



(11) PI 0606923-1 B1



* B R P I 0 6 0 6 9 2 3 B 1 *

(22) Data do Depósito: 09/02/2006

República Federativa do Brasil

Ministério da Economia

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(45) Data de Concessão: 18/06/2019

(54) Título: SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, USO DE UMA SUBSTÂNCIA, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 33/24; A61K 33/26; A61P 13/00.

(30) Prioridade Unionista: 10/02/2005 GB 0502787.5.

(73) Titular(es): CYTOCHROMA DEVELOPMENT INC..

(72) Inventor(es): MAURICE SYDNEY NEWTON; NIGEL PETER RHODES; ALEXIS JOHN TOFT.

(86) Pedido PCT: PCT GB2006000452 de 09/02/2006

(87) Publicação PCT: WO 2006/085079 de 17/08/2006

(85) Data do Início da Fase Nacional: 09/08/2007

(57) Resumo: SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, USO DE UMA SUBSTÂNCIA, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA. Uma substância para uso como um medicamento, compreende um composto de metal misturado sólido de fórmula (I): $M^{II} \sim 1-a \sim M^{III} \sim a \sim O \sim b \sim A^{\sim n} \sim c \sim zH \sim 2 \sim O$ (1) onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; $A^{\sim n}$ é pelo menos um ânion n-valente; $2 + a = 2b + cn$ 0,9a. A substância pode ser produzida pelo aquecimento em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 250°C a 500°C de uma substância que compreende um composto de fórmula (II): $M^{II} \sim 1-X \sim M^{III} \sim X \sim (OH) \sim 2 \sim A^{\sim n} \sim y \sim mH \sim 2 \sim O$ (II) onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; $A^{\sim n}$ é pelo menos um ânion n-valente; $x = yn$ $O \geq 243 > 0,5$, $O \geq 243 > 1$ e $0 \leq m \leq 243 > 10$.

“SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, USO DE UMA SUBSTÂNCIA, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA SUBSTÂNCIA PARA USO COMO UM MEDICAMENTO, FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA, E, MÉTODO DE MANUFATURA DE UMA FORMULAÇÃO FARMACÊUTICA”

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção diz respeito aos compostos de metal misturados tendo atividade farmacêutica, especialmente como aglutinantes de fosfato. Também se estende aos métodos de fabricação destes compostos, assim como às composições farmacêuticas contendo tais compostos. Ela ainda se refere a seu uso farmacêutico.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] Em pacientes com insuficiência renal na hemodiálise, concentrações de fosfato no plasma sanguíneo podem se elevar dramaticamente e esta condição, conhecida como hiperfosfatasemia, pode resultar em depósito de fosfato de cálcio no tecido macio. Os níveis de fosfato no plasma podem ser reduzidos pela absorção oral de aglutinantes de fosfato inorgânicos e orgânicos. Um dos tratamentos mais comuns envolve a dosagem com gel de hidróxido de alumínio que forma um fosfato de alumínio insolúvel. No entanto, isto pode resultar em outras complicações tóxicas devido ao acúmulo de alumínio, por exemplo, redução da produção de hemoglobina, deterioração do reparo natural e produção de ossos e possível deterioração da função neurológica/cognitiva. Outros compostos de alumínio tais como hidróxido de óxido de alumínio microcristalino (boemita) e certas hidrotalcitas foram propostos para seu uso, tal como apresentado em Ookubo et al, Journal Pharmaceutical Sciences (Novembro 1992), 81(11), 1139-1140. No entanto, estes padecem das mesmas desvantagens.

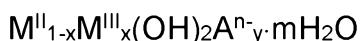
[0003] Muitas preparações inorgânicas conhecidas para o tratamento de hiperfosfatasemia são os aglutinantes de fosfato eficientes somente sobre uma faixa de pH limitada, especialmente uma faixa de pH ácido de cerca de 3 a 5. Tais aglutinantes de fosfato eficazes no pH 3 não devem necessariamente se ligar tão eficazmente em pH mais elevado, por exemplo, ≥ 7 , que são observados no trato

digestivo inferior, por exemplo, duodeno e abaixo, e onde pelo menos um pouco da ligação de fosfato pode ocorrer. Além do mais, os aglutinantes particularmente alcalinos podem armazenar o pH estomacal até um nível elevado em que eles não tivessem uma capacidade de ligação de fosfato.

[0004] Para superar as desvantagens associadas com o alumínio e também problemas de eficácia sobre uma faixa de pH limitada, a WO-A-99/15189 apresenta o uso de compostos de metal misturados que são livres de alumínio e que possuem uma capacidade de ligação ao fosfato de pelo menos 30% em peso do peso total de fosfato presente, sobre uma faixa de pH de 2 a 8.

[0005] Tipicamente, tais compostos de metal misturados podem conter ferro (III) e pelo menos um de magnésio, cálcio, lantânio e cério. Preferivelmente eles também contêm pelo menos um de hidroxila e ânions de carbonato e opcionalmente de modo adicional, pelo menos um de sulfato, nitrato, cloreto e óxido. Entretanto, temos observado que os compostos de metal misturados da WO-A-99/15189 liberam um pouco de seu teor de metal divalente na forma solúvel durante o uso.

[0006] A JP-A-2004-89760 apresenta a intensificação da atividade de desfosforização de certos compostos de metal misturados para a remoção de fósforo da água de resíduo doméstico ou industrial mediante o tratamento térmico dos cristais de tais compostos que são definidos com tendo a fórmula geral:



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é um ânion n -valente; e x , y e m satisfazem $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 2$. Tais compostos são ditos de terem um coeficiente de seleção para “íons de sulfato de fósforo” dissolvidos em água de pelo menos 5.

[0007] Um método preferido de preparação de tais compostos tratados por calor vincula o uso de uma solução aquosa misturada de um sal solúvel em água de um ácido inorgânico ou orgânico e hidróxido alcalino que é adicionado por gotejamento a uma solução aquosa contendo um composto solúvel em água de metal bivalente e um composto solúvel em água de metal trivalente ou de manganês bivalente e reagidos em uma temperatura mantida em $0\text{--}90^\circ\text{C}$ para obter cristais do hidróxido

de metal do composto expressão pela fórmula geral anteriormente mencionada por precipitação. Este precipitado é extraído por separação e tratado com calor de 200 a 500°C.

[0008] A perda de alumínio (trivalente) de MgAl LDH durante a dessorção de fosfato, assim como o tratamento térmico de compostos de MgMn LDH são apresentados em Tezuka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (2004). 2101-7.

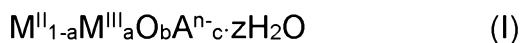
[0009] Observou-se que a liberação do metal divalente, por exemplo, magnésio, associado com o uso farmacêutico de compostos da WO-A-99/15189, pode ser significativamente reduzido pelo tratamento térmico de um composto de metal misturado adequado, por exemplo, um hidróxido duplo em camadas ou um composto tendo uma estrutura de hidrotalcita. Pode-se similarmente reduzir a liberação de outros metais bivalentes quando M^{II} for diferente de magnésio.

[0010] Pelo termo “composto de metal misturado” significa uma substância única contendo dois ou mais tipos de metal diferentes. Uma substância única geralmente não pode ser separada em seus elementos componentes por métodos de separação física, mas requer uma reação química.

[0011] Como aqui usado, o termo “Hidróxido Duplo em Camadas” (LDH) é usado para designar hidróxidos lamelares sintéticos ou naturais com duas espécies de cátions metálicos nas camadas principais e domínios de intercamada contendo espécies aniónicas. Esta ampla família de compostos é às vezes também referida como argilas aniónicas, mediante a comparação com as argilas catiônicas mais usuais cujos domínios interlamelares contêm espécies catiônicas. Os LDHs também foram relatados como compostos semelhantes a hidrotalcita por referência a um dos politipos do mineral com base [Mg-Al] correspondente. (Ver “Layered Double Hydroxides: Present and Future”, ed. V Rives, 2001 pub, Nova Science)

DEFINIÇÃO DA INVENÇÃO

[0012] Em um primeiro aspecto da presente invenção agora fornece uma substância para uso como um medicamento, que compreende um composto de metal misturado sólido de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente (isto é, com duas cargas positivas); M^{III} é pelo menos um metal trivalente (isto é, com três cargas positivas); A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $2 + a = 2b + \Sigma cn$; a = número de moles de M''' /(número de moles de M'' + número de moles de M'''); e $\Sigma cn < 0,9a$.

[0013] Na fórmula (I) acima, quando A representa mais do que um ânion, a valência (isto é, a carga do ânion) (n) de cada um pode variar.

[0014] Na fórmula (I) acima, “ Σcn ” significa a soma do número de moles de cada ânion, per mol de composto de fórmula (I), multiplicado por sua respectiva valência.

[0015] O valor de z é adequadamente 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos. O valor de z pode ser 1 ou menos.

[0016] O valor de a é adequadamente de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

[0017] O valor de b é adequadamente 1,5 ou menos, preferivelmente 1,2 ou menos. O valor de b é preferivelmente maior do que 0,2, mais preferivelmente maior do que 0,4, ainda mais preferivelmente maior do que 0,6, o mais preferível maior do que 0,9.

[0018] Quando a for $\geq 0,3$ é preferível que $\Sigma cn < 0,5a$. Quando a for $\leq 0,3$ é preferível que $\Sigma cn < 0,7a$.

[0019] O valor de c para cada ânion é determinado pela necessidade da neutralidade de carga como expresso pela fórmula $2 + a = 2b + \Sigma cn$.

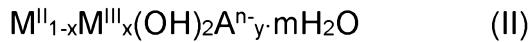
[0020] A substância de acordo com o primeiro aspecto da invenção preferivelmente comprehende mais do que 30%, mais preferivelmente mais do que 50% em peso de um composto ou compostos de fórmula (I), por exemplo, até 95% ou 90% em peso da substância.

[0021] O processo para a preparação dos compostos de fórmula (I) resulta em mudanças no detalhe estrutural do composto que é o material de partida. Portanto, a fórmula (I) como escrita é apenas destinada a descrever sua composição elementar e não deve ser tomada como uma definição da estrutura.

[0022] Quando o composto de fórmula (I) comprehende magnésio como M^{II} e ferro como cátions M^{III} e carbonato como um ânion, preferivelmente apresenta um pico de difração de raio x em $34^\circ 20$. Em temperaturas mais baixas ($\leq 250^\circ C$), picos

divergentes do hidróxido duplo em camadas podem estar presentes, enquanto quando a temperatura se eleva ($\geq 400^{\circ}\text{C}$), um pico divergente devido ao óxido $M^{II}\text{O}$ pode aparecer, mas estes picos podem ser decididos usando os métodos de desconvolução.

[0023] Estes valores preferidos para a substância e composto do primeiro aspecto da invenção se aplicam aos outros aspectos da invenção com aqui descrito. Um segundo aspecto da presente invenção fornece uma substância para uso como um medicamento, compreendendo um composto de metal misturado sólido obtido ou obtenível por aquecimento em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 225°C a 550°C , mais preferivelmente de 250°C a 500°C de um composto de fórmula (II):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente (isto é, com 2 cargas positivas); M^{III} é pelo menos um metal trivalente (isto é, com três cargas positivas); A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma n$; e x e m satisfazem $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$.

[0024] Deve ser observado que a fórmula (II) será interpretada em uma tal maneira como para preservar a neutralidade de carga total. Na fórmula (I) e/ou fórmula (II) as sub-classes de compostos de cada fórmula podem compreender, respectivamente, aqueles em que a ou x é maior do que ou igual a qualquer um destes valores, estes valores sendo 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45. Um tal exemplo compreende as subclasses, em que a é, respectivamente, maior do que ou igual a 0,3, e menos do que 0,3. O valor de x é adequadamente de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

[0025] Na fórmula (II), Σny é a soma do número de cada ânion multiplicada por sua respectiva valência.

[0026] O aquecimento em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 225°C a 550°C , mais preferivelmente de 250°C a 500°C de um composto de fórmula (II) preferivelmente resulta em uma redução na quantidade de metal M^{II} perdido em solução por pelo menos 50% em peso comparado com aquele perdido

do composto não aquecido de fórmula (II), sob as condições descritas aqui com maiores detalhes. Esta preferência se aplica a qualquer aspecto da invenção que envolve a fórmula (II).

[0027] O aquecimento é adequadamente realizado em um ambiente aquecido em 200°C a 600°C, preferivelmente de 225°C a 550°C, mais preferivelmente de 250°C a 500°C durante um período de 1 minuto ou mais longo, mais preferivelmente 5 minutos ou mais longo, mais preferivelmente 1 hora ou mais longo. O composto está preferivelmente no ambiente aquecido durante 10 horas ou menos, mais preferivelmente 5 horas ou menos, ainda mais preferivelmente 3 horas ou menos.

[0028] O aquecimento como descrito acima resulta na calcinação do composto de acordo com a fórmula (II). A calcinação é suposta de levar à formação de uma substância de acordo com o primeiro aspecto da invenção. Isto resulta no valor de $\Sigma cn/a$ para um composto de acordo com a fórmula (I) sendo menor do que ou igual ao valor de x para o composto não tratado correspondente de acordo com a fórmula (I).

[0029] A calcinação é preferivelmente não excessiva em termos de temperatura e/ou tempo de calcinação, pelo qual significa que a temperatura de calcinação não deve exceder a 600°C durante mais do que 3 horas, de outro modo um desempenho de ligação de fosfato que é menor do que o ideal pode ser observado.

[0030] A calcinação excessiva resulta na redução do valor de $\Sigma cn/a$ de fórmula (I) para menos do que 0,03. Em consequência é preferível que $\Sigma cn/a$ seja maior do que 0,03, mais preferivelmente maior do que 0,05, ainda mais preferivelmente maior do que 0,09, o mais preferível maior do que 0,10. A calcinação excessiva também pode levar à formação de uma estrutura cristalina de Espinélio, em consequência é preferível que as substâncias da invenção não apresentem uma estrutura de Espinélio pela difração de raio x. O espinélio possui um valor para a de 0,67 e assim é preferível se o composto de fórmula (I) tenha um valor para a de 0,66 ou menos, preferivelmente 0,5 ou menos, mais preferivelmente 0,5 ou menos.

[0031] Preferivelmente a calcinação do composto de fórmula (II) resulta em uma substância com pelo menos uma capacidade de ligação ao fosfato superior a 10% em relação àquela do composto de fórmula (II) do qual a substância é obtida ou

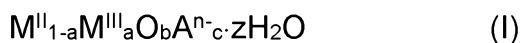
obtenível por calcinação. Os valores preferidos descritos mais acima também se aplicam ao outro aspecto da invenção descrita abaixo.

[0032] Um método adequado para o monitoramento do grau de calcinação é pela medição da perda percentual de água superficial do cristalino em 105°C. Isto é medido por deixar uma amostra alcançar um teor de umidade em equilíbrio mediante a armazenagem durante vários dias em condições ambientais (20°C, 20% RH), pesando a amostra, depois aquecendo em 105°C durante 4 horas e pesando novamente para estabelecer a perda em peso, expressa como uma porcentagem. A secagem em 105°C remove a água absorvida na superfície (isto é, água não quimicamente ligada ou água sobre a superfície de cristal).

[0033] Adequadamente, o composto de metal misturado após calcinação possui menos do que 2%, preferivelmente menos do que 1,5%, mais preferivelmente menos do que 1% em peso de água absorvida na superfície do cristalito.

[0034] Por conveniência, qualquer substância para uso como um medicamento como mais acima definido de acordo com o primeiro ou o segundo aspecto da presente invenção é em seguida referido como uma “substância da invenção”. Estes valores preferidos para a substância e composto do primeiro e segundo aspectos da invenção se aplicam aos outros aspectos da invenção como aqui descritos.

[0035] Um terceiro aspecto da presente invenção fornece o uso em um método de manufatura de um medicamento para a ligação de fosfato em animais com sua necessidade, preferivelmente seres humanos, preferivelmente para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, de uma substância que compreende um composto de metal misturado sólido de fórmula (I):

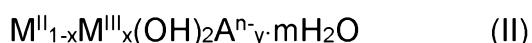


onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $2 + a = 2b + \Sigma cn$; $a = M'''/(M'' + M''')$; e $\Sigma cn < 0,9a$.

[0036] O medicamento pode ser usado em animais, preferivelmente seres humanos.

[0037] Um quarto aspecto da presente invenção fornece o uso em um método de

manufatura de um medicamento, para a ligação de fosfato em animais com sua necessidade, preferivelmente seres humanos, preferivelmente para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, de uma substância obtida ou obtenível mediante o aquecimento em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 225°C a 550°C, mais preferivelmente de 250°C a 500°C de um composto de fórmula (II):



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; $x = \Sigma n$; e x e m satisfazem $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. O valor de x é preferivelmente de 0,1 a 0,5, mais preferivelmente de 0,2 a 0,4.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Preparação de Substâncias Ativas

[0038] As substâncias da invenção são preferivelmente produzidas pelo tratamento térmico de um material de partida adequado de fórmula (II) como mais acima definido. Opcionalmente outros métodos de preparação podem ser empregados para se preparar a substância da invenção tais como síntese em estado sólido, reações sólido-sólido ou Trituração altamente intensiva de óxidos ou hidróxidos de metal isoladamente ou misturados usando vias hidrotérmicas ou vias de temperatura baixa.

[0039] As substâncias da invenção preparadas por tratamento térmico de um material de partida adequado de fórmula (II) como mais acima definido podem ser preparadas por fornecer uma primeira solução de um composto solúvel em água de metal M^{II} e um composto solúvel em água de metal M^{III} , os ânions sendo selecionados de modo a não resultar em precipitação da primeira solução. Uma segunda solução é também fornecida, de um hidróxido solúvel em água (por exemplo, NaOH) e um sal solúvel em água de ânion A^{n-} (o cátion sendo escolhido de modo a não precipitar com o hidróxido ou o ânion com o metal do hidróxido). As duas soluções são depois misturadas e o material de partida de composto de metal misturado é formado pela co-precipitação. Ele compreende metal cristalino sólido, geralmente também com a presença de algum material amorfo sólido.

Preferivelmente, pelo menos algum do material assim formado é de um hidróxido duplo em camadas e/ou de uma estrutura de hidrotalcita, geralmente também com algum material amorfó e/ou fracamente cristalino, preferivelmente após a coprecipitação, o material é depois filtrado e centrifugado, lavado depois secado por aquecimento.

[0040] É preferível que o material seja lavado de modo a remover os sais solúveis em água que são o subproduto da reação de precipitação. Se as quantidades significativas destes sais solúveis forem deixadas misturadas com o precipitado sólido, então o aquecimento subsequente do material pode resultar na incorporação dos sais solúveis no sólido resultante, potencialmente tendo um efeito adverso em seu comportamento de ligação ao fosfato. O material é preferivelmente lavado tal que o nível remanescente de sais solúveis em água (tendo uma solubilidade em água de 1g/litro ou mais) é menor do que 15%, preferivelmente menor do que 10%, mais preferivelmente menor do que 5% em peso do composto de metal misturado sólido após a secagem como descrito abaixo.

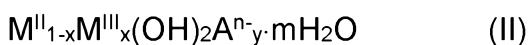
[0041] Após a filtração ou centrifugação e lavagem, a secagem é preferivelmente realizada em temperatura baixa (tal como até 120°C), por exemplo, mediante a secagem de forno, secagem por pulverização ou secagem de leito fluido.

[0042] Opcionalmente, o material seco pode ser tratado antes do tratamento térmico, para remover as partículas de tamanho desproporcionado mediante a moagem e/ou peneiramento e/ou qualquer outra técnica adequada, por exemplo, para restringir o material a ser tratado por aquecimento nas partículas que são substancialmente não maiores do que 100 µm de diâmetro. Preferivelmente, como medido por peneiramento, menos do que 10% em peso de partículas são maiores do que 106 µm de diâmetro, mais preferivelmente menos do que 5%. Mais preferivelmente, nenhuma partícula é maior do que 106 µm de diâmetro como medido por peneiramento. O material seco resultante é depois diretamente submetido ao tratamento térmico necessário, preferivelmente em uma temperatura de 200 preferivelmente de 225°C a 550°C, mais preferivelmente de 250°C a 500°C, por exemplo, por meio de secagem de forno ou secagem em um calcinador rotativo

ou secador de leito fluido.

[0043] Opcionalmente, o material de torta úmida pode ser diretamente submetido às temperaturas acima de 200°C sem secagem em temperatura baixa (tal como até 120°C) e trituração.

[0044] Um quinto aspecto da presente invenção, portanto, fornece um método de manufatura de uma substância para uso como um medicamento, o método compreendendo aquecimento, em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 225°C a 550°C, mais preferivelmente de 250°C a 500°C, de uma substância que compreende um composto de fórmula (II):



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; $x = \Sigma n$; e x e m satisfazem $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. O valor de x é preferivelmente de 0,1 a 0,5, mais preferivelmente de 0,2 a 0,4.

[0045] Preferivelmente, o aquecimento resulta em uma redução na quantidade de perda na solução de metal M^{II} do composto tratado por calor em pelo menos 50% em peso comparado com a perda do composto não tratado, quando se mede a perda de metal M^{II} usando o teste como em seguida descrito.

[0046] As substâncias da invenção podem conter pelo menos um composto de fórmula (I), mas o processo mencionado acima para a produção do material de partida pode também fazer com que outros materiais estejam presentes no produto intermediário, por exemplo, de fórmula (II) e no produto final, por exemplo, compostos de metal isolados (quando opostos aos misturados) que podem também ser formados durante o processo de co-precipitação.

Os Compostos de Metal Misturados Sólidos

[0047] Na fórmula (I) e na fórmula (II), M^{II} é preferivelmente selecionado de Mg, Zn, Fe (II), Cu (II) e Ni (II). Destes, o Mg é especialmente preferido. M^{III} é preferivelmente selecionado de Mn(III), Fe(III), La(III) e Ce(III). Destes, o Fe(III) é especialmente preferido, particularmente no caso quando M^{II} for Mg. M^{II} e M^{III} podem ser metais diferentes ou eles podem ser o mesmo metal, mas em diferentes estados

de valência. Por exemplo, M^{II} pode ser Fe(I) e M^{III} Fe(III). No entanto é altamente preferível que M^{II} e M^{III} sejam metais diferentes. M(III) pode também ser Al(III) para tratamentos onde o acúmulo de alumínio e complicações tóxicas não sejam um problema.

[0048] Aⁿ⁻ preferivelmente compreende pelo menos um ânion selecionado de carbonato, hidrogenocarbonato, sulfato, nitrato, haleto e hidróxido. Destes, o carbonato é especialmente preferido.

[0049] Preferivelmente, qualquer substância da invenção é substancial ou totalmente livre de alumínio.

Determinação da Capacidade de Ligação ao Fosfato

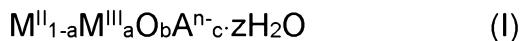
[0050] Um método específico para a determinação da capacidade de ligação ao fosfato é dado aqui com maiores detalhes. Este foi o método realmente usado nos Exemplos. No entanto, como uma generalidade, em outro lugar neste relatório descritivo, a não ser que especialmente indicado ao contrário, qualquer referência à porcentagem da capacidade de ligação ao fosfato é preferivelmente aquela determinada pelo método que segue. 0,4 grama da substância da invenção é adicionado à 10 ml de solução de fosfato de sódio a 40 mmol l⁻¹ ajustada para um pH de escolha. Preferivelmente, qualquer capacidade de ligação de fosfato percentual cotada aqui é mantida para as medições dos valores de pH sobre a faixa de 3 a 7, mais preferivelmente de 2 a 8. As amostras são homogeneizadas e suavemente agitadas em temperatura ambiente (20°C) durante 30 minutos. Seguinte a centrifugação durante 5 min a 3000 rpm, o sobrenadante é filtrado através de filtros de miliporos de 0,22 µm. O fosfato solúvel é medido no sobrenadante. O percentual de fosfato ligado pelo aglutinante de fosfato é depois calculado em relação à solução de partida de fosfato não tratado.

Formulações

[0051] A invenção também se refere a uma composição farmacêutica que compreende um ingrediente ativo, pelo menos uma substância da invenção juntamente com um carreador farmaceuticamente aceitável para esta.

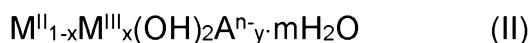
[0052] Assim, um sexto aspecto da presente invenção fornece uma formulação

farmacêutica que compreende uma substância de acordo com o primeiro aspecto da invenção, isto é, um composto de metal misturado sólido de 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; $2 + a = 2b + \Sigma cn$; a = número de moles de M^{III} /(número de moles de M^{II} + número de moles de M^{III}); e $\Sigma cn < 0,9a$.

[0053] Um sétimo aspecto da presente invenção fornece uma formulação farmacêutica que compreende uma substância de acordo com o segundo aspecto da invenção, isto é, um composto de metal misturado sólido obtido ou obtenível por aquecimento em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 225°C a 550°C, mais preferivelmente de 250°C a 600°C de um composto de fórmula (II):



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; $x = \Sigma cn$; e x e m satisfazem $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. O valor de x é preferivelmente de 0,1 a 0,5, mais preferivelmente de 0,2 a 0,4.

[0054] Um processo para a preparação de uma composição farmacêutica como definido acima é também fornecido o qual compreende levar pelo menos uma substância da invenção em associação com um carreador farmaceuticamente aceitável e opcionalmente, quaisquer outros ingredientes incluindo subprodutos resultantes da fabricação do ingrediente ativo.

[0055] Um carreador farmaceuticamente aceitável pode ser qualquer material com o qual a substância da invenção é formulada para facilitar a sua administração. Um carreador pode ser um sólido ou um líquido, incluindo um material que é normalmente gasoso, mas que foi comprimido para formar um líquido, e qualquer um dos carreadores normalmente usados na formulação de composições farmacêuticas pode ser usado. Preferivelmente, as composições de acordo com a invenção contêm de 0,5% a 95% em peso de ingrediente ativo. O termo carreador farmaceuticamente aceitável abrange diluentes, excipientes ou adjuvantes.

[0056] Um outro aspecto da invenção fornece um método para a ligação de

fosfato excessivo em animais, particularmente seres humanos. Em particular fornece um método para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia em animais, particularmente seres humanos. O método compreende a etapa de administrar uma substância da invenção, preferivelmente pela administração oral.

[0057] Um outro aspecto da invenção fornece o uso de uma substância da invenção na preparação de um medicamento para a ligação de fosfato em animais, preferivelmente seres humanos, com sua necessidade, preferivelmente para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia em animais, preferivelmente seres humanos. As substâncias da invenção podem ser formuladas em qualquer forma de composição farmacêutica adequada, mas especialmente em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo, na forma de dose unitária sólida tal como tabletes, cápsulas ou na forma de líquido tal como suspensões líquidas, especialmente suspensões aquosas. No entanto, as formas de dosagem adaptadas para a administração extra-corpórea ou mesmo intravenosa são também possíveis. As formulações adequadas podem ser produzidas métodos conhecidos usando carreadores sólidos convencionais tais como, por exemplo, lactose, amido ou talco ou carreadores líquidos tais como, por exemplo, água, óleos graxos ou parafinas líquidas. Outros carreadores que podem ser usados incluem materiais derivados de proteínas animais ou vegetais, tais como as gelatinas, dextrinas e proteínas de soja, trigo e semente de psílio; gomas tais como acácia, guar, ágar e xantana; polissacarídeos; alginatos; carboximetilceluloses; carragenanos; dextrans; pectinas; polímeros sintéticos tais como polivinilpirrolidona; complexos de polipeptídeo/proteína ou polissacarídeo tais como complexos de gelatina-acácia; açúcares tais como metanol, dextrose, galactose e trealose; açúcares cíclicos tais 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 glicina, L-alanina, ácido L-aspártico, ácido L-glutâmico, L-hidroxiprolina, L-isoleucina, L-leucina e L-fenilalanina.

[0058] Os componentes auxiliares tais como desintegrantes de tablete, solubilizantes, conservantes, antioxidantes, tensoativos, intensificadores da

viscosidade, agentes colorantes, agentes flavorizantes, modificadores do pH, adoçantes ou agentes de mascaramento do sabor podem também ser incorporados na composição. Os agentes colorantes adequados incluem óxidos de ferro vermelho, preto e amarelo e tinturas FD & C tais como FD & C blue no. 2 e FD & C red no. 40 disponíveis da Ellis & Everard. Os agentes flavorizantes adequados incluem sabores de menta, framboesa, alcaçuz, laranja, limão, toranja, caramelo, baunilha, cereja e uva e combinações destes. Os modificadores do pH adequados incluem hidrogenocarbonato de sódio, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido clorídrico e ácido maleico. Os adoçantes adequados incluem aspartame, acessulfame K e taumatina. Os agentes de mascaramento de sabor adequados incluem hidrogenocarbonato de sódio, resinas de troca de íon, compostos de inclusão de ciclodextrina, adsorbatos ou ativos microencapsulados.

[0059] Para o tratamento e profilaxia de hiperfosfatasemia, preferivelmente quantidades de 0,1 a 500 mg, mais preferivelmente de 1 a 200, mg/kg de peso corporal da substância da invenção com composto ativo são administrados diariamente para obter os resultados desejados. Não obstante, pode ser necessário de tempo em tempo divergir das quantidades mencionadas acima, dependendo do peso corporal do paciente, o método de aplicação, a espécie de animal do paciente e sua reação individual ao fármaco ou a espécie de formulação ou tempo ou intervalo em que o fármaco for aplicado. Em casos especiais, pode ser suficiente utilizar menos do que a quantidade mínima dada acima, enquanto em outros casos a dose máxima pode ser excedida. Para uma dose maior, pode ser aconselhável dividir a dose em várias doses únicas menores. Enfim, a dose dependerá do discernimento do médico acompanhante. A administração logo antes das refeições, por exemplo, dentro de uma hora antes de uma refeição ou tomado com a refeição geralmente serão preferível.

[0060] Uma dose unitária sólida única típica para administração em adulto humano pode compreender de 1 mg a 1 g, preferivelmente de 10 mg a 800 mg de substância da invenção.

[0061] Uma forma de dose unitária sólida pode também compreender um aditivo

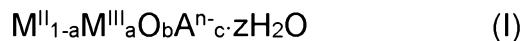
de controle da taxa de liberação. Por exemplo, a substância da invenção pode ser mantida dentro de uma matriz polimérica hidrofóbica de modo que seja gradualmente percolada fora da matriz após contato com os fluidos corporais. Alternativamente, a substância da invenção pode ser mantida dentro de uma matriz hidrófila que gradualmente ou rapidamente se dissolve na presença de fluido corporal. O tablete pode compreender duas ou mais camadas tendo diferentes propriedades de liberação. As camadas podem ser hidrófilas, hidrofóbicas ou uma mistura de camadas hidrófilas e hidrofóbicas. As camadas adjacentes em um tablete de múltiplas camadas podem ser separadas por uma camada de barreira insolúvel ou camada de separação hidrófila. Uma camada de barreira insolúvel pode ser formada de materiais usados para formar o invólucro insolúvel. Uma camada de separação hidrófila pode ser formada de um material mais solúvel do que as outras camadas do núcleo do tablete de modo que como a camada de separação se dissolve, as camadas de liberação do núcleo do tablete são expostas.

[0062] Os polímeros de controle da taxa de liberação adequados incluem polimetacrilatos, etilcelulose, hidroxipropilmetylcelulose, metilcelulose, hidroxietilcelulose, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, polímero de ácido acrílico, polietileno glicol, óxido de polietileno, carragenano, acetato de celulose, zeína etc.

[0063] Os materiais adequados que intumescem em contato com líquidos aquosos incluem materiais poliméricos de carboximetilcelulose de sódio reticulada, hidroxipropilcelulose reticulada, hidroxipropilcelulose de peso molecular elevado, carboximetilamida, copolímero de metacrilatodivinilbenzeno de potássio, polimetilmetacrilato, polivinilpirrolidona e polivinilálcoois de peso molecular elevado. As formas de dose unitária sólida compreendendo uma substância da invenção podem ser acondicionadas juntas em um recipiente ou apresentadas em tiras de lâminas delgadas de metal, embalagens de bolha ou coisa parecida, por exemplo, marcadas com dias da semana em relação às respectivas doses, como guia do paciente.

[0064] A invenção é ainda descrita abaixo nos seguintes parágrafos numerados:

[0065] 1. Um composto para uso como um medicamento, em que o composto é de 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;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a.$$

[0066] 1a. Um composto para uso como um medicamento, em que o composto é de 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;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a;$$

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0067] 1b. Um composto para uso como um medicamento, em que o composto é de 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;

a é de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

b é 1,5 ou menos, preferivelmente 1,2 ou menos.

o valor de c para cada ânion é determinado pela necessidade de neutralidade de carga como expresso pela fórmula $2 + a = 2b + \Sigma cn$.

Z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0068] 2. Um composto de acordo com o parágrafo 1, 1a ou 1b em que na fórmula (I), a é $> 0,3$.

[0069] 3. Um composto de acordo com o parágrafo 1, 1a ou 1b em que na fórmula (I), $a < 0,3$.

[0070] 4. Um composto de acordo com o parágrafo 2, em que na fórmula (I), $0,03a < \sum cn < 0,5a$.

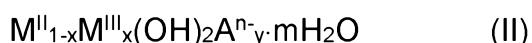
[0071] 5. Um composto de acordo com o parágrafo 3, em que na fórmula (I), $0,3a < \sum cn < 0,7a$.

[0072] 6. Um composto de acordo com qualquer parágrafo precedente, tendo menos do que 2%, preferivelmente menos do que 1,5%, mais preferivelmente menos do que 1% em peso de água absorvida da superfície do cristalito.

[0073] 7. Um composto para uso como um medicamento, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 250°C a 500°C.

[0074] 7a. Um composto para uso como um medicamento, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C, preferivelmente de 250°C a 500°C.

[0075] 8. Composto de acordo com o parágrafo 7 ou 7a, em que o material de partida compreende um composto de fórmula (II):



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;

$0 < x \leq 0,5$,

$0 < y \leq 1$ e

$0 \leq m \leq 10$;

e em que preferivelmente $x = \sum yn$

[0076] 9. Composto de acordo com o parágrafo 8, em que na fórmula (II), x é $> 0,3$.

[0077] 10. Composto de acordo com o parágrafo 8, em que na fórmula (II), x é $<$

0,3.

[0078] 11. Composto de acordo com qualquer um dos parágrafos de 7 a 10, em que a substância possui uma capacidade de ligação ao fosfato mais elevada de 10% em relação ao composto de fórmula (II) do qual é obtenível.

[0079] 12. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a ligação de fosfato, em que o composto é de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente;

M^{III} é pelo menos um metal trivalente;

A^{n-c} é pelo menos um ânion n-valente;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a.$$

[0080] 12a. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a ligação de fosfato, em que o composto é de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente;

M^{III} é pelo menos um metal trivalente;

A^{n-c} é pelo menos um ânion n-valente;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a;$$

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0081] 12b. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a ligação de fosfato, em que o composto é de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente;

M^{III} é pelo menos um metal trivalente;

A^{n-c} é pelo menos um ânion n-valente;

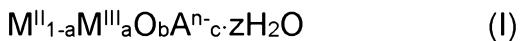
a é de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

b é 1,5 ou menos, preferivelmente 1,2 ou menos.

o valor de c para cada ânion é determinado pela necessidade de neutralidade de carga como expresso pela fórmula $2 + a = 2b + \Sigma cn$.

Z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0082] 13. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto é de 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;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a.$$

[0083] 13a. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto é de 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;

$$2 + a = 2b + \Sigma cn \text{ e } \Sigma cn < 0,9a;$$

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0084] 13b. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto é de 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;

a é de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

b é 1,5 ou menos, preferivelmente 1,2 ou menos.

o valor de c para cada ânion é determinado pela necessidade de

neutralidade de carga como expresso pela fórmula $2 + a = 2b + \Sigma cn$.

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos.

[0085] 14. Uso de acordo com qualquer um dos parágrafos de 12 a 13b, em que na fórmula (I), a é $> 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

[0086] 15. Uso de acordo com qualquer um dos parágrafos de 12 a 13b, em que na fórmula (I), a é $< 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

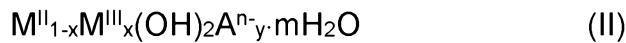
[0087] 16. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para ligação de fosfato, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C .

[0088] 16a. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para ligação de fosfato, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C .

[0089] 17. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C .

[0090] 17a. Uso de um composto em um método de manufatura de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto é obtido pelo aquecimento de um material de partida que compreende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C .

[0091] 18. Uso de acordo com o parágrafo 16, 16a, 17 ou 17a, em que o material de partida compreende um composto de fórmula (II):



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;

$0 < x \leq 0,5$,

$0 < y \leq 1$ e

$0 \leq m \leq 10$;

e em que preferivelmente $x = \Sigma n$

[0092] 19. Uso de acordo com o parágrafo 18, em que na fórmula (II), x é $> 0,3$.

[0093] 20. Uso de acordo com o parágrafo 18, em que na fórmula (II), x é $< 0,3$.

[0094] 21. Uma composição farmacêutica que compreende

(i) um composto de 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;

$2 + a = 2b + \Sigma cn$ e $\Sigma cn < 0,9a$;

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos; e

(ii) um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[0095] 22. Uma composição farmacêutica que compreende

(i) um composto de 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;

a é de 0,1 a 0,5, preferivelmente de 0,2 a 0,4.

b é 1,5 ou menos, preferivelmente 1,2 ou menos.

o valor de c para cada ânion é determinado pela necessidade de

neutralidade de carga como expresso pela fórmula $2 + a = 2b + \Sigma cn$.

z é 2 ou menos, mais preferivelmente 1,8 ou menos, ainda mais preferivelmente 1,5 ou menos; e

- (ii) um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[0096] 23. Uma composição farmacêutica de acordo com o parágrafo 21 ou 22, em que na fórmula (I), a é $> 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,5a$.

[0097] 24. Uma composição farmacêutica de acordo com o parágrafo 21 ou 22, em que na fórmula (I), a é $< 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

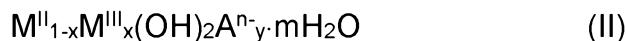
[0098] 25. Composição farmacêutica que comprehende

- (i) um composto obtido pelo aquecimento de um material de partida que comprehende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C ; e
- (ii) um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[0099] 26. Composição farmacêutica que comprehende

- (i) um composto obtido pelo aquecimento de um material de partida que comprehende uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 200°C a 600°C , preferivelmente de 250°C a 500°C ; e
- (ii) um carreador, diluente, excipiente ou adjuvante farmaceuticamente aceitável.

[00100] 27. Composição farmacêutica de acordo com o parágrafo 26, em que o material de partida comprehende um composto de fórmula (II):



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;

$0 < x \leq 0,5$,

$0 < y \leq 1$ e

$0 \leq m \leq 10$;

e em que preferivelmente $x = \Sigma y$

[00101] 28. Uma composição farmacêutica de acordo com o parágrafo 27, em que na fórmula (II), x é $> 0,3$.

[00102] 29. Uma composição farmacêutica de acordo com o parágrafo 27, em que na fórmula (II), x é $< 0,3$.

[00103] Todas as publicações mencionadas no relatório descritivo acima são aqui incorporadas por referência. Várias modificações e variações dos métodos e sistema descritos da invenção serão evidentes para aqueles versados na técnica sem divergir do escopo e espírito da invenção. Embora a invenção tenha sido descrita em conexão com as formas de realização preferidas específicas, deve ficar entendido que a invenção com reivindicada não deve ser indevidamente limitada a tais formas de realização específicas. De fato, várias modificações dos métodos descritos para realizar a invenção que são óbvias para aqueles versados em química ou campos relacionados são destinadas a estarem dentro do escopo das reivindicações que seguem.

[00104] A presente invenção será agora explicada com maiores detalhes por meio dos exemplos não limitativos que seguem.

EXEMPLOS

MÉTODO 1(M1)

(a) Preparação dos Materiais de Partida

[00105] Dois materiais de partida, designados Batelada A e Batelada B foram preparados pelo método apresentado abaixo.

[00106] Carbonato de sódio (21 kg sólido) e hidróxido de sódio (25 kg sólido) foram dissolvidos em 158 kg de água deionizada (DIW). Em um recipiente separado 129 kg de água deionizada, 52 kg de sulfato de magnésio ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$; sólido) e 50 kg de solução de sulfato de ferro (fornecido pela Kemira), 43% p/p foram dissolvidos para se preparar a batelada A (relação de 2:1 de Mg:Fe) ou alternativamente 143 kg de água deionizada foram usados para dissolver 62 kg de

sulfato de magnésio e 30 kg de solução de sulfato de ferro para se preparar a batelada B (relação de 4:1 de Mg:Fe). As soluções foram depois adicionadas simultaneamente durante 60 minutos a uma mistura de água fria de 68 kg agitada em taxas de fluxo controladas suficientes para manter o pH 10,3 na mistura de reação, (+/- 0,2 unidades de pH), em uma temperatura de reação não excedente a 30°C. Quando as adições estavam completas, a mistura de reação foi misturada por mais 30 minutos e depois filtrada usando uma prensa de filtro (prensa de placa e estrutura). O produto filtrado foi depois lavado 3 vezes (39 litros/lavagem) com água deionizada fria (DIW) e ventilado com ar comprimido para desidratar o sólido. Após isolamento, o produto foi secado usando um forno de bandejas grande em 100 a 120°C.

[00107] As soluções foram preparadas em tambores de plástico de 200 litros limpos usando um misturador de cisalhamento elevado para dissolver os sólidos em DIW.

[00108] Para a solução de soda cáustica, o cabeçote de mistura foi completamente coberto pela água antes de se ligar o misturador. O hidróxido de sódio granulado foi depois adicionado em um lote, seguido pelo carbonato de sódio. A solução foi agitada até que o sólido inteiro tenha se dissolvido.

[00109] Para a solução de sulfato de magnésio/férrego, o cabeçote de mistura Unishear foi completamente coberto pela água antes de se ligar o misturador. O sulfato de magnésio foi adicionado à água seguido pela adição da solução de sulfato férrego. A solução foi agitada até que todo o sulfato de magnésio tenha se dissolvido.

[00110] Para precipitação, DIW (água deionizada) suficiente foi usada para apenas cobrir as hélices do agitador no recipiente do reator (isto foi ca. 68 kg de água). As unidades de controle foram usadas para liberar as taxas de fluxo apropriadas da solução de carbonato alcalino e sulfato de metal.

[00111] Após a partida do misturador com hélice de propulsão no recipiente de reação de 100 galões (ca. 445 litros), as bombas de alimentação foram iniciadas. As soluções de carbonato alcalino e sulfato de metal depois começaram a fluir para dentro do recipiente de reação. Durante a precipitação o pH da mistura de reação foi

monitorado usando um medidor de pH. O pH alvo foi 10,3 (+/- 0,2 unidades de pH). Levaria ca. de 5 a 10 minutos antes do pH se estabilizar dentro da faixa desejada. O pH foi verificado em intervalos regulares durante o tempo de adição de uma hora, e as taxas de fluxo ajustadas da corrente de carbonato ou de sulfato quando necessário para alterar e controlar o pH. A temperatura foi também verificada em intervalos regulares. A temperatura de reação aumentou lentamente em parte devido ao calor da reação e também porque as soluções de alimentação foram aquecidas devido à ação do misturador de cisalhamento elevado durante a dissolução ou calor da reação. Quando a temperatura se aproximou de 30°C, a água de esfriamento foi ligada. O tempo de adição total foi de 60 minutos. A batelada foi depois agitada durante 30 minutos em 25 a 30°C.

[00112] A batelada foi depois filtrada em uma prensa de filtro. A batelada da prensa foi depois ventilada com ar comprimido durante ca. 30 a 60 minutos e depois descarregada. A torta foi depois secada em 100 a 120°C durante 16 horas no forno de bandejas.

[00113] As amostras de produto pequenas, para análise das amostras antes da calcinação, foram trituradas mediante o uso de um pilão e almofariz. Maiores quantidades, para as amostras serem calcinadas, foram trituradas em um misturador comercial Waring (misturador 800 E) durante não mais do que 8 minutos.

[00114] As amostras foram classificadas usando uma peneira/tampa/recebedor de 106 µm certificado de aço inoxidável com 200 mm de diâmetro. A amostra foi peneirada manualmente, o material de tamanho desproporcionado retornou à amostra seca de estoque para ser triturado novamente. Continuar até que a amostra inteira esteja < 106 µm de tamanho. Transferir o produto triturado para um saco de plástico auto-lacrável e agitar a amostra para cuidadosamente misturá-la.

[00115] Os materiais de Batelada A e Batelada B foram direcionados para terem relações de Mg:Fe de 2:1 e 4:1 respectivamente, e as fórmulas moleculares reais observadas pela análise foram:

[00116] Batelada A: $[Mg_{0,67}Fe_{0,33}(OH)_2][(CO_3)_{0,17}(SO_4)_{0,010,43}H_2O][Na_2SO_4]_{0,03}$

[00117] Batelada B: $[Mg_{0,80}Fe_{0,20}(OH)_2][(CO_3)_{0,16}(SO_4)_{0,010,60}H_2O][Na_2SO_4]_{0,03}$

(b) Preparação das substâncias de Exemplo de acordo com a Invenção

[00118] As amostras foram calcinadas (tratamento térmico das amostras até 1000°C) por diferentes métodos a saber; calcinação rotativa, calcinação de leito fluido, e calcinação de forno estático padrão. Entre 10 g e 100 g de amostras trituradas e peneiradas, de acordo com o método 4a e 4b, foram colocados no forno. As amostras de 2:1 e 4:1 testadas pelos diferentes métodos de calcinação em 500°C e 3 horas resultaram em ligação de fosfato superior e Mg solúvel inferior versus aquele para o material não calcinado embora as melhorias variaram dependendo do método e condições. O tratamento de leito fluido incluiu uma experiência onde a amostra foi super-aquecida durante 15 horas a 500°C, que resultou em uma diminuição na ligação de fosfato versus aquela pela não calcinada. Ao contrário, todas as amostras tratadas por aquecimento durante 3 horas a 500°C apresentaram um aumento na ligação de fosfato e diminuição no magnésio solúvel em relação ao material não calcinado. O método de forno estático foi usado para a calcinação das amostras em diferentes temperaturas mediante a colocação das amostras durante apenas 3 horas no forno.

[00119] As amostras de composto de metal misturadas pesando entre 10 a 30 gramas foram colocadas em um prato tipo porcelana (abaixo de 500°C) ou prato tipo sílica (para temperaturas acima de 500°C). O diâmetro dos pratos ou tigelas variaram entre 7 e 16 cm. Em todas as experiências o leito da amostra foi mantido abaixo de uma profundidade de 1 cm. Quatro tipos de fornos padrão foram usados; para temperaturas até 500°C: Gallenkamp (série Oven300 plus) e Vectstar (ML016) enquanto para temperaturas acima de 500°C Vectstar (HTL3 e SP14). As amostras foram deixadas no forno pré-aquecido para duração de 3 horas. Após 3 horas as amostras calcinadas foram colocadas em um secador para esfriamento. As amostras foram depois armazenadas sob condições secas e frias.

[00120] Os materiais tratados com calor assim obtidos foram depois testados com relação à capacidade de ligação ao fosfato, magnésio solúvel, conteúdo de água absorvida na superfície e também submetido à análise de difração de raio X. Os métodos empregados são descritos abaixo.

Método de Teste 1: Determinação da Perda Percentual de Água Superficial do Cristalino em 105°C.

[00121] As amostras que foram deixadas se equilibrar durante vários dias a 20°C e RH de 20% foram secadas a 105°C durante 4 horas e a perda no peso foi expressa como uma porcentagem. A secagem a 105°C remove a água absorvida na superfície (isto é, água não quimicamente ligada).

[00122] Um prato de pesagem seco limpo (cadinho) foi precisamente pesado e o peso registrado (W1). O cadinho foi suprido com 1,0 a 3,0 g de amostra e o peso total registrado (W2). O cadinho foi colocado em um forno fixado em 105°C durante 4 horas. Após 4 horas o cadinho foi removido do forno, esfriado para a temperatura ambiente em um secador, re-pesado e o peso final registrado (W3).

$$A\% \text{ de perda a } 105^\circ C = \frac{(W2 - W3)}{(W2 - W1)} \times 100\%$$

Método de Teste 2: Determinação da Capacidade de Ligação ao Fosfato e Magnésio Solúvel

[00123] Solução de Fosfato de Sódio 40 mM (pH 4) foi preparada e tratada com o aglutinante de fosfato. O sobrenadante da solução de fosfato centrifugada e a mistura de aglutinante foram depois diluídas e analisadas pr ICP-OES com relação ao teor de Fe, Mg e P. A técnica de análise mais recente é bem conhecida para aqueles versados na técnica. ICP-OES é o acrônimo para espectroscopia de emissão ótica de plasma acoplada por indução.

[00124] Os reagentes usados para este método foram: Monoidrato de Diidrogeno Fosfato de Sódio (Aldrich), ácido clorídrico 1M, água AnalaR™, solução de fósforo padrão (10.000 µg/ml, Romil Ltd), solução de magnésio padrão (10.000 µg/ml, Romil Ltd), solução de ferro padrão (1.000 µg/ml), cloreto de sódio (BDH).

[00125] Mecanismos específicos usados foram centrífuga (Metler 2000E), rotor de tubo sangüíneo (Stuart Scientific), mini-agitador (MS1), ICP-OES, tubos de coleta de sangue. Tamponante de fosfato (pH = 4) foi preparado mediante o peso de 5,520 g (+/- 0,001 g) de diidrogeno fosfato de sódio seguido pela adição de água AnalaR™ e transferência para um frasco volumétrico de 1 litro.

[00126] Ao frasco volumétrico de 1 litro foi depois adicionado 1 M HCl por gotejamento par ajustar o pH para pH 4 (+/- 0,1) misturando entre as adições. O volume foi depois precisamente preparado para 1 litro usando água AnalaR™ e misturado cuidadosamente.

[00127] 0,4 g (+/- 0,005 g) de cada amostra foi pesado em tubos de coleta de sangue fornecidos e colocado na prateleira de sustentação. Todas as amostras foram preparadas em duplicata. 10 ml de alíquotas do tamponante de fosfato foram pipetadas em cada um dos tubos de coleta de sangue contendo os materiais de teste pré-pesados e a tampa de tarraxa ajustada. Os recipientes foram agitados por um mini-agitador durante cerca de dez segundos. Os recipientes foram transferidos para um rotor de tubo sanguíneo e misturados durante 30 minutos (+/- 2 minutos). Os recipientes foram depois centrifugados em 3000 rpm e 20°C durante 5 minutos. As amostras foram removidas da centrífuga e 2,5 ml de alíquotas foram pipetadas do sobrenadante e transferidas para dentro de um tubo de coleta de sangue. 7,5 ml de água AnalaR™ foram pipetados em cada alíquota de 2,5 ml e a tampa de tarraxa ajustada e misturados cuidadosamente. As soluções foram depois analisadas em um ICP-OES calibrado.

[00128] A capacidade de ligação de fosfato foi determinada por: ligação de fosfato (%) = $100 - (T_p/S_p \times 100)$

[00129] A liberação de magnésio foi determinada por: Liberação de magnésio (mmol/l) = $T_{Mg} - S_{Mg}$

onde:

T_p = Valor de analisado para fosfato na solução de fosfato após a reação com aglutinante de fosfato.

S_p = Valor de analisado para fosfato na solução de fosfato antes da reação com aglutinante de fosfato.

T_{Mg} = Valor de analisado para magnésio na solução de fosfato após a reação com aglutinante de fosfato.

S_{Mg} = Valor de analisado para magnésio na solução de fosfato antes da reação com aglutinante de fosfato.

Método de Teste 3: Medição de Difração de Raio X (XRD)

[00130] Os dados foram coletados para amostras de particulador fino de 2 a 70° 2θ em um difractômetro de raio X em pó automático Philips usando radiação alfa Copper K gerada em 40kV e 55mA.

Resultados do Teste Experimental

[00131] Os resultados dos testes acima executados sobre os materiais tratados com calor resultantes dos materiais de partida da Batelada A e da Batelada B são apresentados abaixo na Tabela 1. De acordo com a temperatura de tratamento térmico, em cada caso, estes são designados como a até m na Tabela 1. O Exemplo “a” é um exemplo de controle, em cada caso representando o material de partida tratado sem calor.

TABELA 1

Exemplo	Temp. °C	Ligaçāo de PO ₄		Liberaçāo de Mg solúvel		Áqua absorvida na superfície		Espécie de metal misturado
		% de batelada A	% de batelada B	Batelada A mmol/l	Batelada B mmol/l	Batelada A mmol/l	Batelada B mmol/l	Contagens de XRD da batelada A (pico em 34° θ designado para a Fórmula I)
a	Não calcinado	51,1	43,2	7,4	8,8	3,12	4,72	0
b	150	50,9	46,2	7,3	7,0	1,11	0,43	0
c	200	49,6	55,9	6,9	4,2	0,96	0,73	0
	250	57,7	51,5	3,3	3,1	0,24	0,60	2100
e	300	61,7	54,8	2,0	2,6	0,52	0,46	2100
f	350	66,0	64,7	0,7	0,9	0,00	0,23	1700
g	400	65,2	61,2	0,7	0,7	0,25	0,61	1600
h	450	66,0	61,8	1,5	1,1	0,00	0,82	1600
i	500	64,0	84,6	0,8	0,3	0,96	0,96	1600
j	600	42,8	58,3	6,0	8,4	1,09	1,11	0
k	750	28,5	45,2	10,7	14,6	-	-	0
m	1000	17,6	13,0	13,3	19,5	-	-	0

[00132] Outros exemplos foram preparados como detalhado abaixo usando outros métodos para preparação.

MÉTODO 2 (M2)

[00133] Dois materiais de partida, designada solução 1 e solução 2, foram preparados pelo método apresentado abaixo.

[00134] Sulfato de magnésio e sulfato de ferro foram dissolvidos em água AnalaR™ para se preparar a solução 1. Em um recipiente separado carbonato de sódio e hidróxido de sódio foram dissolvidos em água AnalaR™ para se preparar a solução 2. Os pesos usados foram calculados para dar a relação desejada de cátions de metal. As soluções foram depois adicionadas simultaneamente durante 50 minutos à água de resíduo da destilação agitada em taxas de fluxo controladas suficientes para manter o pH 10,3 na mistura de reação (+/- 0,2 unidades de pH) em uma temperatura de reação não excedente a 30°C. Quando as adições estavam completas, a mistura de reação foi misturada por mais 30 minutos e depois filtrada usando uma filtração de Büchner configurada. O produto filtrado foi depois lavado com porções de 220 ml de água AnalaR™ fria. Após isolamento o produto foi secado usando um forno pré-aquecido.

[00135] Para a preparação da solução 1. água AnalaR™ foi pesada em um recipiente e agitada usando um misturador elevado, em que foi dissolvido uma quantidade apropriada de solução de sulfato ferro (Ferripure, da Kemmira). Assim que dissolvido, o sulfato de magnésio (Epsom Salt, da William Blythe) foi quantitativamente transferido para a solução agitada de sulfato de ferro e deixado se dissolver.

[00136] Para a preparação da solução 2, água AnalaR™ foi pesada em um recipiente e agitada usando um misturador elevado, em que foi dissolvida uma quantidade apropriadas de carbonato de sódio (Pharmakarb, da Brunner Mond). Logo que dissolvido, hidróxido de sódio (Pearl Caustic Soda, da INEOS Chlor) foi quantitativamente transferido para a solução de carbonato de sódio agitada e deixado se dissolver.

[00137] Um peso calculado de água AnalaR™ foi colocado em um recipiente. As

unidades de controle de fluxo foram usadas para liberar as taxas de fluxo apropriadas das soluções de carbonato alcalino e sulfato de metal.

[00138] Após o início do misturador de hélice propulsora no recipiente contendo a água, as bombas de alimentação foram iniciadas. As soluções de carbonato alcalino e sulfato de metal depois iniciaram a circulação dentro do recipiente. Durante a precipitação o pH da reação foi monitorado usando um medidor do pH. O pH alvo era 10,3 (+/- 0,2 unidades de pH). Levaria ca. de 5 a 10 minutos antes do pH se estabilizar dentro da faixa desejada. O pH foi verificado em intervalos de 1 minuto durante o tempo de adição de 50 minutos, e a taxa de fluxo ajustada da corrente de carbonato quando necessário para controlar o pH. A temperatura foi também verificada em intervalos de 1 minuto. O tempo de adição total foi de 50 minutos. A batelada foi depois agitada durante 30 minutos após a fase de adição.

[00139] A pasta fluida de produto foi depois filtrada usando uma bomba de vácuo e frasco de Büchner com um papel de filtro sem resíduo mineral hidrogenado WhatmanTM (no. 541). Após filtragem, a torta de filtro foi lavada com porções de água AnalaRTM. Após isolamento o produto lavado foi transferido para um recipiente e secado em um forno pré-aquecido a 120°C.

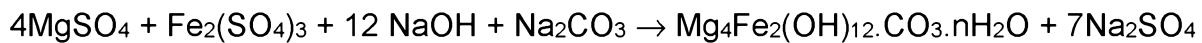
[00140] A amostra de produto para análise foi triturada usando um moinho de bolas (Retsch PM 100).

[00141] A amostra de produto para análise foi moída através de uma peneira de 106 µm de 200 mm de diâmetro de aço inoxidável, usando um agitador de peneira (Retsch AS-200). O material de tamanho desproporcionado retornou à amostra seca de estoque para ser triturado novamente, até que todo o material esteja < 106 µm.

[00142] A composição das soluções 1 e 2 usada para produzir os Exemplos 1 e 3, preparada de acordo com o método M2, foi a seguinte:

Exemplo	Solução 1	Solução 2
Exemplo 1 552 g Solução de sulfato férrico 1415 g água AnalaR™	570 g MgSO ₄ .7H ₂ O 230 g Na ₂ CO ₃ 1735 g água AnalaR™	277 g NaOH 167 g NaOH
Exemplo 2 199 g Solução de sulfato férrico 928 g água AnalaR™	412 g MgSO ₄ .7H ₂ O 128 Na ₂ CO ₃ 1044 g água AnalaR™	

[00143] A reação para o exemplo 1 pode ser descrita pela seguinte equação:



[00144] Mediante a mudança da relação M^{II}: M^{III} cátions para materiais de composição diferente 2:1, 3:1, 4:1 foram obtidos.

MÉTODO 3 (M3)

[00145] A preparação do produto foi como para o método detalhado em M2 exceto que as duas soluções foram bombeadas para dentro de um frasco com um excesso em ~2 litros e mistura constante.

[00146] Após descartar o primeiro litro, de 3 a 4 litros de pasta fluida em excesso foram coletados.

MÉTODO 4 (M4)

[00147] A preparação do produto foi executado como para o método detalhado em M2, até a adição das soluções 1 e 2. Na produção da pasta fluida e subsequente filtragem nenhum processo de lavagem foi executado no produto. Após o isolamento o produto não lavado foi transferido para um recipiente e secado em um forno pré-aquecido em 120°C.

MÉTODO 5 (M5)

[00148] Preparação de um material de relação 4:1 foi executada como para o método detalhado em M2, até a adição de soluções A e B. Na produção da pasta fluida a batelada foi dividida em duas partes iguais. Uma metade da pasta fluida foi tratada como para o método M2, que envolveu a filtragem usando equipamento de

filtração Büchner, lavada com a água AnalaR™ requerida e secada em um forno pré-aquecido a 120°C. A segunda metade da pasta fluida foi submetida a um processo de amadurecimento que envolve a transferência para um bêquer de vidro e aquecida em uma manta de aquecimento a 60°C durante 4 horas. O produto foi filtrado, lavado e secado com para M2. A amostra amadurecida foi depois usada como o exemplo 5.

MÉTODO 6 (M6)

[00149] O Exemplo 6 foi um composto de meta misturado de MgAl comercial (Macrosorb CT-100) originado da Ineos Sílicas Ltd UK.

MÉTODO (M7)

[00150] Esta via envolveu a troca aniônica com íons de cloreto.

[00151] A uma pasta fluida de material com relação de 3:1 (preparado pelo método M3), uma solução de ácido clorídrico foi adicionada durante 20 minutos em uma taxa de fluxo controlada suficiente para manter o pH 9,5 a 10,5 na mistura de reação. Esta adição foi executada sob uma atmosfera de nitrogênio, obtida pelo expurgo da pasta fluida através da etapa de adição com uma corrente de nitrogênio. Quando a adição estava completa a mistura de reação foi agitada por mais 5 minutos com expurgo de nitrogênio, e depois filtrada usando uma filtração Büchner estabelecida. O produto filtrado foi depois lavado com 9 x 220 ml porções de água AnalaR™ fria. Após isolamento o produto foi secado usando um forno pré-aquecido.

[00152] Para a preparação da pasta fluida de estoque, 22 g de material com relação de 3:1 foram pesados e quantitativamente transferidos para dentro de um recipiente contendo 200 ml de água AnalaR™ agitada usando um misturador elevado. A pasta fluida resultante foi submetida ao expurgo de nitrogênio contínuo.

[00153] Para a preparação de solução de ácido clorídrico, uma solução de estoque 1M foi diluída para dar uma solução de 0,05 M adequada. A solução foi expurgada com nitrogênio durante 30 minutos antes do uso.

[00154] Após o início do misturador elevado no recipiente contendo a pasta fluida de estoque, a bomba de alimentação foi iniciada introduzindo a solução de ácido clorídrico no recipiente. Durante a fase de adição, o pH da reação e temperatura foi

monitorado usando um medidor do pH. O tempo de adição total foi de 20 minutos. Após a fase de adição a batelada foi depois agitada durante 5 minutos com expurgo de nitrogênio contínuo.

[00155] A pasta fluida do produto foi depois filtrada usando uma bomba de vácuo e frasco de Büchner com um papel de filtro sem resíduo mineral hidrogenado Whatman™ (no. 541). Após filtragem, a torta de filtro foi lavada com 9 porções de 220 ml de água AnalaR™. Após isolamento o produto lavado foi transferido para um recipiente e secado em um forno pré-aquecido a 120°C.

[00156] A amostra do produto para análise foi triturada usando um moinho de bolas (Retsch PM 100).

[00157] A amostra de produto para análise foi moída através de uma peneira de 106 µm com 200 mm de diâmetro de aço inoxidável, usando um agitador de peneira (Retsch AS-200). O material de tamanho desproporcionado retornou à amostra seca de estoque para ser triturado novamente, até que todo o material esteja < 106 µm.

Método de Teste 4 Análise de Carbonato

[00158] Uma amostra de massa conhecida é submetida a combustão ao redor de 1350°C em um forno com uma atmosfera de oxigênio puro. Qualquer carbono na amostra foi convertido em CO₂ que passou através de um coletor de umidade antes de ser medido por um detector infra-vermelho. Mediante comparação em relação a um padrão de concentração conhecida, o teor de carbono da amostra pode ser observado.

[00159] Um Analisador de Carbono e Enxofre Leco SC-144DR, com fornecimento de oxigênio, cadiinhos de combustão cerâmicos, lança de cadiinho e pinça, foi usado.

[00160] 0,2 g (+/- 0,01 g) de amostra foi pesado em um cadiinho de combustão. O cadiinho foi depois colocado na forno Leco e o teor de carbono analisado.

[00161] A análise foi executada em duplicada.

[00162] O carbonato% foi determinado por:

$$\%C \text{ (amostra)} = (\%C_1 + \%C_2) / 2$$

onde C₁ e C₂ são resultados de carbono individuais.

$$\%CO_3 = \%C \times 60/12.$$

Método de Teste 5 Análise de XRF

[00163] A análise de XRF do produto foi executada mediante o uso de um Espectômetro XRF Dispersivo em Comprimento de Onda Philips PW2400. A amostra foi fundida com tetra/metaborato de lítio 50:50 (pureza elevada) e apresentada ao instrumento como uma esfera semelhante a vidro.

[00164] Todos os reagentes usados são de grau analítico ou equivalente a não ser que especificado. Água AnalalR™, tetraborato de lítio 50% metaborato 50% fluxo (ICPH Fluore-X 50 Tipo de Alta Pureza).

[00165] Um forno com câmara capaz de 1025°C, pinça prolongada, pinça manual, bandeja de fundição de Pt/5%Au e prato de Pt/5%/Au foram usados.

[00166] 1,5 g (+/- 0,0002 g) de amostra e 7,5000 g (+/- 0,0002 g) de tetra/metaborato foram precisamente pesados em um prato de Pt/5%/Au. Os dois constituintes foram levemente misturados no prato usando uma espátula, antes da colocação no forno pré-fixado em 1025°C durante 12 minutos. O prato foi agitado em 6 minutos e 9 minutos para garantir homogeneidade da amostra. Também em 9 minutos a bandeja de fundição foi colocada no forno para permitir o equilíbrio da temperatura. Após 12 minutos a amostra fundida foi despejada na bandeja de fundição, que foi removida do forno e deixada esfriar. A composição de glóbulos foi determinada usando o espectrofotômetro.

[00167] Detalhes das relações de M^{II}:M^{III} e métodos de preparação são detalhados na Tabela 2 para as amostras originas A e B, e para as outras amostras de 1 a 7.

Tabela 2

Exemplo	Composições de compostos de metal usados para as experiências de calcinação			
Exemplo		Relação molar	Tipo de ânion	Método de preparação – a
A	Mg e Fe	2	carbonato	M1
B	Mg e Fe	4	Carbonato	M1
1	Mg e Fe	2	Carbonato	M2

'2	Mg e Fe	3	Carbonato	M3
3	Mg e Fe	4	Carbonato	M2
4	Mg e Fe	2	Carbonato	M4
5	Mg e Fe	4	Carbonato	M5
6	Mg e Al	3	Carbonato	M6
7	Mg e Fe	3	Cloro	M7

[00168] A Tabela 3 mostra os resultados da análise composicional (nominalmente expressa como porcentagens de óxido) para os exemplos com relação aos materiais não calcinados e calcinados.

Tabela 3

Batele de partida	Temp. °C	Tempo de cal- cinação	porcentagem em peso expressada como óxido						
			%Na ₂ O	%MgO	%Fe ₂ O ₃	%H ₂ O	%CO ₂	%SO ₃	%CO ₃
A	u		1.98	29.71	28.39	28.92	7.97	3.03	10.9
A	300	3 h	2.44	35.49	33.74	17.88	7.79	2.66	10.6
A	500	3 h	1.64	42.28	41.78	6.19	1.87	6.25	2.6
A	600	3 h	3.19	45.81	43.64	3.65	0.36	3.36	0.5
A	1000	3 h	3.25	47.14	45.08	0.00	0.00	4.61	0.0
B	u		1.74	37.06	18.64	31.40	8.02	3.14	10.9
B	300	3 h							
B	500	3 h					1.89		2.6
B	600	3 h					0.24		0.3
B	1000	3 h					0.00		0.0
1	u		0.05	28.08	28.72	34.82	6.47	1.86	8.8
1	300	3 h	0.05	30.82	31.07	29.54	6.60	1.92	9.0
1	500	3 h	0.05	37.23	38.00	20.96	1.11	2.65	1.5
1	750	3 h					0.00		0.0
2	u		0.05	32.78	22.43	36.47	6.82	1.45	9.3
2	500	3 h	0.05	53.81	36.63	5.69	0.51	3.31	0.7
3	u		0.05	37.26	19.31	34.07	6.99	2.32	9.5
3	200	3 h	0.05	43.63	22.64	22.77	8.17	2.74	11.1
3	500	3 h	0.05	59.12	31.03	5.00	1.00	3.80	1.4
4	u		20.91	17.70	17.21	15.77	7.85	20.56	10.7
4	300	3 h	22.35	20.13	19.10	8.50	8.04	21.88	11.0
4	500	3 h	26.75	23.17	22.44	4.16	3.28	20.20	4.5

5	u		0.05	40.14	20.70	29.39	7.98	1.74	10.9
5	200	3 h	0.05	42.91	21.89	24.56	8.75	1.84	11.9
5	500	3 h	0.05	57.01	29.54	9.00	1.93	2.48	2.6
6	u								
6	300	3 h							
6	500	3 h							
6	750	3 h							
7	u		0.05	35.62	24.85				
7	500	3 h							
7	750	3 h							
2	500	5 min	0.09	43.34	42.84	8.84	2.09	2.70	2.8
2	500	16 h	1.34	45.41	44.83	4.33	1.25	2.84	1.7

u = material não calcinado.

Tabela 4

	Temp	Calc.	Constantes da fórmula [M ^{II} _(1-x) M ^{III} _x O _y A ⁿ _c .zH ₂ O]					PO ₄ ligado	M _A liberado		
			°C	tempo	a	b	c	z	Σcn/a		
A	u				x0.33	-	y0.17	m1.47	-	51.1	7.4
A	300	3 h	0.32		1.03	0.14		0.76	0.84	61.7	2.0
A	500	3 h	0.33		1.11	0.06		0.22	0.34	64.0	0.8
A	600	3 h	0.32		1.15	0.01		0.12	0.07	42.8	6.0
A	1000	3 h	0.33		1.15	0.01		0.00	0.09	17.6	13.3
B	u				x0.20	-	y0.16	-	-	43.2	8.8
B	300	3 h								54.8	2.8
B	500	3 h								84.6	0.3
B	600	3 h								58.3	8.4
B	1000	3 h								13.0	19.5
1	u				x0.34	-	y0.14	m1.83	-	67.6	6.0
1	300	3 h	0.34		1.04	0.13		1.42	0.77	73.2	0.2
1	500	3 h	0.34		1.15	0.02		0.83	0.11	80.0	0.4
1	750	3 h								51.0	12.1
2	u				x0.26	-	y0.14	m1.85	-	59.7	7.8
2	500	3 h	0.26		1.12	0.01		0.18	0.09	79.4	0.3
3	u				x0.21	-	y0.14	m1.62	-	51.7	5.9
3	200	3 h	0.21		0.97	0.14		0.93	1.33	64.8	1.7
3	500	3 h	0.21		1.08	0.02		0.15	0.20	91.3	0.1
4	u				x0.33	-	y0.62	m1.34	-	28.3	2.8
4	300	3 h	0.32		0.59	0.57		0.64	3.55	30.7	3.5
4	500	3 h	0.33		0.82	0.34		0.27	2.10	17.1	1.4
4	750	3 h								10.6	0.5
5	u				x0.21	-	y0.14	m1.30	-	66.2	3.4
5	200	3 h	0.20		0.95	0.15		1.02	1.45	67.6	1.6
5	500	3 h	0.21		1.08	0.02		0.28	0.24	87.1	0.0
6	u				-					42.8	8.13
6	300	3 h								47.6	3.32
6	500	3 h								94.2	0
6	750	3 h								71.7	1.87
7	u				x0.26	-		-		44.3	6.55
7	500	3 h								72.6	0.36
7	750	3 h								64.1	0.71
2	500	5 min	0.33		1.14	0.03		0.31	0.18	84.6	0.15
2	500	16 h	0.33		1.15	0.02		0.14	0.10	73.5	1.05

u = não calcinado.

[00169] Observar que para o material não calcinado, que está na forma de fórmula (II), os valores de x, y e m foram indicados na tabela em vez de a, c e z. Na Tabela 4, % H₂O é calculada como se segue:

$$\% \text{ H}_2\text{O} = 100\% - (\% \text{ Na}_2\text{O} + \% \text{ MgO} + \% \text{ Fe}_2\text{O}_3 + \% \text{ SO}_3 + \% \text{ CO}_2)$$

Por% significa% peso/peso.

% Na₂O +% MgO +% Fe₂O₃ +% SO₃ foi determinado por XRF.

% CO₂ determinado pela análise de Carbono LECO.

$$\% \text{ CO}_2 = (\text{PM CO}_2 / \text{PM CO}_3) \times (\% \text{ CO}_3) = 44/60 * \% \text{ CO}_3.$$

[00170] Os valores para a, b, c e z foram derivados na Tabela 4 dos valores na Tabela 3 como se segue (nos cálculos, PM significa peso molecular).

[00171] Cálculo de a

$$a = \frac{\text{molesM}^{\text{II}}}{(\text{molesM}^{\text{II}} + \text{molesM}^{\text{III}})}$$

[00172] A substituição das frações molares nesta fórmula fornece

$$a = \frac{(2 \times \% \text{ Fe}_2\text{O}_3 / \text{MwFe}_2\text{O}_3)}{((\% \text{ MgO} / \text{MwMgO}) + (2 \times \% \text{ Fe}_2\text{O}_3 / \text{MwFe}_2\text{O}_3))}$$

$$\text{PM Fe}_2\text{O}_3 = 159,6$$

$$\text{PM MgO} = 40,3$$

Valores de% Fe₂O₃ e% MgO da tabela 4.

[00173] Cálculo de c

[00174] Fração molar do metal trivalente (Fe^{III}) dividida pela fração molar do ânion (CO₃) = a dividido por c.

$$\frac{(2 \times \% \text{ Fe}_2\text{O}_3 / \text{MwFe}_2\text{O}_3)}{(\% \text{ CO}_3 / \text{MwCO}_3)} = \frac{a}{c}$$

[00175] Substituindo o valor de a e os pesos moleculares e%p/p (tabela 3) para Fe₂O₃ e CO₃ na equação acima dá c.

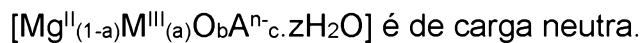
$$c = \frac{0.33 \times \left(\frac{\% \text{ CO}_3}{\text{MwCO}_3} \right)}{\left(\frac{2 \times \% \text{ Fe}_2\text{O}_3}{\text{MwFe}_2\text{O}_3} \right)}$$

[00176] A fração molar de SO₄ disponível como o ânion da intercamada foi

calculada mediante a subtração da quantidade total de SO₄, a quantidade de SO₄ que deve ser associada com o Na₂O na forma de Na₂SO₄. O valor para SO₄ trocável foi depois adicionado à fração molar daquele do ânion de carbonato no cálculo acima.

[00177] Cálculo de b

[00178] b é calculado por assumir que a fórmula



[00179] Isto significa que o total de produto da carga associada com cada elemento e as constantes a, b, c devem ser zero o que resulta na seguinte equação:

$$2(1-a) + 3a + (-2b) + (-nc) = 0$$

isto pode ser reescrito como:

$$b = \frac{(2+a-nc)}{2}$$

substituindo n = 2 (carga para o ânion de carbonato)

e valor de a e c na fórmula acima fornece b.

[00180] Cálculo de z

[00181] A fração molar de metal trivalente (Fe^{III}) dividido pela fração molar de H₂O = a dividido por z.

$$\left(\frac{2 \times \% \text{Fe}_2\text{O}_3 / M_w \text{Fe}_2\text{O}_3}{\% \text{H}_2\text{O} / M_w \text{H}_2\text{O}} \right) = \frac{a}{z}$$

[00182] Substituindo a e o peso molecular e% p/p (tabela 4) para o H₂O e Fe₂O₃ na equação acima dá z.

$$z = \frac{0.33 \times \left(\frac{\% \text{H}_2\text{O}}{M_w \text{H}_2\text{O}} \right)}{\left(\frac{2 \times \% \text{Fe}_2\text{O}_3}{M_w \text{Fe}_2\text{O}_3} \right)}$$

Cálculo de Σcn/a

[00183] Calculado pela substituição dos valores de c, n e a.

Efeito do pH

[00184] A Tabela 6 abaixo mostra o efeito do pH da solução de fosfato sobre a ligação e liberação de Magnésio.

Tabela 6

Aglutinante de fosfato	Temp. de calcinação	PO4 ligado	PO4 ligado	Liberação de Mg	Liberação de Mg
		pH = 4	pH = 7	pH = 4	pH = 7
		%	%	mmol/l	mmol/l
Exemplo 1	500°C durante 3 h	81	79	0,07	0,06
Exemplo 1	Não calcinado	56	57	0,32	0,16

[00185] Os resultados da tabela 6 foram obtidos pelo teste de ligação de fosfato com descrito no método de teste 2, mas com as seguintes mudanças: 0,5 g do aglutinante de fosfato foi dissolvido em 125 ml de solução de fosfato 4 mmol/l. As amostras foram depois incubadas em frascos cônicos de polipropileno tampados em um banho de água com agitação a 37°C e 200 rpm durante 30 minutos.

REIVINDICAÇÕES

1. Substância para uso como um medicamento, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de metal misturado sólido de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente selecionado do grupo consistindo dentre Mg, Zn, Fe(II), Cu (II) e Ni(II); M^{III} é Fe^{3+} ; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente selecionado do grupo consistindo em carbonato, hidrogenocarbonato, sulfato, nitrato, haleto e hidróxido; $2 + a = 2b + \Sigma cn < 0,9^a$, e Z é 2 ou menos, em que o composto de fórmula (I) é obtido pelo aquecimento de um material de partida compreendendo uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 250°C a 500°C, por 3 horas ou menos.

2. Substância de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), a é $\geq 0,3$.

3. Substância de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), a é $< 0,3$.

4. Substância de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), $0,03a < \Sigma cn < 0,5a$.

5. Substância de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

6. Substância de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de compreender um composto de metal misturado tendo menos do que 2%, preferivelmente menos do que 1,5%, mais preferivelmente menos do que 1% em peso de água absorvida na superfície do cristalito.

7. Uso de uma substância como definida na reivindicação 1 compreendendo um composto de metal misturado sólido de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente selecionado do grupo consistindo dentre Mg, Zn, Fe(II), Cu (II) e Ni(II); M^{III} é Fe^{3+} ; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente selecionado do grupo consistindo em carbonato, hidrogenocarbonato, sulfato, nitrato, haleto e hidróxido; $2 + a = 2b + \Sigma cn < 0,9^a$, e Z é

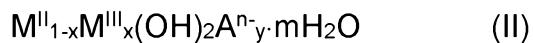
2 ou menos,

caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para a profilaxia ou tratamento de hiperfosfatasemia, em que o composto de fórmula (I) é obtido pelo aquecimento de um material de partida compreendendo uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 250°C a 500°C, por 3 horas ou menos.

8. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que na fórmula (I), a é $\geq 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,5a$.

9. Uso de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que na fórmula (I), a é $< 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

10. Método de manufatura da substância como definida na reivindicação 1 para uso como um medicamento, caracterizado pelo fato de que compreende o aquecimento de um material de partida compreendendo uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de 250°C a 500°C, por três horas ou menos, em que o material de partida compreende um composto de fórmula (II):



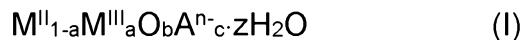
onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $x = \Sigma yn$; e $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$.

11. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que na fórmula (II), x é $\geq 0,3$.

12. Método de acordo com a reivindicação 10, caracterizado pelo fato de que na fórmula (II), x é $< 0,3$.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizado pelo fato de que o material de partida é substancialmente livre de partículas maiores do que 100 µm.

14. Formulação farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende um composto de metal misturado sólido, como definido na reivindicação 1, de fórmula (I):



onde M^{II} é pelo menos um metal bivalente; M^{III} é pelo menos um metal trivalente; em que M^{III} é Fe^{3+} ; A^{n-} é pelo menos um ânion n-valente; $2 + a = 2b + \Sigma cn$ e $\Sigma cn < 0,9a$; e z é 2 ou menos; e um carreador farmaceuticamente aceitável, em que o composto de fórmula (I) é obtido pelo aquecimento de um material de partida compreendendo uma estrutura de hidróxido duplo em camadas em uma temperatura de $250^{\circ}C$ a $500^{\circ}C$, por 3 horas ou menos.

15. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), $a \geq 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,5a$.

16. Formulação farmacêutica de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que na fórmula (I), $a < 0,3$ e preferivelmente $0,03a < \Sigma cn < 0,7a$.

17. Método de manufatura de uma formulação farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de que compreende misturar o composto de metal misturado sólido, o carreador farmaceuticamente aceitável e opcionalmente, quaisquer outros ingredientes.