

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

(21) **PI0706763-1 A2**

(22) Data de Depósito: 30/01/2007
(43) Data da Publicação: 05/04/2011
(RPI 2100)



★ B R P I 0 7 0 6 7 6 3 A 2 ★

(51) Int.Cl.:

A61K 9/16
A61K 9/20
A61K 9/28
A61K 33/06
A61K 33/24
A61K 33/26
A61K 45/06
A61P 7/00
C01G 49/00
C01F 7/00

(54) Título: **MATERIAL GRANULAR, DOSE UNITÁRIA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL GRANULAR, E, USO DE UM MATERIAL GRANULAR**

(30) Prioridade Unionista: 31/01/2006 GB 0601899.8, 28/02/2006 GB 0603984.6, 28/02/2006 GB 0603984.6, 31/01/2006 GB 0601899.8

(73) Titular(es): Ineos Healthcare Limited

(72) Inventor(es): Alexis John Toft, James David Morrison, Maurice Sidney Newton, Nigel Peter Rhodes, Ruth Diane Pennell

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007000308 de 30/01/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/088343 de 09/08/2007

(57) Resumo: MATERIAL GRANULAR, DOSE UNITARJA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIALGRANULAR, E, USO DE UM MATERIAL GRANULAR E provido um material granular compreendendo (i) pelo menos50% em peso com base no peso do material granular de um composto de metal misto insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato da fórmula (1): $M^{II}1-XM^{III}x(OH)_2A^{N-}y.zH_2O$ (1) onde M^{II} é pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério; M^{III} é pelo menos ferro(III); A^{N-} é pelo menos um ânion n- valente; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y, \leq 1$, e $0, \leq z < 10$; (ii) de 3 a 12% em peso com base no peso do material granular de água ligada não quimicamente, e (iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente.

“MATERIAL GRANULAR, DOSE UNITÁRIA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL GRANULAR, E, USO DE UM MATERIAL GRANULAR”

CAMPO

5 A presente invenção se refere a grânulos contendo sólidos inorgânicos insolúveis em água, particularmente compostos de metal misto, tendo atividade farmacêutica, como aglutinantes de fosfato. Ela também se estende a métodos para fabricar os grânulos e seu uso em doses unitárias para administração oral.

10 ANTECEDENTES

Vários alimentos podem levar a concentrações altas de fosfato no sangue de animais, particularmente animais de sangue quente tal como humanos. Isto pode levar a diversos problemas fisiológicos, tal como deposição de fosfato de cálcio.

15 Em pacientes com deficiência renal que estão sendo tratados através de hemodiálise regular, as concentrações de fosfato no plasma do sangue podem aumentar dramaticamente e esta condição, conhecida como hiperfosfataemia, pode resultar na deposição de fosfato de cálcio no tecido mole. Os níveis de fosfato no plasma podem ser reduzidos através da ingestão
20 oral de aglutinantes de fosfato inorgânicos e orgânicos.

Classes de aglutinantes de fosfato sólido inorgânico são descritas em WO 99/15189. Estes incluem sulfatos inorgânicos tratados com álcali, tais como sulfato de cálcio, e compostos de metal misto que são substancialmente livres de alumínio e que tem uma capacidade de ligação de
25 fosfato de pelo menos 30% em peso do peso total de fosfato presente, acima de uma faixa de pH de 2-8, como medido pelo teste de ligação de fosfato como descrito aqui. Os sólidos inorgânicos são insolúveis em água e são planejados principalmente para administração oral.

Tipicamente tais compostos de metal misto podem conter ferro

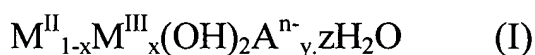
(III) e pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério. Preferivelmente eles também contêm pelo menos um de ânions hidroxila e carbonato e opcionalmente adicionalmente, pelo menos um de sulfato, cloreto e óxido.

Compostos de metal misto tal como os descritos em WO 99/15189 apresentam problemas em particular na formulação das dosagens unitárias os contém. Em parte, estes problemas resultam do fato de que os compostos precisam ser dosados em quantidades relativamente grandes. Isto significa que a fim de que uma dose unitária seja de um tamanho que não a torne muito difícil de engolir, auxiliado pela complacência do paciente, o nível de inclusão do ingrediente ativo precisa ser muito alto, deixando muito pouco espaço na formulação para excipientes.

Existe uma necessidade de doses unitárias contendo tais aglutinantes de fosfato sólido inorgânico que incluam níveis altos de ingrediente farmacêuticamente ativo que ainda mantém a integridade e estabilidade física no armazenamento. Existe também a necessidade de que tais doses unitárias se desintegram a fim de liberar o aglutinante de fosfato inorgânico sólido no estômago e que apresentem rápida ligação de fosfato, mas que não se desintegram excessivamente na boca ou esôfago resultando em um sabor desagradável e falta em potencial de complacência do paciente. Existe também uma necessidade de vias de processamento para a formação de aglutinantes de fosfato inorgânico sólido dentro de doses unitárias sem os problemas causados pelo escoamento pobre do material e ainda sem o impedimento excessivo da taxa de ligação de fosfato para o material.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Conseqüentemente, um primeiro aspecto da presente invenção provê um material granular compreendendo (i) pelo menos 50% em peso com base no peso do material granular de um composto de metal misto insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério; M^{III} é pelo menos ferro (III); A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, e $0 \leq z \leq 10$; (ii) de 3 a 12% em peso com base no peso de material granular de água ligada não quimicamente, e (iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente.

Um segundo aspecto da invenção provê uma dose unitária para administração oral compreendendo uma cápsula resistente à água contendo grânulos de acordo com o primeiro aspecto da invenção.

Um terceiro aspecto da invenção provê uma dose unitária para administração oral compreendendo um comprimido compactado de grânulos de acordo com o primeiro aspecto da invenção. Preferivelmente, o comprimido é revestido com um revestimento resistente a água.

O composto inorgânico insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato é referido aqui com um “aglutinante de fosfato inorgânico” ou como “aglutinante”.

Referências aqui contidas a “grânulos” se aplicam igualmente ao “material granular” da presente invenção.

Verificou-se que surpreendentemente, para tais grânulos para uso em doses unitárias, o nível de água é crucial para manter a integridade física dos grânulos, e das doses unitárias preparadas a partir dos grânulos durante o armazenamento. Níveis corretos de água provêm boa ligação de fosfato quando os grânulos são ingeridos, sem a dissolução excessiva dos grânulos ou dos comprimidos formados a partir dos grânulos na boca. Verificou-se também que tais grânulos ligam fosfato rapidamente.

Verificou-se também que prover o composto da fórmula I na forma granular em vez de como um pó, os problemas de escoamento dos pós e os problemas de estabilidade no armazenamento dos comprimidos com base no pó são superados, enquanto as vantagens de tais sistemas com relação a desintegração rápida são mantidas. Tamanho de partícula fino, por exemplo

como encontrado em pós, resultam em escoamento muito pobre do pó resultando na compressão pobre do comprimido (comprimidos muito moles e não homogêneos), estabilidade de armazenamento pobre e problemas com carregamento de equipamento. Surpreendentemente, os requerentes

5 verificaram que aumentando primeiro o tamanho da partícula do particulado dividido finamente através da granulação da mistura do composto da fórmula I com excipientes, secando os grânulos até um teor de umidade controlada e reduzindo o tamanho do grânulo de novo para um particulado mais finamente dividido (tal como a distribuição de tamanho de partícula ‘pequena’ da Tabela

10 7) os requerentes podem obter grânulos com ligação de fosfato apropriada sem exigir níveis substancialmente aumentados de excipientes enquanto possibilitam a operação das máquinas de compressão de comprimido tipicamente capazes de taxas de produção comercial (por exemplo, de 10.000 a 150.000 comprimidos/hora) e compressão de um comprimido modelado

15 apropriadamente de um tamanho compacto que não é muito difícil para engolir. Em contraste, formulações típicas de comprimidos tais como aquelas descritas em US4415555 ou US4629626 Miyata et al de materiais hidrotalcitas resultaram em formulações compreendendo menos do que 50% de composto ativo e/ou exigiam tratamento hidrotérmico da hidrotalcita para

20 aumentar a estabilidade de armazenamento dos comprimidos.

O teor de água dos grânulos da presente invenção é expresso em termos do teor de água ligada não quimicamente nos grânulos. Esta água ligada não quimicamente conseqüentemente exclui água ligada quimicamente. Água ligada quimicamente pode também ser referida como água estrutural.

25 A quantidade de água ligada não quimicamente é determinada através da pulverização dos grânulos, com aquecimento a 105°C por 4 horas e medindo imediatamente a perda de peso. O equivalente em peso de água ligada não quimicamente expelida pode então ser calculado como uma porcentagem do peso dos grânulos.

Verificou-se que se a quantidade de água ligada não quimicamente é menor do que 3% em peso dos grânulos, os comprimidos formados a partir dos grânulos se tornam frágeis e podem quebrar muito facilmente. Se a quantidade de água ligada não quimicamente é maior do que 10% em peso dos grânulos, o tempo de desintegração dos grânulos e dos comprimidos preparados a partir dos grânulos aumenta, com uma redução associada na taxa de ligação de fosfato e a estabilidade de armazenamento do comprimido ou grânulos se torna inaceitável levando a desagregação no armazenamento.

Com aglutinante de fosfato insolúvel em água, queremos dizer que o aglutinante tem uma solubilidade em água destilada a 25°C de 0,5 g/litro ou menos, preferivelmente 0,1 g/litro ou menos, mais preferivelmente 0,05 g/litro ou menos.

A cápsula resistente à água do segundo aspecto da invenção é apropriadamente uma cápsula de gelatina dura. Para a cápsula resistente a água, com resistente a água queremos dizer que no armazenamento por 4 semanas a 40°C e 70% de umidade relativa, a absorção de água da dose unitária, (isto é, a cápsula contendo os grânulos do primeiro aspecto da invenção), devido a mudança de teor de umidade é preferivelmente menos do que 10%, mais preferivelmente menos do que 5% em peso da dose unitária. Tais cápsulas têm a vantagem de ajudar a estabilizar o teor de umidade dos grânulos no armazenamento.

Os comprimidos do terceiro aspecto da invenção preferivelmente têm um revestimento resistente à água a fim de inibir o ingresso de umidade dentro do comprimido ou perda de umidade do comprimido no armazenamento. Entretanto, o revestimento resistente à água deve permitir a dissolução do comprimido depois de um tempo apropriado seguinte a ingestão, de forma que o aglutinante de fosfato sólido inorgânico possa ser efetivo no intestino do paciente. Com resistente à água queremos

dizer que no armazenamento por 4 semanas a 40°C e 70% de umidade relativa, a absorção de água do comprimido revestido devido a mudança do teor de umidade é preferivelmente menor do que 10%, mais preferivelmente menor do que 5% em peso do comprimido revestido. Em um aspecto preferido, com resistente a água queremos dizer que no armazenamento por 12 meses a 25°C e 60% de umidade relativa, a absorção de água do comprimido revestido devido a mudança no teor de umidade é preferivelmente menor do que 10%, mais preferivelmente menor do que 5% em peso do comprimido revestido. Em um outro aspecto preferido, com resistente a água queremos dizer que no armazenamento por 12 meses a 30°C e 65% de umidade relativa, a absorção de água do comprimido revestido devido a mudança no teor de umidade é preferivelmente menor do que 10%, mais preferivelmente menor do que 5% em peso do comprimido revestido. Em um aspecto preferido, com resistente a água queremos dizer que no armazenamento por 6 meses a 40°C e 75% de umidade relativa, a absorção de água do comprimido revestido devido a mudança no teor de umidade é preferivelmente menor do que 10%, mais preferivelmente menor do que 5% em peso do comprimido revestido.

DESCRIÇÃO DETALHADA E REALIZAÇÕES PREFERIDAS

20 AGLUTINANTES DE FOSFATO

Com ligação de íons de fosfato, queremos dizer que os íons fosfato são removidos da solução e são imobilizados na estrutura atômica do aglutinante de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água.

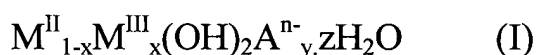
25 Sólidos inorgânicos insolúveis em água apropriados para a ligação de íons fosfato a partir da solução (depois disto também chamados de aglutinantes de fosfato inorgânico ou de aglutinantes para ser breve) são descritos por exemplo em WO 99/15189 e incluem sulfatos tal como sulfato de cálcio, que tenham sido tratados com álcali, misturas de sais de metais diferentes e compostos de metal misto como descrito abaixo. Sólidos

inorgânicos insolúveis em água preferidos para uso como aglutinantes de fosfato nos comprimidos da invenção são compostos de metal misto.

Devido a sua insolubilidade na água, eles são preferidos caso os aglutinantes de fosfato inorgânicos usados nos comprimidos da invenção estejam em uma forma particulada finamente dividida de forma que uma área de superfície adequada é provida sob a qual a ligação ou imobilização de fosfato acontece. Appropriadamente, as partículas de aglutinante de fosfato inorgânico tem um diâmetro de partícula mediano de peso (d_{50}) de 1 a 20 micrômetros, preferivelmente de 2 a 11 micrômetros. Preferivelmente, as partículas do aglutinante de fosfato inorgânico têm um d_{90} (isto é, 90% em peso das partículas têm um diâmetro menor do que o valor d_{90}) de 100 micrômetros ou menor.

AGLUTINANTES DE METAL MISTO

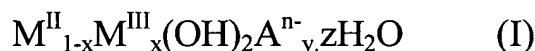
A presente invenção provê um material granular compreendendo (i) pelo menos 50% em peso com base no peso de material granular de um composto de metal misto sólido capaz de ligar o fosfato da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um magnésio, cálcio, lantânio e cério; M^{III} é pelo menos ferro (III); A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, e $0 \leq z \leq 10$; (ii) de 3 a 12% em peso com base no peso de material granular de água ligada não quimicamente, e (iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente. A presente invenção provê ainda uma dose unitária para administração oral compreendendo uma cápsula resistente à água contendo o material granular.

A presente invenção provê ainda adicionalmente uma dose unitária para administração oral compreendendo um comprimido compactado do material granular. Preferivelmente, o comprimido é revestido com um revestimento resistente a água.

Um aglutinante de fosfato inorgânico preferido é o composto misto sólido insolúvel em água da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma ny$ e x, y e z atendem a

$$0 \leq x \leq 0,67, 0 < y \leq 1, 0 \leq z \leq 10.$$

Em um aspecto preferido $0,1 < x$, tal como $0,2 < x$, $0,3 < x$, $0,4 < x$, ou $0,5 < x$. Em um aspecto preferido $0 < x \leq 0,5$. Deve ser entendido que $x = [M^{III}]/([M^{II}] + [M^{III}])$ onde $[M^{II}]$ é o número de mol de M^{II} por mol de composto da fórmula 1 e $[M^{III}]$ é o número de mol de M^{III} por mol de composto da fórmula I.

Em um aspecto preferido $0 < y \leq 1$. Preferivelmente $0 < y \leq 0,8$. Preferivelmente $0 < y \leq 0,6$. Preferivelmente $0 < y \leq 0,4$. Preferivelmente $0,05 < y \leq 0,3$. Preferivelmente $0,05 < y \leq 0,2$. Preferivelmente $0,1 < y \leq 0,2$. Preferivelmente $0,15 < y \leq 0,2$.

Em um aspecto preferido $0 \leq z \leq 10$. Preferivelmente $0 \leq z \leq 8$. Preferivelmente $0 \leq z \leq 6$. Preferivelmente $0 \leq z \leq 4$. Preferivelmente $0 \leq z \leq 2$. Preferivelmente $0,1 \leq z \leq 2$. Preferivelmente $0,5 \leq z \leq 2$. Preferivelmente $1 \leq z \leq 2$. Preferivelmente $1 \leq z \leq 1,5$. Preferivelmente $1 \leq z \leq 1,4$. Preferivelmente $1,2 \leq z \leq 2$. Preferivelmente z é aproximadamente 1,4.

Preferivelmente, $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, e $0 \leq z \leq 10$.

Será apreciado que cada dos valores preferidos de x, y e z possam ser combinados. Por essa razão qualquer combinação de cada dos valores listados na tabela abaixo é descrita especificamente aqui e pode ser provida pela presente invenção.

x	y	z
$0,1 < x$	$0 < y \leq 0,8$	$0 \leq z \leq 10$
$0,2 < x$	$0 < y \leq 0,6$	$0 \leq z \leq 8$
$0,3 < x$	$0 < y \leq 0,4$	$0 \leq z \leq 6$
$0,4 < x$	$0,05 < y \leq 0,3$	$0 \leq z \leq 4$
$0,05 < x$	$0,05 < y \leq 0,2$	$0 \leq z \leq 2$
$0 < x \leq 0,67$	$0,1 < y \leq 0,2$	$0,1 \leq z \leq 2$

$0 < x \leq 0,5$	$0,15 < y \leq 0,2$	$0,5 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 2$
		$1 \leq z \leq 1,5$
		$1 \leq z \leq 1,4$
		$1,1 \leq z \leq 1,4$

Na fórmula (I) acima, quando A representa mais do que um ânion, a valência (n) de cada pode variar. “ Σny ” significa a soma do número de mol de cada ânion multiplicada por sua respectiva valência.

Na fórmula (I), M^{II} é preferivelmente selecionado dentre mg (II), Zn (II), Fe (II), Cu (II), Ca (II), La (II) e Ni (II). Destes mg é especialmente preferido. M^{III} é preferivelmente selecionado dentre Mn (III), Fe (III), La (III), Ni (III) e Ce (III). Destes, Fe (III) é especialmente preferido. Aqui, (II) significa um metal em um estado divalente e (III) significa um metal em um estado trivalente.

A^{n-} é preferivelmente selecionado dentre um ou mais de carbonato, hidroxicarbonato, oxo-ânions (por exemplo, nitratos, sulfatos), ânion de metal complexo (por exemplo, ferrocianida), polioxo-metalatos, ânions orgânicos, halogenetos, hidróxido e misturas dos mesmos. Destes, carbonato é especialmente preferido.

Preferivelmente, o composto compreende menos do que 200 g/kg de alumínio, mais preferivelmente menos do que 100 g/kg, ainda mais preferivelmente menos do que 50 g/kg expressos como peso de metal de alumínio por peso de composto.

Mais preferivelmente, somente níveis baixos de alumínio estão presentes, tal como menos do que 10 g/kg, preferivelmente menos do que 5 g/kg.

Ainda mais preferivelmente, o composto é livre de alumínio (Al). Com o termo “livre de alumínio” queremos dizer que o material chamado “livre de alumínio” compreende menos do que 1 g/kg, mais preferivelmente menos do que 500 g/kg, ainda mais preferivelmente menos do que 200 mg/kg, mais preferivelmente menos do que 120 mg/kg expressos

como peso de alumínio elementar por peso de composto.

Apropriadamente o composto contém ferro (III) e pelo menos um de Magnésio, Cálcio, Lantânio ou Cério, mais preferivelmente pelo menos um de Magnésio, Lantânio ou Cério, mais preferivelmente Magnésio.

5 Preferivelmente, o composto compreende menos do que 100 g/kg de cálcio, mais preferivelmente menos do que 50 g/kg, ainda mais preferivelmente menos do que 25 g/kg expressos como peso de cálcio elementar por peso de composto.

10 Mais preferivelmente, somente níveis baixos de cálcio estão presentes tal como menos do que 10 g/kg, preferivelmente menos do que 5 g/kg.

Ainda mais preferivelmente o composto é livre de cálcio. Com o termo “livre de cálcio” queremos dizer que o material chamado “livre de cálcio” compreende menos do que 1 g/kg, mais preferivelmente menos do que 500 g/kg, ainda mais preferivelmente menos do que 200 mg/kg, mais preferivelmente menos do que 120 mg/kg expressos como peso de cálcio elementar por peso de material.

Preferivelmente o composto aglutinante é livre de cálcio e livre de alumínio

20 A dose unitária final, compreendendo grânulos e qualquer outro material compondo a dose unitária final, no conjunto é também preferivelmente livre de alumínio e/ou preferivelmente livre de cálcio, usando as definições como detalhadas acima.

25 Preferivelmente, o composto de metal misto sólido compreende pelo menos algum material que é um Hidróxido Duplo em Camada (LDH). Mais preferivelmente, o composto de metal misto da fórmula (I) é um hidróxido duplo em camada. Como usado aqui, o termo “Hidróxido Duplo em Camada” é usado para designar hidróxidos lamelares sintéticos ou naturais com dois tipos diferentes de cátions metálicos nas camadas principais

e domínios de intercamadas contendo espécies aniônicas. Esta extensa família de compostos é algumas vezes também referida como argilas aniônicas, através da comparação com a mais usual das argilas catiônicas cujos domínios interlamelares contém espécies catiônicas. LHDs tem também sido relatados como compostos do tipo de hidrotalcita através da referência a um dos polítipos do mineral correspondente com base em [mg-Al].

Um composto de metal misto particularmente preferido contém pelo menos um de íons carbonato, e íons hidroxila.

Um composto particularmente preferido contém como M^{II} e M^{III} , magnésio e ferro (III) respectivamente.

O composto ou compostos de metal misto sólido pode ser apropriadamente produzido através da co-precipitação de uma solução, por exemplo, como descrito em WO 99/15189, seguido pela centrifugação ou filtração, e depois da secagem, moagem e peneiramento. O composto de metal misto é então re-umedecido novamente como parte do processo de umidificação-granulação e os grânulos resultantes são secos em um leito fluidizado. O grau de secagem no leito fluido é usado para estabelecer o teor de água desejado do comprimido final.

Alternativamente, o composto de metal misto pode ser formado através do aquecimento de uma mistura íntima de sais de metal único finamente divididos com uma temperatura por meio da qual uma reação sólido-sólido pode ocorrer, levando a formação do composto de metal misto.

O composto de metal misto sólido da fórmula (I) pode ser calcinado através de aquecimento a temperaturas em excesso de 200°C a fim de diminuir o valor de z na formula. Neste caso, pode ser necessário adicionar água depois da calcinação e antes da incorporação do composto de metal misto sólido nos grânulos a fim de alcançar o teor desejado de água ligada não quimicamente dos grânulos.

Será apreciado pelos versados na arte que a água provida

através de zH_2O na fórmula (I) pode prover parte dos 3 a 12% em peso de água ligada não quimicamente (com base no peso do material granular). Os versados na arte podem determinar rapidamente o valor de z com base nas técnicas químicas padrão. Uma vez que o material da presente invenção tenha sido provido, a quantidade de água ligada não quimicamente pode então ser também rapidamente determinada de acordo com o procedimento descrito aqui.

Com composto de metal misto, queremos dizer que a estrutura atômica do composto inclui cátions de pelo menos dois metais diferentes distribuídos uniformemente através da estrutura. O termo composto de metal misto não inclui misturas de cristais de dois sais, onde cada tipo de cristal inclui somente um cátion metal. Compostos de metal misto são tipicamente o resultado da co-precipitação da solução de compostos de um único metal diferentes, em contraste com uma mistura física sólida simples de 2 sais de metal único diferentes. Compostos de metal misto como usado aqui inclui compostos do mesmo tipo de metal mas com o metal em dois diferentes estados de valência, por exemplo, Fe(II) e Fe(III) assim como compostos contendo mais do que 2 tipos diferentes de metal em um composto.

O composto de metal misto pode compreender também material amorfo (não cristalino). Com o termo amorfo queremos dizer ou fases cristalinas que tenham tamanhos de cristalitos abaixo dos limites de detecção das técnicas de difração de raios-X, ou fases cristalinas que tenham algum grau de ordenação, mas que não exibam um padrão de difração cristalina e/ou materiais amorfos verdadeiros que exibam ordem na faixa curta, mas nenhuma ordem na faixa longa.

O composto da fórmula I é preferivelmente formado sem nenhum tratamento de envelhecimento ou hidrotérmico para evitar que os cristais do composto cresçam em tamanho e para manter uma área de superfície grande sobre a qual a ligação de fosfato pode acontecer. O

composto não envelhecido da fórmula I é também preferivelmente mantido com uma forma de tamanho de partícula fina durante o curso da pós-síntese para manter boa ligação de fosfato.

LIGAÇÃO DE FOSFATO

Qualquer referência aqui à capacidade de ligação de fosfato significa capacidade de ligação de fosfato como determinado pelo método seguinte, a menos que especificado de outra forma.

40 mmol/litro de uma solução de Fosfato de Sódio (pH4) é preparada e tratada com o aglutinante de fosfato. A solução filtrada da solução de fosfato tratado é então diluída e analisada pelo ICP-OES para teor de fósforo.

Os reagentes usados para este método são: Fosfato de Di-hidrogênio de Sódio Monohidrato (BDH, grade AnalarTM), 1M de ácido clorídrico, (água AnalarTM), solução de fósforo padrão (10.000µ g/ml, Romil Ltd), cloreto de sódio (BDH).

Os aparelhos específicos usados são: Incubador de hibridização giratório ou equivalente (Grant Boekal HIW7), tubos para coleta de sangue de 10 ml, tubos com tampa rosca reutilizáveis Nalgene (30 ml/50 ml), seringas descartáveis de 10 ml, filtro com seringa para uso único de 0,45µm, ICP-OES (espectrômetro de plasma indutivamente copulado por indução - de emissão óptica).

Uma solução de fosfato é preparada pesando 5,520g (+/- 0,0001 g) de fosfato de di-hidrogênio de sódio seguido pela adição de um pouco de água AnalarTM e transferência para um frasco volumétrico de 1 l.

Ao frasco volumétrico de 1 l é então adicionado 1 M HCl em gota para ajustar o pH para pH 4 (+/-0,1) misturando entre as adições. O volume é então ajustado precisamente para 1 l usando água AnalarTM e misturando completamente.

Uma solução de NaCl é preparada pesando precisamente 5,85g

(+/- 0,02g) de NaCl e transferida quantitativamente dentro de um frasco volumétrico de 1 litro depois do que o volume é ajustado com água Analar™ e misturado completamente.

Padrões de calibração são preparados pipetando as seguintes

5 soluções dentro de frascos volumétricos de 100 ml:

Frasco N°.	1	2	3	4
Identificação	Branco	Padrão 1	Padrão 2	Padrão 3
Solução de NaCl	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Padrão P 10000 ppm	0 ml	4 ml (400 ppm)	2 ml (200 ppm)	1 ml (100 ppm)

As soluções são então ajustadas para volume com água Analar™ e misturadas completamente. Estas soluções são então usadas como padrões de calibração para o aparelho ICP-OES. As amostras de aglutinante de fosfato são então preparadas de acordo com o procedimento descrito depois e medidas pelo ICP-OES. Os resultados do ICP-OES são expressos inicialmente como ppm mas podem ser convertidos para mol usando a equação: $\text{mmol} = (\text{leitura do ICP-OES em ppm} / \text{peso molecular do análito}) \times 4$ (fator de diluição).

10

Alíquotas de cada amostra de teste, cada alíquota contendo 0,5g de aglutinante de fosfato, são colocadas dentro de tubos de topo de rosca Nalgene de 30 ml. Se a amostra de teste é uma dose unitária compreendendo 0,5g de aglutinante de fosfato, ela pode ser usada como tal. Todas as amostras são preparadas em duplicata. Alíquotas de 12,5 ml da solução de fosfato são pipetadas dentro de cada dos tubos de topo de rosca contendo as amostras de teste e a tampa de rosca fixada. Os tubos preparados são então colocados dentro de um incubador giratório pré-aquecido a 37°C e girados com velocidade máxima por um tempo fixo tal como 30 minutos (outros tempos podem ser usados como mostrado nos Exemplos). As amostras são subsequenteiramente removidas do incubador giratório; filtradas através de um filtro com seringa de 0,45µm, e 2,5 ml do filtrado é transferido para dentro de um tubo de coleta de sangue. 7,5 ml de água Analar™ são pipetados dentro de

15

20

25

cada alíquota de 2,5 ml, e misturados completamente. As soluções são então analisadas no ICP-OES.

A capacidade de ligação de fosfato é determinada pela: (%) de ligação de fosfato = $100 - (T/S \times 100)$

5 onde

T = valor do análito para fosfato na solução depois da reação com o aglutinante de fosfato.

S = valor do análito para fosfato na solução antes da reação com o aglutinante de fosfato.

10 Apropriadamente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos grânulos da presente invenção provêm uma capacidade de ligação de fosfato para o material como medido pelo método acima de pelo menos 30% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 30% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 30% depois de 5
15 minutos. Preferivelmente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato como medido pelo método acima de pelo menos 40% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 30% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 30% depois de 5 minutos.
20 Ainda mais preferivelmente os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato como medido pelo método acima de pelo menos 50% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 30% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 30% depois de 5 minutos.

25 O pH da medição de ligação de fosfato pode ser variado através do uso da adição de uma solução ou de 1M HCl ou NaOH. A medição pode ser usada para avaliar a capacidade de ligação de fosfato com valores de pH variados.

Apropriadamente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico

insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 6, preferivelmente com um pH de 3 a 9, mais preferivelmente com um pH de 3 a 10, mais preferivelmente com um pH de 2 a 10, como medido pelo método acima, de
5 pelo menos 30% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 30% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 30% depois de 5 minutos.

Preferivelmente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma
10 capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 4, preferivelmente de 3 a 5, mais preferivelmente de 3 a 6, como medido pelo método acima, de pelo menos 40% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 40% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 40% depois de 5 minutos.

Ainda mais preferivelmente, os aglutinantes de fosfato sólido
15 inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 4, preferivelmente de 3 a 5, mais preferivelmente de 3 a 6, como medido pelo método acima, de pelo menos 50% depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 50% depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 50%
20 depois de 5 minutos.

Deve ser entendido que é desejável ter uma capacidade alta de ligação de fosfato sobre a faixa de pH tão ampla quanto possível.

Um método substituto de expressar a capacidade de ligação de fosfato usando o método descrito acima é expressar o fosfato ligado pelo
25 aglutinante como mmol de fosfato ligado por grama de aglutinante.

Usando esta descrição para ligação de fosfato, apropriadamente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 6, preferivelmente com um pH de 3 a 9,

mais preferivelmente com um pH de 3 a 10, mais preferivelmente com um pH de 2 a 10, como medido pelo método acima, de pelo menos 0,3 mmol/g depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 0,3 mmol/g depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 0,3 mmol/g depois de 5 minutos.

- 5 Preferivelmente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 4, preferivelmente de 3 a 5, mais preferivelmente 3 a 6, como medido pelo método acima, de pelo menos 0,4 mmol/g depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 0,4 mmol/g depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 0,4 mmol/g depois de 5 minutos. Ainda mais preferivelmente, os aglutinantes de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água usados nos comprimidos da presente invenção tem uma capacidade de ligação de fosfato com um pH de 3 a 4, preferivelmente de 3 a 5, mais preferivelmente 3 a 6, como medido pelo método acima, de pelo menos 0,5 mmol/g depois de 30 minutos, preferivelmente pelo menos 0,5 mmol/g depois de 10 minutos, mais preferivelmente pelo menos 0,5 mmol/g depois de 5 minutos.

GRÂNULOS

- Os grânulos da presente invenção compreendem pelo menos 20 50%, preferivelmente pelo menos 60%, mais preferivelmente pelo menos 70%, mais preferivelmente pelo menos 75% em peso de aglutinante de fosfato inorgânico.

- Os grânulos da presente invenção compreendem de 3 a 12% em peso de água ligada não quimicamente, preferivelmente de 5 a 10% em 25 peso.

O restante dos grânulos compreende um veículo farmacêuticamente aceitável para o aglutinante de fosfato, principalmente um excipiente ou mistura de excipientes, que provêm o equilíbrio dos grânulos. Por esta razão, os grânulos podem compreender não mais do que 47% em

peso de excipiente. Preferivelmente os grânulos compreendem de 5 a 47% em peso de excipiente, mais preferivelmente de 10 a 47% em peso de excipiente, mais preferivelmente de 15 a 47% em peso de excipiente.

TAMANHO DO GRÂNULO

5 Apropriadamente, pelo menos 95% em peso dos grânulos tem um diâmetro menor do que 1180 micrômetros como medido através de uma peneira.

10 Preferivelmente, pelo menos 50% em peso dos grânulos tem um diâmetro menor do que 710 micrômetros como medido através de uma peneira.

 Mais preferivelmente, pelo menos 50% em peso dos grânulos tem um diâmetro 106 a 1180 micrômetros, preferivelmente de 106 a 500 micrômetros.

15 Ainda mais preferivelmente, pelo menos 70% em peso dos grânulos tem um diâmetro 106 a 1180 micrômetros, preferivelmente de 106 a 500 micrômetros.

 Preferivelmente, o diâmetro de partícula mediano de peso dos grânulos é de 200 a 400 micrômetros.

20 Grânulos grandes podem levar a uma ligação de fosfato inaceitavelmente lenta. Uma proporção elevada de grânulos menores do que 106 micrômetros em diâmetro pode levar ao problema de escoamento pobre dos grânulos. Preferivelmente, pelo menos 50% em peso dos grânulos tem um diâmetro maior do que 106 micrômetros como medido através de uma peneira, mais preferivelmente pelo menos 80% em peso.

25 INGREDIENTES DOS GRÂNULOS

 Excipientes apropriados que podem ser incluídos nos grânulos incluem diluentes sólidos convencionais tais como, por exemplo, lactose, amido ou talco, assim como materiais derivados de proteínas animais ou vegetais, tais como, gelatinas, dextrinas e soja, proteínas da semente de trigo e

psílio; gomas tais como acácia, guar, agar, e xantano; polissacarídeos; alginatos; carboximetilceluloses; carragenanos; dextranos; pectinas; polímeros sintéticos tal como polivinilpirrolidona; complexos de polipeptídio/proteína ou polissacarídeo tal como complexos de gelatina-acácia; açúcares tais como manitol, dextrose, galctose e trealose; açúcares cíclicos tal como ciclodextrina; sais inorgânicos tais como fosfato de sódio, cloreto de sódio e silicatos de alumínio; e aminoácidos tendo de 2 a 12 átomos de carbono tais como uma glicina, L-alanina, ácido L-aspartico, ácido L-glutâmico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina e L-fenilalanina.

10 O termo excipiente também inclui aqui componentes auxiliares tais como estruturantes ou adesivos de comprimidos, agentes desintegrantes ou de intumescimento.

Estruturantes apropriados para comprimidos incluem acácia, ácido algínico, carboximetilcelulose, hidroxietilcelulose, dextrina, etilcelulose, gelatina, glicose, goma guar, hidroxipropilmetilcelulose, kaltodextrina, metilcelulose, óxido de polietileno, povidona, alginato de sódio e óleos vegetais hidrogenados.

Desintegrantes apropriados incluem desintegrantes reticulados. Por exemplo, desintegrantes apropriados incluem carboximetilcelulose de sódio reticulada, hidroxipropilcelulose reticulada, hidroxipropilcelulose com peso molecular alto, carboximetilamida, copolímero de metacrilatodivinilbenzeno de potássio, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona reticulada (PVP) e álcoois polivinílicos com peso molecular alto.

25 Polivinilpirrolidona reticulada (também conhecida como crospovidona, por exemplo disponível como Kollidon CL-MTM ex BASF) é um excipiente especialmente preferido para uso nos comprimidos da invenção. Apropriadamente, os grânulos dos comprimidos da invenção compreendem de 1 a 15% em peso de polivinilpirrolidona reticulada,

preferivelmente de 1 a 10%, mais preferivelmente de 2 a 8%. Preferivelmente, a polivinilpirrolidona reticulada tem um tamanho de partícula mediano de peso d_{50} , antes da granulação de menos do que 50 micrômetros (isto é, a chamada PVP reticulada tipo-B). Tal material é conhecido também como

5 crosppovidona micronizada. Verificou-se que a polivinilpirrolidona reticulada nestes níveis leva a uma boa desintegração do comprimido mas com menos inibição de ligação de fosfato do aglutinante de fosfato inorgânico quando comparada com alguns outros excipientes. Os tamanhos preferidos para a polivinilpirrolidona reticulada apresentam arenosidade e dureza reduzida nas

10 partículas formadas assim que os comprimidos se desintegram.

Outro excipiente preferido para uso nos grânulos dos comprimidos da invenção é amido pré-gelatinizado (também conhecido como amido pré-geleificado). Preferivelmente, os grânulos compreendem de 5 a 20% em peso de amido pré-geleificado, mais preferivelmente de 10 a 20%,

15 ainda mais preferivelmente de 12 a 18% em peso. O amido pré-gelatinizado nestes níveis melhora a durabilidade e coesão dos comprimidos sem impedir a desintegração ou ligação de fosfato dos comprimidos em uso. O amido pré-gelatinizado é apropriadamente completamente pré-gelatinizado, com um teor de umidade de 1 a 15% em peso e um diâmetro de partícula mediano de peso

20 de 100 a 250 micrômetros. Um material apropriado é LycotabTM - um amido de milho completamente pré-gelatinizado disponível na Roquette.

Um excipiente combinado incluindo ambos, amido pré-gelatinizado e crosppovidona é particularmente preferido, já que esta combinação de excipientes dá a capacidade para formar com segurança

25 comprimidos compactados de vários modelos, boa homogeneidade nos grânulos e boas características de desintegração nos grânulos da invenção.

Os grânulos podem compreender também preservativos, agentes de umidificação, antioxidantes, tensoativos, agentes efervescentes, agentes de coloração, agentes aromatizantes, modificadores de pH, agentes

adoçantes ou para mascarar o sabor. Agentes de coloração apropriados incluem óxidos de ferro vermelho, preto e amarelo e corantes FD & C tais como FD & C azul N°. 2 e FD & C vermelho N°. 40 disponíveis na Ellis & Everard. Agentes aromatizantes apropriados incluem aromas de hortelã, framboesa, alcaçuz, laranja, limão, toronja, caramelo, baunilha, cereja e uva e combinações destes. Modificadores de pH apropriados incluem hidrogeno carbonato de sódio (isto é, bicarbonato), ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorídrico e ácido maleico. Adoçantes apropriados incluem aspartame, acelsufame K e taumatin. Agentes para mascarar o sabor apropriados incluem hidrogeno carbonato de sódio, resinas com troca iônica, compostos com inclusão de dextrina e adsorbatos. Agentes de umidificação apropriados incluem lauril sulfato de sódio e docusato de sódio. Um agente efervescente apropriado ou produtor de gás é uma mistura de bicarbonato de sódio e ácido cítrico.

GRANULAÇÃO

A granulação pode ser realizada através de um processo compreendendo as etapas de:

i) misturar o composto inorgânico insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato com um ou mais excipientes para produzir uma mistura homogênea,

ii) colocar um líquido apropriado em contato com a mistura homogênea e misturar em um granulador para formar grânulos úmidos,

iii) opcionalmente, passar os grânulos úmidos também por uma peneira para remover grânulos maiores que o tamanho da peneira,

iv) secar os grânulos úmidos para prover grânulos secos,

v) moer e/ou peneirar os grânulos secos.

Apropriadamente a granulação é através de granulação úmida, compreendendo as etapas de:

i) misturar o aglutinante de fosfato sólido inorgânico com

excipientes apropriados para produzir uma mistura homogênea,

ii) adicionar um líquido apropriado à mistura homogênea e misturar em um granulador para formar grânulos,

iii) opcionalmente, passar os grânulos úmidos também por uma peneira para remover grânulos maiores que o tamanho da peneira,

iv) secar os grânulos

v) moer e peneirar os grânulos.

Líquidos apropriados para a granulação incluem água, etanol e misturas dos mesmos. Água é um líquido para granulação preferido.

Os grânulos são secos até o nível de umidade desejada como descrito mais acima antes do seu uso na formação do comprimido ou incorporação dentro de uma cápsula para uso como uma dose unitária.

LUBRIFICANTE

Antes de formar os comprimidos a partir dos grânulos dentro de uma composição de dose unitária, é preferido que os grânulos sejam misturados com um lubrificante ou agente deslizante de forma que exista lubrificante ou agente deslizante distribuído sobre e entre os grânulos durante a compactação dos grânulos para formar comprimidos.

Tipicamente a quantidade ideal de lubrificante exigida depende do tamanho de partícula do lubrificante e da área de superfície disponível dos grânulos. Lubrificantes apropriados incluem sílica, talco, ácido esteárico, estearato de cálcio ou magnésio e fumarato de estearil de sódio e mistura dos mesmos. Lubrificantes são adicionados aos grânulos em uma forma finamente dividida, tipicamente partículas não maiores que 40 micrômetros em diâmetro (assegurado tipicamente através de peneiramento). O lubrificante é apropriadamente adicionado aos grânulos com um nível de 0,1 a 0,4%, preferivelmente de 0,2 a 0,3% em peso dos grânulos. Níveis inferiores podem levar ao agarramento ou emperramento do molde do comprimido ao passo que níveis superiores podem reduzir a taxa de ligação

de fosfato ou impedir a desintegração do comprimido. Sais ou ácidos graxos podem ser usados como lubrificantes, tal como estearato de cálcio e/ou magnésio. Um lubrificante preferido é selecionado dentre um grupo consistindo de estearato de magnésio, fumarato de estearil de sódio e misturas dos mesmos. Verificou-se que alguns lubrificantes, tal como ácidos graxos, levam a corrosão e perda de integridade na camada de revestimento dos comprimidos. Pensa-se que isto pode resultar da fusão parcial do lubrificante quando a camada de revestimento é seca. Por esta razão, é preferido que o lubrificante tenha um ponto em fusão em excesso de que 55°C.

10 COMPRIMIDOS

Os comprimidos do terceiro aspecto da invenção podem ser preparados comprimindo os grânulos, sob alta pressão, a fim de formar um comprimido tendo a resistência necessária ao esmagamento para a manipulação exigida durante a preparação das embalagens e distribuição. O uso dos grânulos formados a partir de uma mistura de pó granulada melhora o escoamento nas tremonhas de armazenamento para a prensa de compressão dos comprimidos, o que por sua vez beneficia a eficiência do processamento do comprimido. Os aglutinantes de fosfato inorgânico usados nos comprimidos da presente invenção tipicamente tem propriedades de escoamento pobre no seu tamanho desejado de partícula como detalhado mais acima. Por esta razão, é desejado que os comprimidos da invenção compreendam níveis altos de aglutinante de fosfato inorgânico, da ordem de 50% ou mais em peso do comprimido, o aglutinante de fosfato inorgânico deve ser formado em grânulos antes da formação do comprimido. Um pó fino está apto a ser compactado ou “ligado” na tremonha, coletor de alimentação, ou molde, e conseqüentemente comprimidos com o mesmo tamanho ou mesma compressão não são obtidos facilmente. Mesmo se fosse possível comprimir pós finos até um grau satisfatório, ar poderia ser aprisionado e comprimido, o que poderia levar a rachadura do comprimido na ejeção. O uso

de grânulos ajuda a superar estes problemas. Outro benefício da granulação é o aumento da densidade aparente do comprimido final quando preparado a partir de grânulos em vez de a partir de um pó fino, reduzindo o tamanho do comprimido final e melhorando a probabilidade de complacência do paciente.

5 Os comprimidos da invenção podem ser circulares mas são preferivelmente e geralmente em forma de bolo ou em forma de torpedo (também conhecido como comprimidos com formato oblongo convexo duplo), isto é tendo uma dimensão alongada, a fim de auxiliar a ingestão de doses grandes. Ele pode por exemplo estar na forma de um cilindro com
10 extremidades arredondadas ou na forma elíptica em uma dimensão e circular em uma dimensão ortogonal, ou elíptica em ambas. Algum achatamento em uma ou mais partes da forma completa é também possível. Onde o comprimido está na forma de um comprimido provido coma “tira bojuda”, ele é preferido se a largura da tira bojuda for 2 mm ou mais. Verificou-se que
15 bandas bojudas menores podem levar a uma cobertura insuficiente ou formação de aparas ou perda de integridade do revestimento resistente a água do comprimido.

Os comprimidos do segundo aspecto da invenção preferivelmente têm uma dureza de 5 a 30 kgf como medido usando um
20 aparelho de teste de dureza de comprimidos Holland C50.

REVESTIMENTO RESISTENTE À ÁGUA

Os comprimidos do segundo aspecto da invenção, uma vez formados a partir de grânulos do primeiro aspecto da invenção, são preferivelmente providos com um revestimento resistente a água

25 O revestimento resistente à água pode ser aplicado no comprimido através de qualquer dos processos e equipamentos de revestimento farmacêutico usuais. Por exemplo, comprimidos podem ser revestidos através de um equipamento com leito fluido (por exemplo um secador com leito fluido do tipo “Wurster”), recipientes de revestimento (de

rotação, ventilados na lateral, convenção, etc.), com bocais ou gatilhos pulverizadores ou outros tipos de pulverizadores ou mergulhando e as mais recentes técnicas incluindo o revestidor de comprimidos Supercell da Niro PharmaSystems. Variações no equipamento disponível incluem tamanho, forma, localização dos bocais e entradas e saídas de ar, padrões de fluxo de ar e grau de instrumentação. Ar aquecido pode ser usado para secar os comprimidos pulverizados de uma forma que permita a pulverização contínua enquanto os comprimidos estão sendo simultaneamente secos. Pulverização descontinua ou intermitente pode também ser usada, mas geralmente exige ciclos de revestimento mais longos. O número e posição dos bocais podem ser variados, se necessário dependendo da operação de revestimento e os bocais são preferivelmente apontados perpendicularmente ou quase perpendicularmente ao leito embora outras direções de pontaria possam ser empregadas se desejado. Um recipiente pode ser girado a uma velocidade selecionada a partir de uma pluralidade de velocidades operacionais. Qualquer sistema apropriado capaz de aplicar a composição de revestimento em um comprimido pode ser usado. Virtualmente qualquer comprimido é aceitável aqui como um comprimido a ser revestido. O termo “comprimido” poderia incluir comprimido, grânulo ou pílula. Tipicamente o comprimido preferido estará em uma forma suficientemente estável fisicamente e quimicamente para ser efetivamente revestido em um sistema que envolve algum movimento do comprimido, como por exemplo em um leito fluidizado, tal como em um secador com leito fluidizado ou um recipiente de revestimento com lateral ventilada, combinações dos mesmos e assim por diante. Comprimidos podem ser diretamente revestidos, isto é, sem um sub-revestimento para preparar a superfície. Sub-revestimentos ou revestimentos de topo podem é claro ser usados. Se desejado, o mesmo sistema de aplicação ou um sistema de aplicação similar pode ser empregado ou na primeira ou segunda ou mais aplicações de revestimento. A composição de revestimento é preparada de

acordo com as propriedades físicas de seus constituintes, isto é, materiais solúveis são dissolvidos, materiais insolúveis são dispersos. O tipo de mistura usada é também com base nas propriedades dos ingredientes. Mistura líquida com cisalhamento baixo é usada para materiais solúveis e mistura líquida com cisalhamento alto é usada para materiais insolúveis. Comumente a formulação do revestimento consiste de duas partes, a suspensão de polímero coloidal e a suspensão ou solução de pigmento (por exemplo, óxido vermelho ou corante amarelo Quinoline). Estes são preparados separadamente e misturados antes do uso.

Uma faixa ampla de materiais de revestimento pode ser usada, por exemplo, derivados de celulose, polivinilpirrolidona, álcool polivinílico, acetato de polivinila, polietileno glicóis, copolímeros de estireno e acrilato, copolímeros de ácido acrílico e ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico e etilacrilato, copolímeros de metil metacrilato e metacrilato, copolímeros de metacrilato e metacrilato de alquil amina terciária, copolímeros de acrilato de etila metacrilato de metila e metacrilato de alquil amina quaternária e combinações de dois ou mais dos mesmos. Preferivelmente saís de copolímeros de metacrilato são usados, por exemplo, copolímero de metacrilato butilado (comercialmente disponível como Eudragit EPO).

O revestimento está apropriadamente presente de 0,05 a 10% em peso do comprimido revestido, preferivelmente de 0,5% a 7%. Preferivelmente o material de revestimento é usado em combinação com um pigmento de óxido de ferro vermelho (Fe_2O_3) (1% ou mais, preferivelmente 2% ou mais em peso da camada de revestimento seco) que é dispersa completamente no material de revestimento e provê uma coloração uniforme na camada de revestimento do comprimido apresentando uma aparência uniforme agradável.

Em adição a proteger o núcleo do comprimido da perda ou

ingresso de umidade no armazenamento, a camada de revestimento resistente à água também ajuda a evitar a dissolução rápida do comprimido na boca, retardando isto até que o comprimido alcance o estômago. Com este propósito em mente, ele é preferido, caso o material do revestimento tenha solubilidade baixa em solução alcalina, tal como encontrada na boca, mas seja mais solúvel em solução neutra ou ácida. Polímeros de revestimento preferidos são sais de copolímeros de metacrilato, particularmente copolímero de metacrilato butilado (comercialmente disponível como Eudragit EPO). Preferivelmente a camada de revestimento compreende pelo menos 30% em peso de um polímero de revestimento, mais preferivelmente pelo menos 40% em peso.

A perda ou absorção de água dos comprimidos revestidos é apropriadamente medida como detalhado mais acima para a medição de teor de água ligada não quimicamente para grânulos. A partir de um conjunto de comprimidos revestidos preparados recentemente, alguns são medidos para água ligada não quimicamente imediatamente seguinte a preparação, e outros são medidos depois do armazenamento como detalhado acima.

Em outro aspecto, a invenção provê um método para preparar um comprimido de acordo com o primeiro aspecto da invenção, o método compreendendo a granulação de um aglutinante de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água com um excipiente farmacologicamente aceitável e opcionalmente, quaisquer outros ingredientes, formando um comprimido a partir dos grânulos através de compressão e opcionalmente aplicando um revestimento resistente a água no comprimido assim formado.

CÁPSULAS

Cápsulas apropriadas para uso no segundo aspecto da invenção são cápsulas de gelatina dura, embora outras películas de cápsulas apropriadas possam ser usadas.

USO DAS DOSES UNITÁRIAS

Para o tratamento de e profilaxias de hiperfosfataemia,

quantidades de 0,1 a 500, preferivelmente de 1 a 200, mg/kg peso corporal do aglutinante de fosfato inorgânico são administradas diariamente para obter os resultados desejados. Entretanto, pode ser necessário de tempo em tempo se desviar das quantidades mencionadas acima, dependendo do peso corporal do paciente, da espécie de animal do paciente e sua reação individual a droga ou do tipo de formulação ou o tempo ou intervalo em que a droga é aplicada. Em casos especiais, pode ser suficiente usar menos do que a quantidade mínima dada acima, embora em outros casos a dose máxima pode ter que ser excedida. Para uma dose grande, pode ser recomendável dividir a dose em várias doses únicas menores. Basicamente, a dose irá depender do critério do médico atendente. Administração antes das refeições, por exemplo, uma hora antes da refeição é apropriada. Alternativamente, a dose pode ser ingerida com a refeição.

Um comprimido típico da invenção para administração em um humano adulto pode compreender de 1 mg a 5 g, preferivelmente de 10 mg a 2 g, mais preferivelmente de 100 mg a 1 g, tal como de 150 mg a 750 mg, de 200 mg a 750 mg ou de 250 mg a 750 mg de aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água.

Preferivelmente as doses unitárias da invenção compreendem pelo menos 200 mg de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água. Preferivelmente as doses unitárias da invenção compreendem pelo menos 250 mg de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água. Preferivelmente as doses unitárias da invenção compreendem pelo menos 300 mg de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água. A unidade de dose mais preferida compreende 500 mg de aglutinante de fosfato. O peso da dose unitária preferida é menor do que 750 mg, mais preferivelmente menos do que 700 mg, para auxiliar a complacência do paciente para a dosagem oral. Uma dose unitária particularmente preferida contém 200 mg (± 20 mg) de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido

insolúvel em água. Uma dose unitária particularmente preferida contém 250 mg (± 20 mg) de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água. Uma dose unitária particularmente preferida contém 300 mg (± 20 mg) de um aglutinante de fosfato inorgânico sólido insolúvel em água. Quando a dose unitária é um comprimido, o peso da dose unitária preferida inclui qualquer revestimento opcional.

As formas dos comprimidos podem ser embaladas juntas em um recipiente ou apresentadas em tiras metálicas, cartelas ou similares, por exemplo, marcada com os dias da semana diante das doses respectivas, para orientação do paciente.

Nos outros aspectos da invenção detalhados abaixo, o material granular se refere aos grânulos do primeiro aspecto da invenção.

Um aspecto da invenção é o material granular para uso em ou como um medicamento em humanos ou animais, particularmente com um medicamento para a ligação de fosfato, mais particularmente para o tratamento de hiperfosfataemia.

Outro aspecto, é o uso do material granular na fabricação de um medicamento para uso em animais ou humanos no tratamento ou terapia de uma condição ou doença associada com níveis adversos de fosfato, particularmente níveis elevados de fosfato no plasma, particularmente hiperfosfataemia.

Outro aspecto é um método para o tratamento ou terapia de uma condição ou doença associada com níveis adversos de fosfato, particularmente níveis elevados de fosfato no plasma, particularmente hiperfosfataemia através da administração oral do material granular para humanos ou animais.

ARMAZENAMENTO

Como discutido aqui, verificou-se que o sistema da presente invenção pode prover comprimidos que são estáveis durante um período de

pelo menos 12 meses (ver tabela 7 para tamanho de partícula de grânulos pequenos e grandes) determinados a 25 C/60RH e 30 C/65RH. Sob as mais extremas condições de armazenamento (40 C/75RH) a estabilidade na armazenagem é de pelo menos 6 meses para ambos os tipos de grânulos.

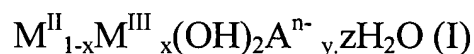
5 OUTROS ASPECTOS

Outros aspectos da presente invenção são descritos nos parágrafos numerados seguintes:

1. Grânulos compreendendo pelo menos 50% em peso de aglutinante de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água, de 3 a 12% em peso de água ligada não quimicamente e até 47% em peso de excipiente.

2. Grânulos de acordo com o parágrafo 1 em que o aglutinante de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água é um composto de metal misto.

3. Grânulos de acordo com o parágrafo 2 em que o composto de metal misto é um composto da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma ny$ e x , y e z atendem a $0 \leq x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, $0 < z \leq 10$.

4. Grânulos de acordo com o parágrafo 3 em que $x = \Sigma ny$ e x , y e z atendem a $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq z \leq 10$.

5. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 2 a 4, em que o composto de metal misto é livre de Alumínio e contém os metais ferro(III) e pelo menos um de Magnésio, Cálcio, Lantânio ou Cério.

6. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 3 a 5, em que o composto de metal misto da fórmula (I) é um hidróxido duplo em camada.

7. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 3 a 6, em que o composto de metal misto contém pelo menos um de íons

hidroxila ou carbonato e contém como os metais ferro(III) e magnésio.

8. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1 a 7, em que os grânulos compreendem de 5 a 15% em peso de polivinil pirrolidona com um excipiente.

5 9. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1 a 8, compreendendo de 10 a 20% em peso de amido pré-gelatinizado como um excipiente.

10 10. Grânulos de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1 a 9, em que os grânulos têm um diâmetro menor do que 1000 micrômetros.

10 11. Dose unitária para administração oral compreendendo uma cápsula resistente a água contendo grânulos de acordo com qualquer parágrafo precedente.

15 12. Dose unitária para administração oral compreendendo um comprimido compactado de grânulos de acordo com qualquer dos parágrafos de 1 a 10.

13. Dose unitária de acordo com o parágrafo 12, compreendendo adicionalmente um lubrificante entre os grânulos.

14. Dose unitária de acordo com o parágrafo 13, compreendendo estearato de magnésio como lubrificante entre os grânulos.

20 15. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 12 a 14, revestida com um revestimento resistente a água.

16. Dose unitária de acordo com o parágrafo 15, em que o revestimento resistente à água compreende pelo menos 30% em peso de um copolímero de metacrilato butilado.

25 17. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 12 a 16, em que o comprimido é provido com uma tira bojuda tendo uma largura de 2 mm ou mais.

18. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 11 a 17, compreendendo pelo menos 300 mg de um aglutinante de fosfato

sólido inorgânico insolúvel em água.

1A. Material granular compreendendo:

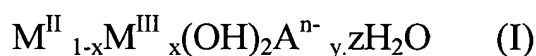
(i) pelo menos 50% em peso com base no peso de material granular de um composto inorgânico insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato,

(ii) de 3 a 12% em peso com base no peso de material granular de água ligada não quimicamente, e

(iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente.

2A. Material granular de acordo com o parágrafo 1A, em que o aglutinante de fosfato sólido inorgânico insolúvel em água é um composto de metal misto.

3A. Material granular de acordo com o parágrafo 2A, em que o composto de metal misto é um composto da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq z \leq 10$.

4A. Material granular de acordo com o parágrafo 3A, em que $x = \sum ny$; $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq z \leq 10$.

5A. Material granular de acordo com o parágrafo 3A ou 4A, em que o composto de metal misto da fórmula (I) é um hidróxido duplo em camada.

6A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 2A a 5A, em que o composto de metal misto contém pelo menos um de íons hidroxila e carbonato e contém como os metais ferro(III) e magnésio.

7A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 6A, em que o composto inorgânico insolúvel em água é

livre de Alumínio.

8A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 7A, em que o composto inorgânico insolúvel em água contém ferro(III) e pelo menos um de Magnésio, Cálcio, Lantânio ou Cério.

5 9A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 8A, em que o material granular compreende de 5 a 20% em peso de amido pré-gelatinizado como excipiente com base no peso de material granular.

10 10A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1 a 9A, compreendendo de 1 a 15% em peso de polivinil pirrolidona como excipiente com base no peso de material granular.

11A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 10A, em que pelo menos 95% em peso dos grânulos de material granular tem um diâmetro menor do que 1180 micrômetros.

15 12A. Dose unitária para administração oral compreendendo uma cápsula resistente a água contendo um material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A.

20 13A. Dose unitária para administração oral compreendendo um comprimido compactado com um material granular de acordo com qualquer dos parágrafos de 1A a 11A.

14A. Dose unitária de acordo com o parágrafo 13A compreendendo adicionalmente um lubrificante entre os grânulos.

15A. Dose unitária de acordo com o parágrafo 14A em que o lubrificante é ou compreende estearato de magnésio.

25 16A. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 13A a 15A, revestida com um revestimento resistente a água.

17A. Dose unitária de acordo com o parágrafo 16A em que o revestimento resistente à água compreende pelo menos 30% em peso de um copolímero de metacrilato butilado.

18A. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 16A a 17A, em que o comprimido tem uma tira bojuda tendo uma largura de 2 mm ou mais.

5 19A. Dose unitária de acordo com qualquer um dos parágrafos de 12A a 18A, em que o composto inorgânico insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato está presente em uma quantidade de pelo menos 300 mg.

20A. Processo para preparação de um material granular como definido em qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A compreendendo as etapas de:

10 i) misturar o composto inorgânico insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato com um ou mais excipientes para produzir uma mistura homogênea,

ii) colocar em contato um líquido apropriado com a mistura homogênea e misturar em um granulador para formar grânulos úmidos,

15 iii) opcionalmente, passar os grânulos úmidos também por uma peneira para remover grânulos maiores do que o tamanho da peneira,

iv) secar os grânulos úmidos para prover grânulos secos.

v) moer e/ou peneirar os grânulos secos

20 21A. Processo de acordo com o parágrafo 20A em que o líquido é selecionado dentre água, etanol e misturas dos mesmos.

22A. Material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A, para uso em medicamento.

25 23A. Uso de um material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A, na fabricação de um medicamento para ligação de fosfato.

24A. Uso de um material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A, na fabricação de um medicamento para uso na terapia de uma condição ou doença associada com níveis de fosfato.

25A. Uso de um material granular de acordo com qualquer um

dos parágrafos de 1A a 11A, na fabricação de um medicamento para uso na terapia de uma condição ou doença associada com níveis adversos de fosfato.

26A. Uso de um material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A, na fabricação de um medicamento para uso na
5 terapia de uma condição ou doença associada com níveis elevados de fosfato no plasma.

27A. Uso de um material granular de acordo com qualquer um dos parágrafos de 1A a 11A, na fabricação de um medicamento para uso na terapia de hiperfosfataemia.

10 A presente invenção será agora explicada em maiores detalhes através dos exemplos não limitativos seguintes.

EXEMPLOS

O aglutinante de fosfato usado nos exemplos abaixo foi formado através da reação de soluções aquosas de sulfato de magnésio e sulfato férrico na presença de hidróxido de sódio e carbonato de sódio. A
15 reação da síntese é descrita através de: $4 \text{ mg SO}_4 + \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + 12 \text{ NaOH} + \text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}.\text{CO}_3.n\text{H}_2\text{O} + 7\text{Na}_2\text{SO}_4$. A precipitação foi realizada com um pH de aproximadamente 10,3 em temperatura ambiente (15-25°C). O precipitado resultante foi filtrado, lavado, seco, moído e depois peneirado de
20 forma que todo o material era menor do que 106 microns. A fórmula do aglutinante de fosfato era: $\text{mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12}.\text{CO}_3.n\text{H}_2\text{O}$ e tinha a seguinte composição XRF: $\text{mgO} = 29,0\%$, $\text{Fe}_2\text{O}_3 = 28,7\%$, relação mol $\text{mg}:\text{Fe} = 2:1$. Os valores XRF levam em conta toda água presente no aglutinante de fosfato. XRD mostrou que o aglutinante de fosfato foi caracterizado pela presença da
25 estrutura do tipo hidrocalcita cristalina pobre.

Tabela 1

Material/Exemplo	1	2	3	4	5	6	7
Grânulos							
Agglutinante de fosfato	75,1	65,0	66,1	56,3	74,9	75,1	74,9
Amido pré-geleificado	14,1	14,0			9,4	14,1	9,4
Celulose			28,5	37,7			

microcristalina							
Crospovidona micronizada	4,7	14,0			9,4	4,7	9,4
Teor de água (grânulos secos)	5,8	6,7	5,1	5,7	6,0	5,8	6,0
Lubrificantes usados para formar os comprimidos							
Ácido esteárico	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3		
Estearato de magnésio						0,3	0,3

Todos os valores nas tabelas são percentagens em peso.

Grânulos foram preparados usando as formulações como detalhadas na Tabela 1. As misturas secas foram fabricadas em bateladas de 125 ml misturando os componentes em um misturador de pó Turbula por 5 minutos antes da granulação. As bateladas de 125 gramas da mistura de pó seco foram granuladas através da adição constante de água purificada em um misturador planar até que grânulos pequenos e distintos fossem produzidos. Cada das misturas de pó exigiram quantidades diferentes de água para granular. Os valores típicos de água usados para granulação como percentagem em peso de peso do pó seco são: exemplo (1) -106%, exemplo (2) -111%, exemplo (3) -78%, exemplo (4) -83%, exemplo (5) -100%, exemplo (6) -70-106%, exemplo (7) -78%. Bateladas de grânulos fabricadas para cada das formulações foram então combinadas e secas em um secador com leito fluido com uma temperatura de entrada de ar de 40°C para um teor de umidade alvo de 4-6% peso/peso antes de serem passadas através de uma malha com uma abertura de 1,18 mm para remover grânulos grandes.

A quantidade de água exigida para granular variou dependendo do teor de umidade do aglutinante de fosfato, distribuição de tamanho de partícula, taxa de alimentação e grau de dispersão (tamanho da gota de água). Tipicamente, se água foi usada menos do que 50% de grânulos finos eram obtidos enquanto que quantidades excessivas de água (acima de 110%) resultaram em formação de grumos. A quantidade de água preferida foi entre 70 e 100%.

Comprimidos foram fabricados com dureza de 13 a 20 kgF

como medido por um aparelho de teste de dureza de comprimidos Holland C50. Pressões de compactação variadas foram usadas para apresentar comprimidos com dureza de comprimido diferente (como medido em Força Kg) como detalhado na Tabela 2, nas formulações de 1 a 4. 0,3% de ácido esteárico foi usado como um lubrificante.

O tempo de desintegração dos comprimidos foi medido usando um banho de desintegração Copley DTG 2000 IS.

A capacidade de ligação de fosfato na Tabela 2 foi medida como detalhado no teste de ligação de fosfato descrito mais acima com pH = 4 e tempo = 30 minutos.

A friabilidade foi medida usando um aparelho de teste de friabilidade do comprimido Erweka TA10.

Os resultados são mostrados na Tabela 2 para comprimidos não revestidos preparados a partir de grânulos da fórmula 1, 2, 3 e 4 com três resistências diferentes a esmagamento (dureza do comprimido) (a, b e c) como indicado na tabela.

Tabela 2

Exemplo	Tempo de desintegração (seg.)	(%) de ligação P	Dureza do comprimido (KgF)	Friabilidade (%)
1a	25	61	13	0
1b	25	66	21	0
1c	50	64	25	0
2a	20	58	13	0
2b	40	60	21	0
2c	53	61	27	0
3a	15	65	16	0
3b	12	60	19	0
3c	15	61	29	0
4a	8	55	16	0
4b	12	57	21	0
4c	20	60	28	0

A Tabela 3 mostra o efeito da adição de um revestimento resistente à água compreendendo Eudragit EPO nos comprimidos preparados a partir dos grânulos da formulação do exemplo 1.

A formulação do revestimento é:

84,02% de água purificada, 0,81% de dodecil sulfato de sódio, 8,08% de copolímero de metacrilato butilado (Eudragit EPO), 1,21% de ácido esteárico, 2,09% de talco, 2,83% de estearato mg, 0,64% de dióxido de titânio, 0,32% de óxido de ferro vermelho. O revestimento foi seco depois da aplicação usando ar quente a 48°C.

Os níveis de revestimento descritos aqui são determinados a partir do aumento do peso do comprimido antes e depois da aplicação da formulação de revestimento e secagem com ar quente a 48°C.

Tabela 3

Nível de revestimento (% em peso do comprimido revestido)	Tempo de desintegração (s)
0,69	45
2,34	45-59
2,83	51-63
4,39	80-140

A partir da Tabela 3 pode ser visto que o revestimento tem o efeito de retardar a desintegração dos comprimidos.

A Tabela 4 mostra o efeito de diferentes tipos de revestimento e lubrificantes e seu comportamento no armazenamento e características do comprimido para comprimidos formados com uma dureza de 10 a 15 kgF a partir de grânulos dos exemplos 1, 5, 6 e 7. Comprimidos dos exemplos 1 e 5 incluíram 0,3% em peso de ácido esteárico como lubrificante. Comprimidos dos exemplos 6 e 7 incluíram 0,3% em peso de estearato de magnésio como lubrificante.

Tabela 4

Exemplo	Tempo de desintegração (s)		Teor de umidade (%) (comprimido revestido)		Aparência (corrosão em pontos visíveis)	
	Inicial	4 semanas	Inicial	4 semanas	Inicial	4 semanas
Ex. 1 Eudragit	158	226	8,6	12,7	Não	Sim
Ex. 6 Eudragit	422	128	8,8	11,3	Não	Não
Ex. 6 Opadry-AMB	107	49	8,5	10,8	Não	Sim
Ex. 5 Eudragit	139	14	7,7	11,5	Não	Sim
Ex. 7	122	62	9,6	11,9	Não	Não

Eudragit						
Ex. 7 Opadry-AMB	72	27	8,5	11,1	Não	Sim

O revestimento Eudragit é como descrito acima.

O revestimento Opadry AMB tem Carboximetilcelulose de Sódio Oplagos 2 substituindo Eudragit EPO como polímero de revestimento com outros ingredientes de revestimento como para a composição de revestimento Eudragit.

Observe que o teor de umidade da Tabela 4 é aquele para o comprimido completo revestido e não para os grânulos.

O armazenamento foi realizado com os comprimidos expostos abertamente a 75°C e 40% de umidade relativa por 4 semanas.

A partir da Tabela 4 pode ser isto que o revestimento Opadry não evita corrosão no armazenamento com o lubrificante estearato de mg enquanto que o Eudragit evita. Mesmo o Eudragit não evita a corrosão com ácido esteárico. Por esta razão, o sistema ideal é lubrificante estearato de mg com revestimento Eudragit.

A Tabela 5 mostra o efeito do tamanho do grânulo e teor de umidade no tempo de desintegração do comprimido de um comprimido não revestido em água com pH 7 e em HCl normal de 0,1, ambos a e 37°C. A formulação foi como a do exemplo 6 (mas com níveis variados de umidade). Os comprimidos foram compactados com a mesma dureza aproximada de 10-15 Kgf.

Tabela 5

(%) de umidade do grânulo	Diâmetro do grânulo (µm)	Temo de desintegração (s) Água	Temo de desintegração (s) 0,1N HCl	Comentário
1,19	<425	16	20	Carga estática pulverulenta
1,19	<1180	34	41	Carga estática pulverulenta
7,01	<425	20	24	Boa
7,01	<1180	46	51	Boa
18,84	<425	1090	1214	Superfície irregular do comprimido
18,84	<1180	784	976	Superfície irregular do comprimido

A superfície irregular do comprimido para os grânulos com umidade alta foi devido ao material em excesso espremido além das laterais do molde do comprimido durante a compactação.

5 Todos os grânulos foram peneirados de forma que 25% em peso dos grânulos tinham um diâmetro menor do que 106 micrômetros de acordo com a peneiração.

10 A partir da Tabela 5 pode ser visto que o aumento do tamanho do grânulo reduz a desintegração com níveis de umidade no grânulo de 1,19 a 7,01%, e que o teor de umidade tem um efeito marcante em ambos, tanto no tempo de desintegração quanto na qualidade do comprimido.

15 Um efeito similar foi encontrado para o efeito do tamanho do grânulo na retardação de ligação de fosfato. Comprimidos formados a partir de grânulos de acordo com o exemplo 6 tendo um diâmetro menor do que 1180 μm foram comparados para ligação de fosfato como uma função de tempo contra os comprimidos formados a partir dos grânulos tendo um diâmetro menor do que 450 μm . Os comprimidos foram ambos compactados com uma resistência de dureza de comprimido de 13 kg e foram revestidos com 4,5% de revestimento resistente a água seco Eudragit EPO. Os comprimidos preparados a partir de grânulos menores alcançaram 80% da

20 ligação de fosfato em equilíbrio depois de 10 minutos, enquanto que os comprimidos preparados a partir de grânulos maiores levaram 30 minutos. A ligação de fosfato em equilíbrio é como medida depois de 120 minutos. Os resultados da ligação de fosfato foram obtidos de acordo com o método modificado como descrito em seguida.

25 A Tabela 6 mostra a ligação de fosfato de comprimidos revestidos formados a partir de grânulos de acordo com o Exemplo 6 revestidos com Eudragit EPO em uma quantidade de 4,5% em peso com base no comprimido revestido, os grânulos tendo um diâmetro menor do que 425 micrômetros.

A Tabela 6, 7 e 8 mostra a ligação de fosfato (expressa como mol de fosfato ligado por grama de aglutinante de fosfato inorgânico sólido) com vários valores de pH para a solução em que a ligação foi medida.

Os resultados da Tabela 6, 7 e 8 foram obtidos com os recursos do método de ligação de fosfato descrito mais acima, mas com as seguintes modificações: 1 comprimido contendo 0,5g de aglutinante de fosfato foi disperso em 125 ml de uma solução de fosfato de 4 mmol/litro (oposto a 12,5 ml de 40 mmol/litro). As amostras foram então incubadas em frascos cônicos tampados de polipropileno em um banho de água agitado a 37°C e 200 rpm para tempos variados. O pH da solução de fosfato foi variado usando uma solução de 1M NaOH ou HCl. Os padrões de calibração para o ICP-OEC foram mudados de acordo, considerando a concentração inferior de fosfato.

Tabela 6

	Ligação de fosfato (mmol/g) com tempos diferentes (minutos)			
pH/tempo	10	30	60	120
3	0,44	0,54	0,56	0,59
4	0,44	0,5	0,53	0,55
9	0,25	0,33	0,35	0,38

A Tabela 7 mostra o efeito da distribuição de tamanho de partícula para os grânulos em vários parâmetros. “Transporte” se refere a facilidade da transferência de uma tremonha para a prensa de comprimido em relação a emperramento e união. Os grânulos foram formados de acordo com o exemplo 6. Os grânulos finos (A) eram pobres.

A ligação de fosfato foi medida com os recursos do método de ligação de fosfato descrito previamente como para Tabela 6 com um pH de 4.

Os resultados da ligação de fosfato para A, B, C e D eram a partir de comprimidos (não revestidos), enquanto que os resultados para E eram a partir dos grânulos eles mesmos.

Tabela 7

Tamanho da partícula	Fina	Pequena	Grande	Grande	Médio
através de peneiramento	A	B	C	D	E
0	100	100	100	100	100
53	32	94	98	92	96
106	25	83	96	87	91
250	9	49	90		76
500	3	0	71	51	47
710	1	0	46		17
1180	0	0	5	3	0
Transporte	Pobre	Bom	Bom	Bom	Bom
Ligação de fosfato					
(minutos)					
10	0,52	0,42	0,33	0,3	
20		0,47	0,40		
30	0,54	0,50	0,44	0,4	0,42
45		0,51	0,47		
60	0,54	0,54	0,48	0,45	0,49
120	0,57	0,56	0,51	0,47	

Os Exemplos de 1 a 7 em forma de comprimido não revestido, e preparado a partir de grânulos tendo um diâmetro menor do que 1180 micrômetros, foram medidos também usando o teste modificado de ligação de fosfato como mostrado na Tabela 8 com um pH = 4 e tempo = 30 minutos.

Tabela 8

Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 6	Exemplo 7
mmol PO ₄ /g				
0,45	0,55	0,27	0,44	0,60

A partir da Tabela 8 e da comparação do exemplo 2 com o exemplo 3 pode ser visto que o exemplo 3 tem uma ligação inferior de fosfato demonstrando o efeito de impedimento da ligação de fosfato através da presença de celulose microcristalina e a vantagem em usar a combinação preferida de amido pré-geleificado e crospovidona micronizada. Esta combinação preferida de excipientes manteve uma boa ligação de fosfato assim como auxiliou o processo de granulação e mostrou boa dispersão dos grânulos e comprimidos na água.

O material a partir dos comprimidos revestidos (contendo 0,5g

de aglutinante) formado a partir dos grânulos de acordo com o exemplo 6 tendo diâmetros menores do que 425 micrômetros foi verificado e tinha as seguintes constantes Langmuir: K_1 (1/mmol) = 0,25 e K_2 (mmol/g) = 1,88.

5 O material a partir dos comprimidos revestidos (contendo 0,5g de aglutinante) formado a partir dos grânulos de acordo com o exemplo 6 tendo diâmetros menores do que 1000 micrômetros foi verificado e tinha as seguintes constantes Langmuir: K_1 (1/mmol) = 0,19 e K_2 (mmol/g) = 1,88.

10 K_1 é a constante de afinidade e é uma indicação da resistência da ligação de fosfato, enquanto K_2 é a constante de capacidade e é a quantidade máxima de fosfato que pode ser ligada por unidade de peso de aglutinante.

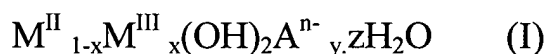
Estas constantes Langmuir foram determinadas através da mudança da concentração de fosfato de 1 para 40 mmol/l e foram calculadas realizando uma regressão linear em um gráfico de fosfato não ligado/ligado versus o fosfato não ligado medido em equilíbrio. O pH inicial das soluções de fosfato foi pH = 4, temp = 37 Celsius e o ponto em equilíbrio selecionado foi com um tempo $t = 120$ minutos.

20 Todas as publicações e patentes e pedidos de patente mencionados na especificação acima são incorporados aqui como referência. Várias modificações e variações da presente invenção serão aparentes para os versados na arte sem se desviar do escopo e espírito da invenção. Embora a invenção tenha sido descrita em conexão com realizações preferidas específicas, deveria ser entendido que a invenção como reivindicada não deveria ser indevidamente limitada a tais realizações específicas. De fato, várias modificações dos modos descritos para realizar a invenção que são óbvias para os versados em química, biologia ou campos relacionados são planejadas para estar dentro do escopo das reivindicações seguintes.

REIVINDICAÇÕES

1. Material granular, caracterizado pelo fato de que compreende:

(i) pelo menos 50% em peso com base no peso de material granular de um composto de metal misto insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato da fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério;

M^{III} é pelo menos ferro (III);

A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma ny$; $0 < x \leq 0,67$, 0

$< y \leq 1$, e $0 \leq z \leq 10$

(ii) de 3 a 12% em peso com base no peso de material granular de água ligada não quimicamente, e

(iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente.

2. Material granular de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que $x = \Sigma ny$; $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$, e $0 \leq z \leq 10$.

3. Material granular de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o composto de metal misto da fórmula (I) compreende um hidróxido duplo em camada.

4. Material granular de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o composto de metal misto contém pelo menos um de íons hidroxila e carbonato e contém como os metais ferro (III) e magnésio.

5. Material granular de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que o material granular compreende de 5 a 20% em peso de amido pré-gelatinizado como excipiente com base no peso de material granular.

6. Material granular de acordo com qualquer uma das

reivindicações de 1 a 5, caracterizado pelo fato de que compreende de 1 a 15% em peso de polivinil pirrolidona reticulada como excipiente com base no peso de material granular.

5 7. Material granular de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o excipiente compreende pelo menos amido pré-gelatinizado e crospovidona.

10 8. Material granular de acordo com qualquer reivindicação precedente, caracterizado pelo fato de que pelo menos 95% em peso dos grânulos do material granular tem um diâmetro menor do que 1180 micrômetros.

9. Dose unitária para administração oral, caracterizada pelo fato de que compreende uma cápsula resistente à água contendo um material granular como definido em qualquer das reivindicações precedentes.

15 10. Dose unitária para administração oral, caracterizada pelo fato de que compreende um comprimido compactado de um material granular como definido em qualquer das reivindicações de 1 a 8.

11. Dose unitária de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que compreende adicionalmente um lubrificante entre os grânulos.

20 12. Dose unitária de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é ou compreende estearato de magnésio.

25 13. Dose unitária de acordo com qualquer uma das reivindicações de 10 a 12, caracterizada pelo fato de que é revestida com um revestimento resistente a água.

14. Dose unitária de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o revestimento resistente à água compreende pelo menos 30% em peso de um copolímero de metacrilato butilado.

15. Dose unitária de acordo com a reivindicação 13 ou 14,

caracterizada pelo fato de que o comprimido tem uma tira bojuda tendo uma largura de 2 mm ou mais.

16. Dose unitária de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 15, caracterizada pelo fato de que o composto inorgânico sólido insolúvel em água capaz de ligar o fosfato está presente em uma quantidade de pelo menos 200 mg.

17. Processo para a preparação de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

10 i) misturar o composto da fórmula (I) com um ou mais excipientes para produzir uma mistura homogênea,

ii) colocar em contato um líquido apropriado com a mistura homogênea e misturar em um granulador para formar grânulos umedecidos.

15 iii) opcionalmente passar os grânulos umedecidos também por uma peneira para remover grânulos maiores do que o tamanho da peneira,

iv) secar os grânulos umedecidos para prover grânulos secos,

v) moer ou peneirar os grânulos secos.

18. Processo de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que o líquido é selecionado dentre água, etanol e misturas dos mesmos.

19. Material granular de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de que é para uso em medicamentos.

20. Uso de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para ligação de fosfato.

21. Uso de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso na terapia de uma condição ou doença associada

com níveis de fosfato.

22. Uso de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso na terapia de uma condição ou doença associada com níveis adversos de fosfato.

23. Uso de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso na terapia de uma condição ou doença associada com níveis elevados de fosfato no plasma.

24. Uso de um material granular como definido em qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para uso na terapia de hiperfosfataemia.

25. Material granular, caracterizado pelo fato de que é como substancialmente descrito mais acima com referência aos Exemplos.

26. Dose unitária, caracterizada pelo fato de que é como substancialmente descrita mais acima com referência aos Exemplos.

27. Processo, caracterizado pelo fato de que é como substancialmente descrito mais acima com referência aos Exemplos.

28. Uso, caracterizado pelo fato de que é como substancialmente descrito mais acima com referência aos Exemplos.

RESUMO

“MATERIAL GRANULAR, DOSE UNITÁRIA PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL, PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM MATERIAL GRANULAR, E, USO DE UM MATERIAL GRANULAR”

- 5 É provido um material granular compreendendo (i) pelo menos 50% em peso com base no peso do material granular de um composto de metal misto insolúvel em água sólido capaz de ligar o fosfato da fórmula (I): $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2A^{n-}_y \cdot zH_2O$ (I) onde M^{II} é pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério; M^{III} é pelo menos ferro(III); A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma ny$; $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, e $0 \leq z < 10$; (ii) de 3 a 12% em peso com base no peso do material granular de água ligada não quimicamente, e (iii) não mais do que 47% em peso com base no peso de material granular de excipiente.
- 10