



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103037870 B

(45) 授权公告日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201180023076. 0

A61P 13/12(2006. 01)

(22) 申请日 2011. 05. 12

(56) 对比文件

(30) 优先权数据

61/333, 887 2010. 05. 12 US

CN 1688511 A, 2005. 10. 26,

CN 1688511 A, 2005. 10. 26,

WO 2006/044657 A2, 2006. 04. 27,

WO 2007/022466 A2, 2007. 02. 22,

CN 1184428 A, 1998. 06. 10,

CN 101484798 A, 2009. 07. 15,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 11. 09

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/036317 2011. 05. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/143475 EN 2011. 11. 17

(73) 专利权人 斯派克托姆制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 M·迪克西特 A·Y·戈尔

R·马哈林干姆 E·A·肖尔

M·斯图尔特 R·坦达勒 R·辛格

审查员 何华山

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 李英

(51) Int. Cl.

A61K 33/24(2006. 01)

C01F 17/00(2006. 01)

A61P 7/08(2006. 01)

权利要求书1页 说明书63页 附图23页

(54) 发明名称

碱式碳酸镧、碳酸氧镧及其制造方法和用途

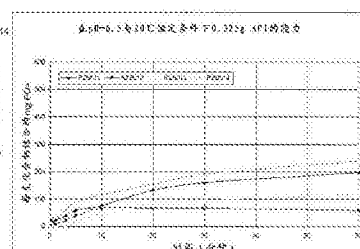
(57) 摘要

本发明涉及一种产生具有改善性质的碱式碳酸镧或碳酸氧镧的方法。所述方法涉及使用水溶性镧和水溶性非碱金属碳酸盐或碳酸氢盐。所得的材料可单独用作磷酸盐结合剂或用于治疗患有高磷酸盐血症的患者。

mg PC42化合物

时间 (分钟)	R200011	R200015	R200016	R200014
0.5	0	0	0	0
1	0	18	0	34
5	0	0	0	34
10	0	14	0	36
15	0	0	0	36
20	0	0	0	36
25	133	68	27	184
30	100	68	36	100
40	100	37	118	200

SEI
n=25
12.5 38.4 6.7 33.6



1. 一种产生碳酸镧化合物的方法,包括在溶剂中在介于 75℃至 90℃之间的反应温度以及 6.0 至 7.5 的 pH 下使氯化镧的可溶性盐与碳酸铵反应以及沉淀反应产物,其中所述反应产物是包含 0.5 重量%或更少的钠的碱式碳酸镧。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,其中在反应中氯化镧的量相对于碳酸铵的量的范围介于 1:0.8 与 1:4 之间。

3. 根据权利要求 1 所述的方法,其中产生的所述碱式碳酸镧具有 ICDD 文件 26-815 的图案。

4. 根据权利要求 1 所述的方法,进一步包括在介于 400 与 700℃之间的温度下煅烧所述反应产物至少两小时以产生碳酸二氧镧,所述碳酸二氧镧包含一种或多种式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 及 La_2CO_5 的多晶型并且包含 0.75 重量%或更少的钠。

5. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所述煅烧温度为 550℃。

6. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所得的碳酸二氧镧包含不超过 5 重量%的式 La_2CO_5 的多晶型。

7. 根据权利要求 4 所述的方法,其中所得的碳酸二氧镧包含不超过 1 重量%的式 La_2CO_5 的多晶型。

8. 一种包含有效量的如权利要求 4-7 任一项所述产生的碳酸二氧镧以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,其中所述产生的碳酸二氧镧的孔体积为至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$,且其中所述药物组合物的剂型选自由压缩剂型、吞服硬明胶胶囊剂、吞服软凝胶胶囊剂、经口可溶解硬明胶胶囊剂、经口可溶解软明胶胶囊剂、咀嚼胶囊剂、粉剂、撒剂、经口可崩解膜剂、口胶剂、糖浆剂、混悬剂、乳剂或分散剂组成的组。

9. 根据权利要求 8 所述的药物组合物,其中所述压缩剂型选自由吞服片剂、吞服囊片、经口可溶解片剂、经口可溶解囊片、咀嚼片、咀嚼囊片组成的组。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述的药物组合物,其中一种或多种碳酸二氧镧化合物的有效量的范围介于 125mg 至 20,000mg 之间并且其中所述碳酸二氧镧化合物包括式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 的碳酸二氧镧。

11. 根据权利要求 8 或 9 所述的药物组合物,其中一种或多种碳酸二氧镧化合物的有效量选自由 100mg、125mg、150mg、250mg、500mg、750mg 或 1000mg 组成的组。

12. 根据权利要求 8 至 11 任一项所述的药物组合物在制备用于治疗特征在于血液中磷酸盐水平异常升高的病状的药物中的用途。

13. 根据权利要求 12 所述的用途,其中所述病状选自由高磷酸盐血症、慢性肾病、普通肾功能衰竭、晚期肾病以及慢性肾功能不全组成的组。

14. 根据权利要求 8 或 9 所述的药物组合物,其中所述碳酸二氧镧具有 $20\text{m}^2/\text{g}$ 至 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的 BET 表面积。

15. 根据权利要求 8 或 9 所述的药物组合物,其中所述碳酸二氧镧具有至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积。

16. 前述权利要求任一项所述的碳酸二氧镧以及任选的碱式碳酸镧在制备用于结合磷酸盐的试剂中的用途,包括使磷酸盐源与前述权利要求任一项所述的碳酸二氧镧以及任选的碱式碳酸镧反应。

碱式碳酸镧、碳酸氧镧及其制造方法和用途

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本专利申请要求于 2010 年 5 月 12 日提交的美国临时专利申请第 61/333,887 号的提交日期的权益,其公开内容据此全文以引用方式并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] 用于治疗高磷酸盐血症的药学产品在本领域是已知的。这些药学产品包括在以下专利中公开的那些:美国专利第 7,588,782 号,其描述某些含镧系元素的化合物,包括碳酸二氧镧(在本文中也称为 LDOC);以及美国专利第 5,968,976、7,381,428 和 7,465,465 号,其描述各种碳酸镧水合物,包括式 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 的那些(在本文中也称为三碳酸镧)。这些化合物通过结合受试者消耗的磷酸盐而发挥作用。一种这样的化合物以商标 FOSRENOL 出售。用于治疗高磷酸盐血症的其他产品包括 RENAGEL,其为聚合物磷酸盐结合剂,也称为盐酸司维拉姆。

[0005] 具体地,美国专利第 7,588,782 号尤其描述了碳酸二氧镧的生产,通过使氯化镧与碳酸钠反应以产生其中称为碳酸氧镧($\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)的物质。然后在炉中在高温下将其加热以产生碳酸二氧镧。大体参见 782 号专利的实施例 5。随后得知在 782 号专利中表征为碳酸氧镧的一种化合物实际上为进一步缔合或未缔合水的碱式碳酸镧(LaCO_3OH 或 LCH)。这正是被加热以产生碳酸氧镧的化合物。据称最终产生的 LDOC 材料本质上为晶体,其由尺寸为约 100 纳米的近似圆形粒子组成并注意到其为无水的。782 号专利的图 20 显示根据实施例 5 制得的 LDOC 与三碳酸镧各种水合物相比具有改善的磷酸盐结合动力学。具体地讲,在 10 分钟时,碳酸二氧镧结合了介于约 70% 与 80% 之间某一值的可用磷酸盐,其中四水三碳酸镧仅结合了约 40%。该测试在 pH3 下进行。

[0006] 然而,据发现如 782 号专利中所述的碳酸二氧镧的磷酸盐结合动力学并非在所有 pH 下都一致。随着 pH 倾向于升高(如将在哺乳动物的消化道中发生的情况),结合动力学减慢。782 号专利描述具有重要药理学价值以及较高实用性的材料。但同大多数事物一样,仍存在进一步开发的空间。

[0007] 发明概述

[0008] 在一个方面,本发明涉及产生镧化合物的方法,包括:使镧的可溶性盐(通常为卤化镧)与非碱金属碳酸盐在溶剂中反应以产生碱式碳酸镧(LCH),然后进行沉淀。

[0009] 在一个实施方案中,在反应中卤化镧与碳酸盐的相对比例为约 1:1。在另一个实施方案中,卤化镧与碳酸盐的相对比例为约 1:2 或更多。在另一个实施方案中,该比率为约 1:3 或更多。在再一个实施方案中,在反应中卤化镧的量相对于碳酸盐的量的范围介于约 1:0.8 与约 1:4 之间。一般来讲,本发明的 LCH 材料具有更高的表面积(为 782 号专利中 LCH 表面积的 2 至 3 倍)、更高的体密度和振实密度、不同的形态(与针状物和板状物相比为球形初级粒子)以及不同的多晶型结构(通过粉末 x 射线衍射(PXRD 或 PXD))。本发明材料的图案具有匹配 ICDD 文件 26-815 的图案,而 782 号专利中相应材料的图案具有匹配 ICDD 文件 49-981 的图案。现有技术因在化合物合成中使用含钠前体而含有一些残留的钠(至多 1%),而因本发明的方法不使用含有钠或其他碱的反应物,故本发明的材料几乎不含(偶然

地痕量) 或不含钠。

[0010] 在一个实施方案中, 反应温度范围介于约 65°C 与约 110°C 之间并且反应 pH 为至少约 4.5。

[0011] 所用非碱金属碳酸盐可包括(但不限于) 任何不含 1A 族金属的水溶性碳酸盐或碳酸氢盐, 诸如碳酸氢铵和碳酸铵。

[0012] 在又一个实施方案中, 反应温度范围介于约 75°C 与约 90°C 之间并且 pH 为 6.0 或更高。

[0013] 在前述任一者的一个方面, LCH 沉淀均以介于约 20g/L 与约 55g/L 之间的沉淀浓度范围存在于溶剂中。

[0014] 在一个具体实施方案中, 本发明涉及产生碳酸镧化合物的方法, 包括在溶剂中在介于约 65°C 至约 110°C 之间的反应温度以及至少约 4.5pH 下使卤化镧的可溶性盐与非碱金属碳酸盐反应以及沉淀反应产物, 其中反应产物是包含约 0.5 重量% 或更少的碱化合物的碱式碳酸镧。

[0015] 在进一步的实施方案中, 本发明涉及产生碳酸镧化合物的方法, 包括在溶剂中在介于约 75°C 至约 90°C 之间的反应温度以及约 6.0 至 7.5pH 下使氯化镧的可溶性盐与碳酸铵反应以及沉淀反应产物, 其中反应产物是包含约 0.5 重量% 或更少的钠的碱式碳酸镧。在各种实施方案中, 在反应中氯化镧的量相对于碳酸铵的量的范围介于约 1:0.8 与约 1:4 之间。在另一个实施方案中, 所产生的碱式碳酸镧具有匹配 ICDD 文件 26-815 的图案。

[0016] 这些方法的任一者均可进一步包括煅烧 LCH 的步骤, 以使得粉末温度达到介于约 400°C 与约 700°C 之间并持续至少两小时以产生碳酸氧镧。在另一个实施方案中, 煅烧粉末温度范围介于约 440°C 至约 640°C 之间, 在再一个实施方案中, 煅烧粉末温度范围介于约 500°C 与约 600°C 之间。常用温度为约 550°C。所得的碳酸氧镧可为碳酸二氧镧, 并且具体地讲为 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$, 其可为结晶的或非晶态的并且可经或未经溶剂化。

[0017] 在一些实施方案中, 所得的碳酸二氧镧包含不超过约 10 重量% 的碳酸二氧镧的另一多晶型形式(在本文中称为 La_2CO_5)。在再一个实施方案中, 所得的碳酸二氧镧包含不超过约 5 重量% 的 La_2CO_5 并且具体地讲, 不超过约 1 重量% 的 La_2CO_5 。

[0018] 在前述方法任一者的一些实施方案中, LCH 包含小于约 0.5 重量% (以碱金属计) 的碱化合物并且具体地讲为钠。在另一个实施方案中, 所存在的任何碱化合物的总量为 0.3 重量% 或更少(基于碱金属 - 以单独基于金属计算的重量% 计的碱化合物的重量, 如通过电感耦合等离子体 (ICP) 所测定), 并且在再一个实施方案中为 0.1% 或更少。

[0019] 在前述方法任一者的其他实施方案中, 所得的碳酸氧镧包含小于约 0.75 重量% (基于碱金属) 的碱化合物并且具体地讲为钠, 并且在其他实施方案中为 0.4 重量% 或更少。在再一个实施方案中, 本发明的碳酸氧镧包含 0.2 重量% 或更少。

[0020] 因此, 在一个具体实施方案中, 本发明还涉及上文所提供用于产生碳酸镧化合物的方法, 其进一步包括在介于约 400°C 与约 700°C 之间的温度下煅烧反应产物至少两小时以产生碳酸二氧镧, 该碳酸二氧镧包含一种或多种式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 和 La_2CO_5 的多晶型并且包含约 0.75 重量% 或更少的钠。在一个实施方案中, 煅烧温度为约 550°C。在另外的实施方案中, 所得的碳酸二氧镧包含不超过约 5 重量% 的式 La_2CO_5 的多晶型。在另一个实施方案中, 所得的碳酸二氧镧包含不超过约 1 重量% 的式 La_2CO_5 的多晶型。

[0021] 也设想通过如上文所述的这些方法中的任一者产生的产物。因此,在一个特定方面,本发明涉及碳酸镧化合物,其选自自由包含约 0.5 重量 % 或更少的钠的碱式碳酸镧、以及包含一种或多种式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 和 La_2CO_5 的多晶型并且包含约 0.75 重量 % 或更少的钠的碳酸二氧镧。在一个具体实施方案中,碱式碳酸镧具有匹配 ICDD 文件 26-815 的图案。在另一个实施方案中,碳酸二氧镧包含不超过约 5 重量 % 的式 La_2CO_5 的多晶型。在另一个实施方案中,碳酸二氧镧包含不超过约 1 重量 % 的式 La_2CO_5 的多晶型。在一个具体实施方案中,碳酸二氧镧具有至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积或包含约 0.75 重量 % 或以下的钠。在又一个实施方案中,碳酸二氧镧具有至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积或包含约 0.75 重量 % 或以下的钠。

[0022] 另一个实施方案是水性混悬剂,其包含:存于水溶剂中的碱式碳酸镧以及卤化铵。

[0023] 本发明的方面也包括具有下列至少一者的碱式碳酸镧 (LCH):介于约 4 微米与约 80 微米之间的平均聚集体尺寸(以基于激光的技术所测量的聚集体体积计的 D_{50});相对高的孔隙度(大于通过使用相同工艺利用碳酸钠反应物所实现的孔隙度);至少约 $1\text{m}^2/\text{g}$ 并且通常介于约 $1\text{m}^2/\text{g}$ 与约 $100\text{m}^2/\text{g}$ 之间的 BET 表面积;约 0.1 至约 1.1 并且在另一个实施方案中介于约 $0.5\text{g}/\text{cc}$ 与约 $0.8\text{g}/\text{cc}$ 之间的体密度;约 0.5 重量 % (基于碱金属)或更少的碱金属含量。

[0024] 在另一个实施方案中,本发明包括具有下列至少一者的碳酸氧镧:介于约 4 微米与约 80 微米之间的平均聚集体尺寸(以基于激光的技术所测量的聚集体体积计的 D_{50});相对较高的孔隙度;至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$ 或至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积(大于通过使用相同工艺利用碳酸钠反应物所实现的孔体积);至少约 $20\text{m}^2/\text{g}$ 并且通常介于约 $30\text{m}^2/\text{g}$ 与约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 之间的 BET 表面积;约 0.1 至约 1.1 并且在另一个实施方案中介于约 $0.5\text{g}/\text{cc}$ 与约 $0.8\text{g}/\text{cc}$ 之间的体密度;约 0.75 重量 % (基于碱金属)或更少的碱化合物含量。本发明的 LCH 以及碳酸氧镧通常具有 $5.15\text{g}/\text{cc} \pm 0.1\text{g}/\text{cc}$ 的比重。

[0025] 在一些实施方案中,碳酸氧镧是碳酸二氧镧的特定多晶型,其在本文中表示为式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,该多晶型相对于其他多晶型为大体上纯的、实质上纯的或纯的。

[0026] 也设想包含有效量的碱式碳酸镧和 / 或碳酸二氧镧以及至少一种 药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0027] 也设想包含有效量的活性药物成分以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,该活性药物成分是具有至少一种上文所提及物理性质的碱式碳酸镧或碳酸氧镧。因此,在一个方面,本发明涉及包含有效量的一种或多种碳酸镧化合物以及至少一种药学上可接受的赋形剂的药物组合物,该碳酸镧化合物选自自由包含约 0.5 重量 % 或更少的钠的碱式碳酸镧以及包含约 0.75 重量 % 或更少的钠的碳酸二氧镧组成的组,其中所述药物组合物的剂型选自自由吞服片剂、吞服囊片、压缩剂型、吞服硬明胶胶囊剂、吞服软凝胶胶囊剂、经口可溶解片剂、经口可溶解囊片、经口可溶解硬明胶胶囊剂、经口可溶解软明胶胶囊剂、咀嚼片、咀嚼囊片、咀嚼胶囊剂、粉剂、撒剂、经口可崩解膜剂、胶姆剂、糖浆剂、混悬剂、乳剂或分散剂组成的组。在一个具体实施方案中,药物组合物包含具有至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积或包含约 0.75 重量 % 或更少的钠的碳酸二氧镧。在又一个实施方案中,药物组合物包含具有至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 的孔体积或包含约 0.75 重量 % 或更少的钠的碳酸二氧镧。

[0028] 如本文所设想,在一个具体实施方案中,一种或多种碳酸镧化合物(活性药物成

分)的有效量的范围介于约 125mg/剂至约 20,000mg/剂之间。在另一具体实施方案中,本发明涉及如上文所提供的药物组合物,其中在剂型中一种或多种碳酸镧化合物的有效量的范围介于约 125mg 至约 20,000mg 之间并且每一剂型至多约 95 重量%。在又一具体实施方案中,本发明涉及如上文所提供的药物组合物,其中一种或多种碳酸镧化合物的有效量的范围介于约 125mg 至约 20,000mg 之间并且每一剂型至多约 95 重量%并且其中所述碳酸镧化合物包括式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 的碳酸二氧镧。在再一个实施方案中,本发明涉及药物组合物,其中一种或多种碳酸镧化合物的有效量的范围介于约 125mg 至约 20,000mg 之间并且其中所述碳酸镧化合物包括式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 的碳酸二氧镧。在进一步的实施方案中,本发明涉及上文所提供的药物组合物,其中一种或多种碳酸镧化合物的有效量选自约 100mg、125mg、150mg、250mg、500mg、750mg 或 1000mg 组成的组。

[0029] 在其他实施方案中,任一本文所述的药物组合物进一步包含含量为活性药物成分的量的至多 150% 的辅助磷酸盐结合剂。因此,所得的组合物可包含作为活性物质的约 33%API (本发明的 LCH 和 / 或碳酸氧镧) 以及约 67% 的一些其他结合磷酸盐的活性物质。

[0030] 本文设想本发明的 LCH 和碳酸氧镧以及包含这些化合物的药物组合物可用于在体内结合磷酸盐,例如,用于治疗特征在于血液中磷酸盐水平异常升高的病状,例如选自自由高磷酸盐血症、慢性肾病、普通肾功能衰竭、晚期肾病以及慢性肾功能不全组成的组。

[0031] 因此,在另一方面,本发明涉及治疗特征在于血液中磷酸盐水平异常升高的病状的方法,包括向有需要的受试者施用有效量的本文所述的药物组合物。在各种实施方案中,待治疗的病状选自自由高磷酸盐血症、慢性肾病、普通肾功能衰竭、晚期肾病以及慢性肾功能不全组成的组。

[0032] 在另外的实施方案中,向受试者施用的药物组合物的有效量的范围介于约 200mg/天至约 12,000mg/天之间或介于约 500mg/天至约 8000mg/天之间。向受试者施用的药物组合物的有效量的范围也可介于约 300mg/天至约 4000mg/天之间。

[0033] 在一个特定的另外实施方案中,本发明涉及治疗需要该治疗的受试者的高磷酸盐血症的方法,包括向受试者施用有效量的 LCH 或碳酸氧镧,该 LCH 或碳酸氧镧通过本发明的方法产生或具有约 0.5% 或更少(基于碱金属)的总钠含量或在 pH6.5 下相对于得自另一 LCH 或碳酸氧镧者具有增强的磷酸盐结合动力学或更大的孔隙度。

[0034] 在另外的实施方案中,本发明涉及治疗需要该治疗的受试者的与血液中磷酸盐水平异常升高相关的病状(例如,高磷酸盐血症)的方法,包括向受试者施用有效量的活性药物成分,该活性药物成分是具有至少一种上文所述物理性质的碱式碳酸镧和 / 或碳酸二氧镧。因此,如本文所设想,本发明包括治疗方法,其包括施用有效量的包含碳酸二氧镧的药物组合物,该碳酸二氧镧根据本发明的方法制备并且展示具有比根据 US7,588,782 中所提供的方法利用碳酸钠反应物制备的碳酸二氧镧(即,包含大于 0.75 重量%的钠的 LDOC)相对更大的 BET 表面积、孔体积和 / 或磷酸盐结合动力学。为此,在另外的实施方案中,本发明涉及药物组合物,其中碳酸二氧镧具有比包含大于 0.75 重量%钠的碳酸二氧镧相对更大的表面积。在一个具体实施方案中,BET 表面积大于 $20\text{m}^2/\text{g}$ 。在另一个实施方案中,BET 表面积大于 $30\text{m}^2/\text{g}$ 。本发明也涉及药物组合物,其中碳酸二氧镧具有比包含大于 0.75 重量%钠的碳酸二氧镧相对更大的孔体积。在一个具体实施方案中,孔体积为至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$ 。在另一个实施方案中,孔体积为至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 。

[0035] 在这些制剂以及方法的各种实施方案中,其他成分(诸如第二 API 或一种或多种赋形剂)可包含碱金属(包括钠)以使得在剂型中碱金属的总含量可大于 0.75 重量%。但是在 LCH 煅烧后添加以形成本发明碳酸氧镧的碱金属不计入如本文所述碱金属含量的测定中。

[0036] 这些方法可进一步包括同时(在相同时间)、依次(接连地间隔不到约半小时)或伴随(间隔半小时以上)施用为活性药物成分(LCH 和 / 或 LDOC)的量至多 150% 量的辅助磷酸盐结合剂。

[0037] 在这些方法的一些实施方案中,向受试者施用的活性药物成分的有效量的范围介于约 200mg/ 天与约 12000mg/ 天之间。

[0038] 本发明的方法以及药物组合物可进一步包括向受试者施用在肠中可生物利用但在胃中不可生物利用的辅助磷酸盐结合剂。也设想结合磷酸盐的方法,该方法包括使磷酸盐源与通过本文所述的本发明方法中的一者产生的碱式碳酸镧和 / 或碳酸氧镧反应,和 / 或也设想本文所描述的物理性质中的一者。因此,在另一方面,本发明涉及结合磷酸盐的方法,包括使磷酸盐源与如本文所提供的碳酸二氧镧以及任选地碱式碳酸镧反应。

[0039] 附图简述

[0040] 图 1 示出 LCH 的两个多晶型的形态以及粉末 X 射线衍射图:左侧为高表面积 ICDD 卡片文件第 26-815 号并且右侧为低表面积 ICDD 卡片文件第 49-981 号。

[0041] 图 2 示出根据本发明所产生的 LDOC 的 BET 表面积与 LCH 的 BET 表面积的相互依赖性。

[0042] 图 3 示出根据本发明所产生的 LDOC 的体密度与 LCH 的体密度的相互依赖性。

[0043] 图 4 示出在给定温度下 LCH 反应 pH 与 LDOC 聚集体(粒子)尺寸之间的关系。

[0044] 图 5 示出根据本发明所产生的 LCH 和 LDOC(分别为 RZB013 和 RZB014)与根据 782 号专利在煅烧之前以及之后所产生的材料(分别为 RZB011 和 RZB012)的扫描电子显微镜图像的比较。注意 RZB-012 与 RZB-014 之间的差异,其形态显著不同。

[0045] 图 6 是根据 782 号专利所产生的 RZB-011 的 PXRD 图案。

[0046] 图 7 是根据 782 号专利所产生的 RZB-012 的 PXRD 图案。

[0047] 图 8 是根据本发明所产生的 RZB-013 的 PXRD 图案。

[0048] 图 9 是根据本发明所产生的 RZB-014 的 PXRD 图案。

[0049] 图 10 提供在 10 分钟、20 分钟、30 分钟、40 分钟、50 分钟以及 60 分钟时,在 pH 恒定为 6.5 以及 20°C 下,如本文所提供测量的根据 782 号专利的 LCH 和碳酸氧镧(RZB-011、RZB-012)以及根据本发明所产生的 LCH/La₂O₂CO₃ (RZB-013 和 RZB-014)的结合动力学的图示。

[0050] 图 11-20 示出根据 US7,588,782 的方法所产生的 LCH(图 11-13)和 LDOC(图 14-15)以及根据本发明方法所产生的 LDOC(图 16-20)的扫描电子显微镜图像(放大倍数 200,000)。

[0051] 发明详述

[0052] 尽管本说明书结尾时有权利要求书具体指出并且明确主张本发明,但据信根据以下说明可更好地理解本发明。除非另外指明,否则本文所用的所有百分比和比率均以全部组合物的重量计并且所有测量均在 25°C 和常压下进行。除非另有说明,否则所有温度均以

摄氏度计。本发明可包含(开放式)本发明的组分以及本文所描述的其他成分或元素或基本上由其组成。如本文所用,“包含”意指所列举元素、或其结构或功能等同物,以及未列举的任一(些)其他元素。除非上下文另外表明,否则术语“具有”以及“包括”也欲理解为开放式。本文所用“基本上由...组成”意指本发明可包括除权利要求书中所列举的那些以外的成分,但仅在其他成分不实质上改变受权利要求书保护的本发明的基本和新颖性的情况下。优选地,此类添加剂将完全不存在或仅以痕量存在。然而,可能包含至多约 10 重量 % 可实质上改变本发明的基本和新颖性的材料,只要维持化合物的效用(与效用程度相对)即可。本文所列举的所有范围均包括端点,包括列举“介于”两个值之间的范围的那些。除非本文另外定义,否则诸如“约”、“通常”、“实质上”等术语欲理解为修改术语或值以使得其并非绝对,但不阅读现有技术。此类术语将通过环境来界定并且本领域的技术人员应理解修改为那些术语的术语。对于用于测量数值的给定技术而言,这至少包括预期实验误差、技术误差以及仪器误差的程度。本文所提及的任何专利、专利申请或其他出版物的整个教导内容以引用方式并入本文,如同在本文中所充分陈述一样。

[0053] 注意,尽管本说明书和权利要求书可提及最终产品(例如,含有(例如)具有某一粒度或分布的粒子或某一类型(例如特定形式)填充剂的本发明的片剂或其他剂型),但可能难以区分满足列举的最终剂型。然而,若在最终产生(例如,在片剂的情形下,共混以及片剂制剂)之前所用材料满足(例如)该列举,则可满足该列举。实际上,对于最终产品不能根据剂型直接确定的任一性质或特性,若该性质属于在即将进行最终产生步骤之前所列举的组分中,则足以满足该列举。

[0054] 当该文件参考图案、光谱或其他图解数据提及材料时(诸如在该情况下, LCH 和 LDOC),可通过描述为其“实质上”如图中所显示或绘出或通过一个或多个数据点来提及。就这样的背景下所用的“实质上”而言,应当了解,图案、光谱以及其他图解数据在其位置、相对强度或其他值方面因本领域技术人员已知的多种因素可发生偏移。例如,在结晶学以及粉末 X 射线衍射领域,图案的峰位置或者一个或多个峰的相对强度的偏移可因但不限于下列情况而发生:所用的设备、样品制备方案、优选堆叠和取向、辐射源、操作者误差、方法以及数据采集长度等等。然而,本领域普通技术人员应能比较本文的图与未知者所产生的图案并确认其作为本文所公开并要求权利保护的一种形式的身份。这也适用于本文所报告的其他技术。

[0055] 另外,当参照图时,允许并且本文件包括并设想选择图中所示任何数量的数据点,此类数据点出于鉴定目的将该结晶形式、盐、溶剂化物和 / 或光学异构体独特地界定在所列举的任一相关误差幅度。

[0056] 除非另有说明或与本公开内容不一致,否则本案中所提及的分子(诸如 LCH 和 LDOC)一般是指其任何盐、结晶或非结晶形式、光学异构体和 / 或溶剂化物形式。

[0057] 当分子或其他材料在本文中确定为“纯的”时,除非另有说明,否则其通常意指该材料为约 99% 纯或更纯。一般而言,这是指对于不期望的残余溶剂、反应副产物、杂质以及未反应的起始材料的纯度。在多晶型的情形下,“纯的”视需要也意指一种聚合物相对其他为 99%。“实质上”纯的与“纯的”含义相同,只是下限为约 95% 纯或更高,并且同样,“基本上”纯的与“纯的”含义相同,只是下限为约 90% 纯。

[0058] 在一个方面,本发明提供产生钪化合物并且具体地讲缔合或未缔合水(结晶的结

合水)的碱式碳酸镧的方法。已发现碱式碳酸镧及其性质会影响相纯度、多晶型状态、形态以及由其所制得的碳酸氧镧的性能。在此方法中,使存于水性溶剂中的卤化镧(溴化物、碘化物、氟化物、氯化物等)与通常也存于水中的化学计量过量的非碱金属碳酸盐反应。在一个具体实施方案中,与化学计量量的非碱金属碳酸盐的反应进行至少三次。化学计量过量有助于在反应期间维持期望 pH 并且也可确保所有镧反应物均已转化为碱式碳酸镧。可使用的其他溶剂包括低分子量醇以及其他水性溶剂。

[0059] 不欲受专利申请中任意特定理论限制,所得的反应可通过以下反应式加以阐释:

[0060] $2\text{LaCl}_3(\text{aq}) + 3(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{LaCO}_3\text{OH}(\text{s}) + 6\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq}) + \text{CO}_2(\text{g})$ 其中 (aq)=水性, (s)=固体并且 (g)=气体。也可使用其他非碱金属碳酸盐代替碳酸铵。使用碳酸氢铵(NH_4HCO_3)可具有类似的结果。可能需要相应地调节反应物的量。在反应期间使用碳酸氢盐维持高 pH 也较为困难。可使用碳酸盐以及碳酸氢盐的其他源,只要其可溶即可。

[0061] 具体地讲,已发现含有钠的碳酸盐以及碳酸氢盐材料不太有利。不欲受操作中任何特定理论限制,即使当将钠从所得的碱式碳酸镧中洗涤出来时,仍据信会影响所得的碳酸氧镧的性质。尽管本发明的方法与 782 号专利的方法均可产生相对高的表面积以及较小的粒度,但据信根据本发明的碱式碳酸镧和碳酸氧镧的总有效表面积相对更大。

[0062] “相对更大”意指若 782 号专利的方法以及本发明的方法在大致相同的条件下实施,但使用(例如)碳酸铵或碳酸氢铵代替碳酸钠,则本发明 LCH 或碳酸氧镧的表面积(如通过 BET 或以其他方式测量)将甚至高于由 782 号专利的实践得到的表面积。本发明的碳酸铵方法将得到在 1 至 $100\text{m}^2/\text{g}$ 范围内的 LCH 的 BET 表面积(SA)。预计根据本发明的 LDOC 的 SA 在约 20 至约 $40\text{m}^2/\text{g}$ 的范围内,而 782 号专利方法的 LDOC 将通常明显更低。为此,如本文所用的“相对更大的 BET 表面积”是指当使用类似成分并在类似条件下但使用 US7,588,782 中所述的方法进行制备时,本发明的 LDOC 化合物当与所述专利中相应化合物相比时具有更大的 BET 表面积。如上文所述,这两种方法均能产生极细的粒子/高表面积。同样不欲受操作中任何特定理论的限制,可能的是,较大孔隙度的由本发明得到的材料可有效增加总面积(或更多反应表面),从而尤其实现改善的结合动力学。这以个别或初级粒子(而非聚集体)的孔隙度为依据。因此,据信本发明的初级粒子提供比根据 782 号专利制备的粒子所测得的相对更大的孔隙度。如本文所用,“相对更大的孔隙度”是指在所有其他因素相等时观察到根据本发明方法制备的材料的总孔隙度大于根据 US7,588,782 制备的比较产物的总孔隙度。此外,如本文所用的“孔隙度”意指使用静压表面积分析仪以氮作为吸附物并通过 Barrett、Joyner 和 Halenda (BJH) 方法 (Barrett E. P., Loyner 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) 计算孔尺寸而测定的累积吸附孔体积。

[0063] 同样,如本文所用,“相对更大的孔体积”是指在所有其他因素相等时观察到根据本发明方法制备的材料的总孔体积大于根据 US7,588,782 制备的比较产物的总孔体积。如本文所用的“孔体积”是指累积吸附孔体积。在一个实施方案中,本发明的 LDOC 的累积吸附孔体积为至少 $0.015\text{cm}^3/\text{g}$ 。在另一个实施方案中,其为至少 $0.020\text{cm}^3/\text{g}$ 。

[0064] 然而,无论最终如何解释,已观察到根据本发明产生的材料的性质不同于根据 782 号专利所产生的那些。

[0065] 例如,除在诸如相对孔体积方面不同之外,本发明的 LCH 和 LDOC 化合物与根据 US7,588,782 制备的其相应化合物相比通常展示改善的磷酸盐结合动力学。如上文所提供,“改善的磷酸盐结合动力学”意味着若 782 号专利的 LDOC 化合物的磷酸盐结合动力学与本发明的那些在大致类似条件下实施(例如,使用 ICP 或离子色谱分析进行测量),则当在 30 分钟或更短时间以及在 pH 为 4.5 或更高下测量时,本发明的碳酸氧镧的磷酸盐结合能力将甚至高于 782 号专利化合物的磷酸盐结合能力特性。

[0066] 存在诸多影响碱式碳酸镧产生的参数,包括反应温度、反应 pH、沉淀浓度、混合、进给速率、起始材料纯度等等。并且这些反应参数的变化形式可对可加工性和 / 或对由 LCH 最终产生的碳酸氧镧的性质和特性具有显著影响。

[0067] 在一个方法中,碱式碳酸镧 (LCH) 通过使氯化镧与碳酸铵以连续滴给 (drip-fed) 反应方式进行反应而产生。氯化镧的量以固定速率提供而碳酸铵的量可变地进给。将这些溶液进给至大量温度受控且混合受控的水中。在反应期间可保持 pH 接近恒定并通过调节所提供的氯化镧与反应器水体积的重量比来控制所得沉淀的浓度。在形成沉淀后,对其进行洗涤并过滤以去除反应盐,在此特定情形下反应盐应为氯化铵。这可使用任何传统方法实现,包括使用标准实验室布氏(真空)过滤装置。可将 LCH 过滤并重新悬浮于水中并重新过滤多达所需次数,直至达到期望的混悬剂电导率(指示盐含量)为止。然后将 LCH 过滤最后一次以增加用于干燥的固含量。可使用以下方式进行干燥:将 LCH 滤饼(通常为 40 重量%至 60 重量%固体)装在 Pyrex (耐热玻璃)托盘中并在自然对流干燥烘箱(例如,不锈钢内衬对流干燥烘箱)中在 110℃ 下加热 16 小时或更长时间。可使用其他传统干燥技术。其后,可对材料实施干磨并通过(例如)0.6 毫米筛网过筛。

[0068] 此反应的 pH 可变化,但应大于约 pH4.5。然而,具体地讲,视所用温度以及所得沉淀的浓度而定,pH 低于 5 或甚至低于 6 可能减小总表面积。所得的材料也可能在体密度方面受到不利影响。迄今为止,所完成的测试中的趋势似乎表明在 pH 为 6.0 或更高下(pH 至多为约 8.0),平均 BET 表面积 (BET-SA) 通常较高。据信表面积以及体密度随着 pH 升高而有所改善。

[0069] 表 1. 在 85℃ 反应温度以及 36g/L 至 45g/L 浓度约束下 pH 的影响。

[0070]

pH	平均 LDOC BET-SA (m ² /g)	平均体密度 (g/cc)	BET-SA 低于 20m ² /g 的样品数	样品数
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

[0071] * 该组中一个批次遇到仪器故障并且 pH 暂时下降至约 4.5, 从而可能造成了低 BET-SA。另一批次遇到 BET-SA 的异常下降, 从 LCH 的 $41\text{m}^2/\text{g}$ 降至 LDOC 的 $16\text{m}^2/\text{g}$ 。

[0072] 表 1 中所确定的这些样品在 85°C 的反应温度以及 36g/L 至 45g/L 的 LCH 浓度下合成。

[0073] 表 1 中的数据表明 5.5 的低 pH 沉淀出低 SA LCH, 其进而产生所观察到的低 LDOC BET-SA (BET 表面积)。也观察到在此 pH 下体密度较低, 已观察到其与 BET-SA 适度地相关并且因此不足为奇。在 pH 为 6.0 或更高下平均 BET-SA 较高。在 pH 为 7.0 下 BET-SA 似乎仍略佳。

[0074] 如图 4 中所示, 产生 LCH 的 pH 也可在由其产生的 LDOC 的聚集体尺寸的决定中发挥作用。随着 pH 增加, 聚集体尺寸也增加。但 BET-SA 的初始数据不匹配此趋势。因此, pH 可影响聚集体的相对聚集强度而不会影响实际尺寸和表面积。

[0075] 反应温度也发挥着作用。已发现在 75°C 或更低、或 90°C 或更高的温度下, 所得的 LCH 的总表面积实际上可能未达到最佳。尽管可视其他条件而定在低于 75°C 并且高于 90°C 的温度下获得具有所需表面积的适宜产物, 但在介于这两个温度之间实施的工艺可达到最佳。因此, 在一个实施方案中, 反应温度可介于约 65°C 与 110°C 之间, 在另一个实施方案中, 反应温度范围将介于约 70°C 与 100°C 之间, 并且在再一个实施方案中介于 75°C 与 90°C 之间。在一个具体实施方案中, 反应温度范围将介于约 80°C 至约 85°C 之间。下表 2 示出温度对 BET-SA 的影响以及对可加工性的一些影响。

[0076] 表 2. 温度对 BET-SA 以及可加工性的影响

[0077]

温度($^\circ\text{C}$)	平均 BET-SA (m^2/g)	“凝胶化”批次 的百分比	平均滤饼水分 (%)	样品数
75	16.9	71%	76	7
80	23.2	100%*	64	3
85	20.2	20%	56	20
90	8.0	0%	43	3

[0078] * 该组中所有样品也是在高 LCH 浓度下产生, 从而混淆单独温度对凝胶化的影响, 即凝胶化更可能是因高浓度而非 80°C 工艺温度所致。

[0079] 该数据表明在 75°C 和 90°C 这两个温度下, BET-SA 均减小。在 80°C 和 85°C 下 BET-SA 平均值最大。此外, 在 75°C 下, 大多数批次在反应期间凝胶化, 从而指示与可加工性一致的问题。另外, 在此温度下, 滤饼保持极高的含水量, 从而使得很难通过洗涤除去反应盐。应注意, 尽管在 80°C 的反应温度下 100% 的材料均发生凝胶化, 但也在 55g/L 至 60g/L 的浓度下加工该组中的全部三个样品, 不久后即可发现也存在凝胶化和过滤问题。在浓度

较低时,较高的温度可能更有用。

[0080] 沉淀的浓度也会尤其在可加工性方面发挥作用。若浓度太高,则粘度变得太大并且材料看似“凝胶化”,如上文所简述。这使得难以进一步加工。过滤变得复杂,干燥时间可能增加并且可能影响所得材料的总体性能。当然,视所用其他条件(诸如 pH 和温度)而定,沉淀浓度的范围可能更宽。然而,沉淀浓度的范围通常应介于约 20 克/升至约 90 克/升之间,并且在另一个实施方案中约 30 克/升至约 60 克/升。在再一个实施方案中,沉淀浓度应介于约 35 克/升与约 55 克/升之间。表 3 汇总在反应和过滤以及洗涤期间 LCH 浓度对加工 LCH 的能力的影响。

[0081] 表 3. LCH 浓度对材料可加工性的影响。

[0082]

LCH 浓度(g/L)	“凝胶化”批次的百分比	滤饼水分高于 70% 的样品百分比	样品数
36-45	12%	20%	25
>55	88%	67%	8

[0083] 这表明在反应期间浓度升高会降低加工 LCH 的能力。在这些条件下,使用大于 55g/L 浓度的运行材料 100%凝胶化,并且许多导致了高滤饼水分(约 70%)。在这些条件下,似乎应保持浓度低于 55g/L 以允许在这些条件下控制加工。

[0084] 视所用工艺变量而定,可产生 LCH 的各种多晶型相。在一个所需的实施方案中,该工艺经实践以使得所得的材料具有高度球形形态以及类似于已知 ICDD 卡片 26-815(International Centre for Diffraction Data, 12Campus Blvd., Newton Square, PA19073-3273) 的粉末 X 射线衍射图,参见图 1A 和 1C。当以次最佳方式实践时,该工艺可产生表面积通常较低的材料,该材料也可包含相对较高百分比的 PXRD 图案最密切匹配 ICDD 卡片文件第 49-981 号的不同多晶型。形态也通常呈针状和板状结构。参见图 1B 和 1D。期望使用本文所述的工艺来产生较高百分比的具有 26-815 的粉末 X 射线衍射图的多晶型。因此,在本发明的一个方面,所产生并且用于进一步加工步骤的 LCH50% 以上将为多晶型 26-815,并且在一个实施方案中,相对于其他多晶型,这种多晶型 26-815 为至少约 90%。在再一个实施方案中,多晶型 26-815 的百分比为 95% 或更高,并且在再一个实施方案中 99% 或更高。

[0085] 在本发明的另一方面,通过在一般性高温下加热或煅烧对使用非碱金属碳酸盐产生的 LCH 进行进一步加工以产生碳酸氧镧并且具体地讲 LDOC。煅烧所用的温度和时间会影响 LDOC 的所得性质,例如结晶度、多晶型形式、孔隙度、表面积和体密度。然而,据信在这些相同性质方面煅烧条件的影响不如用于产生 LCH 起始材料条件以及该起始材料的性质重要。

[0086] 煅烧温度(其意指在煅烧期间 LCH 粉末的温度)的范围通常可介于约 400℃ 至约

700℃之间或更高,且更通常介于约 440℃与约 640℃之间。但更通常仍在介于约 500℃与 600℃之间的温度(诸如 550℃)下完成煅烧。施加这些温度的最短时间长度取决于多种因素,包括(例如)材料的量以及所用的温度。然而,一般来讲,将这些温度施加最短约两小时,并且在另一个实施方案中,三小时或更长时间。尽管可使用的时间长度不存在上限,但在这些温度下的暴露次数必定会达到收益递减点。因此,通常将使材料经受这些温度约一天以上。

[0087] 可根据本发明使用各种冷却技术,但优选地,使经煅烧材料在数小时时间段内(例如,在约八小时时间段内)逐渐冷却。

[0088] 当实施本发明的方法时,已发现所得的材料可具有一系列性质。通常,根据本发明工艺的 LCH 将具有介于约 4 微米与约 80 微米之间(通常为 4 微米至 30 微米)的平均聚集体尺寸(以基于激光的技术测量的聚集体体积计的 D_{50})、相对较高的孔隙度、至少约 1 平方米每克(通常介于约 1 与约 100 m^2/g 之间)的 BET 表面积、约 0.1g/cc 至约 1.1g/cc 并且在另一个实施方案中介于约 0.5g/cc 与约 0.8g/cc 之间的体密度和 / 或约 5 重量 % 或更少的碱金属含量(基于 ICP 的碱金属)。碱金属含量也可 0.3 重量 % 或更少、或 0.1 重量 % 或更少(基于 ICP 的碱金属)。

[0089] 相似地,本发明的碳酸氧镧并且具体地讲 LDOC 将具有介于约 4 微米与约 80 微米之间的平均粒度(以基于激光的技术测量的聚集体体积计的 D_{50})、相对较高的孔隙度、至少约 20 平方米每克并且通常介于约 30 m^2/g 与约 40 m^2/g 之间的 BET 表面积、约 0.1g/cc 至约 1.1g/cc 并且在另一个实施方案中介于约 0.5g/cc 与约 0.8g/cc 之间的体密度和 / 或约 0.75 重量 % 或更少的碱金属含量。在一些实施方案中,所存在碱金属的量为 0.4 重量 % 或更少,并且在又一些实施方案中,0.2 重量 % 或更少(所有均是基于 ICP 所测定的碱金属计算)。在一些实施方案中,孔体积为至少 0.015 cm^3/g ,以及其他实施方案中,孔体积为至少 0.020 cm^3/g 。

[0090] 注意,此处所报告的平均粒度测量值是以聚集体体积计的 D_{50} 。这些聚集体由粒度(通常称为初级粒度)远低于其的各个粒子组成。初级粒度可根据经验由 SEM 图像稍许判断或可使用 Scherrer 公式根据 PXRD 数据来估计。粒度也可通过求解以下公式来估计:平均估计粒度 = 6000/BET/比重。对于 BET 表面积为 25 m^2/g 并且比重为 5.15 的 $La_2O_2CO_3$ 材料而言,这意味着与通过激光技术所测量的约 7 微米的平均估计聚集体尺寸相比,平均估计粒度(对于初级粒子而言)为约 47 纳米。平均初级粒度可在约 50nm 至约 300nm 的范围内。

[0091] 已通过本发明的实践观察到了令人感兴趣的现象,而在 782 号专利所述的方法的实践中未观察到此现象。在该两个方法中均产生某一形式的 LCH 并煅烧以形成 LDOC。在多晶型上,由这两个方法所得的 LDOC 可相同。在一些实施方案中,LDOC 展示出见于 ICDD 卡片文件 037-0804 或 023-0322 中的粉末 X 射线衍射图,但 037-0804 是优选的。(在 782 号专利中,将 ICDD 卡片文件 XRD 图案 023-0322 指定为 La_2CO_5 ,而将 ICDD 卡片文件图案 037-0804 确定为 $La_2O_2CO_3$ 并且本文保持该命名。)根据 782 号专利所产生的 LCH 的特征峰见于 15.88、20.44、23.76、29.94、38.18 和 43.46 度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 。根据本发明所产生的 LCH 的特征峰见于 17.76、24.44、30.39、42.96 和 43.94 度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 。根据本发明产生的 $La_2O_2CO_3$ 材料在 11.10、25.86、30.40、33.84 和 44.39 度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 处具有特征峰。然而,令人感兴趣的是,通过这些不同方法(通过以不同方式产生的 LCH)产生的 LDOC 的形态彼此不

同。当那些材料根据本发明产生时,其一些相应性质(诸如体密度和表面积)往往在 LCH 与 LDOC 之间保持合理地一致。然而,对于 782 号专利表面积和形态的实践而言并不相同,注意到其存在明显的变化。例如,在 782 号专利的表 1 中注意到 LCH(其中确定为 $\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) 的 BET 表面积始终高于碳酸氧镧。

[0092] 如图 2 中所示,在使用本发明工艺产生的 LCH 与 LDOC 之间已观察到相当一致的关系。在煅烧后 BET 表面积无明显变化的事实也有助于表明用于制备 LCH 的工艺的重要性以及根据本发明制备的 LCH 的重要性。图 3 在类似方面示出体密度往往也保持类似情况的事实。

[0093] 优选地,多晶型 037-0804 的量超出任一其他多晶型的量(以重量计)。在一个实施方案中,多晶型 037-0804 的量为所存在的所有多晶型的 50% 以上,在另一个实施方案中,LDOC 中所存在的多晶型的至少 90% 为 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 。在另一个实施方案中,多晶型 037-0804 ($\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$) 相对于其他多晶型以至少 95 重量 % 的量存在,并在再一个实施方案中至少 99 重量 %。也已确定由本发明得到的 LDOC 的磷酸盐结合动力学与由 782 号专利的工艺得到的 LDOC 相比也有所不同。在 pH 为 3 或更低下,这两种材料的磷酸盐结合大致相同。然而,如图 10 中所示,在 pH 为约 6.5 下(通常见于肠中的 pH),本发明的 LDOC 在 60 分钟内所结合的磷酸盐的量为每克化合物结合约 240mg PO_4 ,而根据 782 号专利产生的 LDOC 所结合的磷酸盐的量仅为每克化合物结合约 118mg PO_4 。因此,本发明的碳酸氧镧(在一个实施方案中)和 LDOC (在另一个实施方案中)在 pH 为 6.5 以及 60 分钟下具有至少 150mg PO_4 /克碳酸氧镧/LDOC 的结合动力学。在另一个实施方案中,本发明的碳酸氧镧和 LDOC 具有至少约 180mg PO_4 /克化合物的结合动力学,并在又一个实施方案中至少约 200mg PO_4 /克化合物。所测试材料 RZB012 (根据 782 号专利的碳酸氧镧) 的 BET 表面积为 6 至 $7\text{m}^2/\text{g}$ 并且根据本发明的 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 为约 33.9。此外,据信根据本发明制备的 LDOC 的孔隙度、体密度和流动特性优于根据 782 号专利的教导制备的那些。

[0094] 如本文所述的聚集体尺寸通过扫描电子显微镜 (SEM) 或 Coulter LS230 上的激光衍射测定。如在图 1A 中可见,批次 100808 似乎具有相当均匀的 100nm 至 200nm ($0.1\mu\text{m}$ 至 $0.2\mu\text{m}$) 球形外观,而图 1B 中批次 100908 的棒状物和板状物似乎高一个数量级。但这些似乎更聚集。

[0095] 然而,以批次 100808 聚集体体积计的 D_{10} 、 D_{50} 和 D_{90} 各自分别为 $6.8\mu\text{m}$ 、 $47.0\mu\text{m}$ 和 $114.0\mu\text{m}$ 。这与得自 SEM 的视觉图像不一致并且再次表明了聚集。

[0096] 根据本发明的 LCH 和 LDOC 通过经口递送而施用。可使用任一已知的经口递送装置或剂型,只要其与药物的适当指导原则一致即可。这些包括吞服片剂(并非意指溶于口腔而意指供吞服的片剂)、吞服囊片、一般成型胶囊、压缩剂型、吞服硬明胶胶囊剂、吞服软凝胶胶囊剂、经口可溶解片剂、经口可溶解囊片、经口可溶解硬明胶胶囊剂、经口可溶解软明胶胶囊剂、咀嚼片、咀嚼囊片、咀嚼胶囊、粉剂、撒剂、经口可崩解膜剂、胶姆剂、糖浆剂、混悬剂、乳剂或分散剂。患有高磷酸盐血症的受试者时常因其肾问题而需要限制其液体摄入。因此,可不与或与有限量的液体一起服用的制剂是所需的。为此,本文设想(例如)呈(例如)可散布于食物上的珠粒、咀嚼或压碎片剂、粉末或经筛分颗粒形式的制剂。

[0097] 配制本文所述的各种剂型的方法为本领域技术人员所熟悉,并且可使用常规方法来产生。

[0098] 除活性药物成分或“API”(LCH 或 LDOC)以外,根据本发明的剂型也可包含其他或辅助 API。这些可包括其他类型的磷酸盐结合剂,诸如以商标 RENAGEL 出售的盐酸司维拉姆以及以商标 FOSRENOL 出售的碳酸镧。可将这些与 LCH 和 / 或 LDOC 混合或可使其分层或以其他方式处理。在另一个实施方案中,本发明的一种或多种剂型可与 RENAGEL、FOSRENOL 或某一种另外 API (不同于 LCD 或 LDOC) 的一种或多种剂型一起服用。这些剂型可(例如)连同餐点一起服用或餐后服用,或其甚至可间隔数小时服用。

[0099] 除 LCH 和 / 或 LDOC 以外可施用的其他 API 包括但不限于可全身分布的药学成分、维生素、矿物质、饮食补充剂以及不可全身分布的药物。本发明也设想上述任一者的组合或混合物。药学成分可包括但不限于抗酸药、镇痛药、兴奋剂、安眠药、催眠药、解热药、抗微生物药、抗焦虑药、轻泻药、抗抑郁药、抗利尿药、抗气胀药、镇痉药、消炎药、抗生素类、利尿药、减食欲药、抗阻胺药、止喘药、抗利尿药、抗气胀药、抗偏头痛剂、镇痉药、镇静药、抗亢进药、抗高血压药、安神药、解充血药、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、抗寄生虫药、抗真菌药、止吐药、抗抑郁药、抗癫痫药、局部麻醉药、血管活性剂、止喘药、骨骼肌松弛药、帕金森症药物、抗精神病药、造血生长因子、降血脂药、抗凝血药、溶纤维蛋白药、抗血栓药、激素类、治疗性蛋白及肽、抗心律失常药、抗心绞痛药、 β 阻断剂及其组合。根据本发明也包括 Mantelle 的美国专利第 5,234,957 号第 18 栏至第 21 栏中所述的药物和药学活性成分作为 API。Mantelle 的该专利以引用方式并入本文。在根据本发明的一个实施方案中,API 优选地为人所滥用可能性高的药剂。在本发明的另一个优选实施方案中,API 为止痛药,诸如如 Merck Index, 13th Ed., Published by Merck & Co., Inc., of Whitehouse Station, N. J., copyright 2001 的 THER-2 和 THER-3 页上所列的麻醉性或非麻醉性镇痛药,该文献以引用方式并入本文。麻醉性镇痛药包括但不限于镇痛药;解痛药;阿片类,例如羟考酮、可待因、氢可酮、吗啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、美沙酮、丙氧芬、哌替啶、芬太尼、丁丙诺啡、布托啡诺、地佐辛、左醋美沙朵、左啡诺、纳布啡、喷他佐辛、瑞芬太尼、舒芬太尼、曲马多;兴奋剂,例如苯丙胺、甲基苯丙胺、右旋苯丙胺、哌醋甲酯、右哌甲酯、匹莫林;镇静药和催眠药,包括巴比妥酸盐类,例如异戊巴比妥、阿普比妥、仲丁巴比妥、甲巴比妥、苯巴比妥、司可巴比妥;苯二氮卓类,诸如阿普唑仑、氯硝西泮、地西泮、艾司唑仑、氟西泮、哈拉西泮、劳拉西泮、咪达唑仑、夸西泮、替马西泮、三唑仑、普拉西泮、奥沙西泮;其他药物类,包括莫达非尼和阿莫达非尼。这些将全部以习惯上施用的量给予。

[0100] 如本公开所用,术语“维生素”是指饮食中所需的痕量有机物质。出于本发明的目的,维生素包括但不限于硫胺、核黄素、烟酸、泛酸、吡多素、生物素、叶酸、维生素 B12、硫辛酸、抗坏血酸、维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K。术语维生素也包括其辅酶。辅酶是维生素的特定化学形式。可用于本发明的辅酶包括焦磷酸硫胺素 (TPP)、黄素单核苷酸 (FMM)、黄素腺嘌呤二核苷酸 (FAD)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (AND)、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐 (NADP)、辅酶 A (CoA)、磷酸吡哆醛、生物胞素、四氢叶酸、辅酶 B₁₂、硫辛酰赖氨酸、11-顺-视黄醛和 1,25-二羟胆钙化醇。术语维生素也包括胆碱、肉毒碱以及 α 、 β 和 γ 胡萝卜素。参照维生素或矿物质使用时,术语“有效量”意指用于患者的特定成分的美国每日推荐摄入量 (“RDA”) 的至少约 10% 的量。例如,若预期成分为维生素 C,则有效量的维生素 C 将包括足以提供 RDA 的 10% 或更多的维生素 C 的量。

[0101] 预期根据本发明的剂型也可以包含至少一种其他成分或药学上可接受的赋形剂。

该赋形剂可包括(但不限于)掩味剂、包衣、质量稀释剂、粘合剂、填充剂、糖、增甜剂(包括人造增甜剂)、聚合物、调味剂、着色剂、润滑剂、助流剂、生物或粘膜粘着剂、粘度调节剂、表面活性剂、缓冲剂、崩解剂、压缩/囊封助剂、塑化剂、滑动剂/抗静电剂等。这些赋形剂中任一者或多者的量将尤其随 API 的量和类型、API 粒度、剂型形状、剂型形式、活性物质的所需释放速度(例如,在摄取后数秒或数分钟内)、活性物质在体内释放的所需位置、所用成分数量、使用何种成分、构成剂量的剂型数量、每剂量中 API 的量等等。

[0102] 根据本发明的掩味剂包括本领域已知用作掩味剂的任何物质。根据本发明的优选掩味剂可包括 Eudragit E-100、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、虫胶、玉米素、卡波姆以及脂肪。掩味剂可按常规量使用,并且优选以总剂型的约 1 重量%至约 5 重量%的量使用,并且更优选地以总剂型的约 2 重量%至约 5 重量%的量使用,并且最优选地以总剂型的约 2 重量%至约 3 重量%的量使用。

[0103] 粘合剂可以是已知用作粘合剂的任何物质。这些材料用于增加粉末的聚结性并提供必要的粘结以形成可压缩成具有可接受机械强度的硬片剂的颗粒以承受后续加工或运输和处理。可用于本发明的一些粘合剂包括阿拉伯胶姆剂、黄蓍胶、明胶、淀粉(经改性或未经改性二者)、纤维素材料(诸如甲基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基纤维素钠)、海藻酸及其盐(例如,海藻酸钠)、硅酸镁铝、聚乙二醇、瓜尔胶、黄原胶、多糖酸、膨润土、糖、转化糖等、脂肪、蜡、卡波姆、聚维酮、聚乙烯吡咯烷酮、聚甲基丙烯酸酯以及其他丙烯酸系和基于乙烯基的聚合物。粘合剂可按常规量使用,并且优选地以总剂型的约 0 重量%至约 50 重量%的量使用,并且更优选地以总剂型的约 2 重量%至约 10 重量%的量使用。

[0104] 包衣剂(若包含)以重量计通常以痕量存在。包衣剂的非限制性实例包括邻苯二甲酸纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙基纤维素、结冷胶、麦芽糖糊精、甲基丙烯酸酯、甲基纤维素、微晶纤维素和角叉菜胶、虫胶、蔗糖以及聚乙烯基衍生物。当使用包衣时,添加其(例如)以减慢片剂在施用后的崩解(例如,聚合物包衣)或因防止片剂吸收水分而延长保质期。

[0105] 填充剂可以是已知用作填充剂的任何物质。可用于本发明的一些填充剂包括甘露醇、右旋糖、山梨醇、乳糖、蔗糖以及碳酸钙。填充剂可按常规量使用,并且优选地按约 0 至约 90,并且更优选地约 10 至约 50 的量使用。

[0106] 可使用的填充剂的尤其优选的类型是糖。可用于本发明的糖包括糖、糖醇、酮糖、糖类、多糖、低聚糖等以及纤维素和改性纤维素。

[0107] 糖也可包括直接压缩和/或非直接压缩糖。尤其优选的非直接压缩糖包括(但不限于)右旋糖、甘露醇、山梨醇、海藻糖、乳糖以及蔗糖。当然,这些糖通常以以下形式存在:直接压缩糖,即经改性以增加其可压性和/或流动的糖;或非直接压缩糖,其流动性和/或可压性不足以允许其不经某种扩充(诸如但不限于添加助流剂以增加流动、制粒以增加流动性和/或可压性等等)即可用于高速加工和多片压片机。当然,同样也可使用如制粒的技术将最初在加工前即具有足够流动性和可压性而可视为直接压缩糖的物质转化为非直接压缩糖。这可通过直接压缩仅由糖制成的片剂以及比较加工前后的流动性和可压性来测量。若在加工后流动性和/或可压性降低,则材料可能已变成非直接压缩糖。然而,应当了解,在商业工艺中使用糖之前是否因性质降低而需要进行扩充或进一步加工将取决于多

种因素,包括所用地量、所用加工设备的类型和整体配方。然而,通常,需要进一步加工或扩充。尽管并非决定性的,但有时非直接压缩糖将有至少约 90% 的粒子小于约 200 微米,并且更优选地有 80% 小于约 150 微米。

[0108] 糖的总量可在约 0 至约 90% 的范围内。更优选地,糖的量将在约 5% 至约 75% 的范围内,并且甚至更优选介于约 10% 与 50% 之间。可根据本发明使用的其他非碳水化合物稀释剂以及填充剂包括(例如)二水或无水碳酸钙、无水或水合硫酸钙以及三水乳酸钙。当使用时,它们以剂型的 0 至约 90 重量 % 范围内的量存在,更优选地为约 5 重量 % 至约 75 重量 % 并且最优选地为约 10 重量 % 至约 50 重量 %。

[0109] 与本发明制剂一起使用的增甜剂包括(例如)直接压缩 (DC) 型果糖 ;DC 型蜂蜜 ;麦芽糖糊精 ;DC 型麦芽糖 ;DC 型甘露醇 ;DC 型糖蜜 ;结晶山梨醇 ;山梨醇特殊溶液 ;以及 DC 型蔗糖。这些可以按常规量使用。

[0110] 也可使用人造增甜剂并且其可以为已知用作人造增甜剂的任何物质。可用于本发明的一些人造增甜剂非限制性地包括糖精、天冬甜素、天冬甜素与乳糖、天冬甜素右旋糖、蔗糖素、纽甜以及乙酰磺胺酸钾。人造增甜剂可以按常规量使用,并且优选地以约 0.1% 至约 2% 范围内的量使用。

[0111] 调味剂可以是已知用作调味剂的任何物质。可用于本发明的调味剂可包括合成调味油以及调味芳香剂和 / 或天然油、来自植物、叶、花、水果等的提取物及其组合。这些可包括桂皮油、冬青油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉树油、百里香油、雪松叶油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油以及肉桂油。也可用作调味剂者的有香草、柑橘油(包括柠檬、橙、香蕉、葡萄、酸橙和柚子)以及水果香精(包括苹果、梨、桃、草莓、覆盆子、樱桃、李子、菠萝、杏等)。

[0112] 调味剂可以按常规量使用,并且优选地以剂型的约 0.01 重量 % 至约 3 重量 % 范围内的量使用,并且更优选地为剂型的约 0.1 重量 % 至约 2.5 重量 %,并且最优选地为剂型的约 0.25 重量 % 至约 2 重量 %。

[0113] 着色剂可以是已知用作着色剂的任何物质。可用于本发明的着色剂可包括二氧化钛和适于食用的染料(诸如称为 F. D. & C. 染料的那些)以及天然着色剂(诸如葡萄皮提取物、甜菜红粉末、 β -胡萝卜素、胭脂红、洋红、姜黄、红辣椒等)。着色剂可以按常规量使用,并且优选地以剂型的约 0.001 重量 % 至约 1 重量 % 范围内的量使用。

[0114] 润滑剂可以是已知用作润滑剂的任何物质并且包括(例如)棕榈酰硬脂酸甘油酯(glycerol palmitostearate)、硬脂酸镁;硬脂酸;硬脂酸钙;碱性柠檬酸盐;滑石粉;以及硬脂富马酸钠。可用于本发明的润滑剂可包括固有或非固有润滑剂。固有润滑剂可包括硬脂酸的镁、钙、锌盐、氢化及部分氢化的植物油、动物脂肪、聚乙二醇、聚氧乙烯单硬脂酸酯、滑石粉、轻质矿物油、苯甲酸钠、硫酸月桂酸钠、氧化镁等等。也可使用粉末润滑剂;粉末润滑剂的非限制性实例包括甘油基二十二烷酸酯。润滑剂可以按常规量使用,并且优选地以剂型的约 0.1 重量 % 至约 5 重量 %、约 0.1 重量 % 至约 3.0 重量 % 的量使用,更优选地约 0.25% 至约 2.5% 并且最优选地 0.5% 至 2%。

[0115] 粘度调节剂可以是已知用作粘度调节剂的任何物质。可用于本发明的一些粘度调节剂包括但不限于海藻酸钠、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、羟乙基纤维素 (HEC)、羧甲基纤维素钠 (CMC 钠)、聚乙烯吡咯烷酮 (PVP)、魔芋粉、角叉菜胶、黄原胶、其他亲水性聚合物或其

混合物。粘度调节剂可以按常规量使用并且优选地以剂型的约 1 重量 % 至约 40 重量 % 的量使用,并且更优选地以约 2 重量 % 至约 20 重量 % 的量使用。

[0116] 表面活性剂可以是已知用作表面活性剂的任何物质。可用于本发明的一些表面活性剂包括但不限于不同级别的以下商业产品: **Arlacel®**、**Tween®**、**Capmul®**、**Centrophase®**、**Cremophor®**、**Labrafac®**、**Labrafil®**、**Labrasol®**、**Myverol®**、**Tagat®**以及任何无毒短链和中链醇。表面活性剂可以按常规量使用并且优选地以剂型的约 0.01 重量 % 至约 5 重量 % 的量使用,并且更优选地以约 0.1 重量 % 至约 2 重量 % 的量使用。

[0117] 缓冲剂可以是已知用作缓冲剂的任何物质。可用于本发明的一些缓冲剂包括任何弱酸或弱碱,或优选地,对胃肠粘膜无害的任何缓冲体系。这些包括但不限于碳酸钠、碳酸钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠以及等效钾盐。缓冲剂可以按常规量使用并且优选地以剂型的约 0.1 重量 % 至约 10 重量 % 的量使用,并且更优选地以约 1 重量 % 至约 5 重量 % 的量使用。

[0118] 可使用的崩解剂包括淀粉、纤维素、改性淀粉、微晶纤维素、海藻酸、粘土、硅酸镁铝以及超级崩解剂,超级崩解剂包括但不限于交联 PVP、交联羧甲基纤维素盐(诸如交联羧甲基纤维素钠)、淀粉衍生物(如羧基乙酸淀粉钠),若使用此类超级崩解剂,则其量通常介于最终剂型的约 1 重量 % 与约 20 重量 % 之间,更优选地介于约 2 重量 % 与约 10 重量 % 之间,并且最优选地介于约 2 重量 % 与约 5 重量 % 之间。除代替超级崩解剂的任一部分或代替任一超级崩解剂以外,根据本发明的剂型可包含至少一种泡腾对或崩解剂。这些崩解剂可占剂型总重的至多约 20 重量 % 并且优选地介于约 2% 与约 10% 之间。

[0119] 可使用的特定崩解剂包括(例如)交联乙烯基吡咯烷酮(例如, **POLYCLAR AT®**)、交联羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素(例如, **ADDISOL®**)、羧甲基美沙酮(例如, **AMIGEL®**)、交联聚维酮;结冷胶;L-HPC;羧基乙酸淀粉钠;以及 DC 型淀粉。这些崩解剂(若包括)通常以介于约 0.5 重量 % 与约 15 重量 % 之间的量存在。

[0120] 如果需要,剂型也可含有微量的无毒物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH 缓冲剂等,例如乙酸钠、去水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸钠、油酸三乙醇胺、月桂基硫酸钠、二辛基琥珀酸磺酸钠、聚氧乙 烯去水山梨醇脂肪酸酯。

[0121] 压缩剂/囊封助剂(若包括)通常以介于 2 重量 % 与 20 重量 % 之间的量存在。压缩剂/囊封助剂的非限制性实例包括(例如)微晶纤维素(例如, **AVICEL®**);分子量为 10,000 至 30,000 的 PVP;碳酸钙;右旋糖;果糖;DC 型果糖;DC 型蜂蜜;无水乳糖;一水乳糖;乳糖和天冬甜素;乳糖和纤维素;乳糖和微晶纤维素;麦芽糖糊精;DC 型麦芽糖;甘露醇;微晶纤维素和瓜尔胶;微晶纤维素和乳糖;DC 型糖蜜;结晶山梨醇;DC 型淀粉;以及蔗糖。

[0122] 塑化剂的非限制性实例包括:癸二酸二丁酯和聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯。

[0123] 滑动剂/抗静电剂(若包括)通常以介于 0.1 重量 % 与 2.0 重量 % 之间的量存在。滑动剂/抗静电剂的非限制性实例包括(例如)胶态二氧化硅(例如, **AEROSIL® 100/200**)。

[0124] 例如,可按规定的比率将 LCH 和 / 或 LDOC 配制到干燥猫粮(或任何其他饲养哺乳动物的食物)中。包含 LCH 和 / 或 LDOC 的动物食品可如美国专利申请公布第 2009/0317352 号中所述而产生,该专利的全文以引用方式并入本文。

[0125] 典型的犬粮含有蛋白质源,诸如鸡肉、牛肉、羊肉、鸡肉粉或羊肉粉。防腐剂(例如,生育酚、BHT 和 BHA)也是常见成分。其他成分可包括玉米、稻米和骨粉。典型的猫粮可包

含(例如)鱼粉、鱼、蛋制品、牛肉、鸡肉、稻米、玉米蛋白粉、禽类副产品粉、小麦粉、牛油和玉米。马粮通常含有诸如枫糖浆、蜂蜜、苹果、亚麻籽、亚麻籽粉、米糠及胚芽、燕麦、大麦、玉米以及麦麸。

[0126] 因此,本发明的组合物包括通常可包含磷酸盐结合剂与家畜食物的组合的组合物。该组合可呈任一适宜形式。例如,其可呈含有磷酸盐结合剂和家畜食物的粒子、小粒、小丸等形式。作为另外一种选择,其可呈各组分的简单实体混合物的形式,例如,将磷酸盐结合剂与家畜食物混合。另一形式将涉及将包含磷酸盐结合剂的组合物撒布至家畜食物上。可在将其提供给动物之前将其混合。

[0127] 鉴于上文所述,在本发明的示施例性组合物中意欲包括以下物质:粒子、小粒或小丸,其包含碳酸氧镧或碱式碳酸镧以及家畜食物,该家畜食物包含以下成分中的至少一者:鸡肉、牛肉、羊肉、鸡肉粉或羊肉粉、生育酚、BHT 及 BHA、玉米、稻米、骨粉、鱼粉、鱼、蛋产品、牛肉、牛肉粉、玉米蛋白粉、禽类副产品粉、小麦粉、牛油、枫糖浆、蜂蜜、苹果、亚麻籽、亚麻籽粉、米糠及胚芽、燕麦、大麦以及麦麸。

[0128] 在一个实施方案中,当碳酸氧镧或碱式碳酸镧作为磷酸盐结合剂施用时,在单次施用期间施用给家畜的量通常在约 1.0mg/kg 体重至约 100mg/kg 体重的范围内。通常,该量在约 30.0mg/kg 体重至约 80mg/kg 体重的范围内。在某些情形下,所施用的碳酸氧镧的量在约 40.0mg/kg 体重至约 75.0mg/kg 体重的范围内。适宜的范围可视为治疗的受试者和病状的性质而有所变化,并且本领域技术人员可容易地加以辨别。

[0129] 因此,鉴于上文所述,本发明的方法也包括至少包括提供给家畜呈可摄取形式的本发明组合物的步骤的方法。本发明也涉及至少包括以下步骤的方法:1) 将镧结合化合物与家畜食物混合;以及 2) 向家畜提供呈可摄取形式的混合物。

[0130] 可使用 API 以及本文所述的各种赋形剂通过常规技术来产生供人类或动物使用的含有 LCH 和 LDOC 的剂型。含镧口服剂型的实例(例如)可见于:公布于 1999 年 10 月 19 日的 Murrer 等人的美国专利第 5,968,976 号,并且具体地讲其第 5 栏第 8 行至第 6 栏第 6 行,该专利据此以引用方式并入;公布于 2008 年 6 月 3 日的授予 Ferdinando 等人的题为“Stabilized Lanthanum Carbonate Compositions”的美国专利第 7,381,428 号,并且具体地讲第 11 栏第 54 行至第 13 栏第 59 行的实例,该专利据此以引用方式并入;以及公布于 2008 年 12 月 16 日的 Haslam 等人的题为“Pharmaceutical Formulation Comprising Lanthanum Compounds”的美国专利第 7,465,465 号,并且具体地讲第 1 栏第 35 行至第 3 栏第 35 行;和第 5 栏第 5 行至第 7 栏第 2 行;和第 8 栏第 53 行至第 9 栏第 44 行,该专利的文本也以引用方式并入本文。以上全部专利均描述各种剂型以及产生所述剂型的方法并且特定于镧化合物而言,但并非根据本发明的镧化合物。尽管如此,它们可提供合适的媒介。

[0131] 由于发现在相对较高的 pH 下本发明的 LDOC 在磷酸盐结合动力学方面提供甚至优于借助其他方法所产生的 LDOC 的优异性能,因此其可合意地确保根据本发明的 LDOC 在剂型(或在其经吞服并在胃中经处理后留下的部分)通过胃并进入肠道后释放。在健康患者中肠道中的 pH 通常开始增加并可介于约 4 至约 8 的范围内。通过控制至少某一根据本发明的 LDOC 的释放以使其在肠道中发生,当食物在肠中被消化时所释放的磷酸盐被有效结合将存在更大的机会。因此,设想本发明包括本文所公开的镧组合物的控释剂型。

[0132] 控释剂型为本领域技术人员所熟知,包括但不限于延迟、延长或持续释放剂型,

并且可根据常规方法使用(例如)片剂包衣组合物、塑化剂、半透膜、pH 非依赖性和 / 或 pH 非依赖性包衣层、成膜聚合物等来制备。通常,可通过使用肠溶衣来成功地实现释放改性。本领域已知多种不同类型的适宜用作肠溶衣的化合物并且包括(例如)EUDRAGIT 聚合物 (Evonik **Röhm** GmbH, Darmstadt, Germany)。通常 参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, 1990 ;US7, 883, 722 ;US7, 790, 755 ;US7, 879, 362 以及其中引用的参考文献,它们的全部内容以引用方式完全并入本文。在一个实施方案中,本发明的化合物的至少一部分的释放被延迟,直至其到达 pH 为 4.5 或更高的消化道位置。

[0133] 本发明的基于镧的化合物可经配制以提供相对于其他磷酸盐粘合剂减少的用药量。该制剂的特征通常在于可未咀嚼或经咀嚼而吞服。本发明的制剂可包含以下成分:稀释剂;粘合剂;包衣;压缩/囊封助剂;崩解剂;润滑剂;塑化剂;滑动剂/抗静电剂;粉末润滑剂;以及增甜剂,诸如上文所述。

[0134] 当制剂呈片剂形式时,其通常具有介于约 0.3cm³与约 1.2cm³之间、优选介于约 0.35cm³与约 0.50cm³之间的体积。每一片剂通常包含足够的磷酸盐结合剂以使得患有与血液中磷酸盐水平异常升高相关的病状(例如,慢性肾病 (CKD) 及其各阶段;更具体地讲慢性肾功能不全 (CRI)、或晚期肾病 (ESRD) 或普通肾功能衰竭)的患者每天仅需摄取 3 粒或更少的片剂。

[0135] 如本文所设想,根据本发明方法使用的片剂通常可在摄取后在胃中快速崩解。例如,在胃中的期望崩解时间可短于 30 秒。在某些情形下,崩解时间可为 20 秒或更短。然而,也设想经由胃运输用以递送至小肠的本发明的剂型。如本领域技术人员所理解,可根据常规方法以及如本文所述通过配制控释剂型来实现这种方式的递送。

[0136] 理想地,本发明的剂型(例如,片剂)展示实质上比其他磷酸盐结合制剂更长的保质期。例如,甚至在 2 年时间段后,片剂的体积增加通常不应超过 5%、优选地 2.5%、更优选地 1%。

[0137] 如本文所述,镧化合物的一种已知适应症是治疗血液中磷酸盐水平异常升高的受试者。如本文所用,“血液中磷酸盐水平异常升高”是指高于约 4.5mg 磷酸盐 /dL ;正常水平可在约 2.4mg 磷酸盐 /dL 至 4.5mg 磷酸盐 /dL 的范围内。因此,镧化合物的一种已知适应症是高磷酸盐血症,如本文所用的高磷酸盐血症是指血液磷酸盐水平高于约 4.5mg/dL 的患者的病状。

[0138] 可通过施用治疗有效量的根据本发明的 LCH 或 LD0C 来治疗以下受试者:易患或患有高磷酸盐血症、患有或存在慢性肾病 (CKD) 风险、易患或患有与慢性肾病相关的软组织钙化、易患或患有继发性甲状旁腺功能亢进症、或易患或患有需要控制磷酸盐吸收或另外与血液中磷酸盐水平异常升高相关或其导致的其他尚未发现的病状。

[0139] 此类受试者中的高磷酸盐血症具有若干继发效应。当受试者患有高磷酸盐血症时,过量血清磷酸盐使血清钙沉淀,从而导致普遍异位性骨骼外钙化。不期望的钙沉积可发生于心血管组织,从而使得通常导致死亡的心血管并发症的风险增加。此外,血清磷酸盐增加会减少肠的钙吸收。这两个机制同时作用使得血清钙水平降低。

[0140] 血清钙水平降低可促进甲状旁腺激素 (PTH) 产量增加以及继发性甲状旁腺功能亢进症的进展。此外,最近的研究显示高磷酸盐水平可直接刺激 PTH 产生并导致继发性甲状旁腺功能亢进症。连续刺激 PTH 分泌诱发甲状旁腺增生并可导致必须进行甲状旁腺切除

术。

[0141] 据信本发明的方法涉及经稳定化的 LCH 和 / 或 LDOC 制剂的施用不仅可降低血浆磷酸盐水平,而且还可改善易患或患有该病状(包括例如高磷酸盐血症、异位性骨骼外钙化、血清低钙血症以及继发性甲状旁腺功能亢进症)的受试者中 CKD 的影响。然而,应当理解,本发明不限于任一特定的生物化学或生理学机制。

[0142] 可通过施用治疗有效量的经稳定化的本发明的碳酸镧制剂来治疗易患或患有高磷酸盐血症的受试者。

[0143] 如上文所指示,根据本发明方法治疗的受试者可能存在患 CKD 的风险或具有 CKD 第一至五阶段中的任一者,这些阶段的临床特性 为本领域技术人员所熟悉。为此,类似的病理状态在本领域中也称为慢性肾功能不全、晚期肾病以及普通肾功能衰竭并且本文设想此类病状的治疗。

[0144] 可治疗的具有患 CKD 风险或具有 CKD 第一至五阶段中任一者的受试者可具有以下症状中的一或多者:血液磷酸盐水平高于约 4.5mg/dL、血浆肌酐浓度高于约 1.6mg/dL、BUN 高于约 20mg/dL、尿中存在任何可检测量的血液、尿蛋白质浓度高于约 100mg/dL、尿白蛋白浓度高于约 100mg/dL、血液中完整甲状旁腺素浓度高于约 150pg/mL、异常 GFR 或其组合。

[0145] 此外,可利用本发明的方法以及镧化合物来防止肾病变的进展,例如,通过治疗展示第一阶段 CKD 的一种或多种症状的受试者来防止该受试者中 CKD 的进展或通过治疗具有第一阶段 CKD 的受试者来防止该疾病进展至第二阶段 CKD 等。

[0146] 也可通过向具有一种或多种 CKD 症状的受试者施用治疗有效量的本发明 LCH 和 / 或 LDOC 制剂来治疗该受试者与 CKD 相关的软组织钙化。钙化可发生在任一软组织中。软组织可包括动脉组织、心肌、心脏瓣膜、关节、皮肤以及乳腺组织。

[0147] 可通过向患有继发性甲状旁腺功能亢进症或具有该疾病一种或多种症状的受试者施用治疗有效量的本专利申请的 LCH 和 / 或 LDOC 来治疗该受试者。

[0148] 甲状旁腺功能亢进症定义为受试者完整 PTH 水平为约 150pg/mL 或更高的疾病。甲状旁腺功能亢进症的症状包括低钙血症(即,血液钙水平低于约 8.5mg/dL)、高磷酸盐血症(即,血液磷酸盐水平高于约 4.5mg/dL)以及骨病(例如,骨折或骨痛)。

[0149] 如本文所用,有效量的本发明的碳酸镧化合物是指可使受试者中磷酸盐水平降低至临床上显著程度的量,如通过医学专业人员所测定。如本文所理解,医学领域的技术人员可在一段时间内测定并监测施用本发明药物组合物的特定受试者的期望目标血液磷酸盐水平,以避免高磷酸盐血症以及低磷酸盐血症(例如,血液水平为约 2.4mg/dL 或更低)或其他不期望的副作用。

[0150] 本发明的 LCH 和 / 或 LDOC 制剂可根据本发明以从约 125mg 变化至约 20,000mg API (以元素镧的重量计算)的剂型经口施用给受试者。视受试者需要以及剂型类型而定,这些可随每餐一起(或餐前或餐后立即)(例如,一天至多四次)施用。若使用延释或其他控释策略,则可仅需每天一次单一剂量或按 12 小时间隔的两次剂量。成人的典型有效剂量可(例如)介于约 200mg/天至约 12,000mg/天之间,或介于每天约 500mg 至约 8000mg 之间。剂量也可介于约 300mg/天至 4000mg/天之间。

[0151] 因此可将剂量分开并以药物组合物的形式与每餐一起施用,其中有效量的一种或多种碳酸镧化合物选自约 100mg、125mg、150mg、250mg、500mg、750mg 或 1000mg,例如每天三

次施用。可每周监测血清血浆水平并且可改变剂量直至达到最佳血清磷酸盐水平,例如,如通过受试者的临床医生所测定。可以连续方案进行施用;这样的方案可为用于治疗慢性病状的长期方案,例如永久方案。

[0152] 鉴于有可能需要经长时间长度施用本发明的药制剂以(例如)治疗慢性肾病,本文设想经设计以促进和/或增强患者依从性的包含本发明镧化合物的套装。例如,此类套装可包含一种或多种以便捷方式预包装和/或预分配的药学剂型,其包含本文所公开的镧化合物并且以便捷方式置入套装中或以其他方式在套装中加以标识,其量适于在每天特定时间(例如用餐时间)施用,从而提高患者的便利程度并且因此增强患者依从性。其中也可提供处方信息或其他使用说明。

[0153] 如本文所设想,本文所公开的镧化合物的 BET 表面积可如 US 7,588,782 中所限定的方法来测定。

[0154] 可使用(例如)由 Coulter 制造的 LS230 激光粒度分析仪来产生激光粒度数据。

[0155] 使用 LS230 软件对运行取平均值,并让该软件计算所需的体积 D 结果(即针对 D1、D10、D50、D90 和 D99 而言)。

[0156] 对于 $1\text{ }\mu\text{m}$ 以下的粒子,需要固体的折射率(RI)以进行准确的激光 PSD 分析。开发此方法时测试材料的 RI 尚未在文献中列出。测试已显示将 RI 从 1.9 调至 2.3 不会明显地影响 PSD。因此,将 RI 选择为 2.1。

[0157] 如本文所述图 10 中所示出的磷酸盐结合动力学以及结合能力(尤其是关于 RZB-012)可如下进行测量:

[0158] 装置:

- [0159] • 四位分析天平
- [0160] • pH 计,带温度补偿及适当的探头
- [0161] • 搅拌器,带叶轮
- [0162] • 热板,带温度控制
- [0163] • 温度计(能够读取 37°C)
- [0164] • 磁力搅拌盘
- [0165] • 磁力搅拌棒(长 1.5 英寸至 3 英寸)
- [0166] • Pyrex 烧杯(250mL 至 1500mL)
- [0167] • 玻璃容量瓶(100mL 至 1000mL)
- [0168] • 量筒(100mL 至 1000mL)
- [0169] • 数位计时器
- [0170] • 转速计
- [0171] • 10mL 样品试管架
- [0172] • 10mL 塑料样品试管,带盖
- [0173] • 自动稀释器
- [0174] • 10ml 塑料注射器,带活塞
- [0175] • $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 注射器式过滤器(直径为 20mm 至 25mm)
- [0176] • 移液管(自动,0.1mL 至 1mL)
- [0177] • ICP-OES

- [0178] 试剂
- [0179] • 去离子水(至少 16mΩ)
- [0180] • pH 缓冲液(1、3、7)– 按照制造商校准说明书。使用适当缓冲液将预期 pH 范围分组。每天在进行下文程序的任一部分之前如此实施。
- [0181] • 浓盐酸
- [0182] o 储液为约 0.15M HCl
- [0183] 1. 将 12.5mL 浓盐酸添加至 987.5mL 去离子水中。在密封塑料容器中储存至多 1 年
- [0184] • 氢氧化钠
- [0185] o 储液为约 0.15M NaOH
- [0186] 1. 将 6g 氢氧化钠添加至 1.0L 玻璃容量瓶中
- [0187] 2. 添加 500mL 去离子水并震荡以溶解盐
- [0188] 3. 用去离子水加注至 1.0L 标线并充分混合
- [0189] 4. 在密封塑料容器中储存至多 1 年
- [0190] • 氯化钠 (NaCl)
- [0191] • 无水磷酸氢二钠 (Na_2HPO_4)
- [0192] o 磷酸盐储备溶液(0.00527mol PO_4^{3-} /L 至 500mg PO_4^{3-} /L)
- [0193] 1. 将 3 英寸磁力搅拌棒置于 4.5L Pyrex 烧杯底部并添加 3.8L 去离子水
- [0194] 2. 置于磁力搅拌盘上
- [0195] 3. 向干净称重容器中称量 2.99g 无水磷酸氢二钠
- [0196] 4. 向不同的干净称重容器中称量 0.462g 氯化钠
- [0197] 5. 定量地将 Na_2HPO_4 和 NaCl 转移至经搅拌 4.5L Pyrex 烧杯中
- [0198] 6. 使用经适当校准的 pH 计来监测溶液的 pH
- [0199] 7. 逐滴添加储液 0.15M HCl 或储液 0.15M NaOH 并调节至测试所需的 pH。超过该 pH 没有关系,但须添加更多储液 0.15M HCl 或储液 0.15M NaOH 以重新调节。
- [0200] 8. 若在 5 分钟内 pH 单位偏离不超过 0.01,则 pH 稳定。
- [0201] 9. 使用去离子水稀释至 4.0L 并充分混合
- [0202] 10. 在密封玻璃容器中储存至多 1 个月
- [0203] • 磷酸盐校准标样 (10,000mg/L)
- [0204] • 含有磷的多元素检查标样或独立磷酸盐校准标样 (1,000mg/L)
- [0205] • 镧化合物
- [0206] 程序:
- [0207] 在试验台上制备:
- [0208] 1. 确定供测试用的定时取集样品的数量并标记适当数量的塑料样品试管
- [0209] 2. 将塑料样品试管置于试管架中并放置一旁
- [0210] 3. 使用量筒测量出 1.0L 磷酸盐储备溶液
- [0211] 4. 将磷酸盐溶液加至 1.5L Pyrex 烧杯中。烧杯应足够大以容纳磷酸盐溶液并允许 30% 的体积增加
- [0212] 5. 如分析要求中所指示在环境温度至 20℃或 37℃下运行。若要求 37℃,则将装

有 1.0L 测试溶液的 1.5L 烧杯置于控温热板上。将温度设定为 37℃。直至达到温度后才开始测试。

[0213] 6. 使用配有叶轮的电动搅拌器恒定地搅拌溶液。搅拌速率应为约 180rpm (利用转速计确认)。

[0214] 7. 使用 10mL 注射器移取 5mL 溶液并将其分配至经标记的样品试管中。其为 T=0 样品

[0215] 8. 同时将料块加至搅拌烧杯中并开启数位计时器。

[0216] 9. 使用以下方案开始以预先描述的时间间隔取定时样品：

[0217] a. 用得自搅拌烧杯的浆液冲洗 10mL 注射器并将洗涤物加回烧杯中

[0218] b. 使用该相同的 10mL 注射器吸取 5mL 浆液

[0219] c. 将 0.2 μm 注射器式过滤器稳固地装到尖端, 并将 2ml 注回搅拌烧杯

[0220] d. 将其余 3ml 分配至经标记的样品试管中

[0221] e. 给试管加盖并制备下一样品

[0222] 10. 若需要恒定的 pH：

[0223] a. 在定时取样之间使用 0.5mL 自动移液管来调节 pH

[0224] b. 使用适当的滴定剂 0.15M NaOH 或 0.15M HCl 进行调节以维持 pH

[0225] c. 添加与维持恒定 pH 所消耗一样多的 0.5mL 等分试样。记下等分试样数

[0226] d. 记录在定时取样之间的各时间段所添加的总体积

[0227] 11. 连续取样并在整个测试期间维持 pH

[0228] 12. 当完成测试时, 充分清洁所有玻璃器皿并用去离子水冲洗

[0229] 样品制备和标准曲线以及 QC 样品：

[0230] 13. 将样品以 1：10 稀释于 10%HCl 基质中

[0231] a. 用去离子水稀释至标线并充分混合。在密封塑料容器中储存至多 2 个月

[0232] 14. 稀释独立检查标样以使磷浓度处于标准曲线值范围内

[0233] 15. 在送检时包括基质空白样

[0234] 使用 ICP-OES 进行样品分析：

[0235] 16. 按照制造商说明书使仪器预热

[0236] 17. 制作 0mg/L、5mg/L、10mg/L、20mg/L 的标准曲线：

[0237] a. 0mg/L - 是 10%HCl 的基质空白样

[0238] b. 5mg/L - 加到装有 10mL 浓 HCl 和 50mL 去离子水的 100mL 玻璃容量瓶中的 1,000mg/L 经检定水性标样的 0.5mL 等分试样。用去离子水稀释至标线并充分混合。在密封塑料容器中储存至多 2 个月

[0239] c. 10mg/L - 加到装有 10mL 浓 HCl 和 50mL 去离子水的 100mL 玻璃容量瓶中的 1,000mg/L 经检定水性标样的 1.0mL 等分试样。用去离子水稀释至标线并充分混合。在密封塑料容器中储存至多 2 个月

[0240] d. 20mg/L - 加到装有 10mL 浓 HCl 和 50mL 去离子水的 100mL 玻璃容量瓶中的 1,000mg/L 经检定水性标样的 2.0mL 等分试样

[0241] 18. 使用 214nm 波长来分析样品、qc 对照以及磷的空白样。在 214nm 波长下 ICP0mg/L、5mg/L、10mg/L、20mg/L 的标准曲线为线性。RSD 应为大于 0.9995

[0242] 计算：

[0243] $R(\text{mg/L}) = [A-B] \times C/D$ 其中：R= 结果 (mg/L)

[0244] A=ICP 读数 (mg/L)

[0245] B= 基质空白样的 ICP 读数 (mg/L)

[0246] C= 稀释液 (ml)

[0247] D= 等分试样 (ml)

[0248] 图表 R(mg/L) 对时间 (min)。可将此图表与使用相同方案所制得的其他图表进行比较。某些镧化合物的表面以及镧离子在溶液中结合磷酸盐。为实现不同镧化合物相对结合效率的最佳比较,添加至测试中的镧的量应相同。应使用经美国国家标准技术研究所 (NIST) 检定的水性 AAS 标样来制作校准曲线。质量控制检查可为独立的 AAS 标样或经 NIST 检定的含磷的混合阴离子标样。应检查混合阴离子标样的 ICP 光谱以确认所存在的另外的阴离子中无一者干扰 214nm 磷线。

[0249] 环境：所有酸性溶液应以对环境负责的方式处置。中和并确认金属浓度低于城市排放限值。

[0250] 注意：碳酸镧可溶于酸。使用酸清洁玻璃器皿中的残余物。

[0251] 参考文献：该测试是 Anormed 的美国专利中所引用测试的变化形式。专利第 5,968,976 号 -“Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates”关于这些分析方法的教导以引用方式并入本文。

[0252] 根据本发明的体密度可通过标准方法测定。

[0253] 假设实例：

[0254] 量筒皮重经测定为 225g。将 75 克样品过筛到量筒中。毛重经测定为 299.4g。该样品的体积经测量为 141mL。因此,粉末体密度为：

[0255] 体密度 (g/cc) = $(299.4 - 225) / 141 = 74.4 / 141 = 0.5277 \text{g/cc}$

[0256] 将该值四舍五入至两个小数位,得到最终报告值为 0.53g/cc。

[0257] $9.2\text{RSD} = (R1/R2) \times 100 / R1$

[0258] 其中：RSD= 相对标准偏差 (%)

[0259] R1 和 R2= 各个重复的结果 (g/cc)

[0260] $9.3\text{SR} = R \times 100 / V$

[0261] 其中：SR= 标准回收率 (%)

[0262] R= 参考标样的结果 (g/cc)

[0263] V= 标样的历史平均值 (g/cc)

实施例

[0264] 实施例 1

[0265] 如本文通常所述产生多个批次的 LCH 和 LDOC。具体地讲,通过使氯化镧与碳酸铵以连续滴给反应方式进行反应来产生碱式碳酸镧 (LCH)。氯化镧的量是以固定速率提供而碳酸铵的量是可变地进给。将这些溶液进给至大量的控温并且混合受控的水中。在反应期间保持 pH 接近恒定并通过调节所提供的氯化镧与反应器水体积的重量比来控制所得的沉淀的浓度。经四小时时间段进给全部体积的反应物并手动控制温度。工作体积为约 15 升。

pH 自动控制碳酸铵流动并在反应期间保持接近恒定。在形成沉淀后,对其洗涤并过滤以去除反应盐,在这种情况下该反应盐应为氯化铵。这使用实验室布氏(真空)过滤装置实现。将 LCH 过滤并重新悬浮于水中,然后重新过滤直至达到期望的混悬剂电导率(指示盐含量)为止。然后对 LCH 进行最后一次过滤以增加用于干燥的固含量。按照以下方法实现干燥:将 LCH 滤饼(通常固体为 40 重量%至 60 重量%)装到 Pyrex 托盘中并在自然对流干燥烘箱中在 110℃下加热最少 16 小时。其后,在锥形磨机(Fritz Mill)中通过 0.6 毫米筛网对该材料进行干磨和粉碎。将该粗粉末指定为 Renazorb013(RZB-013)。

[0266] 热处理通过以下方式进行:将 Renazorb-013 置于氧化铝(Al_2O_3 , 99.8%, 高密度)无盖托盘中,然后在氧化铝衬里马弗炉中进行处理,经 3 小时升温至 550℃,在此温度下浸泡 2.5 小时并最少经 8 小时冷却恢复至室温。炉卸料为 LDOC 并且下文将其指定为 Renazorb-014(RZB-014)。

[0267] 进行了两批实验以测试不同的反应条件。第一批实验使用经发现有利于产生 Renazorb-011 的类似 pH、温度和浓度条件。具体地讲,将这些条件定为 6.0pH、85℃的温度以及 43.5g/L 的最终沉淀浓度。保持这些条件恒定并产生若干批次以测定所得的 RZB-013 和 RZB-014 化合物的可重复性。第二批实验研究按照表 4 中所示的设计改变反应 pH、温度和沉淀浓度对 RZB-013 和 RZB-014 化合物的影响。

[0268] 表 4:试验设计

[0269]

批次 ID	平均反应温度(°C)	平均反应 pH	产物浓度(g/L), 理论值
改良试验设计			
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

[0270]

100808	85.0	6.50	36.0
110508	85.0	6.50	36.0
101308	85.0	6.50	73.0

[0271]

批次 ID	平均反应温度(°C)	平均反应 pH	产物浓度(g/L), 理论值
改良实验设计 (续)			
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
110308	90.0	6.50	36.0
另外的数据 (四月) “重复” 批次			
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

[0272] 对于每一运行, 均对 Renazorb-013(LCH) 和 Renazorb-014(LDOC) 进行了表征。Renazorb-013 对于表征具有重要意义, 因为其特征(尤其是诸如 BET 表面积、粒度分布、XRD 结晶相、体密度等物理特征)对 Renazorb-014 的相同关键特征具有强烈影响。Renazorb-013 和 Renazorb-014 的一套典型表征包括 BET 表面积 (BET-SA)、粒度分布 (PSD)、XRD 结晶相、体密度、氯化物含量、铜含量、碳含量。除此 之外, 测试了 Renazorb014 的磷酸盐结合性能 (pH4.5, 在 30min 时)。诸如 La、C、Cl 等分析通常相当一致并且未进行详细研究。第一批实验在 LCH 和 LDOC 的某些物理性质方面的结果在下表 5 中给出。

[0273] 表 5 :第一批实验的结果

[0274] 生产参数 / 观测结果

[0275]

批号	平均反应温度(°C)	平均反应pH	产物浓度(g/L), 理论值
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

[0276]

批号	反应期间 LCH 是否发生凝胶化?	总过滤时间 (min)	滤饼水分(%)
040308	否	160	42.6

[0277]

040408	否		42.8
040708	否		43.4
040808	否	295.0	43.4
040908	否	140.0	44.1
041008	否	200.0	46.0
041108	否	370.0	42.8
041408	否	160.0	41.2
041508	否	235.0	40.3
041608	否	180.0	43.6
041708	否	165.0	44.1
041808A	否	65.0	64.0
041808B	否	150.0	41.4
042108	否	250.0	66.2
042208A	否		44.3
042208B	否		44.9

[0278] 浓缩 Renazorb013 分析数据

[0279]

批号	表 面 积 (m ² g)	体密度(g/cc)	XRD 相 1 ID	XRD 相 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	

[0280]

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

[0281] 生产参数 / 观测结果

[0282]

批号	平均反应温度 (°C)	平均反应 pH	产物浓度 (g/L), 理论值	反应期 LCH 是否发生凝胶化?	总过滤时间(min)	滤饼水分(%)
040308	85.8	6.13	43.5	否	160	42.6
040408	85.6	6.26	43.5	否		42.8
040708	85.0	6.39	43.5	否		43.4
040808	85.2	6.27	43.5	否	295.0	43.4
040908	85.5	5.57	43.5	否	140.0	44.1
041008	85.3	6.24	43.5	否	200.0	46.0
041108	85.3	6.27	43.5	否	370.0	42.8
041408	87.0	6.12	43.5	否	160.0	41.2
041508	86.3	6.11	43.5	否	235.0	40.3
041608	86.4	5.93	43.5	否	180.0	43.6
041708	87.0	6.12	43.5	否	165.0	44.1
041808 A	84.7	5.55	43.5	否	65.0	64.0
041808 B	86.2	6.03	43.5	否	150.0	41.4
042108	86.4	6.03	43.5	否	250.0	66.2

[0283]

042208 A	86.9	5.10	43.5	否		44.3
042208 B	86.4	5.91	43.5	否		44.9

[0284] 浓缩 Renazorb014 分析数据

[0285]

批号	表面积 (m ² /g)	D50 (um) 超 声 SOP-QC- GMP-240 2	D9D(um)超 声 SCP-QCG MP-2402	体 密 度 (g/cc)	P04 结合 在 4.5pH 下 (反应完 成的%)	XRD 相 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
041808 A	12.5	25	99	0.46	88	37-804
041808 B	35.3	35	95	0.97	90	37-804
042108	30.0	27	77	0.88	101	37-804
042208 A	13.8	25	74	0.60	89	37-804
042208	27.8	48	169	1.08	79	37-804

[0286]

B						
---	--	--	--	--	--	--

[0287] 所生产的大部分批次产生了高 SA 的 Renazorb-013 以及相应高 SA 的 Renazorb-014。该组中三个批次产生了较低 SA。注意,042208A 和 042208B 这两个批次是使用碳酸氢铵碱代替碳酸铵而合成的,并产生一种低 SA 材料。两种低 SA 材料具有相对低的平均反应 pH,但一者的 pH 在高 SA 材料的范围内。起初认为,由于该观测结果,pH 可能会影响所得的 SA,并因此应改进 pH 控制,如本发明工作中所进行。第二批实验的结果在下表 6 中给出。

[0288] 表 6. 第二批实验的结果

[0289] 加工数据和观测结果

[0290]

批号	平均反应温度(°C)	平均反应 pH	产物浓度(g/L)理论值	反应期间 LCH 是否发生凝胶化?	滤饼水分(%)
101008	75.0	5.50	36.0	否	85.1
102308	75.0	5.50	36.0	是	51.0
101408	75.0	5.50	73.0	是	81.9
102208	75.0	5.50	73.0	是	88.3
102108	75.0	6.50	36.0	是	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	是	62.4
101608	75.0	6.50	73.0	否	82.7
100108	80.0	6.00	60.0	是	88.0
110608	80.0	6.00	55.0	是	55.1
110708	80.0	6.00	55.0	是	47.7
102408	85.0	5.50	36.0	否	50.8
100908	85.0	5.50	36.0	否	47.2
101708	85.0	5.50	73.0	是	52.5
112608	85.0	6.00	20.0	否	46.9
100208	85.0	6.50	36.0	否	52.1

[0291]

100808	85.0	6.50	36.0	是	42.2
110508	85.0	6.50	36.0	否	57.4
101308	85.0	6.50	73.0	是	47.0
112408	85.0	7.00	36.0	否	49.1
120908	85.0	7.00	43.5	否	42.0
121508	85.0	7.00	43.5	否	41.5
121608	85.0	7.00	43.5	否	74.5
110408	90.0	5.50	36.0	否	19.1
103108	90.0	6.00	36.0	否	55.7
110308	90.0	6.50	36.0	否	53.4
112008	85.0	6.00	43.5	否	85.1
112108	85.0	6.00	43.5	否	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	否	58.1
120308	85.0	6.00	43.5	否	58.0
120408	85.0	6.00	43.5	否	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	是	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	否	76.2
121108	85.0	6.00	43.5	否	56.9
120108	85.0	n/a	43.5	否	60.8

[0292] Renazorb-013 分析数据

[0293]

批号	表面积 (m ² /g)	体 密 度 (g/cc)*	XRD 相 1 ID (主要相)	XRD 相 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	未标识
102208	12.7	0.52	026-0815	---
102108	26.0	0.24	026-0815	049-0981/A
102708	11.1	0.29	026-0815	---

[0294]

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	---
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

[0295] Renazorb-014 分析数据

[0296]

批号	表 面 积 (m ² /g)	D10(um) 超 声 SOP- QC- GMP -2402	D50 (um) 超 声 SOP-QC- GMP-24 02	D90 (um) 超 声 SOP-Q C-GMP -2402	体 密 度 (g/cc)	Po4 结 合 在 4.5 pH 下 (反 应 完 成 的 %)	XRD 相 1 ID (主 要 相)	XRD 相 2
101 008	---	---	---	---	---	---	---	---
102 308	12.0	1.6	22	60	0.41	89	037- 0804	---
101 408	20.3	2.3	8	27	0.20	84	037- 0804	034-149 4
102 208	18.8	0.5	18	55	0.65	83	037- 0804	---
102 108	21.8	3.9	12	32	0.19	92	037- 0804	23-0322
102 708	15.7	1.5	4	32	0.21	84	037- 0804	23-0322
101 608	12.8	2.4	6	14	0.14	59	037- 0804	23-0322
100 108	23.5	---	---	---	0.71	90	037- 0804	---
110 608	29.3	1.4	4	31	0.58	93	037- 0804	---
110 708	16.7	7.4	47	160	0.77	80	037- 0804	---
102 408	12.1	1.9	23	60	0.45	90	037- 0804	---
100	7.6	2.7	5	9	0.43	39	037-	---

[0297]

908							0804	
101 708	16.8	1.5	13	56	0.35	91	037- 0804	08-0477
112 608	6.7	3.6	7	14	0.35	39	037- 0804	023-032 2
100 208	13.9	---	---	---	0.76	86	037- 0804	---
100 808	29.9	6.8	47	114	0.91	92	037- 0804	---
110 508	16.7	6.6	50	151	0.56	92	037- 0804	---
101 308	23.0	6.4	45	134	0.84	89	037- 0804	---
112 408	24.7	8.1	55	135	0.97	92	037- 0804	---
120 908	25.3	3.9	36	100	0.84	86	037- 0804	---
121 508	24.4	12.8	76	200	0.95	87	037- 0804	---
121 608	21.0	10.0	55	145	0.95	未决	037- 0804	---
110 408	5.6	9.8	14	19	0.88	16	037- 0804	---
103 108	8.4	2.3	4	9	0.28	83	037- 0804	23-0322
110 308	9.9	1.5	4	17	0.31	81	037- 0804	---
112 008	24.9	2.1	24	82	0.63	85	037- 0804	---

[0298]

112 108	16.5	6.5	38	102	0.68	65	037- 0804	---
120 208	37.3	3.9	23	93	1.00	67	037- 0804	---
120 308	13.6	1.8	4	52	0.33	85	037- 0804	---
120 408	27.3	4.1	32	93	0.64	95	037- 0804	023-032 2
120 508	20.2	3.9	30	82	0.66	92	037- 0804	---
120 808	22.8	5.9	31	80	0.95	66	037- 0804	---
121 108	13.9	---	---	---	---	---	037- 0804	023-03 20
120 108	7.8	2.3	9	109	0.25	85	037- 0804	---

[0299] 所有批次均使用同一设备。如所指示,有意地调节一些参数(反应温度、pH、浓度),但保持其余工艺和设备尽可能与该工艺中所包括的仪表/控制水平一致。

[0300] 下表7展示在这些测试中观察到的变化性。因此,尽管可相当地得出某些结论,但这些数据的不一致性仍表明另外的变量可起到控制 LCH 和 LDOC 所需性质的作用。

[0301] 表 7. 特性的变化性

[0302] 加工数据和观测结果

[0303]

批号	平均反应 温度(°C)	平均反应 pH	产物浓度(g/L), 理论值	反应期间 LCH 是否发 生凝胶化?	滤饼水分 (%)
----	----------------	------------	-------------------	--------------------------	-------------

[0304]

102108	75.0	6.50	36.0	是	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	是	62.4
110608	80.0	6.0	55.0	是	55.1
110708	80.0	6.0	55.0	是	47.7
100208	85.0	6.50	36.0	否	52.1
100808	85.0	6.50	36.0	是	42.2
112008	85.0	6.00	43.5	否	85.1
112108	85.0	6.0	43.5	否	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	否	58.1
120408	85.0	6.00	43.5	否	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	是	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	否	76.2

[0305] Renazorb-013 分析数据

[0306]

批号	表 面 积 (m ² /g)	体 密 度 (g/cc)*	XRD 相 1 ID (主要相)	XRD 相 2
102108	26.0	0.24	026-0815	19-0981+un
102708	11.1	0.29	026-0815	未标识
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	

[0307] Renazorb-014 分析数据

[0308]

批号	表面积 (m ² /g)	D10(um) 超 声 SOP-QC-GMP- 2402	D50 (um) 超 声 SOP-QC-GMP-2 402	D90 (um) 超 声 SOP-QC-GMP- 2402	体密 度 (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

[0309]

批号	P04 结合 在 4.5 pH 下 (反应完成的%)	XRD 相 1 ID	XRD 相 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

[0310]

120508	92	037-0804	
120808	66	037-0804	

[0311] 实施例 2

[0312] 使用如下表 8 中所提供的本发明的 LDOC (“RZB-014”) 产生可吞服片剂形式的口服剂型。

[0313] 表 8 :RZB-014 的可吞服口服剂型

[0314]

组分	功能	目标水平的重量 (mg/片)	目标水平的每种组分的%	API 的%	%低 (-1)	%高 (+1)
RZB-014	活性物质	666.67	88.24%	-	-	-
聚维酮	湿粘合剂	38.50	6.82%	5.77	4.80	6.80
ProSolv (微晶纤维素、二氧化硅胶体、胶态二氧化硅、硅酸的共混物)	干粘合剂	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
Ac-Di-Sol (交联羧甲基纤维素钠)	崩解剂	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
硬脂酸镁	润滑剂	2.33	0.30%	0.35	0.15	0.55

[0315] 制备了八批剂型。在每一运行中将聚维酮溶于相同量的纯化水中。简而言之,将活性物质 (RZB-014) 加至 Glatt 流化床制粒机 (“Midi-Glatt”) 中,并以约 7g/min 的速率喷射溶液。将颗粒干燥约一小时 (直至 LOD 低于 2% 为止)。通过具有 16 号筛网的 Comil 研磨颗粒。然后将颗粒与 Prosolv 和 Ac-Di-Sol 一起加至 PK 共混机中并共混 5 分钟。将硬脂酸镁加至共混机中并再共混 2 分钟。在小型压片机上仅使用可用的 8 个工位中的 2 个来压缩颗粒。使用直径为 11.11mm 的圆形 / 标准凹形模具来压缩八批片剂。评价每一测试组合物的颗粒和片剂的干燥损失 (LOD)、尺寸分布、密度、可压性、厚度、脆碎度、硬度、平均重量、崩解时间以及活体外磷酸盐结合。以下为所得结果的表格：

[0316] 表 9 :RZB-014 的可吞服剂型的结果

[0317]

S #	参数	运行 1	运行 2	运行 3	运行 4	运行 5
1	颗粒的干燥损失(%)	1.82	1.72	1.38	1.83	1.13
2	使用 20、30、40、50、60 和 80 号筛对颗粒进行筛分分析					
	平均尺寸(mm)	0.298	0.275	0.289	0.290	0.286
3	颗粒的体密度(g/cc)	1.1360	1.1060	1.0720	1.0940	1.1100
4	颗粒的振实密度(g/cc)	1.3209	1.3654	1.2916	1.3340	1.3537
5	颗粒的可压性(%)	14.00	19.00	17.00	17.99	18.00
6	颗粒的流动					
	漏斗 - 无润滑	差	差	差	好	差
	漏斗 - 有润滑	差	差	好	好	好
	料斗 - 有润滑	好	好	好	好	好
7	片厚(mm)	4.88±0.01	4.9±0.01	5.18±0.01	5.21±0.01	5.21±0.01
8	片脆碎度(%)	0.162	0.013	0.141	0.013	0.091
9	片硬度(kp)	8.00±0.33	7.70±0.50	7.83±0.39	8.53±0.37	7.10±0.41
10	平均片重(mg)	732.7±10.68	754.1±4.94	777.1±6.35	785.4±4.68	769.5±1.56
11	片崩解时间(秒)	8.33±.82	20.00±1.26	15.50±1.22	13.33±1.03	12.83±0.41
12	15 分钟内片剂的磷酸盐结合(%)	63.39±1.93	82.79±8.87	87.79±6.06	60.85±5.46	72.90±2.51

[0318]

S #	参数	运行 6	运行 7	运行 8
1	颗粒的干燥损失(%)	1.17	1.07	1.91
2	使用 20、30、40、50、60 和 80 号筛对颗粒进行筛分分析			
	平均尺寸(mm)	0.288	0.274	0.284
3	颗粒的体密度(g/cc)	1.1170	1.0900	1.1820
4	颗粒的振实密度(g/cc)	1.3458	1.2960	1.4071
5	颗粒的可压性(%)	17.00	15.90	16.00
6	颗粒的流动			
	漏斗 - 无润滑	差	差	差
	漏斗 - 有润滑	好	好	好
	料斗 - 有润滑	好	好	好

[0319]

7	片厚(mm)	5.17±0.01	5.36±0.01	5.38±0.01
8	片脆碎度(%)	0.013	0.076	0.024
9	片硬度(kp)	6.13±0.47	7.47±0.50	7.93±0.30
10	平均片重(mg)	772.1±5.50	786.2±7.53	825.2±5.62
11	片崩解时间(秒)	10.17±0.41	11.00±0.00	16.00±0.00
12	15 分钟内片剂的磷酸盐结合(%)	61.43±5.56	67.83±7.77	80.35±4.58

[0320] 实施例 3

[0321] 制备了包含 RZB-014 的咀嚼片剂、撒布粉剂 / 颗粒以及混悬剂形式的另外制剂。

[0322] 具体地讲,配制了三种含有 500mg RZB-014 (下文称为“SPI-014”)的咀嚼片制剂(FS-22、FS-30 和 FS-31)、含有 500mg SPI-014 的两种撒布(胶囊)制剂(SP-11 和 SP-12),并配制了两种含有 100mg/mL 或 500mg/5mL SPI-014 的口服混悬剂制剂(S-2 和 S-7)。制剂中所用的材料罗列如下。

[0323] 表 10 :材料

[0324]

材料
SPI-014 (碳酸二氧镧)
一水合乳糖和聚维酮, NF 级 (Ludipress LCE)
微晶纤维素, NF 级
微晶纤维素和瓜尔胶, NF (Avicel CE-15)
微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(Avicel RC-591)
交联羧甲基纤维素钠, USP/NF 级
羟丙基纤维素, NF 级
聚山梨醇酯 80, NF 级
硬脂酸镁, NF 级
胶态二氧化硅, NF 级
纯化水, USP 级

[0325]

藻酸钠, NF 级
巴西棕榈蜡
甘油基二十二烷酸酯, NF 级
聚维酮, USP 级
硬脂酸镁, NF 级
硅化微晶纤维素, NF 级
天冬甜素, NF 级
薄荷油, NF 级
泊洛沙姆 188, NF 级
欧巴代, White YS-1-18027-A
卡波姆 974 P, NF 级
羟丙甲纤维素, USP 级
羧甲基纤维素钠, 7H4F
甲基纤维素, NF 级
对羟基苯甲酸丙酯, NF 级
对羟基苯甲酸甲酯, NF 级
双糖钠 (Disacharin Sodium), USP 级
山梨酸, NF 级

[0326] I. 咀嚼片：

[0327] 通过使用直接压缩或辊压实来制备使用稀释剂与 SPI-014API 的各种组合的咀嚼片。目标是确定显示出 5-30 分钟崩解时间的组合物。

[0328] 直接压片工艺：手动共混各种量的 SPI-014API、稀释剂、粘合剂、崩解剂和润滑剂。使用直径为 14mm 的圆形斜边冲头压缩显示出良好或适度流动性的共混物。评价片剂的平均重量、厚度、硬度、脆碎度以及在纯化水（37℃）中的崩解时间。下文所提供的表 11 包括制剂组合物以及观测结果。

[0329] 辊压实：使用 TFC-LAB MICRO 辊压实机在 2 吨辊压力、2rpm 辊速度以及 15rpm 进料螺杆速度下对各种量的 SPI-014API 和赋形剂进行辊压实。对片材进行制粒并通过 16 号 US 筛。使颗粒与稀释剂、粘合剂和润滑剂外混 / 内混，并测试流动性。使用直径为 14mm 或 16mm 的圆形斜边冲头来压缩颗粒。评价片剂的平均重量、厚度、硬度、脆碎度以及在纯化水（37℃）中的崩解时间。下文所提供的表 12 显示制剂组合物以及观测结果。使用调味剂和增甜剂来制备所选的组合物。表 13A 及 13B 列出了制剂组合物。

[0330] 表 11：SPI-014 咀嚼片，500mg- 制剂通过直接压片工艺制得的组合物

[0331]

S #	成分	量 (mg/单位)						
		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	微晶纤维素和瓜 尔胶	248.3	248.3	-	-	-	-	448.3
3	一水乳糖 和聚维酮,	-	-	248.3	248.3	-	-	-
4	藻酸钠	-	-	-	-	248.3	248.3	-
5	羟丙基纤维素	-	-	-	-	-	-	-
6	巴西棕榈蜡	-	-	-	-	-	-	-
7	甘油基二十二烷 酸酯	-	-	-	-	-	-	-
8	聚乙烯吡咯烷酮	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
9	交联羧甲基纤维 素钠	40.0		40.0	-	40.0	-	-
10	硬脂酸镁	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	总计	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1160.0
观测结果								
1	共混物通过漏斗 的流动	好	好	中等	=	差	差	差
2	平均重量 (g) (n=10)	0.986 ± 0.013	0.992 ± 0.017	1.007± 0.010	0.997 ± 0.014	-	-	-
3	厚度(mm)	3.91	3.75	3.99	3.78	-	-	-
4	脆碎度(% w/w)	0.18	0.22	0.16	0.14	-	-	-
5	硬度(kp)	8.4	8.0	10.2	9.8	-	-	-

[0332]

6	崩解时间(分钟)	1	2	1	1	-	-	-
---	----------	---	---	---	---	---	---	---

[0333]

S #	成分						
		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	微晶纤维素和瓜 尔胶	-	-	-	-	100	164.15
3	一水乳糖 和聚维酮,	-	-	-	-	-	-
4	藻酸钠	-	-	-	-	-	-
5	羟丙基纤维素	-	288.3	-	-	228.3	164.15
6	巴西棕榈蜡	-	-	293.3	-	-	-
7	甘油基二十二烷 酸酯	-	-	-	293.3	-	-
8	聚乙烯吡咯烷酮	288.3	-	-	-	-	-
9	交联羧甲基纤维 素钠	-	-	-	-	-	-
10	硬脂酸镁	5.0	5.0	-	-	5.0	5.0
	总计	960.0	960.0	960.0	960.0	1000.0	1000.0
	观测结果						
1	共混物通过漏斗 的流动	差	好	好	中等	中等	中等
2	平均重量 (g) (n=10)	-	0.998± 0.005	0.989± 0.013	0.999± 0.010	1.013± 0.011	1.002± 0.001
3	厚度(mm)	-	4.34	4.16	4.27	4.24	3.89
4	脆碎度(% w/w)	-	0.27	0.39	0.21	0.11	0.17
5	硬度(kp)	-	4.8	4.1	5.2	8.2	8.4
6	崩解时间(分钟)	-	>45	>45	>45	>45	3

[0334] 表 12A :通过辊压实制备的 SPI-014 制剂组合物咀嚼片, 500mg -

[0335]

编号	成分	量 (mg/单位)					
		FS-1 4	FS-1 5	FS-1 6	FS-1 7	FS-1 8	FS-1 9
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纤维素和瓜尔胶	109.4 3	218.8 7	109.4 3	164.1 5	218.8 7	500
3	微晶纤维素	-	-	-	-	-	-
4	硅化微晶纤维素	-	-	-	-	-	-
5	羟丙基纤维素	218.8 7	109.4 3	-	-	-	-
6	羟丙基纤维素	-	-	218.8 7	164.1 5	109.4 3	-
7	甘油基二十二烷酸酯	-	-	-	-	-	-
8	聚乙烯吡咯烷酮	-	-	-	-	-	325.8
9	硬脂酸镁	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	15.0
10	天冬甜素	-	-	-	-	-	-
11	薄荷油	-	-	-	-	-	-
总计		1000. 0	1000. 0	1000. 0	1000. 0	1000. 0	1507. 5
观测结果							
1	共混物通过漏斗的流动	好	好	好	好	好	好
2	平均重量(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	厚度(mm)	4.18	4.03	4.34	4.27	4.28	5.87
4	脆碎度(% w/w)	0.34	0.45	0.19	0.26	0.21	0.18
5	硬度(kp)	7.8	6.1	8.1	9.2	6.8	8.1
6	崩解时间 (分钟)	>45	>45	>45	>45	>45	>45

[0336]

S #	成分	量 (mg/单位)						
		FS-2 0	FS-2 1	FS-2 2	FS-2 3	FS-2 4	FS-2 5	FS-26
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纤维素和瓜尔胶	333.2	-	-	-	-	-	
3	微晶纤维素	166.8	-	-	-	-	-	-
4	硅化微晶纤维素	-	818.3	568.3	683.3	416.6 5	683.3	608.3
5	羟丙基纤维素	-	-	-	-	-	-	-
6	羟丙基纤维素	-	-	-	-	-	-	-
7	甘油基二十二烷酸酯	-	-	-	150	416.6 5	75	112.5
8	聚乙烯吡咯烷酮	318.3	-	225	-	-	75	112.5
9	硬脂酸镁	15	15	15	-	-	-	-
10	天冬甜素	-	-	20	-	-	-	-
11	薄荷油	-	-	5	-	-	-	-
总计		1500. 0	1500. 0	1500. 0	1500. 0	1500. 0	1500. 0	1500.0
观测结果								
1	共混物通过漏斗的 流动	好	好	好	好	好	好	好
2	平均重量 (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	厚度(mm)	5.93	5.69	5.43	5.35	5.44	5.32	5.28
4	脆碎度(% w/w)	0.13	0.17	0.21	0.17	0.26	0.31	0.25
5	硬度(kp)	10.3	19.8	10.4	9.3	8.2	8.9	8.9
6	崩解时间 (分钟)	1-2	1-2	13-17	2-3	>45	1-2	1-2

[0337] 表 12B :SPI-014 咀嚼片,500mg- 通过辊压工艺制得的制剂组合物

[0338]

S. #	成分	量(mg)/ 单位				
		FS-27	FS-28	FS-29	FS-30 (FS-29 重复)	FS-31
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纤维素和瓜尔胶	-	-	-	-	558.0
3	微晶纤维素	-	-	787.3	762.3	-
4	硅化微晶纤维素	533.3	578.3	-	-	-
5	泊洛沙姆 188	-	-	30.5	15.5	-
6	甘油基二十二烷酸酯,	150.0	127.5	15.5	30.5	-
7	聚乙烯基吡咯烷酮,	150.0	127.5	-	-	235.3
8	硬脂酸镁	-	-	-	-	15.0
9	天冬甜素	-	-	-	20.0	20.0
10	薄荷油	-	-	-	5.0	5.0
总计		1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0
观测结果						
1	共混物通过漏斗的流动	好	好	好	好	好
2	平均重量(g) (n=10)	1.516± 0.012	1.507± 0.011	1.481± 0.010	1.494± 0.013	1.482± 0.015
3	厚度(mm) (n=10)	5.51	5.56	5.32	5.17	5.24
4	脆碎度(% w/w)	0.34	0.28	0.21	0.32	0.23
5	硬度(kp)	14.8	8.4	10.8	11.7	7.9
6	崩解时间 (分钟)	27-32	8-10	22-24	14-18	10-14

[0339] 结果：

[0340] 三种原型组合物(FS-22、FS-30 和 FS-31) 显示出良好的流动特性以及预期的崩解时间(5-30 分钟)。其他组合物显示出快(<5 分钟)或慢(>45 分钟)崩解。这些组合物的 SPI-014 (钡) 含量如下：

[0341] 咀嚼片组合物 FS-22 :474. 4mg/ 片。

[0342] 咀嚼片组合物 FS-30 :501. 4mg/ 片。

[0343] 咀嚼片组合物 FS-31 :487. 0mg/ 片。

[0344] II. 撒布口服粉剂或颗粒：

[0345] 撒剂是胶囊或小袋剂型，其中在摄入之前将全部内含物(粉剂 / 颗粒) 撒布至食物上。撒布剂为吞服固体剂型困难的患者提供益处。此类剂型为本领域技术人员所熟悉。

[0346] 干法制粒 / 辊压工艺：使用 TFC-LAB MICRO 辊压实机在 2 吨辊压力、2rpm 辊速度以及 15rpm 进料螺杆速度下对各种量的 SPI-014 以及所选的干燥粘合剂进行辊压实。使片

材通过 16 号 US 筛,并评价粒度的均匀性。下文所提供的表 13 显示了制剂组合物。

[0347] 喷雾制粒工艺:将 SPI-014 装到 MidiGlatt 流化床处理机上,并根据正常操作条件利用所选的制粒液体进行喷雾。表 13 显示了制剂组合物。

[0348] 湿法制粒工艺:如表 13 中所公开的制剂组合物中所提供,在行星式混合机中对各种量的 SPI-014 与粘合剂溶液(例如 10%w/v 欧巴代(Opadry)或 Klucel-LF)进行制粒。在 60℃下对湿块体进行托盘干燥,直至 LOD 达到低于 3%w/w 为止。然后使其通过 14 号筛,通过目测结果来评价尺寸均匀性,并充填到明胶胶囊(00 号)中。

[0349] 表 13 :SPI-014 撒剂,500mg- 制剂组合物

[0350]

S. #	成分	量(mg)/ 单位					
		SP-1	SP-2	SP-3	SP-4		
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7		
2	微晶纤维素和瓜尔胶	666.7	-	-	-		
3	一水合乳糖和聚维酮	-	666.7	-	-		
4	藻酸钠	-	-	666.7	-		
7	羟丙基纤维素	-	-	-	666.7		
10	微晶纤维素	-	-	-	-		
11	羟丙基纤维素(Klucel-HF)	-	-	-	-		
12	羟丙基纤维素(Klucel-LF)	-	-	-	-		
13	欧巴代	-	-	-	-		
总计		1333.4	1333.4	1333.4	1333.4		
工艺		辊压实（干法制粒）					
尺寸均匀性		更细/小的颗粒					
S. #	成分						
		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	微晶纤维素和瓜尔胶(Avicel CE-15)	-	-	-	-	-	-
3	一水合乳糖和聚维酮	-	-	-	-	-	-
4	藻酸钠	-	-	-	-	-	-
7	羟丙基纤维素	-	-	-	-	-	-
10	微晶纤维素	666.7	-	-	-	-	-
11	羟丙基纤维素	-	666.7	-	-	-	-
12	羟丙基纤维素	-	-	666.7	-	-	66.7
13	欧巴代	-	-	-	66.7	133.4	-
总计		1333.4	1333.4	1333.3	733.4	800.1	733.4

[0351]

工艺	喷雾制粒
尺寸均匀性	更细/小的颗粒

[0352]

S. #	成分		
		SP-11	SP-12
1	SPI-014	666.7	666.7
2	微晶纤维素和瓜尔胶(Avicel CE-15)	-	-
3	一水合乳糖和聚维酮	-	-
4	藻酸钠	-	-
7	羟丙基纤维素	-	-
10	微晶纤维素	-	-
11	羟丙基纤维素	-	-
12	羟丙基纤维素	-	66.7
13	欧巴代	133.4	-
总计		800.1	733.4
工艺		湿法制粒	
尺寸均匀性		均匀的颗粒	

[0353] 结果：两种原型组合物(SP-10 和 SP-11)产生了均匀的颗粒,并显示出良好的流动性。这些组合物的 SPI-014 (钆) 含量如下：

[0354] 撒布(胶囊)组合物 SP-10 :537.5mg/ 胶囊；

[0355] 撒布(胶囊)组合物 SP-11 :510.2mg/ 胶囊。

[0356] III. 混悬剂：

[0357] 混悬剂是含有借助于助悬剂分散在液体中的不溶性固体的均匀混合物并且为本领域技术人员所熟悉。尽管混悬剂是热力学上不稳定的体系并随时间推移发生相分离 / 沉降,但理想的混悬剂在混合时将均匀地分散。

[0358] 如表 14 中所示配制了包含 SPI-014API 以及所选的助悬剂、增甜剂、调味剂和防腐剂的混悬剂。使用顶置式搅拌器将助悬剂溶于约 50% 的水中。将 SPI-014 加至约 30% 的水中并匀化。将药物混悬剂添加至助悬剂溶液中,并混合 30 分钟。添加其余成分,并用水将

体积补足至 100%。

[0359] 经 7 天评价了形成均匀混悬剂的组合物的显微镜检查、密度和沉降。

[0360] 表 14 :SPI-014 混悬剂, 500mg/5mL-

[0361] 制剂组合物

[0362]

成分	所用的量(%)						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
SPI-014	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334
微晶纤维素 钠和羧甲基 纤维素钠	1.500	1.500					
卡波姆 934, NF 级			0.600				
羟丙甲纤维 素				1.000			
羟 丙基纤维素					4.000		
羧甲基纤维 素钠						0.500	
甲基纤维素							1.000
对羟基苯甲 酸 丙酯	0.020			0.020	0.020		
对羟基苯甲 酸	0.200			0.200	0.200		

[0363]

甲酯							
糖精钠	0.150	0.150		0.150	0.150	0.150	0.150
聚山梨醇酯 80	0.100	0.100		0.100	0.100	0.100	0.100
山梨酸		0.050				0.100	0.050
调味剂		0.100		0.100	0.100		0.100
纯化 水适量	100.00 0	100.000	100.00 0	100.00 0	100.00 0	100.00 0	100.00 0

[0364] 结果 :组合物 S2、S4 和 S7 形成了均匀的混悬剂, 并且因此经 7 天评价物理稳定性。这两种制剂的密度分别为 1.09g/mL 和 1.07g/mL。这些组合物的 SPI-014 (镧) 含量如下 :

[0365] 混悬剂组合物 S2 :91.9mg/mL ;

[0366] 混悬剂组合物 S7 :98.2mg/mL。

[0367] 实施例 4

[0368] 下文详细提供使用离子色谱系统在 pH4.5 缓冲液中测定碳酸镧原料药 (DS) 及药品 (DP) 的磷酸盐结合能力的分析测试方法。

[0369] 具体地讲, 本文所提供的研究范畴是使用 USP 溶解装置在含有已知量的溶解磷酸

盐的乙酸盐缓冲溶液中在 pH=4.5 下测定碳酸镧原料药 (DS) 及药品 (DP) 的磷酸盐结合动力学 / 能力并通过离子色谱系统来测定。

[0370] 简而言之,使用配有电导率检测器的 IC (离子色谱) 系统来测定磷酸盐含量,并通过比较未知样品针对外部校准曲线的反应来实现定量。通过系统直接过滤并注射样品。

[0371] 所需材料:

[0372] 试剂:

[0373] NIST 可溯源磷 IC 标样,1000ppm;

[0374] 超纯去离子 (DI) 水,18.2M Ω ;

[0375] pH4.7 及 10 缓冲液(用于标准化 pH 计);

[0376] 冰醋酸,ACS 级;

[0377] 氢氧化钠,ACS 级;

[0378] 磷酸,ACS 级。

[0379] IC 系统

[0380] Dionex ICS-3000 系统

[0381] 电导率检测器;

[0382] 自动进样器:能够进样 10 μ L;

[0383] 泵:能够产生 1.2mL/min 的流量;

[0384] 数据系统:Chromeleon7;

[0385] 分析柱:Dionex Ion[®] Pac AS11, 4mmx250mm, P/N:044076;

[0386] 预柱:Dionex Ion[®] Pac AG11, 4mmx50mm, P/N044078;

[0387] 洗脱液产生器:EG KOH 柱;

[0388] 离子色谱自动进样器小瓶及盖。

[0389] 线性标准溶液的配制:

[0390] 使用如下表 15 中所提供的 NIST 可溯源磷标样 1000mg/L 来配制以下溶液:

[0391] 表 15:磷线性度标样

[0392]

标样	磷浓度 (mg/L)*	1000mg/L 磷样的 体积	用稀释剂得到的最 终稀释体积
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

[0393] * 基于分析证书 (CofA) 中所述的纯度来计算浓度。

[0394] 磷酸盐反应溶液(0.5M 乙酸盐缓冲液, pH4.5):依次添加以下量的下表 16 中所列的组分:

[0395] 表 16:磷酸盐反应溶液(0.5M 乙酸盐缓冲液, pH4.5)

[0396]

编号	组分	量(mL)
1	水	4286
2	乙酸溶液(5.0M)	600
3	磷酸储备溶液 (1.62M H ₃ PO ₄)	30
4	50%氢氧化钠溶液	94
5	4%氢氧化钠溶液	约 160
6	通过添加 4%的氢氧化钠将溶液的 pH 调至 4.5。用水充满容器体积。	
7	总体积	6000

[0397] 测试样品

[0398] 测试所需的原料药 (DS) 的重量 : 基于分析证书 (CoFA) 中所提供的 DS 的 %La 含量计算相当于 1.0g 镧的 API (无水碳酸二氧镧 La₂O₂CO₃) 的重量。

[0399] 测试所需的药品 (DP) 的重量 :

[0400] 称量各药品 (片剂或胶囊) 并在笔记本中记录重量。基于 CoFA 计算药品中元素镧的量 (g)。

[0401] 溶解条件提供如下 :

[0402] 装置 : USP 装置 II (桨式) ;

[0403] 温度 : 37°C ± 0.5°C ;

[0404] 搅拌速度 : 180RPM ;

[0405] 介质 : 1000mL 磷酸盐反应溶液 ;

[0406] (0.5M 乙酸盐缓冲液, pH4.5) ;

[0407] 介质取样 : 在 0、30、60 及 90 分钟时各取 5mL 原料药 ; 在 0、30、60 及 90 分钟时各取 5mL 药品。

[0408] 样品溶液 : 在进样前通过 0.45 μm Acrodics PVDF 滤膜过滤样品。

[0409] IC 分析

[0410] 色谱条件

[0411] 色谱条件方法在下表 17 中提供 :

[0412] 表 17 : 色谱条件方法

[0413]

流动相	去离子水	
流速	1.2mL/min	
洗脱液产生器	t = 0	运行
	t = 0	5.0mM
	t = 10min	42.0mM
	t = 10.1min	5.0mM
	t = 13min	5.0mM
	t = 15min	停止运行

[0414]

电导率检测器	抑制器, 样品池温度 35℃
	类型: ASRS 4mm
	电流: 125mA
柱温	30℃
自动进样器温度	25℃
进样量	10μL

[0415] 计算

[0416] 下文提供确定磷含量的计算方法:

[0417] 步骤 1: 磷含量 (mg/L) $R = [A - B] \times C \div D$;

[0418] 其中 A=IC 读数 (mg/L); B= 时间为 0 时 (空白样) 的 IC 读数 (mg/L); C= 稀释液 (mL); 并且 D= 等分试样 (mL)。

[0419] 步骤 2: 在 T=30min 时反应完成的 $\%(R_xN) = \{(R_0 - R_{30}) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div M$; 其中 R_0 = “T=0” 样品结果 (mg/L); R_{30} = “T=30” 样品结果 (mg/L); 1000= 反应体积 (mL); 30.974= 磷分子量; M= 反应中最初存在的 La 的摩尔数; 对 La 采用 (g)/138.91 分子量的 La 的量。

[0420] 实施例 (理论数):

[0421] $\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div 0.0072 = 98\%$ [0422] 步骤 3: 在 T=60min、90min 及 120min 时反应完成的 $\%(R_xN)$ 。用 T=60、T=90 及 T=120 代替 T=30 读数, 并使用与 T=30 的相同公式。[0423] 步骤 4: 在 T=30min 时每克镧结合的磷酸盐 $= \{(R_0 - R_{30}) \times V \times (94.974 \div 30.974)\} \div L$; 其中 R_0 = “T=0” 样品结果 (mg/L); R_{30} = “T=30” 样品结果 (mg/L); V= 反应溶液的体积 (L); 94.974= 磷酸盐 (PO_4) 的分子量; 30.974= 磷分子量; 并且 L= 反应中最初存在的 La 的克数。

[0424] 步骤 5: 在 T=60min、90min 及 120min 时每克镧结合的磷酸盐。用 T=60、T=90 及 T=120 代替 T=30 读数, 并使用与 T=30 的相同公式。

[0425] 实施例 5

[0426] 根据实施例 4 中所述的离子色谱方法测定了本发明的镧制剂的磷酸盐结合数据。此类实验的结果如本文表 18 及 19 所提供。

[0427] 表 18. 磷酸盐结合数据 (IC 方法)

[0428] A. FOSRENOL 咀嚼片, 批号 A46193B

[0429]

时间 (min)		反应的 %	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

[0430] B. 配制的咀嚼片,批号 FS31

[0431]

时间 (min)		反应的 %	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

[0432] C. 配制的撒布胶囊,批号 SP12

[0433]

时间(min)		反应的%	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0

[0434]

30		84.7	578.9
60		93.4	638.6
90		94.4	645.6

[0435] D. 配制的混悬剂,批号 S7

[0436]

时间 (min)		反应的 %	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

[0437] E. 配制的混悬剂,批号 S2,制剂 1

[0438]

时间 (min)		反应的 %	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

[0439] F. 配制的混悬剂,批号 S2,制剂 2

[0440]

时间 (min)		反应的 %	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

[0441] G. 配制的混悬剂,批号 S2,制剂 3

[0442]

时间 (min)		反应的 %	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

[0443] 表 19. 磷酸盐结合研究:采用

[0444] Renazorb-014 可吞服片,批号 FSPE-20110331-1

[0445]

时间(min)	反应的%	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

[0446] 实施例 6

[0447] 在Micromeritics TriStar3000 静压表面积分析仪上使用氮作为吸附物来分析本文称为 RZB-014 的 LDOC 化合物的孔隙度并与上文所讨论的 782 号专利的 LDH 及 LDOC 化合物的孔隙度进行比较。使用 Barrett、Joyner 及 Halenda (BJH) 方法来计算孔尺寸。此方法使用孔填充 Kelvin 模型并仅适用于中孔(内部宽度介于约 2nm 与 50nm 之间)以及小的大孔尺寸范围(内部宽度介于 50nm 与约 300nm 之间)。

[0448] 结果:

[0449] 数据如下表 20 所提供:

[0450] 表 20. 孔隙度数据

[0451]

批次	表面积			孔体积		
	BET 表面 积 (m ² /g)	吸 附 (累 积) (m ² /g)	解 吸 (累 积) (m ² /g)	总 计 - <6.4182n m (cm ³ /g)	吸 附 (累 积) (cm ³ /g)	解吸 (累积) (cm ³ /g)
RZB-14 (26431 7)	25.30 32	28.7342	33.8946	0.029726	0.039915	0.040680
RZB-14 (26431 4)	32.00 39	34.6533	35.5324	0.027236	0.049897	0.053462
RZB-12 (26431 6)	6.940 8	7.1717	7.3477	0.005344	0.008331	0.008371
RZB-11 (26431 5)	13.60 72	14.2711	14.5752	0.011198	0.019111	0.019513

[0452] (续)

[0453]

	孔尺寸		
批次	平均 孔宽(nm)	吸附 孔径 (nm)	解吸 孔 径 (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

[0454] 结果表明：

[0455] a) 两批 RZB-14 的表面积大于根据 US7, 588, 782 中所公开的方法制得的 LCH 和 LDOC 化合物(分别为 RZB-11 和 12)的表面积；

[0456] b) 根据本发明的方法所产生的 LDOC 化合物(两批 RZB-14)具有远大于 RZB-12 以及略大于 RZB-11 的孔体积；

[0457] c) 在本实验中研究的 LCH 和 LDOC 化合物(RZB-11、RZB-12 及两批 RZB-14)的孔径值并无大的差异。因此，RZB-14 中的孔数量与 RZB-12 及 RZB-11 相比必定大很多。

[0458] 关于磷酸盐结合动力学，这些数据表明 RZB-14 的较高体积可解释在 6.5pH 下 RZB-14 的较高磷酸盐结合，因为在较高 pH 下磷酸盐结合最可能受磷酸盐扩散进孔中的限制。

[0459] 实施例 7

[0460] 使用扫描电子显微镜 (SEM) 根据常规方法分析了本文称为 RZB-011、RZB-012 及 RZB-014 的 LCH 和 LDOC 化合物的形态。参见图 11-20。

[0461] 本文所提供的结果确认了先前的数据，其表明 RZB-012 与 RZB-14 的形态明显不同，尤其是本发明的 RZB-014 的有区别的球形形态。

[0462] 实施例 8

[0463] 可使用以下程序来测定在溶液中在缓冲 pH=4.5 下碳酸二氧镧的磷酸盐结合动力学 / 能力。

[0464] 简而言之，在整个测试期间在溶解单元中将已调节至已知 pH 并含有已知量磷酸盐的经加热的乙酸盐缓冲酸性溶液进行恒定地搅拌。在时间 =0 时向此搅拌溶液中添加已知量的镧化合物。以预先规定的间隔 (T=30 分钟、60 分钟) 取搅拌浆液的样品并立即过滤。将所有样品均稀释在适当的基质中并使用配有光学发射分光光度计检测器的电感耦合等离子体仪器 (ICP-OES) 来分析磷。

[0465] 装置 / 设备

- [0466] • 经校准的符合 USP 的溶解装置
- [0467] • 经校准的四位分析天平
- [0468] • 经校准的计时器
- [0469] • 经校准 / 可追踪的温度计(能够读取 37℃)
- [0470] • pH 计,带温度补偿及适当的探头
- [0471] • 磁力搅拌盘
- [0472] • 磁力搅拌棒(长 1 英寸和 3 英寸)
- [0473] • A 类玻璃容量瓶(10mL、50mL、100mL、500mL、1000mL、2000mL)
- [0474] • A 类量筒(100mL 至 1000mL)
- [0475] • A 类容量玻璃移液管(1mL 至 20mL)
- [0476] • Pyrex 烧杯(100mL、250mL、1500mL 以及 $\geq 10L$)
- [0477] • 10mL 和 50mL 样品试管架
- [0478] • 10mL 和 50mL 塑料样品试管,带盖
- [0479] • 20mL 塑料注射器,带活塞
- [0480] • 0.2 μm 注射器式过滤器(直径为 20mm 至 25mm)
- [0481] • 经认证的 ICP-OES
- [0482] 试剂
- [0483] 符合 USP<1231> 的去离子水 (D. I.)
- [0484] 经检定的磷酸盐校准标样 (1,000mg/L)
- [0485] 辅助固体标样 – 拟在整个崩解测试中采用
- [0486] 参考标样 – 具有历史数据的与所测试的相同的化学试剂
- [0487] 质量控制 (QC) 标样 – 独立地为 1,000 或 10,000mg/L 的经检定的 AAS 标样或含有磷的多元素经检定标样
- [0488] pH 缓冲液(4、4.62 或接近 4.5、7 的缓冲液) – 按照制造商标准化说明书。每天使用 pH4 和 7 缓冲液进行标准化并在开始一系列新测试前使用 pH4.62 缓冲液检查标准化。当标准化检查大于缓冲液值的 ± 0.05 个 pH 单位时重新标准化。将标准化和检查信息记录在 pH 记录簿上
- [0489] 盐酸 (10%v/v) – 在 2L 器皿中将 200mL 浓 HCl 加至 1500mL 去离子水中。用去离子水稀释至标线,加盖并振荡。在密封容器中储存至多 6 个月
- [0490] 冰醋酸 (5.0M HOAc)
- [0491] 在 1500mL 烧杯中加入 3 英寸磁力搅拌棒及 1L 去离子水
- [0492] 使用 A 类量筒添加 572.0mL 冰醋酸并搅拌。
- [0493] 定量地将内容物转移至 A 类 2L 容量瓶中并添加去离子水至 2.0L 标线。
- [0494] 加盖并充分振荡以混合。
- [0495] 转移至干净、带标签的可密封 2L 玻璃器皿中。储存至多 1 年。
- [0496] 氢氧化钠 (50%NaOH 或 12.5N NaOH)
- [0497] 在 500mL Pyrex 烧杯中加入 1 英寸磁力搅拌棒及 250mL 去离子水。开始搅拌。
- [0498] 称量 250g NaOH 块粒并转移至搅拌烧杯中。警告:不要泼溅! 溶液将升温! 搅拌直至块粒已溶解并且溶液已回到室温为止。

[0499] 定量地转移至 500mL 容量瓶中并添加足够的去离子水以使弯液面低于 500mL 标线约一英寸。

[0500] 加盖并轻轻振荡以混合。警告：溶液将升温！保持静置直至溶液已回到室温为止。

[0501] 用去离子水加注至 500mL 标线。

[0502] 加盖并充分振荡以混合。

[0503] 转移至清洁、带标签的可密封 500mL 塑料容器中。储存至多 6 个月。

[0504] 磷酸(1.62M H_3PO_4 或 50.1g/L P)

[0505] 将 3 英寸磁力搅拌棒置于 1.0L Pyrex 烧杯底部并加入约 600mL 去离子水。置于磁力搅拌盘上并开始搅拌

[0506] 通过从 CoA 获得 H_3PO_4 百分比并根据以下算式来确定所需的磷酸重量：

[0507] 待称量的 $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{g}) = 50.1 \times 3.164 \times 100 \div$ 根据 CoA 的 % H_3PO_4

[0508] 示例： H_3PO_4 的 CoA 读数为 85.5%。因此

[0509] $50.1 \times 3.164 \times 100 \div 85.5 = 185.4\text{g } \text{H}_3\text{PO}_4$

[0510] 将所需量的浓磷酸称到干净的 Pyrex 烧杯中。

[0511] 缓慢地并定量地将磷酸转移至装有 600mL 去离子水的经搅拌的 1.0L Pyrex 烧杯中。用去离子水冲洗 H_3PO_4 烧杯并将洗涤物加至 1.0L 烧杯中。警告：不要溅射。

[0512] 搅拌并让溶液冷却至室温。

[0513] 将溶液定量地转移至 1.0L 容量瓶中。

[0514] 用去离子水加注至 1L 标线。

[0515] 加盖并充分振荡以混合。

[0516] 分析此储备溶液以确认磷浓度：

[0517] 以 1:100 稀释原料,随后以 5:100 稀释于 10% HCl 基质中。总稀释度将为 1:2000 并且预期浓度为 25mg/L P。

[0518] 使用经第三方检定的磷溶液制作 0 及 30mg/L P、基质空白样以及 20mg/L P QC 检查标样的 10% HCl 基质标准曲线。

[0519] 使用 213.617nm 波长来分析稀释样品、QC 标样以及基质空白样的磷。在 213.617nm 波长下 ICP 的 0、30mg/L 的标准曲线为线性。

[0520] 接受标准：

[0521] 磷酸盐储备溶液 = $50.1 \pm 1.3\text{g/L P}$ 。

[0522] 磷 QC 检查 = $100 \pm 2\%$ 回收率

[0523] 将经批准的磷酸盐储备溶液转移至干净、带标签的可密封 1L 玻璃容器中。储存至多 1 年。

[0524] 程序

[0525] 溶解单元与工作磷酸盐溶液配制：

[0526] 取样将在 T=0 分钟、30 分钟及 60 分钟时进行。测定所需的塑料 样品试管的数量。每次测试 3 个试管。

[0527] 预先标记塑料样品试管并将其置于试管架中。覆盖以保持清洁并放置一旁。

[0528] 使用自来水将溶解装置中的绝热浴加注至标线。准备好此测试单元。

[0529] 将绝热浴温度设定为 37°C。

[0530] 工作磷酸盐溶液(9 升)

[0531] 将 3 英寸搅拌棒置于 10L Pyrex 烧杯底部。

[0532] 使用 A 类量筒将 7000mL 去离子水、900mL 5.0M HOAc 以及 45mL 1.62M H_3PO_4 精确地加至 10L Pyrex 烧杯中。置于磁力搅拌器上并开始搅拌。

[0533] 小心地添加 155mL 50% 的 NaOH。在继续下一步骤之前搅拌 10 分钟。

[0534] 当搅拌时,使用标准化 pH 计监测 10L Pyrex 烧杯中溶液的 pH。使用 50% 的 NaOH 将溶液调节至 $pH=4.5 \pm 0.05$ 。连续搅拌 10 分钟。若 $pH=4.5 \pm 0.05$, 则继续下一步骤。否则继续调节 pH。

[0535] 记录另外的 50%NaOH 的总体积。

[0536] 使用 A 类量筒添加适当体积的去离子水以使总体积等于 9 升。连续搅拌至少 10 分钟。

[0537]

示例:	DI =	7000mL	} → 体积不变
5.0M HOAc =		900mL	
1.62M H_3PO_4 =		45mL	

[0538]

50% NaOH =	155mL
------------	-------

[0539]

50% NaOH =	+5mL	→ 可变体积
------------	------	--------

总计=	8105mL
-----	--------

[0540] 因此添加 : $(9000mL - 8105mL) = 895mL$ DI

[0541] 记录此“工作磷酸盐溶液”的 pH。

[0542] 使用 A 类量筒将 9L 溶液中的 1.0L 转移至每一溶解反应器皿中。注意可同时进行最多八个测试。

[0543] 放回反应器皿上的覆盖物并开始以 180rpm 的速率搅拌反应器皿。使水浴及反应器皿溶液升温并达到稳定的 $37 \pm 1^\circ C$ 。使用经校准的可追踪温度计来确认温度。记录观测结果。

[0544] T=0 样品 :

[0545] 用 20mL 注射器从每一溶解器皿中移取约 20mL 等分试样并将其分配至经适当标记的 50mL 样品试管中 - 每一器皿对应一根试管。给试管加盖。

[0546] 弃置 20mL 注射器。

[0547] 在 T=0 时添加 1.33 ± 0.003 克 LDOC 化合物。开启计时器。以约 3 分钟间隔添加 LDOC 以确保每一器皿中的样品均可在所需的时间抽出。

[0548] T=30 样品 :

[0549] 在 $T=30 \pm 0.25$ 分钟时,使用以下方案从每一器皿中取定时样品 :

[0550] 使用 20mL 注射器移取约 20mL 浆液。

- [0551] 将 0.2 μm 注射器式过滤器稳固地装到尖端并丢弃最初的 2mL。
- [0552] 使 0.2 μm 注射器式过滤器保持原位, 以将剩余的溶液分配至经适当标记的 50mL 样品试管中。给试管加盖。
- [0553] 弃置注射器及 0.2 μm 过滤器
- [0554] T=60 样品:
- [0555] 在 $T=60 \pm 0.25$ 分钟时, 使用与 T=30 样品相同的方案取定时样品。
- [0556] 测定每一溶解器皿中浆液的 pH。记下 pH。
- [0557] 当完成测试时, 用去离子水充分清洁所有玻璃器皿并冲洗。碳酸钡化合物可溶于酸。使用稀酸清洁玻璃器皿中的残余物。用去离子水冲洗三次。
- [0558] 样品制备:
- [0559] 以 1:10 稀释 T=0、30 及 60 样品并添加足够的浓 HCl 以获得 10% HCl (v/v) 的最终浓度。{ 示例: 在容量瓶中用去离子水稀释 5mL 样品 +5mL 浓 HCL 至 50mL }
- [0560] 加盖、振荡并提交以供分析。
- [0561] 样品分析:
- [0562] 按照制造商说明书使仪器预热
- [0563] 制作 0、30mg/L、基质空白样以及 QC 标样的“基质匹配”标准曲线(使用 A 级玻璃量具):
- [0564] 约 0.5M HOAc- 使用量筒将 57.2mL 冰醋酸加至 2L 容量瓶中。用去离子水稀释至容积, 加盖并振荡。将任何未使用的溶液储存在紧密密封的 Nalgene™ 容器中。
- [0565] 0mg/L - 在 100mL 容量瓶中, 添加 10mL 约 0.5M 的 HOAc 以及 10mL 浓 HCl 并用去离子水稀释至标线。加盖并振荡。
- [0566] 30mg/L - 在 100mL 容量瓶中, 添加 10mL 约 0.5M 的 HOAc 以及 10mL 浓 HCl 和 3mL 1000mg/L 经检定的磷标样并用去离子水稀释至标线。加盖并振荡。
- [0567] 基质空白样 - 在 100mL 容量瓶中, 添加 10mL 约 0.5M 的 HOAc 以及 10mL 浓 HCl 并用去离子水稀释至标线。加盖并振荡。
- [0568] 20mg/L QC 标样 - 在 100mL 容量瓶中, 添加 10mL 约 0.5M 的 HOAc 以及 10mL 浓 HCl 和 2mL 独立 1000mg/L 经检定的磷标样并用去离子水稀释至标线。
- [0569] 使用 213.617nm 波长来分析稀释样品、QC 标样以及基质空白样的磷。在 213.617nm 波长下 ICP 的 0、30mg/L 的标准曲线为线性。
- [0570] 报告 T=30 及 T=60 时反应完成的 %。
- [0571] 计算
- [0572] $R = [A - B] \times C \div D$ 其中 :R= 结果 (mg/L)
- [0573] A=ICP 读数 (mg/L)
- [0574] B= 基质空白样的 ICP 读数 (mg/L)
- [0575] C= 稀释液 (mL)
- [0576] D= 等分试样 (mL)
- [0577]

$$\text{反应完成} = \frac{\{(R0 - Rt) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(W \times \text{因子} \div 138.906)}$$

[0578] 其中 :R0= “T=0” 结果 (mg/L)

[0579] Rt= “T=30” 或 “T=60” 结果 (mg/L)

[0580] 1000= 反应体积 (mL)

[0581] 30.974= 磷的原子量

[0582] W= 样品重量 (g)

[0583] 因子 =(样品中的 %La) ÷ 100 (%La 应当可以在 LDOC 分析证书上获得。若非如此, 则所使用的可接受的值为 :因子 =0.7512)

[0584] 138.906= 镧的原子量

[0585] 示例 - LDOC 样品的反应完成的 % :

[0586]

$$\left\{ \frac{\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(1.3314 \times 0.7512 \div 138.906)} \right\} = \frac{0.706}{0.007}$$

[0587] = 98%

[0588] 平均 (m) - 介绍取平均值的技术。将分析的数值 (x、y、z 等) 加在一起并将该总和除以测量次数 n, 得到平均值。按照初始数据单位表示。

[0589] $x = m = (x + y + z) \div n$ 其中 :-

[0590] x=m= 平均值

[0591] x, y, z= 各个测量值

[0592] n= 测量总次数

[0593] m= 平均 (a:z) (Excel 计算)

[0594] 其中 :m= 平均值

[0595] a:z= 代表 Excel 电子表格中的数据范围

[0596] $\sigma = d_s$ = 标准差 (a:z) (Excel 计算)

[0597] 其中 : $\sigma = d_s$ = 标准偏差

[0598] a:z= 代表 Excel 电子表格中的数据范围

[0599] %RSD= $\sigma \div M \times 100$ 其中 :RSD= 相对标准偏差

[0600] $\sigma = d_s$ = 标准偏差

[0601] m= 平均值

[0602] $SR = R \times 100 / V$ 其中 :SR= 标准回收率 (%)

[0603] R= 计算的结果 (反应完成的 %)

[0604] V= 可接受的值 (反应完成的 %)

[0605] 质量控制

[0606] 平行样 :

[0607] 对每组样品在溶解单元中包括一次重复 (针对非放行测试分析)。

[0608] 对于放行测试 (即分析证书) 一式三份地运行。

[0609] 空白样 :

[0610] 在具有每组样品的溶解单元中包括试剂空白样。

[0611] 包括用于 ICP-OES 分析的基质空白样。当计算样品结果时使用此基质空白样所获

得的 ICP 结果(参见计算部分)。

[0612] 标准：

[0613] 在具有每一组样品的溶解单元中包括内部标准

[0614] 在 ICP-OES 分析中包括经检定的第三方 QC 标准。用此确认标准曲线及仪器操作。

[0615] 接受标准：

[0616] 平行样应当 $\leq 6\%$ RSD (参见计算部分)

[0617] 内部标准:回收 % 应为 CoA 值的 90% 至 110% (参见计算部分)

[0618] QC 标准:回收 % 应为检定值的 98% 至 102% (参见计算部分)

[0619] 磷酸盐储备溶液的磷必须为 $50.1 \pm 1.3 \text{g/L}$ 。这将确保 T=0 样品的磷为 $250 \pm 6.3 \text{mg/L}$ 。

[0620] 超过规格 (OOS) – 按照内部 OOS SOP

[0621] 参考文献

[0622] 另见 Anormed 的美国专利第 5,968,976 号:“Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates”。

[0623] 本文所公开的任一及全部参考文献、专利、专利申请或其他出版物均以引用方式并入本文。

[0624] 尽管本文已参照具体实施方案对本发明进行了描述,但是应当了解,这些实施方案仅阐释本发明的原理及应用。因而,应当了解,可对示例性实施方案进行许多改变并可设想出其他布置,而不脱离由所附权利要求书界定的本发明的实质和范围。

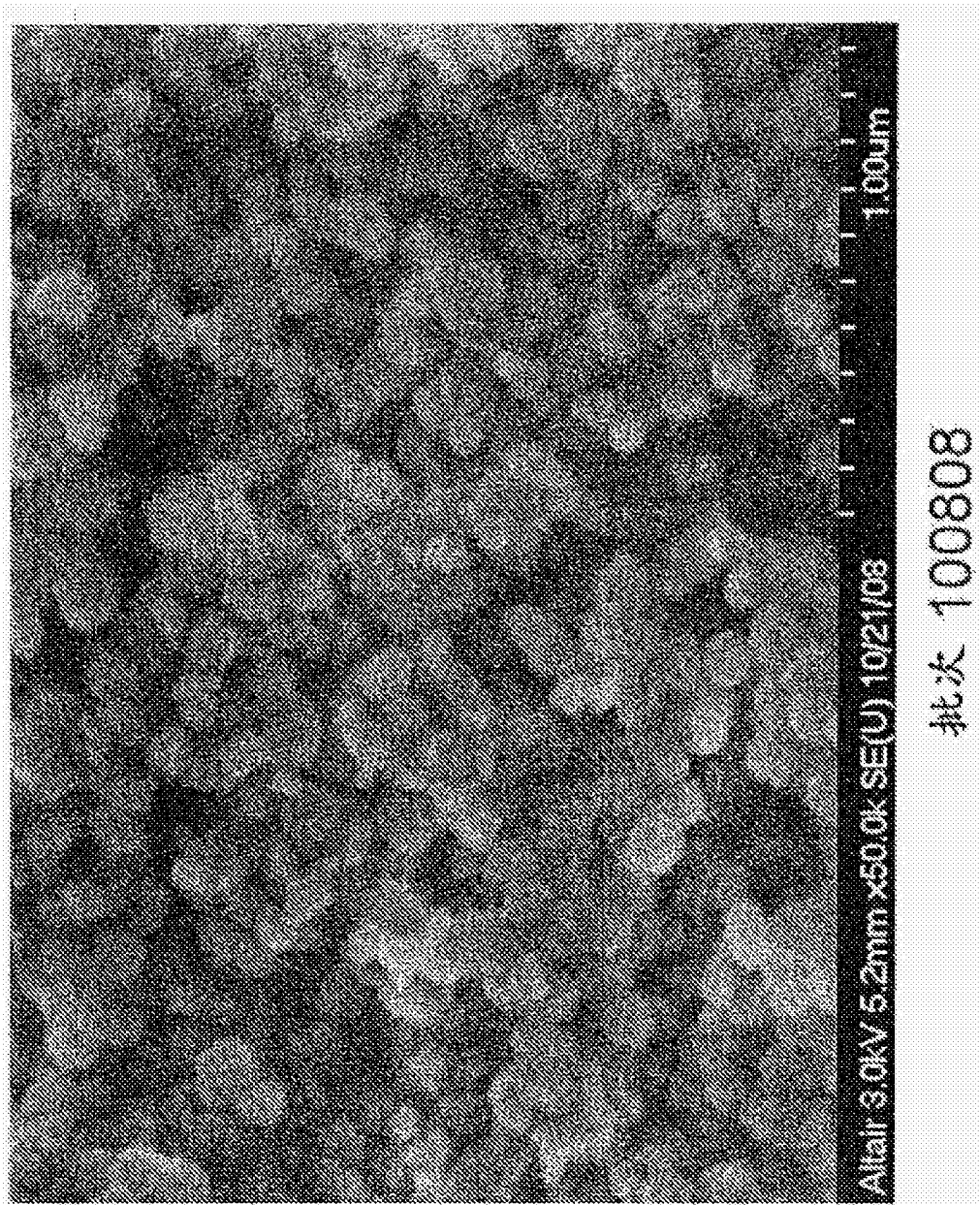


图 1A

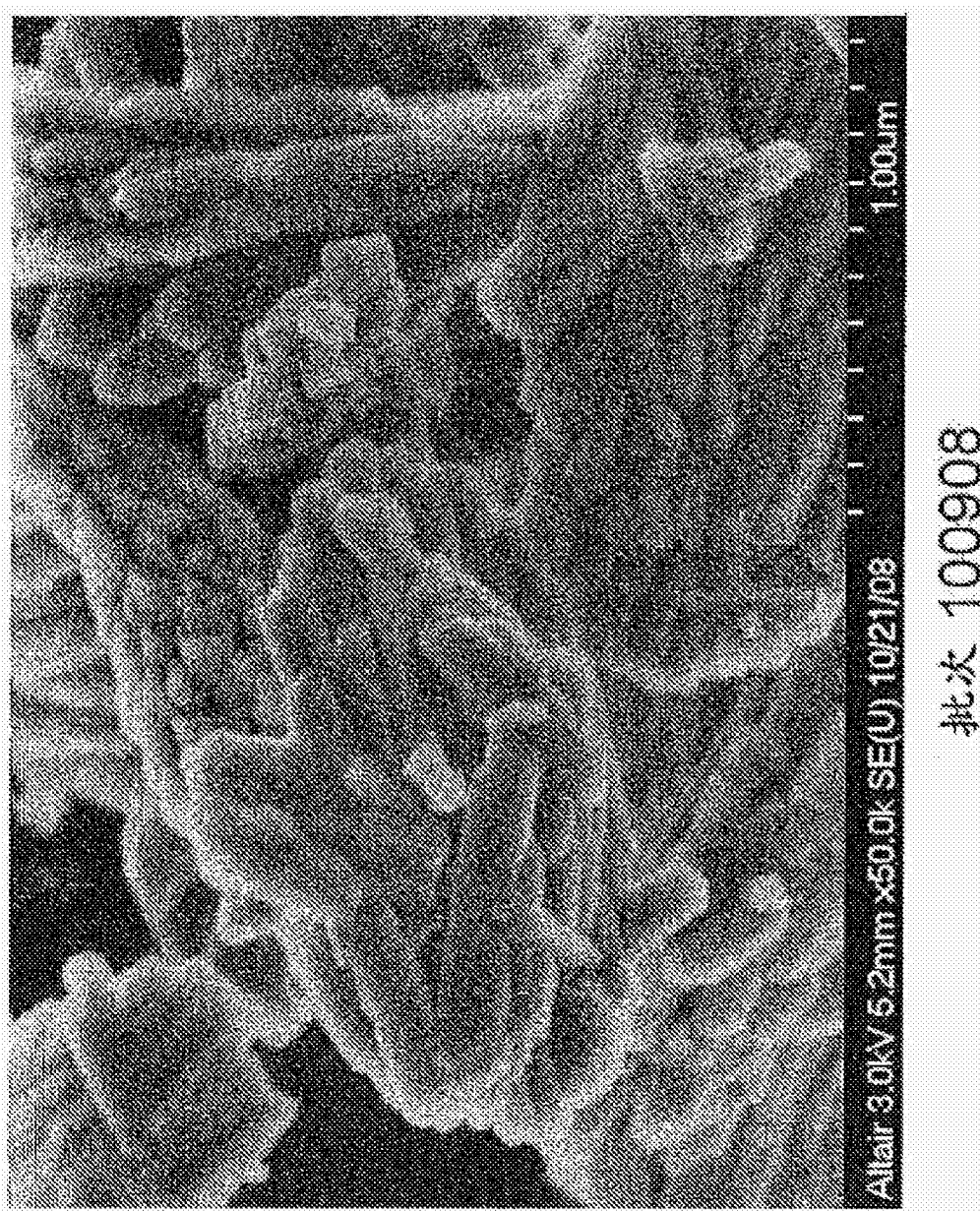


图 1B

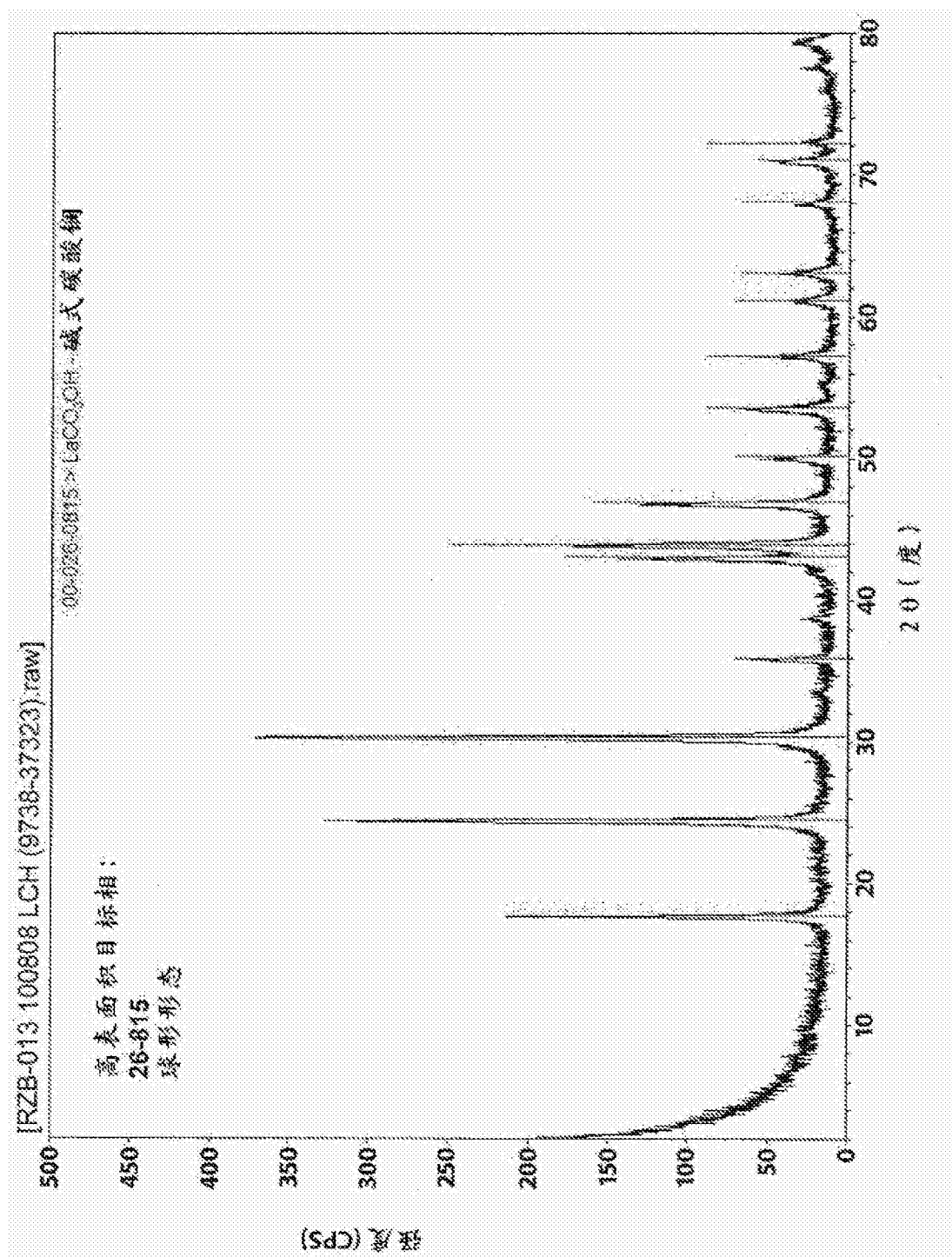


图 1C

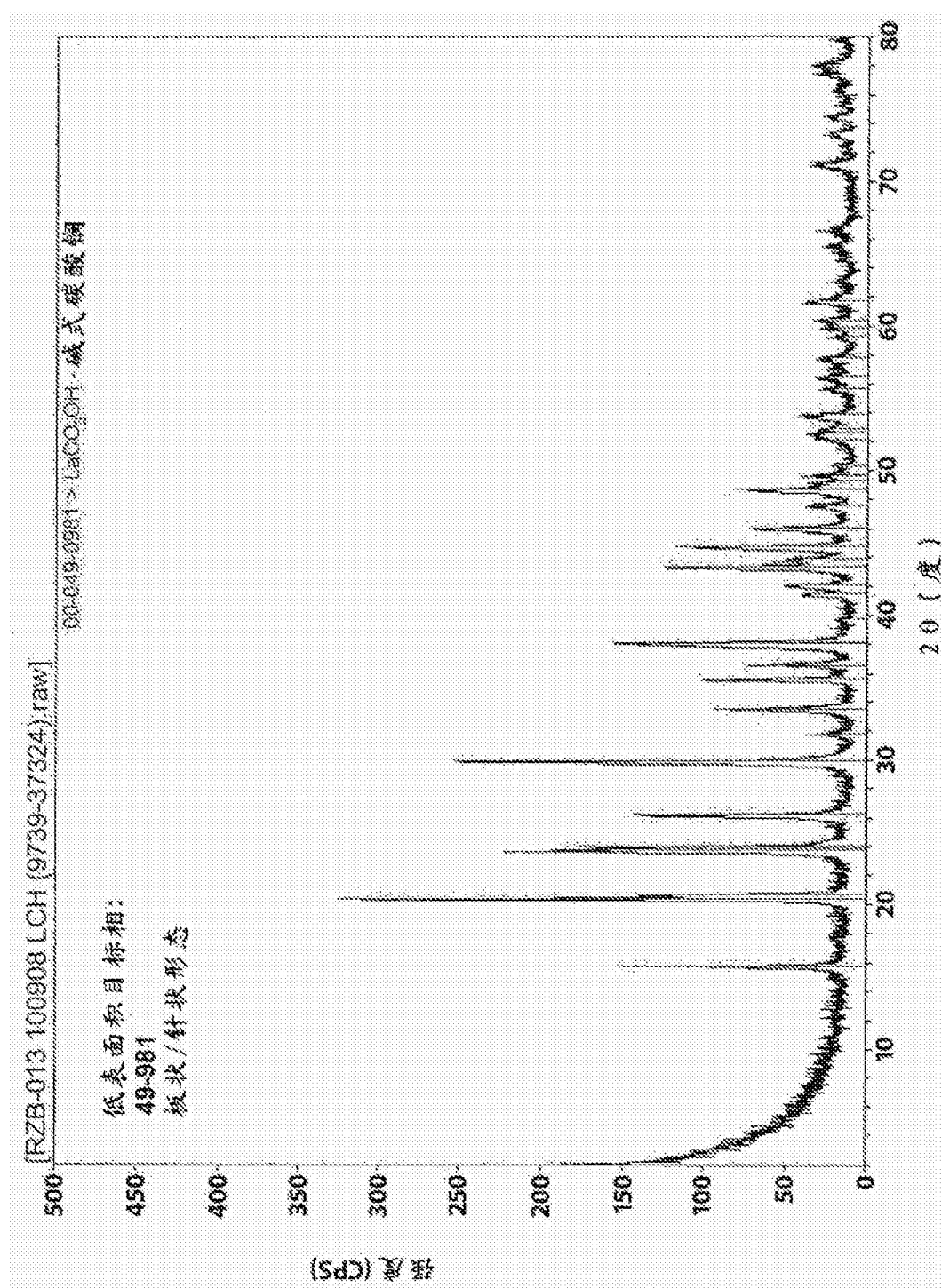


图 1D

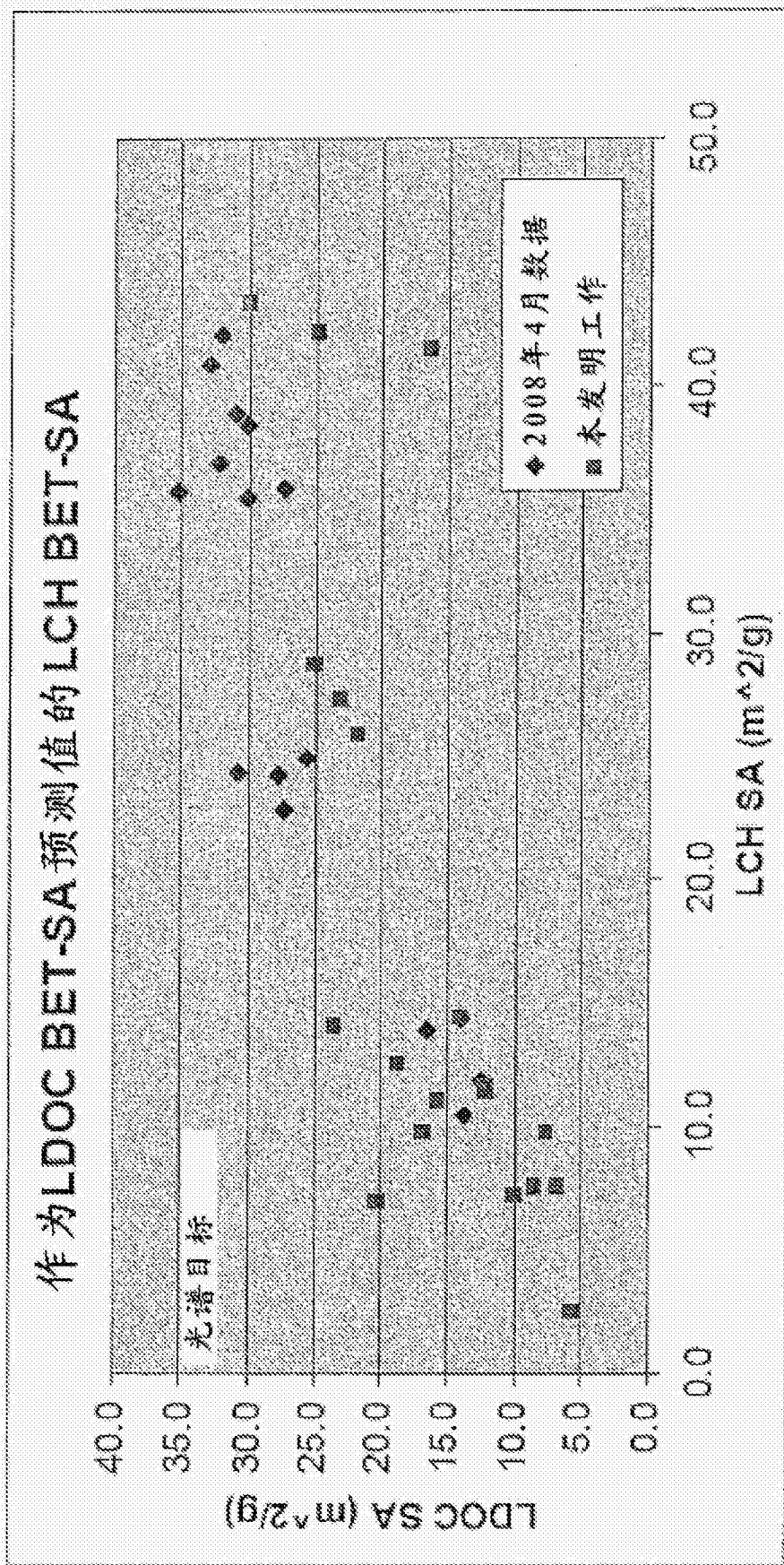


图 2

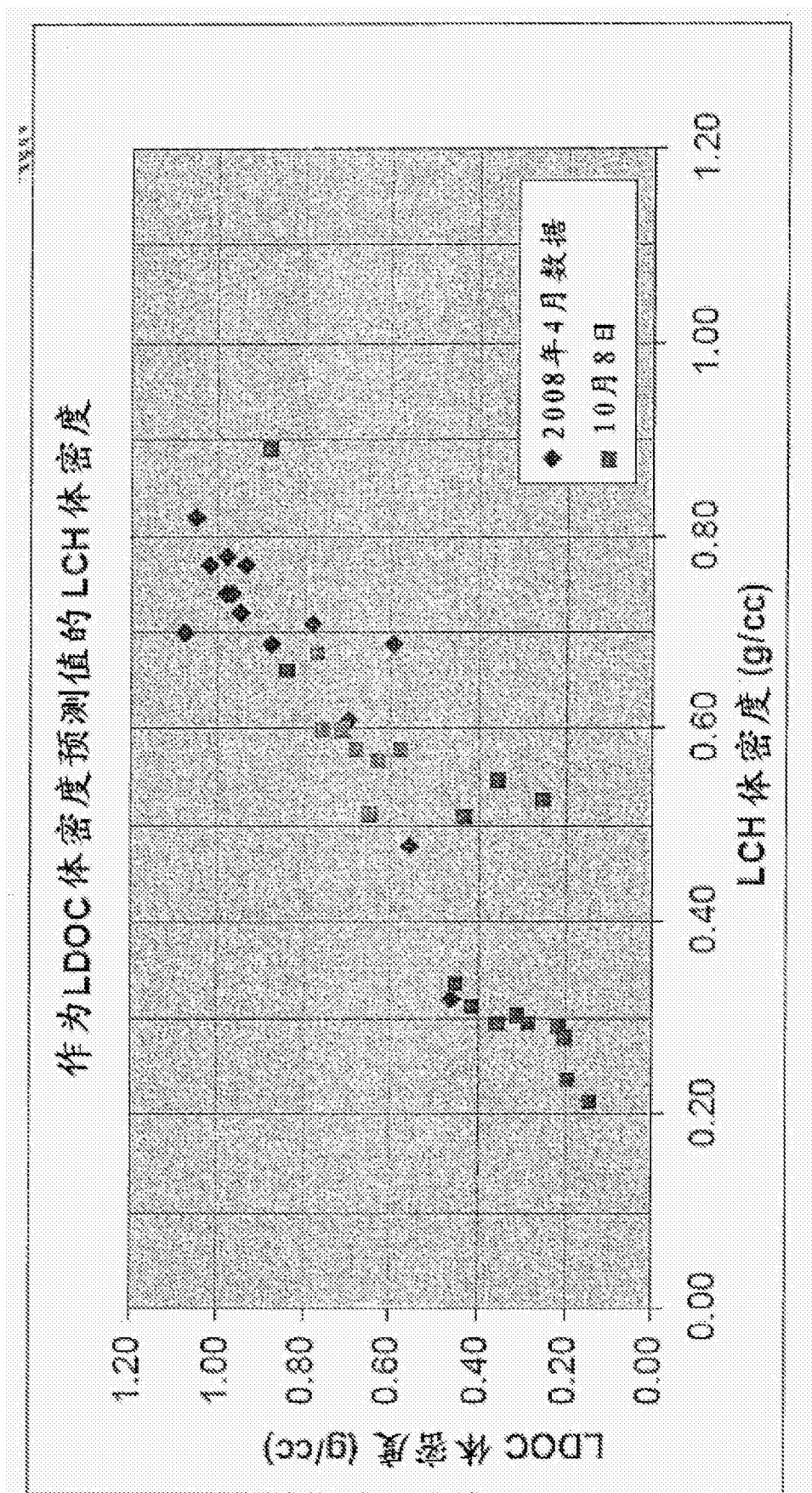


图 3

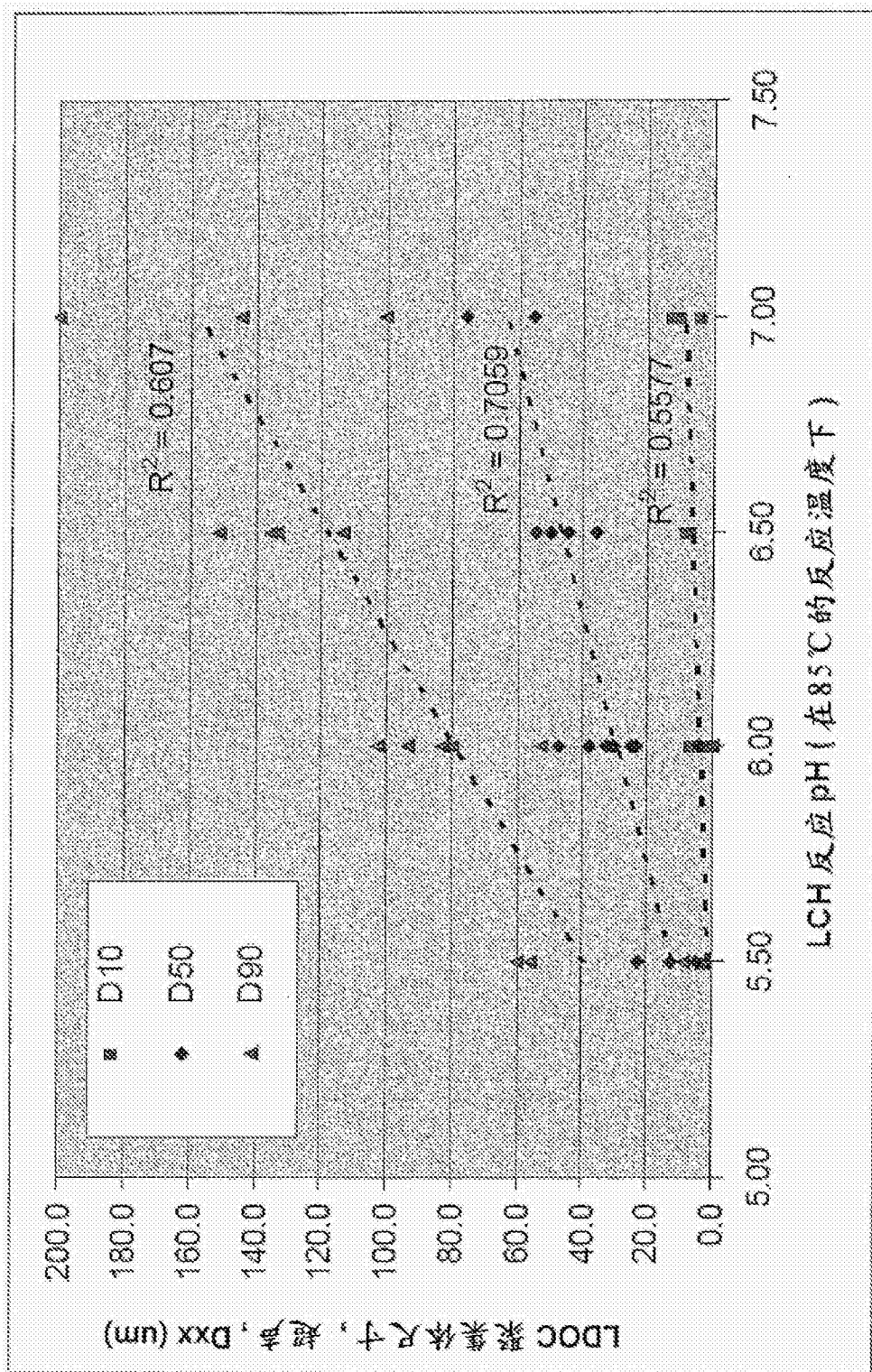


图 4

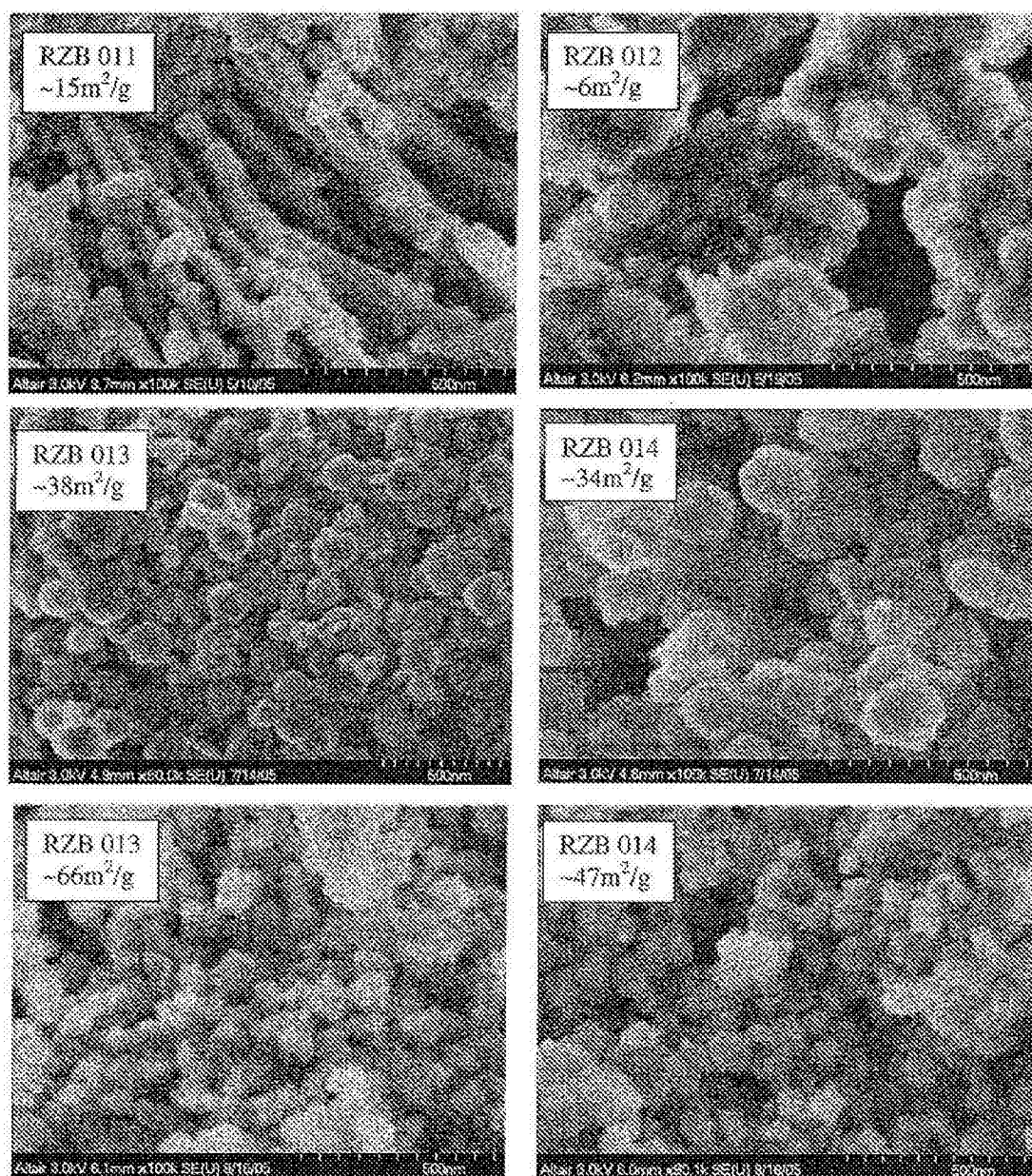


图 5

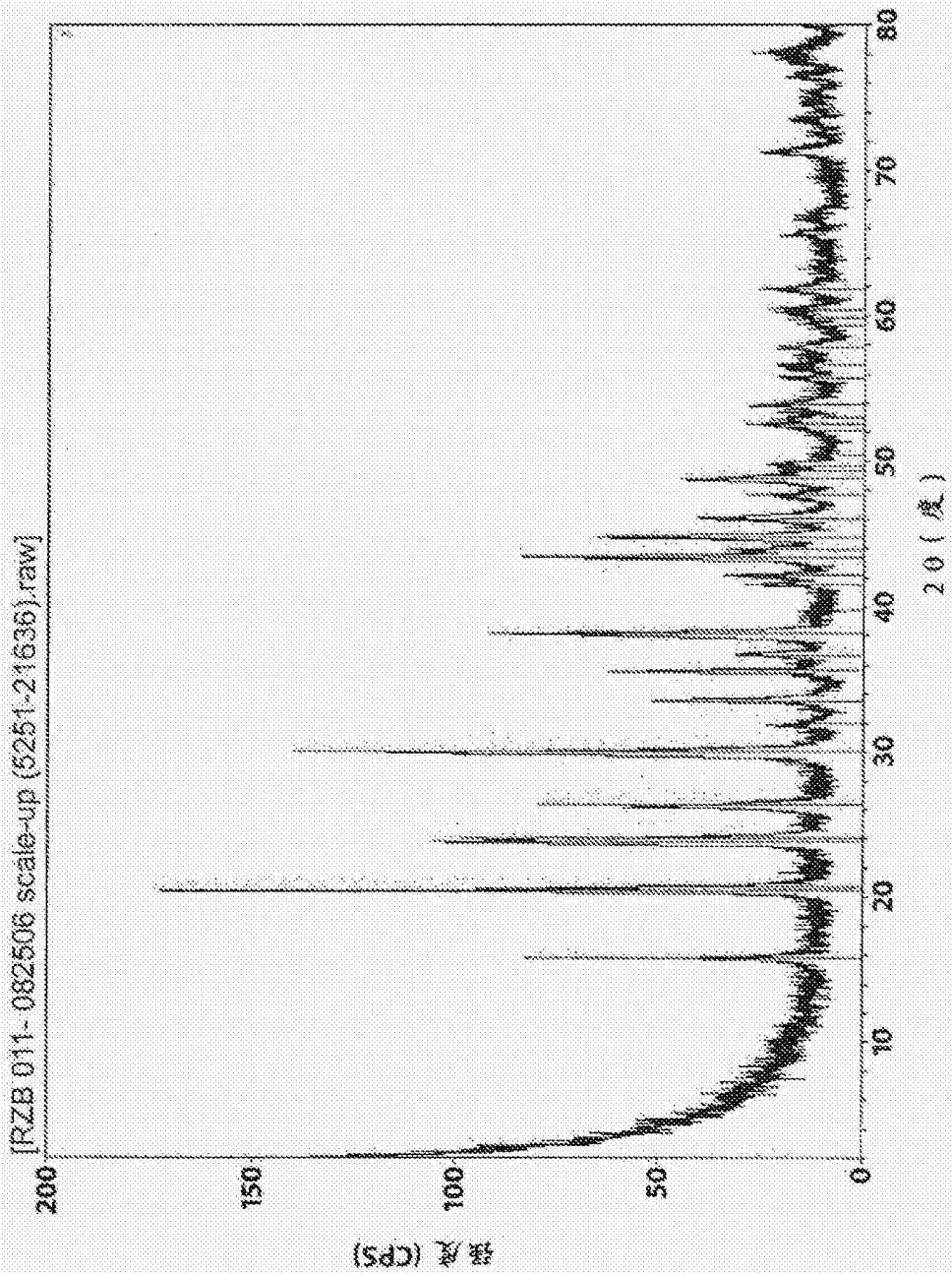


图 6

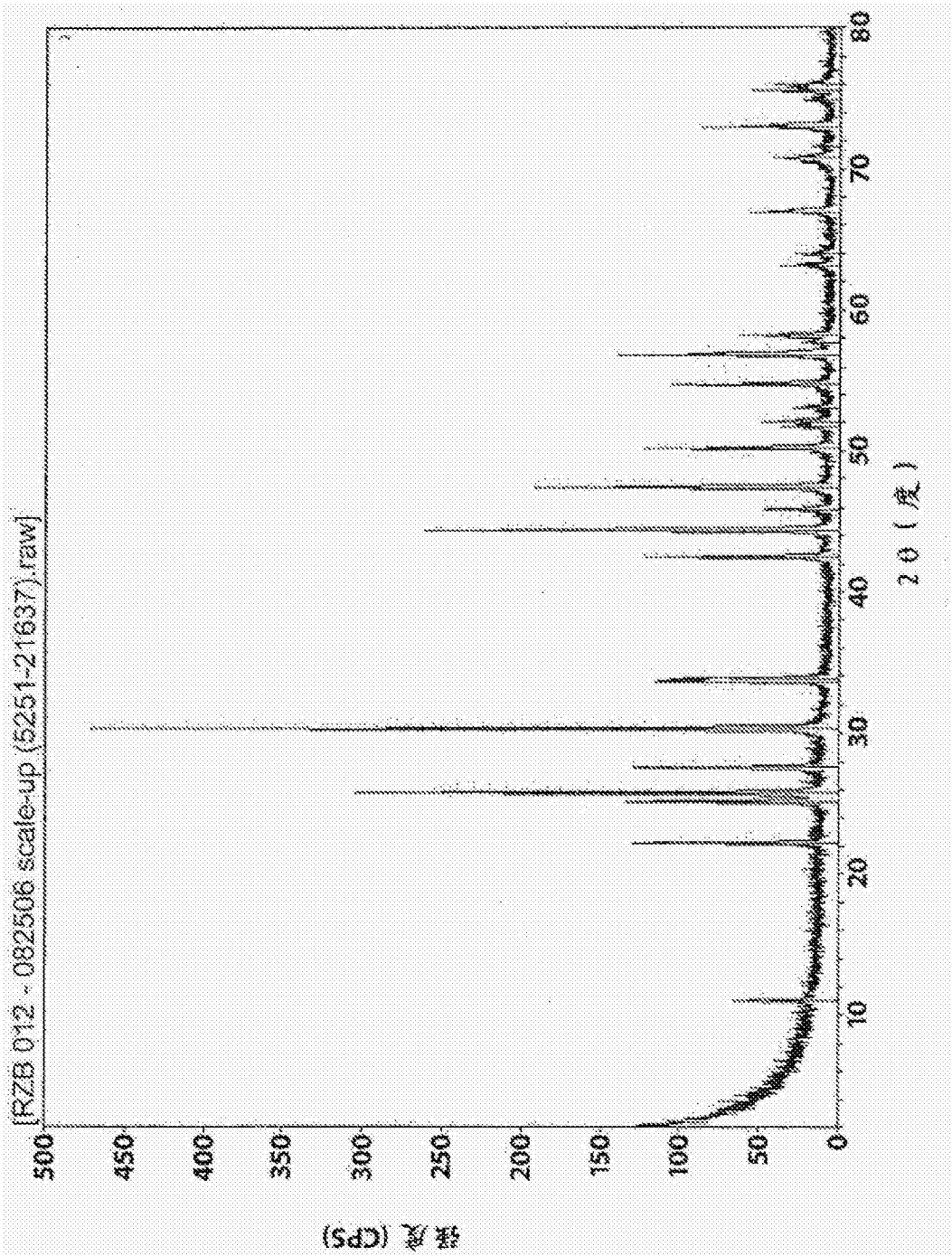


图 7

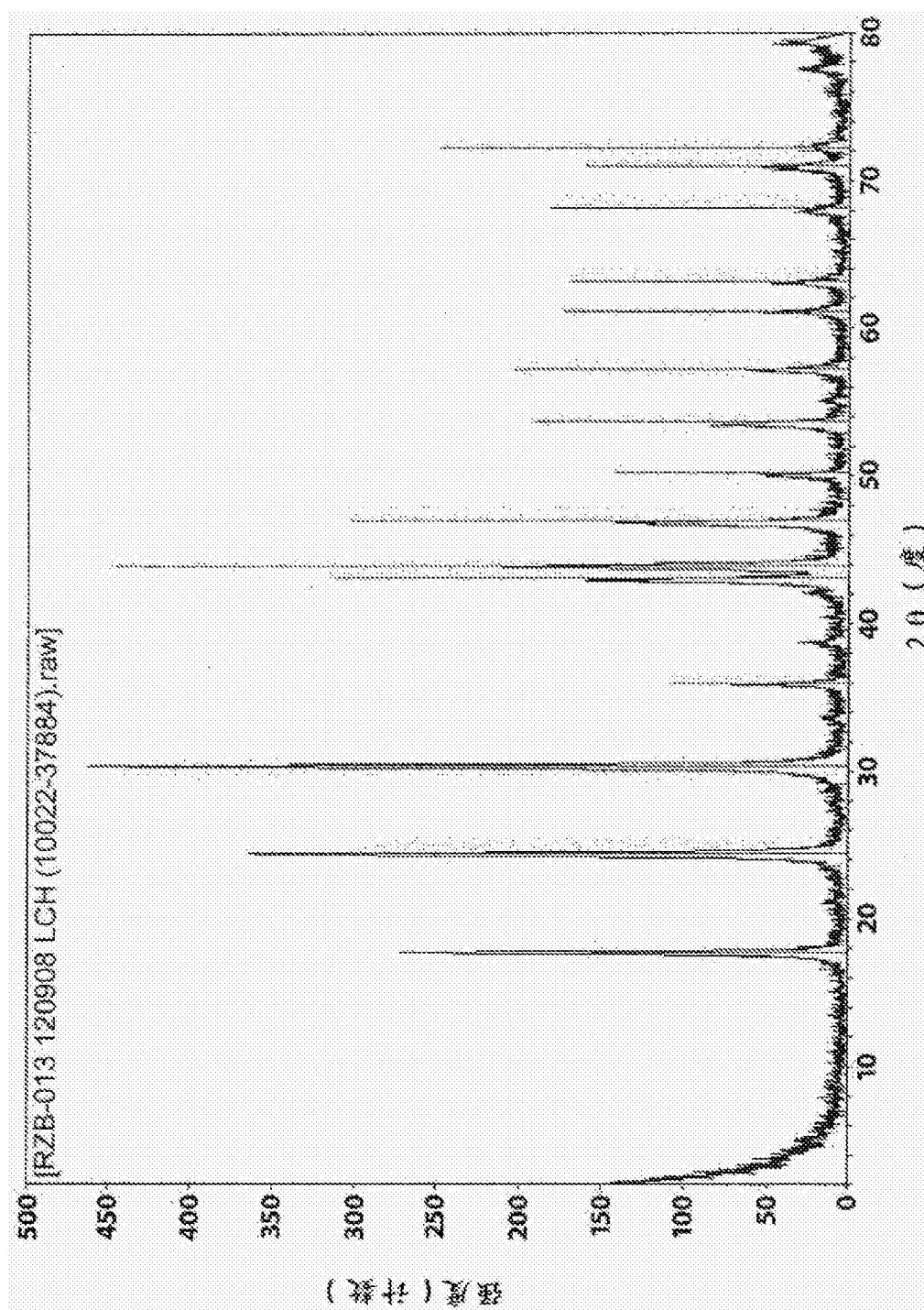


图 8

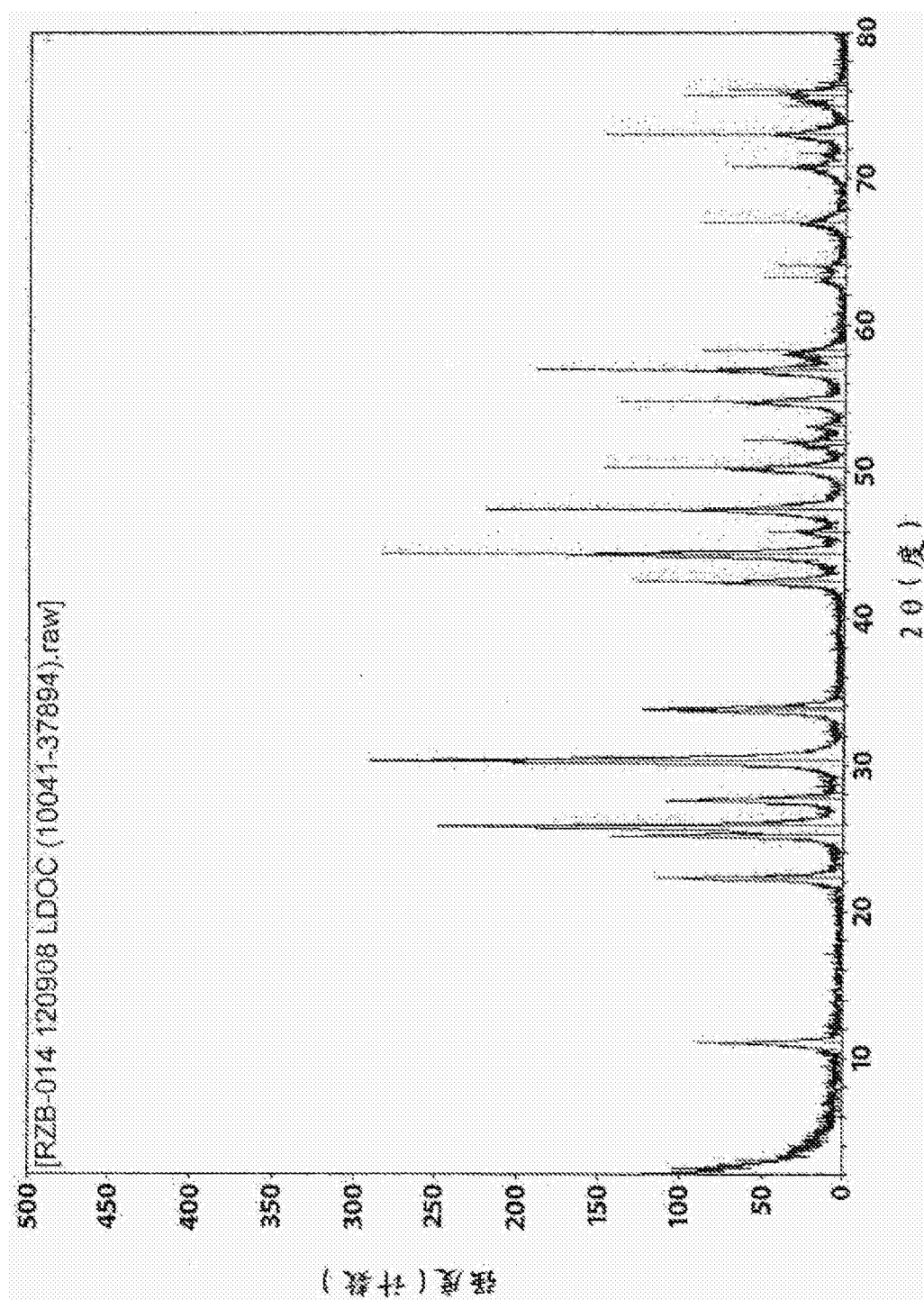


图 9

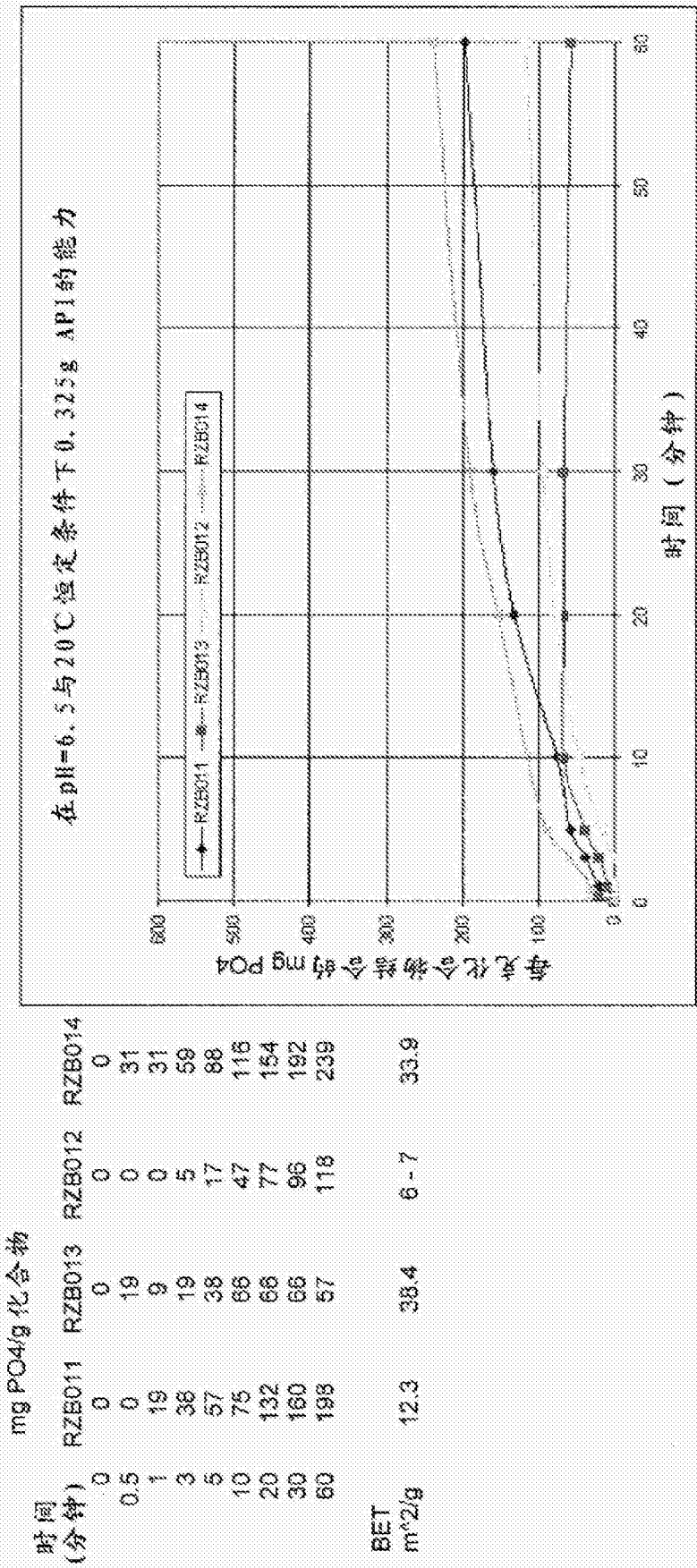


图 10

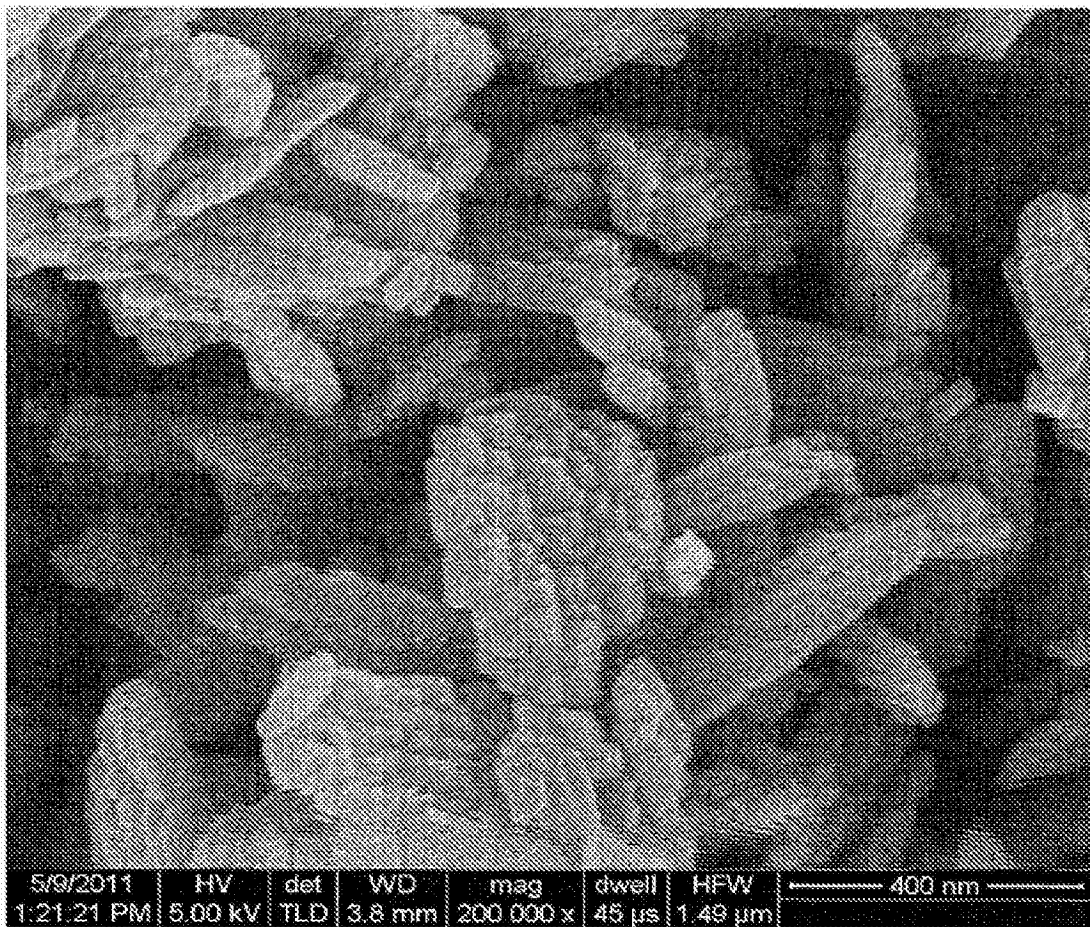


图 11

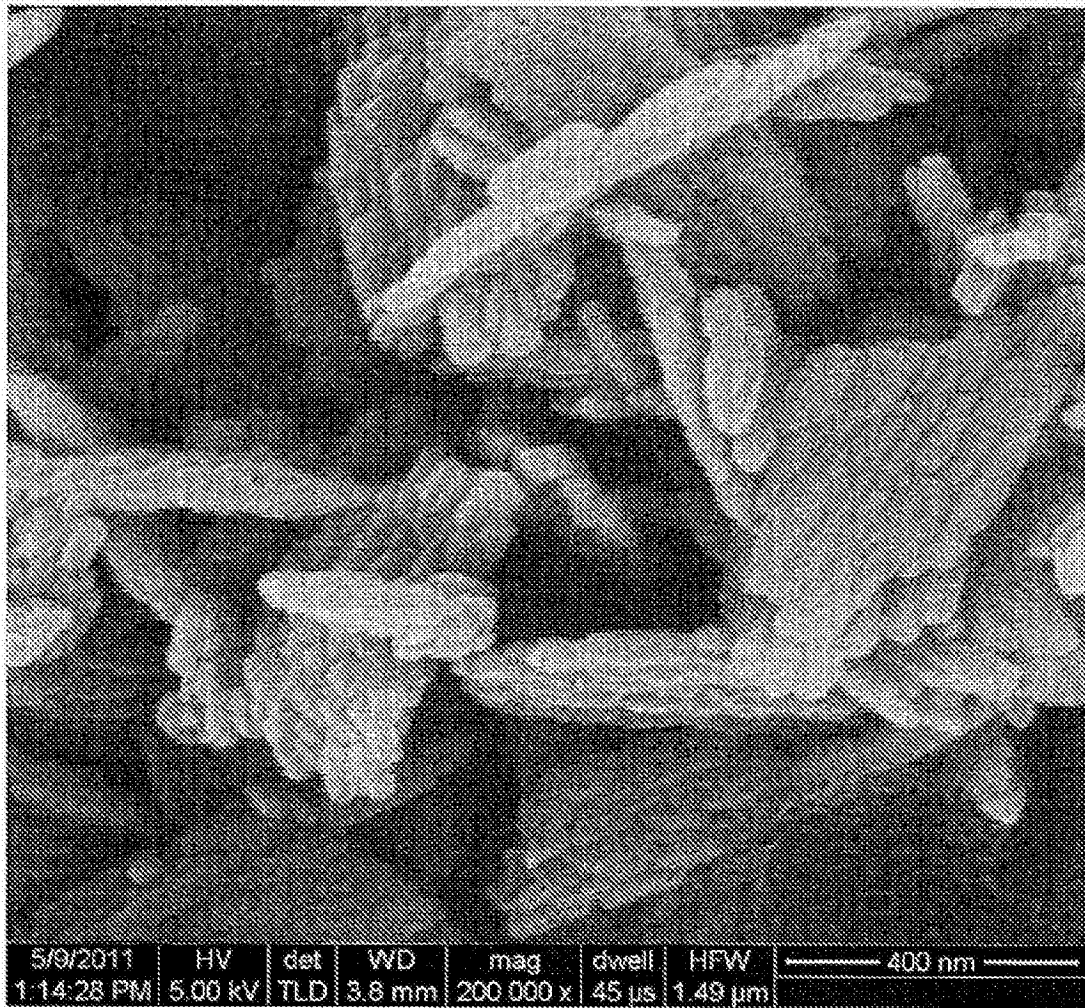


图 12

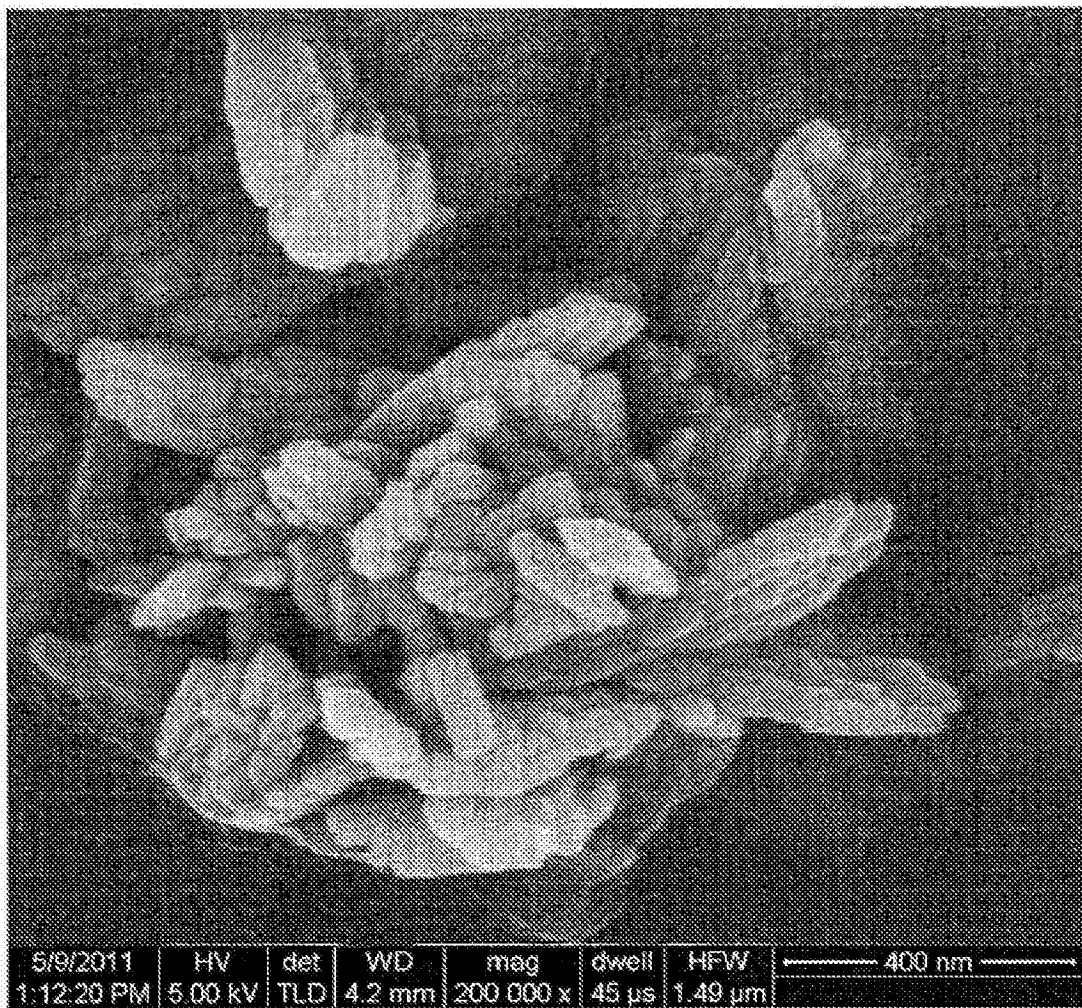


图 13

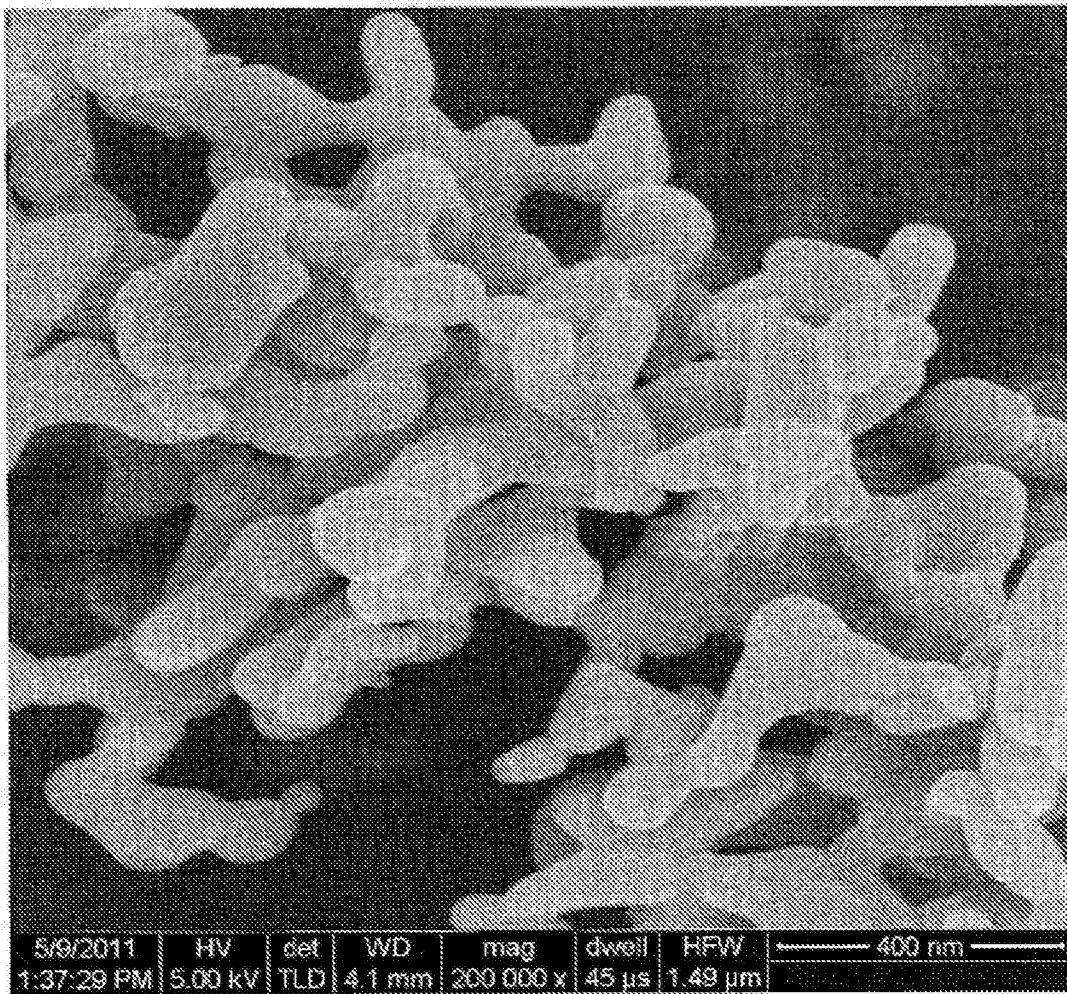


图 14

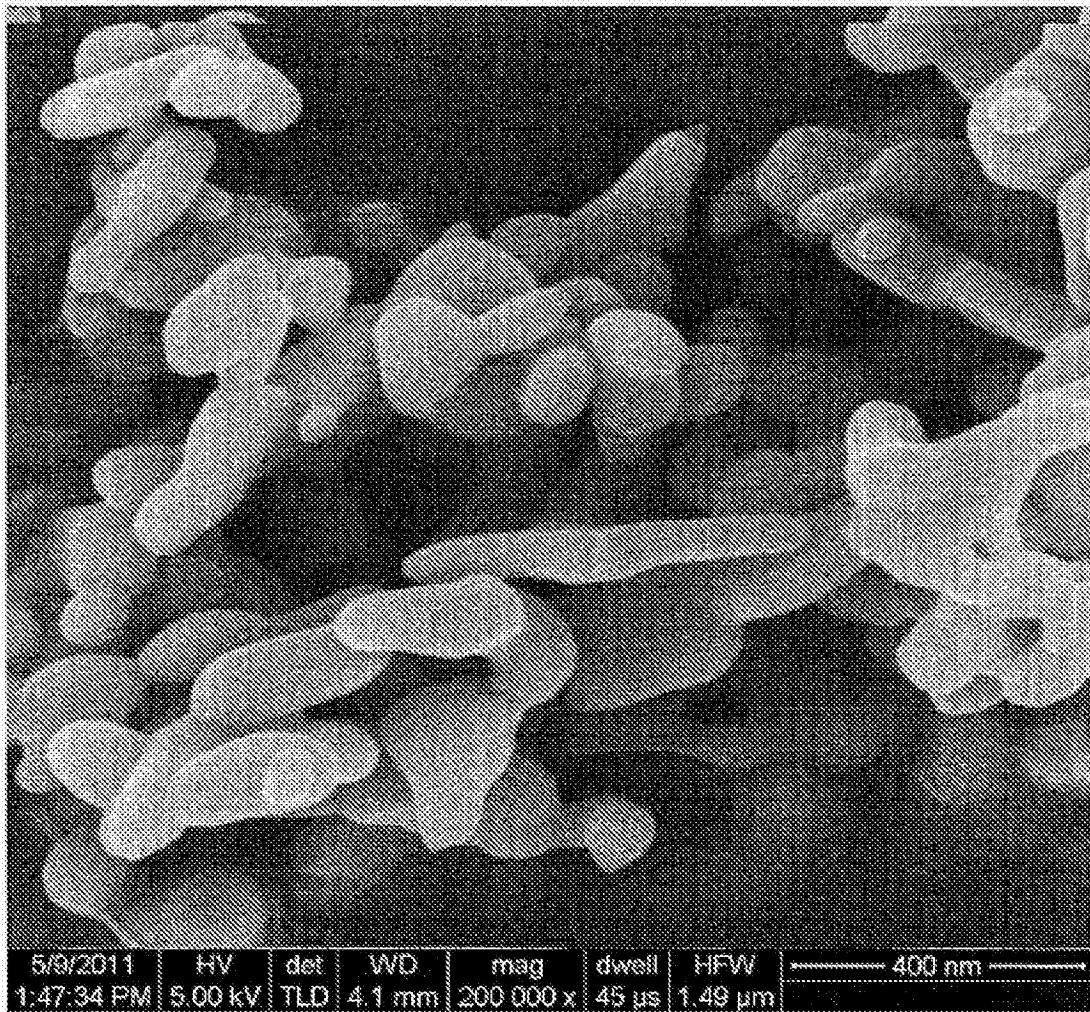


图 15

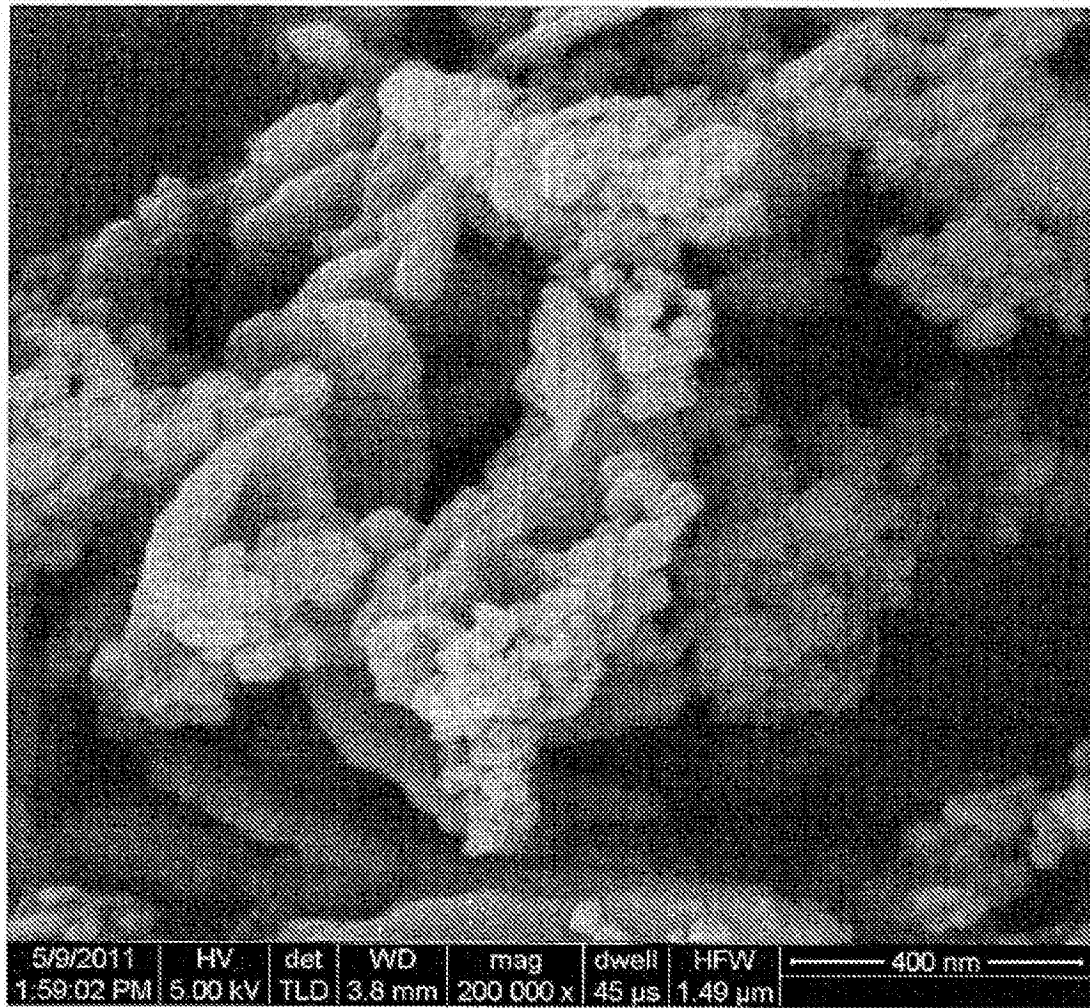


图 16

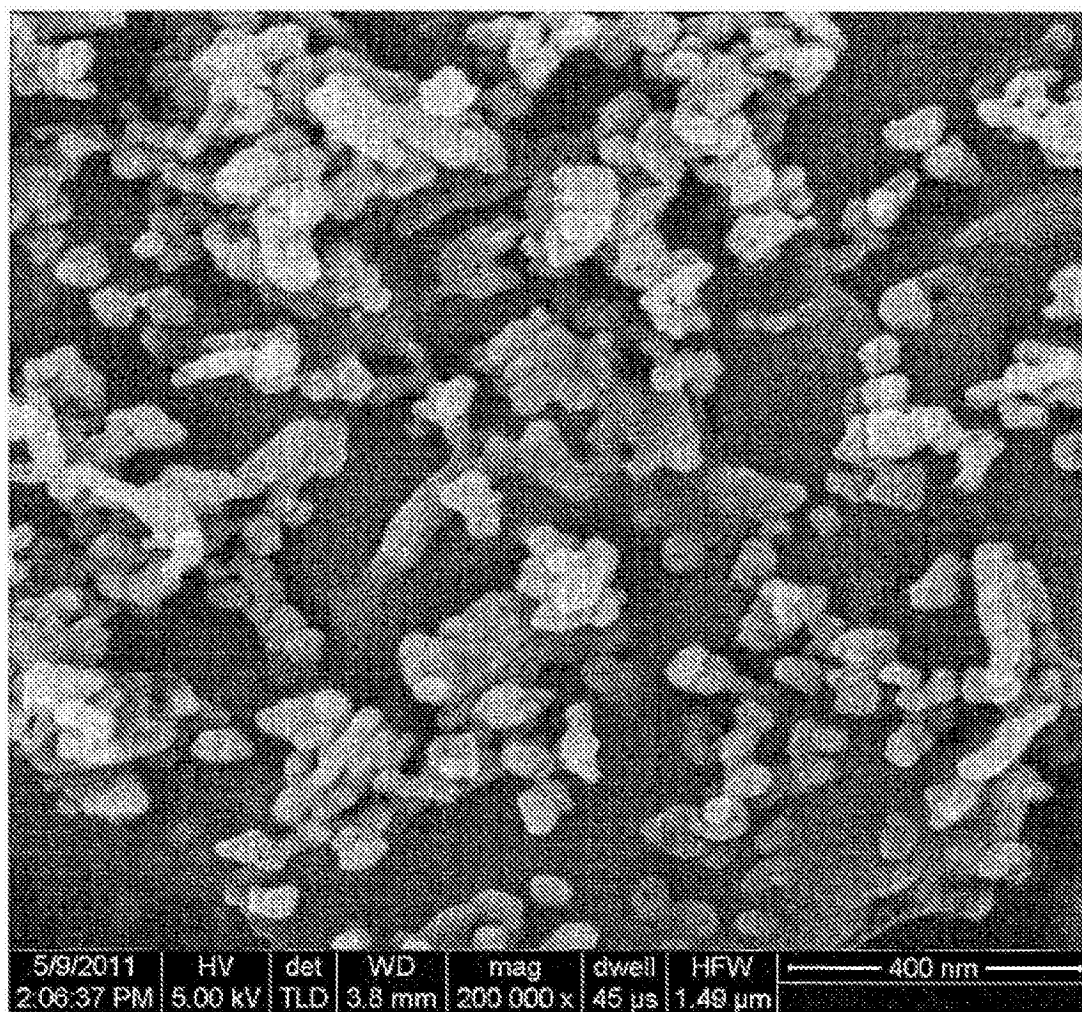


图 17

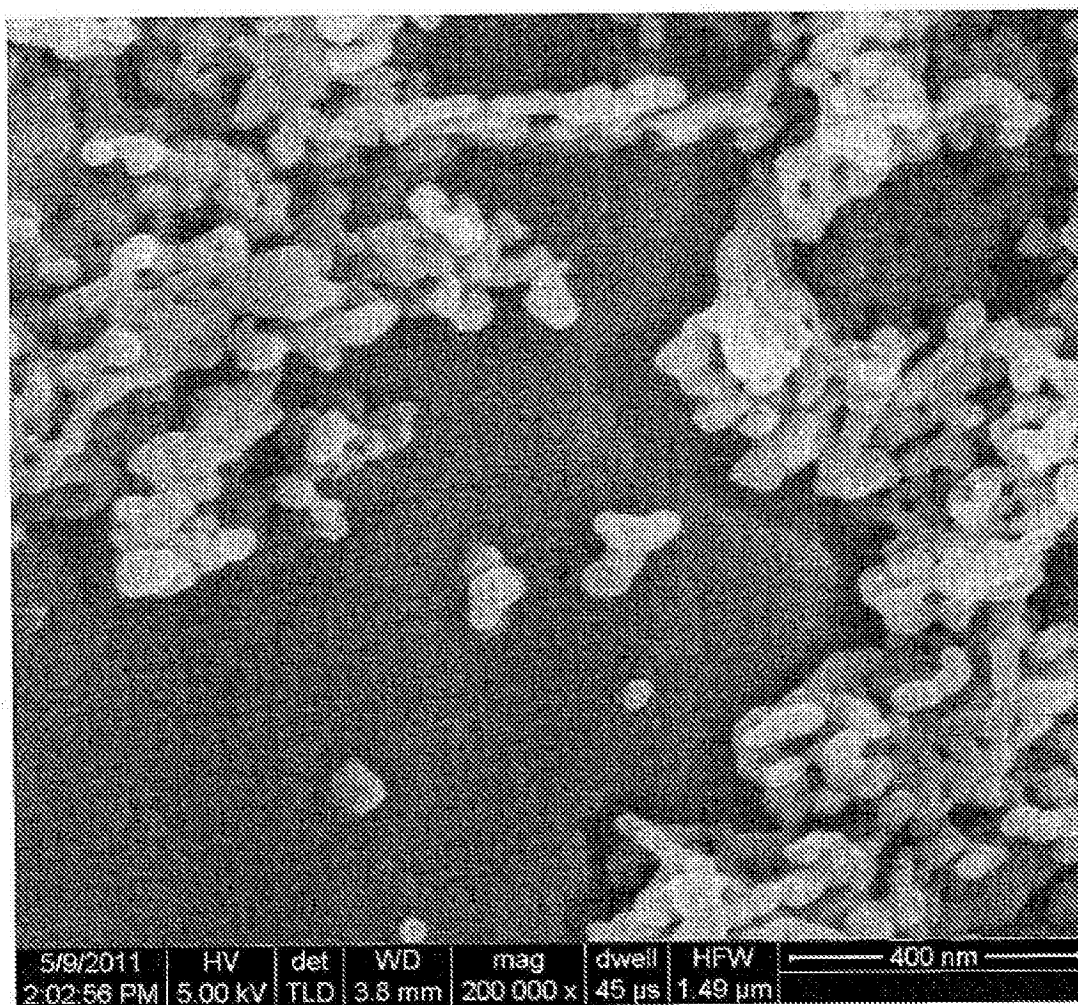


图 18

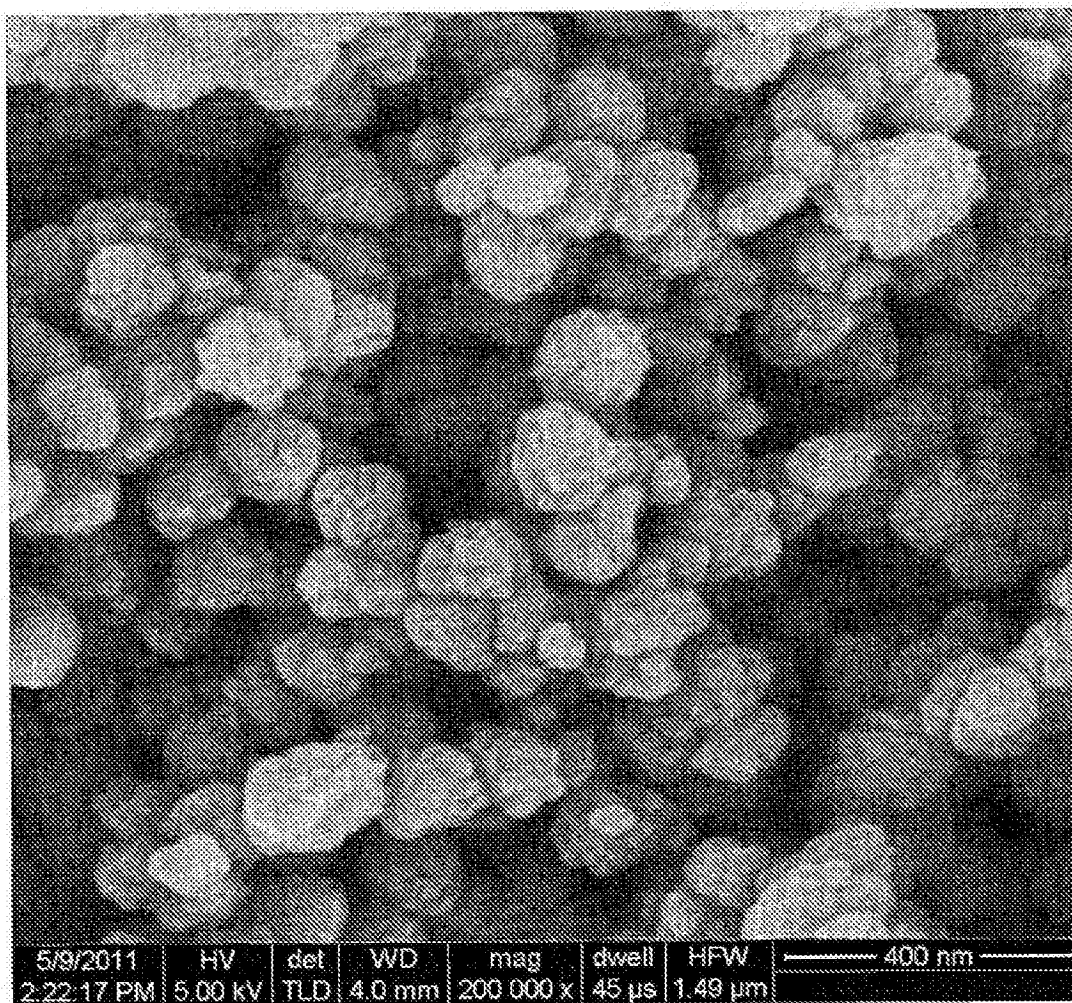


图 19

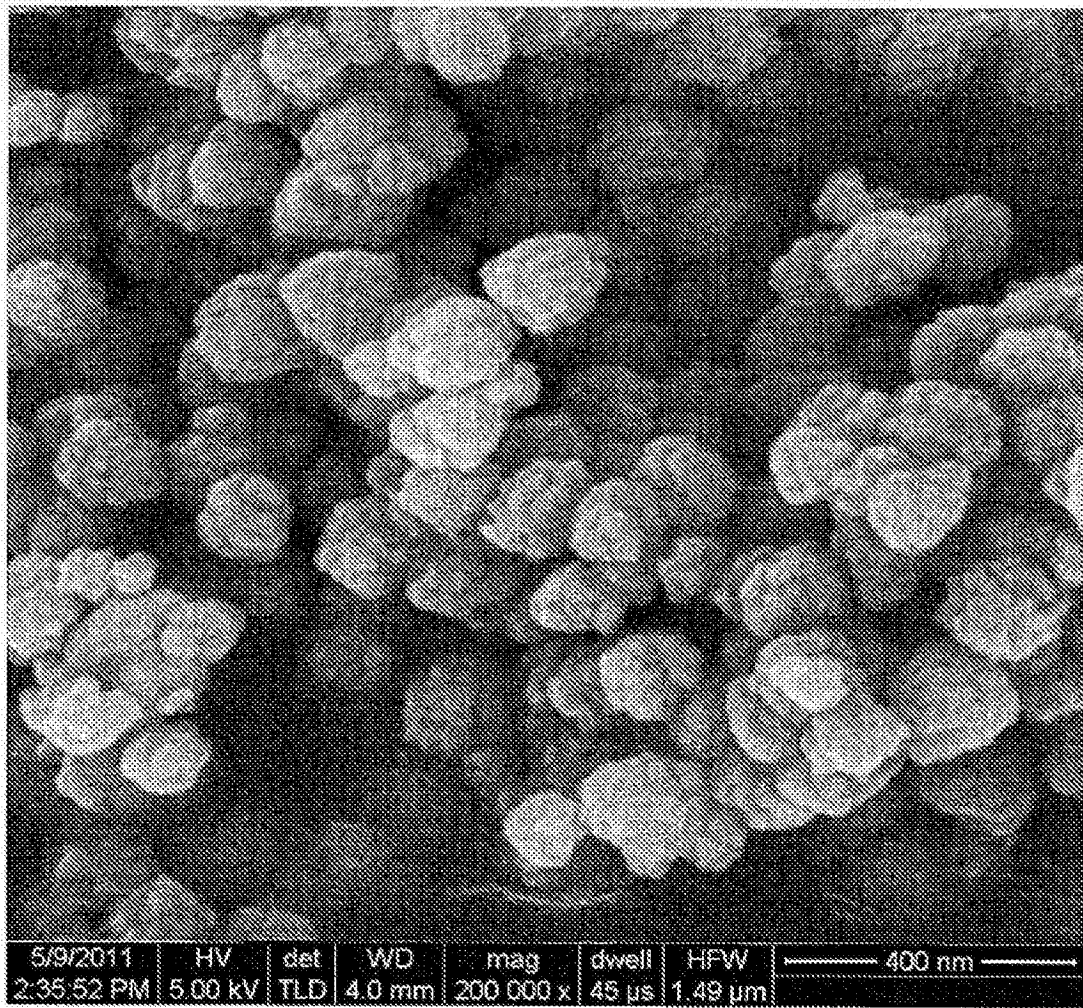


图 20