



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I446916 B

(45)公告日：中華民國 103 (2014) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：100116778

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 05 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K33/24 (2006.01) C01F17/00 (2006.01)

A61P3/12 (2006.01) A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2010/05/12 美國 61/333,887

(71)申請人：光譜製藥公司(美國) SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)
美國(72)發明人：迪克希特 米林德 DIXIT, MILIND (CA)；高爾 阿夏克 施旺特 GORE, ASHOK
YESHWANT (US)；瑪哈林甘 拉韋羌德朗 MAHALINGAM, RAVICHANDRAN
(IN)；施爾 艾德華 A SCHAUER, EDWARD A. (US)；史都華 麥修 STEWART,
MATTHEW (US)；譚代爾 拉金德拉 TANDALE, RAJENDRA (IN)；辛 藍沙
朗 SINGH, RAMSHARAN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 7588782B2

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：20 共 0 頁

(54)名稱

鹼式碳酸鏷、碳酸氧鏷及其製備方法及用途

LANTHANUM CARBONATE HYDROXIDE, LANTHANUM OXYCARBONATE AND METHODS
OF THEIR MANUFACTURE AND USE

(57)摘要

本發明係一種產生具有改良性質之鹼式碳酸鏷或碳酸氧鏷之方法。該方法涉及使用水溶性鏷碳酸鹽或碳酸氫鹽及水溶性非鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽。所得材料可個別用作磷酸鹽結合劑或用於治療患有高磷酸鹽血症之患者。

The present invention is a method of producing a lanthanum carbonate hydroxide or lanthanum oxycarbonate which has improved properties. The method involves the use of a water soluble lanthanum and a water soluble non-alkali metal carbonate or bicarbonate. The resulting material can be used as a phosphate binder individually or for treating patients with hyperphosphatemia.

(無元件符號說明)

時間(min)	mg PO4/g 化合物			
	RZB011	RZB013	RZB012	RZB014
0	0	0	0	0
0.5	0	19	0	31
1	19	9	0	31
3	38	19	5	59
5	57	38	17	88
10	75	68	47	116
20	132	68	77	154
30	160	66	96	192
60	198	57	118	239
BET m ² /g	12.3	38.4	6 - 7	33.9

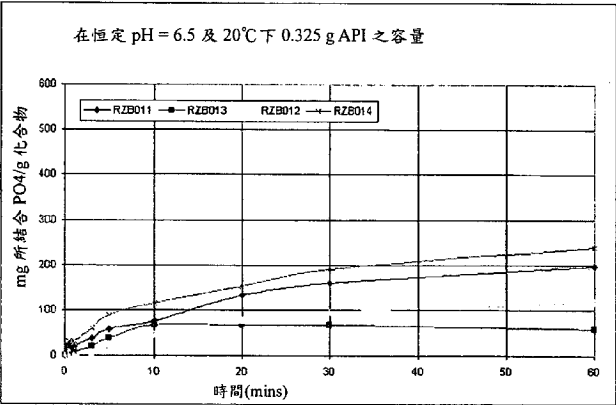


圖 10

六、發明說明：

本申請案主張2010年5月12日申請之美國臨時專利申請案第61/333,887號之申請日的權利，將其揭示內容全文以引用的方式併入本文中。

【先前技術】

業內已知用於治療高磷酸鹽血症之醫藥產品。此等醫藥產品包括彼等揭示於下列中者：美國專利第7,588,782號，其闡述某些含鐳系元素之化合物，包括碳酸二氧鐳(在本文中亦稱為LDOC)；以及美國專利第5,968,976號；第7,381,428號；及第7,465,465號，其闡述各種碳酸鐳水合物，包括彼等具有式 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 者(在本文中亦稱為三碳酸鐳)。此等化合物藉由結合個體消耗之磷酸鹽來起作用。一種該化合物係以商標FOSRENOL出售。用於治療高磷酸鹽血症之其他產品包括RENAGEL，其係聚合物磷酸鹽結合劑，亦稱為鹽酸司維拉姆(sevelamer HCl)。

具體而言，美國專利第7,588,782號尤其闡述碳酸二氧鐳之生產，藉由使氯化鐳與碳酸鈉反應以產生其中稱為碳酸氧鐳($\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)者。然後在爐中在高溫下將其加熱以產生碳酸二氧鐳。大體參見'782號專利實例5。隨後得知在'782號專利中表徵為碳酸氧鐳之一種化合物實際上為進一步締合或未締合水之鹼式碳酸鐳(LaCO_3OH 或LCH)。正是加熱此化合物以產生碳酸氧鐳。據稱最終產生之LDOC材料本質上結晶，其由尺寸為約100奈米之近似圓形微粒組成且以無水著稱。'782號專利之圖20顯示根據實例5製得

之LDOC與三碳酸鋁各種水合物相比具有改良之磷酸鹽結合動力學。特定而言，在10分鐘時，碳酸二氧鋁在某處已結合介於約70%與80%間之可用磷酸鹽，其中四水三碳酸鋁已結合僅約40%。此測試係在pH 3下實施。

然而，發現如'782號專利中所述之碳酸二氧鋁之磷酸鹽結合動力學並非在所有pH下皆一致。在pH傾向於升高時(如在哺乳動物消化道中所發生者)，結合動力學減慢。'782號專利闡述具有重要藥理學價值及較高實用性之材料。但同大多數事物一樣，仍存在進一步發展之空間。

【發明內容】

在一個態樣中，本發明係關於產生鋁化合物之方法，其包含：使鋁之可溶性鹽(通常為鹵化鋁)與非鹼金屬碳酸鹽在溶劑中反應以產生鹼式碳酸鋁(LCH)，然後進行沉澱。

在一個實施例中，在反應中鹵化鋁與碳酸鹽之相對比例為約1:1。在另一實施例中，鹵化鋁與碳酸鹽之相對比例為約1:2或更多。在另一實施例中，該比率為約1:3或更多。在再一實施例中，在反應中鹵化鋁之量相對於碳酸鹽之量之範圍介於約1:0.8與約1:4之間。通常，本發明LCH材料具有更高之表面積(為'782號專利中LCH表面積之2至3倍)、更高之體密度及振實密度、不同形貌(與針狀物及板狀物相比為球形初級微粒)及不同多晶型結構(藉助粉末x-射線繞射(PXRD或PXD))。本發明材料之圖案具有匹配ICDD檔案26-815之圖案，而'782號專利中相應材料之圖案具有匹配ICDD檔案49-981之圖案。先前技術因在化合物合

成中使用含鈉前體而含有一些殘餘鈉(至多1%)，而本發明方法未使用含有鈉或其他鹼之反應物，故本發明材料幾乎不含(偶爾痕量)或不含鈉。

在一個實施例中，反應溫度之範圍介於約65°C與約110°C之間且反應pH為至少約4.5。

所用非鹼金屬碳酸鹽可包括但不限於任一不含1A族金屬之水溶性碳酸鹽或碳酸氫鹽，例如碳酸氫銨及碳酸銨。

在又一實施例中，反應溫度之範圍介於約75與約90°C之間且pH為6.0或更高。

在前述中任一者之一個態樣中，LCH沉澱皆以介於約20 g/L與約55 g/L之間之沉澱濃度範圍存於溶劑中。

在特定實施例中，本發明係關於產生碳酸鋁化合物之方法，其包含在溶劑中在介於約65°C至約110°C之間之反應溫度及至少約4.5 pH下使鹵化鋁之可溶性鹽與非鹼金屬碳酸鹽反應及沉澱反應產物，其中反應產物係包括約0.5重量%或更少之鹼化合物之鹼式碳酸鋁。

在其他實施例中，本發明係關於產生碳酸鋁化合物之方法，其包含在溶劑中在介於約75°C至約90°C之間之反應溫度及約6.0至7.5 pH下使氯化鋁之可溶性鹽與碳酸銨反應及沉澱反應產物，其中反應產物係包括約0.5重量%或更少之鈉之鹼式碳酸鋁。在各實施例中，在反應中氯化鋁之量相對於碳酸銨之量之範圍介於約1:0.8與約1:4之間。在另一實施例中，所產生鹼式碳酸鋁具有匹配ICDD檔案26-815之圖案。

此等方法中之任一者皆可進一步包含煅燒LCH之步驟，以使粉末溫度達到介於約400°C與約700°C之間並持續至少2小時以產生碳酸氧釷。在另一實施例中，煅燒粉末溫度之範圍介於約440°C至約640°C之間，在再一實施例中，煅燒粉末溫度之範圍介於約500°C與約600°C之間。常用溫度為約550°C。所得碳酸氧釷可為碳酸二氧釷、且具體而言 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ ，其可為結晶或非結晶且可經或未經溶劑化。

在一些實施例中，所得碳酸二氧釷包括不超過約10重量%碳酸二氧釷之另一多晶型形式，在本文中稱為 La_2CO_5 。在再一實施例中，所得碳酸二氧釷包括不超過約5重量% La_2CO_5 且具體而言，不超過約1重量% La_2CO_5 。

在前述方法中任一者之一些實施例中，LCH包括小於約0.5重量%(以鹼金屬計)之鹼化合物、且具體而言鈉。在另一實施例中，所存在任一鹼化合物之總量為0.3重量%或更少(基於鹼金屬-以單獨基於金屬計算之重量%計之鹼化合物之重量，如藉由感應耦合電漿(ICP))所測定，且在再一實施例中0.1%或更少。

在前述方法中任一者之其他實施例中，所得碳酸氧釷包括小於約0.75重量%(基於鹼金屬)之鹼化合物、且具體而言鈉，且在其他實施例中0.4重量%或更少。在再一實施例中，本發明碳酸氧釷包括0.2重量%或更少。

因此，在特定實施例中，本發明亦係關於上文所提供用於產生碳酸釷化合物之方法，其進一步包含在介於約400與約700°C之間之溫度下煅燒反應產物至少2小時以產生碳

酸二氧釷，該碳酸二氧釷包含一或多種式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 及 La_2CO_5 之多晶型且包括約 0.75 重量%或更少之鈉。在一個實施例中，煅燒溫度為約 550°C 。在其他實施例中，所得碳酸二氧釷包含不超過約 5 重量%式 La_2CO_5 之多晶型。在另一實施例中，所得碳酸二氧釷包含不超過約 1 重量%式 La_2CO_5 之多晶型。

亦涵蓋藉由如上文所述此等製程中任一者所產生之產物。因此，在特定態樣中，本發明係關於碳酸釷化合物，其選自由包括約 0.5 重量%或更少之鈉之鹼式碳酸釷、及包含一或多種式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 及 La_2CO_5 之多晶型且包括約 0.75 重量%或更少之鈉之碳酸二氧釷組成之群。在特定實施例中，鹼式碳酸釷具有匹配 ICDD 檔案 26-815 之圖案。在另一實施例中，碳酸二氧釷包含不超過約 5 重量%式 La_2CO_5 之多晶型。在另一實施例中，碳酸二氧釷包含不超過約 1 重量%式 La_2CO_5 之多晶型。在一特定實施例中，碳酸二氧釷具有至少 $0.015\text{ cm}^3/\text{g}$ 之孔體積或包括約 0.75 重量%或以下之鈉。在又另一實施例中，碳酸二氧釷具有至少 $0.020\text{ cm}^3/\text{g}$ 之孔體積或包括約 0.75 重量%或以下之鈉。

另一實施例係水性懸浮液，其包含：存於水溶劑中之鹼式碳酸釷及鹵化銨。

本發明之態樣亦包括具有下列中至少一者之鹼式碳酸釷 (LCH)：介於約 4 微米與約 80 微米之間之平均聚集體尺寸 (以基於雷射之技術所量測之聚集體體積計之 D_{50})；相對較高之孔隙度 (大於藉由使用相同製程利用碳酸鈉反應物所

達成者)；至少約 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 且通常介於約 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 與約 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間之 BET 表面積；約 0.1 至約 1.1 且在另一實施例中介於約 0.5 g/cc 與約 0.8 g/cc 之間之體密度；約 0.5 重量%(基於鹼金屬)或更少之鹼金屬含量。

在另一實施例中，本發明包括具有下列中至少一者之碳酸氧鋇：介於約 4 微米與約 80 微米之間之平均聚集體尺寸(以基於雷射光之技術所量測之聚集體體積計之 D50)；相對較高之孔隙度；至少 $0.015 \text{ cm}^3/\text{g}$ ，或至少 $0.020 \text{ cm}^3/\text{g}$ 之孔體積(大於藉由使用相同製程利用碳酸鈉反應物所達成者)；至少約 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 且通常介於約 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 與約 $40 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間之 BET 表面積；約 0.1 至約 1.1 且在另一實施例中介於約 0.5 g/cc 與約 0.8 g/cc 之間之體密度；約 0.75 重量%(基於鹼金屬)或更少之鹼化合物含量。本發明 LCH 及碳酸氧鋇通常具有 $5.15 \text{ g/cc} \pm 0.1 \text{ g/cc}$ 之比重。

在一些實施例中，碳酸氧鋇係碳酸二氧鋇之特定多晶型，其在本文中表示為式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 。在一些實施例中，此多晶型相對於其他多晶型大體上純淨、實質上純淨或純淨。

亦涵蓋包含有效量之鹼式碳酸鋇及/或碳酸二氧鋇及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。

亦涵蓋包含有效量之活性醫藥成份及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，該活性醫藥成份係具有至少一種上文所提及物理性質之鹼式碳酸鋇或碳酸氧鋇。因此，在一個態樣中，本發明係關於包含有效量之一或多種

碳酸鋁化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物，碳酸鋁化合物選自由包括約0.5重量%或更少之鈉之鹼式碳酸鋁及包括約0.75重量%或更少之鈉之碳酸二氧鋁組成之群，其中該醫藥組合物之劑型選自由下列組成之群：吞服錠劑、吞服膜衣錠、壓縮劑型、吞服硬明膠膠囊、吞服軟凝膠膠囊、經口可溶解錠劑、經口可溶解膜衣錠、經口可溶解硬明膠膠囊、經口可溶解軟明膠膠囊、可咀嚼錠劑、可咀嚼膜衣錠、可咀嚼膠囊、粉劑、撒劑、經口可崩解膜劑、食物、甜點、樹膠、糖漿、懸浮液、乳液或分散液。在一特定實施例中，醫藥組合物包含具有至少 $0.015\text{ cm}^3/\text{g}$ 之孔體積或包括約0.75重量%或更少之鈉的碳酸二氧鋁。在又另一實施例中，醫藥組合物包含具有至少 $0.020\text{ cm}^3/\text{g}$ 之孔體積或包括約0.75重量%或更少之鈉的碳酸二氧鋁。

如本文所涵蓋，在特定實施例中，一或多種碳酸鋁化合物(活性醫藥成份)之有效量之範圍介於約125 mg/劑量至約20,000 mg/劑量之間。在另一特定實施例中，本發明係關於如上文所提供之醫藥組合物，其中在劑型中一或多種碳酸鋁化合物之有效量之範圍介於約125 mg至約20,000 mg之間且每一劑型至多約95重量%。在又另一特定實施例中，本發明係關於如上文所提供之醫藥組合物，其中一或多種碳酸鋁化合物之有效量之範圍介於約125 mg至約20,000 mg之間且每一劑型至多約95重量%且其中該碳酸鋁化合物包含式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 之碳酸二氧鋁。在再一實施例中，

本發明係關於醫藥組合物，其中一或多種碳酸鋇化合物之有效量之範圍介於約125 mg至約20,000 mg之間且其中該碳酸鋇化合物包含式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 之碳酸二氧鋇。在其他實施例中，本發明係關於上文所提供之醫藥組合物，其中一或多種碳酸鋇化合物之有效量選自由約100 mg、125 mg、150 mg、250 mg、500 mg、750 mg或1000 mg組成之群。

在其他實施例中，任一本文所述醫藥組合物進一步包含含量為活性醫藥成份之量之至多150%之輔助磷酸鹽結合劑。因此，所得組合物可包括約33% API(本發明之LCH及/或碳酸氧鋇)及約67%之一些其他結合磷酸鹽之活性物質作為活性物質。

本文預計本發明LCH及碳酸氧鋇、及包含此等化合物之醫藥組合物可用於在活體內結合磷酸鹽，例如，用於治療特徵為血液中磷酸鹽含量異常升高之病況，例如選自由下列組成之群：高磷酸鹽血症、慢性腎病、普通腎功能衰竭、晚期腎病及慢性腎功能不全。

因此，在另一態樣中，本發明係關於治療特徵為血液中磷酸鹽含量異常升高之病況之方法，其包含向有需要的個體投與有效量之本文所述醫藥組合物。在各實施例中，擬治療之病況選自由下列組成之群：高磷酸鹽血症、慢性腎病、普通腎功能衰竭、晚期腎病及慢性腎功能不全。

在其他實施例中，向個體投與之醫藥組合物之有效量之範圍介於約200 mg/天至約12,000 mg/天之間或介於約500 mg/天至約8000 mg/天之間。向個體投與之醫藥組合物之

有效量之範圍亦可介於約300 mg/天至約4000 mg/天之間。

在特定額外實施例中，本發明係關於治療需要該治療之個體之高磷酸鹽血症之方法，其包含向個體投與有效量之LCH或碳酸氧鋁，該LCH或碳酸氧鋁係藉由本發明製程產生或具有約0.5%或更少(基於鹼金屬)之總鈉含量或在pH 6.5下相對於自另一LCH或碳酸氧鋁所獲得者具有增加之磷酸鹽結合動力或更大孔隙度。

在其他實施例中，本發明係關於治療需要該治療之個體之與血液中磷酸鹽含量異常升高相關之病況(例如，高磷酸鹽血症)之方法，其包含向個體投與有效量之活性醫藥成份，該活性醫藥成份係具有至少一種上文所述物理性質之鹼式碳酸鋁及/或碳酸二氧鋁。因此，如本文所涵蓋，本發明包括治療方法，其包含投與有效量之包含碳酸二氧鋁之醫藥組合物，該碳酸二氧鋁係根據本發明方法製備且展示相對大於根據US 7,588,782中所提供之製程利用碳酸鈉反應物(即，包含大於0.75重量%鈉之LDOC)製備之碳酸二氧鋁之BET表面積、孔體積及/或磷酸鹽結合動力。為此，在其他實施例中，本發明係關於醫藥組合物，其中碳酸二氧鋁之BET表面積相對大於包含大於0.75重量%鈉之碳酸二氧鋁。在特定實施例中，BET表面積大於20 m²/g。在另一實施例中，BET表面積大於30 m²/g。本發明亦係關於醫藥組合物，其中碳酸二氧鋁之孔體積相對大於包含大於0.75重量%鈉之碳酸二氧鋁。在特定實施例中，孔體積為至少0.015 cm³/g。在另一實施例中，孔體積為至少

0.020 cm³/g。

在此等調配物及方法之各實施例中，其他成份(例如第二API或一或多種賦形劑)可包括鹼金屬(包括鈉)以使得在劑型中鹼金屬之總含量可大於0.75重量%。但於LCH煅燒後添加以形成本發明碳酸氧鋁之鹼金屬不計入如本文所述鹼金屬含量之測定中。

此等方法可進一步包含同時(在相同時間)、依次(接連地間隔不到約半小時)或伴隨(間隔半小時以上)投與為活性醫藥成份(LCH及/或LDOC)之量至多1.5倍量之輔助磷酸鹽結合劑。

在此等方法之一些實施例中，向個體投與之活性醫藥成份之有效量之範圍介於約200 mg/天與約12000 mg/天之間。

本發明之方法及醫藥組合物可進一步包含向個體投與在腸中可生物利用但在胃中不可生物利用之輔助磷酸鹽結合劑。亦涵蓋結合磷酸鹽之方法，該方法包含使磷酸鹽源與藉由本文所述本發明製程中之一者所產生之鹼式碳酸鋁及/或碳酸氧鋁反應，及/或亦涵蓋本文所闡述物理性質中之一者。因此，在另一態樣中，本發明係關於結合磷酸鹽之方法，其包含使磷酸鹽源與如本文所提供之中碳酸二氧鋁及視情況鹼式碳酸鋁反應。

【實施方式】

儘管本說明書結尾時有申請專利範圍具體指出且明確主張本發明，但據信根據以下說明可更好地理解本發明。除

非另外指明，否則本文所用之所有百分比及比率皆係亦以全部組合物重量計且所有量測皆係在25℃及常壓下實施。除非另有說明，否則所有溫度皆以攝氏度計。本發明可包含(開放式)本發明組份以及本文所闡述之其他成份或元素或基本上由其組成。本文所用「包含」意指所敘述元素、或其結構或功能等效物、以及未敘述之任一(些)其他元素。除非上下文另外表明，否則術語「具有」及「包括」亦欲理解為開放式。本文所用「基本上由...組成」意指本發明可包括除彼等申請專利範圍所敘述者以外之成份，但僅在其他成份不實質上改變所主張本發明之基本及新穎特性之情況下。較佳地，該等添加劑將完全不存在或僅以痕量存在。然而，可能包括至多約10重量%可實質上改變本發明之基本及新穎特性之材料，只要維持化合物之效用(而非效用等級)即可。本文所敘述之所有範圍皆包括端點，包括彼等敘述「介於」兩個值之間之範圍者。除非本文另外定義，否則諸如「約」、「通常」、「實質上」及諸如此類等術語欲理解為修改術語或值以使得其並非絕對，但未讀取先前技術。該等術語將藉由環境來界定且熟習此項技術者應理解修改為彼等術語之術語。對於用於量測值之給定技術而言，此至少包括預期實驗誤差、技術誤差及儀器誤差之等級。本文所提及之專利、專利申請案或其他公開案之整個教示內容以引用方式併入本文中，如同在本文中所充分陳述一樣。

注意，儘管本說明書及申請專利範圍可提及最終產物

(例如，含有(例如)具有某一粒度或分佈之微粒或某一類型(例如特定形式)填充劑之本發明錠劑或其他劑型)，但可能難以區分滿足敘述之最終劑型。然而，若在最終產生(例如，在錠劑之情形下，摻和及錠劑調配)之前所用材料滿足(例如)此一敘述，則可滿足該敘述。實際上，對於最終產物不能根據劑型直接確定之任一性質或特性，若該性質屬於在即將進行最終產生步驟之前所敘述之組份中，則足以滿足該敘述。

當此文件參考圖案、光譜或其他圖解數據提及材料時(例如在此情況下，LCH及LDOC)，可藉由描述為其「實質上」如圖中所顯示或繪示或藉由一或多個數據點來提及。就此一背景下所用「實質上」而言，應瞭解，圖案、光譜及其他圖解數據相對強度或其他值因熟習此項技術者已知之多種因素可偏移其位置。舉例而言，在結晶學及粉末X-射線繞射領域，峰位置偏移或圖案之一或多個峰之相對強度可因但不限於下列而發生：所用設備、樣品製備方案、較佳堆疊及定向、輻射源、操作者誤差、方法及數據收集長度及諸如此類。然而，業內普通技術人員應能比較本文圖與未知者所產生之圖案並證實其作為本文所揭示且所主張之一種形式之身份。此亦適用於本文所報告之其他技術。

另外，當參照圖時，允許且本文件包括並涵蓋選擇圖中所示任一數量之數據點，該等數據點出於鑒定目的將該結晶形式、鹽、溶劑合物及/或光學異構體獨特地界定在所

列舉之任一相關誤差幅度。

除非另有說明或與本揭示內容不一致，否則本案中所提及之分子(例如LCH及LDOC)一般係指其任一鹽、結晶或非結晶形式、光學異構體及/或溶劑合物形式。

當分子或其他材料在本文中識別為「純淨」時，除非另有說明，否則其通常意指該材料為約99%純淨或更高。一般而言，此係指關於不期望殘餘溶劑、反應副產物、雜質及未反應起始材料之純度。在多晶型之情形下，「純淨」視需要亦意指一種聚合物相對其他為99%。「實質上」純淨與「純淨」含義相同，只是下限為約95%純淨或更高，且同樣，「基本上」純淨與「純淨」含義相同，只是下限為約90%純淨。

在一個態樣中，本發明提供產生鋁化合物且具體而言締合或未締合水(結晶之結合水)之鹼式碳酸鋁之方法。已發現鹼式碳酸鋁及其性質會影響相純度、多晶型狀態、形貌及自其所製得之碳酸氧鋁之性能。在此製程中，使存於水性溶劑中之鹵化鋁(溴化物、碘化物、氟化物、氯化物等)與通常亦存於水中之化學計量過量之非鹼金屬碳酸鹽反應。在特定實施例中，與化學計量量之非鹼金屬碳酸鹽之反應實施至少3次。化學計量過量有助於在反應期間維持期望pH且亦可確保所有鋁反應物均已轉化為鹼式碳酸鋁。可使用之其他溶劑包括低分子量醇及其他水性溶劑。

不欲受申請案中任意特定理論限制，所得反應可藉由以下反應式加以闡釋：

$2\text{LaCl}_3(\text{aq}) \pm 3(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3(\text{aq}) \pm \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{LaCO}_3\text{OH}(\text{s}) \pm 6\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq}) \pm \text{CO}_2(\text{g})$ 其中 (aq)=水性，(s)=固體且 (g)=氣體。亦可使用其他非鹼金屬碳酸鹽代替碳酸銨。使用碳酸氫銨 (NH_4HCO_3) 可具有類似結果。可能需要相應地調節反應物之量。在反應期間使用碳酸氫鹽維持高 pH 亦較為困難。可使用碳酸鹽及碳酸氫鹽之其他源，只要其可溶即可。

具體而言，已發現含有鈉之碳酸鹽及碳酸氫鹽材料較不利。不欲受作業中任一特定理論限制，即使當將鈉自所得鹼式碳酸鋁洗滌出來時，仍據信會影響所得碳酸氧鋁之性質。儘管本發明之製程與 '782 號專利之製程均可產生相對較高之表面積及小的粒度，但據信本發明鹼式碳酸鋁及碳酸氧鋁之總有效表面積相對較大。

「相對較大」意指若 '782 號專利之製程及本發明之製程係在相同條件下實施，但使用(例如)碳酸銨或碳酸氫鹽代替碳酸鈉，則本發明 LCH 或碳酸氧鋁之表面積(如藉由 BET 或以其他方式量測)將甚至高於自 '782 號專利之實踐得到之表面積。本發明之碳酸銨製程將得到在 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $100 \text{ m}^2/\text{g}$ 範圍內之 LCH 之 BET 表面積 (SA)。預計本發明 LDOC 之 SA 係在約 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ 至約 $40 \text{ m}^2/\text{g}$ 範圍內，而 '782 號專利製程之 LDOC 將通常顯著更少。為此，本文所用「相對較大之 BET 表面積」係指當使用類似成份並在類似條件下但使用 US 7,588,782 中所述製程進行製備時，本發明 LDOC 化合物與彼專利中相應化合物相比具有更大之 BET 表面積。如上文所述，該兩個製程均能產生極細微粒/高表面積。再次

不欲受作業中任一特定理論限制，可能較大孔隙度之自本發明得到之材料可有效增加總表面積(或更多反應表面)，從而尤其達成改良之結合動力學。此係基於個別或初級微粒(而非聚集體)之孔隙度。因此，據信本發明初級微粒提供相對大於將針對根據'782號專利製備之微粒所量測之孔隙度。本文所用「相對較大之孔隙度」係指在所有其他因素相等時觀察到根據本發明方法製備之材料之總孔隙度大於根據US 7,588,782製備之比較產物之總孔隙度。此外，本文所用「孔隙度」意指使用靜壓表面積分析儀以氮作為吸附物並藉由Barrett、Joyner及Halenda (BJH)方法(Barrett E. P.、Loyner L. G.及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), 第373頁至第380頁)計算孔徑而測定之累積吸附孔體積。

同樣，本文所用「相對較大之孔體積」係指在所有其他因素相等時觀察到根據本發明方法製備之材料之總孔體積大於根據US 7,588,782製備之比較產物之總孔體積。本文所用「孔體積」係指累積吸附孔體積。在一個實施例中，本發明LDOC之累積吸附孔體積為至少 $0.015\text{ cm}^3/\text{g}$ 。在另一實施例中，其為至少 $0.020\text{ cm}^3/\text{g}$ 。

然而，無論最終如何解釋，已觀察到根據本發明產生之材料之性質不同於彼等根據'782號專利所產生者。

舉例而言，除在相對孔體積方面不同之外，本發明LCH

及LDOC化合物與根據US 7,588,782製備之其相應化合物相比通常展示改良之磷酸鹽結合動力學。上文所提供「改良之磷酸鹽結合動力學」意味著若'782號專利之LDOC化合物之磷酸鹽結合動力學與本發明之彼等在大致類似條件下實施(例如,使用ICP或離子層析分析進行量測),則當在30分鐘或更短時間及4.5或更高之pH下量測時,本發明碳酸氧鋁之磷酸鹽結合能力將甚至高於'782號專利化合物之磷酸鹽結合能力特性。

存在諸多影響鹼式碳酸鋁產生之參數,包括反應溫度、反應pH、沉澱濃度、混合、進給速率、起始材料純淨及諸如此類。且此等反應參數之變化形式可對加工性及/或對自LCH最終產生之碳酸氧鋁之性質及特性具有顯著影響。

在一個製程中,鹼式碳酸鋁(LCH)係藉由使氯化鋁與碳酸銨以連續滴給式(drip-fed)反應方式反應來產生。氯化鋁之量係以固定速率提供且碳酸銨之量係可變地進給。將此等溶液進給至大量溫度受控且混合受控之水中。在反應期間可保持pH接近恆定並藉由調節所提供氯化鋁與反應器水體積之重量比來控制所得沉澱之濃度。在形成沉澱後,將其洗滌並過濾以去除反應鹽,在此特定情形下反應鹽應為氯化銨。此可使用任一傳統製程達成,包括使用標準實驗室畢希納(Buchner)(真空)過濾裝置。可將LCH過濾並重新懸浮於水中並重新過濾多達合意次數,直至達到期望懸浮液導電率(指示鹽含量)為止。然後將LCH過濾最後一次以增加用於乾燥之固體裝載量。可使用以下方式進行乾燥:

可將LCH濾餅(固體通常為40重量%至60重量%)裝載於耐熱玻璃托盤中並在自然對流乾燥烘箱(例如，不銹鋼內襯對流乾燥烘箱)中在110°C下加熱16小時或更長時間。可使用其他傳統乾燥技術。其後，可對材料實施乾燥研磨並藉助(例如)0.6毫米篩網加以篩選。

此反應之pH可變化，但應大於約pH 4.5。然而，具體而言，視所用溫度及所得沉澱之濃度而定，低於5或甚至低於6之pH可能減少總表面積。所得材料亦可能在體密度方面遭受損失。迄今為止，所實施測試中之趨勢似乎表明在6.0或更高之pH下(至多約pH 8.0)，平均BET-表面積(BET-SA)通常較高。據信表面積及體密度隨著pH增加而有所改良。

表1.在85°C反應溫度及36 g/L至45 g/L濃度約束下pH之影響。

pH	平均LDOC BET-SA (m ² /g)	平均體密度 (g/cc)	BET-SA低於20 m ² /g 之樣品數量	樣品數量
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

*該組中一個批次遇到儀器故障且pH暫時下降至約4.5，從而可造成低BET-SA。其他批次遇到BET-SA之異常下降，自LCH之41 m²/g降至LDOC之16 m²/g。

表1中所識別之此等樣品係在85°C反應溫度及36 g/L至45 g/L LCH濃度下合成。

表1中數據表明低pH (5.5)沉澱出低-SA LCH，其進而產

生所觀察到之低LDOC BET-SA(BET表面積)。亦觀察到此pH下體密度較低，已觀察到其與BET-SA適度地相關且因此不足為奇。在6.0或更高之pH下平均BET-SA較高。在7.0 pH下BET-SA似乎仍略佳。

如圖4中所示，產生LCH之pH亦可在自其產生之LDOC之聚集體尺寸之測定中發揮作用。隨著pH增加，聚集體尺寸亦增加。但BET-SA之初始數據不匹配此趨勢。因此，pH可影響相對聚集體之聚集強度且不會影響實際尺寸及表面積。

反應溫度亦發揮作用。已發現在75°C或更低、或90°C或更高之溫度下，所得LCH之總表面積實際上可能未達到最佳。儘管可視其他情況而定在低於75°C且高於90°C之溫度下獲得具有合意表面積之適宜產物，但在介於此兩溫度之間實施之製程可達到最佳。因此，在一個實施例中，反應溫度可介於約65°C與110°C之間，在另一實施例中，反應溫度之範圍將介於約70°C與100°C之間，且在再一實施例中介於75°C與90°C之間。在一個特定實施例中，反應溫度之範圍將介於約80°C至約85°C之間。下表2闡釋溫度對BET-SA之影響及對加工性之一些影響。

表2.溫度對BET-SA及加工性之影響

溫度(°C)	平均BET-SA (m ² /g)	「凝膠化」批次之百分比	平均濾餅水分(%)	樣品數量
75	16.9	71%	76	7
80	23.2	100%*	64	3
85	20.2	20%	56	20
90	8.0	0%	43	3

*該組中所有樣品亦係在高LCH濃度下產生，從而混淆單獨溫度對凝膠化之影響，即凝膠化更可能係因高濃度而非80℃製程溫度所致。

該數據表明在75℃及90℃二者下，BET-SA均減小。在80℃及85℃下BET-SA平均值最大。此外，在75℃下，大多數批次在反應期間凝膠化，此指示與加工性一致之問題。另外，在此溫度下，濾餅保持極高之水分含量，從而使得很難經由洗滌去除反應鹽。應注意，儘管在80℃反應溫度下100%之材料凝膠化，但亦在55 g/L至60 g/L之濃度下處理該組中之全部三個樣品，不久後即可發現亦存在凝膠化及過濾問題。較高溫度可能更適用於較低濃度。

沉澱之濃度亦可在加工性方面發揮作用。若濃度太高，則黏度變得太大且材料看似「凝膠化」，如上文所簡要論述。此使得難以進一步加工。過濾變得複雜，乾燥次數可能增加且可能影響所得材料之總體性能。當然，視所用其他情況(例如pH及溫度)而定，沉澱濃度之範圍可能更寬。然而，沉澱濃度之範圍通常應介於約20克/升至約90克/升之間，且在另一實施例中約30克/升至約60克/升。在再一實施例中，沉澱濃度應介於約35克/升與約55克/升之間。表3匯總在反應及過濾及洗滌期間LCH濃度對處理LCH之能力之影響。

表3. LCH濃度對材料加工性之影響。

LCH濃度(g/L)	「凝膠化」批次之百分比	濾餅水分高於70%樣品之百分比	樣品數量
36-45	12%	20%	25
>55	88%	67%	8

此表明在反應期間濃度升高會降低處理LCH之能力。在此等情況下，使用大於55 g/L濃度之運行材料100%凝膠化，且許多產生高濾餅水分(約70%)。在此等情況下，似乎應保持濃度低於55 g/L以允許在此等情況下控制加工。

視所用製程變量而定，可產生LCH之各種多晶型相。在一個合意實施例中，該製程經實踐以使所得材料具有高度球形形貌及類似於已知ICDD卡片26-815(國際衍射數據中心(International Centre for Diffraction Data), 12 Campus Blvd., Newton Square, PA 19073-3273)之粉末X-射線繞射圖案，參見圖1A及1C。當以次最佳方式實踐時，該製程可產生表面積通常較低之材料，該材料亦可包括相對較高百分比之PXRD圖案最密切匹配ICDD卡片文件號49-981之不同多晶型。形貌亦通常呈針狀及板狀結構。參見圖1B及1D。期望使用本文所述製程來產生較高百分比之具有26-815之粉末X-射線繞射圖案之多晶型。因此，在本發明之一個態樣中，所產生且用於其他加工步驟之LCH 50%以上將為多晶型26-815，且在一個實施例中，相對於其他多晶型，此多晶型26-815為至少約90%。在再一實施例中，多晶型26-815之百分比為95%或更多，且在再一實施例中99%或更多。

在本發明之另一態樣中，藉由在一般高溫下加熱或煅燒對使用非鹼金屬碳酸鹽產生之LCH實施進一步處理以產生碳酸氧鋁且具體而言LDOC。煅燒所用溫度及時間會影響LDOC之所得性質，例如，結晶度、多晶型形式、孔隙

度、表面積及體密度。然而，據信在此等相同性質方面煅燒條件之影響不如用於產生LCH起始材料條件及彼起始材料之性質重要。

煅燒溫度(其意指在煅燒期間LCH粉末之溫度)之範圍通常可介於約400°C至約700°C之間或更高，通常介於約440°C與約640°C之間。但更通常仍在介於約500°C與600°C之間之溫度(例如550°C)下達成煅燒。施加此等溫度之最短時間長度取決於多種因素，包括(例如)材料之量及所用溫度。然而，通常，將此等溫度施加最少約2小時，且在另一實施例中，最少3小時或更長時間。儘管可使用之時間長度不存在上限，但在該等溫度下之暴露次數確實會達到回報遞減點。因此，通常使材料經受此等溫度約1天以上。

可根據本發明使用各種冷卻技術，但較佳地，使經煅燒材料在數小時時間段內(例如，在約8小時時間段內)逐步冷卻。

當實施本發明製程時，已發現所得材料可具有一系列性質。通常，本發明製程之LCH將具有介於約4微米與約80微米之間(通常為4微米至30微米)之平均聚集體尺寸(以基於雷射光之技術量測之聚集體體積計之 D_{50})、相對較高之孔隙度、至少約1 m²/g(通常介於約1 m²/g與約100 m²/g之間)之BET表面積、約0.1 g/cc至約1.1 g/cc(且在另一實施例中介於約0.5 g/cc與約0.8 g/cc之間)之體密度及/或約5重量%或更少(基於ICP之鹼金屬)之鹼金屬含量。鹼金屬含量亦

可為0.3重量%或更少、或0.1重量%或更少(基於ICP之鹼金屬)。

同樣，本發明之碳酸氧鋁且具體而言LDOC將具有介於約4微米與約80微米之間之平均粒度(以基於雷射光之技術量測之聚集體體積計之 D_{50})、相對較高之孔隙度、至少約 $20 \text{ m}^2/\text{g}$ (且通常介於約 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 與約 $40 \text{ m}^2/\text{g}$ 之間)之BET表面積、約 0.1 g/cc 至約 1.1 g/cc (且在另一實施例中介於約 0.5 g/cc 與約 0.8 g/cc 之間)之體密度及/或約0.75重量%或更少之鹼金屬含量。在一些實施例中，所存在鹼金屬之量為0.4重量%或更少，且在又一些實施例中0.2重量%或更少(所有均係基於ICP所測定之鹼金屬計算)。在一些實施例中，孔體積係至少 $0.015 \text{ cm}^3/\text{g}$ ，及在其他實施例中，孔體積係至少 $0.020 \text{ cm}^3/\text{g}$ 。

注意，此處所報告平均粒度量測係以聚集體體積計之 D_{50} 。此等聚集體係由粒度(通常稱為初級粒度)遠低於其之單獨微粒組成。初級粒度可根據經驗自SEM影像稍許判斷或可使用Scherrer公式根據PXRD數據來估計。粒度亦可藉由求解以下公式來估計：平均估計粒度 $=6000/\text{BET}/\text{比重}$ 。對於BET表面積為 $25 \text{ m}^2/\text{g}$ 且比重為5.15之 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 材料而言，此意味著與藉由雷射光技術所量測的約7微米之平均估計聚集體尺寸相比，平均估計粒度(對於初級微粒而言)為約47奈米。平均初級粒度可在約50 nm至約300 nm範圍內。

已自本發明實踐觀察到令人感興趣之現象，在'782號專

利中所述製程之實踐中未觀察到此現象。在該兩個製程中均產生某一形式之LCH並煅燒以形成LDOC。在多晶型上，自該兩個製程所得之LDOC可相同。在一些實施例中，LDOC展示見於ICDD卡片文件037-0804或023-0322中之粉末X-射線繞射圖案，但037-0804較佳。(在'782號專利中，將ICDD卡片文件XRD圖案023-0322指定為 La_2CO_3 ，而將ICDD卡片文件圖案037-0804識別為 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 且本文保持該命名。)根據'782號專利產生之LCH之特徵峰見於15.88、20.44、23.76、29.94、38.18及43.46度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 處。根據本發明產生之LCH之特徵峰見於17.76、24.44、30.39、42.96及43.94度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 處。根據本發明產生之 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 材料在11.10、25.86、30.40、33.84及44.39度 $2\theta \pm 0.1$ 度 2θ 處具有特徵峰。然而，令人感興趣的是，自此等不同製程(自以不同方式產生之LCH)產生之LDOC之形貌彼此不同。當彼等材料係根據本發明產生時，其一些相應性質(例如體密度及表面積)往往在LCH與LDOC之間保持合理地一致。然而，對於'782號專利表面積及形貌之實踐而言並不相同，其以顯著變化著稱。舉例而言，在'782號專利表1中注意到LCH(其中識別為 $\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$)之BET表面積始終高於碳酸氧釧。

如圖2中所展示，在使用本發明製程產生之LCH與LDOC之間已觀察到相當一致之關係。在煅燒後BET表面積無顯著變化之事實亦有助於表明用於製備LCH之製程之重要性及根據本發明製備LCH之重要性。圖3在類似方面圖解說

明體密度往往亦保持類似之事實。

較佳地，多晶型 037-0804 之量超出任一其他多晶型之量 (以重量計)。在一個實施例中，多晶型 037-0804 之量為所存在所有多晶型 50% 以上，在另一實施例中，LDOC 中所存在至少 90% 之多晶型為 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 。在另一實施例中，多晶型 037-0804 ($\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$) 相對於其他多晶型係以至少 95 重量 % 量存在，且在再一實施例中至少 99 重量 %。亦已測定自本發明得到之 LDOC 之磷酸鹽結合動力學與自 '782 號專利之製程得到之 LDOC 相比亦有所不同。在 3 或更低之 pH 下，該兩種材料對磷酸鹽之結合能力大致相同。然而，如圖 10 中所示，在約 6.5 pH 下 (通常見於腸中之 pH)，本發明 LDOC 在 60 分鐘內所結合磷酸鹽之量為每克化合物結合約 240 mg PO_4 ，而根據 '782 號專利產生之 LDOC 所結合之磷酸鹽之量僅為每克化合物結合約 118 mg PO_4 。因此，本發明碳酸氧鋇 (在一個實施例中) 及 LDOC (在另一實施例中) 在 pH 6.5 及 60 分鐘下具有至少 150 mg PO_4 /克碳酸氧鋇/LDOC 之結合動力學。在另一實施例中，本發明碳酸氧鋇及 LDOC 具有至少約 180 mg PO_4 /克化合物之結合動力學，且在又一實施例中至少約 200 mg PO_4 /克化合物。所測試材料 RZB012 ('782 號專利之碳酸氧鋇) 之 BET 表面積為 6 m^2/g 至 7 m^2/g 且本發明 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 為約 33.9。此外，據信根據本發明製備之 LDOC 之孔隙度、體密度及流動特性優於彼等根據 '782 號專利之教示內容製備者。

如本文所述之聚集體尺寸係藉由掃描電子顯微鏡 (SEM)

或Coulter LS230上之雷射繞射測定。如在圖1A中可見，批次100808似乎具有相當平坦之100 nm至200 nm(0.1 μ M至0.2 μ M)球形外觀，而圖1B中批次100908之棒狀物及板狀物似乎高一個數量級。但此等似乎更聚集。

然而，以批次100808聚集體體積計之 D_{10} 、 D_{50} 及 D_{90} 各自分別為6.8 μ M、47.0 μ M及114.0 μ M。此與SEM可視影像不一致且再次表明聚集。

本發明LCH及LDOC係藉由經口遞送投與。可使用任一已知經口遞送器件或劑型，只要其與藥物之適當準則一致即可。此等包括吞服錠劑(並非意指溶於口腔而意指吞服之錠劑)、吞服膜衣錠、一般成型膠囊、壓縮劑型、吞服硬明膠膠囊、吞服軟凝膠膠囊、經口可溶解錠劑、經口可溶解膜衣錠、經口可溶解硬明膠膠囊、經口可溶解軟明膠膠囊、可咀嚼錠劑、可咀嚼膜衣錠、可咀嚼膠囊、粉劑、撒劑、經口可崩解膜劑、食物、甜點、樹膠、糖漿、懸浮液、乳液或分散液。患有高磷酸鹽血症之個體時常因其腎問題而需要限制其液體吸入。因此，可不與或與有限量之液體一起服用之調配物係合意的。為此，本文涵蓋(例如)呈(例如)可撒布於食物上之珠粒、咀嚼或壓碎錠劑、粉末或經篩分顆粒形式之調配物。

調配本文所述各劑型之方法為熟習此項技術者所熟悉，且可使用習用方法來產生。

除活性醫藥成份或「API」(LCH或LDOC)以外，本發明劑型亦可包括其他或輔助API。此等可包括其他類型磷酸

鹽結合劑，例如以商標RENAGEL出售之鹽酸司維拉姆及以商標FOSRENOL出售之碳酸鋁。可將此等與LCH及/或LDOC混合或可使其分層或以其他方式處理。在另一實施例中，本發明之一或多種劑型可與RENAGEL、FOSRENOL或某一種額外API(不同於LCD或LDOC)之一或多種劑型一起服用。此等劑型可(例如)連同餐點一起服用或餐後服用，或其甚至可按小時間隔服用。

除LCH及/或LDOC以外可投與之其他API包括但不限於系統地可分佈醫藥成份、維生素、礦物質、飲食補充劑以及非系統地可分佈藥物。本發明亦涵蓋上述任一者之組合或混合物。醫藥成份可包括但不限於抗酸藥、鎮痛藥、興奮劑、安眠藥、催眠藥、解熱藥、抗微生物藥、抗焦慮藥、輕瀉藥、抗抑鬱藥、抗利尿藥、抗氣脹藥、鎮痙藥、消炎藥、抗生素類、利尿藥、減食欲藥、抗阻胺藥、止喘藥、抗利尿藥、抗氣脹藥、抗偏頭痛劑、鎮痙藥、鎮靜藥、抗亢進藥、抗高血壓藥、安神藥、解充血藥、免疫抑制劑、抗癌劑、抗病毒劑、抗寄生蟲藥、抗真菌藥、止吐藥、抗抑鬱藥、抗癲癇藥、局部麻醉藥、血管活性劑、止喘藥、骨骼肌鬆弛藥、帕金森症(parkinsonism)藥物、抗精神病藥、造血生長因子、降高血脂藥、抗凝血藥、溶纖維蛋白藥、抗血栓藥、激素類、治療性蛋白及肽、抗心律失常藥、抗心絞痛藥、 β 阻斷劑及其組合。本發明亦包括Mantelle之美國專利第5,234,957號第18行至第21行中所述之藥物及醫藥活性成份作為API。Mantelle之彼文本以引用

方式併入本文中。在本發明一個實施例中，API較佳為人們濫用可能性高之藥劑。在本發明之另一較佳實施例中，API係止痛藥，例如如默克索引(Merck Index)(第13版，由Merck & Co.公司出版，Whitehouse Station, N.J.，版權2001)之THER-2及THER-3頁上所列示之麻醉性或非麻醉性鎮痛藥，該索引以引用方式併入本文中。麻醉性鎮痛藥包括但不限於鎮痛藥；解痛藥；阿片類，例如羥考酮(oxycodone)、可待因(codeine)、氫可酮(hydrocodone)、嗎啡、氫嗎啡酮(hydromorphone)、羥嗎啡酮(oxymorphone)、美沙酮(methadone)、丙氧芬(propoxyphene)、嗎啡、芬太尼(fentanyl)、丁丙諾啡(buprenorphine)、布托啡諾(butorphanol)、地佐辛(dezocine)、左旋乙醯美沙酮(levomethadyl acetate)、左啡諾(levorphanol)、納布啡(nalbuphine)、噴他佐辛(pentazocine)、瑞芬太尼(remifentanyl)、舒芬太尼(sufentanyl)、曲馬多(tramadol)；興奮劑，例如苯丙胺(amphetamine)、甲基苯丙胺(methamphetamine)、右旋苯丙胺(dexamphetamine)、哌甲酯(methylphenidate)、右哌甲酯(dexmethylphenidate)、匹莫林(pemoline)；鎮靜藥及催眠藥，包括巴比妥酸鹽類，例如異戊巴比妥(amobarbital)、阿普比妥(aprobarbital)、仲丁巴比妥(butabarbital)、甲苯比妥(mephobarbital)、苯巴比妥(phenobarbital)、司可巴比妥(secobarbital)；苯二氮卓類，例如阿普唑倫(alprazolam)、氯硝西泮(clonazepam)、地西泮(diazepam)、艾司唑倫(estazolam)、

氟西泮(flurazepam)、哈拉西泮(halazepam)、勞拉西泮(lorazepam)、咪達唑倫(midazolam)、誇西泮(quazepam)、替馬西泮(temazepam)、三唑倫(triazolam)、普拉西泮(prazepam)、奧沙西泮(oxazepam)；其它藥物類，包括莫達非尼(modafinil)及阿莫達非尼(armodafinil)。此等將全部以習慣上投與之量給出。

本揭示內容所用術語「維生素」係指飲食中所需之痕量有機物質。出於本發明目的，維生素包括(但不限於)硫胺、核黃素、菸鹼酸、泛酸、吡多辛(pyridoxine)、生物素、葉酸、維生素B12、硫辛酸、抗壞血酸、維生素A、維生素D、維生素E及維生素K。術語維生素亦包括其輔酶。輔酶係維生素之特定化學形式。可用於本發明之輔酶包括硫胺焦磷酸鹽(TPP)、黃素單核苷酸(FMM)、黃素腺嘌呤二核苷酸(FAD)、菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸(AND)、菸鹼胺腺嘌呤二核苷酸磷酸鹽(NADP)、輔酶A (CoA)、磷酸吡哆醛、生物胞素、四氫葉酸、輔酶B₁₂、硫辛醯離胺酸、11-順-視黃醛及1,25-二羥膽鈣化固醇。術語維生素亦包括膽鹼、卡尼汀(carnitine)及 α 、 β 及 γ 胡蘿蔔素。參照維生素或礦物質使用時，術語「有效量」意指用於患者之特定成份之美國建議每日攝取量(「RDA」)之至少約10%之量。舉例而言，若預期成份係維生素C，則有效量之維生素C將包括足以提供RDA之10%或更多之維生素C之量。

預計本發明劑型亦可包括至少一種其他成份或醫藥上可接受之賦形劑。此賦形劑可包括(但不限於)味道掩蔽劑、

包衣、質量稀釋劑、黏合劑、填充劑、糖、甜味劑(包括人造甜味劑)、聚合物、矯味劑、著色劑、潤滑劑、助流劑、生物-或黏膜-黏著劑、黏度調節劑、表面活性劑、緩衝劑、崩解劑、壓縮/囊封助劑、塑化劑、滑動劑/抗靜電劑等。此等賦形劑中任一者或多者之量可尤其隨API之量及類型、API粒度、及劑型形狀、劑型形式、活性物質釋放之期望速度(例如，在攝取後數秒或數分鐘內)、活性物質在體內釋放之期望位置、所用成份個數、使用何種成份、組成劑量之劑型數量、每劑量中API之量及諸如此類。

本發明味道掩蔽劑包括業內已知可用作味道掩蔽劑之任何物質。本發明之較佳味道掩蔽劑可包括Eudragit E-100、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、蟲膠、玉米醇溶蛋白、卡波姆(carbomer)及脂肪。味道掩蔽劑可以習用量使用，且較佳以總劑型約1重量%至約5重量%之量使用，且更佳以總劑型約2重量%至約5重量%之量使用，且最佳以總劑型約2重量%至約3重量%之量使用。

黏合劑可為已知可用作黏合劑之任何物質。此等材料可用於增加粉末之聚結性並提供必要之黏結以形成可壓縮成具有可接受機械強度之硬錠劑之顆粒以承受後續加工或運送及處理。可用於本發明之一些結合劑包括阿拉伯膠、黃蓍膠、明膠、澱粉(經改質或未經改質二者)、纖維素材料(例如甲基纖維素、乙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羥

丙基纖維素、羥乙基纖維素及羧甲基纖維素鈉)、海藻酸及其鹽(例如,海藻酸鈉)、矽酸鎂鋁、聚乙二醇、瓜爾膠、黃原膠、多糖酸、膨潤土、糖、轉化糖、及諸如此類、脂肪、蠟、卡波姆(carbopol)、聚維酮、聚乙烷基吡咯啉酮、聚甲基丙烯酸酯及其他丙烯酸系及基於乙烷基之聚合物。黏合劑可以習用量使用,且較佳以總劑型之約0重量%至約50重量%之量使用,且更佳以總劑型之約2重量%至約10重量%之量使用。

包衣劑(若包括)以重量計通常以痕量存在。包衣劑之非限制性實例包括鄰苯二甲酸纖維素、乙酸鄰苯二甲酸纖維素、乙基纖維素、結蘭膠、麥芽糖糊精、甲基丙烯酸酯、甲基纖維素、微晶纖維素及角叉菜膠、蟲膠、蔗糖及聚乙烷基衍生物。當使用包衣時,添加(例如)其可減慢錠劑在投與後崩解(例如,聚合物包衣)或因防止錠劑吸收水分而延長貨架期。

填充劑可為已知可用作填充劑之任何物質。可用於本發明之一些填充劑包括甘露醇、右旋糖、山梨醇、乳糖、蔗糖及碳酸鈣。填充劑可以習用量使用,且較佳以約0至約90、且更佳約10至約50之量使用。

可使用之填充劑之尤佳類型係糖。可用於本發明之糖包括糖、糖醇、酮糖、糖化物、多糖、寡糖及諸如此類、以及纖維素及經改質纖維素。

糖亦可包括直接壓縮及/或非直接壓縮糖。尤佳之非直接壓縮糖包括但不限於右旋糖、甘露醇、山梨醇、海藻

糖、乳糖及蔗糖。當然，此等糖通常以以下形式存在：直接壓縮糖，即已經改質以增加其可壓縮性及/或流動之糖；或非直接壓縮糖，其流動性及/或可壓縮性不足以允許其不經某種擴充(例如但不限於添加助流劑以增加流動、造粒以增加流動性及/或可壓縮性及諸如此類)即可用於高速加工及多錠劑壓製。當然，同樣亦可使用諸如製粒等技術將最初在加工前即具有足夠流動性及可壓縮性而可視為直接壓縮糖之物質轉化為非直接壓縮糖。此可藉由直接壓縮僅由糖製成之錠劑及比較加工前後之流動性及可壓縮性來量測。若在加工後流動性及/或可壓縮性降低，則材料可能已變成非直接壓縮糖。然而，應瞭解，在商業製程中使用糖之前是否因性質降低而需要進行擴充或進一步加工將取決於多種因素，包括所用量、所用加工設備之類型及整體配方。然而，通常，需要進一步加工或擴充。儘管並不確定，但非直接壓縮糖有時有至少約90%之微粒小於約200微米，且更佳有80%小於約150微米。

糖之總量可在約0至約90%範圍內。更佳地，糖之量可在約5%至約75%範圍內，且甚至更佳介於約10%與50%之間。可用於本發明之其他非碳水化合物稀釋劑及填充劑包括(例如)二水或無水碳酸鈣、無水或水合硫酸鈣、及三水乳酸鈣。當使用時，以此等係以劑型之0至約90重量%範圍內之量存在，更佳為約5重量%至約75重量%且最佳為約10重量%至約50重量%。

與本發明調配物一起使用之甜味劑包括(例如)DC級果

糖；DC級蜂蜜；麥芽糖糊精；DC級麥芽糖；DC級甘露醇；DC級糖蜜；結晶山梨醇；山梨醇特定溶液；及DC級蔗糖。此等可以習用量使用。

亦可使用人造甜味劑且其可為已知可用作人造甜味劑之任何物質。可用於本發明之一些人造甜味劑但不限於包括糖精、阿斯巴甜(aspartame)、阿斯巴甜與乳糖、阿斯巴甜右旋糖、蔗糖素、紐甜(neotame)及乙醯胺基磺酸鉀。人造甜味劑可以習用量使用，且較佳以在約0.1%至約2%範圍內之量使用。

矯味劑可為已知可用作矯味劑之任何物質。可用於本發明之矯味劑可包括合成調味油及矯味芳香劑及/或天然油、來自植物、葉、花、水果等之提取物及其組合。此等可包括肉桂油、鹿蹄草油、薄荷油、丁香油、月桂油、茴香油、桉樹油、百里香油、雪松葉油、肉豆蔻油、鼠尾草油、苦杏仁油及肉桂油。亦可用作矯味劑者係香草、柑橘類油(包括檸檬、橙、橡膠、葡萄、青檸及葡萄柚)及水果香精(包括蘋果、梨、桃、草莓、覆盆子、櫻桃、李子、菠蘿、杏等)。

矯味劑可以習用量使用，且較佳以劑型之約0.01重量%至約3重量%範圍內之量使用，且更佳為劑型之約0.1重量%至約2.5重量%，且最佳為劑型之約0.25重量%至約2重量%。

著色劑可為已知可用作著色劑之任何物質。可用於本發明之著色劑可包括二氧化鈦、及適用於食物之染料(例如

彼等稱為F.D.& C.染料者)及天然著色劑(例如葡萄皮提取物、甜菜紅粉末、 β -胡蘿蔔素、胭脂樹紅、卡紅、薑黃根、紅辣椒等)。著色劑可以習用量使用，且較佳以劑型之約0.001重量%至約1重量%範圍內之量使用。

潤滑劑可為已知可用作潤滑劑之任何物質且包括(例如)棕櫚醯硬脂酸甘油酯、硬脂酸鎂；硬脂酸；硬脂酸鈣；鹼性檸檬酸鹽；滑石粉；及硬脂醯富馬酸鈉。可用於本發明之潤滑劑可包括固有或非固有潤滑劑。固有潤滑劑可包括硬脂酸之鎂、鈣、鋅鹽、氫化及部分氫化植物油、動物脂肪、聚乙二醇、聚氧乙烯單硬脂酸酯、滑石粉、輕質礦物油、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、氧化鎂及諸如此類。亦可使用粉末潤滑劑；粉末潤滑劑之非限制性實例包括山嵎酸甘油酯。潤滑劑可以習用量使用，且較佳以劑型之約0.1重量%至約5重量%、約0.1重量%至約3.0重量%之量使用，更佳地約0.25%至約2.5%且最佳地0.5%至2%。

黏度調節劑可為已知可用作黏度調節劑之任何物質。可用於本發明之一些黏度調節劑包括但不限於海藻酸鈉、羥丙基甲基纖維素(HPMC)、羥乙基纖維素(HEC)、羧甲基纖維素鈉(CMC鈉)、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、魔芋粉、角叉菜膠、黃原膠、其他親水性聚合物或其混合物。黏度調節劑可以習用量使用且較佳以劑型之約1重量%至約40重量%之量使用，且更佳以約2重量%至約20重量%之量使用。

表面活性劑可為已知可用作表面活性劑之任何物質。可

用於本發明之一些表面活性劑包括但不限於不同級別之以下市售產品：Arlacel®、Tween®、Capmul®、Centrophase®、Cremophor®、Labrafac®、Labrafil®、Labrasol®、Myverol®、Tagat®、及任一無毒短鏈及中鏈醇。表面活性劑可以習用量使用且較佳以劑型之約0.01重量%至約5重量%之量使用，且更佳以約0.1重量%至約2重量%之量使用。

緩衝液可為已知可用作緩衝液之任何物質。可用於本發明之一些緩衝液包括任一弱酸或弱鹼，或較佳地，對胃腸黏膜無害之任一緩衝系統。此等包括但不限於碳酸鈉、碳酸鉀、磷酸氫二鈉、磷酸二氫鈉及等效鉀鹽。緩衝液可以習用量使用且較佳以劑型約0.1重量%至約10重量%之量使用，且更佳以約1重量%至約5重量%之量使用。

可使用之崩解劑包括澱粉、纖維素、改質澱粉、微晶纖維素、海藻酸、黏土、矽酸鎂鋁及超級崩解劑，超級超級崩解劑包括但不限於交聯PVP、交聯羧甲基纖維素鹽(例如交聯羧甲基纖維素鈉)、澱粉衍生物(例如澱粉羧乙酸钠)，若使用該等超級崩解劑，則其量傳統上介於最終劑型之約1重量%與約20重量%之間，更佳介於約2重量%與約10重量%之間，且最佳介於約2重量%與約5重量%之間。除代替超級崩解劑之任一部分或或代替任一超級崩解劑以外，本發明劑型可包括至少一種泡騰合劑或崩解劑。此等崩解劑可佔劑型總重之至多約20重量%且較佳介於約2%與約10%之間。

可使用之特定崩解劑包括(例如)交聯乙烯吡咯啉酮(例

如，POLYCLAR AT®)、交聯羧甲基纖維素、交聯交聯羧甲纖維素(例如，ADDISOL®)、羧甲基美沙酮(carboxymethylamidon)(例如，AMIGEL®)；交聯聚維酮；結蘭膠；L-HPC；澱粉羥乙酸鈉；及澱粉DC。此等崩解劑(若包括)通常以介於約0.5重量%與約15重量%之間之量存在。

若期望，劑型亦可含有較少量之無毒物質，例如潤濕劑或乳化劑、pH緩衝劑及諸如此類，舉例而言，乙酸鈉、去水山梨醇單月桂酸酯、三乙醇胺、乙酸鈉、三乙醇胺油酸酯、月桂基硫酸鈉、丁二酸二辛基磺酸鈉、聚氧乙烯去水山梨醇脂肪酸酯。

壓縮劑/囊封助劑(若包括)通常以介於2重量%與20重量%之間之量存在。壓縮劑/囊封助劑之非限制性實例包括(例如)微晶纖維素(例如，AVICEL®)；分子量為10,000至30,000之PVP；碳酸鈣；右旋糖；果糖；DC級果糖；DC級蜂蜜；無水乳糖；一水乳糖；乳糖及阿斯巴甜；乳糖及纖維素；乳糖及微晶纖維素；麥芽糖糊精；DC級麥芽糖；甘露醇；微晶纖維素及瓜爾膠；微晶纖維素及乳糖；DC級糖蜜；結晶山梨醇；DC級澱粉；及蔗糖。

塑化劑之非限制性實例包括：癸二酸二丁酯；及聚乙酸乙烯鄰苯二甲酸酯。

滑動劑/抗靜電劑(若包括)通常以介於0.1重量%與2.0重量%之間之量存在。滑動劑/抗靜電劑之非限制性實例包括(例如)膠狀二氧化矽(例如，AEROSIL® 100/200)。

在其他實施例中，除包含使用本文所揭示矽化合物之醫藥調配物之治療個體之方法以外，本文亦涵蓋在治療上可將本發明LCH及/或LDOC作為食物或飲食補充劑之一部分提供至個體。此可為人類或動物食用之食物、甜點或飲料，且可調配於營養棒或飲品中(例如，呈多種纖維來源產品形式)以幫助攝取。在此一情形下，因此可認為食物係賦形劑。

舉例而言，可以所定義比率將LCH及/或LDOC調配於乾燥貓糧(或任一其他飼養哺乳動物之食物)中。包括LCH及/或LDOC之動物食品可如美國專利申請公開案第2009/0317352號中所述產生，該專利整個文本以引用方式併入本文中。

典型犬糧含有蛋白質源，例如雞肉、牛肉、羊肉、雞肉粉或羊肉粉。防腐劑(例如，生育酚、BHT及BHA)亦係常見成份。其他成份可包括玉米、稻米及骨粉。典型貓糧可包括(例如)魚粉、魚、蛋製品、牛肉、雞肉、稻米、玉米蛋白粉、禽類副產品粉、小麥粉、牛脂及玉米。馬糧通常含有諸如楓糖漿、蜂蜜、蘋果、亞麻籽、亞麻籽粉、米糠及胚芽、燕麥、大麥、玉米及麥麩等成份。

因此，本發明組合物包括通常可包括磷酸鹽結合劑與家畜食物之組合之組合物。該組合可呈任一適宜形式。舉例而言，其可呈含有磷酸鹽結合劑及家畜食物之微粒、小粒、糰粒等形式。另一選擇為，其可呈各組份之簡單實體混合物形式，例如，將磷酸鹽結合劑與家畜食物混合。另

一形式將涉及將包括磷酸鹽結合劑之組合物撒布至家畜食物上。可在將其提供給動物之前將其混合。

鑒於上文，在本發明實例性組合物中意欲包括以下物質：微粒、小粒或糰粒，其包括碳酸氧鋁或鹼式碳酸鋁及家畜食物，該家畜食物包括以下成份中之至少一者：雞肉、牛肉、羊肉、雞肉粉或羊肉粉、生育酚、BHT及BHA、玉米、稻米、骨粉、魚粉、魚、蛋產品、牛肉、牛肉餐、玉米蛋白粉、禽類副產品粉、小麥粉、牛脂、楓糖漿、蜂蜜、蘋果、亞麻子、亞麻籽粉、米糠及胚芽、燕麥、大麥及麥麩。

在一個實施例中，當碳酸氧鋁或鹼式碳酸鋁作為磷酸鹽結合劑投與時，在單次投與期間所投與至家畜之量通常在約1.0 mg/kg體重至約100 mg/kg體重範圍內。時常地，該量在約30.0 mg/kg體重至約80 mg/kg體重範圍內。在某些情形下，所投與碳酸氧鋁之量在約40.0 mg/kg體重至約75.0 mg/kg體重範圍內。適宜之範圍可視擬治療之個體及病況性質有所變化，且熟習此項技術者可容易地加以辨別。

因此，鑒於上文，本發明方法亦包括至少包含提供給家畜呈可攝取形式之本發明組合物之步驟之方法。本發明亦係關於至少包含以下步驟之方法：1)將鋁結合化合物與家畜食物混合；及2)向家畜提供呈可攝取形式之混合物。

可使用API及本文所闡述之各種賦形劑藉由習用技術來產生供人類或動物使用之含有LCH及LDOC之劑型。含鋁口服劑型之實例可見於(例如)發佈於1999年10月19日之

Murrer等人之美國專利第5,968,976號，且特定而言其第5行第8列至第6行第6列，該專利以引用方式併入本文中；於2008年6月3日發佈之頒予Ferdinando等人之標題為Stabilized Lanthanum Carbonate Compositions之美國專利第7,381,428號，且特定而言第11行第54列至第13行第59列之實例，該專利以引用方式併入本文中；及於2008年12月16日發佈之Haslam等人標題為Pharmaceutical Formulation Comprising Lanthanum Compounds之美國專利第7,465,465號，且特定而言第1行第35列至第3行第35列；及第5行第5列至第7行第2列；及第8行第53列至第9行第44列，該專利之文本亦以引用方式併入本文中。上述全部皆闡述各種劑型及產生其之方法且特定於鋇化合物而言，但並非本發明鋇化合物。儘管如此，其可製備適宜媒劑。

由於發現在相對較高之pH下本發明LDOC在磷酸鹽結合動力學方面提供甚至優於藉助其他方法所產生LDOC之優異性能，故其可合意地確保本發明LDOC在劑型(或在其經吞服並在胃中經處理後所殘餘者)通過胃並進入腸道後釋放。在健康患者中腸道中pH通常開始增加並可介於約4至約8。藉由控制至少某一本發明LDOC之釋放以使其在腸道中發生，在食物在腸中被消化時所釋放磷酸鹽有效地結合存在更大機會。因此，預計本發明包括本文所揭示之鋇組合物之受控釋放劑型。

受控釋放劑型為熟習此項技術者所熟知，其包括但不限於延遲、延長或持續釋放劑型，且可根據習用方法使用

(例如)錠劑包衣組合物、塑化劑、半透膜、pH獨立及/或pH獨立包衣層、膜形成聚合物等來製備。通常，可藉由使用腸溶包衣來成功地達成釋放改性。業內已知多種不同類型之適宜用作腸溶包衣之化合物且包括(例如)EUDRAGIT聚合物(Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Germany)。通常參見 Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，1990；US 7,883,722；US 7,790,755；US 7,879,362及本文所引用之參考文獻，該等之全部內容以引用方式完全併入本文中。在一個實施例中，本發明之化合物之至少一部分之釋放延遲，直至其到達消化道中pH為4.5或更高之位置為止。

本發明基於鏽之化合物可經調配以提供相對於其他磷酸鹽黏合劑減少之用藥量。該調配物之特徵通常在於可未咀嚼或經咀嚼而吞服。本發明調配物可包括下列：稀釋劑；黏合劑；包衣；壓縮/囊封助劑；崩解劑；潤滑劑；塑化劑；滑動劑/抗靜電劑；粉末潤滑劑；及甜味劑，例如上文所述者。

當調配物呈錠劑形式時，其通常具有介於約 0.3 cm^3 與約 1.2 cm^3 之間、較佳介於約 0.35 cm^3 與約 0.50 cm^3 之間之體積。每一錠劑通常包括足夠之磷酸鹽結合劑以使得患有與血液中磷酸鹽含量異常升高相關之病況(例如，慢性腎病(CKD)及其各階段；更具體而言慢性腎功能不全(CRI)、或晚期腎病(ESRD)或普通腎功能衰竭)之患者每天僅需攝取3個或更少之錠劑。

如本文所涵蓋，根據本發明方法使用之錠劑通常可供在攝取後在胃中快速崩解。舉例而言，在胃中之期望崩解時間可小於30秒。在某些情形下，崩解時間可為20秒或更少。然而，亦涵蓋經由胃運輸用以遞送至小腸之本發明劑型。如熟習此項技術者所理解，可藉由調配習用方法及如本文所述之受控釋放劑型來達成以此方式之遞送。

理想地，本發明劑型(例如，錠劑)展示實質上比其他磷酸鹽結合調配物更長之貨架期。舉例而言，甚至在2年時間段後，錠劑之體積增加通常不應超過5%、較佳地2.5%、更佳地1%。

如本文所述，鐳化合物之一種已知適應症係治療血液中磷酸鹽含量異常升高之個體。本文所用「血液中磷酸鹽含量異常升高」係指高於約4.5 mg磷酸鹽/dL；正常含量可在約2.4 mg磷酸鹽/dL至4.5 mg磷酸鹽/dL範圍內。因此，鐳化合物之一種已知適應症係高磷酸鹽血症，本文所用高磷酸鹽血症係指血液磷酸鹽含量高於約4.5 mg/dL之患者之病況。

可藉由投與治療有效量之本發明LCH或LDOC來治療以下個體：易患或患有高磷酸鹽血症、患有或存在慢性腎病(CKD)風險、易患或患有與慢性腎病相關之軟組織鈣化、易患或患有繼發性甲狀旁腺功能亢進症、或易患或患有需要控制磷酸鹽吸收或另外與血液中磷酸鹽含量異常升高相關或其導致之其他尚未發現之病況。

該等個體中之高磷酸鹽血症具有若干副作用。當個體患

有高磷酸鹽血症時，過量血清磷酸鹽沉澱血清鈣，從而導致普遍異位性骨骼外鈣化。不期望之鈣沈積可發生於心臟血管組織，從而導致通常導致死亡之心臟血管併發症之風險增加。此外，血清磷酸鹽增加會減少腸之鈣吸收。此等兩個機制同時作用使得血清鈣含量降低。

血清鈣含量減少可促進甲狀旁腺素(PTH)產量增加及繼發性甲狀旁腺功能亢進症之進展。此外，最近研究顯示高磷酸鹽含量可刺激PTH直接產生並導致繼發性甲狀旁腺功能亢進症。連續刺激PTH分泌誘發甲狀旁腺增生並可導致必須進行甲狀旁腺切除術。

據信本發明方法涉及經穩定化之LCH及/或LDOC調配物之投與不僅可降低血漿磷酸鹽含量，而且可改善易患或患有該病況(包括例如高磷酸鹽血症、異位性骨骼外鈣化、血清低鈣血症及繼發性甲狀旁腺功能亢進症)之個體中CKD之影響。然而，應理解，本發明不限於任一特定生物化學或生理學機制。

可藉由投與治療有效量之經穩定化之本發明碳酸鋁調配物來治療易患或患有高磷酸鹽血症之個體。

如上文所指示，根據本發明方法治療之個體可能存在患CKD之風險或具有CKD階段1至5中之任一者，該等階段之臨床特性為熟習此項技術者熟悉。為此，類似病理狀態於技藝中亦稱為慢性腎功能不全、腎終末期疾病及普通腎功能衰竭且本文涵蓋該等狀態的治療。

可治療之具有患CKD風險或具有CKD階段1至5中任一者

之個體可具有以下症狀中之一或多者：血液磷酸鹽含量高於約4.5 mg/dL、血漿肌酐濃度高於約1.6 mg/dL、BUN高於約20 mg/dL、尿中任一可檢測量之血液、尿蛋白質濃度高於約100 mg/dL、尿白蛋白濃度高於約100 mg/dL、血液中完整甲狀旁腺素濃度高於約150 pg/mL、異常GFR或其組合。

另外，可利用本發明方法及矽化合物來腎病理學之進程，例如，藉由治療展示階段1 CKD之一或多種症狀之個體來防止該個體中CKD之進展或藉由治療具有階段1 CKD之個體來防止該疾病進展至階段2 CKD等。

亦可藉由向具有一或多種CKD症狀之個體投與治療有效量之本發明LCH及/或LDOC調配物來治療該個體與CKD相關之軟組織鈣化。鈣化可發生於任一軟組織中。軟組織可包括動脈組織、心肌、心臟瓣膜、關節、皮膚及乳腺組織。

可藉由向患有繼發性甲狀旁腺功能亢進症或具有該疾病一或多種症狀之個體投與治療有效量之本發明LCH及/或LDOC來治療該個體。

甲狀旁腺功能亢進症定義為個體完整PTH含量為約150 pg/mL或更大之疾病。甲狀旁腺功能亢進症之症狀包括低鈣血症(即，血液鈣含量低於約8.5 mg/dL)、高磷酸鹽血症(即，血液磷酸鹽含量高於約4.5 mg/dL)及骨病症(例如，骨折或骨痛)。

本文所用有效量之本發明碳酸矽化合物係指可使個體中

磷酸鹽含量減少至臨床上顯著程度之量，如藉由醫學專業人員所測定。如本文所理解，熟習醫學領域之人員可在一段時間內測定並監測投與本發明醫藥組合物之特定個體之期望目標血液磷酸鹽含量，以避免高磷酸鹽血症以及低磷酸鹽血症(例如，血液含量為約2.4 mg/dL或更少)或其他不合意之副作用。

本發明LCH及/或LDOC調配物可根據本發明以自約125 mg變化至約20,000 mg API(以元素鋁之重量計算)之劑型經口投與個體。視個體需要及劑型類型而定，此等可隨每餐一起(或餐前立即或餐後)(例如，一天至多4次)投與。若使用延遲或其他受控釋放策略，則可需要每天1次僅單一劑量或按12小時間隔2次劑量。成人典型有效劑量可(例如)介於約200 mg/天至約12,000 mg/天之間、或介於每天約500 mg至約8000 mg之間。劑量亦可介於約300 mg/天至4000 mg/天之間。

因此可將劑量分開並以醫藥組合物形式與每餐一起投與，其中有效量之一或多種碳酸鋁化合物選自由約100 mg、125 mg、150 mg、250 mg、500 mg、750 mg或1000 mg組成之群，例如每天3次投與。可每週監測血清血漿含量且可改變劑量直至達到最佳血清磷酸鹽含量，例如，如藉由個體臨床醫師所測定。可以連續方案實施投與；此一方案可為用於治療慢性病況之長期方案(例如，永久方案)。

鑒於有可能需要經延長時間長度投與本發明醫藥調配物

以(例如)治療慢性腎病，本文涵蓋經設計以促進及/或增強患者依從性之包含本發明鋁化合物之套組。舉例而言，該等套組可包含一或多種以便捷方式預包裝及/或預分配之醫藥劑型，其包含本文所揭示之鋁化合物且以便捷方式置入套組中或以其他方式在套組中加以識別，其量適於在每天特定時間(例如用餐時間)投與，從而提高患者之便利程度且因此增強患者依從性。其中亦可提供處方資訊或其他使用說明。

如文中所涵蓋，本文所揭示鋁化合物之BET表面積可如US 7,588,782中所提供來測定。

可使用(例如)由Coulter製備之LS230雷射粒度分析儀來產生雷射粒度數據。

一般使用LS230軟體來運行並使用該軟體來計算期望體積D結果(即針對D1、D10、D50、D90及D99而言)。

- 對於1 μm 以下微粒，需要實施精確雷射PSD分析來獲得固體折射率(RI)。研發此方法時測試材料之RI未列示於文獻中。測試已顯示將RI自1.9調節至2.3不會明顯地影響PSD。因此，RI選擇為2.1。

如本文所述圖10中所圖解說明之磷酸鹽結合動力學及結合容量(尤其關於RZB-012)可如下量測：

裝置：

- 四位分析天平
- pH計 w/溫度補償及適當探頭
- 攪拌器 w/葉輪

- 熱板 w/溫度控制
- 溫度計(能夠讀取 37°C)
- 磁力攪拌盤
- 磁力攪拌棒(長 1½" 至 3")
- 耐熱玻璃燒杯(250 ml 至 1500 ml)
- 玻璃容量瓶(100 ml 至 1000 ml)
- 量筒(100 ml 至 1000 ml)
- 數位計時器
- 轉速計
- 10 ml 樣品試管架
- 10 ml 塑膠樣品試管 w/ 蓋
- 自動稀釋器
- 10 ml 塑膠注射器 w/ 活塞
- 0.2 µm 注射器式濾器(直徑為 20 mm 至 25 mm)
- 吸管(自動, 0.1 ml 至 1 ml)

• ICP-OES

試劑

- 去離子水(至少 16 MΩ)
- pH 緩衝液(1、3、7)-按照製造商校準說明書。使用適當緩衝液時將預期 pH 範圍加括號。每天在實施下文程序之任一部分之前如此實施。
- 濃鹽酸
 - 原料為約 0.15 M HCl

1. 將 12.5 ml 濃鹽酸添加至 987.5 ml D.I. 中。在密封塑膠容

器中儲存至多1年

- 氫氧化鈉

- 原料為約 0.15 M NaOH

1. 將 6 g 氫氧化鈉添加至 1.0 L 玻璃容量瓶中

2. 添加 500 ml D.I. 並震盪以溶解鹽

3. 用 D.I. 填充至 1.0 L 標記並充分混合

4. 在密封塑膠容器中儲存至多1年

- 氯化鈉 (NaCl)

- 無水磷酸二鈉 (Na_2HPO_4)

- 磷酸鹽儲備溶液 (0.00527 mol PO_4^{3-} /升至 500 mg PO_4^{3-} /升)

1. 將 3" 磁力攪拌棒置於 4.5 L 耐熱玻璃燒杯底部並添加 3.8 L D.I.

2. 置於磁力攪拌盤上

3. 向乾淨稱重容器中稱量 2.99 g 無水磷酸二鈉

4. 向不同乾淨稱重容器中稱量 0.462 g 氯化鈉

5. 定量地將 Na_2HPO_4 及 NaCl 轉移至經攪拌 4.5 L 耐熱玻璃燒杯中

6. 使用適當經校準 pH 計來監測溶液之 pH

7. 逐滴添加原料 0.15 M HCl 或原料 0.15 M NaOH 並調節至測試所需之 pH。超過該 pH 沒關係，但添加更多原料 0.15 M HCl 或原料 0.15 M NaOH 以進行重新調節。

8. 若在 5 分鐘內 pH 單位偏離不超過 0.01，則 pH 穩定。

9. 使用 D.I. 稀釋至 4.0 L 並充分混合

10.在密封玻璃容器中儲存至多1個月

- 磷酸鹽校準標樣(10,000 mg/L)
- 含有磷之多元素檢查標樣或獨立磷酸鹽校準標樣(1,000 mg/L)
- 鋁化合物

程序：

在試驗台頂部製備：

- 1.測定測試用定時樣品之數量並標記適當數量之塑膠樣品試管
- 2.將塑膠樣品試管置於試管架中並放置一旁
- 3.使用量筒量測出 1.0 L磷酸鹽儲備溶液
- 4.將磷酸鹽溶液添加至 1.5 L耐熱玻璃燒杯中。燒杯應足夠大以容納磷酸鹽溶液並允許30%體積增加
- 5.如分析要求中所指示在周圍溫度至20°C或37°C下運轉。若要求37°C，則將含有 1.0 L測試溶液之 1.5 L燒杯置於控溫熱板上。將溫度設定為37°C。直至已達到溫度才測試開始。
- 6.使用配備有葉輪之電攪拌器恆定攪拌溶液。攪拌速率應為約180 rpm(利用轉速計證實)。
- 7.使用 10 ml注射器移取 5 ml溶液並將其分配至經標記樣品試管中。此為T=0樣品
- 8.同時將金屬塊添加至攪拌燒杯中並開啟數位計時器。
- 9.使用以下方案開始以預先所述時間間隔取定時樣品：
 - a.用來自攪拌燒杯之漿液沖洗 10 ml注射器並將洗滌物添加

回燒杯中

b.使用此同一10 ml注射器吸取5 ml漿液

c.將0.2 μ m注射器式濾器穩固地置於尖端並將2 ml分配回攪拌燒杯中

d.將其餘3 ml分配至經標記樣品試管中

e.給試管加蓋並製備下一樣品

10.若需要恆定pH：

a.在定時取樣之間使用0.5 ml自動吸管來調節pH

b.使用適當滴定劑0.15M NaOH或0.15M HCl進行調節以維持pH

c.添加與維持恆定pH所消耗一樣多的0.5 ml等份試樣。記下等份試樣數

d.記錄在定時取樣之間之各時間段所添加之總體積

11.連續取樣品並在整個測試期間維持pH

12.當完成測試時，充分清潔所有玻璃器皿並用D.I.沖洗樣品製備及標準曲線及QC樣品：

13.將樣品以1:10稀釋於10% HCl基質中

a.用D.I.稀釋至標線並充分混合 在密封塑膠容器中儲存至多2個月

14.稀釋獨立檢查標樣以使磷濃度處於標準曲線值範圍內

15.在呈送中包括基質空白

使用ICP-OES進行樣品分析：

16.按照製造商說明書使儀器預熱

17.製備0 mg/L、5 mg/L、10 mg/L、20 mg/L之標準曲線：

- a. 0 mg/L -係10% HCl之基質空白
- b. 5 mg/L -存於含有 10 ml 濃HCl及50 ml D.I之100 ml玻璃容量瓶中之1,000 mg/L經認證水性標樣之0.5 ml等份試樣。用D.I.稀釋至標線並充分混合。在密封塑膠容器中儲存至多2個月
- c. 10 mg/L -存於含有 10 ml濃HCl及50 ml D.I.之100 ml玻璃容量瓶中之1,000 mg/L經認證水性標樣之1.0 ml等份試樣。用D.I.稀釋至標線並充分混合。在密封塑膠容器中儲存至多2個月
- d. 20mg/L -存於含有 10 ml濃HCl及50 ml D.I.之100 ml玻璃容量瓶中之1,000 mg/L經認證水性標樣之2.0 ml等份試樣

18.使用 214 nm波長來分析樣品、qc對照及空白之磷。在 214 nm波長下ICP 0 mg/L、5 mg/L、10 mg/L、20 mg/L之標準曲線為線性。RSD應為大於0.9995

計算：

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

A=ICP讀數(mg/L)

B=基質空白之ICP讀數(mg/L)

C=稀釋液(ml)

D=等份試樣(ml)

圖表 R (mg/L)對時間(min)。可將此圖表與使用相同方案所製得之其他圖表進行比較。某些鋇化合物之表面以及鋇離子在溶液中結合磷酸鹽。為達成不同鋇化合物相對結合效率之最佳比較，添加至測試中鋇之量應相同。應使用經國

家標準和科技機構(NIST)認證之水性AAS標樣來製備校準曲線。品質控制檢查可為獨立AAS標樣或經NIST認證之含有磷之混合陰離子標樣。應檢查混合陰離子標樣之ICP光譜以證實所存在額外陰離子中無一者干擾214 nm磷線。

環境：所有酸性溶液應以環境上負責方式處置。中和並證實金屬濃度低於城市排放限值。

注意：碳酸鋁可溶於酸。使用酸清潔玻璃器皿中之殘餘物。

參考文獻：此測試係Anormed之US專利中所引用測試之變化形式。專利5,968,976號 - 「Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates」關於此等分析方法之教示內容以引用方式併入本文中。

本發明體密度可藉由標準方法來測定。

假設實例：

量筒皮重經測定為225 g。將75克樣品篩分至量筒中。毛重經測定為299.4 g。此樣品體積經量測為141 mL。因此，粉末體密度為：

體密度(g/cc)=(299.4-225)/141=74.4/141=0.5277 g/cc

將該值四捨五入至兩個小數位，得到最終報告值為0.53 g/cc。

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

其中：RSD=相對標準偏差(%)

R1及R2=個別重複之結果(g/cc)

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

其中：SR=標準回收率(%)

R=參考標樣之結果(g/cc)

V=標樣之歷史平均值(g/cc)

實例

實例 1

如本文通常所述產生多個批次 LCH 及 LDOC。特定而言，藉由使氯化鋁與碳酸銨以連續滴給式反應進行反應來產生鹼式碳酸鋁(LCH)。氯化鋁之量係以固定速率提供且碳酸銨之量係可變地進給。將此等溶液進給至大量控溫且混合受控之水中。在反應期間保持 pH 接近恆定並藉由調節所提供氯化鋁與反應器水體積之重量比來控制所得沉澱之濃度。經 4 小時時間段進給全部體積反應物並手動控制溫度。工作體積為約 15 升。pH 可自動控制碳酸銨流動並在反應期間保持接近恆定。在形成沉澱後，將其洗滌並過濾以去除反應鹽，在本案中反應鹽應為氯化銨。此可使用標準實驗室畢希納(真空)過濾裝置達成。將 LCH 過濾並重新懸浮於水中並重新過濾直至達到期望懸浮液導電率(指示鹽含量)為止。然後對 LCH 實施最後一次過濾以增加用於乾燥之固體裝載量。按照以下方法達成乾燥：將 LCH 濾餅(通常固體為 40 重量%至 60 重量%)裝載於耐熱玻璃托盤中並在自然對流乾燥烘箱中在 110°C 下加熱最少 16 小時。其後，在錐形磨機(Fritz Mill)中經由 0.6 毫米篩網對該材料實施乾研磨及粉碎。將該粗粉末指定為 Renazorb 013(RZB-013)。

熱處理係藉由以下方式實施：將 Renazorb-013 放置於氧

化鋁(高密度 Al_2O_3 ，99.8%)無蓋托盤中並在鋁襯裏馬弗爐(muffle furnace)中實施處理，經3小時斜坡上升至 550°C ，在此溫度下浸泡2.5小時並最少經8小時冷卻恢復至室溫。爐卸料係LDOC且下文將其指定為Renazorb-014(RZB-014)。

實施兩批實驗以測試不同反應條件。第一批實驗使用經發現有利於產生Renazorb-011之類似pH、溫度及濃度條件。特定而言，將此等條件定為6.0 pH、 85°C 之溫度及43.5g/L之最終沉澱濃度。保持此等條件恆定並產生若干批次以測定所得RZB-013及RZB-014化合物之可重複性。第二批實驗檢測按照表4中所顯示之設計改變反應pH、溫度及沉澱濃度對RZB-013及RZB-014化合物之影響。

表4：實驗設計

批次ID	平均反應溫度($^\circ\text{C}$)	平均反應pH	理論產物濃度(g/L)
改良之實驗設計			
101008	75.0	5.50	36.0
102308	75.0	5.50	36.0
101408	75.0	5.50	73.0
102208	75.0	5.50	73.0
102108	75.0	6.50	36.0
102708	75.0	6.50	36.0
101608	75.0	6.50	73.0
100108	80.0	6.00	60.0
110608	80.0	6.00	55.0
110708	80.0	6.00	55.0
102408	85.0	5.50	36.0
100908	85.0	5.50	36.0
101708	85.0	5.50	73.0
112608	85.0	6.00	20.0
100208	85.0	6.50	36.0
100808	85.0	6.50	36.0
110508	85.0	6.50	36.0
101308	85.0	6.50	73.0

批次 ID	平均反應溫度 (°C)	平均反應 pH	理論產物濃度(g/L)
改良之實驗設計(續)			
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
其他4月「重複」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

對於每一運行而言，表述 Renazorb-013 (LCH) 及 Renazorb-014 (LDOC) 二者之特徵。Renazorb-013 甚為重要，此乃因其特徵(尤其諸如 BET 表面積、粒度分佈、XRD 結晶相、體密度等物理特徵)強烈影響 Renazorb-014 之相同關鍵特徵。Renazorb-013 及 Renazorb-014 之一套典型表徵包括 BET 表面積 (BET-SA)、粒度分佈 (PSD)、XRD 結晶相、體密度、氯化物含量、矽含量、碳含量。測試此 Renazorb 014 頂部上之磷酸鹽結合性能 (pH 4.5，在 30 min 時)。諸如 La、C、Cl 等分析通常相當一致且未進行詳細研究。第一批實驗在 LCH 及 LDOC 之某些物理性質方面之結果於下表 5 中給出。

表 5：第一批實驗之結果

生產參數/觀測結果

批次編號	平均反應溫度(°C)	平均反應 pH	理論產物濃度 (g/L)
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

批次編號	在反應期間 LCH是否凝膠化？	總過濾時間 (min)	濾餅水分(%)
040308	N	160	42.6
040408	N		42.8
040708	N		43.4
040808	N	295.0	43.4
040908	N	140.0	44.1
041008	N	200.0	46.0
041108	N	370.0	42.8
041408	N	160.0	41.2
041508	N	235.0	40.3
041608	N	180.0	43.6
041708	N	165.0	44.1
041808A	N	65.0	64.0
041808B	N	150.0	41.4
042108	N	250.0	66.2
042208A	N		44.3
042208B	N		44.9

濃縮 Renazorb 013 分析數據

批次編號	表面積 (m ² g)	體密度 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	
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

生產參數/觀測結果

批次編號	平均反應溫度(°C)	平均反應pH	理論產物濃度(g/L)	在反應期間LCH是否凝膠化？	總過濾時間(min)	濾餅水分(%)
040308	85.8	6.13	43.5	N	160	42.6
040408	85.6	6.26	43.5	N		42.8
040708	85.0	6.39	43.5	N		43.4
040808	85.2	6.27	43.5	N	295.0	43.4
040908	85.5	5.57	43.5	N	140.0	44.1
041008	85.3	6.24	43.5	N	200.0	46.0
041108	85.3	6.27	43.5	N	370.0	42.8
041408	87.0	6.12	43.5	N	160.0	41.2
041508	86.3	6.11	43.5	N	235.0	40.3
041608	86.4	5.93	43.5	N	180.0	43.6
041708	87.0	6.12	43.5	N	165.0	44.1
041808A	84.7	5.55	43.5	N	65.0	64.0
041808B	86.2	6.03	43.5	N	150.0	41.4
042108	86.4	6.03	43.5	N	250.0	66.2
042208A	86.9	5.10	43.5	N		44.3
042208B	86.4	5.91	43.5	N		44.9

濃縮 Renazorb 014 分析數據

批次 編號	表面積 (m ² g)	D50 (μm), 經 超音波處理之 SOP-QC- GMP-2402	D9D (μm), 經超音波處 理之SCP- QCGMP- 2402	體密度 (g/cc)	在pH 4.5下 PO4之結合 (反應完成 %)	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
041808A	12.5	25	99	0.46	88	37-804
041808B	35.3	35	95	0.97	90	37-804
042108	30.0	27	77	0.88	101	37-804
042208A	13.8	25	74	0.60	89	37-804
042208B	27.8	48	169	1.08	79	37-804

所產生大部分批次產生高 SA Renazorb-013 及相應地高 SA Renazorb-014。該組中三個批次產生較低 SA。注意，兩個批次 042208A 及 042208B 係使用碳酸氫銨鹼代替碳酸銨來合成，並產生一種低 SA 材料。兩種低 SA 材料具有相對較低之平均反應 pH，但一者之 pH 在高 SA 材料之範圍內。起初認為，由於此觀測結果，pH 可影響所得 SA，且因此應改良 pH 控制，如本發明中所實施。第二批實驗之結果於下表 6 中給出。

表 6. 第二批實驗之結果

加工數據及觀測結果

批次 編號	平均反應 溫度(°C)	平均反應 pH	理論產物濃度 (g/L)	在反應期間 LCH是否凝膠 化？	濾餅水分(%)
101008	75.0	5.50	36.0	N	85.1
102308	75.0	5.50	36.0	Y	51.0
101408	75.0	5.50	73.0	Y	81.9
102208	75.0	5.50	73.0	Y	88.3
102108	75.0	6.50	36.0	Y	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	Y	62.4
101608	75.0	6.50	73.0	N	82.7
100108	80.0	6.00	60.0	Y	88.0
110608	80.0	6.00	55.0	Y	55.1
110708	80.0	6.00	55.0	Y	47.7
102408	85.0	5.50	36.0	N	50.8
100908	85.0	5.50	36.0	N	47.2
101708	85.0	5.50	73.0	Y	52.5
112608	85.0	6.00	20.0	N	46.9
100208	85.0	6.50	36.0	N	52.1
100808	85.0	6.50	36.0	Y	42.2
110508	85.0	6.50	36.0	N	57.4
101308	85.0	6.50	73.0	Y	47.0
112408	85.0	7.00	36.0	N	49.1
120908	85.0	7.00	43.5	N	42.0
121508	85.0	7.00	43.5	N	41.5
121608	85.0	7.00	43.5	N	74.5
110408	90.0	5.50	36.0	N	19.1
103108	90.0	6.00	36.0	N	55.7
110308	90.0	6.50	36.0	N	53.4
112008	85.0	6.00	43.5	N	85.1
112108	85.0	6.00	43.5	N	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	N	58.1
120308	85.0	6.00	43.5	N	58.0
120408	85.0	6.00	43.5	N	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	Y	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	N	76.2
121108	85.0	6.00	43.5	N	56.9
120108	85.0	n/a	43.5	N	60.8

Renazorb 013 分析數據

批次編號	表面積(m ² /g)	體密度(g/cc)*	XRD相1 ID (主相)	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	未鑑別
102208	12.7	0.52	026-0815	---
102108	26.0	0.24	026-0815	049-0981/A
102708	11.1	0.29	026-0815	---
101608	---	0.21	---	---
100108	14.2	0.60	026-0815	---
110608	34.8	0.58	026-0815	---
110708	17.8	0.68	026-0815	049-0981
102408	11.4	0.34	049-0981	026-0815
100908	9.8	0.51	049-0981	---
101708	9.9	0.30	049-0981	026-0815
112608	7.6	0.55	049-0981	---
100208	14.5	0.60	026-0815	049-0981
100808	43.4	0.74	026-0815	---
110508	---	---	---	---
101308	27.4	0.66	026-0815	---
112408	42.2	0.76	026-0815	---
120908	34.7	0.71		---
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

Renazorb-014分析數據

批次 編號	表面積 (m ² /g)	D10 (μm) , 經超音波處 理之SOP- QC-GMP- 2402	D50 (μm) , 經超音波處 理之SOP- QC-GMP- 2402	D90 (μm) , 經超音波處 理之SOP- QC-GMP- 2402	體密度 (g/cc)	在4.5 pH 下之Po4 結合(反 應完成 %)	XRD相1 ID (主相)	XRD相2
101008	---	---	---	---	---	---	---	---
102308	12.0	1.6	22	60	0.41	89	037-0804	---
101408	20.3	2.3	8	27	0.20	84	037-0804	034-1494
102208	18.8	0.5	18	55	0.65	83	037-0804	---
102108	21.8	3.9	12	32	0.19	92	037-0804	23-0322
102708	15.7	1.5	4	32	0.21	84	037-0804	23-0322
101608	12.8	2.4	6	14	0.14	59	037-0804	23-0322
100108	23.5	---	---	---	0.71	90	037-0804	---
110608	29.3	1.4	4	31	0.58	93	037-0804	---
110708	16.7	7.4	47	160	0.77	80	037-0804	---
102408	12.1	1.9	23	60	0.45	90	037-0804	---
100908	7.6	2.7	5	9	0.43	39	037-0804	---
101708	16.8	1.5	13	56	0.35	91	037-0804	08-0477
112608	6.7	3.6	7	14	0.35	39	037-0804	023-0322
100208	13.9	---	---	---	0.76	86	037-0804	---
100808	29.9	6.8	47	114	0.91	92	037-0804	---
110508	16.7	6.6	50	151	0.56	92	037-0804	---
101308	23.0	6.4	45	134	0.84	89	037-0804	---
112408	24.7	8.1	55	135	0.97	92	037-0804	---
120908	25.3	3.9	36	100	0.84	86	037-0804	---
121508	24.4	12.8	76	200	0.95	87	037-0804	---
121608	21.0	10.0	55	145	0.95	懸而未決	037-0804	---
110408	5.6	9.8	14	19	0.88	16	037-0804	---
103108	8.4	2.3	4	9	0.28	83	037-0804	23-0322
110308	9.9	1.5	4	17	0.31	81	037-0804	---
112008	24.9	2.1	24	82	0.63	85	037-0804	---
112108	16.5	6.5	38	102	0.68	65	037-0804	---
120208	37.3	3.9	23	93	1.00	67	037-0804	---
120308	13.6	1.8	4	52	0.33	85	037-0804	---
120408	27.3	4.1	32	93	0.64	95	037-0804	023-0322
120508	20.2	3.9	30	82	0.66	92	037-0804	---
120808	22.8	5.9	31	80	0.95	66	037-0804	---
121108	13.9	---	---	---	---	---	037-0804	023-0320
120108	7.8	2.3	9	109	0.25	85	037-0804	---

所有批料均使用同一設備。如所指示，有意地調節一些

參數(反應溫度、pH、濃度)，但保持其餘製程及設備盡可能與該製程中所含儀錶/控制器位準一致。

下文表7展示在此等測試中所觀察到之可變性。因此，儘管可相當地得出某些結論，但此等數據之不一致性仍表明其他變量可起到控制LCH及LDOC合意性質之作用。

表7.特性之可變性

加工數據及觀測結果

批次編號	平均反應溫度(°C)	平均反應pH	理論產物濃度(g/L)	在反應期間LCH是否凝膠化？	濾餅水分(%)
102108	75.0	6.50	36.0	Y	83.6
102708	75.0	6.50	36.0	Y	62.4
110608	80.0	6.0	55.0	Y	55.1
110708	80.0	6.0	55.0	Y	47.7
100208	85.0	6.50	36.0	N	52.1
100808	85.0	6.50	36.0	Y	42.2
112008	85.0	6.00	43.5	N	85.1
112108	85.0	6.0	43.5	N	58.8
120208	85.0	6.00	43.5	N	58.1
120408	85.0	6.00	43.5	N	69.8
120508	85.0	6.00	43.5	Y	47.9
120808	85.0	6.00	43.5	N	76.2

Renazorb-013分析數據

批次編號	表面積(m ² /g)	體密度(g/cc)*	XRD相1 ID (主相)	XRD相2
102108	26.0	0.24	026-0815	19-0981+un
102708	11.1	0.29	026-0815	未鑑別
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	

Renazorb-014分析數據

批次編號	表面積 (m ² /g)	D10 (μm), 經超音波處理之 SOP-QC-GMP-2402	D50 (μm), 經超音波處理之 SOP-QC-GMP-2402	D90 (μm), 經超音波處理之 SOP-QC-GMP-2402	體密度 (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

批次編號	在pH 4.5下PO4之結合 (反應完成%)	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
120508	92	037-0804	
120808	66	037-0804	

實例 2

如下表 8 中所提供使用本發明 LDOC (「RZB-014」) 產生呈可吞服錠劑形式之口服劑型。

表 8：RZB-014之可吞服口服劑型

組份	功能	在目標含量 下之重量 (mg/錠劑)	每一組份 在目標含 量下之%	API%	低% (-1)	高% (+1)
RZB-014	活性成份	666.67	88.24%	-	-	-
聚維酮	濕黏合劑	38.50	6.82%	5.77	4.80	6.80
ProSolv(微晶纖維素、二氧化矽膠體、膠態二氧化矽、矽酸之摻合物)	乾黏合劑	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
Ac-Di-Sol(交聯羧甲纖維素鈉)	崩解劑	30.81	4.00%	4.62	2.60	6.60
硬脂酸鎂	潤滑劑	2.33	0.30%	0.35	0.15	0.55

製備 8 批劑型。在每一運行中將聚維酮溶於等量的純淨水中。簡言之，將活性物質(RZB-014)添加至 Glatt 流化床造粒機(「Midi-Glatt」)中，並以約 7 g/min 之速率噴射溶液。將顆粒乾燥約 1 小時(直至 LOD 低於 2% 為止)。藉助具有 16 號篩網之 Comil 研磨來顆粒。然後將顆粒與 Prosolv 及 Ac-Di-Sol 一起添加至 PK 摻合機中並摻和 5 分鐘。將硬脂酸鎂添加至摻合機中並再摻和 2 分鐘。在小型壓錠機上僅使用可用 8 站中之 2 站來壓縮顆粒。使用直徑為 11.11 mm 之圓形/標準凹形工具來壓縮 8 批錠劑。評價每一測試組合物之顆粒及錠劑之乾燥損失(LOD)、尺寸分佈、密度、可壓縮性、厚度、脆碎度、硬度、平均重量、崩解時間及活體外磷酸鹽結合。以下為所獲得結果之表：

表 9：RZB-014之可吞服劑型之結果

樣品 編號	參數	運行1	運行2	運行3	運行4	運行5
1	顆粒乾燥之損失(%)	1.82	1.72	1.38	1.83	1.13
2	使用20號、30號、40號、50號、60號及80號篩之顆粒之篩析					
	平均尺寸(mm)	0.298	0.275	0.289	0.290	0.286
3	顆粒之體密度(g/cc)	1.1360	1.1060	1.0720	1.0940	1.1100
4	顆粒之振實密度(g/cc)	1.3209	1.3654	1.2916	1.3340	1.3537
5	顆粒之可壓縮性(%)	14.00	19.00	17.00	17.99	18.00
6	顆粒之流動					
	未經潤滑之漏斗	差	差	差	良好	差
	經潤滑之漏斗	差	差	良好	良好	良好
	經潤滑之料斗	良好	良好	良好	良好	良好
7	錠劑厚度(mm)	4.88±0.01	4.9±0.01	5.18±0.01	5.21±0.01	5.21±0.01
8	錠劑脆碎度(%)	0.162	0.013	0.141	0.013	0.091
9	錠劑硬度(kp)	8.00±0.33	7.70±0.50	7.83±0.39	8.53±0.37	7.10±0.41
10	錠劑之平均重量(mg)	732.7±10.68	754.1±4.94	777.1±6.35	785.4±4.68	769.5±11.56
11	錠劑崩解時間(秒)	8.33±.82	20.00±1.26	15.50±1.22	13.33±1.03	12.83±0.41
12	在15分鐘內錠劑之磷酸鹽結合度(%)	63.39±1.93	82.79±8.87	87.79±6.06	60.85±5.46	72.90±2.51

樣品 編號	參數	運行6	運行7	運行8
1	顆粒乾燥之損失(%)	1.17	1.07	1.91
2	使用20號、30號、40號、50號、60號及80號篩之顆粒之篩析			
	平均尺寸(mm)	0.288	0.274	0.284
3	顆粒之體密度(g/cc)	1.1170	1.0900	1.1820
4	顆粒之振實密度(g/cc)	1.3458	1.2960	1.4071
5	顆粒之可壓縮性(%)	17.00	15.90	16.00
6	顆粒之流動			
	未經潤滑之漏斗	差	差	差
	經潤滑之漏斗	良好	良好	良好
	經潤滑之料斗	良好	良好	良好
7	錠劑厚度(mm)	5.17±0.01	5.36±0.01	5.38±0.01
8	錠劑脆碎度(%)	0.013	0.076	0.024
9	錠劑硬度(kp)	6.13±0.47	7.47±0.50	7.93±0.30
10	錠劑之平均重量(mg)	772.1±5.50	786.2±7.53	825.2±5.62
11	錠劑崩解時間(秒)	10.17±0.41	11.00±0.00	16.00±0.00
12	在15分鐘內錠劑之磷酸鹽結合度(%)	61.43±5.56	67.83±7.77	80.35±4.58

實例 3

製備呈包含RZB-014之可咀嚼錠劑、撒布粉劑/顆粒及懸浮液形式之其他調配物。

特定而言，調配三種含有500 mg RZB-014(下文稱為「SPI-014」)之可咀嚼錠劑調配物(FS-22、FS-30及FS-31)、含有500 mg SPI-014之兩種撒布(膠囊)調配物(SP-11及SP-12)，並調配兩種含有100 mg/mL或500 mg/5 mL SPI-014之口服懸浮液調配物(S-2及S-7)。調配物中所用材料列示如下。

表 10：材料

材料
SPI-014 (碳酸二氧鋁)
一水乳糖及聚維酮，NF級 (Ludipress LCE)
微晶纖維素，NF級
微晶纖維素及瓜爾膠，NF級 (Avicel CE-15)
微晶纖維素及羧甲基纖維素鈉(Avicel RC-591)
交聯羧甲纖維素鈉，USP/NF級
羥丙基纖維素，NF級
聚山梨醇酯80，NF級
硬脂酸鎂，NF級
膠態二氧化矽，NF級
純淨水，USP級
海藻酸鈉，NF級
加拿巴蠟，
山嶺酸甘油酯，NF級
聚維酮，USP級
硬脂酸鎂，NF級
矽化微晶纖維素，NF級
阿斯巴甜，NF級
薄荷素油，NF級
泊洛沙姆188，NF級
白色歐巴代(Opadry)，YS-1-18027-A

卡波普974 P，NF級
羥丙基甲基纖維素，USP級
羧甲基纖維素鈉，7H4F級
甲基纖維素，NF級
對羥基苯甲酸丙酯，NF級
對羥基苯甲酸甲酯，NF級
二糖精鈉，USP級
山梨酸，NF級

I.可咀嚼錠劑：

藉由使用直接壓縮或輥壓實來調配使用稀釋劑與SPI-014 API之各種組合之可咀嚼錠劑。目標係識別展示5-30分鐘崩解時間之組合物。

直接壓縮製程：手動摻和各種質量之SPI-014 API、稀釋劑、黏合劑、崩解劑及潤滑劑。使用直徑為14 mm之圓形斜切邊緣沖頭來壓縮展示良好或是適度流動性質之摻合物。評價錠劑之平均重量、厚度、硬度、脆碎度及在純淨水(37°C)中之崩解時間。下文所提供之表11包括調配組合物及觀測結果。

輥壓實：使用TFC-LAB MICRO輥壓實機在2噸輥壓力、2 rpm輥速度及15 rpm進給螺杆下對不同量之SPI-014 API及賦形劑實施輥壓實。對片材實施造粒並通過16號US篩網。使顆粒外部/內部混有稀釋劑、結合劑及潤滑劑，並測試流動性質。使用直徑為14 mm或16 mm之圓形斜切邊緣沖頭來壓縮顆粒。評價錠劑之平均重量、厚度、硬度、脆碎度及在純淨水(37°C)中之崩解時間。下文所提供之表12顯示調配組合物及觀測結果。使用矯味劑及甜味劑來製備所選組合物。表13A及13B列示調配組合物。

表 11：500 mg SPI-014可咀嚼錠劑-調配物藉由直接壓縮製程製得之組合物

樣品 編號	成份	數量(mg/單位)						
		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	微晶纖維素及 瓜爾膠	248.3	248.3	-	-	-	-	448.3
3	一水乳糖 及聚維酮，	-	-	248.3	248.3	-	-	-
4	海藻酸鈉	-	-	-	-	248.3	248.3	-
5	羥丙基纖維素	-	-	-	-	-	-	-
6	加拿巴蠟	-	-	-	-	-	-	-
7	山喻酸甘油酯	-	-	-	-	-	-	-
8	聚乙烯基吡咯 啉酮	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0	40.0
9	交聯羧甲纖維 素鈉	40.0		40.0	-	40.0	-	-
10	硬脂酸鎂	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	總量	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1000.0	960.0	1160.0
觀測結果								
1	經過漏斗之摻 合物之流動	良好	良好	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	-	-	-
6	崩解時間 (分鐘)	1	2	1	1	-	-	-

樣品 編號	成份	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	微晶纖維素及 瓜爾膠	-	-	-	-	100	164.15
3	一水乳糖 及聚維酮，	-	-	-	-	-	-
4	海藻酸鈉	-	-	-	-	-	-
5	羥丙基纖維素	-	288.3	-	-	228.3	164.15
6	加拿巴蠟	-	-	293.3	-	-	-
7	山喻酸甘油酯	-	-	-	293.3	-	-
8	聚乙烯基吡咯 啉酮	288.3	-	-	-	-	-
9	交聯羧甲纖維 素鈉	-	-	-	-	-	-
10	硬脂酸鎂	5.0	5.0	-	-	5.0	5.0
	總量	960.0	960.0	960.0	960.0	1000.0	1000.0
	觀測結果						

1	經過漏斗之摻合物之流動	差	良好	良好	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	崩解時間 (分鐘)	-	>45	>45	>45	>45	3

表 12A：藉由輥壓實製備得之 SPI-014 調配物組合物可咀嚼錠劑，500 mg-

編號	成份	數量(mg/單位)					
		FS-14	FS-15	FS-16	FS-17	FS-18	FS-19
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纖維素及瓜爾膠	109.43	218.87	109.43	164.15	218.87	500
3	微晶纖維素	-	-	-	-	-	-
4	矽化微晶纖維素	-	-	-	-	-	-
5	羥丙基纖維素	218.87	109.43	-	-	-	-
6	羥丙基纖維素	-	-	218.87	164.15	109.43	-
7	山嶺酸甘油酯	-	-	-	-	-	-
8	聚乙烯基吡咯啉酮	-	-	-	-	-	325.8
9	硬脂酸鎂	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	15.0
10	阿斯巴甜	-	-	-	-	-	-
11	薄荷素油	-	-	-	-	-	-
總量		1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0	1507.5
觀測結果							
1	經過漏斗之摻合物之流動	良好	良好	良好	良好	良好	良好
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	崩解時間(min)	>45	>45	>45	>45	>45	>45

樣品 編號	成份	數量(mg/單位)						
		FS-20	FS-21	FS-22	FS-23	FS-24	FS-25	FS-26
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纖維素及瓜爾膠	333.2	-	-	-	-	-	-
3	微晶纖維素	166.8	-	-	-	-	-	-
4	矽化微晶纖維素	-	818.3	568.3	683.3	416.65	683.3	608.3
5	羥丙基纖維素	-	-	-	-	-	-	-
6	羥丙基纖維素	-	-	-	-	-	-	-
7	山嶺酸甘油酯	-	-	-	150	416.65	75	112.5

8	聚乙基吡咯啉酮	318.3	-	225	-	-	75	112.5
9	硬脂酸鎂	15	15	15	-	-	-	-
10	阿斯巴甜	-	-	20	-	-	-	-
11	薄荷素油	-	-	5	-	-	-	-
總量		1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0
觀測結果								
1	經過漏斗之摻合物之流動	良好	良好	良好	良好	良好	良好	良好
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	崩解時間(min)	1-2	1-2	13-17	2-3	>45	1-2	1-2

表 12B：500 mg SPI-014可咀嚼錠劑-藉由輥壓製程製得之調配組合物

樣品編號	成份	數量(mg)/單位				
		FS-27	FS-28	FS-29	FS-30 (FS-29重複)	FS-31
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7	666.7
2	微晶纖維素及瓜爾膠	-	-	-	-	558.0
3	微晶纖維素	-	-	787.3	762.3	-
4	矽化微晶纖維素	533.3	578.3	-	-	-
5	泊洛沙姆188	-	-	30.5	15.5	-
6	山嶺酸甘油酯,	150.0	127.5	15.5	30.5	-
7	聚乙基吡咯啉酮,	150.0	127.5	-	-	235.3
8	硬脂酸鎂	-	-	-	-	15.0
9	阿斯巴甜	-	-	-	20.0	20.0
10	薄荷素油	-	-	-	5.0	5.0
總量		1500.0	1500.0	1500.0	1500.0	1500.0
觀測結果						
1	經過漏斗之摻合物之流動	良好	良好	良好	良好	良好
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	崩解時間(min)	27-32	8-10	22-24	14-18	10-14

結果：

三種原型組合物(FS-22、FS-30及FS-31)展示良好之流動特性及預期崩解時間(5-30分鐘)。其他組合物展示快(<5分鐘)或慢(>45分鐘)崩解。此等組合物之SPI-014(鋁)含量如下：

可咀嚼錠劑組合物FS-22：474.4 mg/錠劑。

可咀嚼錠劑組合物FS-30：501.4 mg/錠劑。

可咀嚼錠劑組合物FS-31：487.0 mg/錠劑。

II. 撒布口服粉劑或顆粒：

撒劑係膠囊或小袋劑型，其中在攝入之前將全部內含物(粉劑/顆粒)撒布至食物上。撒布劑量為吞服固體劑型困難之患者提供益處。該等劑型為熟習此項技術者熟悉。

乾法造粒/輥壓製程：使用TFC-LAB MICRO輥壓實機在2噸輥壓力、2 rpm輥速度及15 rpm進給螺杆速度下對不同數量SPI-014及所選乾燥結合劑實施輥壓實。使片材通過16號US篩網，並評價粒度之均勻性。下文所提供之表13顯示調配組合物。

噴霧造粒製程：將SPI-014裝載於MidiGlatt流化床處理機上，並根據正常作業條件利用所選造粒液體實施噴霧。表13顯示調配組合物。

濕法造粒製程：如表13中所揭示之調配組合物中所提供，在行星式混合器中對不同數量之SPI-014與黏合劑溶液(例如10% w/v歐巴代或Klucel- LF)實施造粒。在60℃下對濕塊體進行托盤乾燥，直至LOD達到低於3% w/w為止。

然後使其通過14號篩，藉由目測結果來評價尺寸均勻性，並填充至明膠膠囊(尺寸'00')中。

表 13：500 mg SPI-014 撒劑-調配組合物

樣品 編號	成份	數量(mg)/單位					
		SP-1	SP-2	SP-3	SP-4		
1	SPI-014	666.7	666.7	666.7	666.7		
2	微晶纖維素及 瓜爾膠(Avicel CE-15)	666.7	-	-	-		
3	一水乳糖及聚 維酮	-	666.7	-	-		
4	海藻酸鈉	-	-	666.7	-		
7	羥丙基纖維素	-	-	-	666.7		
10	微晶纖維素	-	-	-	-		
11	羥丙基纖維素	-	-	-	-		
12	羥丙基纖維素	-	-	-	-		
13	歐巴代	-	-	-	-		
總量		1333.4	1333.4	1333.4	1333.4		
製程		輥壓(乾法造粒)					
尺寸均勻性		更細緻/更小之顆粒					
樣品 編號	成份						
		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	微晶纖維素及瓜 爾膠(Avicel CE- 15)	-	-	-	-	-	-
3	一水乳糖及聚維 酮	-	-	-	-	-	-
4	海藻酸鈉	-	-	-	-	-	-
7	羥丙基纖維素	-	-	-	-	-	-
10	微晶纖維素	666.7	-	-	-	-	-
11	羥丙基纖維素	-	666.7	-	-	-	-

12	羥丙基纖維素	-	-	666.7	-	-	66.7
13	歐巴代	-	-	-	66.7	133.4	-
總量		1333.4	1333.4	1333.3	733.4	800.1	733.4
製程		噴霧造粒					
尺寸均勻性		更細緻/更小之顆粒					

樣品 編號	成份	SP-11	SP-12
1	SPI-014	666.7	666.7
2	微晶纖維素及瓜 爾膠(Avicel CE- 15)	-	-
3	一水乳糖及聚維 酮	-	-
4	海藻酸鈉	-	-
7	羥丙基纖維素	-	-
10	微晶纖維素	-	-
11	羥丙基纖維素	-	-
12	羥丙基纖維素	-	66.7
13	歐巴代	133.4	-
總量		800.1	733.4
製程		濕法造粒	
尺寸均勻性		均勻顆粒	

結果：兩種原型組合物(SP-10及SP-11)產生均勻顆粒，並展示良好之流動特性。此等組合物之SPI-014(鏽)含量如下：

撒布(膠囊)組合物SP-10：537.5 mg/膠囊；

撒布(膠囊)組合物SP-11：510.2 mg/膠囊。

III. 懸浮液：

懸浮液係含有借助於懸浮劑分散於液體中之不溶固體之均勻混合物且為熟習此項技術者所熟悉。儘管懸浮液係熱力學上不穩定之系統並隨時間經歷相分離/沉降，但理想懸浮液當混合時將均勻地分散。

如表 14 中所示調配包含 SPI-014 API、及所選懸浮劑、甜味劑、調料及防腐劑之懸浮液。使用頂置式攪拌器將懸浮劑溶於約 50% 水中。將 SPI-014 添加至約 30% 水中並均質化。將藥物懸浮液添加至懸浮劑溶液中，並混合 30 分鐘。添加其餘成份，並用水將體積補足至 100%。

經 7 天評價形成均勻懸浮液之組合物之顯微鏡檢查、密度及沉降。

表 14：500 mg/5 mL SPI-014 懸浮液-調配物組合物

成份	所用數量(%)						
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7
SPI-014	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334	13.334
微晶纖維素及 CMC 鈉	1.500	1.500					
卡波普 934 NF			0.600				
羥丙基甲基纖維素				1.000			
羥丙基纖維素					4.000		
羧甲基纖維素鈉						0.500	
甲基纖維素							1.000
對羥基苯甲酸丙酯	0.020			0.020	0.020		
對羥基苯甲酸甲酯	0.200			0.200	0.200		
二糖精鈉	0.150	0.150		0.150	0.150	0.150	0.150
聚山梨酯 80	0.100	0.100		0.100	0.100	0.100	0.100
山梨酸		0.050				0.100	0.050
矯味劑		0.100		0.100	0.100		0.100
純水，Q.S.級	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000	100.000

結果：組合物 S2、S4 及 S7 形成均勻懸浮液，且因此經 7

天評價物理穩定性。該兩種調配物之密度分別為1.09 g/mL及1.07 g/mL。此等組合物之SPI-014(鋁)含量如下：

懸浮液組合物S2：91.9 mg/mL；

懸浮液組合物S7：98.2 mg/mL。

實例4

下文提供使用離子層析系統在pH 4.5緩衝液中測定碳酸鋁原料藥(DS)及藥物產品(DP)之磷酸鹽結合容量之詳細分析測試方法。

特定而言，本文所提供之研究範疇係使用USP溶解裝置在含有已知量已溶磷酸鹽之乙酸鹽緩衝溶液中在pH=4.5下測定碳酸鋁原料藥(DS)及藥物產品(DP)之磷酸鹽結合動力學/容量並藉由離子層析系統來測定。

簡言之，使用配備有導電率探測器之IC(離子層析)系統來測定磷酸鹽含量，並藉由比較未知樣品對外部校正曲線之反應來達成定量。經由系統直接過濾並注射樣品。

所需材料：

試劑：

NIST-可追蹤磷IC標樣，1000 ppm；

超純去離子(DI)水，18.2 MΩ；

pH 4、7及10緩衝液(針對標準化pH計而言)；

冰乙酸，ACS級；

氫氧化鈉，ACS級；

磷酸，ACS級。

IC系統

Dionex ICS-3000系統

導電率探測器；

自動進樣器：能夠注射10 μ L；

幫浦：能夠產生1.2 mL/min之物流；

數據系統：Chromeleon 7；

分析管柱：Dionex Ion®Pac AS11，4 mm×250 mm，P/N: 044076；

前置管柱：Dionex Ion®Pac AG11，4 mm×50 mm，P/N 044078；

洗脫液產生器：EG KOH柱；

離子層析自動進樣器小瓶及蓋。

線性標準溶液之製備：

使用如下文表15中所提供之NIST可追蹤磷標樣1000 mg/L來製備以下溶液：

表15.磷線性標樣

標樣	磷濃度 (mg/L)*	1000 mg/L磷標樣之 體積	具有稀釋劑之最終稀 釋體積
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

*基於分析證書(CofA)中所陳述之純度計算濃度。

磷酸鹽反應溶液(0.5 M乙酸鹽緩衝液，pH 4.5)：依序添加以下數量之下文表16中所列示之組份：

表 16：磷酸鹽反應溶液(0.5 M乙酸鹽緩衝液，pH 4.5)

編號	組份	數量(mL)
1	水	4286
2	乙酸溶液(5.0 M)	600
3	磷酸儲備溶液 (1.62 M H ₃ PO ₄)	30
4	50%氫氧化鈉溶液	94
5	4%氫氧化鈉溶液	約160
6	藉由添加4%氫氧化鈉將溶液pH調節至 4.5。用水填充容器體積。	
7	總體積	6000

測試樣品

測試所需原料藥(DS)之重量：基於分析證書(CofA)中所提供之DS之% La含量計算相當於1.0 g鏷之API(無水碳酸二氧鏷La₂O₂CO₃)之重量。

測試所需藥物產品(DP)之重量：

稱量個別藥物產品(錠劑或膠囊)並記錄重量於筆記本中。
基於CofA計算藥物產品中元素鏷之量(g)。

溶解條件提供如下：

裝置：USP裝置II(槳式)；

溫度：37°C ±0.5°C；

攪拌速度：180 RPM；

介質：1000 mL磷酸鹽反應溶液；

(0.5 M乙酸鹽緩衝液，pH 4.5)；

介質取樣：在0、30、60及90分鐘時各取5 mL原料藥；在0、30、60及90分鐘時各取5 mL藥物產品。

樣品溶液：在注射前藉助0.45 μm Acrodics PVDF濾膜過濾樣品。

IC 分析

層析條件

層析條件方法提供於下文表 17 中：

表 17. 層析條件之方法

流動相	DI H ₂ O
流速	1.2 mL/min
洗脫液產生器	t=0 運轉
	t=0 5.0 mM
	t=10 min 42.0 mM
	t=10.1 min 5.0 mM
	t=13 min 5.0 mM
	t=15 min 停止運轉
導電率探測器	抑制器，單元溫度 35°C
	類型：ASRS_4 mm
	電流：125 mA
管柱溫度	30°C
自動進樣器溫度	25°C
注射體積	10 µL

計算

下文提供計算以測定磷含量：

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

其中 A=IC 讀數 (mg/L)；B=時間為 0 時 (空白) 之 IC 讀數 (mg/L)；C=稀釋液 (mL)；且 D=等份試樣 (mL)。

步驟 2：在 T=30 min 時 % 反應完成 $(R \times N) = \{(R_0 - R_{30}) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div M$ ；其中 R_0 = 「T=0」樣品結果 (mg/L)； R_{30} = 「T=30」樣品結果 (mg/L)；1000=反應體積 (mL)；30.974=磷分子量；M=反應中初始存在之 La 之莫耳數；對 La 採用 (g)/138.91 分子量之 La 之量。

實例 (理論數)：

$$\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100 \div 0.0072 = 98\%$$

步驟3：在 T=60 min、90 min 及 120 min 時 % 反應完成 (R_xN)。用 T=60、T=90 及 T=120 代替 T=30 讀數，並使用與 T=30 之公式相同之公式。

步驟4：在 T=30 min 時每克鏽結合之磷酸鹽 = $\{(R_0 - R_{30}) \times V \times (94.974 \div 30.974)\} \div L$ ；其中 R₀ = 「T=0」樣品結果 (mg/L)；R₃₀ = 「T=30」樣品結果 (mg/L)；V = 反應溶液之體積 (L)；94.974 = 磷酸鹽 (PO₄) 之分子量；30.974 = 磷分子量；且 L = 反應中初始存在之 La 之克數。

步驟5：在 T=60 min、90 min 及 120 min 時每克鏽結合之磷酸鹽。用 T=60、T=90 及 T=120 代替 T=30 讀數，並使用與 T=30 之公式相同之公式。

實例 5

根據實例 4 中所述之離子層析方法來測定本發明鏽調配物之磷酸鹽結合數據。該等實驗之結果係如本文表 18 及 19 所提供。

表 18. 磷酸鹽結合數據 (IC 方法)

福斯利諾 (FOSRENOL) 可咀嚼錠劑，批號 A46193B			
A.			
時間 (min)		% 反應	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		16.5	112.9
60		26.1	178.5
90		40.2	274.7

B. 經調配可咀嚼錠劑，批號 FS31			
時間 (min)		% 反應	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		28.4	194.4

60		32.9	224.8
90		46.6	318.6

C.		經調配撒布膠囊，批號SP12	
時間(min)		%反應	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		84.7	578.9
60		93.4	638.6
90		94.4	645.6

D.		經調配懸浮液，批號S7	
時間(min)		%反應	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		38.8	265.3
60		40.0	273.2
90		35.5	243.0

E.		經調配懸浮液，批號S2，製備1	
時間(min)		%反應	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

F.		經調配懸浮液，批號S2，製備2	
時間(min)		%反應	mg PO ₄ /g La
0		0.0	0.0
30		104.7	716.1
60		104.2	712.7
90		104.8	716.5

G.		經調配懸浮液，批號S2，製備3	
時間(min)		%反應	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

表 19.磷酸鹽結合研究與

Renazorb-014可吞服錠劑 批號FSPE-20110331-1

時間(min)	%反應	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

實例 6

在 Micromeritics TriStar 3000 靜壓表面積分析儀上使用氮作為吸附物來分析本文稱為 RZB-014 之 LDOC 化合物之孔隙度並與上文所論述 '782 號專利之 LDH 及 LDOC 化合物之孔隙度進行比較。使用 Barrett、Joyner 及 Halenda (BJH) 方法來計算孔尺寸。此方法使用孔填充 Kelvin 模型並僅適用於細孔 (內部寬度介於約 2 nm 與 50 nm 之間) 及小的大孔尺寸範圍 (內部寬度介於 50 nm 與約 300 nm 之間)。

結果：

數據係如下文表 20 所提供：

表 20.孔隙度數據

批料	表面積			孔體積		
	BET 表面積 (m ² /g)	吸附量 (累積) (m ² /g)	解吸附 量(累 積) (m ² /g)	總數- <6.4182 nM (cm ³ /g)	吸附量 (累積) (cm ³ /g)	解吸附量 (累積) (cm ³ /g)
RZB-14 (264317)	25.3032	28.7342	33.8946	0.029726	0.039915	0.040680
RZB-14 (264314)	32.0039	34.6533	35.5324	0.027236	0.049897	0.053462
RZB-12 (264316)	6.9408	7.1717	7.3477	0.005344	0.008331	0.008371
RZB-11 (264315)	13.6072	14.2711	14.5752	0.011198	0.019111	0.019513

	孔尺寸		
批料	平均 孔寬度 (nm)	吸附 孔直徑 (nm)	解吸附 孔直徑 (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

結果表明：

- a) RZB-14之兩種批料之表面積大於根據US 7,588,782中所揭示方法製得之LCH及LDOC化合物(分別為RZB-11及12)之表面積；
- b)根據方法本發明所產生之LDOC化合物(RZB-14之兩種批料)具有比RZB-12遠遠更大之孔體積及比RZB-11稍大之孔體積；
- c)在本實驗中所研究之LCH及LDOC化合物(RZB-11、RZB-12及RZB-14之兩種批料)之孔徑並無很大差異。因此，RZB-14中之孔數量與RZB-12及RZB-11相比必須遠遠較大。

關於磷酸鹽結合動力學，此等數據表明RZB-14之更高體積可解釋在6.5 pH下RZB-14之更高磷酸鹽結合度，此乃因在較高pH下磷酸鹽擴散至孔中很有可能限制磷酸鹽結合。

實例 7

使用掃描電子顯微鏡(SEM)根據習用方法分析本文稱為

RZB-011、RZB-012及RZB-014之LCH及LDOC化合物之形貌。參見圖11-20。

本文所提供之結果證實先前數據，其表明RZB-012與RZB-14之形貌顯著不同，且尤其本發明RZB-014之有區別之球形形貌。

實例8

可使用以下程序來測定在溶液中在緩衝pH=4.5下碳酸二氧矽之磷酸鹽結合動力學/容量。

簡言之，在整個測試中在溶解單元中將已調節至已知pH且含有已知量之經加熱酸乙酸鹽緩衝酸性溶液磷酸鹽恆定攪拌。在時間=0時向此攪拌溶液中添加已知量之矽化合物。以預先指定間隔(T=30分鐘、60分鐘)取攪拌漿液之樣品並立即過濾。將所有樣品均稀釋於適當基質中並使用配備有光學發射分光光度計探測器之感應耦合電漿儀(ICP-OES)來分析磷。

裝置/設備

- 10 mL及50 mL樣品試管架裝置/設備
- 經校準USP批准之溶解裝置
- 經校準四位分析天平
- 經校準計時器
- 經校準/可追蹤溫度計(能夠讀取37°C)
- pH計w/溫度補償及適當探頭
- 磁力攪拌盤
- 磁力攪拌棒(長1"及3")

- A級玻璃容量瓶(10 mL、50 mL、100 mL、500 mL、1000 mL、2000 mL)
- A級量筒(100 mL至1000 mL)
- A級容量玻璃吸管(1 mL至20 mL)
- 耐熱玻璃燒杯(100 mL、250 mL、1500 mL，且 ≥ 10 L)
- 10 mL及50 mL樣品試管架
- 10 mL及50 mL塑膠樣品試管 w/ 蓋
- 20 mL塑膠注射器 w/ 活塞
- 0.2 μm 注射器過濾器(直徑為20 mm至25 mm)
- 合格ICP-OES

試劑

- 1.1 USP <1231>用去離子水(D.I.)
- 1.2 經認證磷酸鹽校準標樣(1,000 mg/L)
- 1.3 輔助固體標樣-擬在整個崩解測試中採用
- 1.4 參考標樣-所測試化學性質與歷史數據相同
- 1.5 品質控制(QC)標樣-獨立地為1,000或10,000mg/L之經認證AAS標樣或含有磷之多元素經認證標樣
- 1.6 pH緩衝液(4、4.62或接近4.5、7之緩衝液)-按照製造商標準化說明書。每天使用pH 4及7緩衝液實施標準化並在開始一系列新測試之前使用pH 4.62緩衝液檢查標準化。當標準化檢查大於緩衝液值 ± 0.05 pH單位時重新標準化。將標準化及檢查資訊報告至pH對數書上
- 1.7 鹽酸(10% v/v)-在2 L槽中將200 mL濃HCl添加至

1500 mL D.I.中。用D.I.稀釋至標線，加蓋並振盪。

在密封容器中儲存至多6個月

1.8 冰乙酸(5.0 M HOAc)

1.8.1 在1500 mL燒杯中添加3"磁力攪拌棒及1 L D.I.

1.8.2 使用A級量筒添加572.0 mL冰乙酸並攪拌。

1.8.3 定量地將內含物轉移至A級2 L容量瓶中並添加D.I.至2.0 L標線。

1.8.4 加蓋並充分振盪以混合。

1.8.5 轉移至乾淨經標記之可密封2 L玻璃槽中。儲存至多1年。

1.9 氫氧化鈉(50% NaOH或12.5 N NaOH)

1.9.1 在500 mL耐熱玻璃燒杯中添加1"磁力攪拌棒及250 mL D.I.。開始攪拌。

1.9.2 稱量250 g NaOH顆粒並轉移至攪拌燒杯中。警告：不要潑濺!溶液將升溫!攪拌直至顆粒已溶解且溶液已返回至室溫為止。

1.9.3 定量地轉移至500 mL容量瓶中並添加足夠之D.I.以使彎液面低於500 mL標線約1英寸。

1.9.4 加蓋並輕輕振盪以混合。警告：溶液將升溫!保持靜置直至溶液已返回至室溫為止。

1.9.5 用D.I填充至500 mL標線。

1.9.6 加蓋並充分振盪以混合。

1.9.7 轉移至清潔經標記之可密封500 mL塑膠容器中。儲存至多6個月。

1.10 磷酸 (1.62 M H₃PO₄ 或 50.1 g/L P)

1.10.1 將 3" 磁力攪拌棒置於 1.0 L 耐熱玻璃燒杯底部並添加約 600 mL D.I.。置於磁力攪拌盤上並開始攪拌

1.10.2 藉由獲得 CoA 之 H₃PO₄% 來測定所需磷酸重量並進行該計算：

1.10.2.1 擬稱量 H₃PO₄ (g) = $50.1 \times 3.164 \times 100 \div \text{CoA 之 H}_3\text{PO}_4\%$

實例： H₃PO₄ 之 CoA 讀數為 85.5%。因此

$$50.1 \times 3.164 \times 100 \div 85.5 = 185.4 \text{ 克 H}_3\text{PO}_4$$

1.10.3 將所需量濃磷酸稱量至乾淨耐熱玻璃燒杯中。

1.10.4 緩慢地並定量地將磷酸轉移至含有 600 mL D.I. 之經攪拌 1.0 L 耐熱玻璃燒杯中。用 D.I. 沖洗 H₃PO₄ 燒杯並將洗滌劑物加至 1.0 L 燒杯中。警告：不要濺射。

1.10.5 攪拌並使溶液冷卻至室溫。

1.10.6 將溶液定量地轉移至 1.0 L 容量瓶中。

1.10.7 用 D.I. 填充至 1 L 標線。

1.10.8 加蓋並充分振盪以混合。

1.10.9 分析此儲備溶液以證實磷濃度：

1.10.9.1 以 1:100 稀釋原料，隨後以 5:100 稀釋於 10% HCl 基質中。總稀釋將為 1:2000 且預期濃度為 25 mg/L P。

1.10.9.2 使用經第三方認證之磷溶液製備 0 及 30 mg/L P、基質空白、及 20 mg/L P QC 檢查標樣之 10% HCl 基質標準曲線。

1.10.9.3 使用 213.617 nm 波長來分析稀釋樣品、QC 標樣及

基質空白之磷。在 213.617 nm 波長下 ICP 之 0、30 mg/L 之標準曲線為線性。

1.10.9.4 驗收準則：

1.10.9.4.1 磷酸鹽儲備溶液 = 50.1 ± 1.3 g/L P.

1.10.9.4.2 磷 QC 檢查 = $100 \pm 2\%$ 回收率

1.10.10 將經批准磷酸鹽儲備溶液轉移至乾淨經標記之可密封 1 L 玻璃容器中。儲存至多 1 年。

2.0 程序

溶解單元及工作磷酸鹽溶液製備：

2.1 取樣將在 T=0 分鐘、30 分鐘及 60 分鐘時發生。測定所需塑膠樣品試管之數量。每次測試 3 個試管。

2.2 預先標記塑膠樣品試管並將其置於試管架中。覆蓋以保持清潔並放置一旁。

2.3 使用自來水將絕熱浴填充至溶解裝置上至標線。準備好此測試單元。

2.4 將絕熱浴溫度設定為 37°C。

2.5 工作磷酸鹽溶液 (9 升)

2.5.1 將 3" 棒置於 10 L 耐熱玻璃燒杯底部。

2.5.2 使用 A 級量筒將 7000 mL D.I.、900 mL 5.0 M HOAc 及 45 mL 1.62 M H_3PO_4 精確地添加至 10 L 耐熱玻璃燒杯中。置於磁力攪拌器上並開始攪拌。

2.5.3 小心地添加 155 mL 50% NaOH。在繼續下一步驟之前攪拌 10 分鐘。

2.5.4 當攪拌時，使用標準化 pH 計監測 10 L 耐熱玻璃燒杯

中溶液之 pH。使用 50% NaOH 將溶液調節至 $\text{pH}=4.5\pm0.05$ 。連續攪拌 10 分鐘。若 $\text{pH}=4.5\pm0.05$ ，則繼續下一步驟。否則繼續調節 pH。

2.5.4.1 記錄添加額外 50% NaOH 時之總體積。

2.5.5 使用 A 級量筒添加適當體積之 D.I. 以使總體積等於 9 升。連續攪拌至少 10 分鐘。

實例：	DI=	700 mL	} → 不變體積
5.0 M HOAc =		900 mL	
1.62 M H_3PO_4 =		45 mL	
50% NaOH =		155 mL	
50% NaOH =		+5 mL	→
<u>可變體積</u>			
總體積		8105 mL	

因此添加： $(9000 \text{ mL}-8105 \text{ mL})=895 \text{ mL DI}$

2.5.5.1 記錄此「工作磷酸鹽溶液」之 pH。

2.6 使用 A 級量筒將 9 L 溶液中之 1.0 L 轉移至每一溶解反應槽中。注意可同時實施 8 個測試之最大值。

2.7 取下反應槽上之覆蓋物並開始以 180 rpm 之速率攪拌反應槽。使水浴及反應槽溶液升高溫度並達到穩定 $37\pm1^\circ\text{C}$ 。使用校準可追蹤溫度計來證實溫度。記錄觀測結果。

T=0 樣品：

2.8 使用 20 mL 注射器自每一溶解槽移取約 20 mL 等份試樣並將其分配至經適當標記之 50 mL 樣品試管中-每一槽一個試管。給試管加蓋。

2.9 20 mL 注射器之處置。

2.10 在 $T=0$ 時添加 1.33 ± 0.003 克 LDOC 化合物。開啟計時器。以約 3 分鐘間隔添加 LDOC 以確保來自每一槽之樣品皆可在所需時間抽出。

$T=30$ 樣品：

2.11 在 $T=30 \pm 0.25$ 分鐘時，使用以下方案自每一槽取定時樣品：

2.11.1 使用 20 mL 注射器移取約 20 mL 漿液。

2.11.2 將 $0.2 \mu\text{m}$ 注射器過濾器穩固地置於尖端並處置初始 2 mL。

2.11.3 使 $0.2 \mu\text{m}$ 注射器過濾器仍處於該位置以將其餘溶液分配至經適當標記之 50 mL 樣品試管中。給試管加蓋。

2.11.4 注射器及 $0.2 \mu\text{m}$ 過濾器之處置

$T=60$ 樣品：

2.12 在 $T=60 \pm 0.25$ 分鐘時，使用與 $T=30$ 樣品相同之方案取定時樣品。

2.13 測定每一溶解槽中漿液之 pH。記下 pH。

2.14 當完成測試時，用 D.I 充分清潔所有玻璃器皿並沖洗。碳酸鋁化合物可溶於酸。使用稀酸清潔玻璃器皿中之殘餘物。用 DI 沖洗 3 次。

樣品製備：

2.15 以 1:10 稀釋 $T=0$ 、30 及 60 樣品並添加足夠之濃 HCl 以獲得 10% HCl (v/v) 之最終濃度。{實例：在容量瓶中經 D.I. 稀釋至 50 mL 之 5 mL 樣品 $\pm$ 5 mL 濃 HCL}

2.16 加蓋、振盪並提交以供分析。

樣品分析：

2.17 按照製造商說明書使儀器預熱

2.17.1 製備 0、30 mg/L、基質空白及 QC 標樣之「基質匹配」標準曲線(使用級玻璃量具)：

2.17.1.1 約 0.5 M HOAc-使用量筒將 57.2 mL 冰乙酸添加至 2 L 容量瓶中。用 D.I. 稀釋至體積，加蓋並振盪。將任一不使用溶液儲存於緊密封 Nalgene™ 容器中。

2.17.1.1.1 0 mg/L-在 100 mL 容量瓶中，添加 10 mL 約 0.5 M HOAc 及 10 mL 濃 HCl 並用 D.I. 稀釋至標線。加蓋並振盪。

2.17.1.1.2 30 mg/L-在 100 mL 容量瓶中，添加 10 mL 約 0.5 M HOAc 及 10 mL 濃 HCl 及 3 mL 1000 mg/L 經認證磷標樣並用 D.I. 稀釋至標線。加蓋並振盪。

2.17.1.1.3 基質空白-在 100 mL 容量瓶中，添加 10 mL 約 0.5 M HOAc 及 10 mL 濃 HCl 並用 D.I. 稀釋至標線。加蓋並振盪。

2.17.1.1.4 20 mg/L QC 標樣-在 100 mL 容量瓶中，添加 10 mL 約 0.5 M HOAc 及 10 mL 濃 HCl 及 2 mL 獨立 1000 mg/L 經認證磷標樣並用 D.I. 稀釋至標線。

2.17.2 使用 213.617 nm 波長來分析稀釋樣品、QC 標樣及基質空白之磷。在 213.617 nm 波長下 ICP 之 0、30 mg/L 之標準曲線為線性。

2.17.3 報告 T=30 及 T=60 之 % 反應完成。

3.0 計算

3.1 $R = [A - B] \times C \div D$ 其中： R = 結果 (mg/L)

A = ICP 讀數 (mg/L)

B = 基質空白之 ICP 讀數 (mg/L)

C = 稀釋液 (mL)

D = 等份試樣 (mL)

3.2 $R \times N$ 完成率 = $\frac{\{(R_0 - R_t) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(W \times \text{因數} \div 138.906)}$

其中： R_0 = 「 $T=0$ 」結果 (mg/L)

R_t = 「 $T=30$ 」或「 $T=60$ 」結果 (mg/L)

1000 = 反應體積 (mL)

30.974 = 磷之原子量

W = 樣品重量 (g)

因數 = (樣品中 % La) $\div$ 100 (% La 應在 $LDOC$ 分析證書上獲得。若非如此，則所使用之可接受之值為：因數 = 0.7512)

138.906 = 鎳之原子量

實例 - $LDOC$ 樣品之 % 反應完成：

$$\left\{ \frac{\{(248.0 - 29.3) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(1.3314 \times 0.7512 \div 138.906)} = \frac{0.7061}{0.0072} = 98\% \right\}$$

3.3 平均 (m) - 闡述取平均值之技術。將分析之數值 (x 、 y 、 z 等) 加在一起並用該總和除以量測次數 n ，得到平均值。按照初始數據單位表示。

$x = m = (x + y + z) \div n$ 其中：

$x = m$ = 平均值 (Mean or average)

x, y, z = 個別量測

n = 量測總次數

m = 平均 ($a:z$) (Excel 計算)

其中： m = 平均值 (Mean or average)

$a:z$ = 代表 Excel 中之數據範圍

3.4 $\sigma = d_s$ = 標準差 (Excel 計算)

其中： $\sigma = d_s$ = 標準偏差

$a:z$ = 代表 Excel 中之數據範圍

3.5 $\%RSD = \sigma \div m \times 100$ 其中： RSD = 相對標準偏差

$\sigma = d_s$ = 標準偏差

m = 平均值

3.6 $SR = R \times 100 / V$ 其中： SR = 標準回收率 (%)

R = 計算結果 (% $R \times N$ 完成)

V = 可接受之值 (% $R \times N$ 完成)

4.0 品質控制

4.1 複製品：

4.1.1 在具有每組樣品之溶解單元中包括一次重複 (對於非釋放測試分析而言)。

4.1.2 對於釋放測試運行一式三份 (即分析證書)。

4.2 空白：

4.2.1 在具有每組樣品之溶解單元中包括試劑空白。

4.2.2 包括用於 ICP-OES 分析之基質空白。當計算樣品結果時使用此基質空白所獲得之 ICP 結果 (參見計算部分)。

4.3 標準：

4.3.1 在具有每一組樣品之溶解單元中包括內部標準

4.3.2 在 ICP-OES 分析中包括經認證第三方 QC 標準。使用此來證實標準曲線及儀器作業。

4.4 驗收準則

4.4.1 複製品應 $\leq 6\%$ RSD(參見計算部分)

4.4.2 內部標準：回收率%應為 CoA 值之 90% 至 110%(參見計算部分)

4.4.3 QC 標準：回收率%應為經認證值之 98% 至 102%(參見計算部分)

4.4.4 磷酸鹽儲備溶液之磷必須為 50.1 ± 1.3 g/L。此將確保 T=0 樣品之磷為 250 ± 6.3 mg/L。

4.5 超過規格(OOS)-按照內部 OOS SOP

5.0 參考文獻

5.1 亦參見 Anormed 專利之 US 專利 5,968,976 號：

「Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates」。

本文所揭示任一及全部參考文獻、專利、專利申請案或其他申請案均以引用方式併入本文中。

儘管本文已參照具體實施例闡述本發明，但應瞭解，該等實施例僅闡釋本發明之原理及應用。因而，應瞭解，可對例示性實施例進行許多改變並可設想出其它佈置，而此並不背離隨附申請專利範圍所界定之本發明之主旨及範疇。

【圖式簡單說明】

圖 1A 至 1D 圖解說明 LCH 之兩個多晶型之形貌及粉末 X-射線繞射圖案：左側為高表面積 ICDD 卡片文件號 26-815 且右側為低表面積 ICDD 卡片文件號 49-981。

圖 2 圖解說明根據本發明所產生之 LDOC 之 BET 表面積與 LCH 之 BET 表面積之相互依賴性。

圖 3 圖解說明根據本發明所產生之 LDOC 之體密度與 LCH 之體密度之相互依賴性。

圖 4 圖解說明在給定溫度下 LCH 反應 pH 與 LDOC 聚集體(微粒)尺寸之間之關係。

圖 5 圖解說明根據本發明所產生之 LCH 及 LDOC(分別為 RZB013 及 RZB014)與根據 '782 號專利在煅燒之前及之後所產生之材料(分別為 RZB011 及 RZB012)之掃描電子顯微鏡影像的比較。注意 RZB-012 與 RZB-014 之間之差異，其形貌顯著不同。

圖 6 係根據 '782 號專利所產生之 RZB-011 之 PXRD 圖案。

圖 7 係根據 '782 號專利所產生之 RZB-012 之 PXRD 圖案。

圖 8 係根據本發明所產生之 RZB-013 之 PXRD 圖案。

圖 9 係根據本發明所產生之 RZB-014 之 PXRD 圖案。

圖 10 提供在 10 分鐘、20 分鐘、30 分鐘、40 分鐘、50 分鐘及 60 分鐘時，在恆定 6.5 pH 及 20°C 下，如本文所提供量測之 '782 號專利之 LCH 及碳酸氧釷(RZB-011、RZB-012)及根據本發明所產生之 LCH/La₂O₂CO₃(RZB-013 及 RZB-014)之結合動力學之圖解表示。

圖 11-20 圖解說明根據 US 7,588,782 之方法所產生之 LCH(圖 11-13)及 LDOC(圖 14-15)及根據本發明方法所產生之 LDOC(圖 16-20)之掃描電子顯微鏡影像(放大率為 200,000)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100116778

※申請日：100.5.12

※IPC分類：

A61k33/24 (2006.01)

C01F17/00 (2006.01)

A61p 3/12 (2006.01)

A61p 13/12 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

鹼式碳酸鏷、碳酸氧鏷及其製備方法及用途

LANTHANUM CARBONATE HYDROXIDE, LANTHANUM
OXYCARBONATE AND METHODS OF THEIR MANUFACTURE AND
USE

二、中文發明摘要：

本發明係一種產生具有改良性質之鹼式碳酸鏷或碳酸氧鏷之方法。該方法涉及使用水溶性鏷碳酸鹽或碳酸氫鹽及水溶性非鹼金屬碳酸鹽或碳酸氫鹽。所得材料可個別用作磷酸鹽結合劑或用於治療患有高磷酸鹽血症之患者。

三、英文發明摘要：

The present invention is a method of producing a lanthanum carbonate hydroxide or lanthanum oxycarbonate which has improved properties. The method involves the use of a water soluble lanthanum and a water soluble non-alkali metal carbonate or bicarbonate. The resulting material can be used as a phosphate binder individually or for treating patients with hyperphosphatemia.

八、圖式：

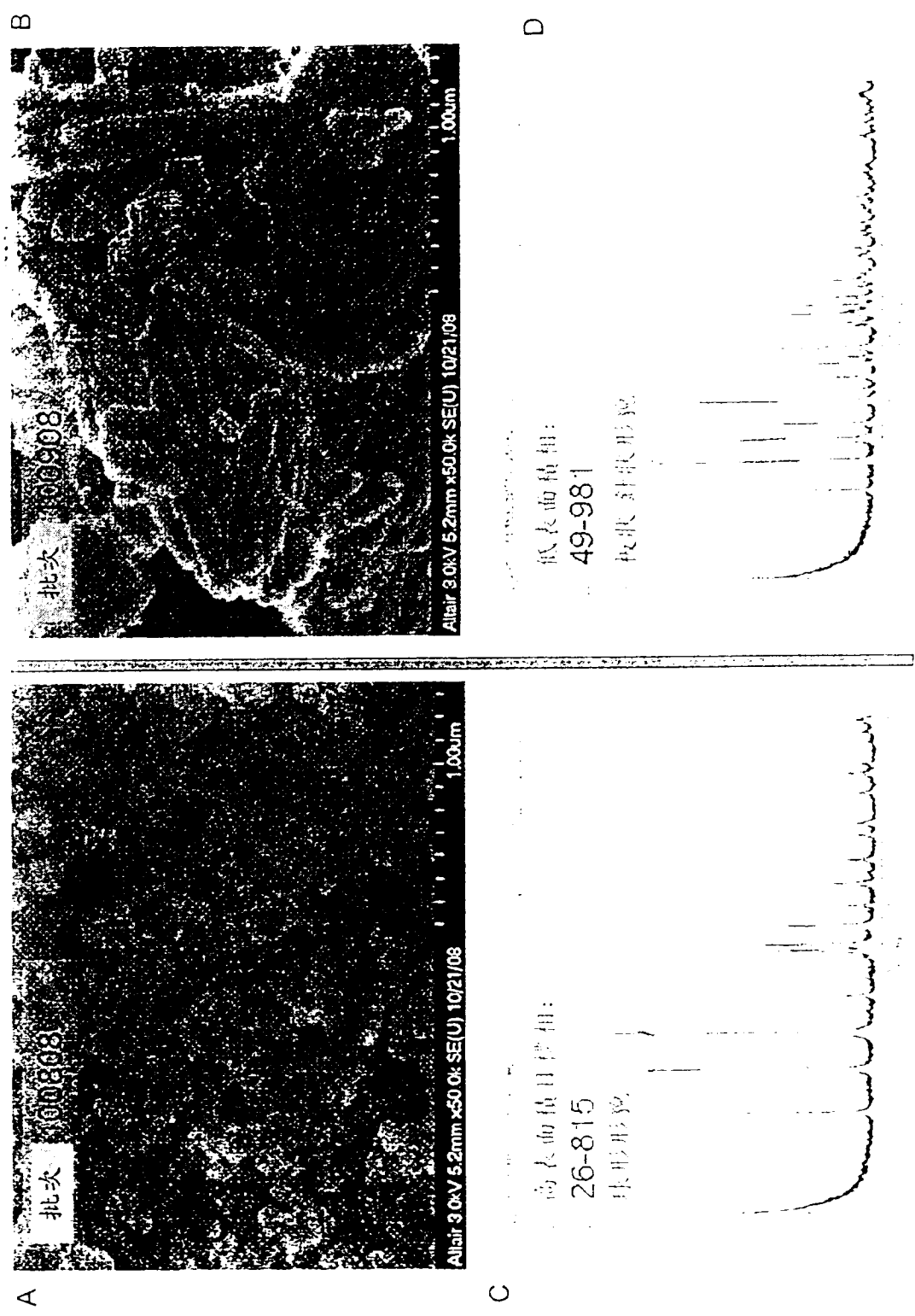


圖 1

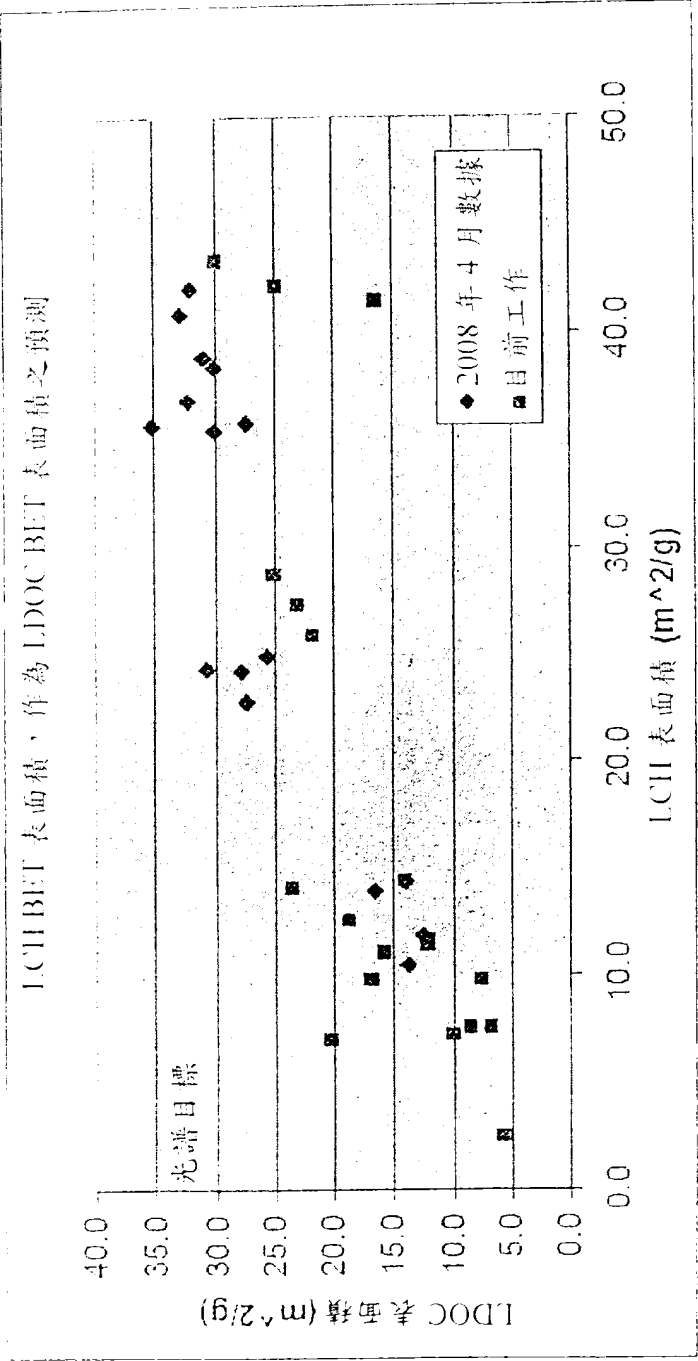


圖 2

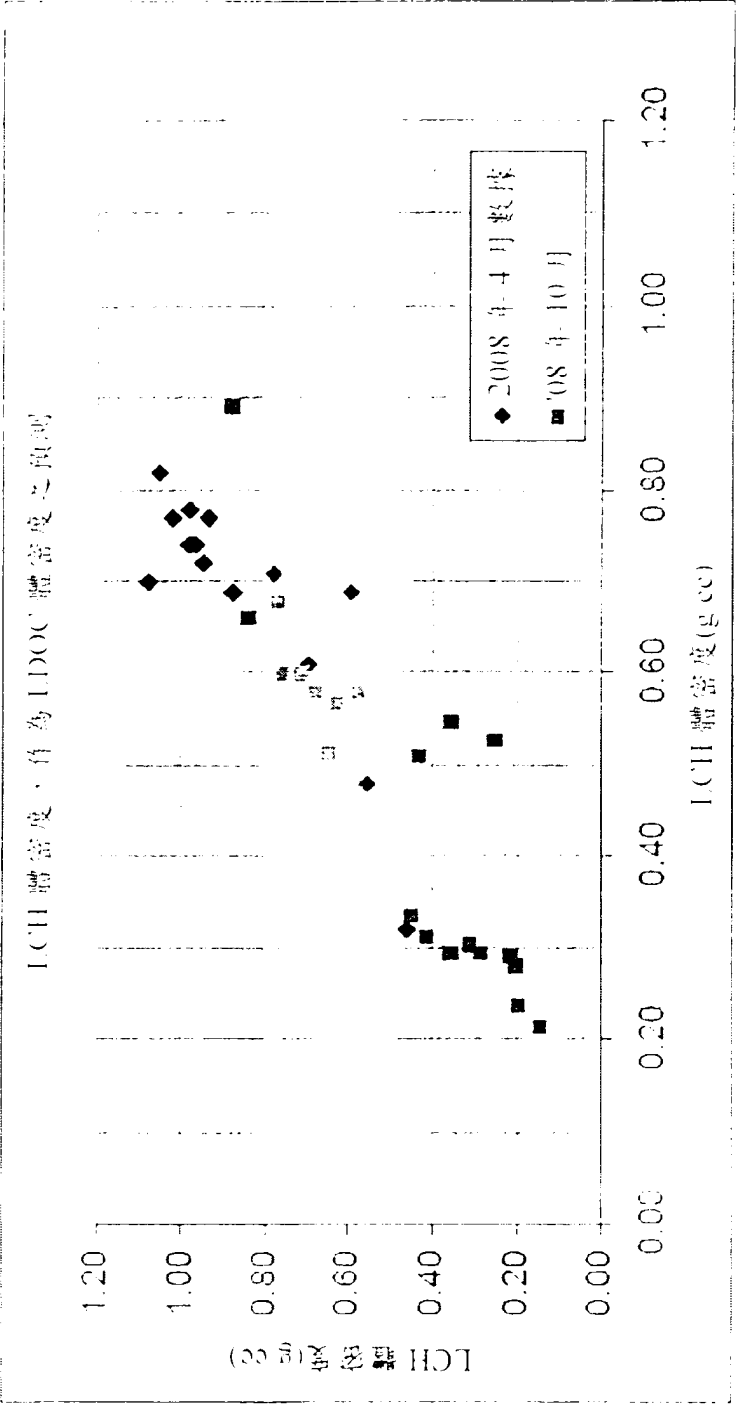


圖 3

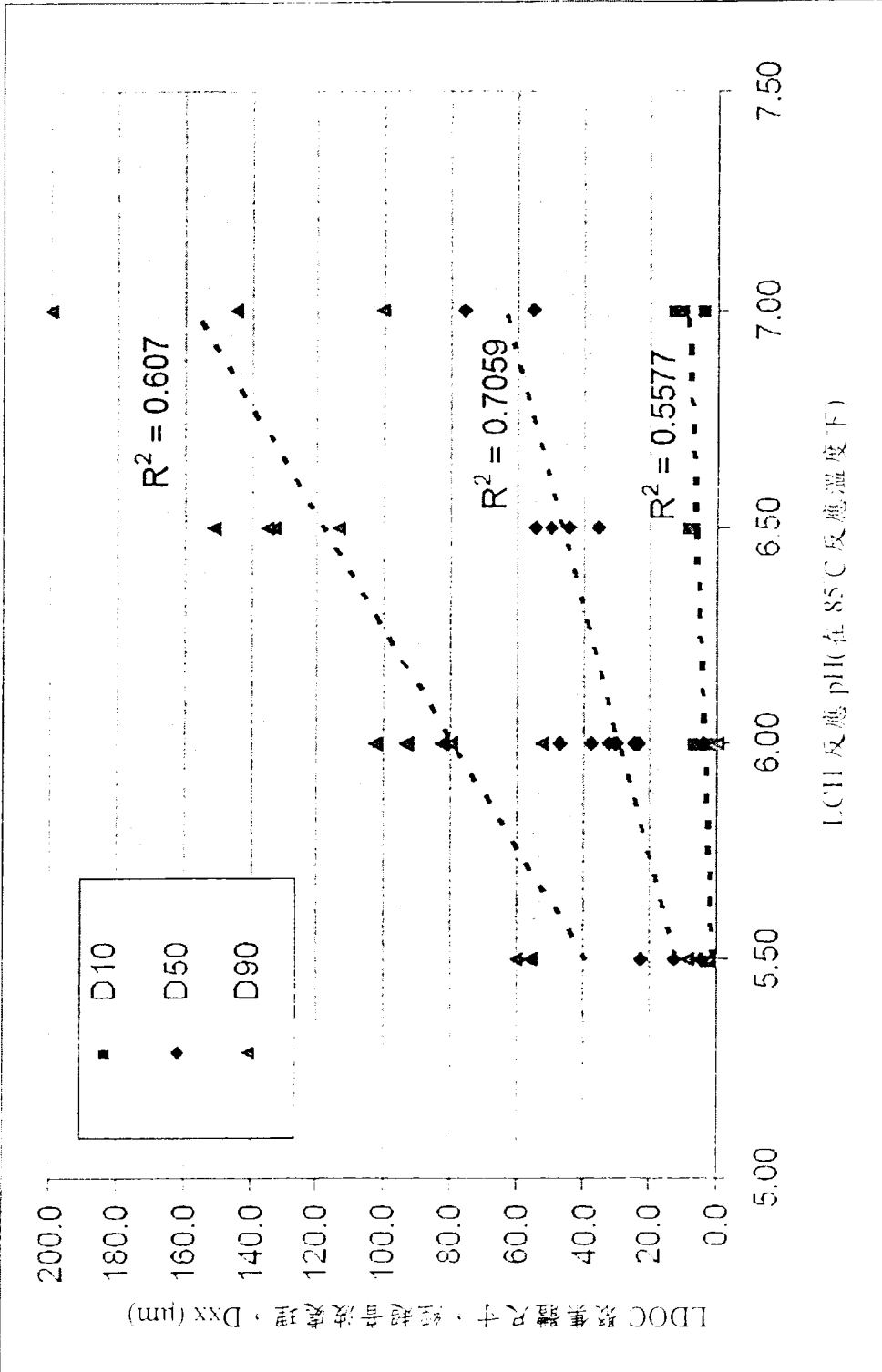
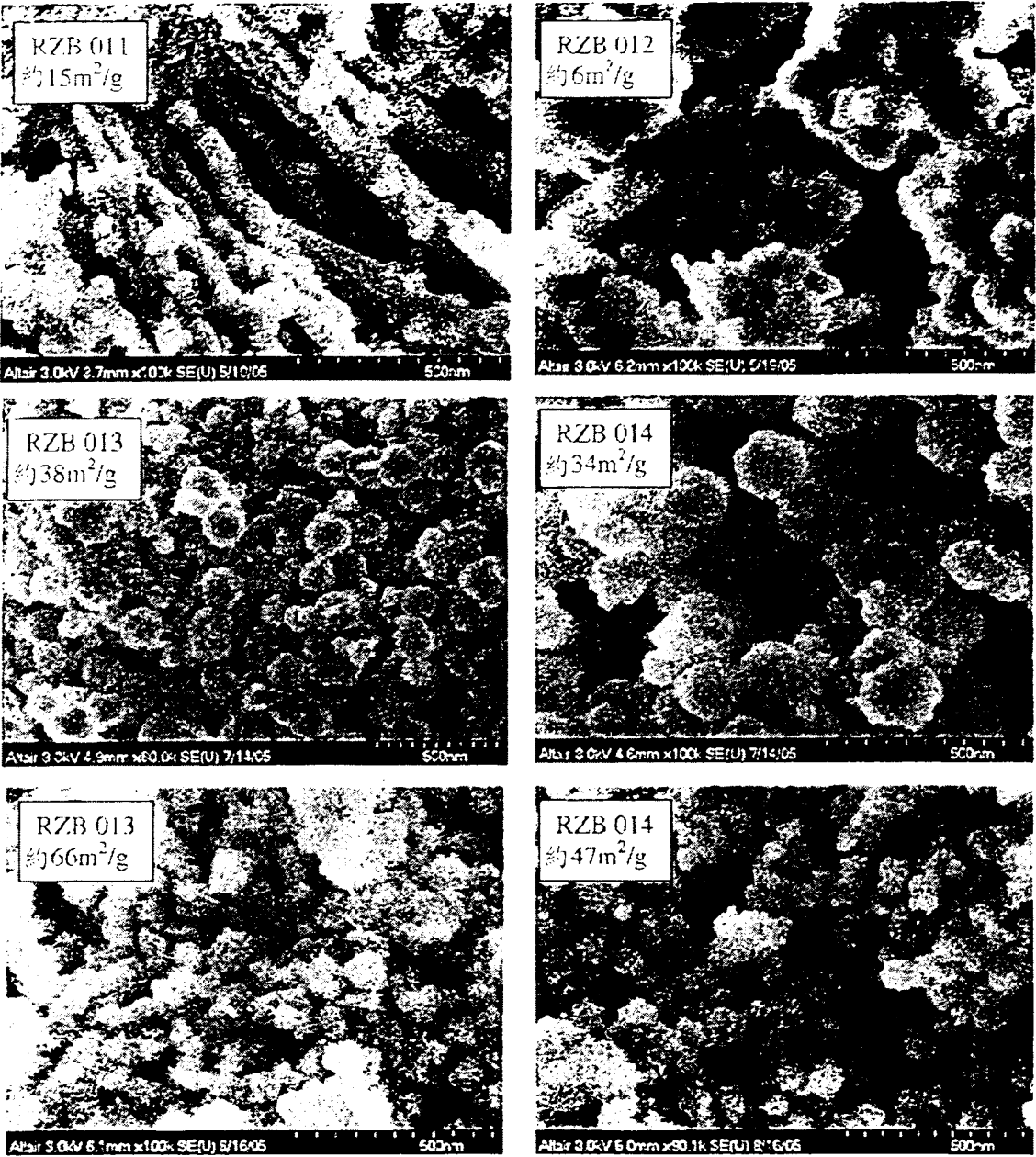


圖 4



5

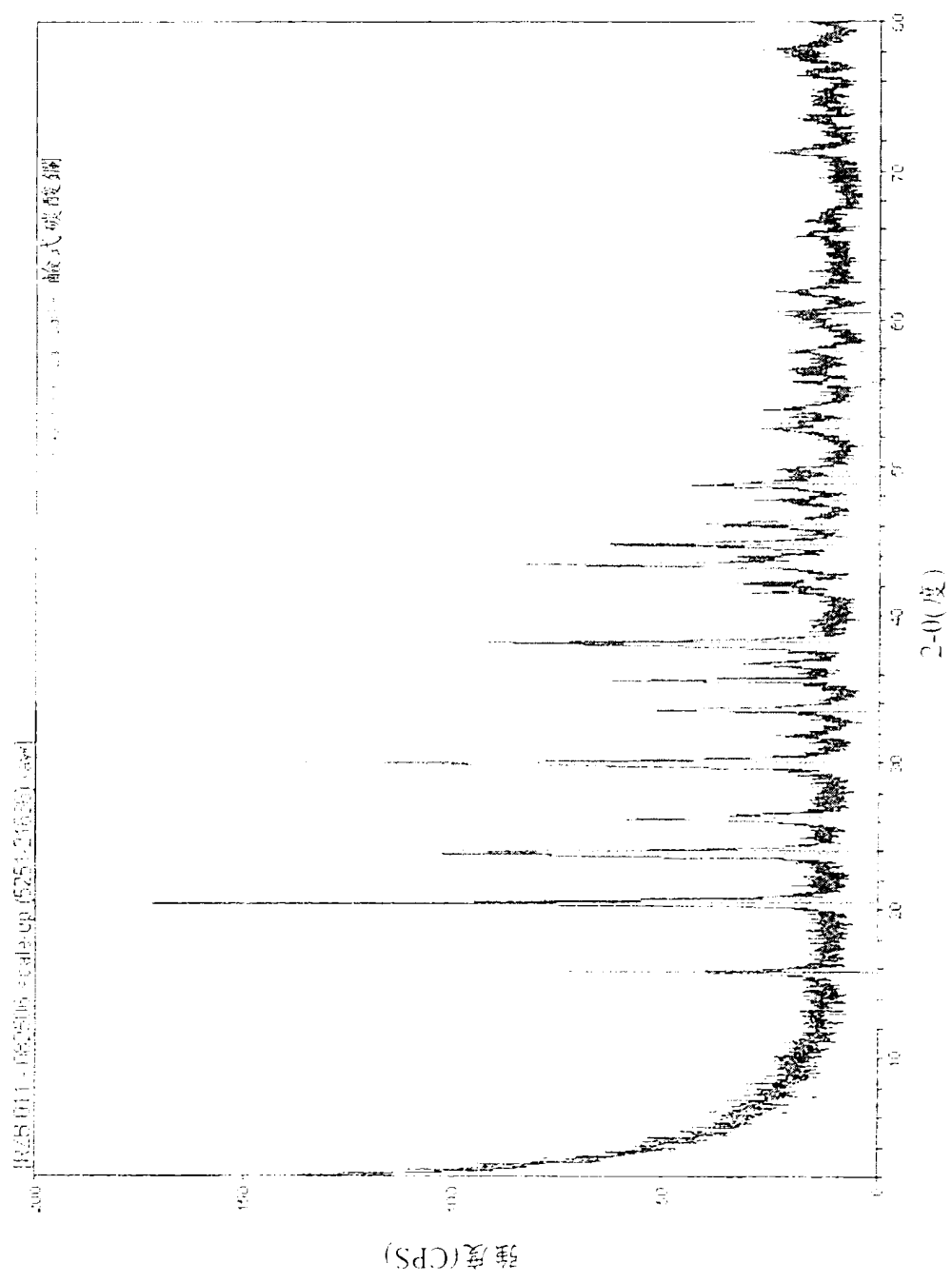


圖 6

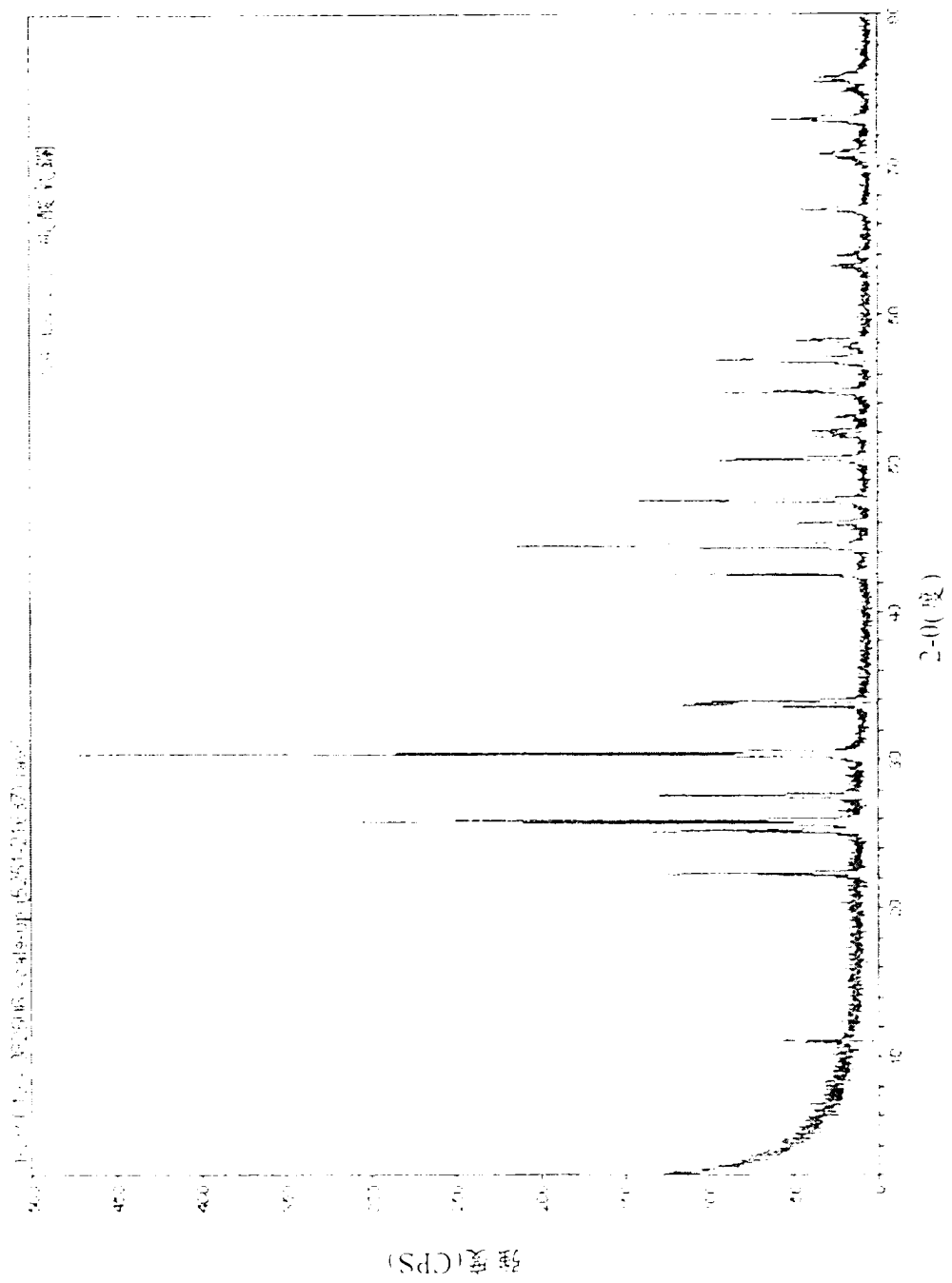


圖 7



8

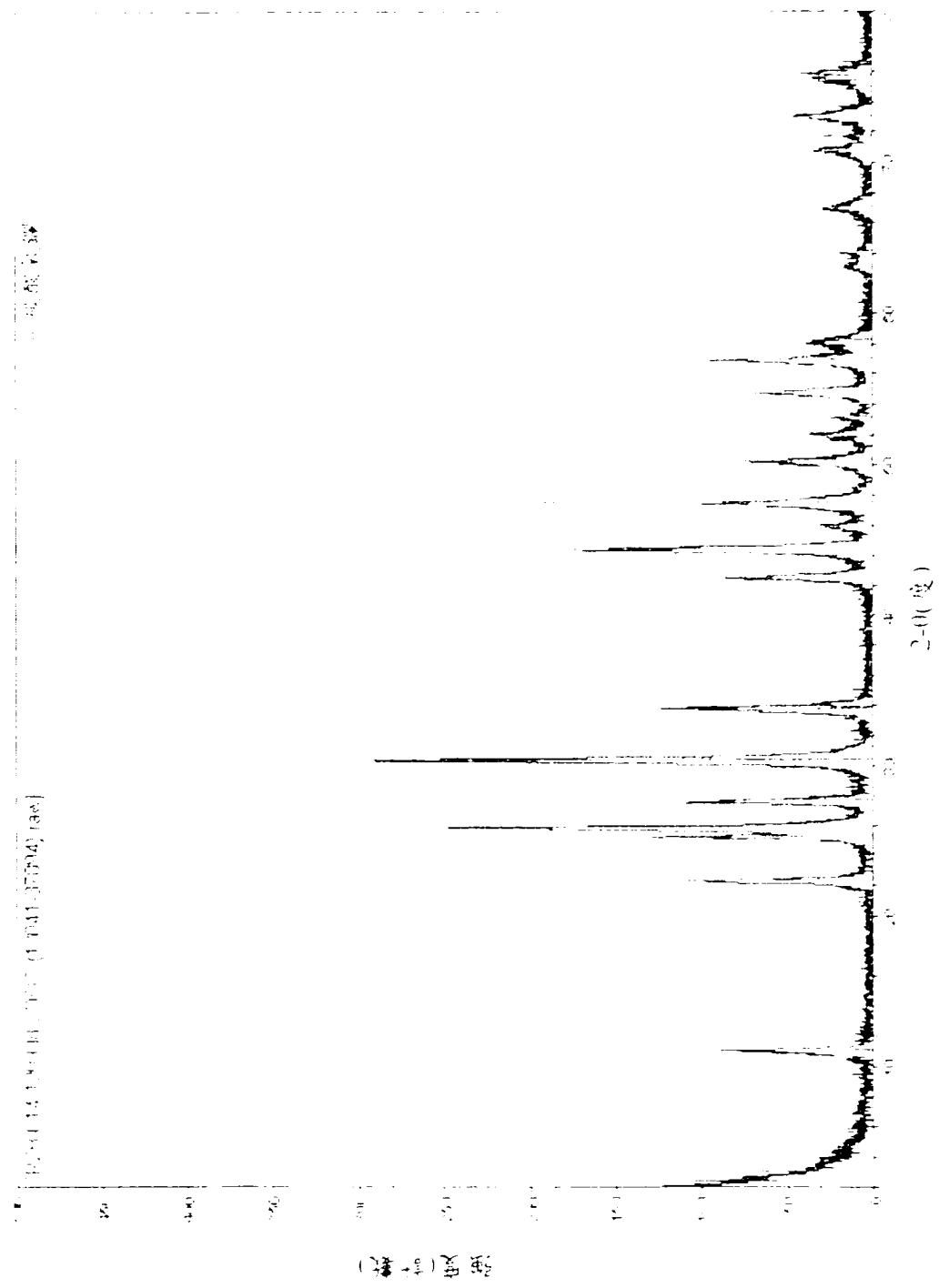


図 9

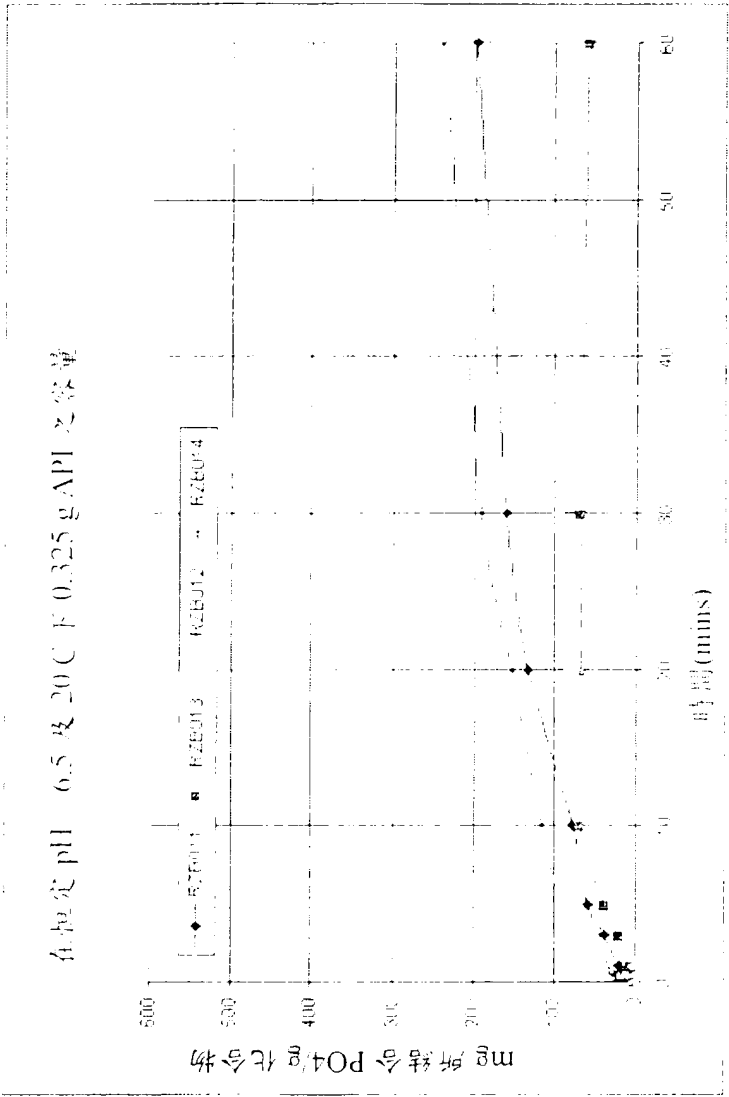
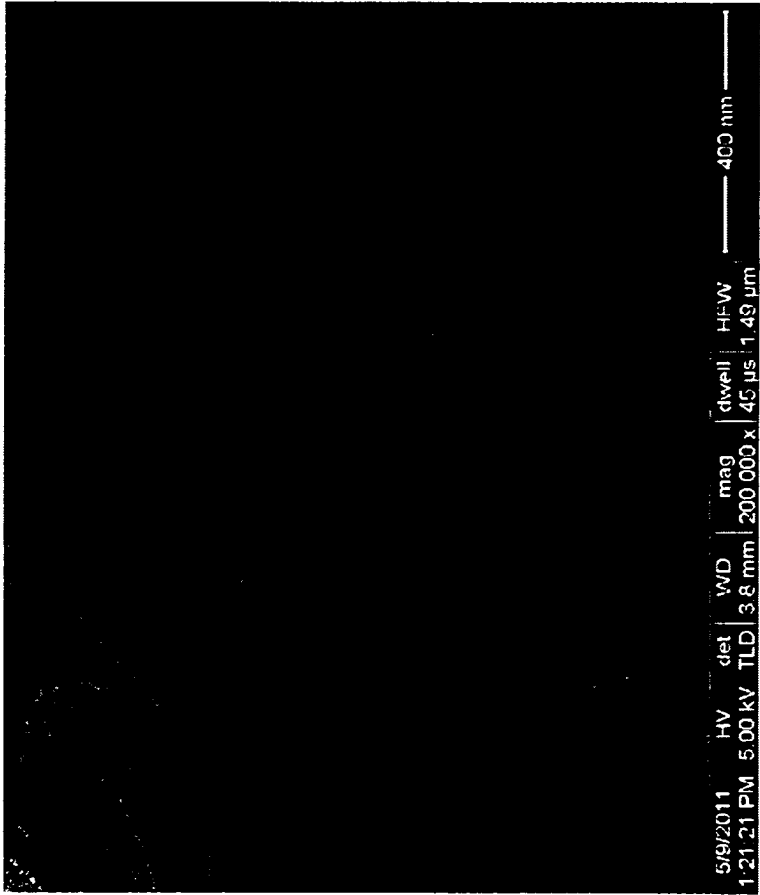


圖 10



11

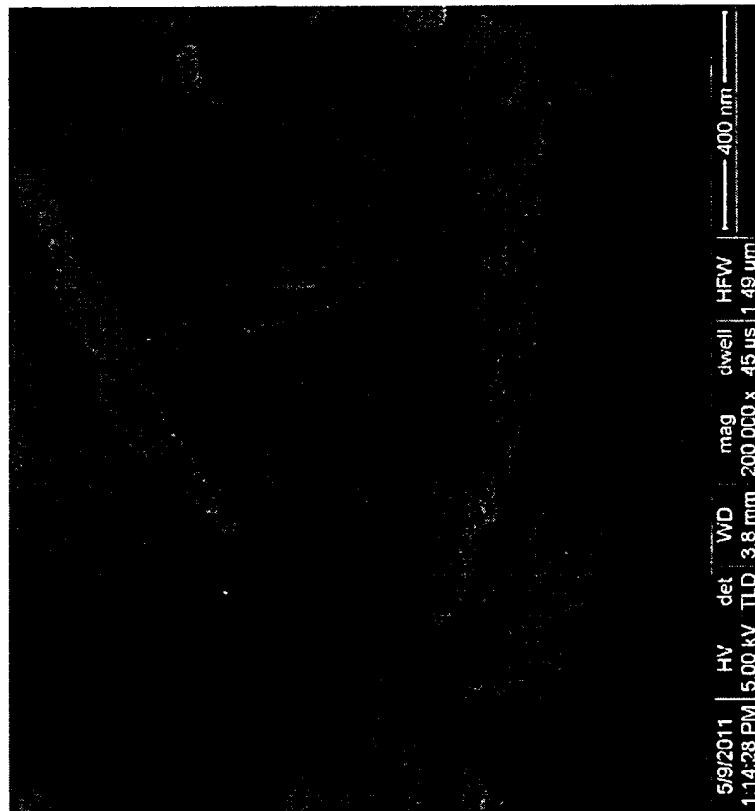


圖 12

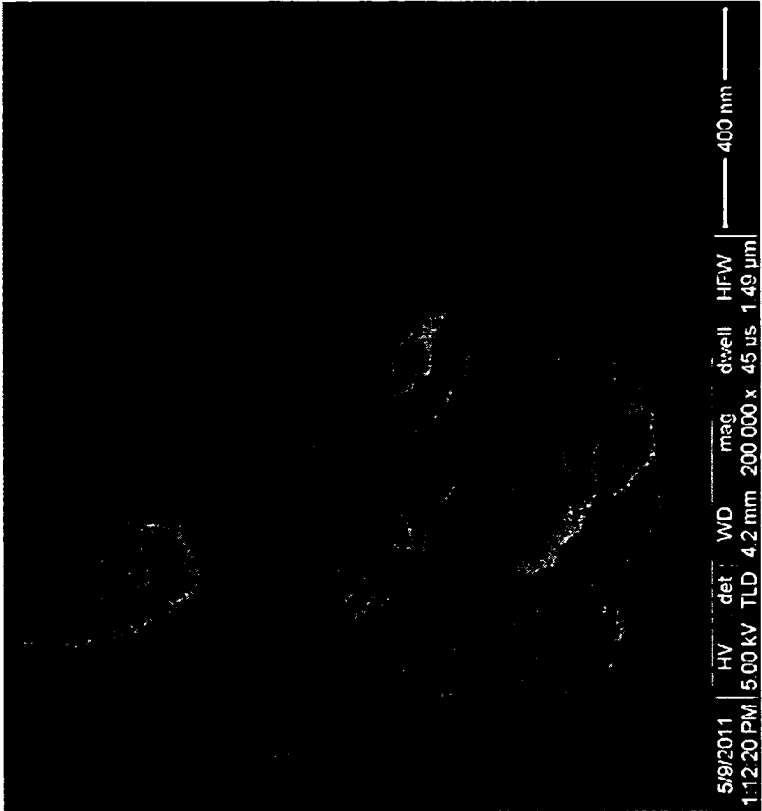


圖 13

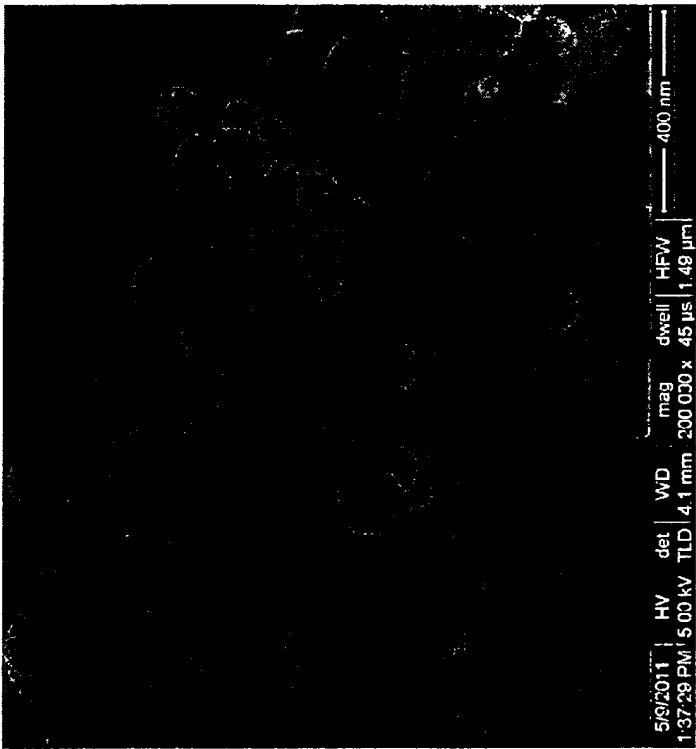


圖 14

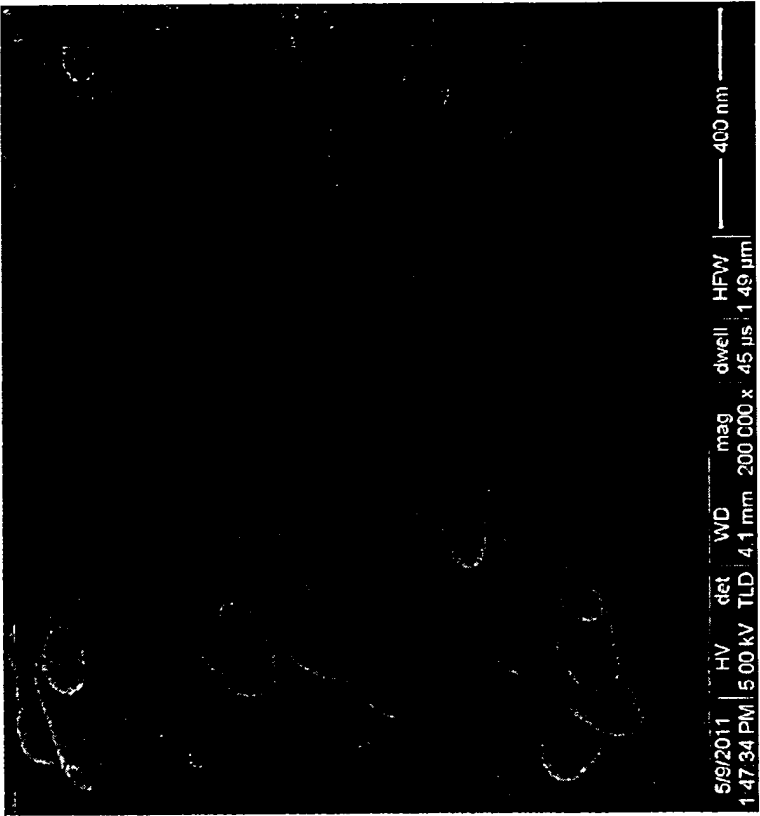


圖 15

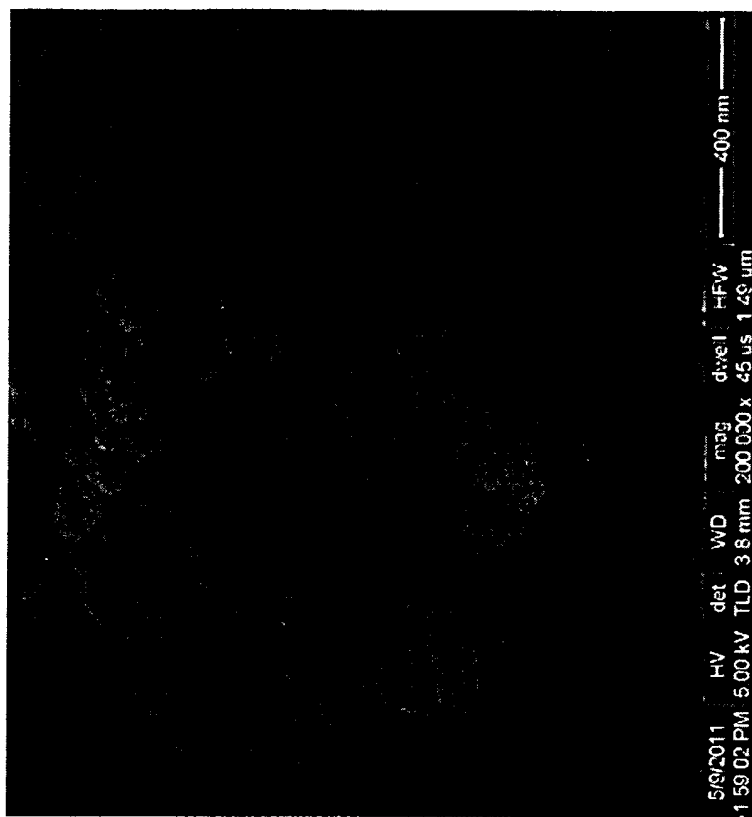
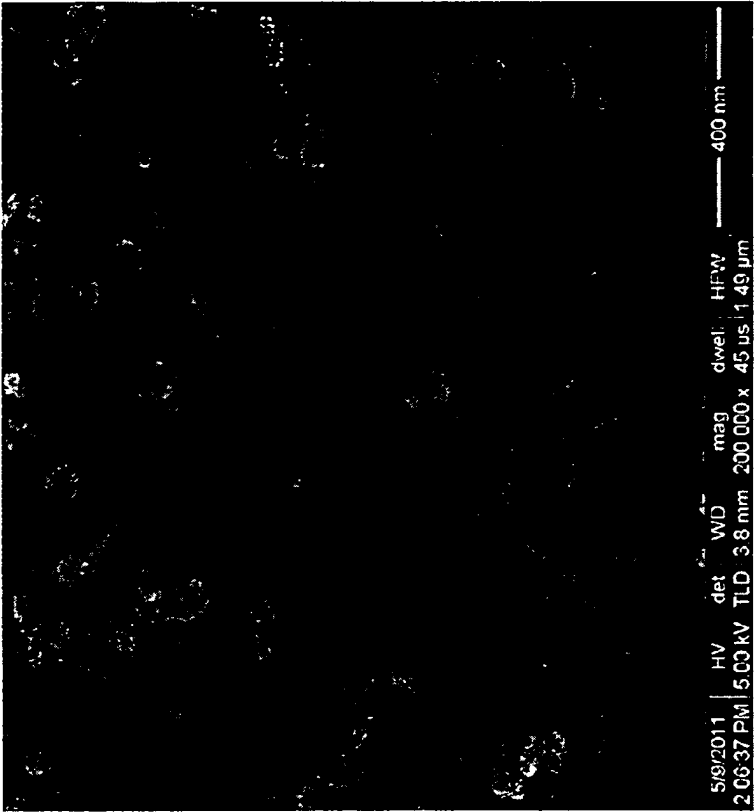


圖 16



17

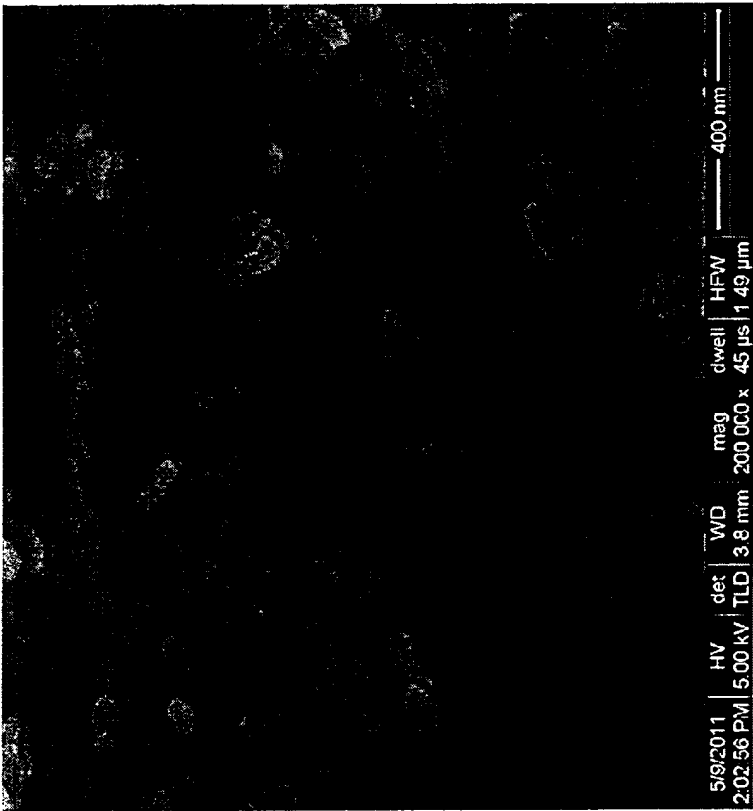
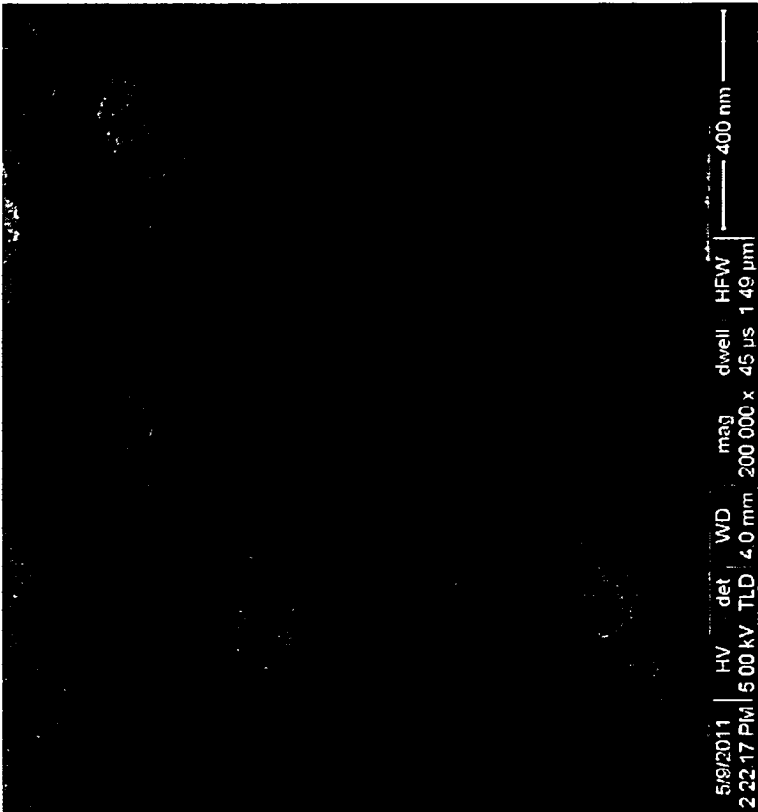
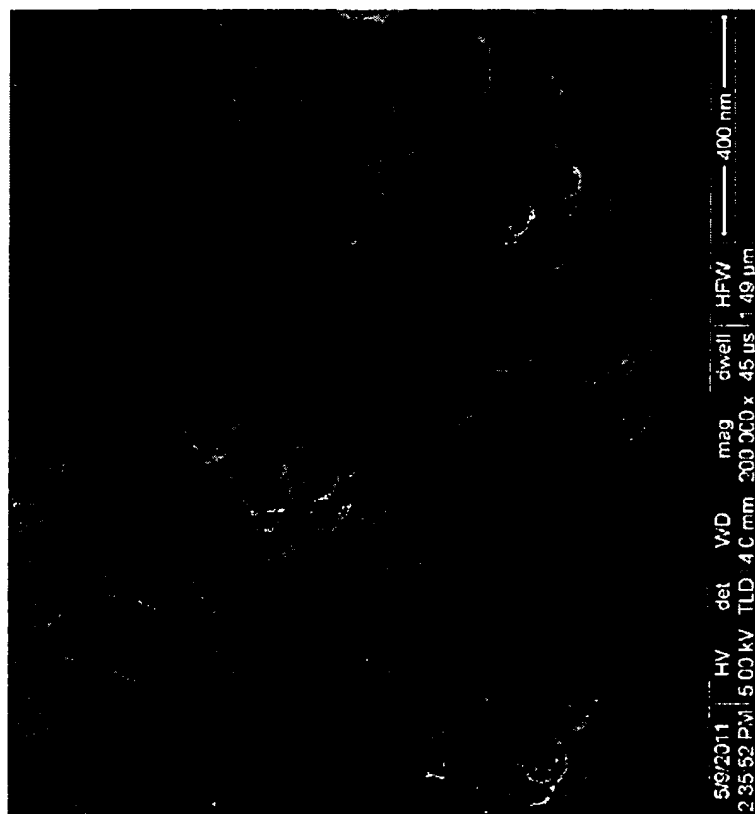


圖 18



19



20

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 (10) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)

七、申請專利範圍：

1. 一種產生碳酸鏷化合物之方法，其包含在介於約75℃至約90℃之間之反應溫度及約6.0至7.5之pH下使氯化鏷之可溶性鹽與碳酸銨在溶劑中反應；及使反應產物沉澱，其中該反應產物係包括約0.5重量%或更少鈉之鹼式碳酸鏷。
2. 如請求項1之方法，其中在該反應中氯化鏷之量相對於碳酸銨之量之範圍介於約1:0.8與約1:4之間。
3. 如請求項1之方法，其中該所產生之鹼式碳酸鏷具有匹配ICDD檔案26-815之圖案。
4. 如請求項1之方法，其進一步包含在介於約400℃與約700℃之間之溫度下煅燒該反應產物至少2小時以產生碳酸二氧鏷，該碳酸二氧鏷包含一或多種式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 及 La_2CO_5 之多晶型且其包括約0.75重量%或更少之鈉。
5. 如請求項4之方法，其中該煅燒溫度為約550℃。
6. 如請求項4之方法，其中該所得碳酸二氧鏷包含不超過約5重量%之式 La_2CO_5 之多晶型。
7. 如請求項4之方法，其中該所得碳酸二氧鏷包含不超過約1重量%之式 La_2CO_5 之多晶型。
8. 一種碳酸二氧鏷化合物，其包含一或多種式 $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ 及 La_2CO_5 之多晶型，且其中該碳酸二氧鏷化合物包括約0.75重量%或更少鈉且具有具球形形貌之顆粒。
9. 如請求項8之碳酸二氧鏷，其中該碳酸二氧鏷包含不超過約5重量%之式 La_2CO_5 之多晶型。

10. 如請求項8之碳酸二氧矽，其中該碳酸二氧矽包含不超過約1重量%之式 La_2CO_3 之多晶型。
11. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項8之碳酸二氧矽化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，且其中該醫藥組合物之劑型係選自由下列組成之群：吞服錠劑、吞服膜衣錠、壓縮劑型、吞服硬明膠膠囊、吞服軟凝膠膠囊、經口可溶解錠劑、經口可溶解膜衣錠、經口可溶解硬明膠膠囊、經口可溶解軟明膠膠囊、可咀嚼錠劑、可咀嚼膜衣錠、可咀嚼膠囊、粉劑、撒劑、經口可崩解膜劑、食物、甜點、樹膠(gums)、糖漿、懸浮液、乳液或分散液。
12. 如請求項11之醫藥組合物，其中該碳酸二氧矽化合物在該劑型中之該有效量之範圍係介於約125 mg至約20,000 mg之間。
13. 如請求項11之醫藥組合物，其中該碳酸二氧矽化合物之該有效量係選自由約100 mg、125 mg、150 mg、250 mg、500 mg、750 mg或1000 mg組成之群。
14. 如請求項11之醫藥組合物，其中該碳酸二氧矽具有於pH 6.5在60分鐘內至少150 mg PO_4 /克碳酸二氧矽之磷酸鹽結合動力學。
15. 如請求項11之醫藥組合物，其中該碳酸二氧矽具有於pH 6.5在60分鐘內至少約180 mg PO_4 /克碳酸二氧矽之磷酸鹽結合動力學。
16. 如請求項11之醫藥組合物，其中該碳酸二氧矽具有於pH

6.5在60分鐘內至少約200 mg PO₄/克碳酸二氧矽之磷酸鹽結合動力學。

17. 一種如請求項11之醫藥組合物之用途，其係用於製造用於治療特徵在於血液中磷酸鹽含量異常升高之病況之藥劑。
18. 如請求項17之用途，其中該病況係選自由下列組成之群：高磷酸鹽血症、慢性腎病、普通腎功能衰竭、晚期腎病及慢性腎功能不全。
19. 如請求項17之用途，其中該醫藥組合物係以約200 mg/天至約12,000 mg/天投與個體。
20. 如請求項19之用途，其中該醫藥組合物係以約500 mg/天至約8000 mg/天投與個體。
21. 一種醫藥組合物，其包含有效量之一或多種碳酸二氧矽化合物及至少一種醫藥上可接受之賦形劑，其中該碳酸二氧矽化合物具有具球形形貌之顆粒且具有至少0.015 cm³/g之孔體積或包括約0.75重量%或更少之鈉，且其中該醫藥組合物之劑型係選自由下列組成之群：吞服錠劑、吞服膜衣錠、壓縮劑型、吞服硬明膠膠囊、吞服軟凝膠膠囊、經口可溶解錠劑、經口可溶解膜衣錠、經口可溶解硬明膠膠囊、經口可溶解軟明膠膠囊、可咀嚼錠劑、可咀嚼膜衣錠、可咀嚼膠囊、粉劑、撒劑、經口可崩解膜劑、食物、甜點、樹膠(gums)、糖漿、懸浮液、乳液或分散液。