



(12) 发明专利
(全文更正)

(10) 授权公告号 CN 1871018 B9

(45) 授权公告日 2011.11.02

(48) 更正文献出版日 2012.03.21

(21) 申请号 200480031578.8

(22) 申请日 2004.08.26

(30) 优先权数据
60/497,560 2003.08.26 US
60/517,078 2003.11.05 US

(85) PCT申请进入国家阶段日
2006.04.25

(86) PCT申请的申请数据
PCT/CA2004/001563 2004.08.26

(87) PCT申请的公布数据
W02005/018651 EN 2005.03.03

(73) 专利权人 夏尔控股公司
地址 瑞士楚格

(72) 发明人 J·C·费迪南多 R·P·哈斯拉姆
L·A·特雷斯皮迪

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所
11247
代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.
A61K 9/20(2006.01)

A61K 33/24(2006.01)
A61K 33/00(2006.01)
A61K 47/26(2006.01)
A61K 47/36(2006.01)
A61J 3/10(2006.01)
A61P 13/12(2006.01)

(56) 对比文件
WO 0200227 A, 权利要求.
US 20020122823 A1, 2002.09.05, 权利要求
1、12.
CN 1184428 A, 1998.06.10, 说明书第6页第
1行、第8-15行, 第4页第1-2段.
WO 02085348 A, 2002.10.31, 权利要求.
屠锡德等主编. 药剂学 第三版. 人民卫生
出版社, 2002, 710、719.

审查员 梁敬臣

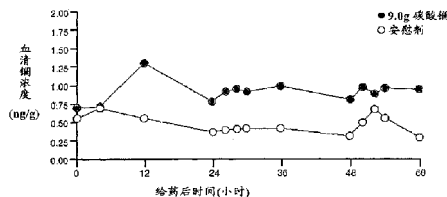
权利要求书 2 页 说明书 11 页 附图 1 页

(54) 发明名称
包含钷化合物的药物制剂

(57) 摘要

本发明涉及一种可咀嚼的钷制剂,其包括药
学有效量的钷化合物和至少一种可咀嚼的可药用
赋形剂。本发明还涉及一种包含药理学有效量的钷
化合物的片剂或粉末药物制剂,其通过包括以下
步骤的方法制备:a)在混合器中粉末掺合钷化合
物和至少一种可药用的赋形剂,形成混合物;或
b)粉末掺合钷化合物和赋形剂,将所得的组合压
缩成块状材料或者将所得的组合滚压成股状材
料,并将所制备的材料研磨成自由流动的混合物;
和 c)将所得的混合物压缩成片剂或者将所得的
混合物填充到适宜的容器中。

CN 1871018 B9



1. 碳酸镧咀嚼片药物制剂,包含碳酸镧和可药用的赋形剂,所述碳酸镧的量为 10 至 40wt% 元素镧,所述赋形剂包含制剂的 40 至 80wt% 的量的稀释剂和制剂的 0.1 至 5.0wt% 的量的流动剂,所述制剂通过包括以下步骤的方法制备:

a. 在混合器中粉末掺合碳酸镧和可药用的赋形剂,形成混合物;或
b. 粉末掺合碳酸镧和可药用赋形剂,将所得的组合压缩成块状材料或者滚压成股状材料,并将所制备的材料研磨成自由流动的混合物;和

c. 将步骤 a 或 b 中形成的混合物压缩成片剂,
其中该方法的进行不经湿法制粒或干燥。

2. 碳酸镧咀嚼片药物制剂,包含碳酸镧和可药用的赋形剂,所述碳酸镧的量为 10 至 40wt% 元素镧,所述赋形剂包含制剂的 40 至 80wt% 的量的稀释剂和制剂的 0.1 至 5.0wt% 的量的流动剂,所述制剂通过包括以下步骤的方法制备:

a. 将碳酸镧压缩成块状材料或者滚压成股状材料,
b. 将块状或股状材料研磨成自由流动的材料,
c. 掺合该自由流动的材料和可药用赋形剂,和
d. 将混合物压缩成片剂,

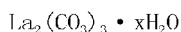
其中该方法的进行不经湿法制粒或干燥。

3. 制备片剂制剂的方法,所述片剂制剂包含碳酸镧和可药用赋形剂,其中碳酸镧的量为 10 至 40wt% 元素镧,所述赋形剂包含制剂的 40 至 80wt% 的量的稀释剂和制剂的 0.1 至 5.0wt% 的量的流动剂,该方法包括以下步骤:

a. 在混合器中粉末掺合碳酸镧和可药用的赋形剂,形成混合物;和
b. 将该混合物压缩成片剂,

其中该方法的进行不经湿法制粒或干燥。

4. 权利要求 1 的制剂,其中碳酸镧具有以下通式:



其中 x 的值为 3 至 8。

5. 权利要求 4 的制剂,其中 x 的值为 4 至 5。

6. 权利要求 1 的制剂,其中的稀释剂是葡萄糖结合剂或山梨醇。

7. 权利要求 1 的制剂,其中的流动剂是无水胶态二氧化硅,其量为制剂的约 2wt%。

8. 权利要求 1 的碳酸镧咀嚼药片,用于治疗慢性肾功能不全、通过直接压片而非湿法制剂继而干燥来制备,包含以下成分:

成分	重量%
碳酸镧	26.5
葡萄糖结合剂	69.3
无水胶态二氧化硅	2.0
滑石	1.7
硬脂酸镁	0.5

其中碳酸镧是水化的,水含量为约 4 摩尔水。

9. 权利要求 1 的碳酸镧咀嚼药片,用于治疗慢性肾功能不全、通过直接压片而非湿法制剂继而干燥来制备,包含以下成分:

成分	重量%
碳酸镧	45.8
葡萄糖结合剂	51.2
无水胶态二氧化硅	2.0
硬脂酸镁	1.0

其中碳酸镧是水化的,水含量为约 4 摩尔水。

10. 碳酸镧粉末药物制剂,包含碳酸镧和可药用赋形剂,其中碳酸镧的量为 10 至 40wt% 元素镧,所述赋形剂包含制剂的 40 至 80wt% 的量的稀释剂和制剂的 0.1 至 5.0wt% 的量的流动剂,所述制剂通过包括以下步骤的方法制备:

- a. 在混合器中粉末掺合碳酸镧和可药用赋形剂,
 - b. 将所得组合压缩成块状材料和滚压成股状材料,和
 - c. 将所制备的材料研磨成自由流动的粉末混合物,和
 - d. 将所得混合物填充至适合的容器中,
- 其中该方法的进行不经湿法制粒或干燥。

11. 碳酸镧粉末药物制剂,包含碳酸镧和可药用赋形剂,其中碳酸镧的量为 10 至 40wt% 元素镧,所述赋形剂包含制剂的 40 至 80wt% 的量的稀释剂和制剂的 0.1 至 5.0wt% 的量的流动剂,所述制剂通过包括以下步骤的方法制备:

- a. 将碳酸镧压缩成块状材料或者滚压成股状材料,
 - b. 将块状或股状材料研磨成自由流动的材料,和
 - c. 掺合该自由流动的材料和可药用赋形剂,
 - d. 将所得混合物填充至适合的容器中,
- 其中该方法的进行不经湿法制粒或干燥。

12. 权利要求 1 的制剂,通过包括以下步骤的方法制备:

- a. 在混合器中粉末掺合碳酸镧和可药用赋形剂,形成混合物;和
- b. 将混合物压缩成片剂。

13. 权利要求 1 的碳酸镧药物制剂,其中碳酸镧的量为 20 至 30wt% 的元素镧,且稀释剂的量为 40 至 60wt%。

14. 权利要求 1 的碳酸镧药物制剂,其中碳酸镧的量为 20 至 27wt% 元素镧,稀释剂的量为 42 至 58wt%,流动剂的量是 0.1 至 4.0wt%。

15. 治疗有效量的根据权利要求 1、2、4-14 任一项的碳酸镧制剂在制备用于在有需要的患者中治疗高磷酸盐血症的药物中的用途。

包含镧化合物的药物制剂

背景技术

[0001] 高磷酸盐血症是使用透析装置的慢性肾功能不全患者和约 70% 终末期肾疾病 (ESRD) 患者的特定问题。这种病症可导致严重的骨问题和主要器官转移性钙化, 并且与显著的发病率和死亡率相关。常规透析不能降低血中磷酸盐的水平, 所以其水平迟早会升高。磷酸盐水平升高用饮食限制和磷酸盐结合剂的组合来进行治疗。

[0002] 慢性肾功能不全患者的另一个问题是继发性甲状旁腺功能亢进。在慢性肾功能不全患者中避免和治疗继发性甲状旁腺功能亢进也是很重要的。

[0003] 已经用某些形式的碳酸镧来治疗肾衰患者的高磷酸盐血症 (参见例如 JP1876384)。US 专利 No. 5, 968, 976 描述了用于治疗高磷酸盐血症的某些碳酸镧水合物的药物组合物的制备和应用。

[0004] 发明概述

[0005] 由于肾的问题, 患有终末期肾疾病或慢性肾疾病的患者需要限制其液体摄入量。因此, 需要无需液体或者液体量有限即可服用的镧化合物制剂。还需要一种可咀嚼的制剂。还需要尤其是在尽可能干燥的情况下对于患者而言适口的制剂。还需要一种可以压缩成片剂的制剂。

[0006] 本发明涉及一种可咀嚼的镧制剂, 其包含:

[0007] a) 药学有效量的镧化合物; 和

[0008] b) 至少一种可咀嚼的可药用赋形剂。

[0009] 本发明涉及一种适口的镧制剂, 其包含:

[0010] a) 药学有效量的镧化合物; 和

[0011] b) 至少一种可药用的赋形剂, 所述制剂对哺乳动物, 例如人、猫、狗等是适口的。

[0012] 本发明涉及一种可喷洒的镧制剂, 其包含:

[0013] a) 药学有效量的镧化合物; 和

[0014] b) 至少一种可药用的赋形剂。

[0015] 本发明涉及一种控制患者的高磷酸盐血症的方法, 其包括施用适口制剂中的治疗有效量的镧化合物。

[0016] 本发明涉及一种控制患者的高磷酸盐血症的方法, 其包括施用可咀嚼制剂中的治疗有效量的镧化合物。

[0017] 本发明涉及一种控制患者的高磷酸盐血症的方法, 其包括施用可喷洒制剂中的治疗有效量的镧化合物。

[0018] 本发明涉及一种包含药学有效量的镧化合物的片剂或粉末药物制剂, 其通过包括以下步骤的方法制备:

[0019] a) 在混合器中粉末掺合镧化合物和至少一种可药用赋形剂, 形成混合物, 和

[0020] b) 将该混合物压缩成片剂或者将所得混合物填充到适宜的容器中。

[0021] 本发明涉及包含药学有效量的镧化合物的片剂或粉末药物制剂, 其通过包括以下步骤的方法制备:

- [0022] a) 在混合器中粉末掺合镧化合物和至少一种可药用的赋形剂,形成混合物;或
- [0023] b) 粉末混合镧化合物和赋形剂,将所得组合压缩成块状(slug)材料或者将所得组合滚压成股状(strand)材料,并将所制备的材料研磨成自由流动的混合物;和
- [0024] c) 将该掺合物压缩成片剂或者将所得混合物填充到适宜的容器中。
- [0025] 本发明涉及一种包含药学有效量的镧化合物的片剂或粉末药物制剂,其通过包括以下步骤的方法制备:将镧化合物压缩成块状材料或者滚压成股状材料,并将所制备的材料研磨成自由流动的材料,然后将其与赋形剂掺合,将所得组合压缩成片剂或将所得混合物填充到适宜的容器中。
- [0026] 在一个优选的方面,该类制剂还是可咀嚼和/或可喷洒和/或适口的,并且碳酸镧处于所需的水合状态。
- [0027] 本发明涉及一种包含药学有效量的镧化合物的可咀嚼片剂药物制剂,其通过包括以下步骤的方法制备:
- [0028] a) 在混合器中粉末掺合镧化合物和至少一种可药用的赋形剂,形成混合物;和
- [0029] b) 将该混合物压缩成片剂。
- [0030] 本发明涉及一种制备镧化合物制剂的方法,其包括以下步骤:
- [0031] a) 在混合器中粉末掺合镧化合物和至少一种可药用的赋形剂,形成混合物。
- [0032] 本发明涉及一种制备镧化合物片剂制剂的方法,其包括以下步骤:
- [0033] a) 在混合器中粉末掺合镧化合物和至少一种可药用的赋形剂,形成混合物;和
- [0034] b) 将该混合物压缩成片剂。
- [0035] 一方面,本发明涉及一种获得本发明制剂的方法。应当注意的是,存在于本发明制剂中的镧化合物的水合状态与该产品的生物学性质有关。因此,希望维持镧化合物的稳定水合状态。例如,当起始的镧化合物是此处所定义的碳酸镧时,希望在整个制剂过程中维持恒定的水合水平。这代表了获得患者可接受的片剂或粉末的另一种挑战。重要的是注意到某些镧化合物如碳酸镧的流动性差。这种差的流动性也代表了制备具有高药物负载量如碳酸镧的情形同时维持患者可接受和可适口的药剂大小的制剂时的另一种挑战。对于具有特定水合状态的药物而言,用水或溶剂制粒并干燥并不总是可取的,因为这种做法可影响药物的水合状态。在一些情况中,可以用其它技术如滚压/击压(slugging)/研磨/压缩来改善流动性。如果滚压/击压/研磨/压缩不适合,则可以用直接压缩来制备片剂。再有,如果药物的流动性差并且剂量高,则由于流动性差可能难以直接压缩。如果药物的剂量低(例如每片100mg或更低),则可以用较高比例的赋形剂来改善流动问题,但是对于药物以高产量存在的碳酸镧水合物,必需限制所加入赋形剂的量以确保该片剂具有适宜的大小。因此,需要一种制剂方法,允许将镧化合物的水合状态维持在所需范围内。在另一个实施方案中,该方法不需要使用湿法制粒步骤。在另一个实施方案中,本发明的制剂方法不涉及干燥步骤。
- [0036] 在一个实施方案中,本发明涉及这样一种治疗肾衰患者、包括但不限于接受透析的患者和终末期肾疾病(ESRD)患者的高磷酸盐血症的方法,其包括施用治疗有效量的镧化合物。
- [0037] 在一个实施方案中,本发明涉及这样一种治疗慢性肾疾病患者的方法,其包括施用治疗有效量的镧化合物。

[0038] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种控制慢性肾功能不全患者的甲状旁腺功能亢进的方法,其包括施用治疗有效量的镧化合物,优选碳酸镧。

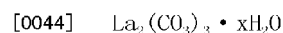
[0039] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗慢性肾功能不全患者的甲状旁腺功能亢进的方法,其包括施用治疗有效量的镧化合物,优选碳酸镧。

[0040] 在另一个实施方案中,所述镧化合物在这样一种制剂中施用,对于每天 3g 的剂量(例如每天三次,每次 1g),使得镧的血浆水平低至例如至少等于平均浓度曲线所提供的那些水平,所述平均浓度曲线中, C_{max} 、 T_{max} 和 AUC 分别优选地为低于 1.5ng/ml、约 12 小时和低于 50ng·hr/ml,如现有技术中所获得的。在一个更优选的实施方案中,该类剂量的 C_{max} 和 AUC 低于 1.1ng/ml 和低于 32ng·hr/ml,并且在最优选的实施方案中,该类剂量的 C_{max} 和 AUC 为低于 0.5ng/ml 和低于 20ng·hr/ml。 T_{max} 值基本不受剂量的影响, C_{max} 和 AUC 值随着剂量线性变化。所有这些参数都具有其十分常规的含义。

[0041] 在另一个实施方案中,本发明涉及一种治疗高磷酸盐血症的方法,其包括向有需要的患者施用该类碳酸镧制剂。

[0042] 优选的镧化合物包括碳酸镧化合物。碳酸镧化合物涉及所有形式的碳酸镧。

[0043] 在一个优选的实施方案中,本发明涉及以下通式的碳酸镧:



[0045] 其中 x 的值为 3 至 8、3 至 7、3 至 6、优选地为 3 至 5、更优选地为 3 至 4、更优选地为 3 至 4.5、优选地为 4 至 5、最优选地为 3.4,最优选地 x 的均值为 4;用于制备通过施用于胃肠道来治疗高磷酸盐血症的药物,参见例如 US 专利 No. 5,968,976,其在此引入作为参考。可以用现有技术中熟知的方法如热分析法(TGA)来测量该镧化合物的水合水平。

[0046] 一方面,本发明制剂中所用的赋形剂适于施用于肾损伤患者。另一方面,该赋形剂包括稀释剂、粘合剂和润滑剂/助流剂。应当理解的是,可以向所述制剂中加入其它物质如崩解剂、着色剂、矫味剂/甜味剂。

[0047] 稀释剂可选自葡萄糖结合剂、玉米糖浆、低聚糖、异麦芽低聚糖(isomaltooligosaccharide)、葡萄糖(glucose)、lycasin、木糖醇、乳糖醇、赤藓醇、甘露醇、异麦芽糖、聚葡萄糖(polydextrose)、糊精、淀粉、果糖、木糖醇、麦芽糖糊精、麦芽糖醇、isomalt、乳糖、山梨醇、微晶纤维素(如 avicel)、基于蔗糖的稀释剂-粘合剂(如 Nutab、Di-Pac 或 Sugartab)、糖粉(confectioner's sugar)、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物、水解淀粉(如 Emdex 或 Celutab)、右旋糖(dextrose)(如 Cerelease)、肌醇、谷物水解固形物(如 Maltrons 或 Mor-Rex)、直链淀粉或甘氨酸。

[0048] 稀释剂可选自葡萄糖结合剂、淀粉、乳糖、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素(如 avicel)、基于蔗糖的稀释剂-粘合剂(如 Nutab、Di-Pac 或 Sugartab)、糖粉、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物、水解淀粉(如 Emdex 或 Celutab)、右旋糖(如 Cerelease)、肌醇、谷物水解固形物(如 Maltrons 或 Mor-Rex)、直链淀粉或甘氨酸。

[0049] 在另一个实施方案中,稀释剂可选自葡萄糖结合剂、淀粉、乳糖、甘露醇、山梨醇、微晶纤维素(如 avicel)、基于蔗糖的稀释剂-粘合剂(如 Nutab、Di-Pac 或 Sugartab)、硫酸钙二水合物、乳酸钙三水合物、水解淀粉(如 Emdex 或 Celutab)、右旋糖(如 Cerelease)、肌醇或直链淀粉。

[0050] 在另一个实施方案中,稀释剂选自葡萄糖结合剂、果糖、木糖醇、赤藓醇、麦芽糖糊

精、右旋糖、麦芽糖醇、isomalt 或葡萄糖。

[0051] 在另一个实施方案中, 稀释剂是葡萄糖结合剂。

[0052] 在另一个实施方案中, 润滑剂 / 助流剂和掺合 / 流动剂可选自例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅、无水胶态二氧化硅、氢化植物油、甘油二十二烷酸酯或甘油单硬脂酸酯。

[0053] 在另一个实施方案中, 润滑剂 / 助流剂和掺合 / 流动剂可选自例如硬脂酸镁、滑石、聚乙二醇、二氧化硅或无水胶态二氧化硅。

[0054] 一方面, 本发明涉及一种可咀嚼的制剂, 其包含

[0055]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 5- 约 50
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 10- 约 90
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 6.0

[0056] 另一方面, 本发明涉及一种制剂, 其包含:

[0057]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 10- 约 40
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 40- 约 80
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 5.0

[0058] 在另一方面, 本发明涉及一种可咀嚼的制剂, 其包含:

[0059]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 20- 约 30
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 30- 约 60
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 5.0

[0060] 另一方面, 本发明涉及一种制剂, 其包含:

[0061]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 20- 约 30
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 30- 约 50
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 5.0

[0062] 另一方面, 本发明涉及一种制剂, 其包含:

[0063]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 10- 约 30
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 24- 约 60
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 5.0

[0064] 另一方面, 本发明涉及一种制剂, 其包含:

[0065]

制剂	重量%范围
镧 (元素)	约 20- 约 30
稀释剂 (例如 (水合的) 葡萄糖结合剂)	约 40- 约 60
掺合 / 流动剂 - 润滑剂 (例如无水胶态二氧化硅和 / 或硬脂酸镁)	约 0.1- 约 5.0

[0066] 在另一方面,本发明涉及一种可咀嚼的制剂,其包含:

[0067]

制剂	重量%范围
镧(元素)	约20-约27
稀释剂(例如(水合的)葡萄糖结合剂)	约42-约58
掺合/流动剂-润滑剂(例如无水胶态二氧化硅和/或硬脂酸镁)	约0.1-约4.0

[0068] 当被制造为常规的可应用剂型例如小珠、压碎的片剂、粉末、经筛分的颗粒时,这些制剂也是可喷洒的,而且都是适口的。对于咀嚼片剂有困难的患者而言,如果需要可以将制剂洒到饲料或食物上。

[0069] 片剂可以按照本领域熟知的方法包衣。

[0070] 可有利地在本发明的制剂中加入抗氧化剂,例如抗坏血酸、丁化羟基本甲醚或氢醌,以提高其储存期。

[0071] 作为替代选择,施用可以以不间断方案进行;该类方案可以是一种长期方案,例如永久性方案。

[0072] 一方面,本发明涉及一种元素镧含量选自250mg、500mg、750mg和1000mg的片剂药物制剂,其通过包括以下步骤的方法制备:

[0073] a) 在混合物中干法混合镧化合物和赋形剂,形成混合物;和

[0074] b) 用单冲或旋转压片机将该混合物压缩成片剂。

[0075] 用于成人的典型剂量可以为例如每天750mg-3000mg。可以将剂量分割并每餐服用,例如250-1000mg,例如每天三次。可以每周一次对血清血浆水平进行监测,直至按照惯例达到最佳的血清磷酸盐水平。

[0076] 镧是原子序数为57的稀土元素。镧的性质使得这种物质是有用的磷酸盐结合剂的良好候选物。其对于结合磷具有高亲和力,并且其在碳酸盐形式时具有限制其胃肠吸收的低溶解度。此外,磷酸盐结合不依赖于pH,基于LD₅₀,其具有低毒性,其适口、充裕且对血清电解质浓度的影响有限(Hutchison, AJ等人, (1998) Perit. Dial. Int. 18(增刊2):S38。

[0077] 应当理解,根据本发明的制剂剂量和施用持续时间将根据特定对象的需要而异。精确的剂量方案将由主治医师或兽医医师来确定,他们尤其将考虑如体重、年龄和症状(如果有的话)等因素。如果需要,制剂中还可以加入一种或多种另外的活性成分。

[0078] 在另一个实施方案中,本发明涉及镧化合物用于治疗患有高磷酸盐血症的非人动物、例如伴侣动物的兽医应用,其包括向需要该类治疗的动物、例如伴侣动物施用药学可接受量的镧化合物。

[0079] 由于动物不情愿摄食片剂、小丸或加药食物,在药物具有令人不快的味道或气味时尤其如此,所以给动物口服使用药物通常十分困难。当被口服施用例如作为片剂、甚至当与惯常食物混合施用时,药物常常被动物抵制,故治疗不能完成或者必需强迫施行,但也仅仅是施行至有限的、因此常常是不足和不一致的程度。

[0080] 在向伴侣动物口服施用药物时取得的成功是有限的。例如,US专利No. 5,824,336描述了对伴侣动物适口的驱肠虫组合物的需要并且具体涉及对狗而言适口的可咀嚼的氟苯哒唑片剂组合物。

[0081] 更具体地,为猫主人提供的兽医手册通常警告不要将小丸破碎成粉末。例如,在Carlson D. G. 等人所著的Cat Owner's Home Veterinary Handbook(1983,第1版,Howell

Book House Inc.) 中,基于粉末产生耐受性差的令人不愉快的味道而强调了这种观点。此外,建议可以通过加入啤酒酵母、乳酪或浓烈的鱼油来掩盖特定用于加入到猫粮中的药物。该参考文献还描述了一些更复杂的方法,其中可以将片剂和液体制剂直接施用于猫,并且特别是描述了如何把持猫、使其张嘴并将所述剂型置于猫的嘴里以确保其服用了该剂型。

[0082] 控制伴侣动物的饮食更为困难,因此相对于人类个体而言,控制其磷酸盐摄入量相对较难,这也是公认的。

[0083] 还众所周知的是,与人类个体相比,伴侣动物的嗅觉(与味道关系密切)十分敏锐。因此,需要可以容易地用来治疗尤其是伴侣动物、包括例如狗和猫的高磷酸盐血症并控制相关的高钙血症的适口药剂。年龄较大的猫常常被诊断患有肾疾病,所以对于这类动物而言迫切需要用于这种疾病病症的改良药物。

[0084] 现已发现:镧化合物可以以有效减轻高磷酸盐血症的适口量被施用于动物、包括伴侣动物。此外,已发现:镧化合物对该类动物的适口程度使得该类化合物可以以其中不需要特殊包衣、掩味组分和施用操作以确保消耗的剂量形式被施用,当被放入到动物的定量食物供给中时尤其如此。特别是已发现,当以微粒形式与食物混合时,镧化合物可以以有效减轻高磷酸盐血症的量被施用于猫。

[0085] 因此,一方面,本发明涉及一种治疗伴侣动物的高磷酸盐血症的方法,其包括向需要该类治疗的伴侣动物施用药学可接受量镧化合物的步骤。

[0086] 在给药方案期间,可以每天进行一次或多次施用,例如每天一次、两次、三次或四次。

[0087] 除非特别定义,这里所用的所有技术和科学术语具有本发明所属技术领域普通技术人员通常所理解的含义。这里所提及的所有公开物、专利申请、专利和其它参考资料在此被全部引入作为参考。如有争议,则以本说明书、包括定义为准。此外,所述材料、方法和实施例仅仅是说明性的,并非进行限制。

[0088] 相信本领域技术人员可以在不需要进一步加工的情况下,使用前面的描述最大限度地利用本发明。因此,以下优选的实施方案应理解为仅仅是说明性的,而不是以任何方式对本公开内容的剩余部分进行限制。

[0089] 附图简要说明

[0090] 图 1 显示血清中镧的平均浓度(以最大耐受剂量给予镧达 72 小时)。

[0091] 图 2 显示尿中无机磷的平均浓度。

[0092] 实施例

[0093] 实施例 1

[0094] 碳酸镧水合物咀嚼片(250mg、500mg、750mg 和 1000mg)的制备

[0095] 制备方法包括筛分和掺合活性成分与赋形剂,然后直接压缩。更具体而言,250mg 和 500mg 制剂 A 片剂的步骤如下:

[0096] a) 使碳酸镧、葡萄糖结合剂和胶态二氧化硅通过至少 16- 目的筛网,筛分到适宜的掺合机中并掺合约 20 分钟。

[0097] b) 使(任选的)滑石和硬脂酸镁通过 30- 目筛,并加入到掺合机中,掺合约 5 分钟。

[0098] c) 用标准工具将该掺合物压缩至目标压缩重量。

[0099] 如本实施例中一般性描述制备以下片剂：

[0100] 表 1A

[0101] 制剂 A

[0102]

成分	250mg 片剂	500mg 片剂	功能
活性成分			
碳酸镧(III)水合物	477.0mg	954.0mg	活性剂
其它成分			
(水合的)葡萄糖结合剂	1247.0mg	2494.0mg	稀释剂
无水胶态二氧化硅	36.0mg	72.0mg	改善掺合/流动
净化滑石	30.0mg	60.0mg	润滑剂/助流剂
硬脂酸镁	10.0mg	20.0mg	润滑剂
共计	1800mg	3600mg	

[0103] 表 1B

[0104] 制剂 B

[0105]

	250mg 片剂	500mg 片剂	750mg 片剂	1000mg 片剂
剂型	咀嚼片	咀嚼片	咀嚼片	咀嚼片
片剂直径	13mm	18mm	20mm	22mm
制剂				
镧 (元素)	250mg	500mg	750mg	1000mg
碳酸镧水合物 ¹	477mg	954mg	1431mg	1908mg
(水合的)葡萄糖结合剂	533.2mg	1066.4mg	1599.6mg	2132.8mg
胶态二氧化硅	21.2mg	42.4mg	63.6mg	84.4mg
硬脂酸镁	10.6mg	21.2mg	31.8mg	42.4mg
总重量	1042mg	2084mg	3126mg	4168mg

[0106] 实施例 2

[0107] 用制剂 A 进行的研究概述

[0108] 1. 若干研究概述

[0109] 在表 2 中概括了五个 11/111 期研究中、随机患者的若干研究中于指定时间点获得的镧的平均血浆浓度范围。

[0110]

研究序号	镧的剂量范围 (mg/天)	治疗的持续时间(周)	镧平均血浆水平的范围 (SD), ng/ml
1	375-2250 剂量滴定(第 1 部分)	4	0.16(0.31)-0.69(0.55) ^a
	375-2250 维持固定剂量(第 2 部分)	4	0.39(0.37)-0.67(0.98) ^a
2	225-2250 固定剂量水平	6	0.21(0.22)-0.86(0.91)
3	750-3000 可调节的剂量水平	49	0.38(0.25)-0.67(0.65)
4	375-3000 剂量滴定至固定剂量水平	10	0.35(0.44)-0.78(1.05)
5	750-3000 剂量滴定至固定剂量水平	52	0.4(0.76)-0.6(1.15)

[O111] ^a 单位为 ng/gm。转化成 ng/ml,用血浆浓度乘以 1.054——血浆的密度。

[O112] 镧平均血浆水平的范围和上限值在 11/111 期研究中相似,最高均值水平 < 1ng/ml。该范围值与较早的研究中测定的 C_{max} 的值几乎一样低。

[O113] 2. 本研究评估了常规非钙抗 - 高磷酸盐血症治疗——碳酸镧 (LC) 的主要药理学和安全药理学。

[O114] 方法

[O115] LC 的体外磷酸盐结合功效在 3、5 和 7 的相关胃肠 pH 下用氢氧化铝 (AH) 和钙盐作为比较剂进行评估。在 5/6th 肾切除大鼠中与 AH、碳酸钙 (CC) 和盐酸司维拉姆 (sevelamer hydrochloride, SH) (1000mg 结合剂/kg/天) 比较了体内饮食性磷酸盐结合,每天对大鼠进行给药,为期 6 周,用尿磷酸盐排泄作为主要终点。以高至 2000mg/kg/天的剂量在小鼠、大鼠和狗中评价了 LC 对 CNS、心血管、呼吸和 GI 系统的不希望药理学作用的可能性。结果

[O116] 在体外,LC 与 AH 等效并且显著较 CC 或醋酸钙更有效。LC 在 pH3 最有效 (97.5% 磷酸盐结合),在 pH5 和 7 也具有良好的功效。在 5/6th 肾切除大鼠中,在降低尿磷酸盐排泄 (这种模型中饮食性磷酸盐结合的敏感标记) 方面,LC 与 AH 等效并且显著较 CC 或 SH 更有效。在高至 2000mg/kg 的剂量下,LC 对血清钙、维生素 D 或 PTH 水平没有直接作用,对小鼠、大鼠或狗的心血管、呼吸或 GI 系统没有不利的药理学作用。在 Irwin 和神经毒性筛选中对小鼠或狗的大脑功能没有急性或长期影响。LC 没有促 - 或抗惊厥活性并且对小鼠的运动活性没有影响。

[O117] 本研究表明 LC 是选择性和强效的磷酸盐结合剂,其功效与氢氧化铝相似,并且不利的安全药理学的可能性低。

[O118] 3. 进行本临床前研考察常规碳酸镧 (LC) 的长期毒性。

[O119] 方法

[O120] 用 LC 在小鼠、大鼠和狗中进行的单剂量 - 和多 - 剂量口服和静脉内 (iv) 毒性研究使用高至 2000mg/kg/天 (po) (×17 1000mg t. i. d 的人剂量) 和 1mg/kg/天 (iv) 的剂量。血浆 LC 水平高至透析患者水平的 20,000 倍。研究的持续时间对于狗而言长达 1 年,对啮齿动物达 2 年 (终身暴露 (life-time exposure))。对 5/6th 肾切除大鼠的研究评价了肾损伤对毒性的任何影响。该研究包括临床评估、ECG、检眼镜、血液学、尿分析、血清化学、血浆和组织 LC 暴露和超过 40 个组织的组织病理学检查。还进行全部程序以评价遗传毒性、生殖毒性和致癌性。

[0121] 结果

[0122] LC的耐受性非常好,在终身研究中对外观、生长或存活没有影响。在高口服剂量下仅发现啮齿动物胃中的适应性改变(在狗中未见)。肾功能受损的大鼠与正常大鼠的组织暴露相当,对LC的耐受性也很好。组织形态测定揭示没有直接骨毒性的可能性。一些对矿化的间接作用是由于高剂量下过度饮食性结合造成的磷酸盐耗竭所致。镧不具备遗传毒性或者致癌性,并且对生殖的任何阶段无不利影响。

[0123] 4. 进行该研究以比较常规碳酸镧(LC)与其它疗法(钙或铝盐或盐酸司维拉姆)。

[0124] 方法

[0125] 该2年、多中心、随机、开放标记、平行组试验由1-至3-周的洗脱期、6-周的滴定期和长期维持期组成。血清磷 $> 5.9\text{mg/dL}$ ($> 1.9\text{mmol/L}$)的血液透析患者接受LC(375-3000mg/天的元素镧)或者其研究前(pre-study)的磷酸盐结合剂。本研究的主要目的是评价2年内的安全性和耐受性。主要功效终点是控制血清磷 $\leq 5.9\text{mg/dL}$ 。

[0126] 结果

[0127] 共647名患者接受了LC,642名患者接受了标准治疗(钙剂:78%;司维拉姆:16%)。标准治疗的平均总治疗接触高于LC(422.2 ± 258.5 对 304.1 ± 253.8 天)。在标准治疗组中,治疗时突发不利事件的发生频率高于LC组,包括高钙血症(10.4对3.4%)、腹泻(27.4对19.8%)、腹痛(20.9对14.1%)和消化不良(14.8对8.2%)。在标准治疗组中严重的不良事件也更频繁(65.4对51.0%)。但是,这可能因组间治疗暴露的差异而复杂化。在整个治疗期间血浆镧维持非常低的水平(平均水平:0.5-0.6ng/mL)。在两组中在维持治疗期间具有有效磷控制的患者比例类似(在2年时,46.3%对41.3%;标准治疗对LC)。

[0128] 在长期内,LC至少可以与目前其它磷酸盐结合剂一样被良好耐受,并且在2-年期间维持血清磷酸盐控制方面表现出相似的功效。

[0129] 5. 该研究在随机开放标记多中心试验中比较常规碳酸镧(LC)与碳酸钙(CC)的功效、安全性和耐受性。

[0130] 方法

[0131] 在1-至3-周的洗脱期后,使患有高磷酸盐血症的血液透析患者(血清磷 $> 1.80\text{mmol/L}$ [5.6mg/dL])随机接受LC(375-3000mg/天的镧;n=533)或CC(1500-9000mg/天的钙;n=267)。然后,在5周内将患者滴定至提供最佳磷酸盐控制(血清磷 $< 1.80\text{mmol/L}$)的维持剂量的任一种药物。在滴定后血清磷水平受控的LC-和CC-治疗的患者都再接受20周的维持治疗。

[0132] 结果

[0133] 血清磷水平控制在相似比例的LC和CC治疗的患者中获得(第9周:67.9%对65.8%;第25周:65.8%对63.9%)。在第9周,LC的钙x磷的乘积与CC相比显著降低更多(-1.80 对 $-1.35\text{mmol}^2/\text{L}^2$;P=0.009),并且在第25周其数值降低更多(-1.59 对 $-1.26\text{mmol}^2/\text{L}^2$)。镧的血浆水平在整个治疗期间非常低,在第25周所施用的最高镧剂量时LC为0.49ng/mL。不良事件的严重程度通常为轻微或中度,在接受LC的患者中有77.7%的患者发生,在接受CC的患者中有79.8%的患者发生。发生高钙血症的频率在接受CC的患者中(20.2%)较接受LC的患者(0.4%)高得多。

[0134] LC 在控制终末期肾疾病患者血清磷方面的功效与 CC 相当。LC 耐受良好,高钙血症的风险低于 CC。

[0135] 6. 该研究报道了比较常规 LC 与碳酸钙 (CC) 的早先 6 个月随机临床试验的 6 个月开放标记延期中获得的结果。

[0136] 方法

[0137] 在初始试验的随机治疗 6 个月后,接受 6 个月 CC 的患者转换为用 LC 进行 5 周的滴定 (CC/LC 组),以控制血清磷 $\leq 1.8\text{mmol/L}$ (5.6mg/dL)。这些在随机试验中最初接受 LC 的患者继续以其所确立的维持剂量接受 LC (LC/LC 组;总治疗持续时间为 49 周)。

[0138] 结果

[0139] 共 518 患者进入了延期研究:185 名在 CC/LC 组,333 名在 LC/LC 组。共 375 名患者 (72.4%) 完成了研究;CC/LC 组 113 名 (61.1%),LC/LC 组 262 名 (78.7%)。在 24 周内,两组的血清磷水平都维持在 1.8mmol/L (5.6mg/dL) 左右;LC/LC 组的终点均值为 1.76mmol/L ,CC/LC 组为 1.83mmol/L 。在延期结束时,63.3% 的 LC/LC 组患者的血清磷得到控制,相比之下 CC/LC 组为 58.3%。最常见的治疗突发不良事件是胃肠事件,但 17% 的 LC/LC 患者和 31% 的 CC/LC 患者报告认为这些不利事件与研究治疗有关。0.3% 的 LC/LC 组患者和 2.7% 的 CC/LC 组患者报告了高血钙事件。

[0140] LC 被良好耐受,并且在至少 1 年内有效。在短期试验中用 LC 观察到的高钙血症的发生率降低维持达 1 年。

[0141] 7. 在大规模的 1 年期随机试验中评估常规碳酸镧 (LC) 或碳酸钙 (CC) 的延长治疗对骨参数影响的安全性和功效。

[0142] 方法

[0143] 使正在经历血液透析或连续不卧床腹膜透析的慢性肾衰患者随机 (1:1) 接受 50 周的 LC (高至 3750mg/天 的镧;n = 49) 或 CC (高至 9000mg/天 的钙;n = 49)。安全性分析包括不良事件、生命体征和血浆镧。功效评估包括血清磷和甲状旁腺激素 (PTH)。

[0144] 结果

[0145] 在治疗意向 (intent-to-treat) 功效和安全性群体中共包括 98 名患者。LC 与 CC 的不利事件情况相似,但是 LC 的高血钙事件 (血清钙 $> 2.65\text{mmol/L}$) 的频率 (6%) 较 CC (35%) 低得多。LC 或 CC 治疗期间,生命体征方面没有临床相关的改变。LC- 和 CC- 治疗患者的基线血浆镧水平相似 (范围为 $0.31\text{--}0.11\text{ng/mL}$),在终点时 LC- 治疗患者的血浆镧水平 ($< 0.03\text{--}1.95\text{ng/mL}$) 高于 CC- 治疗患者的水平 (全部 $< 0.03\text{ng/mL}$)。在用 LC- 治疗患者的研究中血浆镧较早达到稳态,在第 8 和第 52 周间相似。LC 和 CC 提供了相似的血清磷控制。LC 和 CC 的基线均值 (\pm SD) 分别为 1.72 ± 0.39 和 $1.87\pm 0.52\text{mmol/L}$,终点值分别为 1.79 ± 0.47 和 $1.65\pm 0.54\text{mmol/L}$ 。在 1 年内,LC 组的血清 PTH 维持稳定,而 CC 组的血清 PTH 降低。

[0146] LC 似乎与 CC 一样被良好耐受,并且表现出与 CC 相当的功效,但是在 1 年的治疗期,LC 的高血钙症风险大大降低。如在其它长期研究中,延长的 LC 治疗并没有导致血浆镧蓄积。

[0147] 8. 该研究评价了常规碳酸镧 (LC) 在中国人种 (ethnic Chinese) 群中的功效和安全性。评价了提供 500mg 镧的 LC 片剂。这些高浓度片剂可降低丸剂总负载 -- 一种影响患

者顺从性的重要议题。

[0148] 方法

[0149] 该研究包括 3 部分：1- 至 3- 周的筛选和洗脱期、LC 的 4- 周开放标记滴定期，和其中患者随机（1 : 1）接受 LC 或安慰剂的 4- 周双盲维持期。以提供 250 或 500mg 镭的咀嚼片形式施用 LC。所包括的男性和女性血液透析患者，在洗脱其之前的磷酸盐结合剂后的血清磷水平 > 5.6mg/dL (1.8mmol/L)。该研究招募了 103 名患者。主要功效终点是在该双盲治疗的最后一周获得的血清磷水平。主要的次级功效终点是将血清磷控制至 ≤ 5.6mg/dL (1.8mmol/L)。其它次级功效量度包括滴定期期间的血清磷情况和血清甲状旁腺激素、钙和钙 x 磷乘积水平。通过在各次研究访问时监测不良事件和生命体征对 LC 的安全性和耐受性情况进行评估。还进行了全面的生物化学和血液学筛选，并在整个研究过程中测量镭的血浆水平。

[0150] 9. 肾病性骨营养不良 (ROD) 是高磷酸盐血症的重要并发症，与显著的患者发病率相关。基于铝的磷酸盐结合剂已经与骨毒性相关，因此其增加了 ROD 的现有难度。本研究用以证明常规碳酸镭 (LC) 没有类似的毒性并且 将其对骨的长期作用与碳酸钙 (CC) 进行比较。

[0151] 方法

[0152] 将共 98 名患者随机用 LC (n = 49) 或 CC (n = 49) 治疗 1 年。在基线和开放标签治疗 1 年后进行四环素 - 标记的骨活组织检查，并且进行全面组织形态学测定分析。还测量了骨碱性磷酸酶活性和血清甲状旁腺激素 (PTH) 以及骨化三醇水平。

[0153] 结果

[0154] 基线和治疗 1 年后的骨活组织检查可由 33 名 LC- 治疗的患者和 30 名 CC- 治疗的患者获得。任何一组都没有表现出铝样的骨毒性。1 年后，在基线时患有软骨病或骨无力的 5/7LC- 和 3/7CC- 治疗的患者和在基线时患有高周转 ROD 的 4/5LC- 和 3/6CC- 治疗的患者避免了发展成为严重的 ROD 类型。在 LC 组中仅有一名、而在 CC 组有六名患者向骨无力发展。治疗组间或者在研究结束时（相对基线）的骨碱性磷酸酶活性或血清骨化三醇水平没有显著差异。LC 组的血清 PTH 水平维持稳定，而在 CC 组中观察到血清 PTH 水平降低，数据范围的差异更大。

[0155] 在 1 年内，与 CC- 治疗的患者相比，用 LC 治疗的透析患者更多显示避免发展成为更严重类型的 ROD。骨状态的其它参数在 LC- 治疗患者间显示没有显著变化。因此，当治疗 ROD 时，LC 较常规磷酸盐结合剂具有优势。

[0156] 通过替代前面实施例中所用的一般或特定描述的反应物和 / 或本发明的操作条件，可重复在前的实施例，可同样取得成功。

[0157] 本领域技术人员可以容易地从以上描述确定本发明的基本特性，并且可以在不脱离本发明主旨和范围的情况下对本发明进行许多改变和修改以使其适用于各种应用和条件。

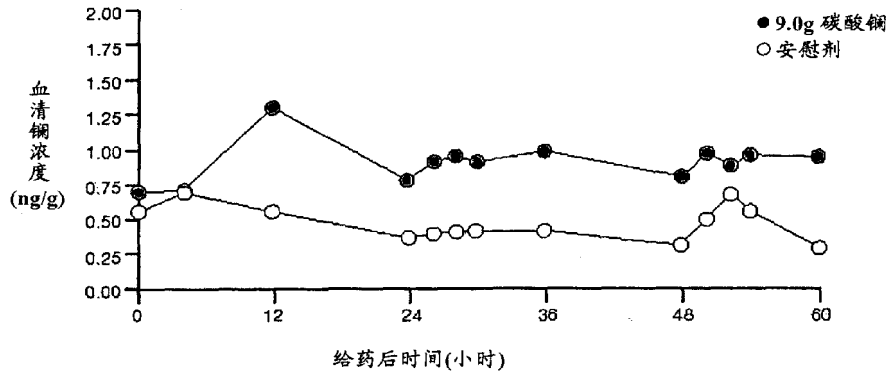


图 1

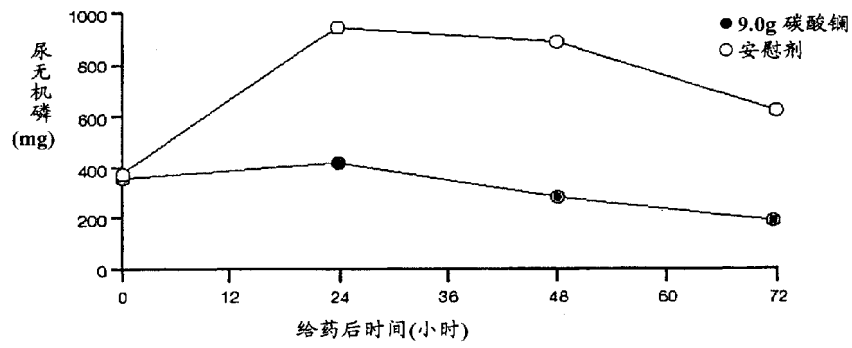


图 2