

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7705115号
(P7705115)

(45)発行日 令和7年7月9日(2025.7.9)

(24)登録日 令和7年7月1日(2025.7.1)

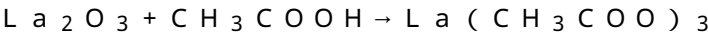
(51)国際特許分類		F I	
C 0 1 F	17/247 (2020.01)	C 0 1 F	17/247
A 6 1 K	33/244 (2019.01)	A 6 1 K	33/244
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
請求項の数 4 (全18頁)			
(21)出願番号	特願2022-576464(P2022-576464)	(73)特許権者	316006004
(86)(22)出願日	令和2年8月28日(2020.8.28)		ナンジン カベンディッシュ バイオ - エ
(65)公表番号	特表2023-529009(P2023-529009		ンジニアリング テクノロジー カンパニ
	A)		- リミテッド
(43)公表日	令和5年7月6日(2023.7.6)		中華人民共和国 2 1 0 0 3 3 ジャンス
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/112170		- , ナンジン , シャンリン ユニバーシ
(87)国際公開番号	WO2021/248702		ティ シティ , ナンバー 9 ウェイディ
(87)国際公開日	令和3年12月16日(2021.12.16)		ロード , ジャンスー ライフ サイエンス
審査請求日	令和5年2月10日(2023.2.10)		ズ アンド テクノロジー イノベーション
(31)優先権主張番号	202010538820.1		パーク ビルディング エフ 5
(32)優先日	令和2年6月13日(2020.6.13)	(74)代理人	110001737
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士法人スズエ国際特許事務所
		(72)発明者	シュ、ヨンシャン
			中華人民共和国、2 1 0 0 3 3 チャン
			スー、キシア・ディストリクト・ナンジ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 炭酸ランタン四水和物の調製方法及びその製品

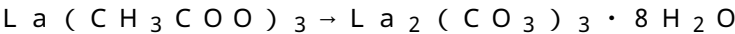
(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

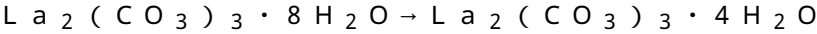
酸化ランタンと酢酸とを反応させて、酢酸ランタンを取得し、前記酸化ランタンと前記酢酸との重量比は 1 : 1 ~ 1 : 1 . 3 であるステップ (1) 、



ステップ (1) で取得した酢酸ランタンと炭酸カリウム又は炭酸水素カリウム又は炭酸水素アンモニウムとを反応させて、炭酸ランタン八水和物を取得し、前記酢酸ランタンと前記炭酸カリウム又は前記炭酸水素カリウム又は前記炭酸水素アンモニウムとの重量比は 1 : 1 . 2 ~ 1 : 1 . 8 であるステップ (2) 、



及び、ステップ (2) で取得した炭酸ランタン八水和物を乾燥させて、炭酸ランタン四水和物を取得し、前記炭酸ランタン四水和物のナトリウム含有量は 0 . 0 0 5 重量 % 未満であるステップ (3) 、



を含む炭酸ランタン四水和物の調製方法。

【請求項 2】

ステップ (1) において反応温度は 4 0 ~ 1 0 0 であり、反応時間は 0 . 1 h ~ 2 h である、請求項 1 に記載の調製方法。

【請求項 3】

ステップ (2) において反応温度は 3 0 ~ 6 0 であり、反応時間は 1 h ~ 4 h であ

る、請求項 1 又は 2 に記載の調製方法。

【請求項 4】

ステップ (3) において前記乾燥の温度は 60 ～ 90 である、請求項 1 又は 2 に記載の調製方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は医薬技術分野に関するがそれに限らず、特に炭酸ランタン四水和物の調製方法及びその製品に関する。

【背景技術】

10

【0002】

高リン血症 (hyperphosphatemia) は慢性腎不全の合併症の 1 つであり、80% の腎臓透析の患者は該症状に罹っている。該症状は骨折等の骨格面の疾患のほか、心血管系の損傷も引き起こす。報告により、患者のうちの 50% の患者はこれにより死亡する (沈磊、晋展、抗高リン血症の新規医薬である炭酸ランタン、薬学進展、2005, 29 (6): 286 - 287.)。

【0003】

現在、該疾患の治療は主に飲食の制御、及びリン酸塩バインダーの使用である。リン酸塩バインダーは食べ物におけるリンとキレートし、胃腸管でのリンの吸収を阻むことができる。通常のリン酸塩バインダーは、水酸化アルミニウムのようなアルミニウム含有リンバインダー、炭酸カルシウム、酢酸カルシウムのようなカルシウム含有リンバインダー、及び炭酸マグネシウムのようなマグネシウム含有リンバインダーを含む。そのうち、水酸化アルミニウムはリン結合能力が最も強いリン降下薬であるが、長期臨床において、アルミニウム製剤の使用はアルミニウム中毒現象を引き起こすことが発見し、現在は滅多に使われない。カルシウム塩を使用する際に、長期投与は鼓腸、げっぷ及び便秘を引き起こす恐れがあり、心血管石灰化等の心血管疾患を招く。マグネシウム含有リンバインダーを使用する際に、腎不全患者に対して高マグネシウム血症を引き起こす恐れがある。

20

【0004】

また、シャイアー (Shire) 社は炭酸ランタンを開発して市販し、商品名は Fosrenol である。非カルシウム、非アルミニウムのリン酸バインダーとして、炭酸ランタンは従来のバインダーと同様に患者の血清におけるリン酸塩レベルを低減する作用を有する。

30

【0005】

ANORMED INC の中国特許 CN 1102393C には、炭酸ランタン四水和物が胃腸管投与により腎不全患者の高リン血症の治療に用いられることが開示され、また、炭酸ランタン四水和物の調製方法が開示され、該調製方法は、酸化ランタンと硝酸又は塩酸とを反応させて、硝酸ランタン又は塩化ランタンを取得し、それから炭酸ナトリウムとを反応させて、焼成を介して炭酸ランタン四水和物を取得することを含む。該調製方法による炭酸ランタン四水和物には、ナトリウムイオンの残存が 250 ppm 以上を超える問題が存在する。しかし、ナトリウムイオンの残存及び摂取は腎臓病患者の腎臓負担を増加する。

40

【発明の概要】

【0006】

以下は、本明細書に記載されるテーマに対する概要である。本概要は特許請求の範囲の保護範囲を限定するものではない。

【0007】

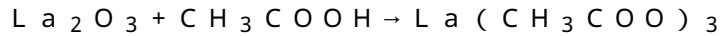
本願は炭酸ランタン四水和物の調製方法を提供し、該調製方法による製品は、製品の結晶形が安定し、操作し易く、溶出性能が優れるという利点を有する。

【0008】

本願は炭酸ランタン四水和物の調製方法を提供し、前記調製方法は、

50

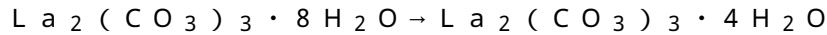
酸化ランタンと酢酸とを反応させて、酢酸ランタンを取得するステップ(1)、



ステップ(1)で取得した酢酸ランタンと炭酸カリウム又は炭酸水素カリウム又は炭酸水素アンモニウムとを反応させて、炭酸ランタン八水和物を取得するステップ(2)、



及び、ステップ(2)で取得した炭酸ランタン八水和物を乾燥させて、炭酸ランタン四水和物を取得するステップ(3)、



を含む。

【0009】

10

本願実施例による調製方法において、ステップ(1)において酸化ランタンと酢酸との重量比は1:1~1:1.3であってもよく、好ましくは1:1.1~1:1.2である。

【0010】

本願実施例による調製方法において、ステップ(1)において反応温度は40~100であってもよく、好ましくは60~80であり、反応時間は0.1h~2hであってもよく、好ましくは0.5h~1hである。

【0011】

本願実施例による調製方法において、ステップ(2)において酢酸ランタンと炭酸カリウム又は炭酸水素カリウム又は炭酸水素アンモニウムとの重量比は1:1.2~1:1.8であってもよく、好ましくは1:1.4~1:1.5である。

20

【0012】

本願実施例による調製方法において、ステップ(2)において反応温度は30~60であってもよく、好ましくは40~50であり、反応時間は1h~4hであってもよく、好ましくは2h~3hである。

【0013】

本願実施例による調製方法において、ステップ(3)において前記乾燥の温度は60~90であってもよく、好ましくは70~80である。

【0014】

一態様で、本願は上記調製方法による炭酸ランタン四水和物を提供する。

【0015】

30

本願実施例において、本願による炭酸ランタン四水和物の原薬(医薬品の有効成分、(Active Pharmaceutical Ingredient、API))は、そのX線粉末回折パターン(X-RPD)がほぼ図3に示される。

【0016】

本願実施例において、本願による炭酸ランタン四水和物のAPIは、その熱重量分析図がほぼ図4に示される。

【0017】

本願実施例において、本願による炭酸ランタン四水和物は、テラヘルツスペクトラムが1.0THz~3.0THzの間に特性スペクトルピークが存在せず、3.0THz~3.9THzの間に特性スペクトルピークが存在する。

40

【0018】

本願の1つの実施例において、前記調製方法による炭酸ランタン四水和物は、ナトリウム含有量が0.005重量%未満である。

【0019】

本願の他の特徴及び利点は、下記の説明書において説明され、そして、部分的に明細書から明確になり、又は本願の実施により了解される。本願の他の利点は、明細書に説明される技術案により実現されて取得される。

【図面の簡単な説明】

【0020】

図面は本願の技術案の理解を提供するためのものであり、明細書の一部となり、本願の

50

実施例とともに本願の技術案を解釈することに用いられ、本願の技術案を制限するためのものではない。

【0021】

【図1】図1は本願実施例1による炭酸ランタン八水和物の代表的なX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図2】図2は本願実施例1による炭酸ランタン八水和物の代表的な熱重量分析図(TGA)を示す。

【図3】図3は本願実施例1による炭酸ランタン四水和物の代表的なX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図4】図4は本願実施例1による炭酸ランタン四水和物の代表的な熱重量分析図(TGA)を示す。

10

【図5】図5は本願実施例1～3による炭酸ランタン四水和物の有する代表的なテラヘルツテストスペクトラムを示す。

【図6】図6は比較例1～3による炭酸ランタン四水和物の有する代表的なテラヘルツテストスペクトラムを示す。

【図7】図7は本願比較例5～9による結晶形が異常である炭酸ランタン八水和物の代表的なX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【図8】図8は本願比較例5～9による結晶形が異常である炭酸ランタン四水和物の代表的なX線粉末回折パターン(XRPD)を示す。

【発明を実施するための形態】

20

【0022】

本願の目的、技術案及び利点をより明確にするために、以下では本願の実施例を詳述する。なお、衝突しない限り、本願における実施例及び実施例における特徴は互いに任意に組み合わせることができる。

【0023】

本願実施例において、テラヘルツのテスト機器：Bruker V80Vフーリエ赤外線分光計、25μmビームスプリッター、スペクトラムテスト範囲(0.5THz～4THz)、テスト精度2cm⁻¹。

テスト環境：真空

テスト方法：固体をタブレッティングして、純サンプルと一定比例のポリエチレン粉末とを混合して均一に研磨した後、薄片にタブレッティングしてテストする(サンプルとポリエチレンの重量比は1：3であり、合計12mgであり、薄片直径は13mmであり、厚さは約1mmである)。

30

【0024】

本実施例に使用される水はいずれも二次蒸留水であり、ナトリウムイオンの残存はいずれも10ppm未満である。

【0025】

XRPDの測定には回転ターゲットX線回折計が使用され、メーカーは株式会社リガクであり、モデルはD/max 2500/PC型である。テスト条件：パイプ圧力：40kV、パイプフロー：100mA、Cuターゲット、グラファイトベンドモノクロメーター、連続走査、走査ステップ長さ：0.02°、走査範囲：3°～40°(2θ)、スリットシステム：DS=SS=1°、RS=0.3mm。

40

【0026】

TGAの測定にはPE Perkin Elmerにより製造されたPYRIS 1 TGAが使用される。

【0027】

『中国薬局方』2015年版第4部の誘導結合プラズマ質量分析法(ICP-MS)により測定されたナトリウムイオンの含有量

機器：Agilent 7900型ICP-MS(ニッケルコーンが設置され、MicroMistクォーツアトマイザー)

50

E L G A P u r e L a b 超純水装置

A B 1 3 5 - S 型 1 0 万 分 の 1 の 電 子 バ ラ ン ス

試薬：C N W (登 録 商 標) ト レ ー ス 分 析 用 硝 酸、6 7 % ~ 7 0 % ；

超純水、自製；

プラズマガス、キャリアガスはアルゴンであり、衝突ガスはヘリウムであり、いずれも高純ガスである (> 9 9 . 9 9 9 %) 。

【 0 0 2 8 】

本願における酢酸とは、質量濃度が一般的に 9 9 . 5 % 以上である純酢酸を指す。

【 0 0 2 9 】

実施例 1

10

酢酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (1 5 0 g) を二次蒸留脱イオン水 (2 8 2 6 m l) に懸濁し、7 0 に加熱し、攪拌しながら酢酸水溶液 (1 7 4 g の酢酸と 1 7 4 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、0 . 5 h 攪拌して、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液を収集し、酢酸ランタン溶液を取得した。

【 0 0 3 0 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した酢酸ランタン溶液を 5 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸カリウム溶液 (2 1 6 g の炭酸カリウムと 3 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを脱イオン水 (9 0 0 m l) で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で洗浄し、4 0 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 5 5 . 7 8 g を取得し、収率が 9 2 . 2 9 % である。

20

【 0 0 3 1 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物 (2 4 0 g) を 8 0 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 0 7 . 2 4 g を取得し、収率が 9 8 . 0 9 % である。

30

【 0 0 3 2 】

調製した炭酸ランタン四水和物の A P I の粒径を D 9 0 が 3 0 μ m 以下であるように処理し、チューインタブレットの調製処方は下記の通りである。

【 0 0 3 3 】

【 表 1 】

原材料名	処方量(g)
炭酸ランタン四水和物	954(ランタンで500g)
澱粉加水分解オリゴ糖	1068
二酸化ケイ素	42
ステアリン酸マグネシウム	20

40

【 0 0 3 4 】

調製過程：

炭酸ランタン四水和物、澱粉加水分解オリゴ糖、二酸化ケイ素を均一に混合し、押出機

50

器により押出成形した後に破碎し、ステアリン酸マグネシウムを添加し、約 5 分混合し、目的重量のタブレットに押し出した。

【 0 0 3 5 】

実施例 2

酢酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (1 5 0 g) を二次蒸留脱イオン水 (2 8 2 6 m l) に懸濁し、70 に加熱し、攪拌しながら酢酸水溶液 (1 7 4 g の酢酸と 1 7 4 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、0 . 5 h 攪拌して、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液を収集し、酢酸ランタン溶液を取得した。

【 0 0 3 6 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した酢酸ランタン溶液を 5 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸水素アンモニウム溶液 (2 4 7 . 5 g の炭酸水素アンモニウムと 1 0 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で洗浄し、4 0 で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 5 4 . 2 2 g を取得し、収率が 9 1 . 7 3 % である。

【 0 0 3 7 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物 (2 4 0 g) を 8 0 で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 0 5 . 6 9 g を取得し、収率が 9 7 . 3 6 % である。

【 0 0 3 8 】

実施例 1 のチューインタブレット処方及び調製方法により、チューインタブレットを調製した。

【 0 0 3 9 】

実施例 3

酢酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (1 5 0 g) を二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) に懸濁し、70 に加熱し、攪拌しながら酢酸水溶液 (1 7 4 g の酢酸と 1 8 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、0 . 5 h 攪拌して、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液を収集し、酢酸ランタン溶液を取得した。

【 0 0 4 0 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

酢酸ランタン溶液を 5 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸水素カリウム溶液 (3 1 3 . 8 g の炭酸水素カリウムと 1 0 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で洗浄し、4 0 で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 5 3 . 2 0 g を取得し、収率が 9 1 . 3 6 % である。

10

20

30

40

50

【 0 0 4 1 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物 (2 4 0 g) を 8 0 ℃ で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 0 4 . 1 1 g を取得し、収率が 9 6 . 6 1 % である。

【 0 0 4 2 】

実施例 1 ~ 3 による炭酸ランタン四水和物のテラヘルツテストスペクトラムはほぼ図 5 に示される。

【 0 0 4 3 】

比較例 1

10

酢酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (1 5 0 g) を二次蒸留脱イオン水 (2 8 2 6 m l) に懸濁し、7 0 ℃ に加熱し、攪拌しながら酢酸水溶液 (1 7 4 g の酢酸と 1 7 4 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、0 . 5 h 攪拌して、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液を収集し、酢酸ランタン溶液を取得した。

【 0 0 4 4 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した酢酸ランタン溶液を 5 0 ℃ に加熱し、攪拌しながら炭酸ナトリウム溶液 (1 6 6 g の炭酸ナトリウムと 9 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 ℃ に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3 0 0 0 m l) を添加し、温度を 3 0 ℃ に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (9 0 0 m l) で洗浄し、4 0 ℃ で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 4 8 . 2 5 g を取得し、収率が 8 9 . 5 8 % である。

20

【 0 0 4 5 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

30

炭酸ランタン八水和物 (2 3 0 g) を 8 0 ℃ で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 1 9 8 . 5 4 g を取得し、収率が 9 8 . 0 6 % である。

【 0 0 4 6 】

実施例 1 のチューインタブレット処方及び調製方法により、チューインタブレットを調製した。

【 0 0 4 7 】

比較例 2

硝酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (1 5 0 g) を二次蒸留脱イオン水 (2 4 0 0 m l) に懸濁し、7 0 ± 5 ℃ に加熱し、攪拌しながら硝酸 (6 5 重量 % ~ 6 8 重量 % 、 1 9 5 m l) を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である硝酸ランタン溶液を収集した。

40

【 0 0 4 8 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した硝酸ランタン溶液を 4 0 ℃ に加熱し、攪拌しながら炭酸ナトリウム溶液 (1 6 5 . 9 1 g の炭酸ナトリウムと 9 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、1 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水 (3 7 5 0 m l) を添加し、温度を 3 0 ℃ に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 6 回繰り返

50

し、固体を 40 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 266.8 g を取得し、収率が 96.27 % である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

【0049】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物 (250 g) を 70 で真空乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 209.52 g を取得し、収率が 95.21 % である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

【0050】

実施例 1 のチューインタブレット処方及び調製方法により、チューインタブレットを調製した。

10

【0051】

比較例 3

塩化ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (150 g) を二次蒸留脱イオン水 (2400 ml) に懸濁し、 70 ± 5 に加熱し、攪拌しながら塩酸 (36 重量% ~ 38 重量%、241.7 ml) を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である塩化ランタン溶液を収集した。

【0052】

炭酸ランタン八水和物の調製：

20

調製した塩化ランタン溶液を 50 に加熱し、攪拌しながら炭酸水素アンモニウム溶液 (247.5 g の炭酸水素アンモニウムと 1000 ml の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (900 ml) で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水 (3000 ml) を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3000 ml) を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水 (3000 ml) を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水 (900 ml) で洗浄し、40 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 265.3 g を取得し、収率が 95.73 % である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

30

【0053】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物 (250 g) を 70 で真空乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 215.89 g を取得し、収率が 98.10 % である。

【0054】

実施例 1 のチューインタブレット処方及び調製方法により、チューインタブレットを調製した。

40

【0055】

比較例 1 ~ 3 による炭酸ランタン四水和物のテラヘルツテストスペクトラムはほぼ図 6 に示される。

【0056】

比較例 4

酢酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン (150 g) を二次蒸留脱イオン水 (2826 ml) に懸濁し、70 に加熱し、攪拌しながら酢酸水溶液 (174 g の酢酸と 174 ml の二次蒸留脱イオン水により配合してなる) を滴下した。滴下が完了すると、0.5 h 攪拌して、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液を収集し、酢酸ランタン溶液を取得した。

50

【 0 0 5 7 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した酢酸ランタン溶液を 5 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸水素ナトリウム溶液（2 6 3 g の炭酸水素ナトリウムと 2 5 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる）を滴下した。滴下が完了すると、3 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水（9 0 0 m l）で溶出した。取得した固体に二次蒸留脱イオン水（3 0 0 0 m l）を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水（3 0 0 0 m l）を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキに二次蒸留脱イオン水（3 0 0 0 m l）を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを二次蒸留脱イオン水（9 0 0 m l）で洗浄し、4 0 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 4 4 . 3 3 g を取得し、収率が 8 8 . 1 6 % である。

10

【 0 0 5 8 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物（2 3 0 g）を 8 0 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 0 0 . 1 2 g を取得し、収率が 9 8 . 8 4 % である。

【 0 0 5 9 】

比較例 5

20

塩化ランタン溶液の調製：

酸化ランタン（1 5 0 g）を二次蒸留脱イオン水（2 4 0 0 m l）に懸濁し、 70 ± 5 に加熱し、攪拌しながら塩酸（3 6 重量% ~ 3 8 重量%、2 4 1 . 7 m l）を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である塩化ランタン溶液を収集した。

【 0 0 6 0 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した塩化ランタン溶液を 4 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸ナトリウム溶液（1 6 5 . 9 1 g の炭酸ナトリウムと 9 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる）を滴下した。滴下が完了すると、1 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水（3 7 5 0 m l）を添加し、温度を 3 0 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 6 回繰り返し、固体を 4 0 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 6 5 . 5 g を取得し、収率が 9 5 . 8 0 % である。X R P D では製品の結晶形が異常であることを示す。

30

【 0 0 6 1 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物（2 5 0 g）を 7 0 で真空乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 1 2 . 4 5 g を取得し、収率が 9 6 . 5 4 % である。X R P D では製品の結晶形が異常であることを示す。

40

【 0 0 6 2 】

比較例 6

硝酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン（1 5 0 g）を二次蒸留脱イオン水（2 4 0 0 m l）に懸濁し、 70 ± 5 に加熱し、攪拌しながら硝酸（6 5 重量% ~ 6 8 重量%、1 9 5 m l）を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である硝酸ランタン溶液を収集した。

【 0 0 6 3 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した硝酸ランタン溶液を 4 0 に加熱し、攪拌しながら炭酸カリウム溶液（2 1 6

50

g の炭酸カリウムと 300 ml の二次蒸留脱イオン水により配合してなる)を滴下した。滴下が完了すると、1 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水(3750 ml)を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 3 回繰り返し、固体を 40 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 269.4 g を取得し、収率が 97.21% である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

【0064】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物(250 g)を 70 で真空乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 215.95 g を取得し、収率が 98.13% である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

10

【0065】

比較例 7

塩化ランタン溶液の調製：

酸化ランタン(150 g)を二次蒸留脱イオン水(2400 ml)に懸濁し、 70 ± 5 に加熱し、攪拌しながら塩酸(36 重量% ~ 38 重量%、241.7 ml)を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である塩化ランタン溶液を収集した。

【0066】

20

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した塩化ランタン溶液を 40 に加熱し、攪拌しながら炭酸カリウム溶液(216 g の炭酸カリウム、300 ml の二次蒸留脱イオン水)を滴下した。滴下が完了すると、1 h 保温して攪拌した。温度を低減し、吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水(3750 ml)を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 3 回繰り返し、固体を 40 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 271.19 g を取得し、収率が 97.85% である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

【0067】

炭酸ランタン四水和物の調製：

30

調製した炭酸ランタン八水和物(250 g)を 70 で真空乾燥オープンにより乾燥させ、2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 217.71 g を取得し、収率が 98.93% である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを示す。

【0068】

比較例 8

塩化ランタン溶液の調製：

酸化ランタン(150 g)を二次蒸留脱イオン水(2400 ml)に懸濁し、60 に加熱し、攪拌しながら塩酸(36 重量% ~ 38 重量%、241.7 ml)を滴下した。pH = 3 ~ 5 であるように制御し、滴下が完了し、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である塩化ランタン溶液を収集した。

40

【0069】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した塩化ランタン溶液を 40 以下、例えば 30 ~ 40 に加熱し、攪拌しながら炭酸水素ナトリウム溶液(263 g の炭酸水素ナトリウムと 2500 ml の二次蒸留脱イオン水により配合してなる)を滴下した。pH = 6 ~ 7 であるように制御し、滴下が完了し、温度を 40 ~ 50 に維持して 0.5 h 攪拌した。吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水(3750 ml)を添加し、温度を 30 に制御し、1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 3 回繰り返し、固体を 40 で送風乾燥オープンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 254.22 g を取得し、収率が 91.73% である。XRPD では製品の結晶形が異常であることを

50

示す。

【 0 0 7 0 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物（ 2 5 0 g ）を 7 0 ℃ で真空乾燥オーブンにより乾燥させ、 2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 0 9 . 5 2 g を取得し、収率が 9 5 . 2 1 % である。X R P D では製品の結晶形が異常であることを示す。

【 0 0 7 1 】

比較例 9

硝酸ランタン溶液の調製：

酸化ランタン（ 1 5 0 g ）を二次蒸留脱イオン水（ 2 4 0 0 m l ）に懸濁し、 7 0 ± 5 ℃ に加熱し、攪拌しながら硝酸（ 6 5 重量% ~ 6 8 重量%、 1 9 5 m l ）を滴下した。滴下が完了すると、溶液を済ませて、温度を低減し、吸引ろ過し、ろ過液である硝酸ランタン溶液を収集した。

【 0 0 7 2 】

炭酸ランタン八水和物の調製：

調製した硝酸ランタン溶液を 4 0 ℃ 以下、例えば 3 0 ~ 4 0 ℃ に加熱し、攪拌しながら炭酸水素ナトリウム溶液（ 2 6 3 g の炭酸水素ナトリウムと 2 5 0 0 m l の二次蒸留脱イオン水により配合してなる）を滴下した。p H = 6 ~ 7 であるように制御し、滴下が完了し、温度を 4 0 ~ 5 0 ℃ に維持して 0 . 5 h 攪拌した。吸引ろ過し、フィルターケーキを取得し、得られた固体に二次蒸留脱イオン水（ 3 7 5 0 m l ）を添加し、温度を 3 0 ℃ に制御し、 1 h 攪拌し、温度を低減し、吸引ろ過した。該操作を 3 回繰り返す、固体を 4 0 ℃ で送風乾燥オーブンにより乾燥させ、目的化合物の炭酸ランタン八水和物 2 6 7 . 6 g を取得し、収率が 9 6 . 5 6 % である。X R P D では製品の結晶形が異常であることを示す。

【 0 0 7 3 】

炭酸ランタン四水和物の調製：

調製した炭酸ランタン八水和物（ 2 5 0 g ）を 7 0 ℃ で真空乾燥オーブンにより乾燥させ、 2 時間ごとに秤量して監視し、重量を低減し、目的化合物 2 1 4 . 3 3 g を取得し、収率が 9 7 . 3 9 % である。X R P D では製品の結晶形が異常であることを示す。

【 0 0 7 4 】

比較例 5 ~ 9 による結晶形が異常である炭酸ランタン八水和物の X 線粉末回折パターン（ X R P D ）はほぼ図 7 に示され、結晶形が異常である炭酸ランタン四水和物の X 線粉末回折パターン（ X R P D ）はほぼ図 8 に示される。

【 0 0 7 5 】

ナトリウムイオン含有量

実施例 1、 2 と比較例 1、 2、 5 による炭酸ランタン四水和物の A P I のナトリウムイオン検出結果は下記の通りである。

【 0 0 7 6 】

【表 2】

実施例及び製品バッチ番号	調製条件	APIにおける ナトリウムイオン含有量
実施例1 20190426-1	酢酸、炭酸カリウム	0.6359ppm
実施例2 20190412-1	酢酸、炭酸水素アンモニウム	0.5490ppm
比較例1 20191217-2	酢酸、炭酸ナトリウム	578.5462ppm
比較例2 20190412-2	硝酸、炭酸ナトリウム	274.6957ppm
比較例5 20190430-1	塩酸、炭酸ナトリウム	432.3226ppm

10

20

30

40

50

【 0 0 7 7 】

溶出率比較

実施例 1、2 と比較例 1、2、3 のタブレットの溶出率の比較 (p H 1 . 0、p H 3 . 0、p H 4 . 5、p H 6 . 8)

溶出率測定方法：中国薬局方 2 0 1 5 年版第 4 部通則 0 9 3 1 第二法 (パドル法)

回転数：5 0 r p m

溶出媒体：p H 1 . 0 塩酸媒体、p H 3 . 0 酢酸塩緩衝液 (酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液)、p H 4 . 5 酢酸塩緩衝液 (酢酸－酢酸ナトリウム緩衝液)、p H 6 . 8 ホウ酸塩緩衝液 (ホウ酸－水酸化ナトリウム緩衝液)

溶出媒体媒体体積：9 0 0 m l

サンプリング時刻：2 0、4 0、6 0、1 2 0、1 8 0、2 4 0、3 6 0、7 2 0、1 4 4 0 m i n

サンプリング体積：7 m l (ろ過膜ろ過、初めのろ液を除き、次のろ液を試料溶液とする)

測定方法：E D T A 滴定法

【 0 0 7 8 】

【表 3】

溶出率測定結果

pH1.0塩酸媒体における溶出率測定結果の比較

時刻min	サンプル名				
	累計溶出率(%)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
20	37.21	32.41	30.68	29.81	18.18
40	49.95	43.55	40.51	32.26	26.07
60	60.70	55.07	52.97	40.82	32.56
120	78.37	70.66	65.80	57.54	51.77
180	88.37	83.37	79.93	70.89	69.53
240	96.88	93.38	92.59	87.77	84.79
360	100.12	100.78	99.43	94.71	92.58

【 0 0 7 9 】

【表 4】

pH3.0酢酸塩緩衝液媒体における溶出率測定結果の比較

時刻min	サンプル名				
	累計溶出率(%)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
20	9.66	7.87	6.65	7.05	2.54
40	26.09	18.96	15.23	13.77	9.13
60	41.60	35.21	32.58	23.58	12.75
120	67.20	62.19	51.17	35.62	26.01
180	78.64	73.03	65.49	49.85	43.40
240	90.24	86.12	77.51	64.06	51.91
360	96.60	93.33	82.19	76.98	67.68

【 0 0 8 0 】

【表 5】

pH4.5酢酸塩緩衝液媒体における溶出率測定結果の比較

サンプル名 時刻min	累計溶出率(%)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
20	3.41	3.02	2.68	3.10	2.56
40	6.13	5.26	4.98	5.02	4.13
60	8.35	6.23	5.07	6.31	4.71
120	11.30	10.18	8.97	7.26	6.84
180	16.32	15.12	12.98	11.44	10.53
240	22.90	20.69	17.39	15.65	14.72
360	30.04	29.37	24.58	24.03	19.58
1440	60.32	59.32	52.79	55.17	34.53

10

【 0 0 8 1 】

【表 6】

pH6.8ホウ酸塩緩衝液媒体における溶出率測定結果の比較

サンプル名 時刻min	累計溶出率(%)				
	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2	比較例3
20	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
40	0.15	0.11	0.10	0.12	0.00
60	0.32	0.22	0.19	0.20	0.12
120	0.73	0.58	0.51	0.61	0.38
180	0.98	0.83	0.79	0.86	0.53
240	1.22	1.13	1.09	1.17	0.72
360	1.78	1.57	1.38	1.62	0.99
720	2.15	1.96	1.85	2.04	1.51
1440	2.48	2.37	2.22	2.19	1.76

30

【 0 0 8 2 】

溶出率の検討から分かるように、本願実施例による炭酸ランタン四水和物のAPIは優れる溶出特性を有し、特にpH1.0塩酸媒体とpH3.0酢酸塩緩衝液媒体の条件下で、従来プロセスによる炭酸ランタン四水和物のAPIと比べて、有意に優れる溶出特性を有し、胃腸管に入った後のランタンイオンの迅速の解離を確保でき、腸管内でのリン酸塩イオンとの結合に充分なりガンドのランタンイオンを提供する。

40

【 0 0 8 3 】

本開示は本願実施例の原則的な例示であり、本願に対するいかなる形式的又は実質的な限定ではなく、本願を具体的に実施形態に制限するためのものではない。当業者にとって、明らかなことに、本願実施例の技術案の要素、方法及びシステム等は、上記の本願の実施例、技術案、例えば請求項に定義された原理、精神及び範囲を逸脱せずに、変更、変化、修正、改善を行える。これらの変更、変化、修正、改善される実施形態は、いずれも本

50

願の等価実施例に含まれ、これらの等価実施例はいずれも本願の請求項に定義された範囲内に含まれる。多くの異なる形式で本願実施例を具体化することができるが、ここで詳述されるのは本願の一部の実施形態である。また、本願の実施例はここで説明される各実施形態の一部又は全部のいかなる可能な組合せを含み、本願の請求項に定義された範囲内に含まれる。本願、又はいずれか1つの引用した特許、引用した特許出願、或いは他の引用した資料におけるいかなる箇所に言及されたすべての特許、特許出願及び他の引用資料は、これに基づいて引用により全体的に組み込まれる。

【0084】

上記の開示は説明のためのものであり、網羅のためのものではない。当業者にとって、本明細書は多くの変化又は選択的な技術案を示唆している。これらの選択的な技術案と変化は本願請求項の範囲内に含まれ、「含まれる」、「含む」という用語は、「含むが、それらに限らない」ことを意味する。

【0085】

ここで、本願の選択的な実施形態の説明は完了した。当業者が理解できるように、ここで記載される技術案の他の等価置換も本願請求項に含まれる。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

[1]

酸化ランタンと酢酸とを反応させて、酢酸ランタンを取得するステップ(1)、

$$\text{La}_2\text{O}_3 + \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow \text{La}(\text{CH}_3\text{COO})_3$$

 ステップ(1)で取得した酢酸ランタンと炭酸カリウム又は炭酸水素カリウム又は炭酸水素アンモニウムとを反応させて、炭酸ランタン八水和物を取得するステップ(2)、

$$\text{La}(\text{CH}_3\text{COO})_3 \rightarrow \text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$$

 及び、ステップ(2)で取得した炭酸ランタン八水和物を乾燥させて、炭酸ランタン四水和物を取得するステップ(3)、

$$\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$$

 を含む炭酸ランタン四水和物の調製方法。

[2]

ステップ(1)において酸化ランタンと酢酸との重量比は1:1~1:1.3であり、好ましくは1:1.1~1:1.2である、[1]に記載の調製方法。

[3]

ステップ(1)において反応温度は40 ~ 100 であり、好ましくは60 ~ 80 であり、反応時間は0.1h~2hであり、好ましくは0.5h~1hである、[1]又は[2]に記載の調製方法。

[4]

ステップ(2)において酢酸ランタンと炭酸カリウム又は炭酸水素カリウム又は炭酸水素アンモニウムとの重量比は1:1.2~1:1.8であり、好ましくは1:1.4~1:1.5である、[1]~[3]のいずれか1に記載の調製方法。

[5]

ステップ(2)において反応温度は30 ~ 60 であり、好ましくは40 ~ 50 であり、反応時間は1h~4hであり、好ましくは2h~3hである、[1]~[4]のいずれか1に記載の調製方法。

[6]

ステップ(3)において前記乾燥の温度は60 ~ 90 であり、好ましくは70 ~ 80 である、[1]~[5]のいずれか1に記載の調製方法。

[7]

[1]~[6]のいずれか1に記載の調製方法により取得する炭酸ランタン四水和物。

[8]

X線粉末回折パターン(XRPD)はほぼ図3に示される、[7]に記載の炭酸ランタン四水和物。

[9]

10

20

30

40

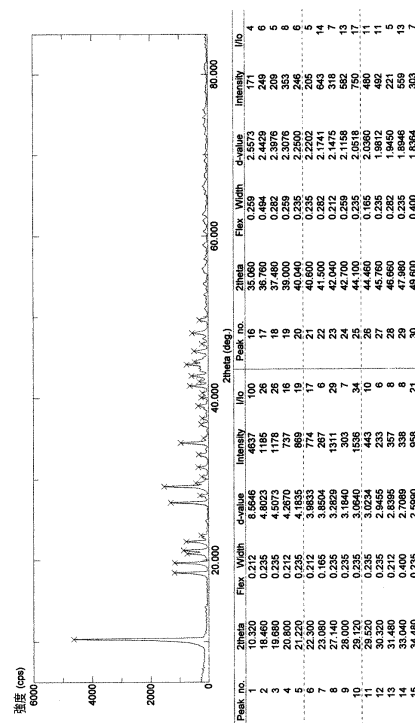
50

熱重量分析図はほぼ図 4 に示される、[7] 又は [8] に記載の炭酸ランタン四水和物。
[1 0]
ナトリウム含有量は 0 . 0 0 5 重量% 未満である、[7] ~ [9] のいずれか 1 に記載
の炭酸ランタン四水和物。
[1 1]
テラヘルツスペクトラムは、1 . 0 T H z ~ 3 . 0 T H z の間に特性スペクトルピーク
が存在せず、3 . 0 T H z ~ 3 . 9 T H z の間に特性スペクトルピークが存在する、[7]
~ [1 0] のいずれか 1 に記載の炭酸ランタン四水和物。

【 図 面 】

【 図 1 】

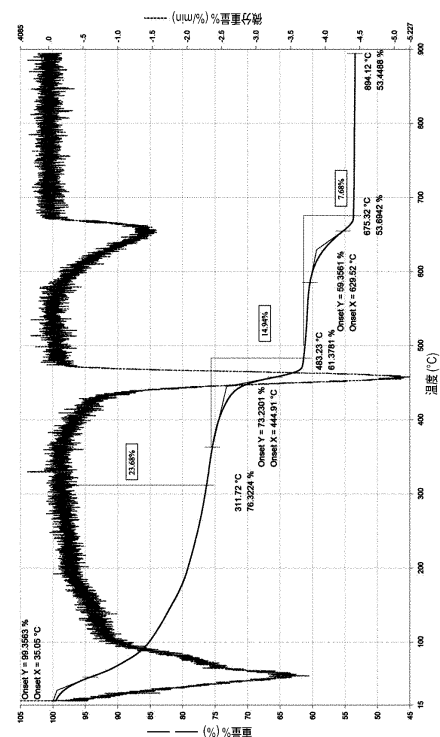
図 1



【 図 2 】

10

図 2



20

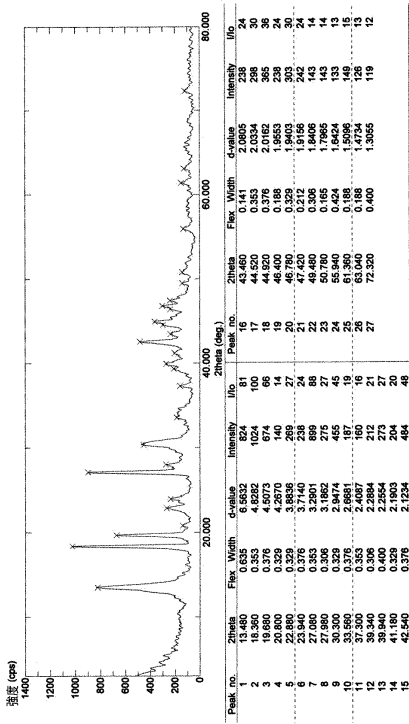
30

40

50

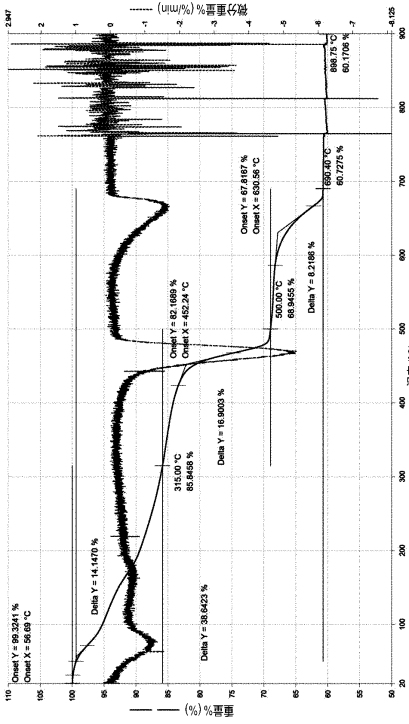
【図 3】

図 3



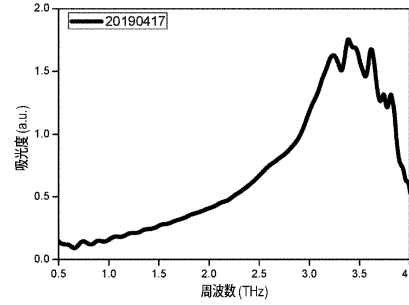
【図 4】

図 4



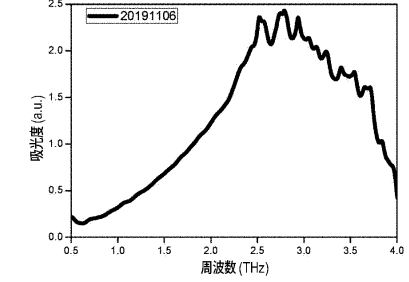
【図 5】

図 5



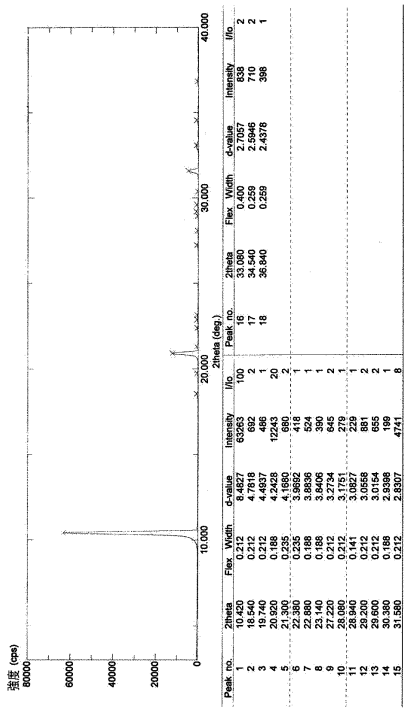
【図 6】

図 6



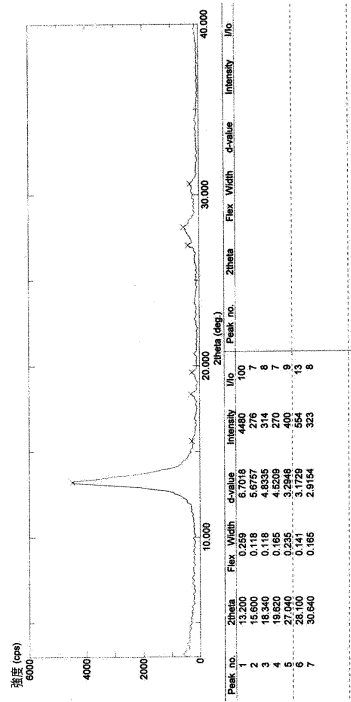
【 7 】

7



【 8 】

8



10

20

30

40

50

フロントページの続き

ン、シャンリン・ユニバーシティ・シティ、ウェイディ・ロード・ナンバー 9、チャンスー・ライフ・サイエンス・アンド・テクノロジー・イノベーション・パーク・ビルディング・エフ 5

審査官 ▲高▼橋 真由

(56)参考文献

特表平 11 - 503119 (JP, A)
国際公開第 2020/085020 (WO, A1)
中国特許出願公開第 1931788 (CN, A)
米国特許出願公開第 2012/0058200 (US, A1)
中国特許出願公開第 115849429 (CN, A)
中国特許出願公開第 111533159 (CN, A)
特表 2009 - 504781 (JP, A)
特開 2017 - 066119 (JP, A)
特開 2022 - 028365 (JP, A)
中国特許出願公開第 1184428 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB 名)

C01F 17/247
A61K 33/244
A61P 7/00
A61P 13/12
A61P 3/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)