

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0710343-3 A2**

(22) Data de Depósito: 01/02/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) *Int.Cl.*:
G01N 23/20 2006.01

(54) Título: **MÉTODO PARA ENSAIO DA PUREZA DE UM COMPOSTO TERROSO RARO, MÉTODO PARA ENSAIO DA CONCENTRAÇÃO DO HIDROXICARBONATO DE LANTÂNIO EM UMA COMPOSIÇÃO DE CARBONATO DE LANTÂNIO MÉTODO PARA PREPARAR CARBONATO DE LATÂNIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**

(57) Resumo: METODO PARA ANALISAR A PUREZA DE UM COMPOSTO TERROSO RARO, MÉTODO PARA ANALISAR A CONCENTRAÇÃO DE HIDROXICARBONATO DE LANTANIO EM UMA COMPOSIÇÃO DE CARBONATO DE LANTANIO, MÉTODO PARA PREPARAR CARBONATO DE LANTANIO E COMPOSIÇÃO FARMACEUTICA. É provida uma análise para determinação analítica da quantidade de impureza em uma amostra sólida. Este método de difração por raio-X usa, preferivelmente, o refinamento de Rietveld.

(30) Prioridade Unionista: 05/05/2006 US 11/418,666

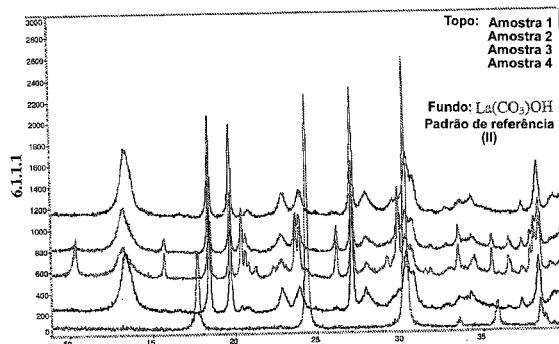
(73) Titular(es): Shire International Licensing B.V.

(72) Inventor(es): DONALD HALLENBECK, Simon Bates

(74) Procurador(es): Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) Pedido Internacional: PCT US2007061461 de 01/02/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/130721 de 15/11/2007



"MÉTODO PARA ANALISAR A PUREZA DE UM COMPOSTO TERROSO RARO, MÉTODO PARA ANALISAR A CONCENTRAÇÃO DE HIDROXICARBONATO DE LANTÂNIO EM UMA COMPOSIÇÃO DE CARBONATO DE LANTÂNIO, MÉTODO PARA PREPARAR CARBONATO DE LANTÂNIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

Campo da invenção

Esta invenção refere-se à análise quantitativa de compostos terrosos raros por difração por raios-X. Mais particularmente, a análise pode ser utilizada para determinar as impurezas do hidroxicarbonato de lantânio em uma composição de carbonato de lantânio. O hidroxicarbonato de lantânio pode também ser feito em uma forma purificada para uso como um padrão.

Histórico da invenção

O hidrato de carbonato de lantânio, que tem sido utilizado para tratar hiperfosfatemia (ver, por exemplo, a patente norte-americana No.: US 5,968,976) e a hiperfosfatemia em pacientes com falha renal (ver, por exemplo, JP 1876384), é uma molécula que tem tendência a descarboxilação sob determinadas condições de tensão, tais como, um aquecimento elevado e umidade elevada. Estas condições podem estar presentes durante a fabricação do hidrato de carbonato de lantânio ou durante o armazenamento do material não-formulado ou formulado. O produto da descarboxilação é o hidroxicarbonato de lantânio.

Determinadas formas do carbonato de lantânio têm sido utilizadas para tratar hiperfosfatemia em pacientes com falha renal (ver, por exemplo, JP 1876384). A patente norte-americana No. US 5,968,976; de propriedade do depositante da presente invenção descreve a preparação e o uso em uma composição farmacêutica para determinado hidrato do carbonato de lantânio para o tratamento de hiperfosfatemia.

É um requerimento regulatório que os métodos analíticos sejam desenvolvidos para quantificar a quantidade dos produtos de degradação que podem estar presentes em um

agente farmacêutico e em um produto farmacêutico. Tipicamente, isto é feito usando uma técnica cromatográfica tal como cromatografia líquida de alta performance (HPLC), que requer a dissolução das amostras
5 de teste em solventes apropriados.

Ambos, o $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ e LaCO_3OH são insolúveis em água e solventes orgânicos padrões. Também podem ser dissolvidos em solução ácida, mas sendo assim, as reações ocorrem com formação de impurezas na amostra. Por exemplos, a
10 dissolução tanto de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ quanto de LaCO_3OH em ácido clorídrico resulta em uma solução de cloreto de lantânio, (LaCl_3). Uma vez que ambos os materiais resultam no mesmo produto após a dissolução de uma amostra em ácido, não existe forma de distinguir $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ de LaCO_3OH .
15 Similarmente, o mesmo sal é formado quando o material é dissolvido em outros ácidos aquosos. Devido a insolubilidade de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ e de LaCO_3OH em solventes padrões, e ao fato de que cada substância reage para formar o mesmo material em solventes ácidos, técnicas cromatográficas tais como HPLC não podem ser utilizadas
20 para desenvolver métodos quantitativos para monitorar a presença de degradação.

É concebível que a dissolução em ácido aquoso e a titulação da solução resultante para o conteúdo de
25 lantânio poderia ser uma técnica utilizada para quantificar a quantidade de hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ e de LaCO_3OH . Entretanto, isto é impraticável devido ao conteúdo de lantânio de ambas as espécies ser muito similar. Por exemplo, LaCO_3OH contém 64,3% La, o
30 tetrahidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ contém 52,4% La, e uma mistura de 1% de LaCO_3OH em tetrahidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ conteria 52,5% La. Assim, seria incapaz para distinguir o agente farmacêutico puro a partir dos agentes farmacêuticos contendo, por exemplo, 1% de degradação, que é uma
35 quantidade de degradação em excesso da quantidade tipicamente permitida pela regulação.

Várias técnicas podem ser utilizadas para desenvolver

métodos analíticos quantitativos para análise das misturas sólidas. Exemplos destas técnicas incluem calorimetria de varredura diferencial, espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de Raman, XRPD, 5 espectroscopia de ressonância magnética nuclear em estado sólido, e absorção de vapor dinâmico. O primeiro critério que deve ser encontrado por uma técnica analítica para definir sua utilidade para o método em desenvolvimento é a especificidade. Ou seja, a técnica deve ser capaz de 10 diferenciar o analito a partir da matriz (isto é, LaCO_3OH a partir do agente farmacêutico hidratos de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ e LaCO_3OH a partir de hidratos de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ quando a amostra contém, adicionalmente, outros excipientes e/ou veículos). Contudo, muitas destas técnicas não são 15 capazes de diferenciar LaCO_3OH de hidratos de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$. LaCO_3OH de hidratos de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$.

Uma técnica capaz de diferenciar LaCO_3OH a partir de hidratos de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ é a difração do pó em raio-X (XRPD). Normalmente, CRPD é uma técnica que é utilizada para 20 caracterizar materiais e detectar as diferenças na estrutura do cristal (tais como polimorfos). É portanto, usualmente utilizada na identificação de estruturas e não é normalmente utilizada para quantificar materiais no sentido de uma impureza ou analisar a degradação.

Portanto, existe uma necessidade no estado da técnica 25 para determinar, quantitativamente, o escopo de degradação do material e para determinar de modo quantificável o nível de pureza dos produtos em degradação de um composto terroso raro tal como CaOHCO_3 comparado com o composto terroso raro por si só (ou seja, 30 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$).

Sumário da invenção

De acordo com a presente invenção, é provido aqui um método para análise da pureza de um composto terroso raro 35 tendo pelo menos uma impureza conhecida, onde pelo menos um sal ou impureza é um composto que dissocia em um meio aquoso, compreendendo:

- (i) obter um padrão de difração por raio-X do sal;
- (ii) obter uma pluralidade de amostras de referência contendo a impureza ou impurezas;
- (iii) obter uma pluralidade de padrões de difração por raios-X das amostras de referência; e
- (iv) realizar a análise de Rietveld no padrão de difração por raio-X para obter: o limite de detecção, o limite de quantificação mínima (MQL), e/ou limite analítico superior a partir das amostras de referência, e o valor previsível da concentração da impureza a partir do padrão do composto terroso raro.

Em uma configuração, o composto terroso raro é uma composição de carbonato de lantânio e a impureza conhecida é um ou mais polimorfos do hidroxicarbonato de lantânio.

Em uma outra configuração, o método compreende, ainda, (v) classificar as concentrações previsíveis como: abaixo do limite de detecção; entre o limite de detecção e o MQL, entre o MQL e o limite analítico superior; e maior do que o limite analítico superior;

(vi) realizar a análise visual dos padrões XRPD para amostras tendo uma concentração previsível entre o limite de detecção e o MQL; e

(ix) relatar, opcionalmente, o nível de pureza ou impureza.

A presente invenção provê, também, um método para preparar um carbonato de lantânio compreendendo:

- (i) preparar o carbonato de lantânio cru;
- (ii) submeter o carbonato de lantânio cru a uma análise de pureza compreendendo as etapas de:

(a) obter um padrão de difração por raios-X do sal;

(b) obter uma pluralidade de amostras de referência contendo a impureza ou impurezas;

(c) obter uma pluralidade de padrões de difração por raios-X das amostras de referência; e

(d) realizar a análise de Rietveld no padrão de difração por raios-X para obter: o limite de detecção, o limite de

quantificação mínima (MQL); e/ou limite analítico superior a partir das amostras de referência; e o valor previsível da concentração da impureza a partir do padrão do composto terroso raro;

- 5 (iii) quando o carbonato de lantânio contiver hidroxicarbonato de lantânio acima do limite de detecção de acordo com a análise de (ii), purificar o carbonato de lantânio e repetir a etapa (ii).

A presente invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo, a forma (I) de hidroxicarbonato de lantânio, caracterizada por um padrão de difração do pó por raios-X, tendo picos em Teta-dois de aproximadamente $17,7^\circ$; $24,4^\circ$ e $30,3^\circ$, onde o conteúdo de hidroxicarbonato de lantânio da composição compreende,
 10 pelo menos 96% da forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio. Preferivelmente, os valores Teta-dois estão dentro de $\pm 0,2^\circ$ dos valores listados e, mais preferivelmente, os valores Teta-dois estão dentro de $\pm 0,2^\circ$ dos valores listados. Mais preferivelmente, a
 15 composição compreende pelo menos 98% da forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio e, ainda mais preferivelmente, a composição farmacêutica compreende pelo menos 99% da forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio.
 20

25 As características acima e muitas outras vantagens criadas na invenção serão melhor entendidas com referência a descrição detalhada a seguir.

Breve descrição dos desenhos

A figura 1 representa um padrão XRPD (difração do pó em raio-X) de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$;
 30

A figura 2 é um padrão XRPD de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$;

A figura 3 é um padrão XRPD da forma (II) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$;

A figura 4 é um padrão XRPD da forma (I) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$;

A figura 5 é uma sobreposição de 4 padrões de XRPD de
 35 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (padrão de topo, forma (I) de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$; e forma (II) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ (padrão de fundo);

A figura 6 representa a concentração atual do padrão da

forma (I) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ comparado com a concentração da forma (I) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ como calculado pelo método de Rietveld e uma regressão linear;

5 A figura 7 representa a concentração atual do padrão da forma (II) $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ comparado com a concentração da forma (II) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ quando calculado pelo método de Rietveld e uma regressão linear;

A figura 8 representa uma sobreposição de XRD de quatro amostras contendo $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ e um padrão de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$; e

A figura 9 representa uma sobreposição de XRD de quatro amostras contendo $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ e $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ e um padrão de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$.

Descrição detalhada da invenção

15 Definições gerais:

Como usado aqui, os termos "cerca de" ou "aproximadamente" significam dentro de uma faixa aceitável para um parâmetro particular especificado como determinado por um técnico no assunto, o qual dependerá em parte de como o valor é medido ou determinado, por exemplo, as limitações da preparação da amostra e o sistema de medida. Exemplos das referidas limitações incluem a preparação da amostra em meio úmido *versus* meio seco, em instrumentos diferentes, variações no peso da amostra, e requerimentos diferentes nas proporções sinal/interferência. Por exemplo, "cerca de" pode significar uma faixa de até 20% de um determinado valor e, mais preferivelmente, significar uma faixa de até 10%. Alternativamente, particularmente com relação aos sistemas biológicos ou processos, o termo pode significar dentro de uma ordem de grandeza, preferivelmente dentro de 5 vezes e, mais preferivelmente, dentro de 2 vezes um valor.

"Carbonato de lantânio" como utilizado aqui abrange todas as formas polimórficas de carbonato de lantânio hidratado e do carbonato de lantânio anidro.

O termo "carbonato de lantânio hidratado" refere-se ao

carbonato de lantânio tendo um conteúdo de água equivalente a aproximadamente 4-5 moles de água.

"Hidroxicarbonato de lantânio" como utilizado aqui abrange todos os polimorfos de hidroxicarbonato de lantânio, incluindo a forma (I) e a forma (II). O termo HC(I) refere-se a forma (I) polimórfica do hidroxicarbonato de lantânio como descrito pelo padrão XRD da figura 3. O termo HC(II) refere-se a forma polimórfica (II) do hidroxicarbonato de lantânio como descrito pelo padrão XRD na figura 4.

A frase "composto terroso raro" como utilizada aqui refere-se a um composto contendo pelo menos um elemento terroso raro das séries lantanídeo, ítrio, escândio, e tório. A série de lantanídeo compreende cério, praseodímio, neodímio, samário, európio, gadolínio, térbio, disprósio, hólmio, érbio, túlio, itérbio, e lutétio. Cada um destes elementos parecesse próximo ao lantânio em suas propriedades químicas e físicas, cada um tendo uma similaridade a qualquer composto determinado dos terrosos raros que provavelmente cristalizar com a mesma estrutura que qualquer estrutura dos outros terrosos raros. Os sais similares destes metais terão propriedades comuns incluindo a reação com água para liberar hidrogênio, ligação com a água, e ação como agentes de redução fortes.

"Por cento" ou "%" como utilizado aqui refere-se a porcentagem em peso da composição total a menos que de outro modo descrito.

O termo "substancialmente puro", quando relacionado tanto ao carbonato de lantânio quanto ao hidroxicarbonato de lantânio, refere-se ao composto de lantânio tendo cerca de 90% de pureza ou mais, em uma base anidra. Preferivelmente, a pureza é de cerca de 95% ou mais; mais preferivelmente, a pureza é de 98% ou mais; ainda mais preferivelmente, a pureza é de 99% ou maior. É preferido que a pureza seja de 99,2% ou maior; mais preferivelmente, a pureza é de 99,4% ou maior; ainda mais

preferivelmente, a pureza é de 99,6%; ainda mais preferivelmente, a pureza é de 99,8% ou mais; e ainda mais preferivelmente, a pureza é de 99,9% ou mais.

O termo "sal" como utilizado aqui refere-se ao produto iônico de uma reação entre um óxido metálico e um ácido. Os sais úteis na presente invenção são os sais dos elementos terrosos raros tais como lantânio.

O termo "sal de lantânio" como utilizado aqui se refere ao lantânio ligado a um ânion carregado negativamente para criar uma espécie neutra. Exemplos de sais de lantânio hidrolisáveis incluem, mas não estão limitados ao metoxietóxido de lantânio, ao acetato de lantânio, ao acetilacetato de lantânio, ao oxalato de lantânio, e aos hidratos dos mesmos. Preferivelmente, o sal de lantânio hidrolisável é um sal de lantânio (III).

A frase "um composto que dissocia em meio aquoso" como utilizada aqui significa que alguns dos compostos separados dentro de dois ou mais componentes tais como $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ separa em La^{3+} e CO_3^{2-} . Esta dissociação pode ser induzida por um meio ácido (por exemplo, HCl aquoso) e pode ser seguido pela formação de sais tais como LaCl_3 . As frases "análise de Rietveld" e "método de Rietveld" como utilizadas aqui significam que os dados são analisados utilizando a restrição, o primeiro modelo analítico padrão completo desenvolvido por Rietveld ("Acta Crystallogr.", 22, 151-2, 1967, e "J. Appl. Crystallogr.", 2, 65-71, 1969). A análise de restrição significa que o modelo analítico é limitado, ou restrito, usando um ou mais parâmetros obtidos a partir de informação química ou outra informação a cerca da amostra. Em particular, a análise para a impureza do hidroxicarbonato de lantânio, em uma amostra de carbonato de lantânio, pode ser restringida usando o conhecimento da estrutura do cristal dos componentes na amostra: tetrahidrato de carbonato de lantânio, outros hidratos de carbonato de lantânio, a forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio, e a forma (II) do hidroxicarbonato de lantânio.

Uma análise padrão completa é uma na qual o padrão completo de XRD é analisado ao invés de apenas os picos mais intensos. O padrão completo abrange uma faixa de valores Teta-dois, e pode incluir, por exemplo, a
 5 variação de 9 a 40° 2θ, ou a partir de 10 a 35° 2θ. A análise padrão completa pode ser utilizada para prover uma precisão maior e uma precisão para a análise quantitativa além do método baseado na intensidade do pico. As frases "análise de Rietveld" e "método de
 10 Rietveld" também incluem análises utilizando uma modificação no método de Rietveld, tais como àquelas descritas por Bisch, D.L, e Howard, S.A., 1988 ("J. Appl. Crystallography", 21, 86-91). Outras modificações do método de Rietveld são também contempladas como estando
 15 dentro do escopo da análise de Rietveld.

Carbonato de Lantânio e Hidroxicarbonato de Lantânio

O carbonato de lantânio tem a fórmula geral $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, onde x tem um valor de 0 a 10. Uma forma comum do hidrato tem um valor x médio de cerca de, e entre 3 e 5.
 20 O nível de hidratação do composto de lantânio pode ser medido por métodos bem conhecidos da técnica, tais como análise termo-gravimétrica (TGA) ou difração do pó por raio-X (XRPD).

O carbonato de lantânio tem uma tendência em degradar via
 25 descarboxilação para hidroxicarbonato de lantânio como mostrado:



Submeter o hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ à condições hidrotérmicas (água em temperatura elevada e pressão) proporcionando
 30 hidroxicarbonato de lantânio (LaCO_3OH). (Aumoun, R.; Genet, F.; Passaret, M.; Toudic, Y. C.R. "Acad. Sci. Ser. C.", 1971, 272, 314; Christensen, A. N. "Acta Chem. Scand.", 1973, 27, 2973; Haschke, J. M. J., "Solid State Chem.", 1975, 12, 115). A mesma reação ocorre sob
 35 condições relativamente medias tais como o aquecimento de uma mistura aquosa do hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ sob uma pressão ambiente a 77°C durante 20 horas seguido por 97°C

durante 1,5 horas (Sun, J.; Kyotani, T.; Tomita, "A. J. Solid State Chem.", 1986, 65, 94). É conhecido que LaCO_3OH existe em duas formas polimórficas (I) e (II) (id.).

5 Este processo é acelerado em presença da umidade ou de aquecimento e parece ser auto-catalizante. Assim, mesmo uma quantidade muito pequena de hidroxicarbonato de lantânio em formulações de carbonato de lantânio causa uma degradação rápida e excessiva.

10 Adicionalmente, condições suficientes para causar certa descarboxilação destes materiais podem estar presentes durante sua fabricação bem como durante o armazenamento em um estado formulado ou não-formulado. Assim, existe a possibilidade de que o hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ utilizado como
15 um ingrediente farmacêutico ativo conteria o produto de degradação LaCO_3OH , em sua forma polimórfica (I) ou em sua forma polimórfica (II).

O tetrahidrato e o octahidrato de carbonato de lantânio pode ser feito por métodos conhecidos no estado da
20 técnica incluindo o método descrito na patente norte-americana U.S. 5,968,976.

A degradação do carbonato em hidroxicarbonato de lantânio pode ser observada pelo exame de um padrão XRPD de uma amostra de carbonato de lantânio potencialmente
25 degradado. A presença dos picos observáveis corresponde ao hidroxicarbonato de lantânio no padrão da amostra indica a degradação apesar da ausência dos picos observáveis indica sem degradação detectável.

Geralmente, o hidroxicarbonato de lantânio pode ser
30 sintetizada por métodos conhecidos pelos técnicos no assunto incluindo, (1) a partir do carbonato de lantânio hidratado (III) sob condições hidrotérmicas como descrito em Haschke, J., "J. Solid State Chemistry", 12 (1975), 115-121; (2) a partir de $\text{LaBr}(\text{OH})_2$ tratado com dióxido de carbono ou a partir da hidrólise do carbonato de lantânio
35 como descrito em Sun, J.; Kyotani, T.; Tomita, "A.J. Solid State Chem.," 65 (1986) 94; (3) o tratamento de

nitrato de lantânio (III) com uréia ou tiouréia como
 descrito em Han et al., "Inorganic Chemistry
 Communications", 6 (2003), 117-1121; (4) o tratamento de
 cloreto lantânio (III) com uréia ou tiouréia como
 5 descrito em Han et al., "Journal of Solid State
 Chemistry", 177 (2004), 3709-3714; (4) o tratamento de
 cloreto de lantânio (III) com ácido trifluoroacético como
 descrito em Wakita, H., et al., "Bulletin of the Chemical
 Society of Japan", 52 (1979), 428-432; ou (6) o
 10 tratamento de cloreto de lantânio (III) com carbonato de
 sódio como descrito em Nagashima, K., et al., "Bulletin
 of the Chemical Society of Japan", 46, (1973), 152-156.

Compostos terrosos raros

Outros compostos terrosos raros irão degradar ou reagir
 15 para formar impurezas na amostra do produto. Por exemplo,
 os compostos tais como citrato de lantânio, acetato,
 metoxietóxido de lactato, acetilacetato, oxalato, e
 hidratos dos mesmos podem ser analisados da mesma maneira
 como descrito aqui para o carbonato de lantânio.

20 Por exemplo, o acetato de lantânio irá degradar para
 formar um derivado hidróxi (ou seja, $\text{La}(\text{OAc})_{3-x}(\text{AcAc})_x$,
 irá hidrolisar em $\text{La}(\text{AcAc})_{3-x}(\text{OH})_x$ (Yin, MZ et al., "J.
 Zhejiang Univ. Sci.", 2004 5(6), 696-8)). Será
 contemplado que as concentrações de impurezas
 25 hidroxiacetato lantânio podem ser determinadas da mesma
 maneira ou de forma similar que a descrita aqui para o
 hidroxicarbonato de lantânio por substituição do padrão
 de hidroxicarbonato com o padrão hidroxiacetato e
 modificação dos parâmetros utilizados na análise de
 30 Rietveld para os cristais da(s) isoforma(s) de
 hidroxiacetato(s).

Similarmente, o citrato de lantânio (ou seja,
 $\text{La}(\text{Hcit})[(\text{H}_2\text{O})]_n$ onde (Hcit^{3-}) é $\text{C}(\text{OH})(\text{COO}^-)(\text{CH}_2\text{COO}^-)_2$)
 pode hidrolisar e formar um derivado hidróxi. O citrato
 35 de lantanídeo tem uma estrutura compreendendo as cadeias
 de cátions de La(III) ligados pelo grupo O-C-O com os
 ânions Hct pendentes; o ligante Hcit é envolvido em seis

ligações La-O para cinco diferentes centrômeros de La. (Baggio R, "Perec. M. Inorg. Chem.", 2004; 43(22), 6965-8). É contemplado que as concentrações das impurezas de hidroxicitrato de lantânio pode ser determinada da mesma
5 maneira ou de forma similar como descrito aqui para o hidroxicarbonato de lantânio por substituição do padrão hidroxicarbonato com o padrão hidroxicitrato e modificação dos parâmetros utilizados na análise Rietveld para os cristais da(s) isoforma(s) de hidroxicitrato(s).
10 Outros sais terrosos raros irão degradar similarmente em sais de lantânio uma vez que estes elementos estão muito próximos ao lantânio em suas propriedades químicas e físicas. Portanto, algumas impurezas da degradação de outros sais terrosos raros podem ser também analisadas
15 utilizando o método de análise de XRD da presente invenção para outros sais de metais terrosos raros. Para determinar se o produto de degradação e o composto tal como àqueles discutidos acima podem ser analisados pelo método da presente invenção, como XRD de ambos, o
20 composto e o produto de degradação devem ser obtidos e os parâmetros utilizados, na análise de Rietveld, para as estruturas de cristais devem ser obtidos como apropriados para os compostos utilizados, tal como descrito aqui, para àqueles parâmetros usados na análise do
25 hidroxicarbonato de lantânio. Dois espectros devem diferir em pelo menos uma característica estrutural. Preferivelmente, esta característica irá compreender um número de posições e intensidades únicas (Teta-2).

Preparação de Compostos substancialmente puros

30 Para preparar o padrão para análise da presente invenção, as formas substancialmente puras de cada um dos compostos e dos polimorfos devem ser feitos. Estas amostras são então utilizadas para preparar as amostras de referência contendo uma quantidade variável de cada um dos
35 diferentes componentes da amostra. Em uma configuração, as amostras de referência irão transpor uma faixa de cerca de 0 - 50% das impurezas (cada polimorfo se mais do

que um polimorfo presente na amostra), ou mais preferivelmente de 0 - 30%. Em uma outra configuração, as amostras de referência apenas ultrapassam uma faixa estreita de, por exemplo, de 0 - 10% da impureza. O
5 padrão usado para calibrar os fatores de escala no modelo analítico é descrito aqui.

Para o mais estável dos dois polimorfos de hidroxicarbonato de lantânio, a forma (II), a produção de uma amostra substancialmente pura é acompanhada pelos
10 métodos descritos da técnica. Entretanto, a produção do polimorfo (I) não é tão simples uma vez que este composto não é solúvel em muitas soluções orgânicas comumente usadas para recristalização e formação de diferentes polimorfos.

15 Os fatores importantes para a síntese do polimorfo (I) de hidroxicarbonato inclui, temperatura, umidade, a presença de $\text{La}(\text{OH})_3$ não-reagido, escala de reação, e o tamanho da partícula do material inicial.

Como uma tentativa, foi feita a conversão do polimorfo
20 (II) em polimorfo (I) pelo aquecimento em água por um período de tempo estendido. Nenhuma evidência da conversão foi visto após 18 dias a 90-100°C. Os experimentos no qual $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ foi tratado com $\text{La}(\text{OH})_3$ em água permitindo tanto uma mistura de
25 polimorfos LaCO_3OH (I) e (II) ou polimorfos LaCO_3OH (II) e não-reagido $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$.

As descarboxilação tanto de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ quanto de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ em presença de água sozinho permite tanto completamente ou predominantemente a forma do polimorfo
30 (II). A presença de íon de hidróxido durante a descarboxilação de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ pode favorecer a produção do polimorfo (I) LaCO_3OH . Entretanto, a produção da forma (I) com um OH^- adicional foi inconsistente.

Foi também observado que a descarboxilação de
35 $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ sob uma atmosfera de dióxido de carbono resultou em algum polimorfo (I). Isto seria esperado se o dióxido de carbono inibisse a reação resultante do

polimorfo (II) e deixada à reação resultando no polimorfo (I) para ocorrer em refluxo.

O carbonato de amônio foi, portanto, utilizando como um aditivo para liberar o dióxido de carbono quando ele for aquecido, provendo uma fonte constante do inibidor da reação conduzindo ao polimorfo (II). Ao contrário, o maior produto em muitas destas reações foi o polimorfo (I). Pelo uso de uma quantidade do carbonato de amônio que foi de aproximadamente 25% do peso de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$, a formação do polimorfo (II) foi completamente suprimida e o produto foi o polimorfo (I) puro.

Esta forma (I) substancialmente pura pode então ser utilizada para criar um padrão utilizado na análise de Rietveld do conteúdo da forma (I) de LaCO_3OH em uma amostra. Adicionalmente, este polimorfo é útil como um agente farmacêutico. Similar ao sal carboxilado, a forma (I) LaCO_3OH pode ser usado para tratar a hiperfosfatemia. O composto substancialmente puro pode, opcionalmente ser misturado com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis ou excipientes e usados da maneira como descrita para o hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$.

Similarmente, a forma (II) substancialmente pura pode ser utilizada tanto para um padrão usado para a análise Rietveld para determinar o conteúdo da forma (II) LaCO_3OH em uma amostra e como um agente farmacêutico, tal como um agente para o tratamento da hiperfosfatemia. Esta isoforma pode ser administrada para um paciente como um agente ativo ou em uma composição farmacêutica sem também administrar a forma (I) ou outras impurezas para o paciente também. Em adição, um agente farmacêutico contendo uma mistura conhecida da forma (I) e da forma (II) de LaCO_3OH pode ser formado e usado para tratar a hiperfosfatemia.

Modelo de análise

Os métodos de análise quantitativa foram desenvolvidos para os agentes farmacêuticos e para os produtos fármacos com base na medida de XRPD. O método do modelamento dos

dados inicialmente selecionado foi o quimiométrico em pelo menos mínimos quadrados parciais (PLS). PLS é uma pesquisa estatística que resulta em uma equação (modelo) que descreve a correlação entre a composição e as variáveis múltiplas medidas. O algoritmo PLS examina as regiões usuário-específico dos dados de calibração para determinar quais as áreas são estatisticamente variáveis como uma função da concentração do componente. O número de variáveis pode ser maior, ser modelos padrões-completos que podem ser produzidos de modo a utilizar todos os dados medidos. Para o resultado a partir de um modelo deste tipo a ser apurado, o dado obtido a partir da mostra de teste necessita "ajustar" o modelo. Qualquer dado obtido que seja fora da faixa permitida para aquele dado pelo modelo pode causar imperfeição. Uma adequação do ajuste do sistema métrico ("goodness-of fit metrics") do tipo proporção F espectral, provida com a medida de uma boa medida de um dado perfeito para o modelo. O PLS é uma pesquisa útil de quando os componentes a serem da experiência monitorada que sobrepõem de forma severa com os outros componentes na mistura, quando a correção entre a concentração e a absorbância é muito complexa, ou quando os componentes adicionais cujas concentrações são desconhecidas podem estar presentes na mistura da amostra. Uma vez que PLS é uma técnica de análise estatística, um grande número de padrões é necessário de modo a correlacionar os dados analíticos com a concentração.

As amostras foram analisadas usando os dados XRPD com um modelo PLS, o ajuste do sistema métrico foi descoberto por estar fora do limiar estabelecido em alguns casos. A investigação revelou que o padrão XRPD foram um tanto diferente em relação ao problema das amostras comparadas ao padrão dos materiais utilizados para produzir o modelo PLS. Uma investigação das diferenças dos padrões foi tomada, necessitando de um entendimento das estruturas de cristais das substâncias componentes das misturas.

As estruturas do tetrahidrato $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, o polimorfo (I) LaCO_3OH , e o polimorfo (II) LaCO_3OH , não foram avaliados na literatura. A presente invenção provê modelos estruturais dos últimos três materiais com base nos dados

5 XRPD e nas estruturas dos materiais similares na literatura. Foi descoberto que o tetrahidrato de $\text{La}_2(\text{CO})_3$ é uma estrutura em camada na qual a camada consiste de espécies de $\text{La}_2(\text{CO})_3$ com água ligada entre as camadas. Por outro lado, ambos os polimorfos de LaCO_3OH são fortemente

10 ligados em todas as três dimensões. O resultado é que o tetrahidrato $\text{La}_2(\text{CO})_3$ aspira com quantidades aumentadas ou diminuídas de água; as camadas são ainda separadas com quantidades maiores de água. Esta respiração afeta ambos, a forma e a intensidade da reflexão principal específica

15 para o tetrahidrato no padrão XRPD. Devido aos métodos PLS serem extremamente sensíveis àqueles classificados de mudanças, os modelos PLS iniciais, produzidos usando um tipo de material tetrahidrato não poderia ser usado para prever as concentrações das misturas que continham um

20 material tetrahidrato diferente. Estas diferenças no material tetrahidrato tornam-se aparentes quando as amostras foram submetidas à análise via método PLS e os resultados não esperados foram obtidos. As diferenças observadas nos padrões XRPD das amostras serem analisadas

25 foram consistentes com as pequenas mudanças na separação das camadas esperadas com as mudanças na quantidade água que continham. Deve ser observado que as mudanças na quantidade de água não foram suficientes para resultar as amostras de tetrahidrato $\text{La}_2(\text{CO})_3$ fora da especificação

30 tanto quanto o conteúdo de água. A estrutura de cristal do octahidrato $\text{La}_2(\text{CO})_3$ é conhecida, (Shinn, D. B.; Eick, H. A., "Inorg. Chem.", 1968, 7, 1340), e os dados obtidos a partir desta estrutura podem ser usados na análise de Rietveld.

35 Foi descoberto que o problema exibido pelo modelo dos dados de PLS poderiam ser contornados usando um outro modelo de espectro completo, análise de Rietveld. Esta

metodologia foi originalmente proposta por H. M. Rietveld para determinar os parâmetros estruturais a partir dos dados XRPD. (Rietveld, H. M. "J. Appl. Crystallogr.", 1969, 2, 65). As estruturas tridimensionais dos materiais cristalinos são deduzidas, tipicamente, a partir dos estudos de raio-X dos cristais únicos, mas quando os cristais únicos não estão disponíveis, o método de Rietveld pode ser usado para deduzir as estruturas a partir dos dados XRPD e desse modo, usados para deduzir os dados. Pela substituição da análise de Rietveld pela análise de PLS, o método torna-se robusto relativamente às diferenças observadas nos dados de XRPD de amostra a amostra. O método de Rietveld varia os fatores estruturais derivados das estruturas de cristais de modo a produzir o melhor ajuste do padrão XRPD medido e calculado. Uma vez que a estrutura do tetrahidrato $\text{La}_2(\text{CO})_3$ não muda de amostra para amostra, mas apenas se expande ou contrai com base no conteúdo da água, o método de Rietveld pode modelar a diferença na separação da camada com base na estrutura de suporte. O método de Rietveld então minimiza a menor estrutura residual possível:

$$R = \sum_j w_j [I_{j(o)} - I_{j(c)}]^2$$

onde $I_{j(o)}$ e $I_{j(c)}$ são a intensidade observada e a intensidade calculada pelo refinamento de Rietveld, respectivamente, na etapa j th nos dados, e w_j é o peso. O refinamento ajusta iterativamente aos dados pela modificação da estrutura e dos parâmetros dos instrumentos.

Este método é também vantajoso devido ao seu uso em todo o padrão XRD ao invés do número de picos selecionados. Isto, apesar de aumentar o tempo do cálculo, provê tanto uma maior exatidão quanto uma precisão de ajuste.

A informação adicional neste método pode ser encontrada em Rietveld, H.M., "Line Profiles of Neutron Powder-diffraction Peaks for Structure Refinement. - Acta

Crystallogr.", 22, 151-2, 1967, e Rietveld H.M., "A Profile Refinement Method for Nuclear and Magnetic Structures"., J. Appl. Crystallogr., 2, 65-71, 1969, cada um dos quais sendo aqui incorporados por referência.

- 5 Em uma configuração preferida, os resultados retornados a partir da análise de Rietveld são baseados no critério a seguir:

Concentração previsível	Valor relatado
< LOD	"não detectável, submetido"
LOD - MQL	Necessário inserir usuário
MQL - limite analítico superior	Concentração relatada, "não cumprida"
> limite analítico superior	> limite analítico superior, "não cumprido"

Onde LOD é o limite de detecção, ou o limite de detecção dado em um 99% do limite de confiança. MQL é o limite de quantificação mínima, o qual pode também ser definido como o limite de quantificação (LOQ) é o limite no qual a quantificação precisa é possível. MQL pode ser expresso com $10(\sigma/S)$, onde σ é o desvio padrão da resposta observada das amostras livres do analito e S é a inclinação da curva de resposta.

Se a concentração previsível estiver entre o LOD e o MQL, então o padrão XRD individual seria co-adicionado (quando não mais do que um XRD for obtido) e examinado visualmente para a presença de hidroxicarbonato versus o padrão de referência do hidroxicarbonato. Foi relatado tanto "Rietveld detectado, nenhuma detecção visual foi cumprida" quanto "Rietveld detectado e visual - não cumprida".

A análise da presente invenção preferivelmente após o guia analítico provido pelo Documento do Comitê Internacional em Harmonização (ICH), (Novembro 1996), "Guidance for Industry, Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology". Estes guias incluem a limitação na especificidade, linearidade e alcance, precisão, limite de detecção, limite de quantificação mínimo, precisão do padrão de validação, aplicabilidade do

sistema, e severidade.

Excipientes

A análise da presente invenção é particularmente útil desde que ele seja capaz de analisar o conteúdo de
5 impureza de um agente ativo em presença do excipiente. Como discutido abaixo, uma forma de tablete do carbonato de lantânio pode ser testada para o percentual de peso relativo dos polimorfos de hidroxicarbonato. Estes excipientes não interferem significativamente com a
10 medida analítica.

Exemplos

EXEMPLO 1:

Preparação do polimorfo (II) de hidroxicarbonato puro

O material inicial, $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, foi provida por Shire
15 Pharmaceutical e foi analisada por XRPD para confirmar sua identidade. Uma mistura de cerca de 1500 g (2,8 mol) de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, e 10 litros de água foram aquecidos por aproximadamente 60°C por aproximadamente 2 hgoras. Uma amostra foi removida e analisada por XRPD. A mistura foi
20 aquecida por aproximadamente 70°C durante aproximadamente 17 horas. Uma amostra foi removida e analisada por XRPD. A mistura foi aquecida por aproximadamente 80°C por aproximadamente 7 horas. Uma amostra foi removida e analisada por XRPD. A mistura foi aquecida por
25 aproximadamente 90°C durante aproximadamente 13 horas. Uma amostra foi removida, analisada por XRPD, e verificou-se que era completamente o polimorfo (II) de hidroxicarbonato. A mistura foi deixada resfriar em temperatura ambiente e foi filtrada. O sólido foi seco
30 sob pressão de bomba de vácuo por aproximadamente três dias para resultar em 1151 gramas do polimorfo (II) de hidroxicarbonato.

Uma porção da amostra foi analisada por XRPD. Uma outra porção foi analisada por uma varredura de metal ICP
35 (Quantitative Technologies Inc.) para resultar em 220 ppm de K, e menos que 20 ppm para cada um dos outros átomos quantificados testados. Esta amostra foi analisada por

titração e por análise de Karl Fischer para o conteúdo de água. A amostra continha 96,3% de lantânio, 93,6% de hidróxi carbonato, e um conteúdo de água < 1%.

Exemplo 2:

5 Preparação do polimorfo (I) de hidroxicarbonato puro

Uma mistura de 15,0 gramas de La_2O_3 , 24,7 ml de 37,7% de ácido clorídrico, e 42 ml de água foi resfriada em um banho de gelo e filtrada. Para o filtrado frio foi adicionado, gota a gota, uma solução de 15,7 gramas de
10 carbonato de amônio em 70 mL de água. O mosto resultante foi deixado em uma temperatura ambiente morna e agitado durante a noite. Os sólidos foram recuperados por filtração a vácuo, lavado com três porções de 50 mL de água, deixada para secar ao ar, e adicionado a uma
15 solução de 6,31 gramas de carbonato de amônio em 107 mL de água. O mosto resultante foi aquecido em refluxo por aproximadamente 24 horas. Uma porção de sólido foi removida, analisada por XRPD, e descobriu-se para conter apenas o polimorfo (I) do hidroxicarbonato. A reação do
20 mosto foi a vácuo, filtrado e os sólidos foram deixados para secar ao ar, lavado com 76 mL de água, recuperado por filtração a vácuo, e novamente deixado para secar ao ar para resultar em 17,7 gramas do polimorfo (I) de hidroxicarbonato.

25 Uma porção da amostra foi analisada por XRPD. Uma outra porção foi analisada por uma varredura metálica ICP (Quantitative Technologies Inc.) para resultar em 214 ppm de K, 192 ppm de Si, e menos que 20 ppm de cada um dos átomos quantificáveis testados. Uma porção de 1,3 grama
30 desta amostra foi avaliada por titratação para resultar em 94,6% de lantânio, 94,0% de hidróxi carbonato.

Exemplo 3:

XRD usando modelos visuais e PLS

O hidroxicarbonato de lantânio foi primeiro analisado
35 usando um método de mínimo quadrado parcial usando os dados de XRD. O método analítico para o hidroxicarbonato de lantânio em carbonato de lantânio foi feito como um

processo em dois estágios: um visual e um quantitativo. O estágio 1 foi a avaliação visual do espectro XRD para determinar se qualquer LHC foi visível. A técnica visual foi usada devido a este resultar em um limite inferior de
5 detecção possível (LOD), certamente menor que um método de modelamento de cálculo típico tal como PLS. Entretanto, o modelo PLS e a análise foram utilizados para o segundo estágio para prover a quantificação das impurezas. Isto resultou em um LOD e em um limite de
10 quantificação (LOQ) como a seguir:

Polimorfo (I) do hidroxicarbonato de lantânio: LOD 1,7% visual LOQ 2% PLS.

Polimorfo (II) do hidroxicarbonato de lantânio: LOD 0,3% visual LOQ 3,4% PLS.

15 Similarmente, as amostras em tabletes foram preparadas e o LOD para cada um dos polimorfos foi estimado em 0,5% p/p do peso do tablete (atualmente 0,39 e 0,57% para o polimorfo (I) e polimorfo (II)). Em 0,5% em peso do tablete, isto equaciona 9 mg para cada um dos polimorfos
20 (I) e (II) do hidroxicarbonato de lantânio em um tablete de 180 mg, contendo 477 mg de tetrahidrato de carbonato de lantânio, ou seja, em torno de 2% para cada um dos polimorfos quando expressos como a porcentagem do hidroxicarbonato de lantânio peso/peso do tetrahidrato do
25 carbonato de lantânio que entra.

O XRD quantitativo do carbonato de lantânio dos tabletes por modelamento PLS não foi capaz de detectar o polimorfo I - $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ ($< 1,7\%$ p/p), e detectou o polimorfo (II) nos 4 tabletes em $< 3,4\%$; 13,8%; 20,2% e $< 3,4\%$ (p/p).

30 Exemplo 4:

Análise de Rietveld usando XRD

A difração em pó por raio-X (XRPD) foi utilizada para determinar as concentrações do hidroxicarbonato de lantânio (I e II) em tetrahidrato de carbonato de
35 lantânio. A quantificação foi baseada no modelo de Rietveld e na calibração contra um conjunto de 28 padrões. As figuras analíticas de mérito (acurácia,

precisão, robustez) foram derivadas de um conjunto de dados independentes. As concentrações relatadas são em porcentagem em peso relativamente a substância total do fármaco. Este método assume que o tetrahidrato do carbonato de lantânio foi o componente maior do ingrediente farmacêuticamente ativo, e que apenas outra espécie presente no carbonato de lantânio foram octahidrato do carbonato e hidroxicarbonato de lantânio (I e II).

10 A) Materiais

Os materiais usados para produzir a calibração e a validação das amostras foram peneirados usando uma peneira de 106 μm . O hidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$ foram preparados usando métodos conhecidos da técnica tais como aqueles descritos na patente norte-americana US 5,968,976. Os compostos hidroxicarbonato puro usados para fazer a calibração e a validação amostras são feitas nos Exemplos 1 e 2. Todas as misturas das amostras foram preparadas através da mistura geométrica para conseguir a homogeneidade da amostra. A estrutura em raio-X destas amostras é mostrada nas figuras 1 - 4. Vinte e oito amostras como mostrado abaixo foram feitas contendo dois ou mais do tetrahidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, octahidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$, polimorfo (I) de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ e o polimorfo (II) $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$.

Amostra	% corrigida de tetrahidrato	% de octahidrato	% de HC(I)	% corrigida de HC(II)
1	93,648	2,622	2,535	1,195
2	93,640	2,548	0	3,812
3	93,801	0	5,0023	1,197
4	93,785	5,0185	0	1,197
5	93,750	0	2,494	3,756
6	93,649	1,738	1,741	2,872
7	93,601	0	0	6,391
8	89,311	4,714	0	5,975
9	88,915	9,9502	0	1,135
10	88,861	0	4,836	6,303
11	88,813	0	10,054	1,133
12	88,777	5,054	5,036	1,133
13	88,686	0	0	11,314
14	87,987	3,51	3,68	4,823
15	79,247	0	9,859	10,894
16	79,105	9,910	9,976	1,009
17	79,042	0	0	20,958
18	78,913	0	20,08	1,007
19	78,706	20,29	0	1,004
20	78,573	6,655	6,955	7,817
21	78,469	10,32	0	11,211
22	69,473	14,70	14,94	0,887
23	69,181	0	29,936	0,883
24	69,079	14,90	0	16,021
25	69,059	0	15,09	15,851
26	68,992	0	0	31,008
27	68,964	30,156	0	0,880
28	67,831	9,743	10,42	12,006

B) Análise de difração do pó por raio-X

A análise XRPD foram realizadas usando um difractômetro de pó por raio-X XRD-6000 Shimadzu usando radiação Cu Ka.

- 5 O instrumento foi equipado com um foco longo fino no tubo de raio-X. A voltagem do tubo e a amperagem foram de 40 kV e 40 mA, respectivamente. A divergência e a fenda na disseminação foram representadas em 1° e a fenda de recebimento foi representada em 0,15 mm. A radiação
- 10 refratada foi detectada por um detector cintilográfico NaI. Uma varredura contínua Teta-2 em 1°/minuto (1,2 segundos/0,02° etapa) a partir de 9 a 40° 2θ foi utilizado, e a amostra foi rodada a 50 rpm durante a

análise. Um padrão de silicone foi analisado para checar o alinhamento do instrumento. Os dados foram colhidos e analisados usando XRD-6000, v.4,1. As amostras foram analisadas em um detentor de retorno de carga de alumínio
5 ("back-fill aluminum holder").

Três difractômetros individuais foram colhidos para cada uma das amostras. As amostras foram tanto misturadas quanto empacotadas dentro do detentor de amostras entre cada uma das corridas individuais, ou as alíquotas
10 separadas foram subamostradas a partir do volume. Os parâmetros experimentais foram: varredura contínua, 9-40°2 θ , 1°/minuto por varredura, 0,02° etapa, rotação em 50 rpm, falha divergente = falha difundida = para, falha recebida = 0,15 mm. Após a obtenção do espectro, os
15 arquivos foram convertidos para o formato ASCII e o difractômetro individual foram: eixo-x transferido como necessário usando a reflexão -18,4° do padrão XRPD do carbonato de lantânio como referência de transferência (GRAMS) e exportação dos arquivos para o formato usado
20 para a análise do padrão completo (PM formato para o Software de análise Maud Rietveld).

C) Análise dos dados

O difractômetro XRPD foram convertidos ao formato ASCII usando o software Shimadzu (Shimadzu XRD-600 v4.1) ou
25 Arquivo-Monkey (v.1,1), e convertido ao arquivo no formato .spc usando o software GRAMAS (v6.0). Os difractômetros foram examinados para a correspondência Teta-2 versus o modelo padrão e, se necessário, o padrão foi eixo-x transferido usando a reflexão -18,4° como uma
30 referência de transferência. Os difractômetros foram então convertidos ao formato .prn usando a análise GRAMS, e a análise de Rietveld foi realizada usando o software Maud ("Material Analysis Using Diffraction"; -
WWW.ing.unitn.it/luttero/maud/,v1.998).

35 Os resultados de Rietveld a partir das determinações em triplicatas de cada uma das amostras foram calculados na média, e as equações de calibração foram desenvolvidas

por regressão do analito atual contendo o padrão versus os resultados de Rietveld.

A porcentagem recuperada pela validação das amostras foi calculada usando a equação a seguir:

$$\% \text{ de Recuperação} = \frac{(\% \text{ prevista da análise})}{(\% \text{ atual do analito})} \times 100\%$$

Um desvio padrão coligado foi calculado a partir dos resultados das análises em replicata das amostras usando a equação a seguir:

$$\text{Desvio padrão coligado} = (SStotaUdf)^{1/2},$$

Onde: SStotal = soma do quadrado dos desvios a partir da média de todas as amostras

df = grau de liberdade (número total de replicatas - número total de amostras)

15 D) Especificidade

O padrão XRPD do tetrahidrato do carbonato de lantânio, o octahidrato, e o hidroxicarbonato (K), e o hidroxicarbonato (II), usados como componentes para calibração e validação das misturas estão mostrados nas
20 figuras 1-4. O exame visual do XRPD revestidas dos quatro componentes (Figura 5) mostra as regiões nas quais qualquer componente simples pode ser claramente diferenciado a partir de outros. A análise XRPD demonstra a especificidade para àqueles componentes e é, portanto,
25 uma técnica apropriada para quantificação.

E) Linearidade e Faixas

Os resultados de Rietveld para as 28 misturas usadas como padrão de calibração e os valores médios para as determinações em triplicatas são:

Amostra	% atual de HC(I)	% média Rietveld de HC(I)	Erro	% atual de HC(I)	% média Rietveld de HC(I)	Erro
1	2,54	2,36	0,03	1,20	1,58	0,15
2	0,00	0,52	0,27	3,81	3,64	0,03
3	5,00	4,35	0,43	1,20	1,54	0,12
4	0,00	0,35	0,12	1,20	1,54	0,12
5	2,49	2,40	0,01	3,76	3,59	0,03
6	1,74	1,60	0,02	2,87	2,98	0,01
7	0,00	0,41	0,17	6,39	5,58	0,66
8	0,00	0,35	0,12	5,97	5,54	0,19
9	0,00	0,15	0,02	1,13	1,35	0,05
10	4,84	4,30	0,29	6,30	5,76	0,30
11	10,05	8,23	3,31	1,13	1,57	0,19
12	5,04	4,19	0,72	1,13	1,53	0,16
13	0,00	0,57	0,32	11,31	9,66	2,75
14	3,68	3,45	0,05	4,82	4,52	0,09
15	9,86	8,62	1,54	10,89	8,96	3,73
16	9,98	8,64	1,78	1,01	1,38	0,13
17	0,00	0,54	0,30	20,96	17,97	8,93
18	20,08	16,28	14,44	1,01	1,55	0,29
19	0,00	0,10	0,01	1,00	1,22	0,05
20	6,96	6,26	0,48	7,82	6,59	1,50
21	0,00	0,30	0,09	11,21	9,84	1,87
22	14,94	12,54	5,79	0,89	1,13	0,06
23	29,94	24,56	28,90	0,88	1,38	0,25
24	0,00	0,39	0,15	16,02	14,10	3,70
25	15,09	13,3	2,91	15,85	11,97	15,04
26	0,00	0,56	0,31	31,01	26,59	19,52
27	0,00	0,24	0,06	0,88	1,12	0,06
28	10,42	8,96	2,12	12,01	9,44	6,60

O padrão do erro foi calculado para ser 0,2318 para a forma (I) e 0,4128 para a forma (II). Os modelos de calibração nestas médias foram então determinados.

5 1. Modelo de calibração para o hidroxicarbonato (I).

A resposta do hidroxicarbonato (I) de Rietveld foi feita para os 28 padrões de calibração que passaram de 0-30% do hidroxicarbonato (I). O erro é a raiz medial dos quadrados dos dados Rietveld não calibrados é de 1,52%.

10 A inclinação da curva da resposta é a sensibilidade da resposta de Rietveld por concentração da unidade (0,8127). Esta inclinação é subsequentemente utilizada no cálculo do limite de quantificação mínimo para a

determinação do hidroxicarbonato (I).

Os dados da resposta foram utilizados para produzir um modelo de regressão linear para a determinação de hidroxicarbonato (I) através da faixa completa de calibração. A equação previsível é:

$$\% \text{ de hidroxicarbonato (I)} = 1,2287 \times (\text{Rietveld } \% \text{HC(I)} - 0,456)$$

O coeficiente de correlação para este modelo é 0,9986, e o valor previsível a partir deste modelo exibe um erro da raiz media dos quadrados é de 0,27%.

2. Modelo de calibração para o hidroxicarbonato (II).

A resposta do hidroxicarbonato (II) de Rietveld foi feita para os 28 padrões de calibração que passaram uma faixa de concentração de 0,9-31% do hidroxicarbonato. O erro da raiz medial dos quadrados dos dados Rietveld não calibrados é de 1,54%. A inclinação da curva da resposta é a sensibilidade da resposta de Rietveld por concentração da unidade (0,8199). Esta inclinação é subsequente utilizada no cálculo do limite de quantificação mínimo para a determinação do hidroxicarbonato (II).

Os dados da resposta foram utilizados para produzir um modelo de regressão linear para a determinação de hidroxicarbonato (II) através da faixa completa de calibração. A equação previsível é:

$$\% \text{ de hidroxicarbonato (II)} = 1,2143 \times (\text{Rietveld } \% \text{HC(II)} - 0,5353)$$

O coeficiente de correlação para este modelo é 0,9955, e o valor previsível a partir deste modelo exibe um erro da raiz media dos quadrados é de 0,4861%.

F) Precisão

A precisão do método foi determinada pela análise de 9 amostras de carbonato de lantânio que exibe visualmente uma resposta não-detectável para o hidroxicarbonato (I e II) e tem concentrações variáveis de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Estas foram analisadas pelo procedimento esboçado acima. Este prevê/estima a precisão, portanto, abrangida, incerta devido às variações em:

(1) amostra matriz (as amostras representam múltiplos

tipos e várias condições de armazenamento);

(2) Apresentação da amostra (amostras diferentes nas posições de espera e auto-analisador utilizadas); e

(3) Análise dos dados (transferência do eixo geométrico x e subsequente Análise de Rietveld).

As respostas de Rietveld e as concentrações do analito previsível para as amostras utilizadas são utilizadas para calcular 95% do intervalo de confiança para os resultados experimentais. O desvio padrão e 95% do intervalo de confiança para determinação do hidroxicarbonato (I e II) são resumidos abaixo:

	Hidroxicarbonato I	Hidroxicarbonato II
Média	-0,13%	0,02%
Desvio de Padrão, σ	0,229%	0,091%
95% do intervalo de confiança	0,46	0,18%

G) Limite de Detecção

O limite de detecção (LOD) foi estabelecido pelo cálculo do limite superior de confiança de 99% da resposta observada nas 9 amostras visualmente livres do analito.

Estes valores são:

Analito	Média previsível da concentração (amostras livres do analito)	Desvio padrão	Limite de detecção
HC (I)	-0,13%	0,229%	0,55%
HC (II)	0,02%	0,091%	0,29%

H) Limite de quantificação mínima

O limite de quantificação mínima (MQL), expresso como $10(\sigma/S)$, onde σ é o desvio padrão da resposta observada nas 9 amostras visualmente livres do analito e S é a inclinação, ou seja, a resposta de Rietveld sobre o conteúdo verdadeiro do analito. Os resultados estão resumidos abaixo.

Analito	Desvio padrão	Inclinação	Limite de quantificação mínima
HC (I)	0,229	0,8127	2,82%
HC (II)	0,091	0,8199	1,11%

I) Precisão do Padrão de Validação

A precisão pode ser relatada como o percentual de

recuperação por análise da quantidade conhecida do analito no padrão de validação. Seis padrões de validação foram preparados, com as concentrações dos analitos variando de 0,5 a 10% para HC(I) e 1,8 a 10,9% para HC (II). O octahidrato foi deixado variar de 0,5 a 10%.

Os dados recuperados para o padrão de validação para o hidroxicarbonato (I) e (II), respectivamente são:

Analito	Variação atual, %	% de recuperação (todos os dados)
HC (I)	4,3 - 10,1	90,4 + 9,0
HC (II)	1,8 - 10,9	98,1 + 6,4

J) Adequabilidade do Sistema

Para avaliar a adequabilidade do sistema, os resultados obtidos quando a intensidade do tubo XRPD for significativamente diminuída e examinada quanto à precisão. As intensidades inferiores foram conseguidas experimentalmente por diminuição da aceleração da voltagem de 40 kV a 20 kV. Este resultado em uma redução de 74% na intensidade do tubo. Esta amostra foi uma previsão confiável sob estas condições (a média da % de Rietveld de HC (I) mudado a partir de 1,6% a 1,70% e a média da % de Rietveld de HC (II) alterado de 3,13% a 3,17%). Isto demonstra, portanto, a adequabilidade do sistema.

K) Severidade

Duas amostras foram analisadas por duas análises diferentes, e uma amostra foi analisada ainda em dois instrumentos diferentes. Nenhuma influência entre o operador ou instrumento foi observada. Os resultados da determinação da % de HC(I) e a da % de HC (II) são:

Amostra	Análise	Instrumento	% Previsível de HC (I)	% Previsível de HC (II)
1	A	X	1,67	3,36
1	A	X	1,51	3,31
1	B	X	1,61	3,39
1	B	X	1,59	3,27
2	A	X	9,87	11,27
2	A	X	9,81	9,68
2	B	X	10,15	10,89
2	B	X	10,03	10,25
2	B	X	9,46	9,26
2	B	Y	10,10	10,29
2	B	Y	10,03	10,31

L) Conclusão

Este método quantitativo é aplicável para a determinação do hidroxicarbonato de lantânio (I e II) nas amostras do carbonato do tetrahidrato de carbonato de lantânio. O método é preferível para amostras contendo pelo menos 68% do tetrahidrato de $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3$. A análise XRPD pode determinar de forma confiável o hidroxicarbonato de lantânio (I e II) no carbonato de lantânio como resumido abaixo:

Analito	Limite de Detecção (LOD)	Limite de Quantificação (MQL)	Limite superior analítico
Hidroxicar-bonato (I)	0,55%	2,82%	30%
Hidroxicar-bonato (II)	0,29%	1,11%	31%

Exemplo 4:

XRD dos tabletes usando a análise de Rietveld.

Esta técnica foi validada para os tabletes de carbonato de lantânio bem como para o pó. Os tabletes podem ser representados como % em peso de LHC/peso do hidrato de carbonato de lantânio que entra. O limite de detecção do polimorfo (I) e (II) do hidroxicarbonato de lantânio (LOD) e LOQ para o tablete pela análise de Rietveld é provido como a seguir, com o número de parênteses correspondente ao percentual equivalente do hidrato de carbonato de lantânio que entra.

Analito	Limite de Detecção (LOD)	Limite de Quantificação (MQL)
Hidroxicar-bonato (I)	0,65% (2,5%)	1,8% (6,8%)
Hidroxicar-bonato (II)	0,23% (0,9%)	2,0% (7,6%)

A presente invenção não é limitada ao escopo das configurações específicas descritas aqui. Ao contrário, várias modificações da invenção em adição àquelas aqui descritas serão aparentes àquelas conhecidas da técnica a partir da descrição anterior. Pretende-se que as referidas modificações estão dentro do escopo de proteção das reivindicações anexas.

Todas as referências aqui citadas, incluindo todas as patentes, os pedidos de patente publicados, e os artigos científicos publicados e os livros, foram incorporados por referência em sua íntegra para todos os propósitos.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para analisar a pureza de um composto terroso raro, tendo pelo menos uma impureza conhecida, onde pelo menos um sal ou uma impureza é um composto que dissocia
5 em um meio aquoso, caracterizado pelo fato de compreender:
- (i) obter um padrão de difração por raio-X do sal;
 - (ii) obter uma pluralidade de amostras de referência contendo a impureza ou impurezas;
 - 10 (iii) obter uma pluralidade de padrões de difração por raio-X das amostras de referência; e
 - (iv) realizar a análise de Rietveld no padrão de difração por raio-X para obter: o limite de detecção, o limite de quantificação mínima (MQL), e/ou limite analítico
15 superior a partir das amostras de referência, e o valor previsível da concentração da impureza a partir do padrão do composto terroso raro.
2. Método para analisar a concentração de hidroxicarbonato de lantânio em uma composição de
20 carbonato de lantânio, caracterizado pelo fato de compreender:
- (i) obter um padrão de difração por raio-X do carbonato de lantânio;
 - (ii) obter uma pluralidade de amostras de referência
25 contendo o hidroxicarbonato de lantânio;
 - (iii) obter uma pluralidade de padrões de difração por raio-X das amostras de referência; e
 - (iv) realizar a análise de Rietveld no padrão de difração por raio-X para obter: o limite de detecção, o limite de
30 quantificação mínima (MQL), e/ou limite analítico superior a partir das amostras de referência, e o percentual previsível de hidroxicarbonato de lantânio.
3. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de compreender ainda:
- 35 (v) classificar as concentrações previsíveis como: abaixo do limite de detecção; entre o limite de detecção e o MQL, entre o MQL e o limite analítico superior; e maior

do que o limite analítico superior;

(vi) realizar a análise visual dos padrões XRPD para amostras tendo uma concentração previsível entre o limite de detecção e o MQL; e

5 (ix) relatar, opcionalmente, o nível de pureza ou impureza.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de ambos, o composto terroso raro e a impureza dissociarem em um meio aquoso
10 em uma mesma degradação mensurável.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o composto terroso raro ser um carbonato de lantânio, lactato, acetato ou citrato.

15 6. Método, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de o sal de lantânio ser $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, onde x tem um valor de 0 a 10.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de a impureza ser $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$.

20 8. Método, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a impureza ser uma combinação de $\text{La}(\text{CO}_3)\text{OH}$ da forma (I) e da forma (II).

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o padrão de difração
25 por raio-X a partir do composto de lantânio ser obtido em triplicata.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de os padrões de difração por raio-X serem obtidos em pelo menos 5 amostras de
30 referência.

11. Método, de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de os padrões de difração por raio-X serem obtidos em pelo menos 20 amostras de referência.

35 12. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de o padrão de difração por raio-X ser obtido em uma varredura contínua Teta-dois

em aproximadamente 1°/ minuto.

13. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado pelo fato de compreender ainda a determinação visual se a impureza estiver presente com
5 base na presença de picos de difração por raio-X característicos da impureza.

14. Método para preparar carbonato de lantânio, caracterizado pelo fato de compreender:

- (i) preparar um carbonato de lantânio cru;
- 10 (ii) submeter o carbonato de lantânio cru a uma análise de pureza compreendendo as etapas de:
 - (a) obter um padrão de difração por raio-X do sal;
 - (b) obter uma pluralidade de amostras de referência contendo a impureza ou impurezas;
 - 15 (c) obter uma pluralidade de padrões de difração por raio-X das amostras de referência; e
 - (d) realizar a análise de Rietveld no padrão de difração por raio-X para obter: o limite de detecção, o limite de quantificação mínima (MQL); e/ou limite analítico
20 superior a partir das amostras de referência; e o valor previsível da concentração da impureza a partir do padrão do composto terroso raro;
- (iii) quando o carbonato de lantânio contiver hidroxicarbonato de lantânio acima do limite de detecção
25 de acordo com a análise de (ii), purificar o carbonato de lantânio e repetir a etapa (ii).

15. Composição farmacêutica, compreendendo a forma (I) de hidroxicarbonato de lantânio, caracterizada pelo fato de o padrão de difração do pó por raio-X ter picos em Teta-
30 dois de aproximadamente 17,7°; 24,4°; e 30,3°, onde o conteúdo de hidroxicarbonato de lantânio da composição compreende pelo menos 96% da forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio.

16. Composição farmacêutica, de acordo com a
35 reivindicação 16, caracterizada pelo fato de o conteúdo de hidroxicarbonato de lantânio na composição compreender pelo menos 98% da forma (I) do hidroxicarbonato de

lantânio.

17. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de o conteúdo de hidroxicarbonato de lantânio na composição compreender
5 pelo menos 99% da forma (I) do hidroxicarbonato de lantânio.

1/8

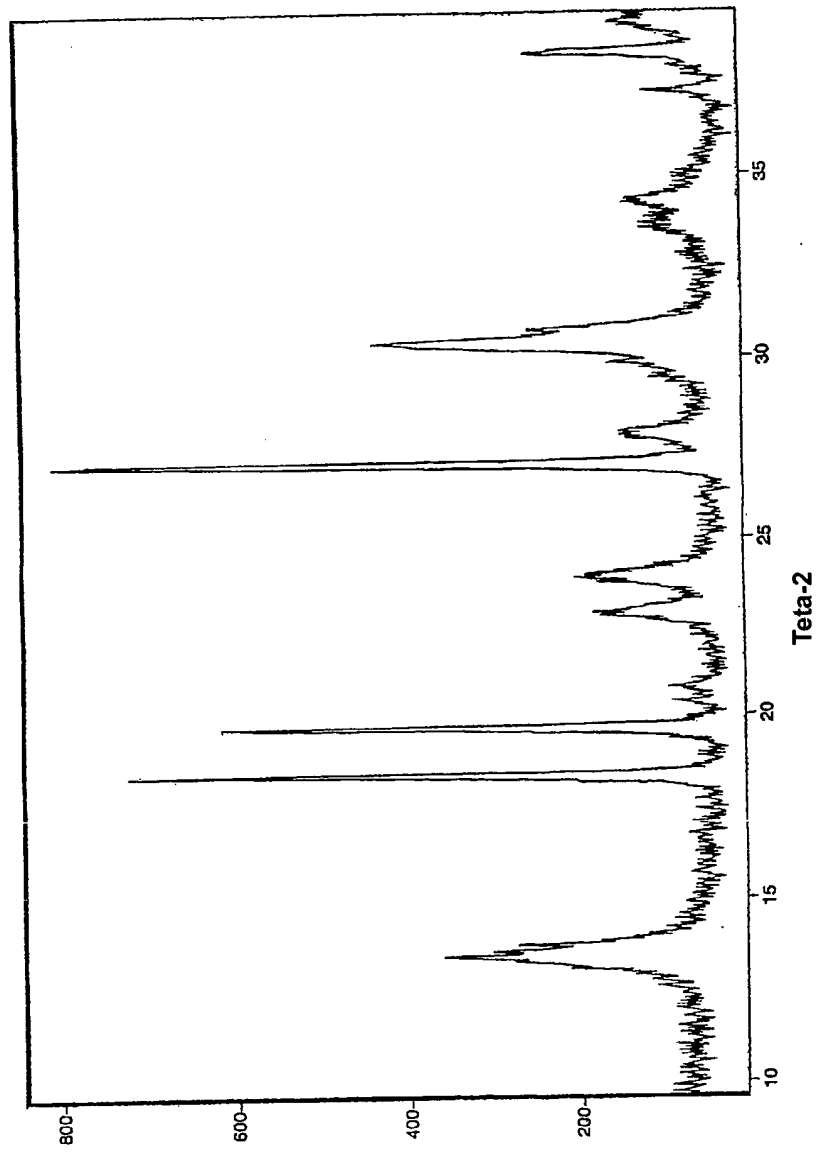
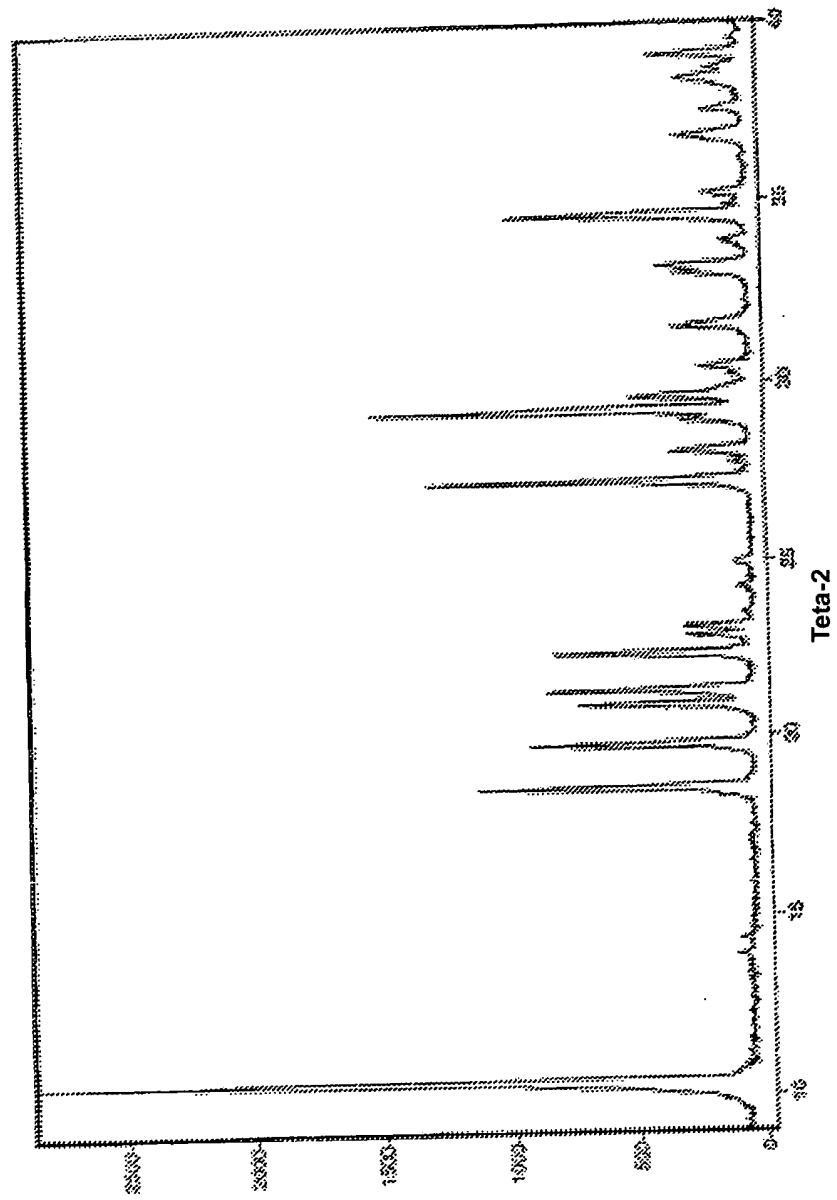


FIG.1

FIG.2



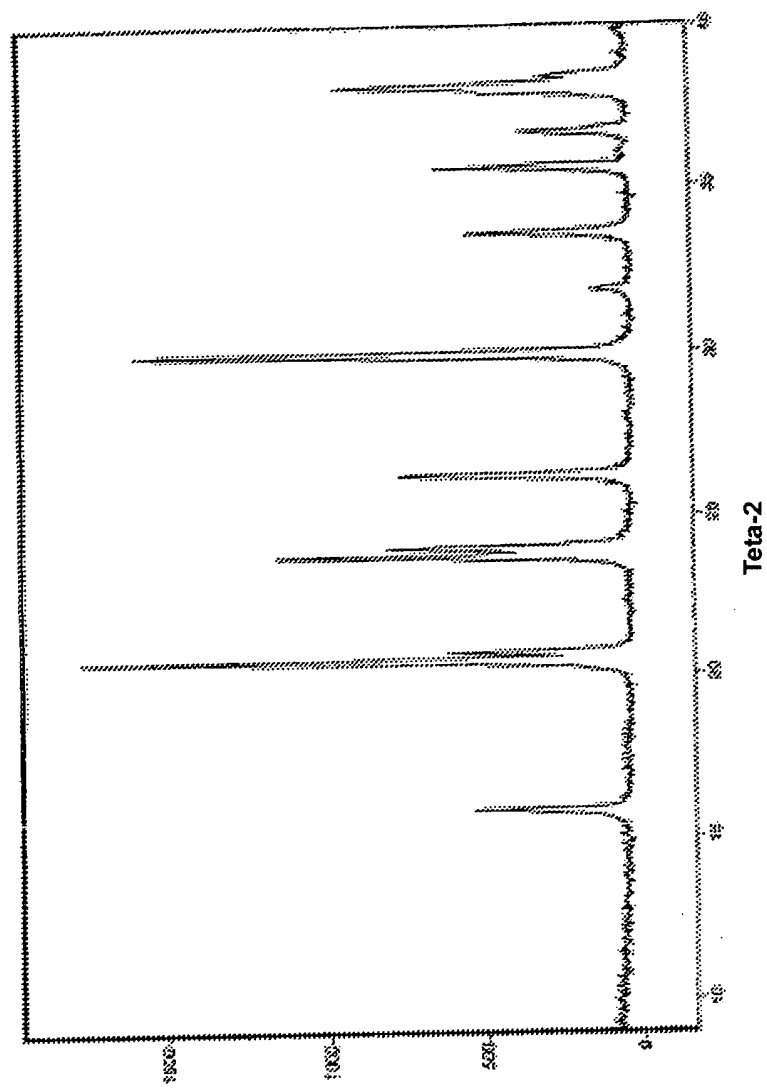


FIG.3

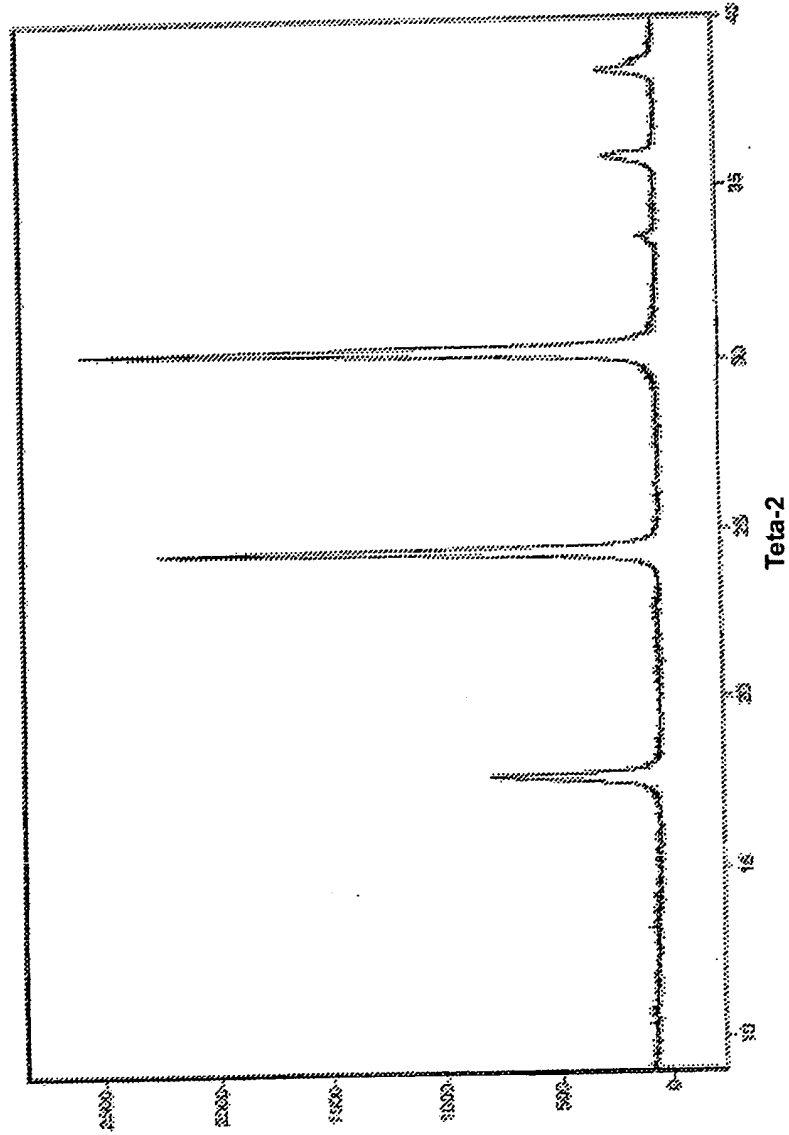


FIG.4

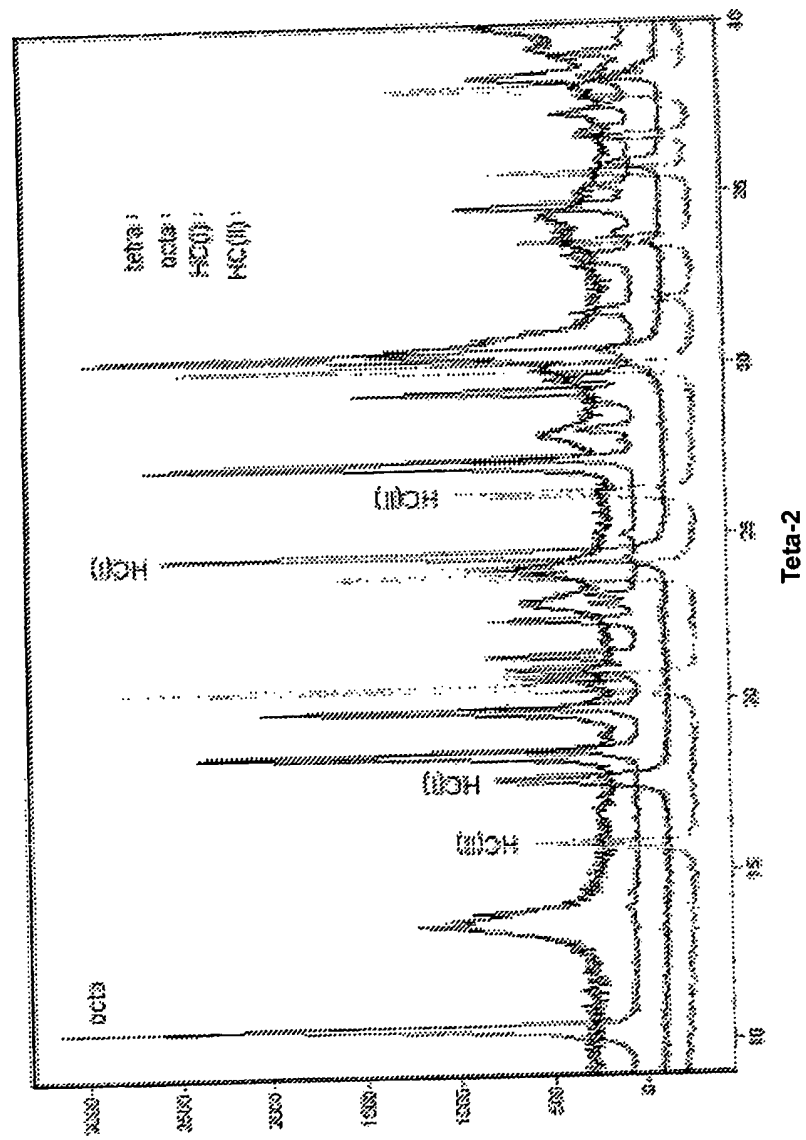


FIG.5

6/8

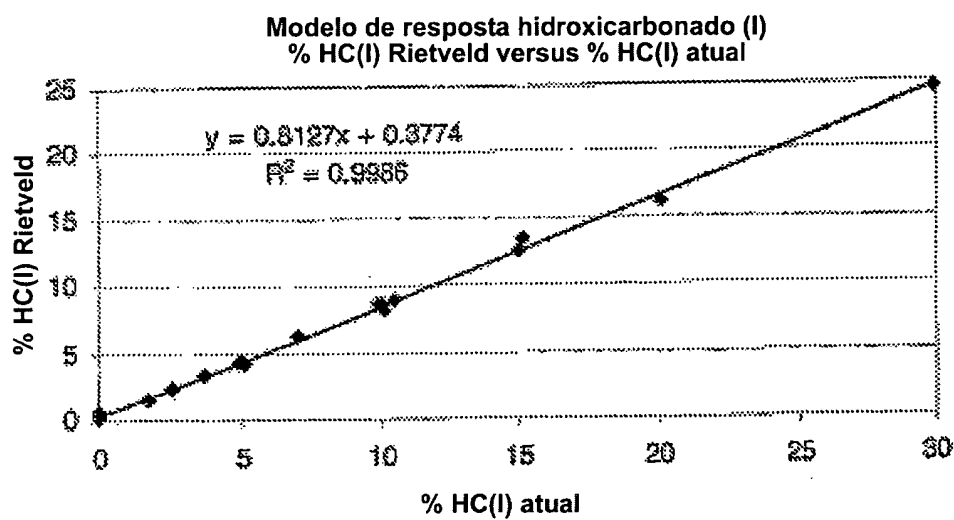


FIG.6

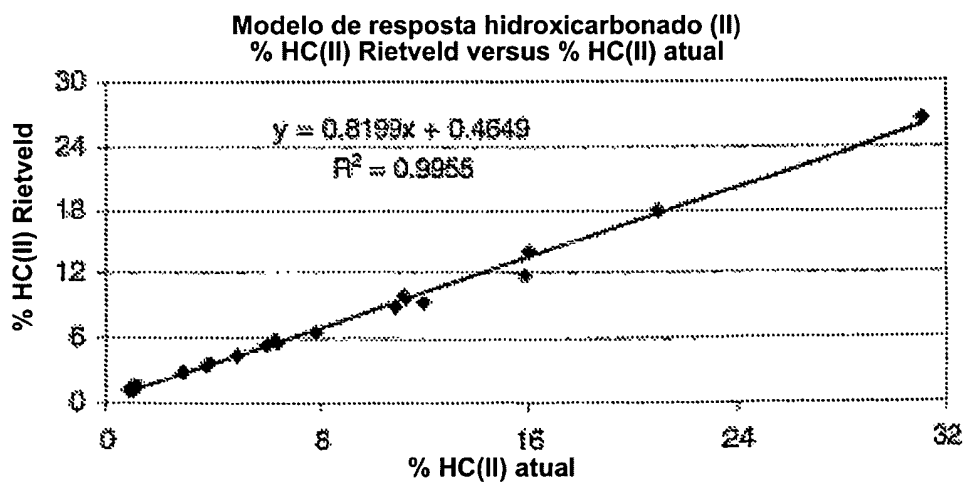


FIG.7

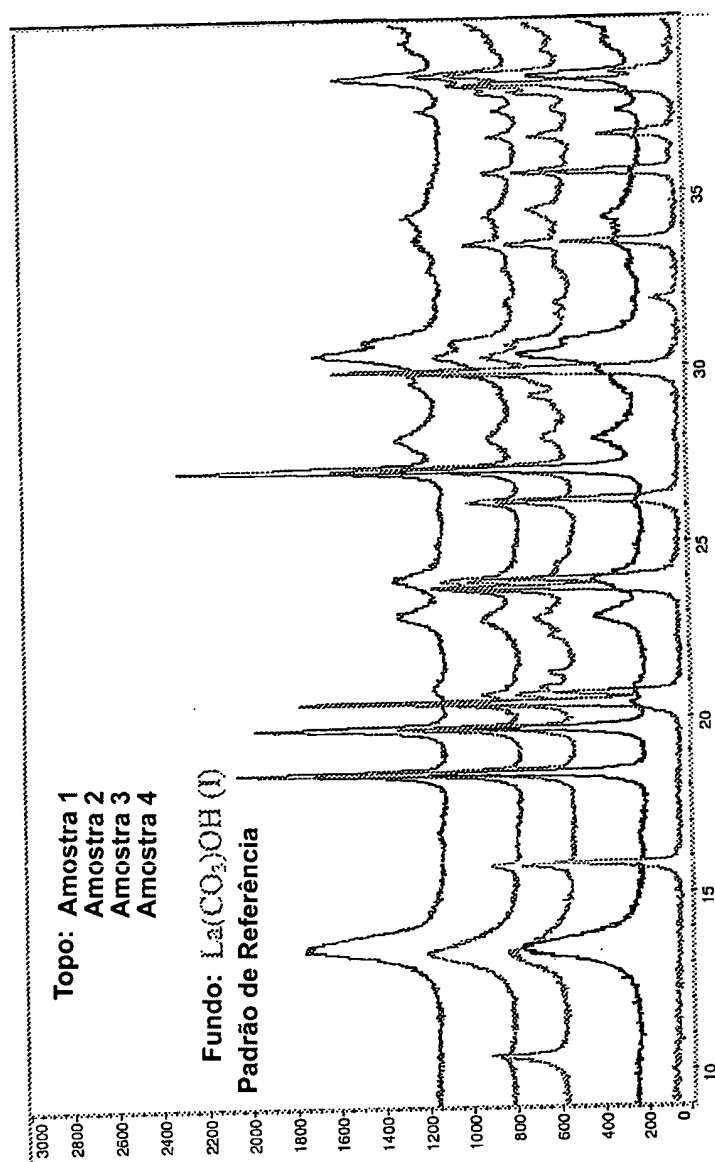


FIG.8

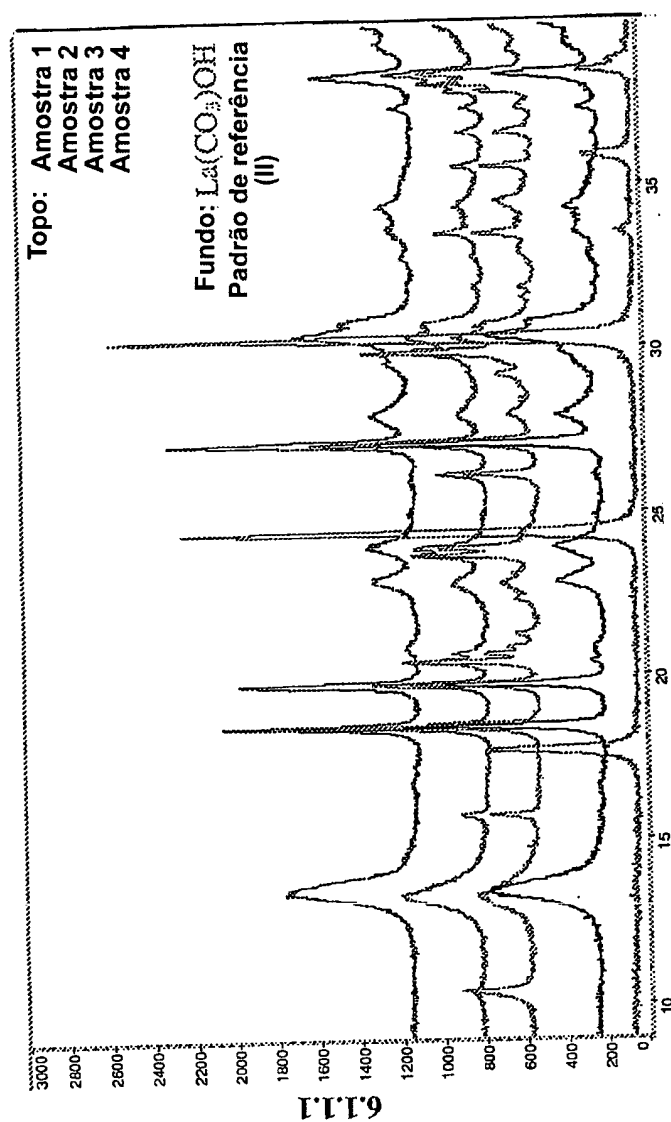


FIG.9

PI0710343-3

RESUMO

"MÉTODO PARA ANALISAR A PUREZA DE UM COMPOSTO TERROSO RARO, MÉTODO PARA ANALISAR A CONCENTRAÇÃO DE HIDROXICARBONATO DE LANTÂNIO EM UMA COMPOSIÇÃO DE
5 CARBONATO DE LANTÂNIO, MÉTODO PARA PREPARAR CARBONATO DE LANTÂNIO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA".

É provida uma análise para determinação analítica da quantidade de impureza em uma amostra sólida. Este método de difração por raio-X usa, preferivelmente, o
10 refinamento de Rietveld.