1.7 염산(10% v/v) - 2 l 용기에서, 200ml 진한 HCl을 1500ml의 D.I.에 첨가함. D.I.로 마크까지 희석시키고 캡핑하고 교반함. 시일링된 용기에서 최대 6 개월 동안 저장함.

[0407] 1.8 빙초산(5.0M HOAc)

[0408] 1.8.1 1500ml 비이커에서 3" 자석 교반 막대 및 1 l의 D.I.를 첨가함.

- [0409] 1.8.2 클래스 A 눈금 실린더를 이용하여 572.0ml의 빙초산을 첨가하고 교반함.
- [0410] 1.8.3 함유물을 클래스 A 2ℓ 부피 플라스크에 정량적으로 이동시키고 D.I.를 2.0ℓ 마크까지 첨가함
- [0411] 1.8.4 캡핑하고 교반하여 혼합함
- [0412] 1.8.5 깨끗한 라벨링된 시일링 가능한 2ℓ 유리 용기로 옮김. 최대 1년 동안 저장.
- [0413] 1.9 소듐 하이드록사이드(50% NaOH 또는 12.5N NaOH)
- [0414] 1.9.1 500ml 파이렉스 비이커에서 1" 자석 교반 막대 및 250ml의 D.I.를 첨가함. 교반하기 시작함.
- [0415] 1.9.2 250g의 NaOH 펠렛을 계량하고 교반 비이커로 옮겼다. 주의: 튀지 않게 한다! 용액이 가열될 것이다! 펠렛이 용해되고 용액이 실온으로 떨어질 때까지 교반한다.
- [0416] 1.9.3 500ml 부피 플라스크로 정량적으로 옮기고, 매니스커스가 500ml 마크보다 대략 1인치 미만이 되도록 충분한 D.I.를 첨가한다.
- [0417] 1.9.4 캡핑하고 온화하게 교반하여 혼합한다. 주의: 용액이 가열될 것이다! 용액이 실온으로 떨어질 때까지 정치시킨다.
- [0418] 1.9.5 500ml 마크까지 D.I.로 채운다.
- [0419] 1.9.6 캡핑하고 잘 교반하여 혼합한다.
- [0420] 1.9.7 깨끗한 라벨링된 시일링 가능한 500ml 플라스틱 용기로 옮긴다. 최대 6 개월 동안 저장한다.
- [0421] 1.10 인산(1.62M H_3PO_4 또는 50.1g/ℓ P)
- [0422] 1.10.1 3" 자석 교반 막대를 1.0ℓ 파이렉스 비이커의 바닥에 배치시키고 ~ 600ml의 D.I.를 첨가한다. 자극 교반 플레이트 상에 배치시키고 교반하기 시작한다.
- [0423] 1.10.2 CoA 및 하기 계산식으로부터 % H_3PO_4 를 얻음으로써 요구되는 인산의 중량을 결정한다:
- [0424] 1.10.2.1 계량되는 $H_3PO_4(g) = 50.1 \times 3.164 \times 100 \div \text{CoA}$ 에 따른 % H_3PO_4
- [0425] 예: H_3PO_4 에 대한 CoA는 85.5%이다. 이에 따라,
- [0426] $50.1 \times 3.164 \times 100 \div 85.5 = 185.4$ 그램 H_3PO_4
- [0427] 1.10.3 깨끗한 파이렉스 비이커에 요망되는 양의 진한 인산을 계량한다.
- [0428] 1.10.4 인산을 600ml D.I.를 함유한 교반된 1.0ℓ 파이렉스 비이커에 서서히 그리고 정량적으로 옮긴다. H_3PO_4 비이커를 D.I.로 세정하고 1.0ℓ 비이커로 세척한다. 주의: 튀지 않게 한다.
- [0429] 1.10.5 용액을 교반하고 실온으로 냉각시킨다.
- [0430] 1.10.6 용액을 1.0ℓ 부피 플라스크로 정량적으로 옮긴다.
- [0431] 1.10.7 1ℓ 마크까지 D.I.로 채운다.
- [0432] 1.10.8 캡핑하고 잘 교반하여 혼합한다.
- [0433] 1.10.9 이러한 스톱 용액을 분석하여 인 농도를 확인한다:
- [0434] 1.10.9.1 10% HCl 매트릭스에서 스톱을 1:100으로 희석시킨 후에 5:100으로 희석시킨다. 전체 희석은 1:2000일 것이고 예상되는 농도는 25mg/ℓ P이다.
- [0435] 1.10.9.2 제3자 확인된 인 용액을 이용하여 0 및 30mg/ℓ P, 매트릭스 블랭크, 및 20mg/ℓ P QC 체크 표준물의 10% HCl 매트릭스 표준 곡선을 제조한다.
- [0436] 1.10.9.3 희석된 샘플, QC 표준물, 및 매트릭스 블랭크를 213.617 nm 파장을 이용하여 인에 대해 분석한다. 0, 30mg/ℓ의 표준 곡선은 213.617 nm 파장에서 ICP에 대해 선형이다.
- [0437] 1.10.9.4 허용 기준:

- [0438] 1.10.9.4.1 스톡 포스페이트 용액 = $50.1 \pm 1.3 \text{g/l P}$.
- [0439] 1.10.9.4.2 인 QC 체크 = $100 \pm 2\%$ 회수율
- [0440] 1.10.10 승인된 스톡 포스페이트 용액을 깨끗한 라벨링된 시일링 가능한 1ℓ 유리 용기로 옮긴다. 최대 1년 동안 저장한다.
- [0441] 2.0 절차
- [0442] 용해 유닛 & 작업 포스페이트 용액 제조:
- [0443] 2.1 샘플링을 T=0, 30 및 60분에 일어날 것이다. 요구되는 플라스틱 샘플 튜브의 개수를 결정한다. 시험 당 세 개의 튜브.
- [0444] 2.2 플라스틱 샘플 튜브를 사전 라벨링하고 이러한 것들을 랙에 배치시킨다. 깨끗하게 유지되도록 덮고 측면에 셋팅한다.
- [0445] 2.3 수돗물을 이용하여 마크까지 용해 장치 상의 단열 배스를 채운다. 이러한 시험 유닛이 준비된다.
- [0446] 2.4 단열 배스 온도를 37°C 로 셋팅한다.
- [0447] 2.5 작업 포스페이트 용액(9 리터)
- [0448] 2.5.1 3" 교반 막대를 10ℓ 파이렉스 비이커의 바닥에 배치시킨다.
- [0449] 2.5.2 클래스 A 눈금 실린더를 이용하여 정확하게 7000mℓ의 D.I., 900mℓ의 5.0M HOAc 및 45mℓ의 1.62M H_3PO_4 를 10ℓ 파이렉스 비이커에 첨가한다. 자극 교반기 상에 배치시키고, 교반을 개시한다.
- [0450] 2.5.3 155mℓ의 50% NaOH를 조심스럽게 첨가한다. 다음 단계로 연속하기 전에 10분 동안 교반한다.
- [0451] 2.5.4 교반하면서 표준화된 pH미터로 10ℓ 파이렉스 비이커에서의 용액의 pH를 모니터링한다. 용액을 50% NaOH를 이용하여 $\text{pH}=4.5 \pm 0.05$ 로 조정한다. 10분 동안 교반을 계속한다. $\text{pH}=4.5 \pm 0.05$ 경우에 다음 단계로 진행한다. 진행되지 않는 경우에, pH를 조정한다.
- [0452] 2.5.4.1 추가 50% NaOH 첨가의 전체 부피를 기록한다.
- [0453] 2.5.5 전체 용량이 9 리터로 되도록 클래스 A 눈금 실린더를 이용하여 D.I.의 적절한 부피를 첨가한다. 10분 이상 동안 연속적으로 교반한다.

$$\begin{array}{rcl}
 \text{예:} & & \text{DI} = \left. \begin{array}{l} 7000\text{mL} \\ 900\text{mL} \\ 45\text{mL} \\ 155\text{mL} \end{array} \right\} \rightarrow \text{변하지 않는 부피} \\
 5.0\text{M HOAc} = & & \\
 1.62\text{M H}_3\text{PO}_4 = & & \\
 50\% \text{ NaOH} = & & \\
 \\
 50\% \text{ NaOH} = & & +5\text{mL} \rightarrow \\
 \text{가변 부피} & & \\
 \hline
 \text{전체} = & & 8105\text{mL} \\
 \text{이에 따라} & : & (9000\text{mL} - 8105\text{mL}) = 895\text{mL DI 첨가}
 \end{array}$$

- [0454]
- [0455] 2.5.5.1 이러한 "작업 포스페이트 용액"의 pH를 기록한다.
- [0456] 2.6 클래스 A 눈금 실린더를 이용하여, 각 용해 반응 용기에 9ℓ 중 1.0ℓ를 옮긴다. 최대 8개의 시험이 동시에 일어날 수 있다는 것이 유지된다.
- [0457] 2.7 반응 용기 상에 커버를 대체하고 반응 용기를 180 rpm의 속도로 교반하기 시작한다. 수욕 및 반응 용기 용액을 승온시켜 일정한 $37 \pm 1^\circ\text{C}$ 를 달성한다. 보정된 추적 가능한 온도계를 이용하여 온도를 확인한다. 관찰을 기록한다.
- [0458] T=0 샘플:
- [0459] 2.8 20mℓ 시린지를 이용하여 각 용해 용기로부터 ~20mℓ 분취액을 제거하고 이러한 것들을 적절하게 라벨링된 50 mℓ 샘플 튜브, 즉 각 용기에 대해 하나의 튜브에 분배한다. 튜브를 캡핑한다.

- [0460] 2.9 20ml 시린지를 배치한다.
- [0461] 2.10 T=0에서 1.33 ± 0.003 그램의 LDOC 화합물을 첨가한다. 타이머를 작동시킨다. ~ 3분 간격으로 LDOC를 첨가하여 각 용기로부터의 샘플이 요망되는 시간에 뽑아질 수 있게 한다.
- [0462] T=30 샘플:
- [0463] 2.11 T=30±0.25 분에 하기 프로토콜을 이용하여 각 샘플로부터 채취 샘플을 취한다:
- [0464] 2.11.1 20ml 시린지를 이용하여 ~ 20ml 슬러리를 제거한다.
- [0465] 2.11.2 첨단 상에 0.2 μ m 시린지 필터를 견고히 배치시키고 초기 2ml를 배치한다.
- [0466] 2.11.3 0.2 μ m 시린지 필터를 이용하여 적절히 라벨링된 50ml 샘플 튜브에 나머지 용액을 분배한다. 튜브를 캡핑한다.
- [0467] 2.11.4 시린지 및 0.2 μ m 필터를 배치한다.
- [0468] T=60 샘플:
- [0469] 2.12 T=60±0.25 분에, T=30 샘플에 대한 동일한 프로토콜을 이용하여 채취 샘플을 취한다.
- [0470] 2.13 용해 용기 각각에서 슬러리의 pH를 결정한다. pH 주목한다.
- [0471] 2.14 시험을 완료하였을 때, 모든 유리 기구를 철저히 비우고 D.I.로 세정한다. 란탄 카보네이트 화합물은 산에서 가용성이다. 묽은 산을 이용하여 유리 기구로부터 잔류물을 비운다. D.I.로 3회 세정한다.
- [0472] 샘플 제조:
- [0473] 2.15 T=0, 30 및 60 샘플을 1:10으로 희석시키고, 충분히 진한 HCl을 첨가하여 10% HCl(v/v)의 최종 농도를 얻는다. {예: 부피 플라스크에서 D.I.로 50ml까지 희석된 5ml의 샘플 + 5ml의 진한 HCl}
- [0474] 2.16 캡핑하고, 교반하고, 분석을 위해 제출한다.
- [0475] 샘플 분석:
- [0476] 2.17 제조업자 설명자에 따라 기기를 가동시킨다.
- [0477] 2.17.1 0, 30mg/ℓ, 매트릭스 블랭크, 및 QC 표준물의 "매트릭스 매칭" 표준 곡선을 준비한다(클래스 A 부피 유리 기구 사용):
- [0478] 2.17.1.1 ~0.5M HOAc - 눈금 실린더를 사용하여 57.2ml 빙초산을 2ℓ 부피 플라스크에 첨가한다. 부피까지 D.I.로 희석시키고, 캡핑하고, 교반한다. 단단히 시일링된 Nalgene(상표명) 용기에서 임의의 사용되지 않는 용액을 저장한다.
- [0479] 2.17.1.1.1 0mg/ℓ - 100ml 부피 플라스크에서, 10ml의 ~ 0.5M HOAc 및 10ml의 진한 HCl을 첨가하고 마크까지 D.I.로 희석시킨다. 캡핑하고 교반한다.
- [0480] 2.17.1.1.2 30mg/ℓ - 100ml 부피 플라스크에서, 10ml의 ~ 0.5M HOAc 및 10ml의 진한 HCl 및 3ml의 확인된 인 표준물을 첨가하고 마크까지 D.I.로 희석시킨다. 캡핑하고 교반한다.
- [0481] 2.17.1.1.3 매트릭스 블랭크 - 100ml 부피 플라스크에서, 10ml의 ~ 0.5M HOAc 및 10ml의 진한 HCl을 첨가하고 마크까지 D.I.로 희석시킨다. 캡핑하고 교반한다.
- [0482] 2.17.1.1.4 20mg/ℓ QC 표준물 - 100ml 부피 플라스크에서, 10ml의 ~ 0.5M HOAc 및 10ml의 진한 HCl 및 2ml의 INDEPENDENT 1000mg/ℓ 확인된 인 표준물을 첨가하고 마크까지 D.I.로 희석시킨다.
- [0483] 2.17.2 희석된 샘플, QC 표준물, 및 매트릭스 블랭크를 213.617 nm 파장을 이용하여 인에 대해 분석한다. 0, 30mg/ℓ의 표준 곡선은 213.617 nm 파장에서 ICP에 대해 선형이다.
- [0484] 2.17.3 T=30 및 T=60에 대한 반응 완료율(%)을 보고한다.
- [0485] 3.0 계산
- [0486] 3.1 $R = [A - B] \times C \div D$, 여기서: R = 결과(mg/ℓ)

[0487] A = ICP 판독(mg/ℓ)

[0488] B = 매트릭스 블랭크에 대한 ICP 판독(mg/ℓ)

[0489] C = 회석물(ml)

[0490] D = 분취액(ml)

$$\frac{\{(R0 - Rt) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(W \times \text{인자} \div 138.906)}$$

[0491] 3.2 RxN 완료율 =

[0492] 여기서: R0 = "T=0" 결과(mg/ℓ)

[0493] Rt = "T=30" 또는 "T=60" 결과(mg/ℓ)

[0494] 1000 = 반응 부피(ml)

[0495] 30.974 = 인의 원자량

[0496] W = 샘플 중량(g)

[0497] 인자 = (샘플 중 %La) ÷ 100 (%La는 LDOC에 대한 분석 증명서에서 입수 가능할 것이다). 그렇지 않다면, 사용을 위한 허용 값은 인자 = 0.7512이다)

[0498] 138.906 = 란탄의 원자 중량

예 - LDOC 샘플에 대한 반응 완료율(%):

$$\left\{ \frac{\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(1.3314 \times 0.7512 \div 138.906)} \right\} = \frac{0.7061}{0.0072}$$

= 98%

[0499]

[0500] 3.3 평균(m) - 평균을 얻는 기술을 기재한다. 분석 수치(x, y, z 등)를 함께 첨가하고 이의 합을 측정 회수(n)로 나누어서 평균을 얻는다. 본래 데이터의 단위로 표시된다.

[0501] $x = m = (x + y + z) \div n$, 여기서: —

[0502] x = m = 중간 또는 평균

[0503] x, y, z = 개체 측정

[0504] n = 총 측정 횟수

[0505] m = 평균(a:z)(엑셀 계산)

[0506] 여기서: m= 중간 또는 평균

[0507] a:z = 엑셀 스프레드시트에서 데이터 범위를 표시함

[0508] 3.4 $\sigma = d_s = \text{stdev}(a:z)$ (엑셀 계산)

[0509] 여기서: $\sigma = d_s$ = 표준 편차

[0510] a:z = 엑셀 스프레드시트에서 데이터 범위를 표시함

[0511] 3.5 %RSD = $\sigma \div m \times 100$, 여기서: RSD = 상대 표준편차

[0512] $\sigma = d_s$ = 표준 편차

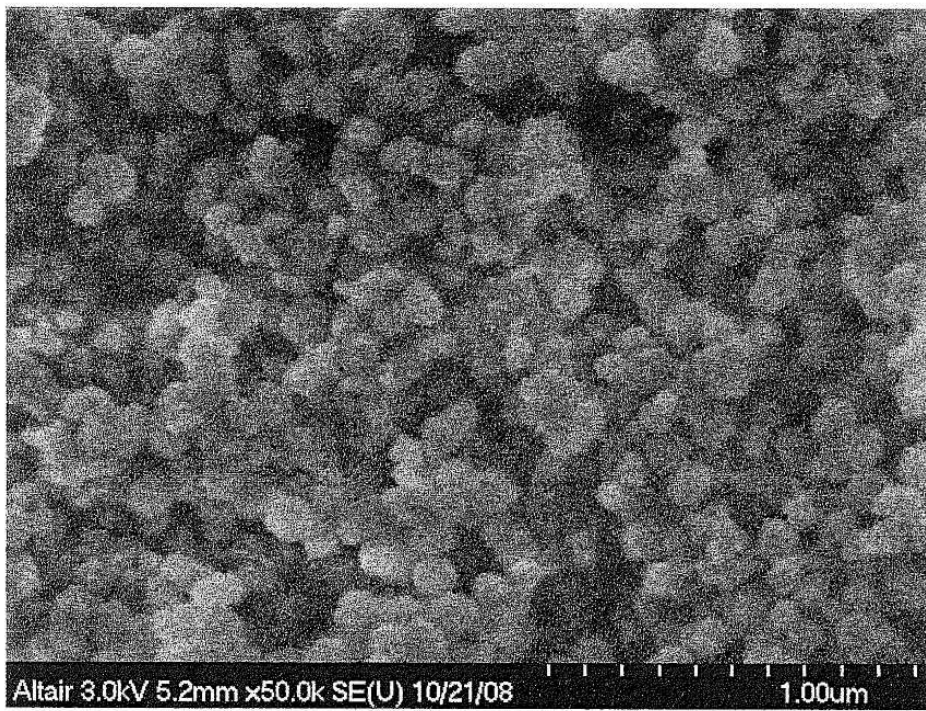
[0513] m = 평균

[0514] 3.6 $SR = R \times 100/V$, 여기서: SR = 표준 회수율(%)

- [0515] R = 계산된 결과(%R×N 완료율)
- [0516] V = 허용된 값(%R×N 완료율)
- [0517] 4.0 품질 관리
- [0518] 4.1 반복 검증:
- [0519] 4.1.1 모든 세트의 샘플을 갖는 용해 단위에 1회 반복을 포함한다(비-방출 시험 분석에 대해).
- [0520] 4.1.2 방출 시험(즉, 분석 증명서)에 대해 3회 실행.
- [0521] 4.2 블랭크:
- [0522] 4.2.1 모든 세트의 샘플을 갖는 용해 단위에 시약 블랭크를 포함한다.
- [0523] 4.2.2 ICP-OES 분석을 위해 매트릭스 블랭크를 포함한다. 샘플 결과를 계산할 때 이러한 블랭크에 대해 얻어진 ICP 결과를 사용한다(계산 부문 참조).
- [0524] 4.3 표준물:
- [0525] 4.3.1 모든 세트의 샘플을 갖는 용해 단위에 인-하우스 표준물을 포함한다.
- [0526] 4.3.2 ICP-OES 분석에서 입증된 제3파티 QC 표준물을 포함한다. 이를 이용하여 표준 곡선 및 기기 작업을 확인한다.
- [0527] 4.4 허용 기준:
- [0528] 4.4.1 반복 검증은 $\leq 6\%$ RSD이어야 한다(계산 부문 참조).
- [0529] 4.4.2 인-하우스 표준물: %회수율은 CoA 값의 90 내지 100%이어야 한다(계산 부문 참조).
- [0530] 4.4.3 QC 표준물: %회수율은 입증된 값의 98 내지 102%이어야 한다(계산 부문 참조).
- [0531] 4.4.4 스톱 포스페이트 용액은 인으로서 $50.1 \pm 1.3 \text{ g/l}$ 이어야 한다. 이는 T=0 샘플이 인으로서 $250 \pm 6.3 \text{ mg/l}$ 임을 확인할 것이다.
- [0532] 4.5 기준이탈(Out of Specification; OSS) - 인-하우스 OOS SOP에 따름
- [0533] 5.0 참조
- [0534] 5.1 또한 미국 특허 제5,968,976호(Anormed Patent: "Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates") 참조
- [0535] 본원에 기술된 임의의 및 모든 문헌 참고문헌, 특허, 특허 출원 또는 다른 문헌들은 본원에 참고로 포함된다.
- [0536] 본 발명이 본원에서 특정 구체예들을 참조로 하여 기술되었지만, 이러한 구체예들은 본 발명의 원리 및 적용을 단지 예시하는 것으로 이해될 것이다. 이에 따라, 여러 변형예가 예시적 구체예로 이루어질 수 있으며, 다른 배열예가 첨부된 특허청구범위에 의해 규정된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않게 유도될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

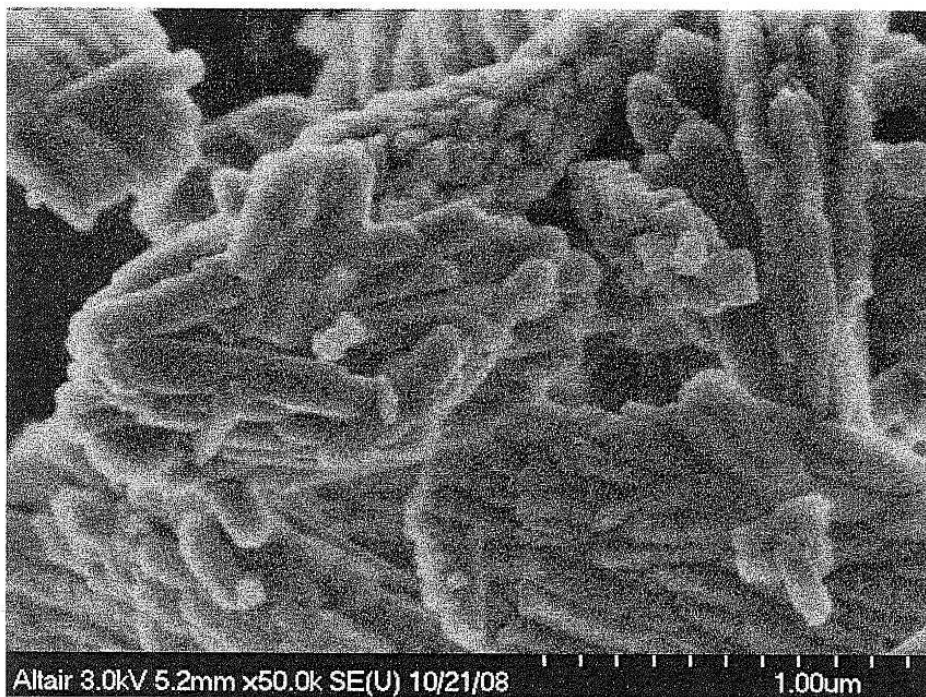
도면

도면1a



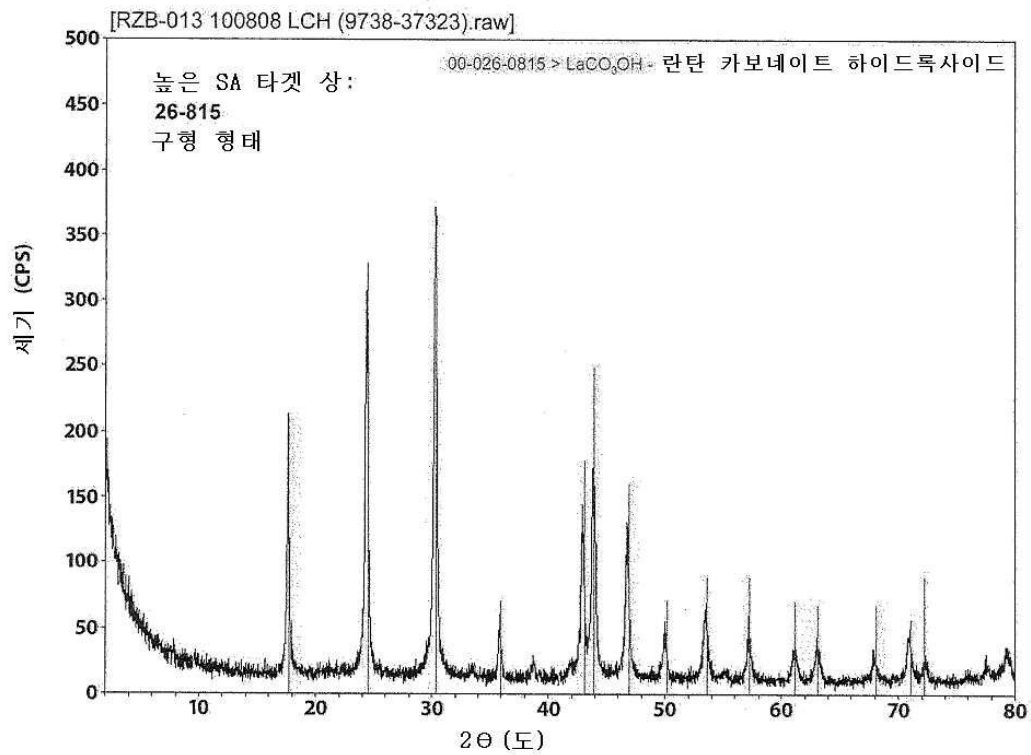
배 취 100808

도면1b

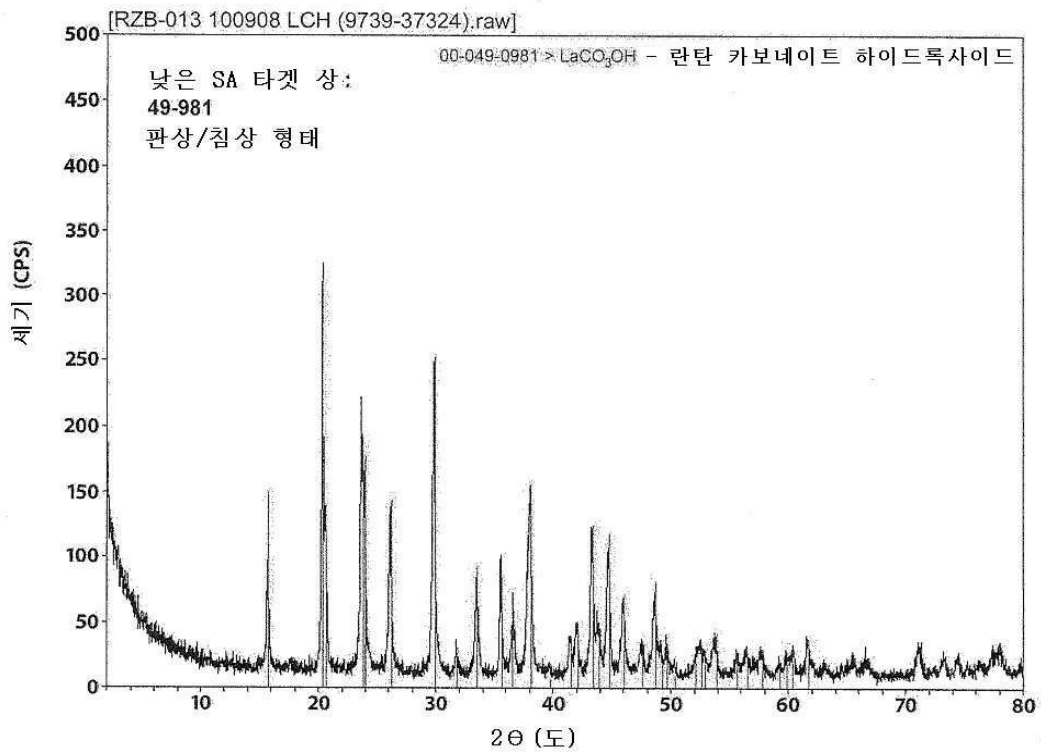


배 취 100908

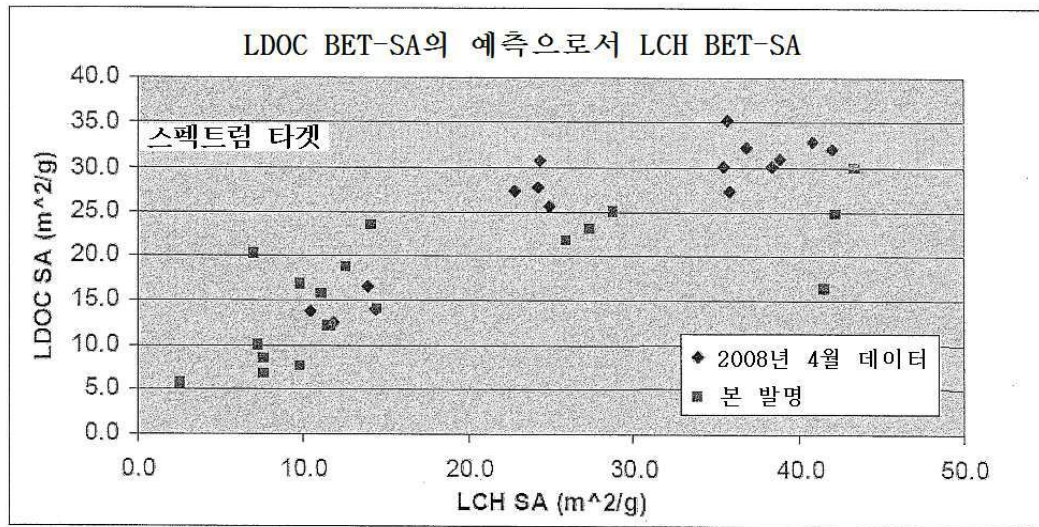
도면1c



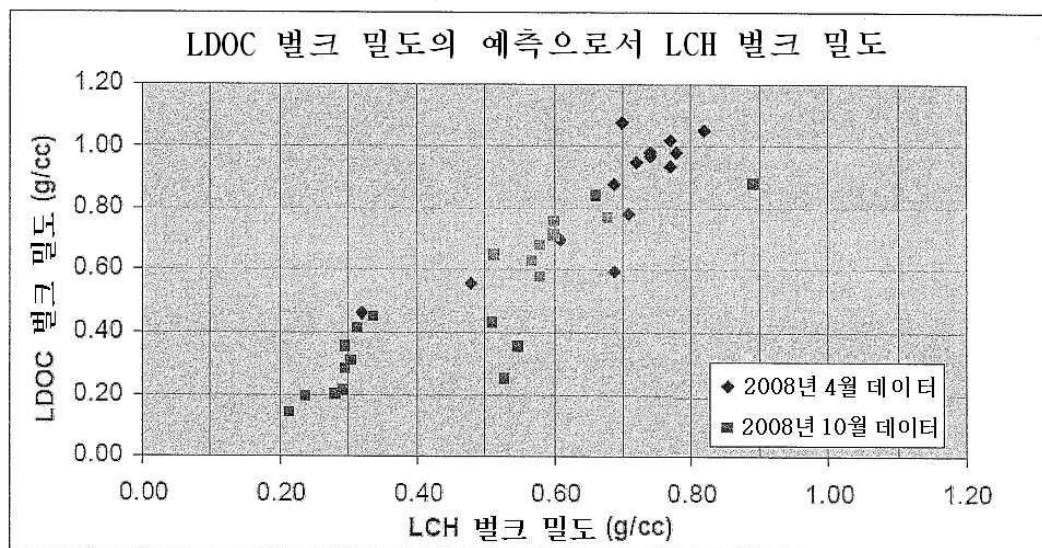
도면1d



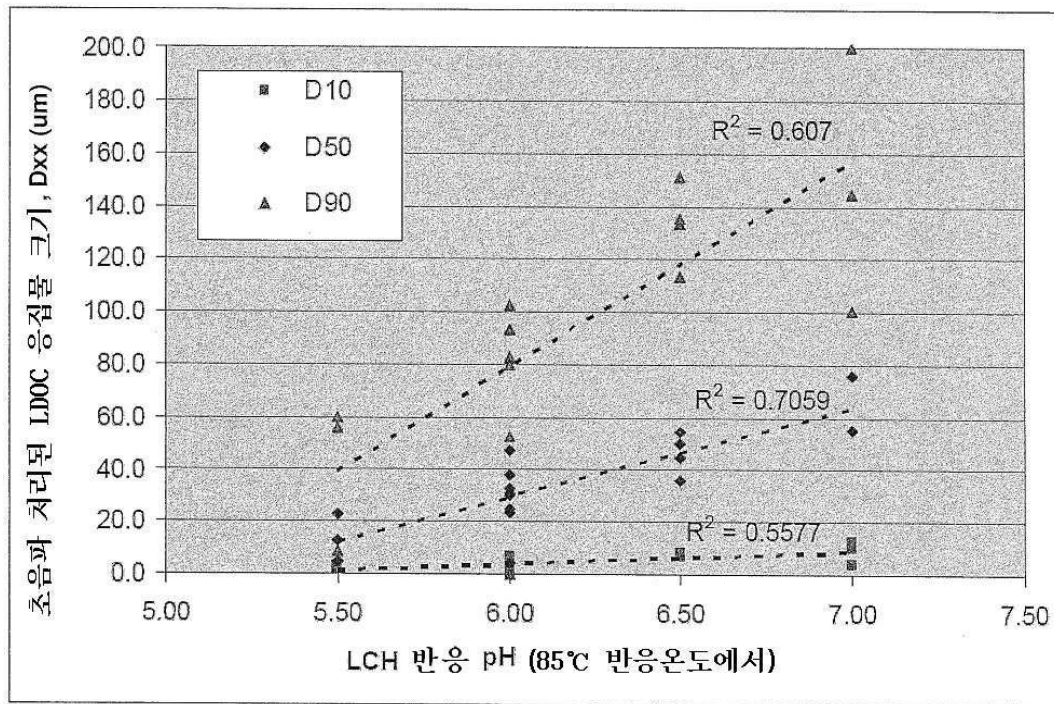
도면2



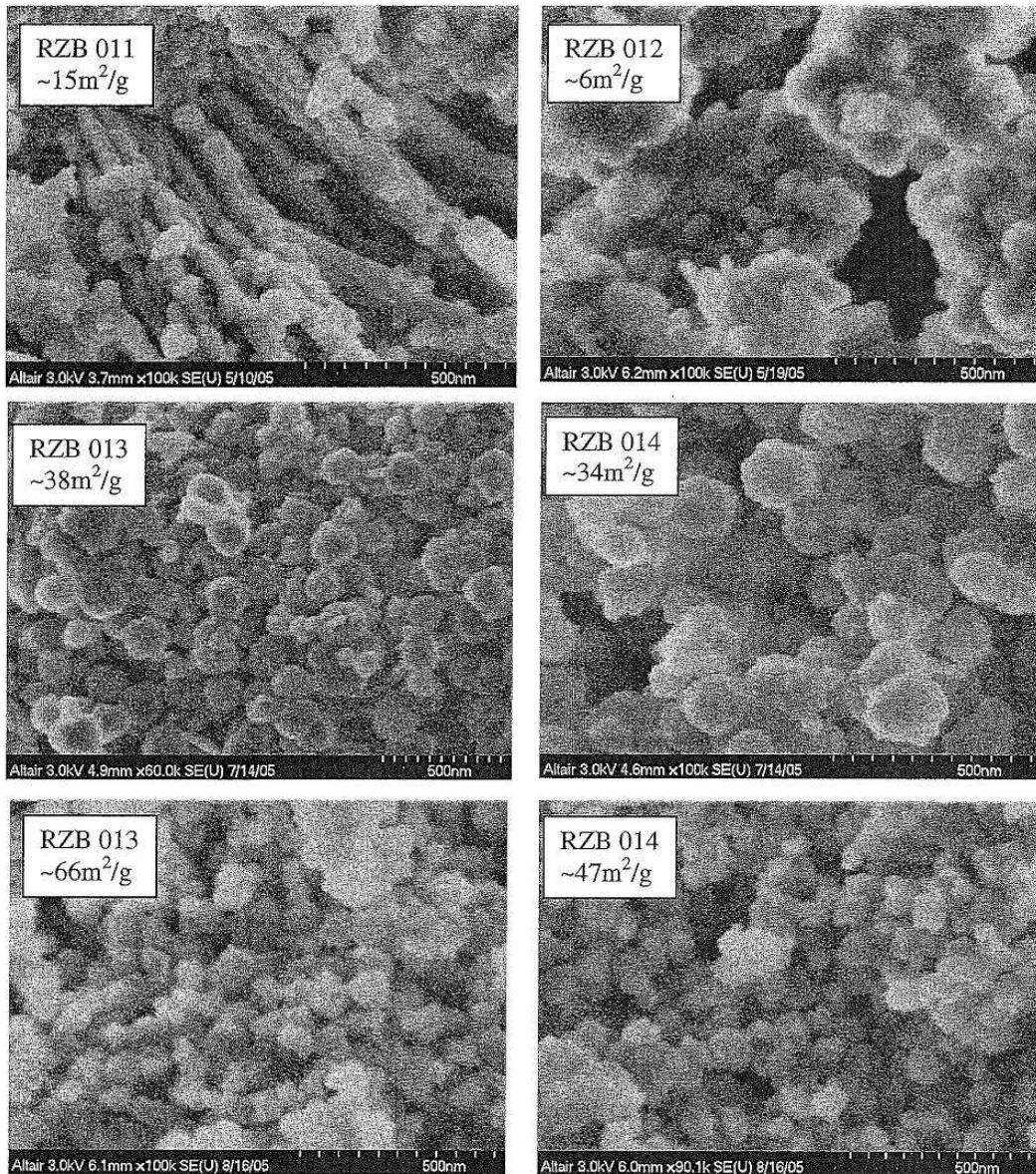
도면3



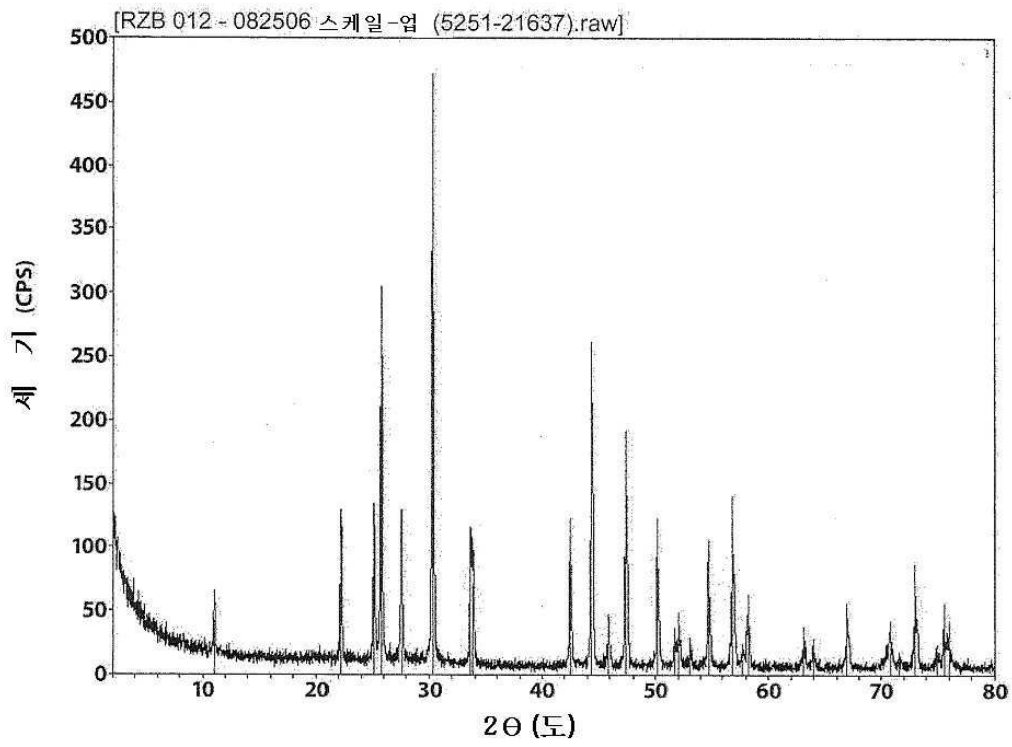
도면4



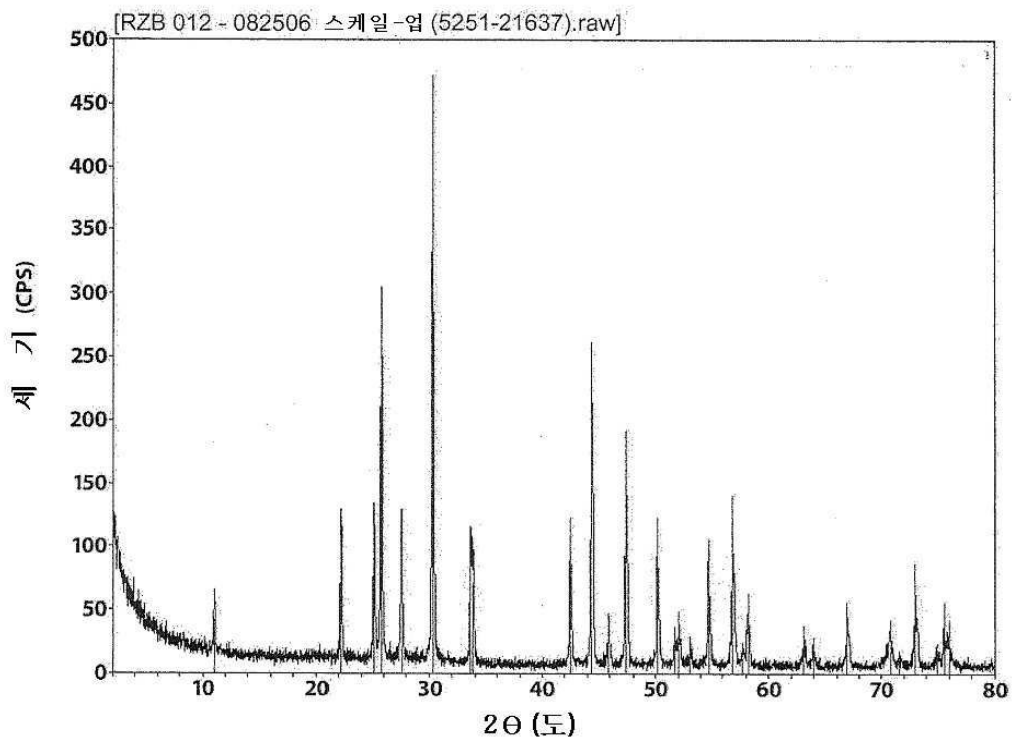
도면5



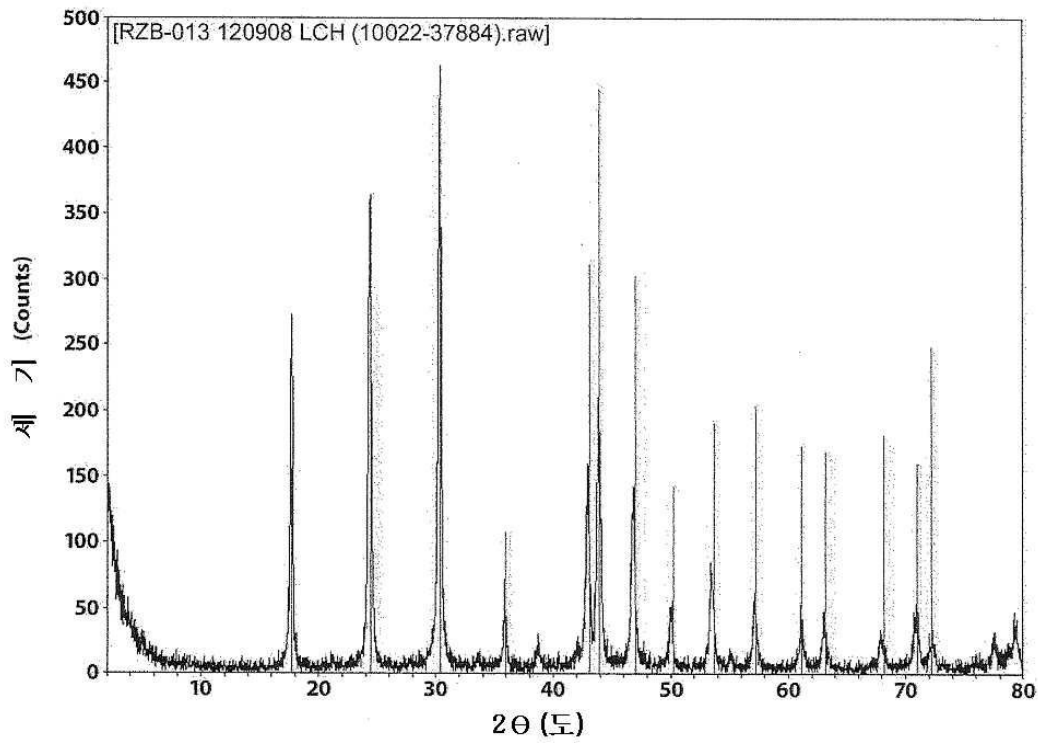
도면6



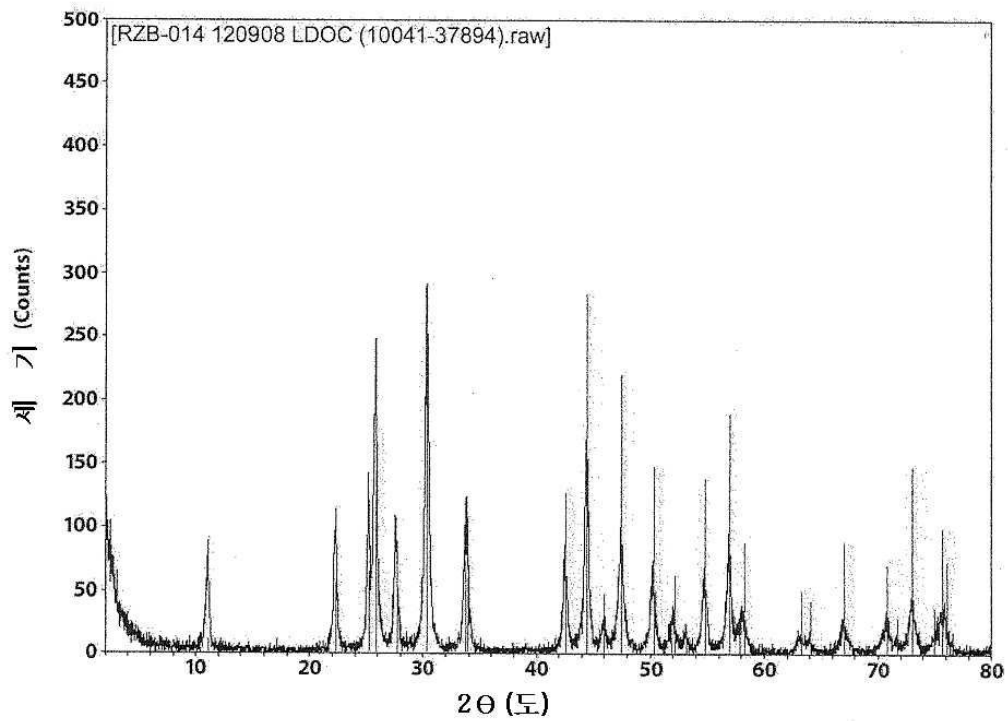
도면7



도면8

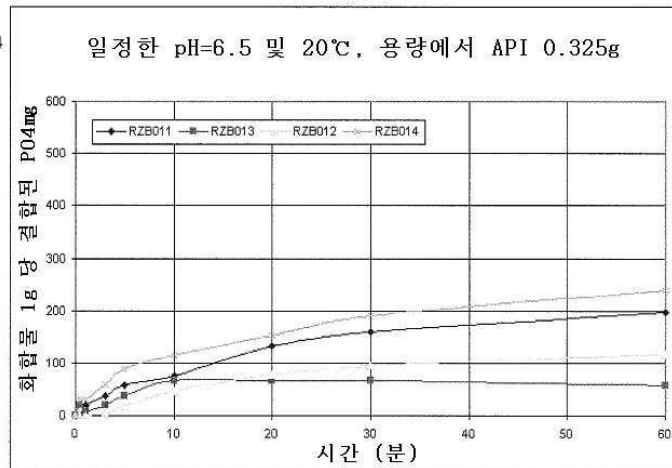


도면9

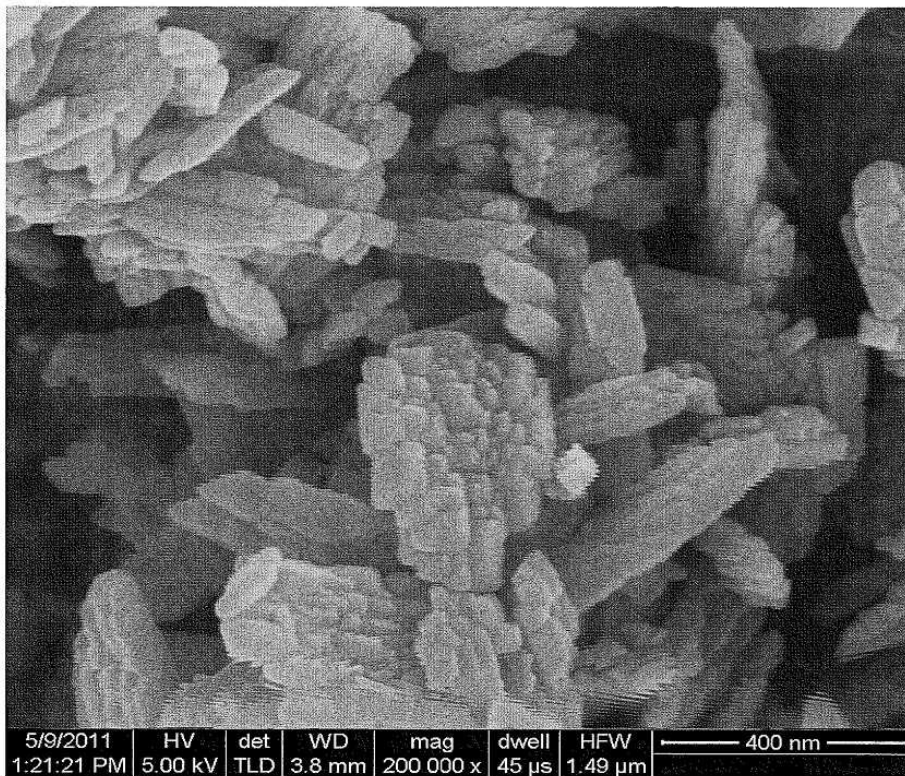


도면10

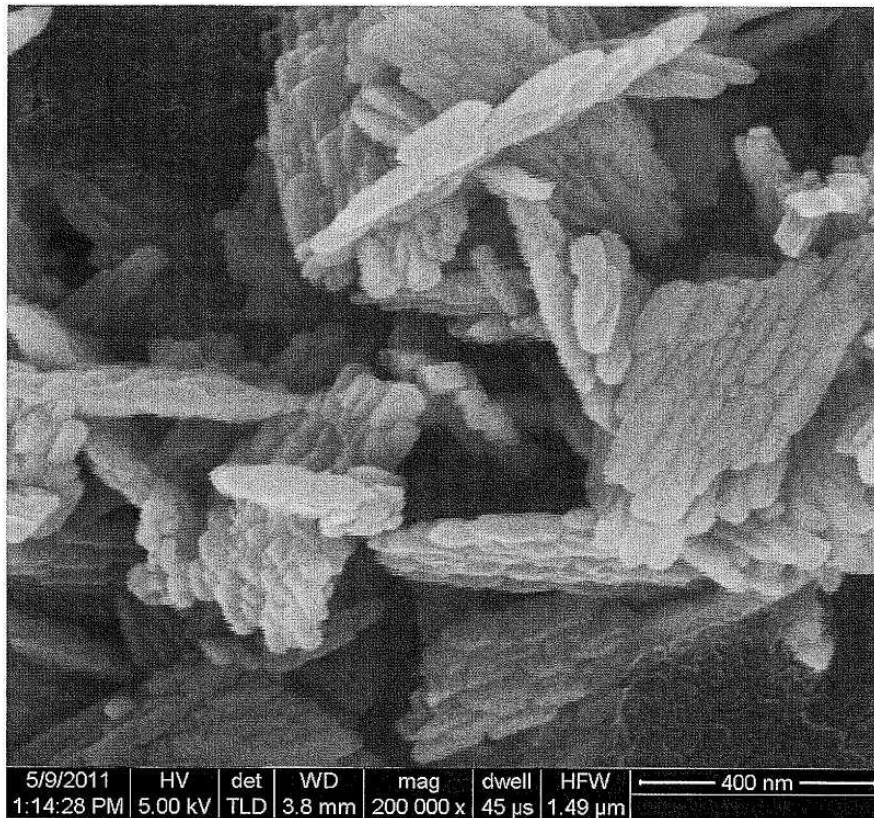
시간 (분)	mg PO ₄ /g 화합물			
	RZB011	RZB013	RZB012	RZB014
0	0	0	0	0
0.5	0	19	0	31
1	19	9	0	31
3	38	19	5	59
5	57	38	17	88
10	75	66	47	116
20	132	66	77	154
30	160	66	96	192
60	198	57	118	239
BET m ² /g	12.3	38.4	6-7	33.9



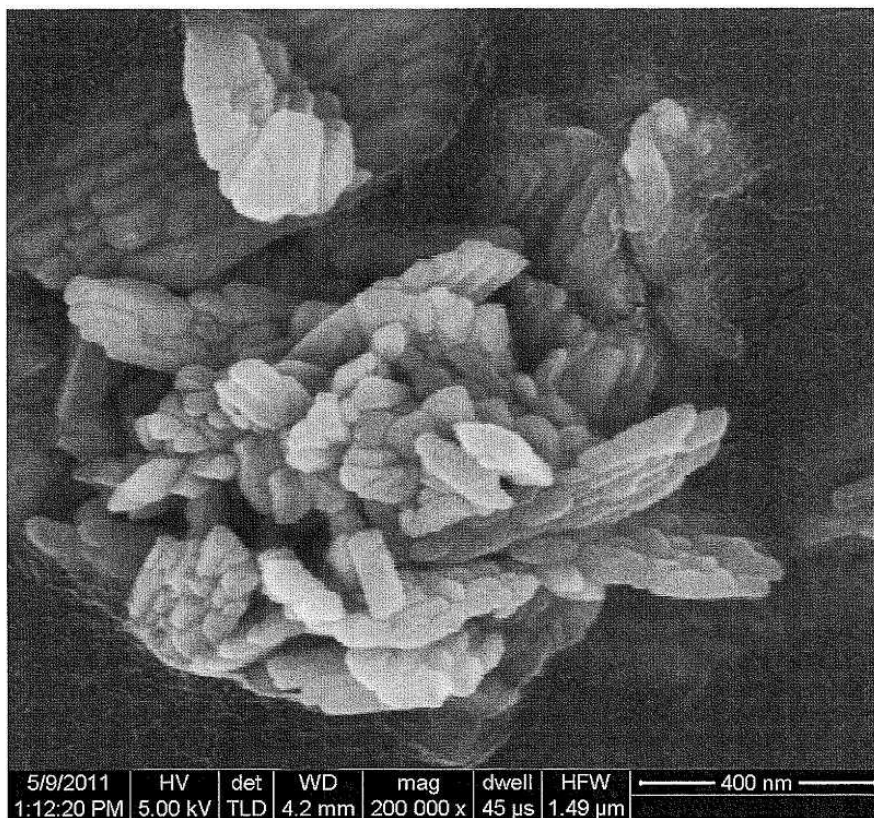
도면11



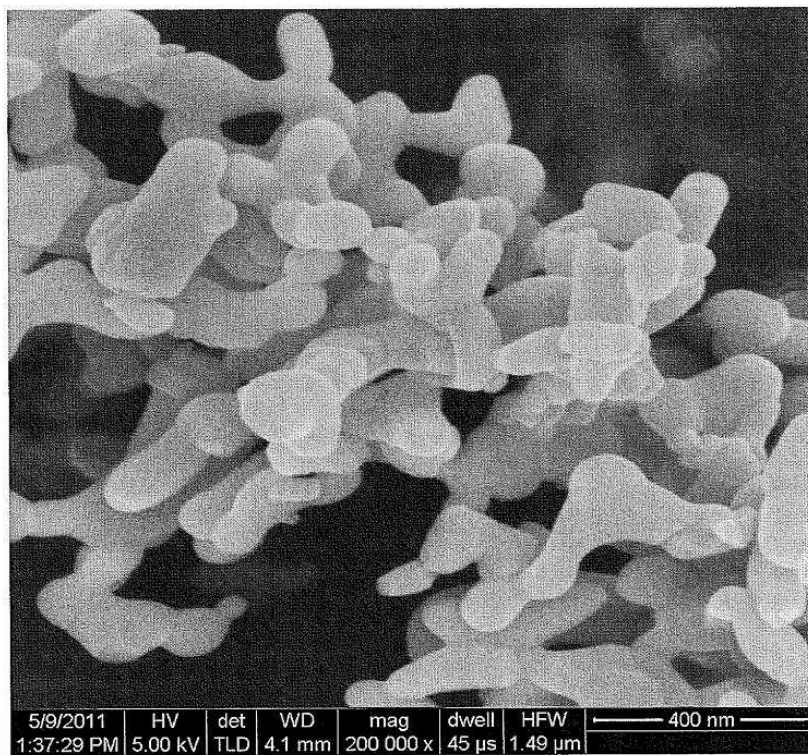
도면12



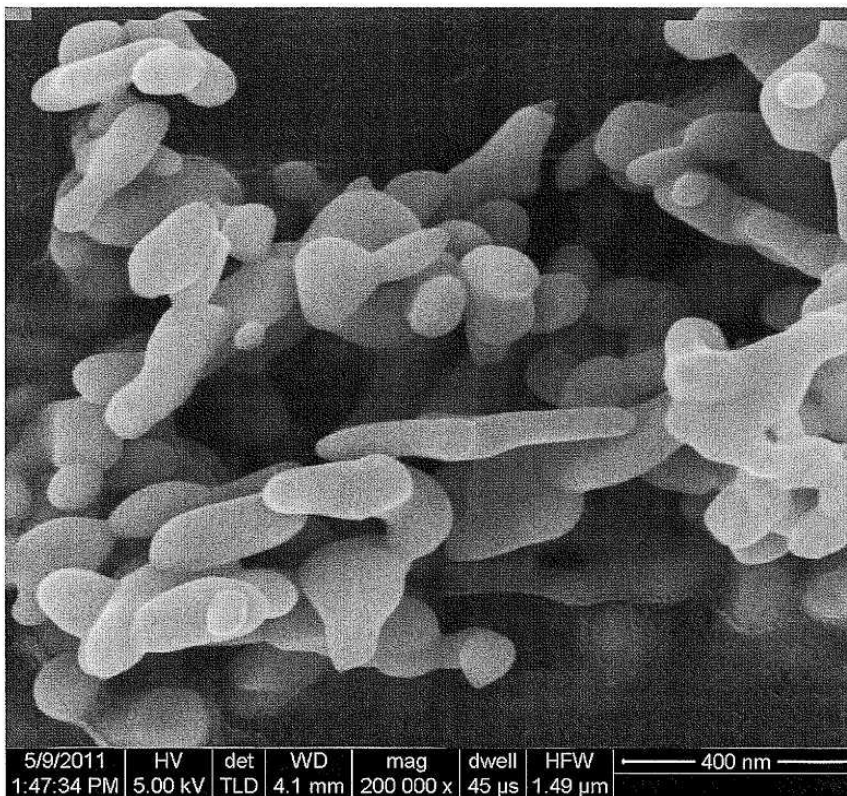
도면13



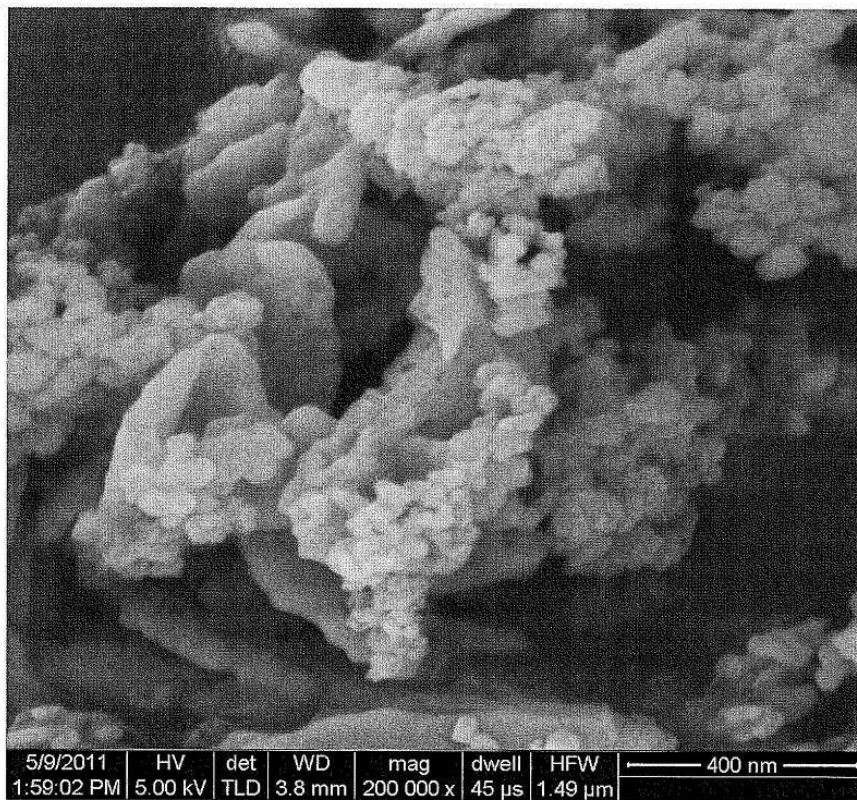
도면14



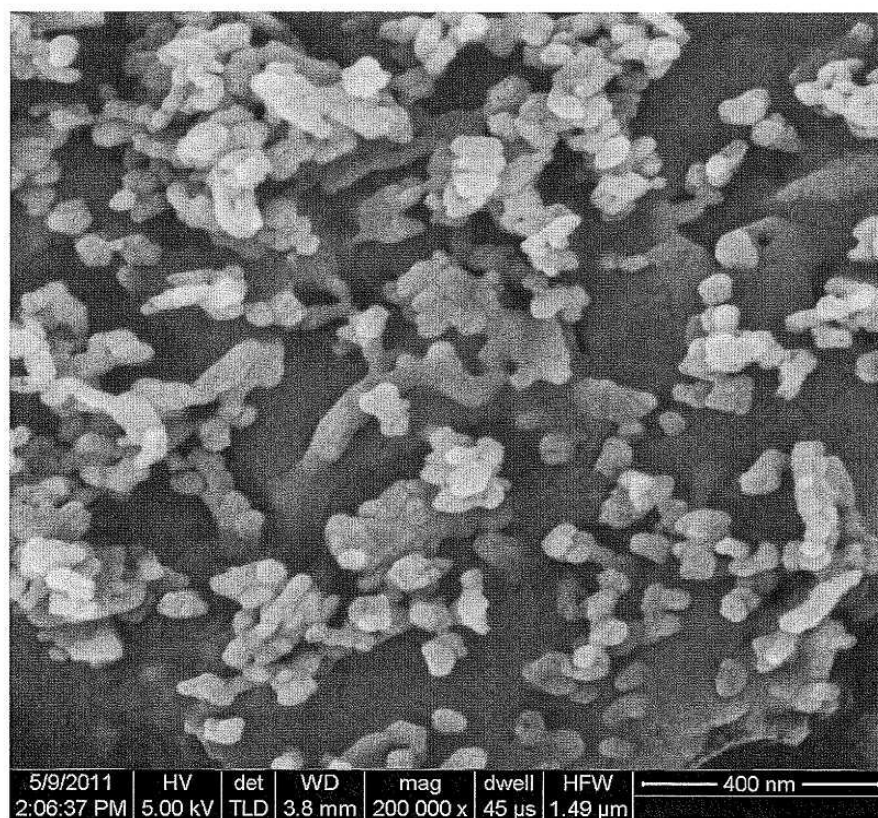
도면15



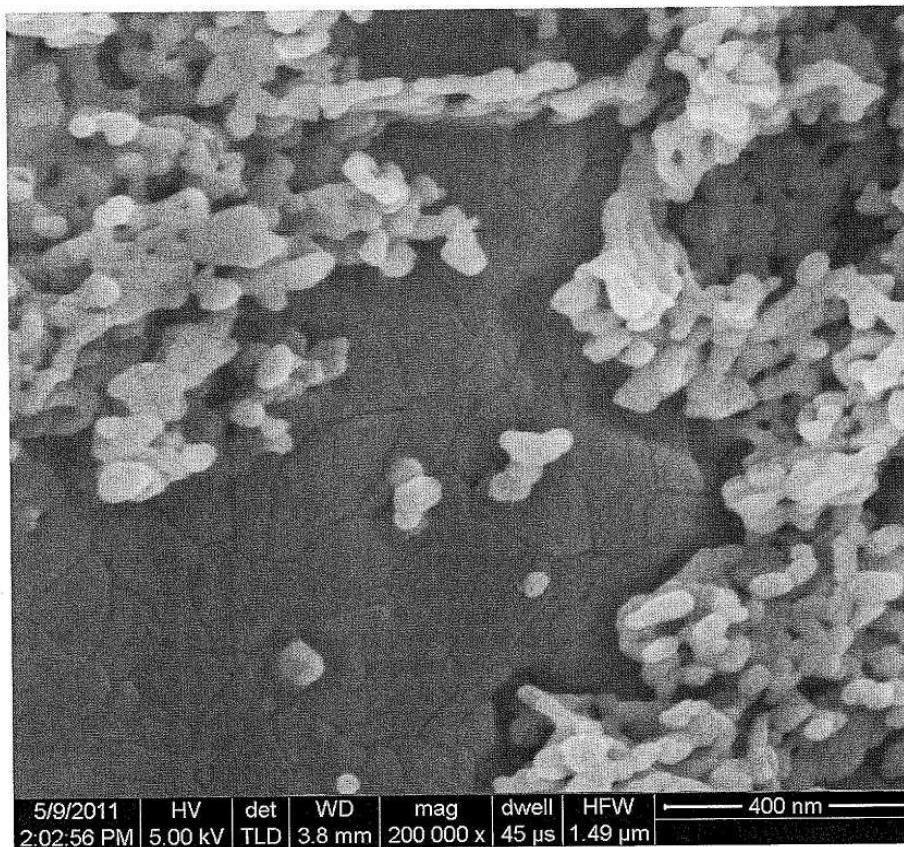
도면16



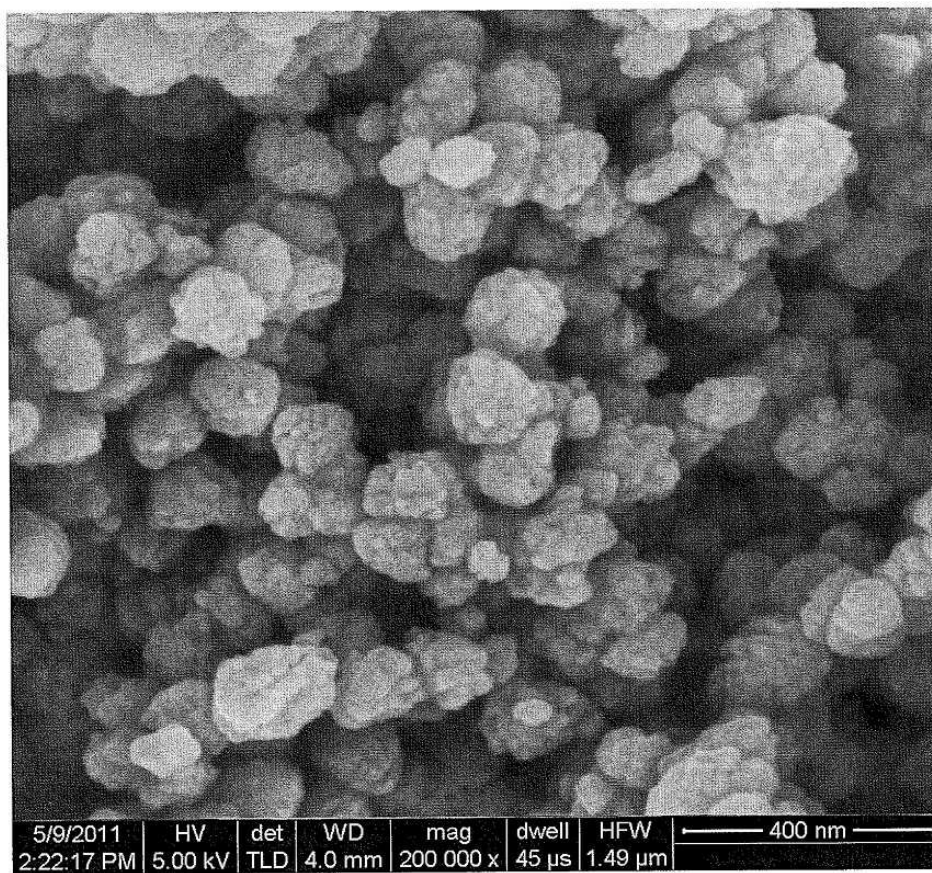
도면17



도면18



도면19



도면20

