



(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 I592159 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：103118250

(22)申請日：中華民國 97 (2008) 年 11 月 06 日

(51)Int. Cl. : A61K33/26 (2006.01)

A61K31/718 (2006.01)

A61P3/12 (2006.01)

A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2007/11/16 歐洲專利局

07120837.5

(71)申請人：威佛（國際）股份有限公司 (瑞士) VIFOR (INTERNATIONAL) AG (CH)
瑞士(72)發明人：韋伯 法爾 路得韋格 WEIBEL-FURER, LUDWIG (CH)；菲力普 艾立克
PHILIPP, ERIK (CH)

(74)代理人：惲軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

TW 200603746A

US 4970079A

US 6248363B1

審查人員：簡正芳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 32 頁

(54)名稱

藥學組成物

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

(57)摘要

本發明關於一種口服投藥之藥學組成物，特別以一直接吞嚥或能夠在口腔中崩散的口服輸送系統投藥，其包含高裝載量之氧基-氫氧化鐵。

Pharmaceutical compositions for oral administration, in particular administration as an oral delivery system to be swallowed directly or capable of disintegration in the oral cavity, comprising iron oxy-hydroxide in high loading.

公告本**發明摘要**

※ 申請案號：103118550 (由97142859581)

※ 申請日：97.11.6

※ IPC 分類：A61K 33/26 (2006.01)

A61K 31/218 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

A61P 3/12 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

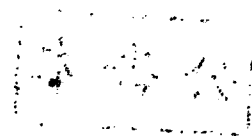
藥學組成物/PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【中文】

本發明關於一種口服投藥之藥學組成物，特別以一直接吞嚥或能夠在口腔中崩散的口服輸送系統投藥，其包含高裝載量之氧基-氫氧化鐵。

【英文】

Pharmaceutical compositions for oral administration, in particular administration as an oral delivery system to be swallowed directly or capable of disintegration in the oral cavity, comprising iron oxy-hydroxide in high loading.



【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。 （無）

99.3.105)

【本代表圖之符號簡單說明】：

99.3.105)

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藥學組成物/

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

【技術領域】

發明領域

[0001]本發明關於包含具有高裝載量之氧基-氫氧化鐵的藥學組成物，其具有一適合於口服投藥及特別適合於以一口服輸送系統投藥之形式，其成為完整吞嚥之劑型(例如，包膜衣)或成為能夠快速崩散之劑型，以及關於其生產方法。

【先前技術】

發明背景

[0002]在患有慢性腎功能不全之病患中，由於腎小球濾過率降低，故發生一病理學上增加之血清磷酸鹽值。以其設定之繼發性副甲狀腺機能亢進必定被認為是腎性骨病的發生原因之一。正常係嘗試藉由透析或藉由抑制食物磷酸鹽在胃腸道中吸回的口服磷酸鹽吸附劑之投藥，或藉由兩種方法之組合而維持處於平衡的磷酸鹽平衡，但是以目前的技藝狀況仍不夠有效，不符合經濟或加重副作用。

[0003]最近，曾敘述以氧基-氫氧化鐵，特別含有以一穩定劑，諸如一碳水化合物及/或腐植酸穩定之 β -氧基-氫氧化鐵為主之新且有效的磷酸鹽吸附劑(EP 0 868 125)。這

些吸附劑顯示卓越的自水溶液之磷酸鹽吸附能力，例如無機磷酸鹽及與食物結合之磷酸鹽的吸附(EP 0 868 125)，且在高磷酸鹽血症之治療中顯示為有效的口服磷酸鹽結合劑(Neophrol. Dial. Transplant 14, 863, 1999)。

[0004]為了達成最大效力，同時維持好的病患相容性，故希望此等吸附劑可以高劑量投藥。然而，具有高的鐵裝載量之磷酸鹽吸附劑仍不適用。通常諸如投藥容易性、不可接受之味道以及貯存和穩定性問題之因素限制目前有效的磷酸鹽結合劑之應用性。

[0005]本發明申請者的WO 2006/000547揭示一種製備一以硫酸鐵為主之磷酸鹽吸附劑的方法，其可用於預防及治療高磷酸鹽血症。所敘述的是氧基氫氧化鐵組成物，其可從含有一選自腐植酸及碳水化合物之穩定劑的硫酸鐵及/或硝酸鐵製備，且其具有至多20.3至22.3重量%之鐵含量。這些組成物係藉由旋轉蒸發而獲得。未揭示任何特定的口服調配物，諸如藥錠。其闡述鐵組成物可與慣常的賦形劑及佐劑一起調配成藥錠或其他的口服調配物。這意謂著從氧基氫氧化鐵組成物所獲得的藥錠可具有對應於32%(w/w)之氧基-氫氧化鐵的至多20%(w/w)之鐵含量。

[0006]本發明申請者的EP 1 757 299敘述鐵(III)複合碳水化合物及其經口服或非經腸治療患有慢性發炎性腸炎之病患中的缺鐵症之用途。在文件中述及含有100毫克鐵(III)之Maltofer®膜錠。藥錠之鐵含量為對應於25.6%w/w之氧基-氫氧化鐵的16重量%。此製劑意欲治療缺鐵症，亦即產生

鐵(III)，與本發明中所定義之磷酸鹽吸附劑相反。未敘述任何乾燥程序。

[0007]WO 92/01458揭示氧基-鐵化合物，特別為氧化鐵、氫氧化鐵及氧基氫氧化鐵，將其調配成用作一磷酸鹽吸附劑的治療劑型。未揭示任何特定的口服調配物且未提及任何特定的鐵裝載量。再者，未特別揭示任何賦形劑及製造方法，但是述及“可接受之方法及賦形劑”。據稱各口服劑量可含有50毫克至約500毫克或更多的氧基-鐵化合物。根據先前技藝，含有500毫克氧基-鐵化合物之藥錠，其為達成一所欲之磷酸鹽吸附程度所必要的，可能具有使其不可能由病患吞嚥的如此大的尺寸。該文件未揭示任何為了獲得一高的鐵裝載量之事。

[0008]US 5,514,281揭示束縛於一載劑，諸如皂化之二乙烯基乙烯尿素乙酸乙烯酯共聚物、Lewatit R®、矽石、玻璃及以聚葡萄糖改質之有機多孔載劑之多核氧基氫氧化鐵。一攜帶鐵(III)之載劑的最大鐵裝載量被記述為以乾重量計29.3%。產物係從一乾載劑形成，其會膨脹，且之後不可能乾燥，因為以另外方式從透析液移除磷酸鹽完全不會起作用。在US 5,514,281中沒有任何實例敘述一用於口服投藥的乾/藥錠調配物。供敘述吸附劑的實例全部意指體外使用，且沒有任何用於其生產的載劑可應用於醫學使用。一口服調配物的製備僅以“壓縮成粉末用於...”來敘述。發現這些產品會釋放出鐵。

[0009]就一廣泛的藥物範圍而言，口服劑型，諸如藥

錠，顯然為較佳的輸送型式。這是由於高度的病患接受度及順從性(因為此劑型提供一準確的劑量及容易投藥)，以及在製造期間和之後的有利特徵，諸如其典型地顯示出滿意的物理和化學穩定性，方便包裝、運輸及投藥，且提供製造速度及成本的好處。

[0010]然而，口服劑型需要經仔細設計之崩散特徵，以達成併入之藥物希望的生物利用率，亦即溶解必須先在吸附之前，在立即釋放的情況中，藥物應在吞服之後快速崩散，以加速藥物溶解。此外，由於可能的胃腸道刺激(由局部高濃度所造成)及/或病患的順從性(其限制尺寸及形狀，以達成容易吞嚥)，故習知的藥錠調配物的藥物裝載量常受到限制。

[0011]這些限制阻礙以氧基-氫氧化鐵作為具有高裝載量之磷酸鹽結合劑之一有效口服輸送系統之發展。

[0012]申請者現發現氧基-氫氧化鐵(以下亦稱為活性劑)，且特別為含有 β -氧基-氫氧化鐵及特別為進一步含有如在EP 0 868 125 B1中所述可用作為一穩定劑的碳水化合物及/或腐植酸之氧基-氫氧化鐵可成功地調配成一高裝載量之口服輸送系統形式(以下亦稱藥學組成物或本發明組成物)，較佳地調配成供完整吞嚥之劑型(例如，包膜衣)或能夠快速崩散之劑型(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)。因此，本發明的藥學組成物能夠達成高裝載量及適合的崩散特徵二者，同時維持一最小尺寸及因此能夠克服目前已知的調配物缺點。

[0013]本發明組成物具有一小於2.5%(w/w)之低的鐵釋放速度，其基本上為磷酸鹽吸附劑。與其相反之治療缺鐵症所用之組成物具有一高的鐵釋放速度，而因此完全不同於本發明組成物。

[0014]此外，頃發現本發明的藥學組成物較佳地可經由習知的成型或製錠法，更佳地經由直接壓縮製錠法在一或多個滿足例如結合劑及/或填充劑及/或崩散劑功能的賦形劑存於其中而獲得。

[0015]如果以能夠在口腔中崩散之劑型投藥時，則進一步發現與活性劑結合的任何不合意之味道可使用適合的味道遮蔽劑、甜味劑及/或味道增強劑消除。

[0016]如果藥錠調配物係由一大量已藉由噴霧乾燥一水性成分懸浮液而製備之可流動粉末所組成時，則進一步發現可獲得具有一特別高的氧基-氫氧化鐵裝載量的有利之藥錠調配物。

【發明內容】

發明概要

[0017]本發明的目的係提供包含具有高裝載量之氧基-氫氧化鐵的藥學組成物，其具有一適合於口服投藥之形式，特別成為一口服輸送系統，較佳地成為供完整吞嚥之劑型(例如，包膜衣)或成為能夠快速崩散之劑型(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)。

[0018]在一較佳實施例中，含氧基-氫氧化鐵之藥學組成物包含一或多種碳水化合物及/或腐植劑，較佳地為一碳

水化合物，諸如單-、二-或多糖，較佳地為蔗糖(saccharose)(蔗糖(sucrose))、澱粉、羊菜糖、聚葡萄糖、糊精、纖維素及各此等之衍生物。那些碳水化合物及/或腐植酸可用作為一穩定劑，如在EP 0 868 125 B1中所述。除此之外，碳水化合物(類)及/或腐植酸可用作為一結合劑及/或填充劑及/或崩散劑。

[0019]在還有的另一實施例中，本發明組成物包含一或多種味道遮蔽及/或著色添加劑，諸如調味劑、甜味劑、味道增強劑、著色劑及類似物。

[0020]依據藥錠的意欲用途而定，亦即無論是否供完整吞嚥或快速崩散(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)，諸如一可咀嚼錠，若必要時，可加入慣常的賦形劑，諸如超崩散劑、助滑劑、潤滑劑、抗氧化劑、壓縮助劑及類似物。若必要時，藥錠可以慣常的膜成形劑包膜。

[0021]在另一實施例中，本發明的藥學組成物具有任何適合於口服投藥之劑型，且特別包括藥錠及藥丸，其具有一供完整吞嚥之形式(例如，包膜衣)或一能夠快速崩散之形式(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)，包括一可咀嚼形式、乾粉末、顆粒、含有這些顆粒之膠囊或藥囊、粉片、薄膜、錠劑及類似物。

[0022]本發明進一步的目的係提供以習知的成型或製錠法方式，較佳地以直接壓縮製錠法的方式調配一根據本發明的口服輸送系統之方法，特別為一成為供完整吞嚥之劑型(例如，包膜衣)或成為能夠快速崩散之劑型(在口腔中

或在吞服之前在一少量的液體中)的口服輸送系統，此系統包含高裝載量之氧基-氫氧化鐵。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

本發明的詳細敘述

[0023]因此，在第一個觀點中，本發明指向藥學組成物，其包含具有高裝載量之氧基-氫氧化鐵作為一活性劑及具有一適合於顯示所欲之崩散特徵的口服投藥形式。

[0024]特別地，本發明指向此等具有高的活性劑裝載量的可口服投藥之藥學組成物，其成為供完整吞嚥之劑型(例如，包膜衣)或成為能夠快速崩散之劑型(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)。

[0025]如上文所指示，如本文所使用之術語“活性劑”包括氧基-氫氧化鐵(III)。氧基-氫氧化鐵(III)或氫氧化氧鐵(III)經常被稱為 $\text{FeO}(\text{OH})$ 或 $\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ 。依照本發明所使用之此等氧基-氫氧化鐵經常係在水性鐵(III)-鹽溶液中水解及沉澱時形成(參見例如 Römpp Lexikon Chemie, 10, Auflage, 1997; U. Schwertmann, R. M. Cornell “Iron Oxides in the Laboratory”, VCH Verlagsgesellschaft mbH, 1991, Seiten 95-100)。如本文所使用之術語“氧基-氫氧化鐵”因此特別包括 α 、 β 、 γ 及 δ FeOOH 與其混合物。較佳地，氧基-氫氧化鐵包含任擇地與其他的氧基-氫氧化鐵(類)摻合之 β FeOOH 。

[0026] 依照本發明所使用之氧基-氫氧化鐵較佳地藉由將一鹼加入一鐵(III)-鹽水溶液中，如在EP 0868125 B1中所述，及接著乾燥而製備。

[0027] 較佳地，使用以一穩定劑穩定之氧基-氫氧化鐵。

[0028] 用語“氧基-氫氧化鐵，其以一穩定劑穩定”較佳地包括與一穩定劑一起的一氧基-氫氧化鐵，其特別包括碳水化合物及腐植酸。如在EP 0868125 B1中所述，此穩定劑經常未被束縛至氧基-氫氧化鐵而成爲一複合化合物，其意謂著例如一水溶性穩定劑可藉由以水清洗穩定之氧基-氫氧化鐵而移除。如在EP 0868125 B1中進一步所述，穩定劑能穩定氧基-氫氧化鐵對抗老化，藉此保留其磷酸鹽吸附能力。這意謂著與一未穩定之氧基-氫氧化鐵相比，一穩定之氧基-氫氧化鐵通常具有一較高的磷酸鹽吸附能力(如在EP 0868125 B1中所測量)。依照本發明，一較佳的“氧基-氫氧化鐵，其以一穩定劑穩定”包含如在EP 0868125 B1中所述以至少一種碳水化合物及/或腐植酸穩定之 β 氧基-氫氧化鐵。

[0029] 通常，由於氧基-氫氧化鐵的化學本性，依照本發明所使用及投藥之此氧基-氫氧化鐵基本上不被人體吸收，亦即其基本上不可生物吸收。

[0030] 因此，如本文所使用之術語“穩定劑”較佳地包括至少一種碳水化合物及/或腐植酸，特別如在EP 0868125 B1中所述。在一個實施例中，至少一種碳水化合物具有可溶性且包括至少一種單-、二-或多糖，諸如羊菜糖、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖衍生物、纖維素和纖維素衍生物、蔗糖

(saccharose)(蔗糖(sucrose))、麥芽糖或乳糖，較佳地為蔗糖(saccharose)(蔗糖(sucrose))、糊精或澱粉。

[0031]如本文所使用之術語“澱粉”包括任何習知使用的澱粉產品(諸如馬鈴薯澱粉、玉米澱粉、稻米澱粉、樹薯澱粉)，其具有天然、預膠凝、降解、改質及衍化形式，較佳地適合於直接壓縮，以及包括其混合物。

[0032]較佳的產品包括天然及預膠凝之澱粉，諸如在一具有10：1至0.5：1之範圍內，較佳地在3：1至0.5：1之範圍內，更佳地在2：1至1：1之範圍內之比(天然：預膠凝)的混合物中。天然與預膠凝之澱粉的一混合物的使用證明是特別有利於一具有高的鐵裝載量之藥錠的製造，因為其允許一穩定之預混合物的製備，可將其直接或與一非常少量的更多賦形劑壓縮成一適合的藥錠。

[0033]在一個特殊的實施例中，選擇之穩定劑可以1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量存在。

[0034]在整個說明書之中，若沒有其他的指示，則所有的重量%(w/w)係以關於藥學組成物總重量表示。

[0035]如本文所使用之術語“高裝載量”係指氧基-氫氧化鐵係以10至80%(w/w)，更佳地30至65%(w/w)之量存在。

[0036]氧基-氫氧化鐵之含量係以約1.6x鐵含量來計算。

[0037]因此，以上提及之值相當於6至50%w/w，更佳地19至41%(w/w)之鐵含量。

[0038]在本發明的較佳實施例中，使甚至更高的鐵裝載量成為事實，亦即超過50%(w/w)至90%(w/w)，較佳地

56%-65%(w/w)之氧基-氫氧化鐵，對應於31至56%(w/w)，較佳地35%至41%(w/w)之鐵。

[0039]或另外，氧基-氫氧化鐵較佳地以每一劑型計>300毫克，更佳地以每一劑型計300至2000毫克之量存在。應瞭解活性劑之量係依據意欲之投藥途徑而定，亦即供完整吞嚥包膜衣(例如，包膜衣)之藥錠中存在的量較佳地為350至850毫克，反而在能夠快速崩散之劑型(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)中存在的量較佳地為700至1700毫克。

[0040]除了活性劑之外，習知的藥學組成物典型地含有許多已知為賦形劑及/或添加劑之額外的非活形成分。特別地，當完成一所欲之治療、營養或化學效果所需之活性劑量非常小時，則惰性稀釋劑、填充劑、結合劑、賦形劑和崩散劑、潤滑劑、助滑劑及甜味劑、味道遮蔽劑、著色劑及類似物的存在係確保製造口服劑型的實用性與方便性的關鍵，以達成準確且有效的活性劑投藥。

[0041]對照之下，在口服投藥具有高的活性劑裝載量之藥學組成物的情況中，如在本發明中，使此等額外的非活性成分減至最少，因為一口服投藥之藥學組成物的尺寸為一達成好的病患順從性的關鍵特性。

[0042]如以上所闡述，一碳水化合物，諸如單-、二-或多糖，較佳地為蔗糖(saccharose)(蔗糖(sucrose))、澱粉、羊菜糖、聚葡萄糖、糊精、纖維素及各此等之衍生物，更佳地為蔗糖(saccharose)(蔗糖(sucrose))、糊精或澱粉，除了其

對氧基氫氧氫氧化鐵的穩定效果之外，還可用作為本發明的藥學組成物中的一結合劑及/或填充劑及/或崩散劑。

[0043]因此，一較佳的本發明組成物可包含具有上述指定之量的氧基-氫氧化鐵；1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之穩定劑；及1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之賦形劑，其不同於穩定劑，各量係以關於組成物總重量表示。

[0044]在另一實施例中，本發明組成物包含一或多種味道遮蔽及著色添加劑，諸如調味劑、甜味劑、味道增強劑、著色劑及類似物，此等典型地用於口服劑型。

[0045]味道遮蔽劑，諸如一味道增強劑、調味劑及/或天然或非天然甜味劑(包括高甜度甜味劑)被併入口服劑型中，諸如可咀嚼劑型，使其成為一更愉悅的味道或遮蔽一不愉悅的味道。

[0046]典型的甜味劑包括，但不限於一糖，其為右旋糖、蔗糖、果糖、乳糖、糖果、粉糖，或為一多元醇，其為山梨醇(例如，Neosorb)、木糖醇、氫化麥芽糖、麥芽糖及多醣類，或一其混合物。典型的高甜度甜味劑可包括，但不限於阿斯巴甜、蔗糖素、醋磺內酯鉀及/或糖精衍生物，或一其混合物。更適合的甜味劑或味道增強劑包括配糖體，諸如新橙皮苷二氫查爾酮(新橙皮苷DC或NHDC)、甘草素、麩胺酸酯及類似物。後者可以非常少量使用，而因此亦可於下文稱為味道增強劑。所有的上述者皆適合單獨使用或與成為其他的甜味劑及/或調味劑之混合物。這些

物質確保長的甜味留存及遮蓋任何非所欲之餘味。較佳的甜味劑及/或味道增強劑包括配糖體，諸如新橙皮苷二氫查爾酮。

[0047]在一個實施例中，選擇之甜味劑可以關於組成物總重量計0.01至2.5%(w/w)，較佳地0.1至1.5%(w/w)，最佳地0.2至1.0%(w/w)之量存在。

[0048]選擇之味道增強劑可以關於組成物總重量計0.1至50ppm，較佳地1至10ppm，最佳地1至50ppm之量存在。

[0049]典型的調味劑包括任何適合於藥學應用的天然及非天然調味劑，諸如自一香料、水果或果汁、蔬菜或蔬菜汁及類似物所衍生之調味劑，例如以可可粉、焦糖、香草、蘋果、杏仁、莓(例如，黑莓、紅醋栗、黑醋栗、草莓、覆盆子、木莓等)、薄荷、水果蛋糕、蜜蜂、堅果、麥芽、可樂、馬鞭草茶(馬鞭草)或其任何組合，諸如焦糖/香草、水果/奶油(草莓/奶油)及類似物為主之香料。

[0050]在一個實施例中，選擇之調味劑可以關於組成物總重量計0.01至10%(w/w)，較佳地0.1至5%(w/w)，最佳地0.1至1%(w/w)之量存在。

[0051]因此，另一本發明組成物可包含具有上述指定之量的氧基-氫氧化鐵；1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之穩定劑；1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之賦形劑，其不同於穩定劑；及可以0.1至50ppm，較佳地1至10ppm，最佳地1至5ppm之量存在的一選擇之味道增強劑；及/或可以0.01至10%(w/w)，較

佳地0.1至5%(w/w)，最佳地0.1至1%(w/w)之量存在的一選擇之調味劑，各量係相對於組成物總重量計。

[0052]在還有的另一實施例中，若必要時，依據藥錠之意欲用途，亦即其是否供完整吞嚥或快速崩散(在口腔中或在吞服之前在一少量液體中)而定，可將賦形劑，諸如超崩散劑、助滑劑、潤滑劑、抗氧化劑及類似物加入本發明組成物中。

[0053]因此，在一特殊的實施例中，本發明組成物可進一步包含一超崩散劑。

[0054]如本文所使用之術語“超崩散劑”係指一熟習本技藝者熟知的一崩散劑群組，其可以一小部分的正常崩散劑之量使用，以獲得在投藥之後加速劑型崩散或“分解”的相同效果。適合的實例包括，但不限於交聯之聚乙烯吡咯啉酮(市場上以Kollidon® CL及Polyplasdone® XL取得)，特別為crospovidone®、改質之澱粉，特別為澱粉甘醇酸鈉(市場上以商標Primojel®及Explotab®取得)、澱粉1500、改質之纖維素，特別為交聯羧甲基纖維素鈉(交聯之羧甲基纖維素鈉，市場上以商標Ac-Di-Sol取得)、LHPC(低取代之羥丙基纖維素)及Veegum®。供根據本發明的藥錠中使用的較佳實例包括交聯之聚乙烯基吡咯啉酮及改質之澱粉，特別為澱粉甘醇酸鈉。

[0055]根據本發明，超崩散劑係以關於組成物總重量計0.1至10%(w/w)，較佳地0.5至8%(w/w)，更佳地2.5至6%(w/w)之量存在於藥錠中。超崩散劑可為一單獨的超崩散劑或超

崩散劑之一組合，或可與一或多種常見的崩散劑組合使用，諸如澱粉、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈣、羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、微結晶纖維素、膠態二氧化矽、交聯羧甲基纖維素鈉、預膠凝之澱粉、黏土、纖維素、粉狀纖維素、預膠凝之澱粉、藻酸鈉、藻酸、古亞膠、矽酸鋁鎂、波拉克林(polacrilin)鉀及類似物。

[0056]因此，另一本發明組成物可包含具有上述指定之量的氧基-氫氧化鐵；1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之穩定劑；1.0至50%(w/w)，較佳地5.0至30%(w/w)之量的一選擇之賦形劑，其不同於穩定劑，此賦形劑包含0.1至10%(w/w)，較佳地0.5至8%(w/w)，更佳地2.5至6%(w/w)之量的一超崩散劑；及0.1至50ppm(w/w)，較佳地1至10ppm(w/w)，更佳地1至5ppm(w/w)之量的一選擇之味道增強劑；及/或0.01至10%(w/w)，較佳地0.1至5%(w/w)，更佳地0.1至1%(w/w)之量存在的一選擇之調味劑，所有的重量範圍係關於組成物總重量計。

[0057]在還有的另一實施例中，本發明組成物可進一步包含一助滑劑及/或潤滑劑。

[0058]如本文所使用之術語“助滑劑”及/或“潤滑劑”係指一用於藉由達成適合的流動性、壓縮性及類似性質而加速藥錠製造的添加劑群組。適合的助滑劑實例包括，但不限於氧化鎂、硬脂酸鎂、硬脂酸鈣、硬脂酸、山萣酸甘油酯、單硬脂酸甘油酯、棕櫚硬脂酸甘油酯、氫化蓖麻油、氫化蔬菜油類型I、苯甲酸鈉、月桂基硫酸鈉、硬脂基富馬

酸鈉、聚乙二醇、滑石粉、硬脂酸鋅、矽石衍生物，諸如膠態矽石(例如，Aerosil®)、熱產矽氧、水合矽鋁酸鈉、膠態二氧化矽，及礦物油和輕質礦物油。

[0059]較佳的助滑劑包括氧化鎂、硬脂酸鎂、滑石粉、膠態矽石。

[0060]在一個實施例中，選擇之助滑劑可以關於組成物總重量計0.01至10%(w/w)，較佳地0.1至5%(w/w)，最佳地1至2%(w/w)之量存在。

[0061]特別用於能夠在口腔中快速崩散之口服劑型的更多添加劑可包括容易吞嚥之分泌唾液劑(能夠刺激唾液產生之化合物)。這些通常為藥學上可接受之酸，例如檸檬酸、蘋果酸、酒石酸鹽或化合物Optamint®及Optaflow®。必須注意的是鐵釋放不隨此等酸性化合物(例如，檸檬酸)的使用而增加，而因此這些物質的量必須經適當地選擇。在一個實施例中，選擇之酸可以關於組成物總重量計0.01至10%(w/w)，較佳地0.1至5%(w/w)，最佳地2至5%(w/w)之量存在。

[0062]如上文所提及，藥學組成物具有一適合於口服投藥之形式，供選擇性移除無機磷酸鹽，且特別適合以一口服輸送系統投藥，其成為供完整吞嚥之包膜衣劑型或成為能夠崩散之劑型(在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)。

[0063]因此，本發明的藥學組成物包括任何適合於口服投藥之劑型，且特別可包括藥錠及藥丸，其具有一供完整

吞嚥之形式(例如，包膜衣)或一能夠快速崩散之形式(在吞服之後在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中)，包括一可咀嚼形式、乾粉末、顆粒、含有這些顆粒之膠囊或藥囊、粉片、錠劑及類似物。若必要時，供完整吞嚥之形式可以包膜衣。

[0064]較佳的劑型包括藥粒及藥丸，其具有一供完整吞嚥之形式(例如，包膜衣)或具有一可咀嚼形式、顆粒及含有這些顆粒之膠囊或藥囊，以及錠劑。

[0065]在可口服投藥之劑型的情況中，若以所欲之包膜衣劑型，則這些可完整吞嚥且在胃中發生崩散，隨之釋放活性劑，供吸附磷酸鹽，以減少其全身性攝取。

[0066]如本文所使用之術語”包膜衣”係關於藥學上可接受之賦形劑的一混合物，其典型地塗覆於一壓縮藥錠，壓縮成藥錠之活性成分珠、顆粒或粒子。可替換地，其亦可與活性劑組合，混合或以另外方式加入活性劑中，應瞭解所選擇之膜衣必須與活性劑可相容。應進一步瞭解一熟習本技藝者知道如何藉由選擇組成膜衣之賦形劑、膜衣之類型及/或其厚度而運用膜衣達成在胃中崩散。

[0067]在一較佳實施例中，將膜衣塗覆於一具有壓縮形式之包含氧基-氫氧化鐵及至少一種賦形劑的藥學組成物。

[0068]適合於根據本發明的膜衣之聚合物在從約1.2至約5之pH下具有可溶性，諸如羥丙基甲基纖維素(HPMC)，其係單獨及/或與羥丙基纖維素(HPC)、羧甲基纖維素、甲基纖維素、乙基纖維素、丙烯酸樹脂及聚乙基吡咯啉酮

組合，以及白明膠或其他市場上可取得的膜衣製劑，諸如 Dri-Klear®(Crompton & Knowles Corp., Mahwah, N. J.)或 Opadry®(Colorcon, West Point Pa.)。

[0069]本發明的較佳膜衣包含一市售之膜衣產品，設計其為含有水溶性膜形成樹脂、羥丙基甲基纖維素及聚乙二醇(或其他適合的增塑劑，諸如丙二醇或甘油)及任擇地含有二氧化鈦(或其他著色劑或失透劑)之水性膜衣。此一產品係在市場上以商標Opadry® White(Colorcon, West Point, Pa.)取得。

[0070]適合於膜衣之調合物可包含0至約20%w/w之二氧化鈦或著色劑，約5至約95%w/w之羥丙基甲基纖維素及0至約25%w/w之聚乙二醇。最佳實施例包含關於膜衣總重量計10.5%之非水添加劑，其中7.5%為Opadry®。

[0071]該膜衣用之調合物可進一步包含少量，諸如以膜衣用之總調合物重量為基準計0.1至1.0%(w/w)，較佳地0.1至0.4%之如上文定義之調味劑、味道遮蔽劑及分泌唾液劑。較佳的調味及/或味道遮蔽劑可選自如上文定義之劑群組。較佳的量可藉由平衡加入足以遮蔽核心藥錠味道及提供一有區別、有特徵且愉悅的味道之量的目標與避免藥錠太像一糖果產品的目標而可輕易地決定。所欲之調味及/或味道遮蔽劑強度可依據藥錠類型及意欲的接受者和調味及/或味道遮蔽劑本身而改變。

[0072]沉積在藥錠上的膜衣量典型地在從約1.0%至約6.0%之增重量，較佳地從2.0%至4.0%之增重量的範圍內，

其意謂著在包膜衣時之藥錠相對於未包膜衣之藥錠重量的增重量。

[0073]在可口服投藥之快速崩散劑型的情況中，崩散係在一經投藥時立即發生，允許在口腔中快速釋放活性劑或形成含有活性劑的小粒子。適合的崩散速度係從1秒至3分鐘為範圍。較佳的崩散時間典型地少於30秒，其係根據標準的歐洲藥典測試方法所測量。

[0074]因此，在一個實施例中，調配物為一以標準的製錠技術(諸如直接壓縮)及乾燥成粒所製得之藥錠，其包含氧基-氫氧化鐵、一穩定劑、一賦形劑(不同於穩定劑)，其特別包括一或多種甜味劑、味道增強劑、調味劑、超崩散劑、助滑劑、抗氧化劑及類似物。必須避免濕式加工技術。這是由於在使用有機溶劑(典型地為異丙醇)的情況中，溶劑餘留在乾燥之後的顆粒中，其不可能與產品規格相容的事實。在使用水作為一濕式製粒之溶劑的情況中，自產品釋放的鐵增加，其在任何就本發明的磷酸鹽吸附劑組成物而言的環境下應該避免。當使用高裝載量的鐵時，擠壓技術可能引起小的硬球形成的問題，其不適合於本發明，因此此硬球不易顯示出任何磷酸鹽吸附性質。

[0075]在乾式製粒中，粉狀組份典型地在壓緊之前先混合，亦稱為預壓縮，得到硬的小塊，然後在加入其他成分及最終壓縮之前先研磨及過篩。

[0076]較佳地，本發明組成物係藉由直接壓縮而製造，其可被認為是生產藥錠的最簡單且最經濟的方法。

[0077]在本發明的一較佳實施例中，本發明組成物的製造係藉由將大部分的成分(超過50%，較佳地超過70%，而更佳地超過90到至多100%之成分總重量)，例如那些表1中所呈現之成分以一水性懸浮液形式(乾物質之量為例如1至50%(w/w)，較佳地10至40%(w/w)，更佳地20至30%(w/w))混合，使此懸浮液在曝露於溫度從135°C至200°C之熱氣體，諸如空氣或較佳地為氮氣的習知條件下接受已知的噴霧乾燥法，獲得一可流動粉末，其接著任擇地與額外的成分(例如，如表2中所示)混合及基著在諸如從10至20仟牛頓之壓縮力範圍下直接壓縮，獲得一藥錠。

[0078]較佳地，懸浮液含有3至9%(w/w)，更佳地4至8%(w/w)，最佳地6%(w/w)之鐵。

[0079]必須注意的是噴霧乾燥塔具有足夠大的直徑及高度。再者，溫度必須選擇在賦形劑及其他成份既不熔融且亦不成焦糖的一範圍內。這兩種加工不會生成一乾粉末，但是生成一固體熔融物，其不適合於本發明。

[0080]較佳地，將製錠之前的可流動粉末先使用乾式壓緊方式壓緊，以減少細粉末(粉塵)量及使粒徑均勻化。在進行此壓緊時，所獲得的藥錠達成在25至400牛頓之範圍內的硬度。調整壓縮力的範圍，使得從壓緊之混合物所獲得的藥錠之硬度就可咀嚼藥錠而言為50至100牛頓，且在包膜衣藥錠或吞嚥藥錠的情況中為100至200牛頓。如果使用這些範圍，則所獲得的藥錠之崩散時間係在以Ph. Eur.所要求之規格內。

[0081]驚訝地發現特別由於此方法可減少獲得具有適合性質，例如關於藥錠強度、崩散行為等之藥錠所需之賦形劑量，藉此可生產具有一高的氧基氫氧化鐵裝載量之藥學組成物，特別具有藥錠形式。

[0082]應瞭解實際的成分量將決定藥錠的尺寸及深度。能夠快速崩散的藥錠(在口腔中，亦即咀嚼藥錠，或在吞服之前在一少量的液體中)可具有任何幾何形狀，諸如圓形、方形、三角形等。典型地，其為圓形且較佳地具有15至30毫米，最佳地20毫米直徑，及2至8毫米，較佳地4至6毫米高度。供完整吞嚥之包膜衣藥錠典型地具有橢圓形，例如約19毫米長度、10毫米寬度及8毫米高度。這些實例僅作為說明而已，並不以任何方式限制。一熟習本技藝者知道依據總成分量選擇適當的形式。壓縮應足以使成分在劑量投藥期間維持在一起，同時允許容易在口腔中崩散。典型地使用10至20仟牛頓。

[0083]在另一實施例中，藥學組成物具有適合在口腔中崩散或在少量水中快速溶解的顆粒形式。顆粒可藉由高剪切製粒或較佳地流化床製粒或(乾)混合法製備。如以上所指出，必須避免使用溶劑的濕式技術。顆粒可填充在膠囊或藥囊中供貯存及投藥於口腔中。

[0084]在一進一步的實施例中，藥學組成物可具備粉片形式，作為噴霧乾燥的一替換形式。粉片可藉由壓縮一粉末，凍乾一塊狀物或蒸發一懸浮液、乳液或凝膠而形成。可替換地，可能將混合的乾材料在壓縮機中或在滾筒之間

弄平或壓縮，使粉末形成例如可切成一可插入口腔中的適當尺寸之薄片。在一個實施例中，粉片係藉由將活性劑、溶劑、結合劑或其他添加劑懸浮在一溶劑(諸如水)中而形成。將預定量之懸浮液放入一塑膠模具中的槽孔中及在槽孔中凍乾，以移除水及形成粉片。

[0085]如上文所提及，本發明組成物適應於在基本上非生物可吸收之氧基-氫氧化鐵的已知之適應症中使用，特別適應於選擇性移除無機磷酸鹽，諸如在高磷酸鹽血症之治療中。

[0086]因此，在一進一步的觀點中，本發明提供一本發明組成物在高磷酸鹽血症之治療中使用。

[0087]在另一觀點中，本發明提供一治療高磷酸鹽血症之方法，其包含將一本發明組成物投藥於一需要其之病患。

[0088]在還有的另一觀點中，本發明提供一本發明組成物在製備一治療高磷酸鹽血症之藥劑的用途。

[0089]本發明組成物的利用性可在標準的臨床試驗中觀察到。

[0090]所投藥之氧基-氫氧化鐵及組成物的實際量係依據許多因素而定，例如生病的嚴重性、所欲之治療期及類似因素。

較佳實施例之詳細說明

[0091]本發明以下列特殊的非限制性實例更詳細解釋：
實例

[0092]直接壓縮係使用標準的製錠壓機在10至20仟牛

頓之壓縮力下執行。噴霧乾燥法係在135至200℃之溫度下執行。

藥錠試驗方法：

[0093]藥錠硬度及崩散時間係根據標準的歐洲藥典測試方法測定。

實例1：穩定之氧基-氫氧化鐵預混合物之製備

[0094]一穩定之氧基-氫氧化鐵預混合物係藉由將氧基-氫氧化鐵懸浮液(根據EP 0 868 125 B1所製備)與賦形劑根據表1之量及比例混合而製備。使此懸浮液接受在135至200℃下的噴霧乾燥，獲得一可流動粉末形式之預混合物。使此預混合物接受直接壓縮，獲得一藥錠，將其組成物顯示於表1中。

表1：

組份	實例1a 毫克	實例1b 毫克	實例1c 毫克	實例1d 毫克	實例1e 毫克
Fe-OOH	800	800	800	800	800
蔗糖 ¹⁾	800	800	800	800	-
天然澱粉 ²⁾	-	533	400	533	-
預膠凝之澱粉 ³⁾	800	267	400	267	-
Polyplasdone® XL ⁴⁾	-	-	-	120	-
糊精 ²⁾	-	-	-	-	1600
水 ⁵⁾	8400	8400	8400	8400	8400
崩散時間(秒)	未測定	未測定	未測定	35	未測定

¹⁾穩定劑

²⁾填充劑/崩散劑

³⁾穩定劑/結合劑/填充劑/崩散劑

⁴⁾超崩散劑

⁵⁾不再有任何水存在於乾燥之後的預混合物中，除了約5%之乾重量(其他組份的總重量)的剩餘部分之外。

實例2：藥錠之製備

[0095]一乾混合物係藉由將根據表2之成分混合及接受直接壓縮而製備，獲得一藥錠。

表2：

	實例2a	實例2b	實例2c	實例2d
組份	毫克	毫克	毫克	毫克
預混合物(根據實例1a-d)	2500 (1a)	2500 (1b)	2500 (1c)	2500 (1d)
選擇之香料	15	15	15	15
NHDC	0.025	0.025	0.025	0.025
Aerosil®	25	25	25	25
硬脂酸鎂	12.5	12.5	12.5	12.5
Explotab®	-	12.5	200	-
Polyplasdone® XL	-	-	-	50

實例3：藥錠之膜衣

[0096]將根據實例2所獲得的藥錠，但是只以50%之量壓縮成橢圓形及接著藉由混合根據下表之成分而包膜衣(從2至5%之增重量)：

表3：

組份	毫克
Opadry® II White	83.4
Optaflow® WA	1.7
杏仁香氣	1.7

實例4：顆粒

[0097]將根據實例1e所獲得的粉末以濕式製粒，此製粒係使用以異丙醇作為製粒液體的高剪切製粒機及藉由加入根據下表之成分：

表4：

組份	毫克
預混合物(實例1e)	2500
Neosorb® (山梨醇)	1060
聚乙烷基吡咯啉酮	200
黃原膠	37.5

實例5：用於填充至藥囊或條狀包之最終的可即分散顆粒之製備：

[0098]一乾混合物係藉由混合根據下表之成分而製備，並接受隨後填充至藥囊或條狀包中：

表5：

組份	毫克
顆粒[實例4，自不同的基底材料所獲得的變異物]	3797.5
阿斯巴甜	15
香料*	70
檸檬酸	155

*“清涼香料”，諸如可樂、馬鞭草茶、黑莓

實例6：用於填充至藥囊或條狀包之最終的可即分散顆粒之製備：

[0099]一乾混合物係藉由混合根據下表之成分而製備，並接受隨後填充至藥囊或條狀包中：

表6：

組份	毫克
顆粒[實例4，自不同的基底材料所獲得的變異物]	3797.5
阿斯巴甜	25
焦糖香	100
香草香	30

實例7：可流動粉末之製備

[0100]將9.6公斤FeOOH [對應於6.0公斤Fe] 與表7a中所示之賦形劑及佐劑量一起懸浮在水中。使100公斤懸浮液接受噴霧乾燥。將所獲得的粉末之鐵裝載量提供於表8中。

表7：

產物	FeOOH量 [公斤]	蔗糖 [公斤]	PST ¹⁾ [公斤]	糊精 [公斤]	Lycatab® ²⁾ [公斤]
a	9.6	8.9	5.9		3.0
b	9.6	6.9			
c	9.6			6.9	
d	9.6	2.0	2.0	2.9	
e	9.6	1.7	1.7	1.7	1.7
f	9.6	3.0	2.1	0.9	0.9
g	9.6	3.4	2.3		1.1

¹⁾馬鈴薯澱粉

²⁾預膠凝之澱粉，取自Roquette

表8：

產物	Fe [%w/w]	FeOOH[Fe x 1.6] [%w/w]	LOD ¹⁾ (約) [%w/w]	產物總量 [公斤]
a	20-22	33.6	4	28.6
b	34-36	56	4	17.1
c	34-36	56	4	17.1
d	34-36	56	4	17.1
e	34-36	56	4	17.1
f	34-36	56	4	17.1
g	34-36	56	4	17.1

¹⁾乾燥失重，由一鹵素水份分析儀所測定 [固定質量；每180秒之質量改變不超過1毫克]

實例8：所獲得的可流動粉末之製錠

[0101]將實例7a)至g)所獲得的產物與表9a中所示之成分混合，並且藥錠係由所獲得的混合物形成。將所獲得的藥錠之Fe含量、在pH3下的Fe釋放及磷酸鹽吸附提供在表9b中。

[0102]Fe釋放係根據歐洲藥典第2.9.3章使用標準的溶

解設備及如專題著作中所述之參數而測量。試驗介質為水，pH係使用氫氨酸調整至3。樣品係在2小時之後取出及鐵含量係以滴定分析。

[0103]磷酸鹽吸附係如WO 2006/000547中所述而測量，此測量係藉由將所獲得的藥錠溶解在指定量之特定濃度的磷酸鹽溶液中，調整pH至3，在37°C下反應2小時，離心，傾析及經由離子層析法或光度計測定而測量磷酸鹽含量。

表9a：

組份	量[%w/w]
可流動粉末7a)-7g)	98-93，沒有膜衣為98至95%
包括味道遮蔽劑(新橙皮苷二氫查爾酮)之香氣	0.2-1
潤滑劑/助滑劑/流動助劑	總計0.5-2
壓縮助劑[ProSolv®]	0.5-2
任擇地膜衣	約3

表9b：

產物	所使用的可流動粉末	Fe裝載量 [%w/w]	在pH3下的Fe釋放 [%w/w]	磷酸鹽吸附 [毫克P/毫克Fe]
8a	7a	19.5	1.8	0.314
8b	7b	34.7	3.4	0.319
8c	7c	36.7	0.5	0.241
8d	7d	35.9	0.4	0.216
8e	7e	36.3	0.6	0.229
8f	7f	36.2	0.2	0.219
8g	7g	37.5	0.2	0.170

【符號說明】

(無)

公告本**申請專利範圍**106年5月10日 **修正
補充**

1. 一種藥學組成物，其包含以關於該組成物之總重量各自表示係為10至80%(w/w)之量的氧基-氫氧化鐵、為1.0至50%(w/w)之量的蔗糖，以及為1.0至50%(w/w)之量的具天然與預膠凝之澱粉的混合物，呈適合於口服投藥之形式，其中該具天然與預膠凝之澱粉的混合物具有(天然：預膠凝)之比在10：1至0.5：1之範圍內。
2. 如請求項1之藥學組成物，其中該具天然與預膠凝之澱粉的混合物具有(天然：預膠凝)之重量比為約2：1。
3. 如請求項1之藥學組成物，其中該形式係選自於供完整吞嚥之包膜衣劑型及能夠在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中崩散之劑型。
4. 如請求項1之藥學組成物，其中該形式係一藥錠。
5. 如請求項1之藥學組成物，其中該形式係選自於由可咀嚼藥錠或藥丸、乾粉末、顆粒、含有這些顆粒之膠囊或藥囊、粉片或錠劑所組成之群組。
6. 如請求項5之藥學組成物，其中該形式係選自於可咀嚼藥錠。
7. 如請求項1之藥學組成物，其中該氧基-氫氧化鐵之量係呈每一劑型>300毫克。
8. 如請求項7之藥學組成物，其中該氧基-氫氧化鐵之量係呈每一劑型300至2000毫克。
9. 如請求項1之藥學組成物，其中該形式係一供完整吞嚥

- 之藥錠，且該氧基-氫氧化鐵係呈350至850毫克之量。
10. 如請求項1之藥學組成物，其中該形式係一能夠在口腔中或在吞服之前在一少量的液體中快速崩散之劑型，且其中該氧基-氫氧化鐵係以每一劑型700至1700毫克之量存在。
 11. 如請求項1之藥學組成物，其中該氧基-氫氧化鐵係以每一劑型800毫克之量存在。
 12. 如請求項1之組成物，該組成物基本上由氧基-氫氧化鐵、蔗糖(saccharose)、具天然與預膠凝之澱粉的一混合物、香料、甜味劑、及助滑劑組成。
 13. 如請求項1或2之組成物，其中該氧基-氫氧化鐵含有 β 氧基-氫氧化鐵。
 14. 如請求項1之組成物，其中該氧基-氫氧化鐵係以關於該組成物之總重量表示為10至65%(w/w)之量存在。
 15. 如請求項1之組成物，其進一步包含一或多種調味劑、甜味劑、味道增強劑及/或著色劑。
 16. 如請求項15之組成物，其中該甜味劑為選自一糖、一多元醇、阿斯巴甜、蔗糖素、醋磺內酯鉀(acesulfamine K)及/或糖精之天然或非天然甜味劑，以及該味道增強劑係選自配糖體。
 17. 如請求項15之組成物，其中該甜味劑係以0.01至2.5%(w/w)之量存在及該味道增強劑係以0.1至10ppm之量存在，該各量係以關於該組成物之總重量表示。
 18. 如請求項15之組成物，其中該調味劑係以關於該組成物

之總重量表示為0.01至10%(w/w)之量存在。

19. 如請求項1之組成物，其進一步包含一或多種選自超崩散劑、助滑劑、及抗氧化劑之賦形劑。
20. 如請求項19之組成物，其中該超崩散劑係選自於由交聯之聚乙烷基吡咯啉酮、改質之澱粉及改質之纖維素所組成之群組。
21. 如請求項19之組成物，其中該超崩散劑係以關於該組成物之總重量表示為0.1至10%(w/w)之量存在。
22. 如請求項19之組成物，其中該助滑劑係選自於由硬脂酸鎂及矽石衍生物所組成之群組。
23. 如請求項19之組成物，其中該助滑劑係以關於該組成物之總重量表示為0.01至10%(w/w)之量存在。
24. 一種製備如請求項1至23中任一項之組成物的方法，其係藉由直接壓縮或乾式製粒製備出呈一藥錠形式之組成物。
25. 一種製備如請求項1至23中任一項之組成物的方法，該組成物呈一藥錠形式，在該方法中，一水性懸浮液係被製備，該水性懸浮液包含基於最終組成物之總重量至少90%(w/w)之成分，接著使該水性懸浮液接受噴霧乾燥以獲得一可流動粉末，將該可流動粉末任擇地與剩餘成分混合及接著壓縮以獲得一藥錠。
26. 一種藥錠，其可藉由請求項24之方法獲得。
27. 一種藥錠，其包含30至65%(w/w)之量的氧基-氫氧化鐵、5至30%(w/w)之量的蔗糖(saccharose)、及5至

30%(w/w)之量的澱粉，該各量係以關於不含一任擇地存在之藥錠膜衣重量的藥錠組成物之總重量表示，該組成物包含具天然與預膠凝之澱粉的一混合物。

28. 一種組成物，其包含以關於該組成物之總重量各自表示為 10 至 80%(w/w) 之量的氧基-氫氧化鐵、為 1.0 至 50%(w/w) 之量的蔗糖，以及為 1.0 至 50%(w/w) 之量的具天然與預膠凝之澱粉的混合物，呈適合於口服投藥之形式。
29. 一種經蔗糖(saccharose)及具天然與預膠凝之澱粉之混合物穩定的氧基-氫氧化鐵，其中該經穩定之氧基-氫氧化鐵包含以關於該經穩定之氧基-氫氧化鐵之總重量各自表示為 10 至 80%(w/w) 之量的氧基-氫氧化鐵、為 1.0 至 50%(w/w) 之量的蔗糖，以及為 1.0 至 50%(w/w) 之量的具天然與預膠凝之澱粉的混合物。
30. 如請求項 29 之經穩定之氧基-氫氧化鐵，其中該具天然與預膠凝之澱粉的混合物具有(天然：預膠凝)之比在 10：1 至 0.5：1 之範圍內。
31. 如請求項 29 之經穩定之氧基-氫氧化鐵，其中該具天然與預膠凝之澱粉的混合物具有(天然：預膠凝)之重量比為約 2：1。
32. 如請求項 29 或 30 之經穩定之氧基-氫氧化鐵，其係呈可流動粉末形式。
33. 一種如請求項 29、30 或 32 之氧基-氫氧化鐵的用途，其用於製造一供口服投藥之磷酸鹽結合劑。