

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 871 021**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 33/24 (2009.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61P 7/00 (2006.01)
C01F 17/247 (2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.05.2011** **PCT/US2011/036317**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.11.2011** **WO11143475**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2011** **E 11721201 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.03.2021** **EP 2568989**

54 Título: **Hidróxido de carbonato de lantano, oxicarbonato de lantano y procedimientos de fabricación y uso**

30 Prioridad:

12.05.2010 US 333887 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.10.2021

73 Titular/es:

SPECTRUM PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
157 Technology Drive
Irvine, CA 92618, US

72 Inventor/es:

DIXIT, MILIND;
GORE, ASHOK, YESHWANT;
MAHALINGAM, RAVICHANDRAN;
SCHAUER, EDWARD, A.;
STEWART, MATTHEW;
TANDALE, RAJENDRA y
SINGH, RAMSHARAN

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 871 021 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Hidróxido de carbonato de lantano, oxicarbonato de lantano y procedimientos de fabricación y uso

Antecedentes de la invención

Los productos farmacéuticos para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia son conocidos en la técnica. Estos incluyen los descritos en la Patente de EE. UU. N.º 7.588.782, que describe ciertos compuestos que contienen lantánidos que incluyen dioxicarbonato de lantano (también denominado en esta invención LDOC) así como las Patentes de EE. UU. N.º 5.968.976; 7.381.428; y 7.465.465, que describen varios hidratos de carbonato de lantano, incluidos los de fórmula $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (también denominado en esta invención tricarbonato de lantano). Estos compuestos actúan uniendo el fosfato que consume un sujeto. Uno de tales compuestos se comercializa con la marca registrada FOSRENOL. Otros productos para el tratamiento de la hiperfosfatemia incluyen RENAGEL, que es un aglutinante polimérico de fosfato también conocido como sevelamer HCl.

En particular, la Patente de EE. UU. N.º 7.588.782 describe la producción de, entre otras cosas, dioxicarbonato de lantano a partir de cloruro de lantano con carbonato de sodio que se denomina en ese caso oxicarbonato de lantano ($\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$). A continuación, se calienta en un horno a altas temperaturas para producir dioxicarbonato de lantano. *Ver en general* la patente '782, ejemplo 5. Posteriormente, se supo que un compuesto caracterizado en la patente '782 como oxicarbonato de lantano es de hecho un hidróxido de carbonato de lantano (LaCO_3OH o HCL) con o sin una reacción adicional de producir el agua asociada. Este compuesto es el que se calienta para producir oxicarbonato de lantano. Se dice que el material LDOC finalmente producido es de naturaleza cristalina, formado por partículas aproximadamente redondas de aproximadamente 100 nanómetros de tamaño, y es considerado anhidro. La Figura 20 de la patente '782 muestra una cinética de unión de fosfato mejorada para LDOC preparada según el ejemplo 5 cuando se compara con varios hidratos de tricarbonato de lantano. Específicamente, a los 10 minutos, el dioxicarbonato de lantano se había unido en algún lugar entre aproximadamente el 70 y el 80 por ciento del fosfato disponible donde el tricarbonato de lantano tetrahidratado se había unido solo aproximadamente el 40 por ciento. Esta prueba se realizó a pH 3.

Sin embargo, se descubrió que la cinética de unión a fosfato del dioxicarbonato de lantano como se describe en la patente '782 no era consistente en todos los pH. A medida que el pH tendía a aumentar, como sucedería en el tracto digestivo de un mamífero, la cinética de unión disminuyó. La patente '782 describe un material de gran valor farmacológico y de gran utilidad. Pero, como ocurre con la mayoría de las cosas, hay espacio para un mayor desarrollo.

Breve resumen de la invención

La presente invención es descrita en las presentes reivindicaciones 1-7.

En una realización, la proporción relativa de haluro de lantano a carbonato en la reacción es aproximadamente 1:1. En otra realización, las proporciones relativas de lantano en otro haluro a carbonato son aproximadamente 1:2 o más, en otra realización, la relación es aproximadamente 1:3 o más. En otra realización más, la cantidad de haluro de lantano en relación con la cantidad de carbonato en la reacción varía entre aproximadamente 1:0,8 y aproximadamente 1:4. En general, el material HCL de la presente invención tiene una superficie específica más alta (2-3 veces la superficie específica del HCL de la Patente '782), mayor densidad aparente y compactada, morfología diferente (partículas primarias esféricas versus agujas y placas), y una estructura polimorfa diferente por difracción de rayos X en polvo (PXRD o PXD). El patrón del material de la invención tiene un patrón que se corresponde con el archivo ICDD 26-815, mientras que el del material correspondiente de la Patente '782 tiene un patrón que se corresponde con el archivo ICDD 49-981. La técnica anterior contiene algo de sodio residual (hasta 1%) como resultado de los precursores que contienen sodio usados en la síntesis de los compuestos, mientras que el material de la invención contiene poco (trazas incidentales) o nada de sodio como los procedimientos de la presente invención no utiliza reactivos que contengan sodio u otros álcalis.

El carbonato de metal no alcalino usado puede incluir, sin limitación, cualquier carbonato o bicarbonato que no contenga metal del grupo 1A, soluble en agua, tal como bicarbonato de amonio y carbonato de amonio.

En un aspecto de cualquiera de los anteriores, el precipitado de HCL existe en el disolvente a una concentración de precipitado que varía entre aproximadamente 20 y aproximadamente 55 g/L.

Según descrito en la presente reivindicación 1, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de carbonato de lantano que comprende hacer reaccionar una sal soluble de cloruro de lantano con carbonato de amonio en un disolvente a una temperatura de reacción de entre 75 grados C a 90 grados C a un pH de 6,0 a 7,5 y precipitar el producto de reacción, donde el producto de reacción es hidróxido de carbonato de lantano que incluye aproximadamente 0,5 % en peso o menos de sodio. En varias realizaciones, la cantidad de cloruro de lantano en relación con la cantidad de carbonato de amonio en la reacción varía entre aproximadamente 1:0,8 y aproximadamente 1:4. En otra realización, el hidróxido de carbonato de lantano producido tiene un patrón que se corresponde con el archivo ICDD 26-815.

Este procedimiento puede comprender además la etapa de calcinar el HCL de modo que la temperatura del polvo alcance entre 400 y 700 grados C durante al menos dos horas para producir un oxicarbonato de lantano. En otra realización, la temperatura del polvo de calcinación varía de 440 a 640 grados C, en otra realización más, la temperatura del polvo de calcinación varía de 500 a 600 grados C. A menudo, la temperatura utilizada es de aproximadamente 550 grados C. El oxicarbonato de lantano resultante puede ser un dioxicarbonato de lantano y, en particular, $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ que puede ser cristalino o amorfo y puede estar solvatado o no.

En algunas realizaciones, el dioxicarbonato de lantano resultante incluye no más de aproximadamente el 10 % en peso de otra forma polimórfica de dioxicarbonato de lantano al que se hace referencia en esta invención como La_2CO_5 . En otra realización más, el dioxicarbonato de lantano resultante incluye no más de aproximadamente un 5 % en peso de La_2CO_5 y, en particular, no más de aproximadamente un 1 % en peso de La_2CO_5 .

En algunas realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores, el HCL incluye menos de aproximadamente un 0,5 % en peso (base de metal alcalino) de un compuesto alcalino y, en particular, sodio. En otra realización, la cantidad total de cualquier compuesto alcalino presente es 0,3 % en peso o menos (sobre una base de metal alcalino - el peso del compuesto alcalino sobre la base de % en peso calculado sobre la base del metal solo según se determina por plasma acoplado inductivamente (ICP)) y en otra realización más, 0,1 % o menos.

En otras realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores, el oxicarbonato de lantano resultante incluye menos de aproximadamente un 0,75 % en peso (base de metal alcalino) de un compuesto alcalino y, en particular, sodio, y en otras realizaciones, 0,4 % en peso o menos. En otra realización más, el oxicarbonato de lantano de la invención incluye 0,2 % en peso o menos.

Por tanto, en una realización particular, la presente invención también se refiere al procedimiento proporcionado anteriormente para producir un compuesto de carbonato de lantano que comprende además calcinar el producto de reacción a una temperatura entre 400 y 700 grados C durante al menos dos horas para producir dioxicarbonato de lantano que comprende uno o más polimorfos de fórmulas $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ y La_2CO_5 y que incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio. En una realización, la temperatura de calcinación es aproximadamente 550 grados C. En realizaciones adicionales, el dioxicarbonato de lantano resultante comprende no más de aproximadamente 5 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 . En otra realización, el dioxicarbonato de lantano resultante comprende no más del 1 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 .

Los productos producidos mediante cualquiera de estos procedimientos descritos anteriormente son descritos en la presente memoria descriptiva.

Así, en un aspecto particular, la presente memoria descriptiva describe un compuesto de carbonato de lantano seleccionado del grupo que consiste en un hidróxido de carbonato de lantano que incluye aproximadamente 0,5 % en peso o menos de sodio, y un dioxicarbonato de lantano que comprende uno o más polimorfos de fórmulas $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ y La_2CO_5 , y que incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio. En una realización particular, el hidróxido de carbonato de lantano tiene un patrón que se corresponde con el archivo ICDD 26-815. En otra realización el dioxicarbonato de lantano comprende no más de aproximadamente el 5 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 . En otra realización el dioxicarbonato de lantano comprende no más de aproximadamente el 1 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 . En una realización particular, el dioxicarbonato de lantano tiene un volumen de poros de al menos 0,015 cm^3/g o incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio. En otra realización particular más, el dioxicarbonato de lantano tiene un volumen de poros de al menos 0,020 cm^3/g o incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio.

Otra realización es una suspensión acuosa que comprende: hidróxido de carbonato de lantano y un haluro de amonio en un disolvente acuoso.

La presente memoria descriptiva también describe hidróxido de carbonato de lantano (HCL) que tiene al menos uno de: un tamaño promedio de agregado (D_{50} en volumen de agregados medidos mediante técnicas basadas en láser) de entre 4 y 80 micrómetros; una porosidad relativamente alta (mayor que la lograda mediante el uso del mismo procedimiento usando un reactivo de carbonato de sodio); una superficie específica BET de al menos aproximadamente 1 m^2/g y a menudo entre 1 y 100 m^2/g ; una densidad aparente de 0,1 a 1,1 y en otra realización, entre 0,5 y 0,8 g/cm^3 ; un contenido de metal alcalino de aproximadamente 0,5 % en peso (base de metal alcalino) o menos.

En otra realización, la presente memoria descriptiva describe oxicarbonato de lantano que tiene al menos uno de: un tamaño de agregado medio (D_{50} en volumen de agregados medidos mediante técnicas basadas en luz láser) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 80 micrómetros; una porosidad relativamente mayor; un volumen de poro de al menos 0,015 cm^3/g , o al menos 0,020 cm^3/g (mayor que el logrado mediante el uso del mismo procedimiento usando un reactivo de carbonato de sodio); una superficie BET de al menos aproximadamente 20 m^2/g y, a menudo, entre 30 y 40 m^2/g ; una densidad aparente de 0,1 a 1,1 y en otra realización, entre 0,5 y 0,8 g/cm^3 ; un contenido de compuesto alcalino de aproximadamente 0,75 % en peso (base de metal alcalino) o menos. El HCL y los oxicarbonatos de lantano de la invención a menudo tienen una gravedad específica de 5,15 $\text{g}/\text{cm}^3 \pm 0,1 \text{ g}/\text{cm}^3$.

En algunas realizaciones, el oxicarbonato de lantano es un polimorfo específico de dioxicarbonato de lantano representado en esta invención por la fórmula $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$. En algunas realizaciones, este polimorfo es esencialmente puro, sustancialmente puro o puro con respecto a otros polimorfos.

También se contempla una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de hidróxido de carbonato de lantano y/o dioxicarbonato de lantano y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se contemplan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéutico activo que es un hidróxido de carbonato de lantano u oxicarbonatos de lantano que tienen al menos una de las propiedades físicas mencionadas anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Por tanto, en un aspecto, la presente memoria descriptiva también describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de uno o más compuestos de carbonato de lantano seleccionados del grupo que consiste en hidróxido de carbonato de lantano que incluye aproximadamente 0,5 % en peso o menos de sodio y dioxicarbonato de lantano que incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, donde dicha composición farmacéutica es una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en comprimidos para tragar, pastillas para tragar, formas de dosificación comprimidas, cápsulas de gelatina dura para tragar, cápsulas de gel blando para tragar, tabletas que se disuelven por vía oral, pastillas que se disuelven por vía oral, cápsulas de gelatina dura que se disuelven por vía oral, cápsulas de gelatina blanda que se disuelven por vía oral, tabletas masticables, cápsulas masticables, pastillas masticables, polvos, pulverizadores, películas desintegrables por vía oral, alimentos, dulces, gomas, jarabes, suspensiones, emulsiones o dispersiones. En una realización particular, la composición farmacéutica comprende dioxicarbonato de lantano que tiene un volumen de poros de al menos $0,015 \text{ cm}^3/\text{g}$ o incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende dioxicarbonato de lantano que tiene un volumen de poros de al menos $0,020 \text{ cm}^3/\text{g}$ o incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio.

Como se contempla en esta invención, en una realización particular, la cantidad eficaz de uno o más compuestos de carbonato de lantano (ingrediente farmacéutico activo) varía entre 125 y 20.000 mg por dosis. En otra realización particular, la memoria descriptiva describe una composición farmacéutica como se proporcionó anteriormente donde la cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de carbonato de lantano en la forma de dosificación varía entre 125 mg y 20.000 mg y hasta el 95 % en peso de cada forma de dosificación. En otra realización particular más, la memoria descriptiva se refiere a una composición farmacéutica como se proporcionó anteriormente donde la cantidad eficaz de uno o más compuestos de carbonato de lantano varía entre 125 mg y 20.000 mg y hasta el 95 % en peso de cada forma de dosificación y donde dicho compuesto de carbonato de lantano comprende dioxicarbonato de lantano de fórmula $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$. En otra realización más, la memoria descriptiva se refiere a una composición farmacéutica donde la cantidad eficaz de uno o más compuestos de carbonato de lantano varía entre 125 mg y 20.000 mg y donde dicho compuesto de carbonato de lantano comprende dioxicarbonato de lantano de fórmula $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$. En realizaciones adicionales, la memoria descriptiva se refiere a la composición farmacéutica proporcionada anteriormente donde la cantidad eficaz de uno o más compuestos de carbonato de lantano se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 100, 125, 150, 250, 500, 750 o 1000 mg.

En otras realizaciones, cualquiera de las composiciones farmacéuticas descritas en esta invención comprende además un aglutinante de fosfato secundario en una cantidad de hasta el 150 % de la cantidad del ingrediente farmacéutico activo. Por tanto, la composición resultante podría incluir, como sustancias activas, aproximadamente el 33 % del API (HCL y/o oxicarbonato de lantano de la invención) y aproximadamente el 67 % de alguna otra sustancia activa de unión a fosfato.

Se contempla en esta invención que el HCL y los oxicarbonatos de lantano descritos en la presente memoria descriptiva y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden usarse para fijar fosfato *in vivo*, por ejemplo, para el tratamiento de una afección caracterizada por un nivel anormalmente elevado de fosfato en sangre, p.ej., seleccionados del grupo que consiste en hiperfosfatemia, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal general, enfermedad renal en etapa terminal e insuficiencia renal crónica.

Por tanto, en otro aspecto, la presente memoria descriptiva se refiere a un procedimiento para tratar una afección caracterizada por un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de una composición farmacéutica descrita en esta invención. En diversas realizaciones, la afección a tratar se selecciona del grupo que consiste en hiperfosfatemia, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal general, enfermedad renal en etapa terminal e insuficiencia renal crónica.

En realizaciones adicionales, la cantidad eficaz de composición farmacéutica administrada al sujeto varía entre aproximadamente 200 y aproximadamente 12.000 mg por día o entre aproximadamente 500 y aproximadamente 8000 mg/día. La cantidad eficaz de composición farmacéutica administrada al sujeto también puede oscilar de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 mg/día.

En una realización adicional particular, la presente memoria descriptiva se refiere a un procedimiento para tratar la hiperfosfatemia en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de HCL u oxicarbonato de lantano producido por los procedimientos de la presente invención o que tiene un contenido de sodio total de aproximadamente 0,5 % o menos (base de metal alcalino) o una cinética de fijación de fosfato

aumentada o una porosidad mayor, en relación con lo obtenido de otro HCL u oxicarbonato de lantano, a un pH de 6,5.

En realizaciones adicionales, la presente memoria descriptiva se refiere a procedimientos para tratar afecciones asociadas con un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre, por ejemplo, hiperfosfatemia, en un sujeto que necesita dicho tratamiento que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéutico activo, que es un hidróxido de carbonato de lantano y/o dioxicarbonato de lantano que tiene al menos una de las propiedades físicas indicadas anteriormente. Por tanto, como se contempla en esta invención, la presente memoria descriptiva incluye procedimientos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un dioxicarbonato de lantano elaborado según los procedimientos de la presente invención y que exhibe una superficie específica BET, volumen de poros y/o cinética de fijación de fosfato que un dioxicarbonato de lantano elaborado en función del procedimiento proporcionado en el documento US 7.588.782 utilizando un reactivo de carbonato de sodio, es decir, un LDOC que comprende más del 0,75 % en peso de sodio. Con este fin, en realizaciones adicionales, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas donde el dioxicarbonato de lantano tiene una superficie específica BET relativamente mayor que un dioxicarbonato de lantano que comprende más del 0,75 % en peso de sodio. En una realización particular, la superficie específica BET es superior a 20 m²/g. En otra realización, la superficie específica BET es mayor que 30 m²/g. La presente memoria descriptiva también se refiere a composiciones farmacéuticas donde el dioxicarbonato de lantano tiene un volumen de poros relativamente mayor que un dioxicarbonato de lantano que comprende más del 0,75 % en peso de sodio. En una realización particular, el volumen de poros es de al menos 0,015 cm³/g. En otra realización, el volumen de poros es de al menos 0,020 cm³/g.

En diversas realizaciones de estas formulaciones y procedimientos, otros ingredientes tales como un segundo API, o uno o más excipientes, pueden incluir metales alcalinos, incluido sodio, de manera que el contenido total de metales alcalinos en la forma de dosificación puede ser superior al 0,75 % en peso. Pero los metales alcalinos añadidos después de la calcinación del HCL para formar un oxicarbonato de lantano de la invención no se cuentan para determinar el contenido de metales alcalinos como se describe en la presente memoria.

Estos procedimientos pueden comprender además administrar simultáneamente (al mismo tiempo), secuencialmente (uno tras otro separado por menos de aproximadamente media hora) o concomitantemente (más de media hora de diferencia) un aglutinante secundario de fosfato en una cantidad de hasta 150 % de la cantidad del ingrediente farmacéutico activo (HCL y/o LDOC).

En algunas realizaciones de estos procedimientos, la cantidad eficaz de ingrediente farmacéutico activo administrada al sujeto varía entre 200 y 12.000 mg por día.

Los procedimientos y la composición farmacéutica descritos en la presente memoria descriptiva pueden comprender además administrar al sujeto un aglutinante de fosfato secundario que está biodisponible en el intestino, pero no en el estómago. También se contempla un procedimiento de fijar fosfato que comprende hacer reaccionar una fuente de fosfato con un hidróxido de carbonato de lantano y/o oxicarbonato de lantano producido mediante uno de los procedimientos de la invención descritos en esta invención y/o también se contempla una de las propiedades físicas descritas en esta invención. Por tanto, en otro aspecto, la presente memoria descriptiva se refiere a un procedimiento de fijación de fosfato que comprende hacer reaccionar una fuente de fosfato con un dioxicarbonato de lantano y, opcionalmente, un hidróxido de carbonato de lantano, como se proporciona en esta invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la morfología y los patrones de difracción de rayos X de polvo para dos polimorfos de HCL: archivo de tarjeta ICDD de superficie específica alta N.º 26-815 a la izquierda y archivo de tarjeta ICDD de superficie específica baja N.º 49-981 a la derecha.

La Figura 2 ilustra la interdependencia de la superficie específica BET de LDOC y la superficie específica BET de HCL producida según la invención.

La Figura 3 ilustra la interdependencia de la densidad aparente de LDOC y la densidad aparente de HCL producida según la invención.

La Figura 4 ilustra la relación entre el pH de la reacción de HCL y el tamaño del agregado (partícula) de LDOC a una temperatura dada.

La Figura 5 ilustra imágenes de microscopio electrónico de barrido de HCL y LDOC producidas según la invención (RZB013 y RZB014 respectivamente) en comparación con los materiales producidos antes y después de la calcinación según la Patente '782 (RZB011 y RZB012 respectivamente). Nótese la diferencia entre RZB-012 y RZB-014, que tienen morfologías muy diferentes.

La Figura 6 es el patrón PXRD para RZB-011 producido según la Patente '782.

La Figura 7 es el patrón PXRD para RZB-012 producido según la Patente '782.

La Figura 8 es el patrón PXRD para RZB-013 producido según la presente invención.

La Figura 9 es el patrón PXRD para RZB-014 producido según la presente invención.

La Figura 10 proporciona una representación gráfica de la cinética de fijación de HCL y un oxicarbonato de lantano según la Patente '782 (RZB-011, RZB-012), y HCL/La₂O₂CO₃ producido según la presente invención (RZB-013 y RZB-014) a 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos a un pH constante de 6,5 a 20 grados C medido como se proporciona en esta invención.

Las Figuras 11-20 ilustran imágenes de microscopio electrónico de barrido (200.000 aumentos) de HCL (Figuras 11-13) y LDOC (Figuras 14-15) producidas según los procedimientos de US 7.588.782, y LDOC producidas según los procedimientos de la presente invención. (Figuras 16-20).

Descripción detallada

Todos los porcentajes y relaciones usados en esta invención son en peso de la composición total y todas las mediciones realizadas están a 25 °C y presión normal a menos que se indique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se especifique lo contrario. La presente invención puede comprender (abiertos) o consistir esencialmente en los componentes de la presente invención, así como otros ingredientes o elementos descritos en esta invención. Como se emplea en esta memoria, «que comprende» significa los elementos enumerados, o su equivalente en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se enumeran. Los términos «tener» e «incluir» también deben interpretarse como abiertos a menos que el contexto sugiera lo contrario. Como se usa en esta invención, «que consiste esencialmente en» significa que la invención puede incluir ingredientes además de los enumerados en la reivindicación, pero solo si los ingredientes adicionales no alteran materialmente las características básicas y nuevas de la invención reivindicada. Preferiblemente, tales aditivos no estarán presentes en absoluto o solo en cantidades en trazas. Sin embargo, puede ser posible incluir hasta aproximadamente un 10 % en peso de materiales que podrían alterar materialmente las características básicas y nuevas de la invención siempre que se mantenga la utilidad de los compuestos (en oposición al grado de utilidad). Todos los intervalos enumerados en esta invención incluyen los puntos finales, incluidos los que enumeran un intervalo «entre» dos valores. Términos como «aproximadamente», «en general», «sustancialmente» y similares deben interpretarse como una modificación de un término o valor de manera que no sea absoluto, pero no se lea en la técnica anterior, a menos que se defina lo contrario en esta invención. Dichos términos se definirán por las circunstancias y los términos que modifiquen según los entiendan los expertos en la técnica. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental esperado, el error de técnica y el error del instrumento para una técnica determinada utilizada para medir un valor.

Tenga en cuenta que, si bien la memoria descriptiva y las reivindicaciones pueden referirse a un producto final como, por ejemplo, un comprimido u otra forma de dosificación de la invención que, por ejemplo, contiene partículas que tienen un cierto tamaño o distribución de partículas, o un cierto tipo de, por ejemplo, una forma específica de relleno puede ser difícil decir a partir de la forma de dosificación final que se satisface la enumeración. Sin embargo, tal enumeración puede satisfacerse si los materiales usados antes de la producción final (en el caso de un comprimido, por ejemplo, la mezcla y la formulación del comprimido), por ejemplo, cumplen con esa enumeración. De hecho, en cuanto a cualquier propiedad o característica de un producto final que no pueda determinarse directamente a partir de la forma de dosificación, es suficiente si esa propiedad reside en los componentes enumerados justo antes de las etapas finales de producción.

Cuando este documento se refiere a un material, como en este caso, HCL y LDOC, por referencia a patrones, espectros u otros datos gráficos, puede hacerlo calificando que son «sustancialmente» como se muestra o representa en una figura, o por uno o más puntos de datos. Utilizando «sustancialmente» en tal contexto, se apreciará que los patrones, espectros y otros datos gráficos pueden cambiarse en sus posiciones, intensidades relativas u otros valores debido a una serie de factores conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, en las artes cristalográficas y de difracción de rayos X en polvo, los cambios en las posiciones de los picos o las intensidades relativas de uno o más picos de un patrón pueden ocurrir, sin limitación, debido a: el equipo utilizado, el protocolo de preparación de la muestra, el empaque preferido y orientaciones, la fuente de radiación, el error del operador, el procedimiento y la duración de la recopilación de datos, y similares. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían poder comparar las figuras en esta invención con un patrón generado de un desconocido y confirmar su identidad como una de las formas descritas y reivindicadas en esta invención. Lo mismo es válido para otras técnicas que se pueden informar en esta invención.

Además, cuando se hace una referencia a una figura, está permitido, y este documento incluye y contempla, la selección de cualquier número de puntos de datos ilustrados en la figura que definen de manera única esa forma cristalina, sal, solvato y/o isómero óptico, dentro de cualquier margen de error asociado y citado, a efectos de identificación.

Una referencia a una molécula, tal como, en este caso, HCL y LDOC, a menos que se especifique lo contrario o sea inconsistente con la descripción en general, se refiere a cualquier sal, forma cristalina o amorfa, isómero óptico y/o forma de solvato de los mismos.

Quando una molécula u otro material se identifica en esta invención como «puro», en general significa, a menos que se especifique lo contrario, que el material es aproximadamente 99 % puro o más. En general, esto se refiere a la pureza con respecto a los disolventes residuales no deseados, los subproductos de reacción, las impurezas y los materiales de partida sin reaccionar. En el caso de polimorfos, «puro» también significa el 99 % de un polímero con respecto a otros según sea apropiado. «Sustancialmente» puro significa lo mismo que «puro» excepto que el límite inferior es aproximadamente un 95 % de pureza o más e igualmente, «esencialmente» puro significa lo mismo que «puro» excepto que el límite inferior es aproximadamente un 90 % de pureza.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de lantano y en particular un hidróxido de carbonato de lantano con o sin agua asociada (agua de cristalización unida). Se ha encontrado que el hidróxido de carbonato de lantano y sus propiedades tienen un impacto sobre la pureza de la fase, el estado polimórfico, la morfología y el comportamiento de un oxicarbonato de lantano resultante elaborado a partir del mismo. En este procedimiento se hace reaccionar un haluro de lantano (bromuro, yoduro, fluoruro, cloruro, etc.) en un disolvente acuoso con un exceso estequiométrico de un carbonato de metal no alcalino, también en general en agua. En una realización particular, la reacción se realiza con al menos tres veces la cantidad estequiométrica de un carbonato de metal no alcalino. Un exceso estequiométrico ayuda a mantener un pH deseado durante la reacción y también asegura que todo el reactivo de lantano se haya convertido en hidróxido de carbonato de lantano. Otros disolventes que pueden usarse incluyen alcoholes de bajo peso molecular y otros disolventes acuosos.

Sin desear ceñirse a ninguna teoría de aplicación en particular, la reacción resultante se puede ilustrar con la siguiente ecuación: $2\text{LaCl}_3(\text{aq}) + 3(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3(\text{aq}) + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{LaCO}_3\text{OH}(\text{s}) + 6\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq}) + \text{CO}_2(\text{g})$ donde (aq)=acuoso, (s)=sólido, y (g)=gas. También se pueden usar otros carbonatos de metales no alcalinos en lugar del carbonato de amonio. Se puede usar bicarbonato de amonio (NH_4HCO_3) con resultados similares. Es posible que sea necesario ajustar las cantidades de reactivos, por consiguiente. También es más difícil mantener un pH alto usando bicarbonato durante la reacción. Pueden usarse otras fuentes de carbonato y bicarbonato, siempre que sean solubles.

En particular, se ha encontrado que los materiales de carbonato y bicarbonato que contienen sodio son menos ventajosos. Sin desear estar ligado a ninguna teoría particular de funcionamiento, incluso cuando sodio es lavado del hidróxido de carbonato de lantano resultante, se cree que influye en las propiedades del oxicarbonato de lantano resultante. Si bien tanto los procedimientos de la presente invención como los de la patente '782 pueden dar como resultado superficies específicas relativamente altas y tamaños de partículas pequeños, se cree que la superficie específica efectiva general de los hidróxidos de carbonato de lantano y oxicarbonatos de lantano de acuerdo con la presente invención son relativamente mayores.

Por «relativamente mayor» se entiende que si los procedimientos de la patente '782 y los de la presente invención se llevaron a cabo en condiciones en general idénticas pero con, por ejemplo, carbonato o bicarbonato de amonio usado en lugar de carbonato de sodio, la superficie específica, medida por BET o de otro modo, el HCL o los oxicarbonatos de lantano de la presente invención sería incluso mayor que la resultante de la práctica de la patente '782. El procedimiento de carbonato de amonio de la presente invención debería producir superficies específicas BET (SA) en el intervalo de 1 a 100 m²/g para HCL. Se espera que la SA de LDOC de acuerdo con la invención esté en el intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 m²/g, mientras que el LDOC del procedimiento de la patente '782 sería a menudo significativamente menor. Con este fin, como se emplea en esta memoria, «superficie específica BET relativamente mayor» se refiere a la mayor superficie específica BET del compuesto LDOC de la presente invención en comparación con el compuesto respectivo en el documento US 7.588.782 cuando se fabrica usando ingredientes similares, y en condiciones similares pero usando el procedimiento descrito en esa patente. Como se señaló anteriormente, ambos procedimientos son capaces de producir partículas muy finas/superficie específica alta. Nuevamente, sin desear estar ligado a ninguna teoría particular de operación, puede ser que la mayor porosidad de los materiales resultantes de la presente invención pueda aumentar efectivamente la superficie específica total (o superficies más reactivas) permitiendo, entre otras cosas, una cinética de unión mejorada. Esto se basa en la porosidad de las partículas primarias o individuales, no en los agregados. Por tanto, se cree que las partículas primarias de la invención proporcionan una porosidad relativamente mayor que la que se mediría para las partículas fabricadas de acuerdo con la patente '782. Como se emplea en esta memoria, «porosidad relativamente mayor», se refiere a la observación de que la porosidad total de un material fabricado según los procedimientos de la presente invención es mayor que la de un producto comparable fabricado de acuerdo con el documento US 7.588.782 siendo iguales todos los demás factores. Además, «porosidad», como se usa en esta invención, significa el volumen de poros de adsorción acumulativo determinado usando un analizador de superficie específica de presión estática con nitrógeno como adsorbato y calculando el tamaño de poro mediante el procedimiento de Barrett, Joyner y Halenda (BJH) (Barrett E. P., Loyner L. G. y Halenda P. P., The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms, *J. Am. Chem. Soc.* 73 (1951) pp. 373-380).

Similarmente, como se emplea en esta memoria, «volumen de poro relativamente mayor», se refiere a la observación de que el volumen de porosidad total de un material fabricado según los procedimientos de la presente invención es mayor que la de un producto comparable fabricado de acuerdo con el documento US 7.588.782 siendo iguales todos los demás factores. «Volumen de poros», como se emplea en esta memoria, se refiere al volumen de poros de adsorción acumulativo. En una realización, el volumen de poros de adsorción acumulativo del LDOC de la presente invención es de al menos 0,015 cm³/g. En otra realización, es de al menos 0,020 cm³/g.

Sin embargo, independientemente de dónde se encuentre la explicación, se ha observado que los materiales producidos de acuerdo con la presente invención tienen propiedades diferentes a las producidas de acuerdo con la patente '782.

Por ejemplo, además de diferencias, tales como en el volumen de poro relativo, los compuestos HCL y LDOC de la presente invención en general demuestran una cinética de unión de fosfato mejorada en comparación con sus respectivos compuestos fabricados de acuerdo con el documento US 7.588.782. Como se proporcionó anteriormente, por «cinética de unión a fosfato mejorada» se quiere decir que si la cinética de unión a fosfato de los compuestos LDOC de la patente '782 y los de la presente invención se realizaron en condiciones en general similares (por ejemplo, medida usando ICP o ensayos de cromatografía iónica), las capacidades de fijación de fosfato de los oxicarbonatos de lantano de la presente invención serían incluso superiores a las capacidades de fijación de fosfato características de los compuestos de la patente '782 cuando se miden a los 30 minutos o menos y a un pH de 4,5 o superior.

Hay varios parámetros que influyen en la producción de hidróxido de carbonato de lantano, incluida la temperatura de reacción, el pH de reacción, la concentración de precipitado, la mezcla, las velocidades de alimentación, la pureza de los materiales de partida y similares. Y las variaciones en estos parámetros de reacción pueden tener un impacto significativo en la procesabilidad y/o en la naturaleza y características de un oxicarbonato de lantano producido finalmente a partir del HCL.

En un procedimiento, el hidróxido de carbonato de lantano (HCL) se produce haciendo reaccionar el cloruro de lantano y el carbonato de amonio en una reacción continua alimentada por goteo. La cantidad de cloruro de lantano se proporciona a una tasa fija y la cantidad de carbonato de amonio se alimenta de forma variable. Estas soluciones se introducen en un volumen de agua de temperatura controlada y de mezcla controlada. El pH se puede mantener casi constante durante la reacción y la concentración del precipitado resultante se controla ajustando la relación en peso del cloruro de lantano proporcionado al volumen de agua del reactor. Una vez que se forma un precipitado, se lava y se filtra para eliminar la sal de reacción que, en este caso particular, debe ser cloruro de amonio. Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento tradicional, incluido el uso de un aparato de filtración estándar de laboratorio Buchner (vacío). El HCL se puede filtrar y resuspender en agua y volver a filtrar tantas veces como se desee hasta que se alcance la conductividad de suspensión deseada (que indica el contenido de sal). A continuación, el HCL se filtra por última vez para aumentar la carga de sólidos para el secado. Secado, en el que la torta de filtración de HCL (típicamente 40 a 60 por ciento de sólidos en peso) se puede cargar en bandejas de pyrex y calentar en un horno de secado por convección natural, por ejemplo, un horno de secado por convección revestido de acero inoxidable, durante 16 horas o más a 110 grados C, se puede utilizar. Pueden usarse otras técnicas de secado tradicionales. A continuación, el material se puede moler en seco y tamizar a través de, por ejemplo, una pantalla de malla de 0,6 milímetros.

El pH de esta reacción puede variar, pero debería ser superior a aproximadamente 4,5. Sin embargo, dependiendo, en particular, de las temperaturas utilizadas y de la concentración del precipitado resultante, un pH por debajo de 5 e incluso por debajo de 6 puede reducir la superficie total. Los materiales resultantes también pueden sufrir en términos de densidad aparente. La tendencia en las pruebas realizadas hasta ahora parece indicar que a un pH de 6,0 o superior (hasta aproximadamente un pH de 8,0), la superficie específica BET promedio (BET-SA) es en general más alta. Se cree que la superficie específica y la densidad aparente mejoran a medida que aumenta el pH.

Tabla 1. Efectos del pH dentro de la restricción de temperatura de reacción de 85 grados C y concentración de 36-45 g/L.

| pH | Promedio LDOC BET-SA (m ² /g) | Densidad Aparente Media (g/cm ³) | Número de muestras con BET-SA por debajo de 20 m ² /g | Número de Muestras |
|-----|--|--|--|--------------------|
| 5,5 | 9,8 | 0,41 | 3 | 3 |
| 6 | 22,0 | 0,66 | 2* | 8 |
| 6,5 | 20,9 | 0,77 | 2 | 3 |
| 7 | 23,9 | 0,90 | 0 | 4 |

*Un lote de este grupo vio un mal funcionamiento de la instrumentación acompañado de una caída en el pH a ~ 4,5 momentáneamente, lo que puede haber causado una BET-SA bajo. El otro lote vio una caída inusual en BET-SA de 41 m²/g como HCL a 16 m²/g como LDOC.

Las muestras identificadas en la Tabla 1 se sintetizaron a una temperatura de reacción de 85 grados C y una concentración de HCL de 36-45 g/L.

Los datos de la Tabla 1 sugieren que un pH bajo de 5,5 precipita un HCL con bajo contenido de SA que a su vez

produce el LDOC BET-SA (superficie específica BET) bajo observado. También se observa una baja densidad aparente a este pH, que se ha observado que se correlaciona levemente con BET-SA y, por lo tanto, no es sorprendente. A un pH de 6,0 o superior, la BET-SA promedio es más alta. La BET-SA parece un poco mejor aún a un pH de 7,0.

- 5 Como se muestra en la Figura 4, el pH al que se produjo el HCL también puede desempeñar un papel en la determinación del tamaño agregado del LDOC producido a partir del mismo. A medida que aumentaba el pH, también aumentaba el tamaño del agregado. Pero los datos iniciales de BET-SA no correspondieron a esta tendencia. Por lo tanto, el pH puede afectar la fuerza de aglomeración relativa de los agregados y no el tamaño real y la superficie específica.
- 10 La temperatura de reacción también influye. Se ha descubierto que a temperaturas de 75 grados C o menos o de 90 grados C o más, la superficie total del HCL resultante puede ser de hecho subóptima. Si bien puede ser posible, dependiendo de otras condiciones, obtener un producto adecuado con una superficie específica deseable a temperaturas por debajo de 75 y por encima de 90 grados C, los procedimientos que se ejecutan entre estas dos temperaturas pueden ser óptimos. Por consiguiente, en una realización, la temperatura de reacción puede estar entre aproximadamente 65 y 110 grados C, en otra realización la temperatura de reacción variará entre aproximadamente 70 y 100 grados C, y en otra realización más entre 75 y 90 grados C. En una realización particular, la temperatura de reacción variará entre aproximadamente 80 y aproximadamente 85 grados C. La Tabla 2 a continuación ilustra el efecto de la temperatura sobre BET-SA y algunos efectos sobre la procesabilidad.

Tabla 2. Efectos de la temperatura en BET-SA y procesabilidad

| Temperatura (°C) | BET-SA Promedio (m ² /g) | Porcentaje de lotes que "gelificaron" | Humedad promedio de la torta de filtración (%) | Número de Muestras |
|------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------|
| 75 | 16,9 | 71 % | 76 | 7 |
| 80 | 23,2 | 100 %* | 64 | 3 |
| 85 | 20,2 | 20 % | 56 | 20 |
| 90 | 8,0 | 0 % | 43 | 3 |

* Todas las muestras de este grupo también se produjeron a una alta concentración de HCL, lo que confunde el efecto de la temperatura sola sobre la gelificación, es decir, la gelificación es más probable debido a la alta concentración que a la temperatura de procedimiento de 80 grados C.

- 25 Los datos indican que, tanto a 75 °C como a 90 °C, la BET-SA se reduce. La BET-SA promedio es máxima a 80 °C y 85 °C. Además, a 75 °C, la mayoría de los lotes gelificaron durante la reacción, lo que indica un problema constante con la procesabilidad. Además, a esta temperatura, las tortas de filtración retuvieron un contenido de humedad muy alto, lo que dificultaba bastante la eliminación de la sal de reacción mediante lavado. Cabe señalar que, aunque el 100 % de los materiales gelificaron a una temperatura de reacción de 80 °C, las tres muestras de este grupo también se procesaron a una concentración de 55-60 g/L, lo que como se verá en breve también presenta problemas de gelificación y filtración. Las temperaturas más altas pueden ser más útiles a concentraciones más bajas.

- 35 La concentración del precipitado también puede jugar un papel particularmente en términos de procesabilidad. Si la concentración es demasiado alta, la viscosidad se vuelve demasiado grande y el material parece «gelificarse» como se indicó brevemente anteriormente. Esto dificulta el procesamiento posterior. El filtrado se vuelve complicado, los tiempos de secado pueden aumentar y puede haber un impacto en el rendimiento general del material resultante. Por supuesto, dependiendo de las otras condiciones utilizadas, tales como, por ejemplo, pH y temperatura, es posible un intervalo más amplio de concentraciones de precipitado. Sin embargo, la concentración de precipitado debería oscilar en general entre aproximadamente 20 y aproximadamente 90 gramos/litro y, en otra realización, entre aproximadamente 30 y aproximadamente 60 gramos/litro. En otra realización más, la concentración de precipitado debe estar entre aproximadamente 35 y aproximadamente 55 gramos/litro. La Tabla 3 resume los efectos de la concentración de HCL sobre la capacidad de procesar HCL durante la reacción y la filtración y el lavado.

Tabla 3. Efectos de la concentración de HCL en la procesabilidad de los materiales.

| Concentración de HCL(g/L) | Porcentaje de lotes que «gelificaron» | Porcentaje de muestras con humedad de torta superior al 70 % | Número de muestras |
|---------------------------|---------------------------------------|--|--------------------|
| 36-45 | 12 % | 20 % | 25 |

| | | | |
|-----|------|------|---|
| >55 | 88 % | 67 % | 8 |
|-----|------|------|---|

Esto sugiere que un aumento en la concentración reduce la capacidad de procesar HCL durante la reacción. El 100 % de las pruebas que utilizaron una concentración superior a 55 g/L, en estas condiciones, gelificaron y muchas dieron como resultado una alta humedad de la torta de aproximadamente el 70 %. Parece que la concentración debería, en estas condiciones, mantenerse por debajo de 55 g/L para permitir el control en el procesamiento en estas condiciones.

Dependiendo de las variables de procedimiento utilizadas, se pueden producir varias fases polimórficas de HCL. En una realización deseable, el procedimiento se practica de manera que el material resultante tenga una morfología altamente esférica y un patrón de difracción de rayos X en polvo similar al de la tarjeta ICDD 26-815 conocida (International Center for Diffraction Data, 12 Campus Blvd., Newton Square, PA 19073-3273) Véase la Figura 1A y 1C. Cuando se practica de manera subóptima, el procedimiento puede dar como resultado un material de superficie específica en general más baja que también puede incluir un porcentaje relativamente alto de un polimorfo diferente cuyo patrón PXRD se asemeja más al archivo de tarjeta ICDD N.º 49-981. La morfología también adopta en general una estructura en forma de agujas y placas. Véase la Figura 1B y 1D. Se desea utilizar los procedimientos descritos en esta invención para producir un porcentaje más alto de un polimorfo que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo de 26-815. Por lo tanto, en un aspecto de la presente invención, el HCL producido y utilizado en etapas de procesamiento adicionales será más del 50 % del polimorfo 26-815, y en una realización, al menos aproximadamente el 90 % del 26-815 de este polimorfo con respecto a otros polimorfos. En otra realización más, el porcentaje de polimorfo 26-815 es 95 % o más y en otra realización más, 99 % o más.

En otro aspecto de la invención, el HCL producido usando un carbonato de metal no alcalino se procesa adicionalmente calentándolo o calcinado a temperaturas en general altas para producir un oxicarbonato de lantano y en particular LDOC. La temperatura y los tiempos utilizados para la calcinación pueden influir en las propiedades resultantes del LDOC como, por ejemplo, cristalinidad, forma polimórfica, porosidad, superficie específica y densidad aparente. Sin embargo, se cree que las influencias de las condiciones de calcinación juegan un papel menos importante que las condiciones utilizadas para producir el material de partida de HCL y la naturaleza de ese material de partida en términos de estas mismas propiedades.

La temperatura de calcinación (que significa la temperatura del polvo de HCL durante la calcinación) en general puede oscilar entre 400 y 700 y más a menudo entre 440 y 640 grados C. Pero aún más a menudo, la calcinación se realiza a una temperatura de entre 500 y 600 grados C (como 550 grados C). La cantidad mínima de tiempo en que se aplican estas temperaturas depende de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la cantidad de material y la temperatura que se utiliza. Sin embargo, en general, estas temperaturas se aplicarán durante un mínimo de aproximadamente dos horas y, en otra realización, tres horas o más. Si bien no existe un límite superior en la cantidad de tiempo que se puede usar, los tiempos de exposición a estas temperaturas ciertamente alcanzan un punto de retorno decreciente. Por consiguiente, en general, el material no se someterá a estas temperaturas durante más de aproximadamente un día.

Se pueden usar varias técnicas de enfriamiento de acuerdo con la presente invención, pero preferiblemente, el material calcinado se enfría gradualmente durante un período de varias horas tal como, por ejemplo, durante un período de aproximadamente ocho horas.

Cuando se realiza el procedimiento de la presente invención, se ha encontrado que los materiales resultantes pueden tener una variedad de propiedades. En general, el H/CL de acuerdo con el procedimiento de la presente invención tendrá un tamaño de agregado promedio (D_{50} por volumen de agregados medidos mediante técnicas basadas en luz láser) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 80 micrómetros (a menudo de 4 a 30 micrómetros), una porosidad relativamente mayor, una superficie específica BET de al menos aproximadamente 1 metro cuadrado por gramo, a menudo entre aproximadamente 1 y aproximadamente 100 m²/g, una densidad aparente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1 y en otra realización entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,8 g/cm³ y/o contenido de metal alcalino de aproximadamente 5 % o menos en peso (base de metal alcalino por ICP). El contenido de metal alcalino también puede ser 0,3 % o menos o 0,1 % en peso o menos (base de metal alcalino por ICP).

De manera similar, el oxicarbonato de lantano y, en particular, el LDOC producido por el procedimiento de la presente invención tendrá un tamaño de partícula promedio (D_{50} por volumen de agregados medidos por técnicas basadas en luz láser) de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 80 micrómetros, una porosidad relativamente mayor, una superficie específica BET de al menos aproximadamente 20 metros cuadrados por gramo, y a menudo entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 m²/g, una densidad aparente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,1 y en otra realización, entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,8 g/cm³ y/o un contenido de metal alcalino de aproximadamente 0,75 % o menos en peso. En algunas realizaciones, la cantidad de metal alcalino presente es 0,4 % en peso o menos y aún en otras realizaciones, 0,2 % en peso o menos (todo calculado sobre una base de metal alcalino determinada por ICP). En algunas realizaciones, el volumen de poros es de al menos 0,015 cm³/g, y en otras realizaciones el volumen de poros es de al menos 0,020 cm³/g.

Tenga en cuenta que las medidas de tamaño de partícula promedio informadas aquí son D_{50} por volumen de agregados. Estos agregados están hechos de partículas individuales que tienen un tamaño de partícula (a menudo llamado tamaño de partícula primaria) que es mucho menor. El tamaño de partícula primaria se puede juzgar algo empíricamente a partir de imágenes SEM o se puede estimar basándose en datos PXRD usando la Ecuación de Scherrer. El tamaño de las partículas también se puede estimar resolviendo la siguiente ecuación: Tamaño de partícula promedio estimado = $6000/\text{BET}/\text{gravedad específica}$. Para un material $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ con una superficie BET de $25 \text{ m}^2/\text{g}$ y una gravedad específica de 5,15, esto significa que el tamaño de partícula promedio estimado (para las partículas primarias) es de aproximadamente 47 nanómetros, en comparación con un tamaño de aglomerado promedio estimado medido por técnica de luz láser de aproximadamente 7 micrómetros. El tamaño medio de partícula primaria puede oscilar de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 nm.

Se ha observado un fenómeno interesante de la práctica de la presente invención que no fue observado por la práctica de los procedimientos descritos en la patente '782. En ambos procedimientos se produce y se calcina alguna forma de HCL para formar LDOC. Polimórficamente, el LDOC resultante de ambos procedimientos puede ser el mismo. En algunas realizaciones, el LDOC exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que se encuentra en el archivo de tarjeta ICDD 037-0804 o 023-0322, aunque se prefiere 037-0804. (En la patente '782, el patrón XRD del archivo de tarjeta ICDD 023-0322 se designó como La_2CO_5 , mientras que el patrón de archivo de tarjeta ICDD 037-0804 se identificó como $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ y esa nomenclatura se mantiene en esta invención). Los picos característicos para el HCL producidos de acuerdo con la Patente '782 se encuentran en 15,88, 20,44, 23,76, 29,94, 38,18 y 43,46 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta.

Los picos característicos para el HCL producidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se encuentran en 17,76, 24,44, 30,39, 42,96 y 43,94 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta. El material $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ producido de acuerdo con la presente invención tiene picos característicos a 11,10, 25,86, 30,40, 33,84 y 44,39 grados dos theta $\pm 0,1$ grados dos theta.

Curiosamente, sin embargo, la morfología del LDOC producido a partir de estos diferentes procedimientos, a partir del HCL producido de manera diferente, son diferentes entre sí. Algunas de sus propiedades respectivas, tales como la densidad aparente y la superficie específica, tienden a permanecer razonablemente consistentes entre HCL y LDOC cuando esos materiales se producen de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, no se puede decir lo mismo de la práctica de la superficie específica y morfología de la patente '782, que se notó que cambiaba significativamente. Obsérvese en la Tabla 1 de la patente '782, por ejemplo, que el HCL (identificado en ella como $\text{La}_2\text{O}(\text{CO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) tenía una superficie específica BET consistentemente más alta que el oxicarbonato de lantano.

Como se muestra en la Figura 2, se ha observado una relación bastante consistente entre el HCL y el LDOC producido usando el procedimiento de la invención. El hecho de que la superficie específica BET no cambiara drásticamente tras la calcinación también ayuda a demostrar la importancia del procedimiento utilizado para producir HCL y la importancia del HCL elaborado de acuerdo con la invención. La Figura 3 muestra un punto similar que ilustra el hecho de que la densidad aparente tiende a permanecer similar también.

Se prefiere que la cantidad de polimorfo 037-0804 supere en peso a la de cualquier otro polimorfo. En una realización, la cantidad de polimorfo 037-0804 es más del 50 % de todos los polimorfos presentes y, en otra realización, al menos el 90 % de los polimorfos presentes de LDOC es $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$. En otra realización, el polimorfo 037-0804 ($\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$) está presente en una cantidad de al menos el 95% en peso con respecto a otros polimorfos y en otra realización más, al menos el 99 % en peso. Además, se ha determinado que la cinética de fijación de fosfato del LDOC resultante de la presente invención frente al LDOC resultante del procedimiento de la patente '782 también es diferente. A un pH de 3 o menos, la fijación de fosfato para ambos materiales fue aproximadamente la misma. Sin embargo, como se muestra en la Figura 10, a un pH de aproximadamente 6,5 (un pH que se encuentra en general en los intestinos), la cantidad de fosfato fijado en 60 minutos por el LDOC de la presente invención fue de aproximadamente 240 mg de PO_4 fijado por gramo de compuesto donde ya que el fijado por LDOC producido de acuerdo con la patente '782 era fijado solo a aproximadamente 118 mg de PO_4 por gramo de compuesto. Por tanto, en una realización, el oxicarbonato de lantano y, en otra realización, el LDOC de la invención tienen una cinética de fijación a pH 6,5 a los 60 minutos, de al menos 150 mg de PO_4 por gramo de oxicarbonato de lantano/LDOC. En otra realización, el oxicarbonato de lantano y el LDOC de la invención tienen una cinética de unión fijación de al menos aproximadamente 180 mg de PO_4 por gramo de compuesto y en otra realización más, al menos aproximadamente 200 mg de PO_4 por gramo de compuesto. La superficie específica BET del material ensayado fue de $6\text{-}7 \text{ m}^2/\text{g}$ para RZB012 (oxicarbonato de lantano de acuerdo con la patente '782) y fue de aproximadamente 33,9 para $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ de acuerdo con la invención. Además, se cree que la porosidad, la densidad aparente y las características de flujo del LDOC fabricado de acuerdo con la presente invención superaron a las fabricadas de acuerdo con las enseñanzas de la patente '782.

El tamaño del agregado como se describe en esta invención se determina mediante microscopía electrónica de barrido (SEM) o difracción láser en un Coulter LS230. Como se puede ver en la Figura 1A, el lote 100808 parece tener una apariencia esférica bastante uniforme de 100-200 nm (0,1-0,2 μm), mientras que las varillas y las placas del lote 100908 en la Figura 1B parecen tener un orden de magnitud mayor. Pero estas parecen más agregadas.

Sin embargo, el D_{10} , D_{50} y D_{90} por volumen de los agregados del lote 100808 cada uno fue de 6,8, 47,0 y 114,0 μm , respectivamente. Esto está en desacuerdo con las imágenes visuales de SEM y nuevamente sugiere agregación.

El HCL y LDOC se administran por vía oral. Se puede usar cualquier dispositivo de administración oral o forma de dosificación que se conozca siempre que sea consistente con las pautas apropiadas para productos farmacéuticos. Estos incluyen comprimidos para tragar (comprimidos que no están destinados a disolverse en la boca sino que deben tragarse), pastillas para tragar, en general en forma de cápsula, formas de dosificación comprimidas, cápsulas de gelatina dura para tragar, cápsulas de gel blanda para tragar, comprimidos que se disuelven por vía oral, pastillas que se disuelven por vía oral, cápsulas de gelatina dura que se disuelven por vía oral, cápsulas de gelatina blanda que se disuelven por vía oral, comprimidos masticables, pastillas masticables, cápsulas masticables, polvos, pulverizadores, películas desintegrables por vía oral, alimentos, dulces, gomas, jarabes, suspensiones, emulsiones o dispersiones. Con frecuencia, debido a sus problemas renales, los sujetos con hiperfosfatemia necesitan limitar su ingesta de líquidos. Por lo tanto, son deseables las formulaciones que se pueden tomar sin o con cantidades limitadas de líquido. Con este fin, por ejemplo, se contempla en esta invención una formulación en forma de, por ejemplo, perlas, comprimidos masticados o triturados, polvo o gránulos tamizados que se pueden esparcir sobre los alimentos.

Los procedimientos para formular las diversas formas de dosificación descritas en esta invención son familiares para un experto en la técnica y pueden producirse empleando procedimientos convencionales.

Además del ingrediente farmacéutico activo o «API» (HCL o LDOC), las formas de dosificación pueden incluir también otros API o secundarios.

Estos pueden incluir otros tipos de aglutinantes de fosfato tales como hidrocloreuro de sevelámero vendido bajo la marca registrada RENAGEL y carbonato de lantano vendido bajo la marca registrada FOSRENOL. Estos pueden mezclarse con HCL y/o LDOC o pueden separarse en capas o de otro modo. En otra realización, se pueden tomar una o más formas de dosificación con una o más formas de dosificación de RENAGEL, FOSRENOL o algún otro API adicional (distinto de LCD o LDOC). Estas formas de dosificación se pueden tomar juntas, como con o después de las comidas, o se pueden tomar incluso con horas de diferencia.

Otros API que se pueden administrar además de HCL y/o LDOC incluyen, sin limitación, ingredientes farmacéuticos distribuibles sistemáticamente, vitaminas, minerales, suplementos dietéticos, así como medicamentos no distribuibles sistémicamente. También se contempla una combinación o mezcla de cualquiera de los anteriores. Los ingredientes farmacéuticos pueden incluir, sin limitación, antiácidos, analgésicos, estimulantes, somníferos, hipnóticos, antipiréticos, antimicrobianos, ansiolíticos, laxantes, antidepresivos, antiúricos, antilutulentos, antiespasmódicos, antiinflamatorios, antibióticos, diuréticos, anorexígenos, antihistamínicos, antiasmáticos, ntiúricos, agentes antimigrañosos, antiespasmódicos, sedantes, antihiperactivos, antihipertensivos, tranquilizantes, descongestionantes, inmunosupresores, anticancerosos, antivirales, antiparasitarios, antifúngicos, antieméticos, antidepresivos, antiepilépticos, anestésicos locales, agentes vasoactivos, antiasmáticos, relajantes para los músculos esqueléticos, fármacos para parkinsonismo, antipsicóticos, factores de crecimiento hematopoyético, antihiperlipidémicos, anticoagulantes, fibrinolíticos, antitrombóticos, hormonas, proteínas y péptidos terapéuticos, antiarrítmicos, antiangina, betabloqueadores y combinaciones de los mismos. También se incluyen por referencia como API los fármacos y los ingredientes farmacéuticamente activos descritos en Mantelle, Patente de EE. UU. N.º 5.234.957, en las columnas 18 a 21. Ese texto de Mantelle se incorpora aquí como referencia. En una realización de acuerdo con la presente invención, los API son preferiblemente agentes farmacéuticos que tienen una alta probabilidad de abuso por parte de las personas.

En otra realización preferida de la presente invención, el API es un medicamento para el dolor, tal como un analgésico narcótico o no narcótico, como se enumera en las páginas THER-2 y THER-3 del Merck Index, 13ª Ed., publicado por Merck & Co., Inc., de Whitehouse Station, Nueva Jersey, copyright 2001.

Los analgésicos narcóticos incluyen, pero no se limitan a analgésicos, opioides como oxicodona, codeína, hidrocodona, morfina, hidromorfona, oximorfona, metadona, propoxifeno, meperidina, fentanilo, buprenorfina, butorfanol, dezocina, acetato de levometadilo, levorfanol, nalbufina, pentazocina, remifentanilo, sufentanilo, tramadol; Estimulantes como anfetamina, metanfetamina, dexanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato, pemolina; Sedantes e hipnóticos que incluyen barbitúricos como amobarbital, aprobarbital, butabarbital, mefobarbital, fenobarbital, secobarbital; benzodiazepinas como alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, quazepam, temazepam, triazolam, prazepam, oxazepam, otras clases de fármacos incluyen modafinilo y armodafinilo. Todos estos se administrarán en las cantidades administradas habitualmente.

Como se usa en esta descripción, el término «vitamina» se refiere a trazas de sustancias orgánicas que se requieren en la dieta. Las vitaminas incluyen, sin limitación, tiamina, riboflavina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina, biotina, ácido fólico, vitamina B12, ácido lipoico, ácido ascórbico, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K. También se incluyen dentro del término vitamina sus coenzimas. Las coenzimas son formas químicas específicas de vitaminas. Las coenzimas que pueden ser útiles en la presente invención incluyen pirofosfatos de tiamina (TPP), mononucleótido de flavina (FMM), dinucleótido de flavina y adenina (FAD), dinucleótido de nicotinamida y adenina (AND), fosfato de nicotinamida y adenina dinucleótido (NADP), coenzima A (CoA), fosfato de piridoxal, biocitina, ácido tetrahidrofólico, coenzima B12, lipoilsina, 11-cis-retinal y 1,25-dihidroxicolecalciferol. El término vitamina(s) también incluye colina, carnitina y alfa, beta y gamma carotenos. Como se usa con referencia a una vitamina o mineral, el término «cantidad efectiva» significa una cantidad de al menos aproximadamente el 10 % de la Cantidad Diaria Recomendada en EE. UU. («RDA») de ese ejemplo, si es un ingrediente particular para un paciente. Para el

ingrediente previsto es la vitamina C, entonces una cantidad eficaz de vitamina C incluiría una cantidad de vitamina C suficiente para proporcionar el 10 % o más de la dosis diaria recomendada.

Se contempla que las formas de dosificación también pueden incluir al menos otro ingrediente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Este excipiente puede incluir, entre otros, agentes enmascaradores del sabor, recubrimientos, agentes diluyentes de masa, aglutinantes, rellenos, azúcares, edulcorantes, incluidos edulcorantes artificiales, polímeros, agentes aromatizantes, agentes colorantes, lubricantes, modificadores, deslizantes, bio- o mucoadhesivos, tensioactivos de viscosidad, tampones, disgregantes, coadyuvantes de compresión/encapsulación, plastificantes, agentes antideslizantes/antielectrostáticos, etc. La cantidad de uno o más de estos excipientes variará, entre otras cosas, con la cantidad y el tipo de API, tamaño de partícula API y forma de dosificación, velocidad deseada de liberación del activo (por ejemplo, en segundos o minutos después de la ingestión), ubicación deseada de liberación del activo en el cuerpo, cuántos ingredientes se utilizan, qué ingredientes se utilizan, el número de formas de dosificación que compondrán una dosis, la cantidad de API por dosis y similares.

Los agentes enmascaradores del sabor incluyen cualquier cosa que se sepa que se usa como agentes enmascaradores del sabor en esta técnica. Los agentes enmascaradores del sabor preferidos de acuerdo con la presente invención pueden incluir Eudragit E-100, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa,

Hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, goma laca, zeína, carbómeros y grasas. Los agentes enmascaradores del sabor se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación total, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación total. y lo más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 3 % en peso de la forma de dosificación total.

Los aglutinantes pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como aglutinantes. Estos materiales se utilizan para agregar cohesión a los polvos y proporcionar la unión necesaria para formar gránulos que se pueden comprimir en tabletas duras que tienen una resistencia mecánica aceptable para resistir el procesamiento posterior o el envío y la manipulación. Algunos aglutinantes que pueden ser útiles en la presente invención incluyen goma arábiga, tragacanto, gelatina, almidón (tanto modificado como no modificado), materiales de celulosa tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y carboximetilcelulosa de sodio, ácidos alginicos y sales de los mismos, por ejemplo, alginato de sodio, silicato de magnesio y aluminio, polietilenglicol, goma guar, goma xantano, ácidos polisacáridos, bentonitas, azúcares, azúcares invertidos y similares, grasas, ceras, carbopol, povidona, polivinilpirrolidona, polimetacrilato y otros polímeros acrílicos y a base de vinilo. Los aglutinantes se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0 en peso a aproximadamente 50 y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 10 por ciento en peso de la forma de dosificación total.

Los agentes de revestimiento, cuando se incluyen, están típicamente presentes en una cantidad mínima en peso. Los ejemplos no limitantes de agentes de revestimiento incluyen ftalato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, etilcelulosa, goma gellan, maltodextrina, metacrilatos, metilcelulosa, celulosa microcristalina y carragenina, goma laca, sacarosa y derivados de polivinilo. Cuando se usa un revestimiento, se puede agregar, por ejemplo, para retardar la desintegración del comprimido después de la administración (por ejemplo, revestimiento de polímero) o para extender la vida útil protegiendo al comprimido de la absorción de humedad.

Los rellenos pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como rellenos. Algunos rellenos que pueden ser útiles incluyen manitol, dextrosa, sorbitol, lactosa, sacarosa y carbonato de calcio. Los rellenos se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0 a aproximadamente 90, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50.

Un tipo de relleno particularmente preferido que se puede utilizar son los azúcares. Los azúcares que pueden usarse en la presente invención incluyen azúcar, alcoholes de azúcar, cetosas, sacáridos, polisacáridos, oligosacáridos y similares, así como celulosas y celulosas modificadas.

Los azúcares también pueden incluir azúcares de compresión directa y/o de compresión no directa. Los azúcares de compresión no directa particularmente preferidos incluyen, sin limitación, dextrosa, manitol, sorbitol, trehalosa, lactosa y sacarosa. Por supuesto, estos azúcares existen en general como un azúcar de compresión directa, es decir, un azúcar que ha sido modificado para aumentar su compresibilidad y/o flujo, o un azúcar de compresión no directa que no tiene suficiente fluidez y/o compresibilidad para permitir que se use en prensas de procesamiento de alta velocidad y de comprimidos múltiples sin algún tipo de aumento tal como, sin limitación, un deslizante para aumentar el flujo, granulación para aumentar el flujo y/o compresibilidad y similares. Por supuesto, técnicas como la granulación también se pueden usar para convertir algo que inicialmente tiene suficiente flujo y compresibilidad para ser considerado un azúcar de compresión directa antes de procesarlo en un azúcar de compresión no directa. Esto se puede medir comprimiendo directamente comprimidos elaborados solo a partir de un azúcar y comparando el flujo y la compresibilidad antes y después del procesamiento. Si el flujo y/o la compresibilidad se reducen después del procesamiento, es probable que el material se haya convertido en un azúcar de compresión no directa. Sin embargo, se apreciará que, si la reducción en las propiedades es suficiente para requerir un aumento o procesamiento adicional

antes de que el azúcar se use en un procedimiento comercial, dependerá de una serie de factores que incluyen la cantidad utilizada, el tipo de equipo de procesamiento utilizado, y la formulación general. Sin embargo, en general se requiere algún procesamiento o aumento adicional. Aunque no es definitivo, a veces un azúcar de compresión no directa tendrá al menos aproximadamente un 90 % de sus partículas más pequeñas que aproximadamente 200 micrómetros, y más preferiblemente un 80 % más pequeñas que aproximadamente 150 micrómetros.

La cantidad de azúcar total puede oscilar de aproximadamente 0 a aproximadamente 90 %. Más preferiblemente, la cantidad de azúcar variará entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 75%, e incluso más preferiblemente entre aproximadamente un 10 % y un 50 %. Otros diluyentes y rellenos que no son carbohidratos que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, carbonato cálcico dihidratado o anhidro, sulfato cálcico anhidro o hidratado y lactato cálcico trihidrato. Cuando se usan, estos están presentes en una cantidad que varía de 0 a aproximadamente 90 %, más preferiblemente de aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 %, y lo más preferiblemente de aproximadamente 10 % a aproximadamente 50 % en peso de la forma de dosificación.

Los edulcorantes para usar con las formulaciones incluyen, por ejemplo, fructosa DC; miel DC; maltodextrina; maltosa DC; manitol DC; melaza DC; sorbitol, cristalino; sorbitol, solución especial; y sacarosa DC. Estos pueden usarse en cantidades convencionales.

También se pueden usar edulcorantes artificiales y pueden ser cualquier cosa conocida que se use como edulcorante artificial. Algunos edulcorantes artificiales que pueden ser útiles en la presente invención sin limitación incluyen sacarina, aspartamo, aspartamo y lactosa, aspartamo dextrosa, sucralosa, neotame y acesulfame potasio. Se pueden usar edulcorantes artificiales en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 %.

Los agentes aromatizantes pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como agentes aromatizantes. Los agentes aromatizantes que pueden ser útiles pueden incluir aceites aromatizantes sintéticos y aromáticos aromatizantes y/o aceites naturales, extractos de plantas, hojas, flores, frutas, etc., y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceite de menta, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hojas de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendras amargas y aceite de casia. También son útiles como agentes aromatizantes vainilla, aceite cítrico, que incluye limón, naranja, plátano, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, que incluyen manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque, etc.

Los agentes aromatizantes se pueden usar en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 3 % en peso de la forma de dosificación, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2,5 % en peso de la forma de dosificación, y la mayoría preferiblemente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 2 % en peso de la forma de dosificación.

Los agentes colorantes pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como agentes colorantes. Los agentes colorantes útiles en la presente invención pueden incluir dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos tales como los conocidos como F.D. & C. tintes y agentes colorantes naturales tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, betacaroteno, achiote, carmín, cúrcuma, pimentón, etc. Los agentes colorantes se pueden usar en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,001 % hasta aproximadamente el 1 % en peso de la forma de dosificación.

Los lubricantes pueden ser cualquier cosa conocida que se use como lubricante e incluyen, por ejemplo, palmitoestearato de glicerol, estearato de magnesio; ácido esteárico; estearato de calcio; estearato alcalino; talco; y estearilfumarato de sodio. Lubricantes que pueden ser útiles y pueden incluir lubricantes intrínsecos o extrínsecos. Los lubricantes intrínsecos pueden incluir magnesio, calcio, sales de zinc de ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, grasas animales, polietilenglicol, monoestearato de polioxietileno, talco, aceites minerales ligeros, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, óxido de magnesio y similares. También se pueden utilizar lubricantes en polvo; ejemplos no limitantes de lubricantes en polvo incluyen behenato de glicerilo. Los lubricantes se pueden usar en cantidades convencionales, y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación, de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 3,0 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 2,5 % y lo más preferiblemente de 0,5 % a 2 %.

Los modificadores de viscosidad pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como modificador de viscosidad. Algunos modificadores de viscosidad que pueden ser útiles incluyen, sin limitación, alginato de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), carboximetilcelulosa de sodio (CMC de sodio), polivinilpirrolidona (PVP), harina de Konjac, carragenina, goma xantana, otros polímeros hidrófilos, o mezclas de los mismos. Los modificadores de viscosidad se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 40 %, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 2 % a aproximadamente 20 % en peso de la forma de dosificación. Los tensioactivos pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como tensioactivos. Algunos tensioactivos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, sin limitación, varios grados de los siguientes productos comerciales: Arlacel®, Tween®, Capmul®, Centrophase®, Cremophor®, Labrafac®, Labrafil®, Labrasol®, Myverol®, Tagat® y cualesquiera alcoholes no tóxicos

de cadena corta y media. Los tensioactivos se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5 %, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % en peso de la forma de dosificación.

Los tampones pueden ser cualquier cosa conocida que se utilice como tampones. Algunos tampones que pueden ser útiles incluyen cualquier ácido débil o base débil o, preferiblemente, cualquier sistema tampón que no sea dañino para la mucosa gastrointestinal. Estos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenofosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio y las sales de potasio equivalentes. Los tampones se pueden usar en cantidades convencionales y preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 10 %, y más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 5 % en peso de la forma de dosificación.

Los desintegrantes que pueden usarse incluyen almidón, celulosa, almidón modificado, celulosa microcristalina, ácido alginico, arcillas, veegum y superdesintegrantes que incluyen, sin limitación, PVP reticulado, sales de croscaramelosa como croscaramelosa sódica, derivados de almidón como glicolato de almidón sódico, donde tales superdesintegrantes se utilizan, tradicionalmente se encuentran en una cantidad entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 20 %, más preferiblemente entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 10 %, y lo más preferiblemente entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 5 % en peso del producto terminado. forma de dosificación. Además de, en lugar de cualquier porción de, o en lugar de cualquier superdesintegrante, las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención pueden incluir al menos un par efervescente o desintegrante. Estos desintegrantes pueden comprender hasta aproximadamente el 20 por ciento en peso y preferiblemente entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % del peso total de la forma de dosificación.

Los disgregantes específicos que se pueden usar incluyen, por ejemplo, vinilpirrolidonas reticuladas (por ejemplo, POLYCLAR AT®), carboximetilcelulosas reticuladas, croscarmelosas reticuladas (por ejemplo, ADDISOL®), carboximetilamidonas (por ejemplo, AMIGEL®); crospovidona; goma gellan; L-HPC; glicolato de almidón de sodio; y almidón DC. Estos desintegrantes, cuando se incluyen, están típicamente presentes en una cantidad entre aproximadamente el 0,5 y aproximadamente el 15 por ciento en peso.

Si se desea, la forma de dosificación también puede contener cantidades menores de sustancias no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, trietanolamina, acetato de sodio, oleato de trietanolamina, laurilsulfato de sodio, dioctilo sulfosuccinato de sodio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán.

Los agentes de compresión/coadyuvantes de encapsulación, cuando se incluyen, normalmente están presentes en una cantidad entre 2 y 20 % en peso. Los ejemplos no limitantes de agentes de compresión/coadyuvantes de encapsulación incluyen, por ejemplo, celulosa microcristalina (por ejemplo, AVICEL®); PVP de peso molecular de 10.000 a 30.000; carbonato de calcio; dextrosa; fructosa; fructosa DC; miel DC; lactosa anhidra; lactosa monohidrato; lactosa y aspartamo; lactosa y celulosa; lactosa y celulosa microcristalina; maltodextrina; maltosa DC; manitol; celulosa microcristalina y goma guar; celulosa microcristalina y lactosa; melaza DC; sorbitol, cristalino; almidón DC; y sacarosa.

Los ejemplos no limitantes de plastificantes incluyen: sebacato de dibutilo; y ftalato de acetato de polivinilo.

Los agentes deslizantes/antielectrostáticos, cuando se incluyen, están típicamente presentes en una cantidad entre 0,1 y 2,0 por ciento en peso. Los ejemplos no limitantes de agentes deslizantes/antielectrostáticos incluyen, por ejemplo, sílices coloidales (por ejemplo, AEROSIL® 100/200).

Además de los procedimientos de tratamiento de un sujeto que comprenden el uso de formulaciones farmacéuticas de compuestos de lantano descritos en esta invención, en realizaciones adicionales, también se contempla en este documento que HCL y/o LDOC se pueden proporcionar terapéuticamente a un sujeto como parte de un alimento o un suplemento dietético. Este puede ser un alimento, dulce o bebida para ser consumido por un ser humano o un animal, y puede formularse en una barra nutricional o en una bebida, por ejemplo, como muchos productos fuentes de fibra, para ayudar con la ingestión. En tal caso, la comida puede considerarse un excipiente adjunto.

Por ejemplo, HCL y/o LDOC se pueden formular en una comida seca para gatos (o la de cualquier otro mamífero domesticado) en una proporción definida. Los productos alimenticios para animales que incluyen HCL y/o LDOC se pueden producir como se describe en la Solicitud de Patente de EE. UU. Publicación N.º 2009/0317352.

Los alimentos típicos para perros contienen una fuente de proteínas, como pollo, ternera, cordero, harina de pollo o de cordero. Los conservantes, por ejemplo, tocoferoles, BHT y BHA, también son ingredientes habituales. Otros ingredientes pueden incluir harina de maíz, de arroz y de huesos. Los alimentos típicos para gatos pueden incluir, por ejemplo, harina de pescado, pescado, productos de huevo, ternera, pollo, arroz, harina de gluten de maíz, harina de subproductos de aves de corral, harina de trigo, sebo de ternera y maíz. La comida para caballos a menudo contiene ingredientes como jarabe de arce, miel, manzana, linaza, harina de linaza, salvado y germen de arroz, avena, cebada, maíz y salvado de trigo.

Por tanto, las composiciones de la presente memoria descriptiva incluyen composiciones que normalmente pueden incluir un aglutinante de fosfato en combinación con alimento para animales domésticos. La combinación puede tomar

cualquier forma adecuada. Por ejemplo, puede estar en forma de partículas, granos, pastillas, etc. que contienen el aglutinante de fosfato y el alimento para animales domésticos. Alternativamente, puede ser en forma de una simple mezcla física de los componentes, por ejemplo, mezclando el aglutinante de fosfato con el alimento para animales domésticos. Otra forma implicaría rociar una composición que incluye el aglutinante de fosfato sobre el alimento para animales domésticos. Luego se podría mezclar antes de servirlo al animal.

En vista de lo anterior, las composiciones ejemplares incluyen una partícula, grano o pastilla que incluye un oxicarbonato de lantano o hidróxido de carbonato de lantano y alimento para animales domésticos que incluye al menos uno de los siguientes ingredientes: pollo, ternera, cordero, harina de pollo o harina de cordero, tocoferoles, BHT y BHA, maíz, arroz, harina de huesos, harina de pescado, pescado, productos de huevo, carne de res, harina de res, harina de gluten de maíz, harina de subproductos de aves de corral, harina de trigo, sebo de res, jarabe de arce, miel, manzana, linaza, linaza harina, salvado y germen de arroz, avena, cebada y salvado de trigo.

En una realización, cuando se administra oxicarbonato de lantano o hidróxido de carbonato de lantano como aglutinante de fosfato, la cantidad administrada al animal doméstico durante una sola administración varía típicamente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. A menudo, la cantidad varía de aproximadamente 30,0 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal. En ciertos casos, la cantidad de oxicarbonato de lantano administrado varía de aproximadamente 40,0 a aproximadamente 75,0 mg/kg de peso corporal. Los intervalos adecuados pueden variar dependiendo del sujeto y la naturaleza de la afección a tratar, y los expertos en la técnica pueden discernir fácilmente.

Por lo tanto, en vista de lo anterior, los procedimientos de la presente memoria descriptiva también incluyen un procedimiento que comprende al menos la etapa de proporcionar a un animal doméstico una composición de la presente invención en una forma ingerible. La invención también se refiere a un procedimiento que comprende al menos las siguientes etapas: 1) mezclar un compuesto aglutinante de lantano con alimento para animales domésticos; y 2) proporcionar la mezcla a un animal doméstico en forma ingerible.

Las formas de dosificación que contienen HCL y LDOC para uso humano o animal pueden producirse mediante tecnología convencional usando los API y los diversos excipientes descritos en esta invención. Ejemplos de formas de dosificación oral que contienen lantano, por ejemplo, se pueden encontrar en Murrer et al., Patente de EE. UU. N.º 5.968.976, que se expidió el 19 de octubre de 1999, y específicamente en la columna 5, línea 8 a la columna 6, línea 6 de la misma, que es incorporada aquí por referencia; Patente de EE. UU. N.º 7.381.428 de Ferdinando et al., titulada Stabilized Lanthanum Carbonate Compositions, que se expidió el 3 de junio de 2008, y específicamente los ejemplos en la columna 11, línea 54 a la columna 13, línea 59, que se incorporan aquí por referencia; y Haslam et al., Patente de EE. UU. N.º 7.465.465 titulada Pharmaceutical Formulation Comprising Lanthanum Compounds, expedida el 16 de diciembre de 2008, y específicamente de la columna 1, línea 35 a la columna 3, línea 35; y columna 5, línea 5 a columna 7, línea 2; y la columna 8, línea 53 a la columna 9, línea 44, cuyo texto también se incorpora en la presente memoria por referencia. Todos los anteriores describen diversas formas de dosificación y procedimientos para producir los mismos y son específicos de los compuestos de lantano, aunque no de los compuestos de lantano producidos mediante el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

No obstante, serían vehículos adecuados.

Debido al descubrimiento de que el LDOC producido mediante el procedimiento de la presente invención proporciona un rendimiento superior, incluso sobre el LDOC producido mediante otra metodología, en términos de cinética de unión a fosfato a pH relativamente más alto, puede ser deseable asegurar la liberación de LDOC una vez que una forma de dosificación (o lo que queda después de haber sido tragada y procesada en el estómago) despeja el estómago y entra en el tracto intestinal. En el tracto intestinal, el pH en general comienza a aumentar y puede oscilar entre 4 y 8 en pacientes sanos. Al controlar la liberación de al menos algo de LDOC de manera que se produzca en el tracto intestinal, existe una mayor posibilidad de que los fosfatos liberados mientras se digieren los alimentos en el intestino se fijen de manera eficiente. Por tanto, se contempla que el LDOC producido mediante el procedimiento de la presente invención incluye formas de dosificación de liberación controlada de las composiciones de lantano descritas en esta invención.

Las formas de dosificación de liberación controlada, incluidas, entre otras, las formas de dosificación de liberación retardada, prolongada o sostenida son bien conocidas por los expertos en la técnica y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales que emplean, por ejemplo, composiciones de revestimiento de comprimidos, plastificantes, membranas semipermeables, capas de revestimiento independientes del pH y/o dependientes del pH, polímeros formadores de película, etc. Normalmente, la modificación de la liberación se puede lograr con éxito mediante el uso de revestimientos entéricos. Se conocen en la técnica varios tipos diferentes de compuestos adecuados para su uso como revestimientos entéricos e incluyen, por ejemplo, polímeros EUDRAGIT (Evonik Rohm GmbH, Darmstadt, Alemania). Ver en general Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición, 1990; US 7,883,722; US 7,790,755; US 7,879,362 y bibliografía citada en esta invención.

En una realización, la liberación de al menos una parte de los compuestos de la presente invención se retrasa hasta que alcanza un lugar en el tracto digestivo donde el pH es 4,5 o superior.

Los compuestos basados en lantano de la invención se pueden formular para proporcionar una carga de píldoras reducida en relación con otros aglutinantes de fosfato. La formulación se caracteriza típicamente porque puede tragarse sin masticar o masticando. Las formulaciones de la presente invención pueden incluir lo siguiente: agentes diluyentes; aglutinantes; revestimientos; ayudas de compresión/encapsulación; desintegrantes; lubricantes plastificantes; agentes antideslizantes/antielectrostáticos; lubricantes en polvo; y edulcorantes como los descritos anteriormente.

Cuando la formulación está en forma de comprimido, típicamente tiene un volumen entre aproximadamente 0,3 cm³ y aproximadamente 1,2 cm³, preferiblemente entre aproximadamente 0,35 cm³ y aproximadamente 0,50 cm³. Por lo general, cada comprimido incluye suficiente aglutinante de fosfato, por lo que solo es necesario ingerir 3 comprimidos o menos cada día para un paciente que padece una afección asociada con un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre, por ejemplo, enfermedad renal crónica (ERC) y varias etapas de la misma; más particularmente insuficiencia renal crónica (IRC), o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) o insuficiencia renal general.

Como se contempla en esta invención, el comprimido para uso según los procedimientos descritos anteriormente puede proporcionar típicamente una rápida desintegración en el estómago después de la ingestión. Por ejemplo, el tiempo de desintegración deseado en el estómago puede ser inferior a 30 segundos. En ciertos casos, el tiempo de desintegración puede ser de 20 segundos o menos. Sin embargo, también se contempla el tránsito de las formas de dosificación a través del estómago para su administración al intestino delgado. Como entenderá un experto en la técnica, la administración de esta manera se puede lograr formulando una forma de dosificación de liberación controlada de acuerdo con procedimientos convencionales y como se describe en esta invención.

Idealmente, una forma de dosificación de la presente invención (por ejemplo, o comprimido) exhibe una vida útil sustancialmente más larga que otras formulaciones de fijación de fosfato. Por ejemplo, incluso después de un período de 2 años, el comprimido no debería aumentar típicamente en volumen más del 5 por ciento, preferiblemente 2,5 por ciento, más preferiblemente 1 por ciento.

Como se describe en la presente memoria descriptiva, una de las indicaciones conocidas de los compuestos de lantano es tratar sujetos que tienen un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre. Como se emplea en esta memoria, un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre se refiere a más de aproximadamente 4,5 mg de fosfato/dl; un nivel normal puede oscilar entre aproximadamente 2,4 y 4,5 mg de fosfato/dl. Por tanto, una de las indicaciones conocidas para los compuestos de lantano es la hiperfosfatemia, que como se emplea en esta memoria, se refiere a una condición de un paciente que tiene niveles de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dl.

Sujetos susceptibles o que padecen hiperfosfatemia, que padecen o están en riesgo de padecer enfermedad renal crónica (ERC), susceptibles o que padecen calcificación de tejidos blandos asociada con enfermedad renal crónica, susceptibles o que padecen hiperparatiroidismo secundario, o susceptibles o que padecen otras condiciones aún no descubiertas que requieren el control de la absorción de fosfato o que están asociadas o resultan de un nivel anormalmente elevado de fosfato en la sangre pueden tratarse mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de HCL o LDOC.

La hiperfosfatemia en tales sujetos tiene varios efectos secundarios. Cuando un sujeto sufre de hiperfosfatemia, el exceso de fosfato sérico precipita el calcio sérico provocando una calcificación extraesquelética ectópica generalizada. Pueden producirse depósitos de calcio no deseados en el tejido cardiovascular, lo que aumenta el riesgo de complicaciones que a menudo conducen a la muerte.

Además, el aumento de fosfato sérico disminuye la absorción intestinal de calcio. Estos dos mecanismos funcionan simultáneamente para reducir los niveles de calcio sérico.

Una reducción de los niveles de calcio sérico puede contribuir a un aumento en la producción de hormona paratiroidea (PTH) y al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. Además, estudios recientes muestran que niveles elevados de fosfato pueden estimular directamente la producción de PTH y provocar hiperparatiroidismo secundario. La estimulación continua de la secreción de PTH induce hiperplasia de la glándula paratiroidea y puede hacer que sea necesaria una paratiroidectomía.

Se cree que el procedimiento que implica la administración de formulaciones estabilizadas de HCL y/o LDOC no solo reduce los niveles plasmáticos de fosfato, sino que mejora los efectos de la ERC en sujetos susceptibles o que tienen esta condición, incluyendo, por ejemplo, hiperfosfatemia, calcificación extraesquelética ectópica, hipocalcemia sérica e hiperparatiroidismo secundario. Sin embargo, debe entenderse que este procedimiento no se limita a ningún mecanismo bioquímico o fisiológico particular.

Los sujetos susceptibles o que padecen hiperfosfatemia pueden tratarse administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la formulación estabilizada de carbonato de lantano.

Como se indicó anteriormente, el sujeto tratado de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente puede tener riesgo de ERC, o tener cualquiera de los estadios uno a cinco de ERC, siendo las características clínicas de tales etapas familiares para un experto en la técnica. Con ese fin, también se conocen en la técnica afecciones

patológicas similares como insuficiencia renal crónica, enfermedad renal en etapa terminal e insuficiencia renal general y el tratamiento de tales afecciones se contempla en esta invención.

Los sujetos con riesgo de ERC o que tienen cualquiera de las etapas uno a cinco de ERC que pueden ser tratados pueden tener uno o más de los siguientes síntomas: un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dL, una concentración de creatinina plasmática por encima de aproximadamente 1,6 mg/dL, un BUN superior a aproximadamente 20 mg/dL, cualquier cantidad detectable de sangre en la orina, una concentración de proteína en la orina superior a aproximadamente 100 mg/dL, una concentración de albúmina en orina superior a aproximadamente 100 mg/dL, una concentración de hormona paratiroidea intacta en la sangre por encima de aproximadamente 150 pg/ml, una TFG anormal o una combinación de las mismas.

Además, los presentes procedimientos y compuestos de lantano se pueden utilizar para prevenir la progresión de la patología renal, por ejemplo, tratando a un sujeto que muestra uno o más síntomas de ERC en etapa uno para prevenir el desarrollo de ERC en el sujeto o tratando a un sujeto que tiene etapa uno de ERC para prevenir la progresión de la enfermedad a la etapa dos de la ERC, y así sucesivamente.

Un sujeto que tiene un síntoma o síntomas de ERC también puede ser tratado por calcificación de tejido blando asociado con ERC administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación de HCL y/o LDOC de la presente invención. La calcificación puede ocurrir en cualquier tejido blando. Los tejidos blandos pueden incluir tejido arterial, músculo cardíaco, válvulas cardíacas, articulaciones, piel y tejido mamario.

Un sujeto que padece o tiene uno o más síntomas de hiperparatiroidismo secundario puede tratarse administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un HCL y/o LDOC de la presente solicitud.

El hiperparatiroidismo se define como una enfermedad en un sujeto que tiene un nivel de PTH intacto de aproximadamente 150 pg/ml o más. Los síntomas del hiperparatiroidismo incluyen hipocalcemia (es decir, un nivel de calcio en sangre por debajo de aproximadamente 8,5 mg/dL), hiperfosfatemia (es decir, un nivel de fosfato en sangre por encima de aproximadamente 4,5 mg/dL) y trastornos óseos (por ejemplo, fracturas óseas o dolor de huesos).

Como se emplea en esta memoria de los compuestos de carbonato de lantano producidos por el procedimiento de la presente invención se refiere a una cantidad que puede reducir el nivel de fosfato en un sujeto en un grado clínicamente significativo según lo determine un profesional médico. Como se entiende en esta invención, el nivel de fosfato en sangre diana deseado para un sujeto particular al que se le administra una composición farmacéutica de la presente invención puede ser determinado y monitoreado a lo largo del tiempo por una persona experta en las técnicas médicas, de modo que la hiperfosfatemia, así como la hipofosfatemia (por ejemplo, niveles en sangre de aproximadamente 2,4 mg/dL o menos) u otros efectos secundarios indeseables sean evitados.

Las formulaciones de HCL y/o LDOC se pueden administrar por vía oral a sujetos de acuerdo con esta invención en formas de dosificación que varían de aproximadamente 125 a aproximadamente 20.000 mg de API calculado en base al peso de lantano elemental. Estos se pueden administrar con cada comida (o inmediatamente antes o después de una comida), por ejemplo, hasta cuatro veces al día, dependiendo de las necesidades del sujeto y el tipo de forma de dosificación. Si se utilizan estrategias de liberación retardada u otras estrategias de liberación controlada, solo se puede requerir una dosis única una vez al día o dos dosis con 12 horas de diferencia. Una cantidad de dosificación eficaz típica para un adulto puede ser, por ejemplo, entre aproximadamente 200 y aproximadamente 12.000 mg al día, o entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 8000 mg al día. La dosis también puede oscilar entre aproximadamente 300 y 4000 mg/día.

Por tanto, la dosis se puede dividir y administrar con cada comida, por ejemplo, en forma de una composición farmacéutica en la que la cantidad eficaz de uno o más de los compuestos de carbonato de lantano se selecciona del grupo que consiste en aproximadamente 100, 125, 150, 250, 500, 750 o 1000 mg, por ejemplo, administrados tres veces al día. Los niveles séricos en plasma se pueden controlar semanalmente y las dosis se pueden modificar hasta que se alcance un nivel óptimo de fosfato sérico, por ejemplo, según lo determine el médico del sujeto. La administración puede realizarse en régimen ininterrumpido; tal régimen puede ser un régimen a largo plazo, por ejemplo, un régimen permanente, para tratar afecciones crónicas.

En vista de la probabilidad de que sea necesario administrar una formulación farmacéutica durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, para tratar una afección renal crónica, los kits que comprenden los compuestos de lantano producidos mediante el procedimiento de la presente invención diseñados para facilitar y/o mejorar la conformidad del paciente se contempla en esta invención. Por ejemplo, dichos kits pueden comprender una o más formas de dosificación farmacéuticas convenientemente empaquetadas y/o dispensadas previamente que comprenden los compuestos de lantano descritos en esta invención, convenientemente apartados en el kit o identificados de otro modo en el mismo en la cantidad adecuada para su administración en un momento particular del día, por ejemplo, horarios de las comidas, a fin de proporcionar un mayor nivel de comodidad para el paciente y, por lo tanto, mejorar la conformidad del paciente. En el mismo también se puede proporcionar información de prescripción u otras instrucciones de uso.

Como se contempla en esta invención, la superficie específica BET de los compuestos de lantano descritos en esta invención se puede determinar, como se proporciona en el documento US 7.588.782.

Los datos de tamaño de partículas láser se pueden producir usando, por ejemplo, un analizador de tamaño de partículas láser LS230 fabricado por Coulter.

- 5 Promedie las ejecuciones utilizando el software LS230 y haga que el software calcule los resultados de volumen D deseados (es decir, para D_1 , D_{10} , D_{50} , D_{90} y D_{99}). Se requiere el índice de refracción (IR) de un sólido para realizar un análisis de PSD láser preciso para partículas de menos de 1 μm . El IR de los materiales de prueba no figuraba en la bibliografía en el momento en que se desarrolló este procedimiento. Las pruebas han demostrado que ajustar el IR de 1,9 a 2,3 no afectó visiblemente la PSD. Por lo tanto, se eligió un IR de 2,1.

La cinética de fijación y la capacidad de fijación de fosfato como se ilustra en la Fig.10 como se describe en la presente memoria (particularmente con respecto a RZB-012) se pueden medir como sigue:

10 Aparato:

- Balanza analítica de cuatro posiciones
- Medidor de pH con compensación de temperatura y sondas adecuadas
- Agitador con impulsor
- Placa calefactora con control de temperatura

15 • Termómetro (capaz de leer 37 °C)

- Placa de agitación magnética
- Barras de agitación magnéticas (de 1½" a 3" de largo)
- Vasos de precipitados Pyrex (250 a 1500 ml)
- Matraz aforado de vidrio (100 a 1000 ml)

20 • Probetas graduadas (100 a 1000 ml)

- Temporizador digital
- Tacómetro
- Gradilla para tubos de muestra de 10 ml
- Tubos de muestra de plástico de 10 ml con tapas

25 • Diluidor automático

- Jeringas de plástico de 10 ml con émbolo
- Filtro de jeringa de 0,2 μm (de 20 a 25 mm de diámetro)
- Pipetas (0,1 a 1 ml automáticas)
- ICP-OES

30 Reactivos

- Agua desionizada (al menos 16 M Ω)
- Tampones de pH (1, 3, 7): siga las instrucciones de calibración del fabricante. Fije entre paréntesis el intervalo de pH anticipado usando los tampones apropiados. Haga esto todos los días antes de realizar cualquier parte del procedimiento a continuación.

35 • Ácido clorhídrico concentrado

- Solución madre ~ HCl 0,15 M

1. Agregue 12,5 ml de ácido clorhídrico concentrado a 987,5 ml de A.D. (Agua Desionizada) Almacenar hasta por 1 año en un recipiente de plástico sellado.

- Hidróxido de sodio

40 • Solución madre ~ NaOH 0,15 M

1. Añada 6 g de hidróxido de sodio a un matraz aforado de vidrio de 1,0 l

2. Agregue 500 ml de A.D. y agite para disolver las sales

3. Completar con A.D. a la marca de 1,0 L y mezclar bien

4. Almacenar hasta por 1 año en un recipiente de plástico sellado.

- Cloruro de Sodio (NaCl)

5 • Fosfato de sodio anhidro dibásico (Na_2HPO_4)

- Solución madre de fosfato (0,00527 mol PO_4^{3-} por litro - 500 mg PO_4^{3-} por litro)

1. Coloque una barra de agitación magnética de 3" en el fondo de un vaso de precipitados Pyrex de 4,5 L y agregue 3,8 L de A.D.

2. Coloque en una placa de agitación magnética

10 3. En un recipiente de pesaje limpio, pese 2,99 g de fosfato dibásico de sodio anhidro.

4. En un recipiente de pesaje limpio diferente, pese 0,462 g de cloruro de sodio

5. Transfiera cuantitativamente el Na_2HPO_4 y el NaCl al vaso de precipitados Pyrex de 4,5 L agitado

6. Use un medidor de pH debidamente calibrado para controlar el pH de la solución.

15 7. Agregue gota a gota la solución madre 0,15 M de HCl o la solución madre 0,15 M de NaOH y ajuste al pH requerido para la prueba. Es normal exceder (o no llegar al) el pH, pero agregue más solución madre 0,15 M de HCl o solución madre 0,15 M de NaOH para reajustar.

8. El pH es estable si no hay más de 0,01 de desviación de unidades de pH en 5 minutos.

9. Diluir a 4.0L usando A.D. y mezclar bien

10. Almacenar hasta por 1 mes en un recipiente de vidrio sellado.

20 • Estándar de calibración de fosfato (10.000 mg/L)

- Estándar de verificación de elementos múltiples que contiene fósforo O estándar de calibración de fosfato independiente (1.000 mg/L)

- Compuesto de lantano

Procedimiento:

25 Preparación de la mesa de trabajo:

1. Determine el número de muestras individuales para la prueba y etiquete un número apropiado de tubos de plástico para muestras.

2. Coloque los tubos de muestra de plástico en una gradilla y reserve

3. Usando una probeta graduada, mida 1,0L de la solución madre de fosfato

30 4. Agregue la solución de fosfato a un vaso de precipitados Pyrex de 1,5 L. El vaso de precipitados debe ser lo suficientemente grande para contener la solución de fosfato y permitir un aumento de volumen del 30 %.

5. Ejecute a temperatura ambiente – 20 °C o 37 °C como se indica en el pedido analítico. Si se solicitan 37°C, coloque el vaso de precipitados de 1,5 L que contiene el 1,0 L de solución de prueba en una placa calefactora con temperatura controlada. Ajuste la temperatura a 37 °C. No comience a probar hasta que se haya alcanzado la temperatura.

35 6. Agite la solución constantemente con un agitador eléctrico equipado con un impulsor. La velocidad de agitación debe ser ~ 180 rpm (verifique con un tacómetro).

7. Con una jeringa de 10 ml, extraiga 5 ml de solución y dispense en un tubo de muestra etiquetado. Esta es la muestra T = 0

8. Simultáneamente, agregue la pastilla al vaso de agitación y encienda el temporizador digital.

40 9. Comience a tomar muestras individuales en los intervalos de tiempo descritos previamente utilizando el siguiente protocolo:

a. Enjuague una jeringa de 10 ml con la suspensión del vaso de agitación y agregue los lavados nuevamente en el vaso de precipitados.

b. Aspire 5 ml de suspensión con esta misma jeringa de 10 ml

c. Coloque un filtro de jeringa de 0,2 µm firmemente en la punta y vuelva a dispensar 2 ml en el vaso de agitación

5 d. Dispense los 3 ml restantes en un tubo de muestra etiquetado

e. Tape el tubo y prepárese para la siguiente muestra

10. Si se requiere pH constante:

a. Entre muestras individuales, ajuste el pH con una pipeta automática de 0,5 ml

b. Ajuste usando el titulante apropiado, NaOH 0,15 M o HCl 0,15 M, para mantener el pH

10 c. Agregue tantas alícuotas de 0,5 ml como sea necesario para mantener un pH constante. Tome nota del número de alícuotas

d. Registre el volumen total agregado para cada período de tiempo entre muestras individuales

11. Continúe tomando muestras y mantenga el pH durante toda la prueba

12. Cuando se complete la prueba, limpie toda la cristalería completamente y enjuague con A.D.

15 Preparación de la muestra y curvas estándar y muestra de control de calidad:

13. Diluir las muestras 1:10 en una matriz de HCl al 10 %

a. Diluir para marcar con A.D. y mezclar bien. Almacenar hasta 2 meses en un recipiente de plástico sellado

14. Diluir un estándar de control independiente para que la concentración de fósforo esté entre corchetes por los valores de la curva estándar

20 15. Incluya una matriz en blanco con la presentación

Análisis de muestras utilizando un ICP-OES:

16. Permita que el instrumento se caliente según las instrucciones del fabricante.

17. Prepare una curva estándar de 0, 5, 10, 20 mg/L:

a. 0 mg/L - es la matriz en blanco para HCl al 10 %

25 b. 5 mg/L - Alícuota de 0,5 ml de un estándar acuoso certificado de 1.000 mg/L en un matraz aforado de vidrio de 100 ml que contiene 10 ml de HCl concentrado y 50 ml de A.D. Diluir para marcar con A.D. y mezclar bien. Almacenar hasta por 2 meses en un recipiente de plástico sellado

30 c. 10 mg/L - Alícuota de 1,0 ml de un estándar acuoso certificado de 1.000 mg/L en un matraz aforado de vidrio de 100 ml que contiene 10 ml de HCl concentrado y 50 ml de A.D. Diluir para marcar con A.D. y mezclar bien. Almacenar hasta por 2 meses en un recipiente de plástico sellado

d. 20 mg/L - Alícuota de 2,0 ml de un estándar acuoso certificado de 1.000 mg/L en un matraz aforado de vidrio de 100 ml que contiene 10 ml de HCl concentrado y 50 ml de A.D.

35 18. Analice las muestras, los controles de calidad y el blanco en busca de fósforo utilizando la longitud de onda de 214 nm. La curva estándar de 0, 5, 10, 20 mg/L es lineal para ICP en la longitud de onda de 214 nm. DER (Desviación Estándar Relativa) debe ser mayor que 0,9995

Cálculos:

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

A = Lectura de ICP (mg/L)

B = Lectura de ICP (mg/L) para matriz en blanco

40 C = Dilución (ml)

D = Alícuota (ml)

Gráfico R (mg/L) vs Tiempo (min). Este gráfico se puede comparar con otros gráficos preparados utilizando el mismo protocolo. La superficie de ciertos compuestos de lantano, así como los iones de lantano, se unen al fosfato en solución. Para la mejor comparación de las eficiencias de fijación relativas para diferentes compuestos de lantano, la cantidad de lantano añadida a la prueba debe ser la misma. La curva de calibración debe prepararse utilizando un estándar AAS acuoso certificado por el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología (NIST). El control de calidad puede ser un estándar AAS independiente o un estándar de aniones mixtos certificado por NIST que contiene fósforo. Se deben verificar los espectros de ICP para el estándar de aniones mixtos para verificar que ninguno de los aniones adicionales presentes interfiera con la línea de fósforo de 214 nm.

Ambiente: Todas las soluciones ácidas deben eliminarse de una manera ambientalmente responsable. Neutralizar y verificar que las concentraciones de metales estén por debajo de los límites de descarga de la ciudad.

Notas: El carbonato de lantano es soluble en ácido. Limpiar los residuos de la cristalería con ácido.

Referencias: Esta prueba es una variación de la prueba citada en la Patente Norm. EE. UU. N.º 5.968.976 - «"Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates"» incorporada aquí por referencia hidratos por sus enseñanzas de estos procedimientos analíticos.

La densidad aparente de acuerdo con la invención se puede determinar mediante procedimientos estándar.

Ejemplo hipotético:

Se determinó que el peso de tara de la probeta graduada era de 225 g. Se tamizaron 75 gramos de muestra en la probeta graduada. Se determinó que el peso bruto era 299,4 g. Se midió que el volumen de esta muestra era de 141 mL. Por lo tanto, la densidad aparente del polvo es:

Densidad aparente (g/cm³) = (299,4 - 225)/141 = 74,4/141 = 0,5277 g/cm³

Al redondear este valor a dos decimales se obtiene un valor final informado de 0,53 g/cm³.

9.2 DER = (R1 - R2) x 100/R1

donde: DER = Desviación Estándar Relativa (%)

R1 & R2 = Resultado de la repetición individual (g/cm³)

9,3 SR = R x 100/V

donde: SR = Recuperación estándar (%)

R = Resultado para el estándar de referencia (g/cm³)

V = Promedio histórico para estándar (g/cm³)

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Se produjeron varios lotes de HCL y LDOC como se describe en general en esta invención. Específicamente, el hidróxido de carbonato de lantano (HCL) se produjo haciendo reaccionar cloruro de lantano y carbonato de amonio en una reacción continua alimentada por goteo. La cantidad de cloruro de lantano se proporcionó a una tasa fija y la cantidad de carbonato de amonio se alimentó de forma variable. Estas soluciones se introdujeron en un volumen de agua de temperatura controlada y de mezcla controlada. El pH se mantuvo casi constante durante la reacción y la concentración del precipitado resultante se controló ajustando la relación en peso del cloruro de lantano proporcionado al volumen de agua del reactor. Los volúmenes totales de reactivo se alimentaron durante un período de cuatro horas y la temperatura se controló manualmente. El volumen de trabajo fue de unos 15 litros. El pH controla automáticamente el flujo de carbonato de amonio y se mantiene casi constante durante la reacción. Una vez que se forma un precipitado, se lava y se filtra para eliminar la sal de reacción que, en este caso, debe ser cloruro de amonio. Esto se logró usando un aparato de filtración de laboratorio Buchner (vacío). El HCL se filtró y resuspendió en agua y se volvió a filtrar hasta que se alcanzó una conductividad de suspensión deseada (indicando el contenido de sal). A continuación, el HCL se filtró por última vez para aumentar la carga de sólidos para el secado. El secado se logró de acuerdo con un procedimiento en el que la torta de filtración de HCL (típicamente 40 a 60 por ciento de sólidos por peso) se cargó en bandejas de Pyrex y se calentó en un horno de secado por convección natural durante un mínimo de 16 horas a 110 grados C. El material se trituró en seco y se pulverizó en un molino cónico (Fritz Mill) a través de un tamiz de malla de 0,6 milímetros. El polvo de curso se designó como Renazorb 013 (RZB-013).

El tratamiento térmico se realizó colocando Renazorb-013 en bandejas abiertas de alúmina (Al₂O₃, 99,8 %, alta densidad) y tratándolo en un horno de mufla revestido de alúmina bajo una rampa de 3 horas a 550 grados C, un remojo de 2,5 horas a esa temperatura y un mínimo de 8 horas para volver a enfriarse hasta la temperatura ambiente.

La descarga del horno es LDOC y se designa a continuación como Renazorb-014 (RZB-014).

- 5 Se realizaron dos bloques de experimentos probando diferentes condiciones de reacción. El primer bloque de experimentos utilizó condiciones similares de pH, temperatura y concentración que se encontraron favorables para producir Renazorb-011. Específicamente, estas condiciones apuntaban a un pH de 6,0, una temperatura de 85 grados C y una concentración final de precipitado de 43,5 g/L. Estas condiciones se mantuvieron constantes y se produjeron varios lotes para determinar la repetibilidad de los compuestos RZB-013 y RZB-014 resultantes. El segundo bloque de experimentos examinó los efectos de variar el pH de la reacción, la temperatura y la concentración de precipitado en los compuestos RZB-013 y RZB-014 de acuerdo con el diseño que se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4: Diseño Experimental

| ID del Lote | Temp. Reacción Media (°C) | pH medio de reacción | Concentración del Producto (g/L), Teórica |
|--------------------------------|------------------------------|----------------------|--|
| Diseño Experimental Modificado | | | |
| 101008 | 75,0 | 5,50 | 36,0 |
| 102308 | 75,0 | 5,50 | 36,0 |
| 101408 | 75,0 | 5,50 | 73,0 |
| 102208 | 75,0 | 5,50 | 73,0 |
| 102108 | 75,0 | 6,50 | 36,0 |
| 102708 | 75,0 | 6,50 | 36,0 |
| 101608 | 75,0 | 6,50 | 73,0 |
| 100108 | 80,0 | 6,00 | 60, 0 |
| 110608 | 80,0 | 6,00 | 55,0 |
| 110708 | 80,0 | 6,00 | 55,0 |
| 102408 | 85,0 | 5,50 | 36,0 |
| 100908 | 85,0 | 5,50 | 36,0 |
| 101708 | 85,0 | 5,50 | 73,0 |
| 112608 | 85,0 | 6,00 | 20,0 |
| 100208 | 85,0 | 6,50 | 36,0 |
| 100808 | 85,0 | 6,50 | 36,0 |
| 110508 | 85,0 | 6,50 | 36,0 |
| 101308 | 85,0 | 6,50 | 73,0 |
| 112408 | 85,0 | 7,00 | 36,0 |
| 120908 | 85,0 | 7,00 | 43,5 |
| 121508 | 85,0 | 7,00 | 43,5 |
| 121608 | 85,0 | 7,00 | 43,5 |
| 110408 | 90,0 | 5,50 | 36,0 |
| 103108 | 90,0 | 6,00 | 36,0 |
| 110308 | 90,0 | 6,50 | 36,0 |

| ID del Lote | Temp. Media de reacción. (°C) | pH medio de reacción | Concentración del Producto (g/L), Teórica |
|-----------------|-------------------------------|----------------------|---|
| Abril Adicional | | «Repetir» | Lotes |
| 112008 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 112108 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 120208 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 120308 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 120408 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 120508 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 120808 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |
| 121108 | 85,0 | 6,00 | 43,5 |

Para cada ejecución, se caracterizaron tanto el Renazorb-013 (HCL) como el Renazorb-014 (LDOC). Es importante caracterizar Renazorb-013 porque sus características (particularmente características físicas como BET-Superficie-Específica, Distribución del Tamaño de Partícula, fase cristalina por XRD, densidad aparente) impactan fuertemente las mismas características críticas de Renazorb-014. El conjunto de caracterización típico de Renazorb-013 y Renazorb-014 incluye BET-Superficie-Específica (BET-SA), Distribución del Tamaño de Partícula (PSD), fase cristalina por XRD, densidad aparente, contenido de cloruro, contenido de lantano, contenido de carbono. Además de esto, Renazorb-014 se prueba para determinar el rendimiento de la fijación de fosfato (pH 4,5 a 30 min). Los ensayos como La, C, Cl suelen ser bastante consistentes y no están bajo escrutinio. Los resultados del primer bloque de experimentos, en términos de ciertas propiedades físicas de HCL y LDOC, se presentan en la Tabla 5 a continuación. Tabla 5: Resultados del primer bloque de experimentos

Parámetros de producción/observaciones

| Nº de Lote | Temp. Media de reacción. (°C) | pH medio de reacción | Concentración del Producto (g/L), Teórica |
|------------|-------------------------------|----------------------|---|
| 040308 | 85,8 | 6,13 | 43,5 |
| 040408 | 85,6 | 6,26 | 43,5 |
| 040708 | 85,0 | 6,39 | 43,5 |
| 040808 | 85,2 | 6,27 | 43,5 |
| 040908 | 85,5 | 5,57 | 43,5 |
| 041008 | 85,3 | 6,24 | 43,5 |
| 041108 | 85,3 | 6,27 | 43,5 |
| 041408 | 87,0 | 6,12 | 43,5 |
| 041508 | 86,3 | 6,11 | 43,5 |
| 041608 | 86,4 | 5,93 | 43,5 |
| 041708 | 87,0 | 6,12 | 43,5 |
| 041808A | 84,7 | 5,55 | 43,5 |
| 041808B | 86,2 | 6,03 | 43,5 |

ES 2 871 021 T3

| | | | |
|---------|------|------|------|
| 042108 | 86,4 | 6,03 | 43,5 |
| 042208A | 86,9 | 5,10 | 43,5 |
| 042208B | 86,4 | 5,91 | 43,5 |

| Nº de Lote | ¿Se gelifica el HCL durante la reacción? | Tiempo total de filtrado (min) | Humedad de la torta del filtro (%) |
|------------|--|--------------------------------|------------------------------------|
| 040308 | N | 160 | 42,6 |
| 040408 | N | | 42,8 |
| 040708 | N | | 43,4 |
| 040808 | N | 295,0 | 43,4 |
| 040908 | N | 140,0 | 44,1 |
| 041008 | N | 200,0 | 46,0 |
| 041108 | N | 370,0 | 42,8 |
| 041408 | N | 160,0 | 41,2 |
| 041508 | N | 235,0 | 40,3 |
| 041608 | N | 180,0 | 43,6 |
| 041708 | N | 165,0 | 44,1 |
| 041808A | N | 65,0 | 64,0 |
| 041808B | N | 150,0 | 41,4 |
| 042108 | N | 250,0 | 66,2 |
| 042208A | N | | 44,3 |
| 042208B | N | | 44,9 |

Datos analíticos de Renazorb 013 condensado

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² /g) | Densidad Aparente (g/cm ³) | XRD Fase 1 ID | XRD Fase 2 ID |
|------------|---|--|---------------|---------------|
| 040308 | 15,5 | 0,75 | 26-815 | 49-981 |
| 040408 | 49,9 | 0,78 | 26-815 | |
| 040708 | 38,9 | 0,72 | 26-815 | |
| 040808 | 24,3 | 0,49 | 26-815 | 29-512 |
| 040908 | 35,9 | 0,61 | 26-815 | |
| 041008 | 42,0 | 0,74 | 26-815 | |
| 041108 | 40,9 | 0,77 | 26-815 | |
| 041408 | 36,9 | 0,82 | 26-815 | |
| 041508 | 35,4 | 0,77 | 26-815 | |

ES 2 871 021 T3

| | | | | |
|---------|------|-------|--------|--------|
| 041608 | 24,3 | 0,71 | 26-815 | |
| 041708 | 25,0 | 0,78 | 26-815 | |
| 041808A | 11,8 | 0,32 | 26-815 | 49-981 |
| 041808B | 35,8 | 0,74 | 26-815 | |
| 042108 | 38,4 | 0 .69 | 26-815 | 49-981 |
| 042208A | 10,4 | 0 .69 | 26-815 | 49-981 |
| 042208B | 22,9 | 0,70 | 26-815 | 49-981 |

Parámetros de producción / observaciones

| Nº de Lote | Temp. Media de reacción. (°C) | pH medio de reacción | Concentración del Producto (g/L), Teórica 1 | ¿Se gelifica el HCL durante la reacción? | Tiempo total de filtrado (min) | Humedad de la torta del filtro (%) |
|------------|-------------------------------|----------------------|---|--|--------------------------------|------------------------------------|
| 040308 | 85,8 | 6,13 | 43,5 | N | 160 | 42,6 |
| 040408 | 85,6 | 6,26 | 43,5 | N | | 42,8 |
| 040708 | 85,0 | 6,39 | 43,5 | N | | 43,4 |
| 040808 | 85,2 | 6,27 | 43,5 | N | 295,0 | 43,4 |
| 040908 | 85,5 | 5,57 | 43,5 | N | 140,0 | 44,1 |
| 041008 | 85,3 | 6,24 | 43,5 | N | 200,0 | 46,0 |
| 041108 | 85,3 | 6,27 | 43,5 | N | 370,0 | 42,8 |
| 041408 | 87,0 | 6,12 | 43,5 | N | 160,0 | 41,2 |
| 041508 | 86,3 | 6,11 | 43,5 | N | 235,0 | 40,3 |
| 041608 | 86,4 | 5,93 | 43,5 | N | 180,0 | 43,6 |
| 041708 | 87,0 | 6,12 | 43,5 | N | 165,0 | 44,1 |
| 041808A | 84,7 | 5,55 | 43,5 | N | 65,0 | 64,0 |
| 041808B | 86,2 | 6,03 | 43,5 | N | 150,0 | 41,4 |
| 042108 | 86,4 | 6,03 | 43,5 | N | 250,0 | 66,2 |
| 042208A | 86,9 | 5,10 | 43,5 | N | | 44,3 |
| 042208B | 86,4 | 5,91 | 43,5 | N | | 44,9 |

Datos analíticos de Renazorb 014 condensado

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² g) | D50 (um) Sonicado SOP-QC- GMP-2402 | D90 (um) Sonicado SCP-QC- GMP-2402 | Densidad Aparente (g/cm ³) | Fijación de P04 a pH 4,5 (rxn Comp. %) | XRD Fase 1 ID |
|------------|--|------------------------------------|------------------------------------|--|--|---------------|
| 040308 | 16,8 | 28 | 79 | 0,97 | 88 | 37-804 |
| 040408 | 35,2 | 30 | 83 | 0,85 | 96 | 37-804 |

| | | | | | | |
|---------|------|----|-----|------|-----|--------|
| 040708 | 31,1 | 44 | 135 | 0,95 | 88 | 37-804 |
| 040808 | 30,7 | 8 | 56 | 0,56 | 91 | 37-804 |
| 040908 | 27,4 | 15 | 62 | 0,70 | 95 | 37-804 |
| 041008 | 32,0 | 40 | 121 | 0,98 | 97 | 37-804 |
| 041108 | 33,0 | 33 | 91 | 1,02 | 79 | 37-804 |
| 041408 | 32,3 | 32 | 83 | 1,05 | 74 | 37-804 |
| 041508 | 30,2 | 42 | 128 | 0,94 | 67 | 37-804 |
| 041608 | 27,6 | 9 | 31 | 0,78 | 100 | 37-804 |
| 041708 | 25,6 | 41 | 107 | 0,98 | 81 | 37-804 |
| 041808A | 12,5 | 25 | 99 | 0,46 | 88 | 37-804 |
| 041808B | 35,3 | 35 | 95 | 0,97 | 90 | 37-804 |
| 042108 | 30,0 | 27 | 77 | 0,88 | 101 | 37-804 |
| 042208A | 13,8 | 25 | 74 | 0,60 | 89 | 37-804 |
| 042208B | 27,8 | 48 | 169 | 1,08 | 79 | 37-804 |

La mayoría de los lotes producidos produjeron un Renazorb-013 de SA alta y, en consecuencia, un Renazorb-014 de SA alta. Tres de los lotes de este grupo produjeron una SA más baja. Tenga en cuenta que dos lotes, 042208A y 042208B, se sintetizaron utilizando una base de bicarbonato de amonio en lugar de carbonato de amonio, y contribuyen con uno de los materiales con SA baja. Dos de los materiales con SA baja tienen un pH de reacción promedio relativamente bajo, pero uno tiene un pH dentro de la extensión de los materiales SA alta. Inicialmente se pensó que debido a esta observación, el pH puede tener un impacto en la SA resultante y, por lo tanto, se debería implementar un mejor control del pH, como se hizo en el presente trabajo. Los resultados del segundo bloque de experimentos se presentan en la Tabla 6 a continuación.

Tabla 6. Resultados del segundo bloque de experimentos

Procesamiento de datos y observaciones

| Nº de Lote | Temperatura de reacción promedio (°C) | pH medio de reacción | Concentración del Producto (g/L) Teórica | ¿Se gelifica el HCL durante la reacción? | Humedad de la torta del filtro (%) |
|------------|---------------------------------------|----------------------|--|--|------------------------------------|
| 101008 | 75,0 | 5,50 | 36,0 | N | 85,1 |
| 102308 | 75,0 | 5,50 | 36,0 | Y | 51,0 |
| 101408 | 75,0 | 5,50 | 73,0 | Y | 81. 9 |
| 102208 | 75,0 | 5,50 | 73,0 | Y | 88,3 |
| 102108 | 75,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 83,6 |
| 102708 | 75,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 624 |
| 101608 | 75,0 | 6,50 | 73,0 | N | 82,7 |
| 100108 | 80,0 | 6,00 | 60,0 | Y | 88,0 |
| 110608 | 80,0 | 6,00 | 55,0 | Y | 55,1 |
| 110708 | 80,0 | 6,00 | 55,0 | Y | 47,7 |

ES 2 871 021 T3

| | | | | | |
|--------|------|------|------|---|------|
| 102408 | 85,0 | 5,50 | 36,0 | N | 50,8 |
| 100908 | 85,0 | 5,50 | 36,0 | N | 47,2 |
| 101708 | 85,0 | 5,50 | 73,0 | Y | 52,5 |
| 112608 | 85,0 | 6,00 | 20,0 | N | 46,9 |
| 100208 | 85,0 | 6,50 | 36,0 | N | 52,1 |
| 100808 | 85,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 42,2 |
| 110508 | 85,0 | 6,50 | 36,0 | N | 57,4 |
| 101308 | 85,0 | 6,50 | 73,0 | Y | 47,0 |
| 112408 | 85,0 | 7,00 | 36,0 | N | 49,1 |
| 120908 | 85,0 | 7,00 | 43,5 | N | 42,0 |
| 121508 | 85,0 | 7,00 | 43,5 | N | 41,5 |
| 121608 | 85,0 | 7,00 | 43,5 | N | 74,5 |
| 110408 | 90,0 | 5,50 | 36,0 | N | 19,1 |
| 103108 | 90,0 | 6,00 | 36,0 | N | 55,7 |
| 110308 | 90,0 | 6,50 | 36,0 | N | 53,4 |
| 112008 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 85,1 |
| 112108 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 58,8 |
| 120208 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 58,1 |
| 120308 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 58,0 |
| 120408 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 69,8 |
| 120508 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | Y | 47,9 |
| 120808 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 76,2 |
| 121108 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 56,9 |
| 120108 | 85,0 | n/a | 43,5 | N | 60,8 |

Datos analíticos de Renazorb-013

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² /g) | Densidad Aparente (g/cm ³)* | XRD fase 1 ID (fase principal) | XRD Fase 2 |
|------------|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 101008 | 14,3 | 0,15 | 049-0981 | 026-0815 |
| 102308 | 11,7 | 0,31 | 049-0981 | 026-0815 |
| 101408 | 7,0 | 0,28 | 026-0815 | No identificado |
| 102208 | 12,7 | 0,52 | 026-0815 | — |
| 102108 | 26,0 | 0,24 | 026-0815 | 049-0981/A |

ES 2 871 021 T3

| | | | | |
|--------|------|-------|----------|----------|
| 102708 | 11,1 | 0,29 | 026-0815 | — |
| 101608 | — | 0,21 | — | — |
| 100108 | 14 2 | 0, 60 | 026-0815 | — |
| 110608 | 34,8 | 0,58 | 026-0815 | — |
| 110708 | 17,8 | 0,68 | 026-0815 | 049-0981 |
| 102408 | 11,4 | 0,34 | 049-0981 | 026-0815 |
| 100908 | 9,8 | 0,51 | 049-0981 | — |
| 101708 | 9,9 | 0,30 | 049-0981 | 026-0815 |
| 112608 | 7,6 | 0,55 | 049-0981 | — |
| 100208 | 14,5 | 0,60 | 026-0815 | 049-0981 |
| 100808 | 43,4 | 0,74 | 026-0815 | — |
| 110508 | — | — | — | — |
| 101308 | 27,4 | 0 .66 | 026-0815 | — |
| 112408 | 42,2 | 0,76 | 026-0815 | — |
| 120908 | 34,7 | 0,71 | 026-0815 | — |
| 121508 | 38,3 | 0, 81 | 026-0815 | — |
| 121608 | 34,4 | 0, 61 | 026-0815 | — |
| 110408 | 2, 6 | 0,89 | 049-0981 | — |
| 103108 | 7,7 | 0,30 | 049-0981 | — |
| 110308 | 7,2 | 0,31 | 049-0981 | 026-0815 |
| 112008 | 28,8 | 0,57 | 026-0815 | — |
| 112108 | 41,6 | 0,58 | 026-0815 | — |
| 120208 | 59,9 | 0, 81 | 026-0815 | — |
| 120308 | 18,1 | 0,36 | 026-0815 | 049-0981 |
| 120408 | 26,5 | 0, 65 | 026-0815 | 049-0981 |
| 120508 | 21 4 | 0,54 | 026-0815 | 049-0981 |
| 120808 | 29,5 | 0,68 | 026-0815 | — |
| 121108 | 15 9 | 0,47 | 026-0815 | 049-0981 |
| 120108 | 7,1 | 0,53 | 026-0815 | 049-0981 |

Datos analíticos de Renazorb -014

ES 2 871 021 T3

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² /g) | D10(um) Sonicado SOP—QC— GMP-2402 | D50 (um) Sonicado SOP—QC— GMP-2402 | D90 (um) Sonicado SOP—QC— GMP-2402 | Densidad Aparente (g/cm ³) | Fijación de PO4 a pH 4,5 (rxn comp. %) | XRD fase 1 ID (fase principal) | XRD Fase 2 |
|------------|---|--|---|---|--|---|--------------------------------------|---------------|
| 101008 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| 102308 | 12,0 | 1, 6 | 22 | 60 | 0,41 | 89 | 037- 0804 | --- |
| 101408 | 20,3 | 2,3 | 8 | 27 | 0,20 | 84 | 037- 0804 | 034- 1494 |
| 102208 | 18,8 | 0,5 | 18 | 55 | 0,65 | 83 | 037-0804 | --- |
| 102108 | 21,8 | 3,9 | 12 | 32 | 0,19 | 92 | 037-0804 | 23-0322 |
| 102708 | 15,7 | 1,5 | 4 | 32 | 0,21 | 84 | 037-0804 | 23-0322 |
| 101608 | 12,8 | 2,4 | 6 | 14 | 0,14 | 59 | 037-0804 | 23-0322 |
| 100108 | 23,5 | --- | --- | --- | 0,71 | 90 | 037-0804 | --- |
| 110608 | 29,3 | 1,4 | 4 | 31 | 0,58 | 93 | 037-0804 | |
| 110708 | 16,7 | 7,4 | 47 | 160 | 0,77 | 80 | 037-0804 | |
| 102408 | 12,1 | 1. 9 | 23 | 60 | 0,45 | 90 | 037-0804 | |
| 100908 | 7,6 | 2,7 | 5 | 9 | 0,43 | 39 | 037-0804 | |
| 101708 | 16,8 | 1,5 | 13 | 56 | 0,35 | 91 | 037-0804 | 08-0477 |
| 112608 | 6,7 | 3,6 | 7 | 14 | 0,35 | 39 | 037-0804 | 023- 0322 |
| 100208 | 13,9 | --- | --- | --- | 0,76 | 86 | 037-0804 | --- |
| 100808 | 29,9 | 6,8 | 47 | 114 | 0,91 | 92 | 037-0804 | --- |
| 110508 | 16,7 | 6,6 | 50 | 151 | 0,56 | 92 | 037-0804 | --- |
| 101308 | 23,0 | 6,4 | 45 | 134 | 0,84 | 89 | 037-0804 | --- |

ES 2 871 021 T3

| | | | | | | | | |
|--------|------|------|----|-----|-------|-----------|----------|----------|
| 112408 | 24,7 | 8,1 | 55 | 135 | 0,97 | 92 | 037-0804 | --- |
| 120908 | 25,3 | 3,9 | 36 | 100 | 0,84 | 86 | 037-0804 | --- |
| 121508 | 24,4 | 12,8 | 76 | 200 | 0,95 | 87 | 037-0804 | --- |
| 121608 | 21,0 | 10,0 | 55 | 145 | 0, 95 | pendiente | 037-0804 | --- |
| 110408 | 5,6 | 9,8 | 14 | 19 | 0,88 | 16 | 037-0804 | --- |
| 103108 | 8, 4 | 2,3 | 4 | 9 | 0,28 | 83 | 037-0804 | 23-0322 |
| 110308 | 9, 9 | 1,5 | 4 | 17 | 0,31 | 81 | 037-0804 | --- |
| 112008 | 24,9 | 2,1 | 24 | 82 | 0,63 | 85 | 037-0804 | --- |
| 112108 | 16,5 | 6,5 | 38 | 102 | 0,68 | 65 | 037-0804 | --- |
| 120208 | 37,3 | 3, 9 | 23 | 93 | 1,00 | 67 | 037-0804 | --- |
| 120308 | 13,6 | 1,8 | 4 | 52 | 0,33 | 85 | 037-0804 | --- |
| 120408 | 27,3 | 4,1 | 32 | 93 | 0, 64 | 95 | 037-0804 | 023-0322 |
| 120508 | 20,2 | 3, 9 | 30 | 82 | 0 .66 | 92 | 037-0804 | --- |
| 120808 | 22,8 | 5, 9 | 31 | 80 | 0, 95 | 66 | 037-0804 | --- |
| 121108 | 13,9 | | | | | | 037-0804 | 023-0320 |
| 120108 | 7, 8 | 2,3 | 9 | 109 | 0,25 | 85 | 037-0804 | --- |

Se utilizó el mismo equipo para todos los lotes. Como se indicó, algunos parámetros se ajustaron deliberadamente (temperatura de reacción, pH, conc.) pero los procedimientos y equipos restantes se mantuvieron lo más consistentemente posible con el nivel de instrumentación/control contenido en el procedimiento.

La Tabla 7 a continuación demuestra la variabilidad que se observó en estas pruebas. Por lo tanto, aunque se pueden sacar ciertas conclusiones, las inconsistencias en estos datos aún indican que las variables adicionales pueden desempeñar un papel en el control de las propiedades deseables de HCL y LDOC.

Tabla 7. Variabilidad en las Características

Procesamiento de datos y observaciones

| Nº de Lote | Temperatura de reacción promedio (°C) | pH Promedio Reacción | Concentración del Producto (g/L), Teórica | ¿Se gelifica el HCL durante la reacción? | Humedad de la torta del filtro (%) |
|------------|---------------------------------------|----------------------|---|--|------------------------------------|
| 102108 | 75,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 83,6 |
| 102708 | 75,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 62,4 |
| 110608 | 80,0 | 6,0 | 55,0 | Y | 55,1 |
| 110708 | 80,0 | 6,0 | 55,0 | Y | 47,7 |
| 100208 | 85,0 | 6,50 | 36,0 | N | 52,1 |
| 100808 | 85,0 | 6,50 | 36,0 | Y | 42,2 |
| 112008 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 85,1 |
| 112108 | 85,0 | 6,0 | 43,5 | N | 58,8 |
| 120208 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 58,1 |
| 120408 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 69,8 |
| 120508 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | Y | 47,9 |
| 120808 | 85,0 | 6,00 | 43,5 | N | 76,2 |

Datos analíticos de Renazorb -013

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² /g) | Densidad Aparente (g/cm ³)* | XRD fase 1 ID (fase principal) | XRD Fase 2 |
|------------|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 102108 | 26,0 | 0,24 | 026-0815 | 19-0 981 + un |
| 102708 | 11,1 | 0,29 | 026-0815 | No identificado |
| 110608 | 34, 8 | 0,58 | 026-0815 | 049-0981 |
| 110708 | 17,8 | 0,68 | 026-0815 | 094-0981 |
| 100208 | 14,5 | 0,60 | 026-0815 | |
| 100808 | 43,4 | 0,74 | 026-0815 | |
| 112008 | 20,78 | 0,57 | 026-0815 | |
| 112108 | 41,59 | 0,58 | 026-0815 | |
| 120208 | 59,91 | 0,81 | 026-0815 | |
| 120408 | 26,53 | 0, 65 | 026-0815 | 049-0981 |
| 120508 | 21,40 | 0,54 | 026-0815 | 094-0981 |
| 120808 | 29,51 | 0, 68 | 026-0815 | |

ES 2 871 021 T3

Datos analíticos de Renazorb -014

| Nº de Lote | Superficie específica (m ² /g) | D10 (um) Sonicado SOP-QC-GMP-2402 | D50 (um) Sonicado SOP-QC-GMP-2402 | D90 (um) Sonicado SOP-QC-GMP-2402 | Aparente Densidad (g/cm ³) |
|------------|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--|
| 102108 | 21,8 | 3,9 | 12 | 32 | 0,19 |
| 102708 | 15,7 | 1,5 | 4 | 32 | 0,21 |
| 110608 | 29,29 | 1,4 | 4 | 31 | 1 |
| 110708 | 16,66 | 7,4 | 47 | 160 | 0,8 |
| 100208 | 13,9 | | | | 0,76 |
| 100808 | 29,9 | 6,8 | 47 | 114 | 1,42 |
| 112008 | 24,85 | 2,1 | 24 | 82 | 0, 63 |
| 112108 | 16,45 | 6,5 | 38 | 102 | 0, 68 |
| 120208 | 37,26 | 3,9 | 23 | 93 | 1,00 |
| 120408 | 27,34 | 4,1 | 32 | 93 | 0,64 |
| 120508 | 20,18 | | | | |
| 120808 | 22,76 | | | | 0, 95 |

| Nº de Lote | Fijación de PO4 a pH 4,5 (rxn comp.%) | XRD Fase 1 ID | XRD Fase 2 1 |
|------------|---------------------------------------|---------------|--------------|
| 102108 | | 037-0804 | 048-111 |
| 102708 | | 037-0804 | 23-032 |
| 110608 | | 037-0804 | |
| 110708 | | 037-0804 | |
| 100208 | 86 | 037-0804 | |
| 100808 | 92 | 037-0804 | |
| 112008 | 85 | 037-0804 | |
| 112108 | 65 | 037-0804 | |
| 120208 | 67 | 037-0804 | |
| 120408 | 95 | 037-0804 | 23-032 |
| 120508 | 92 | 037-0804 | |
| 120808 | 66 | 037-0804 | |

EJEMPLO 2

Se produjo una forma de dosificación oral en forma de un comprimido para ingerir usando el LDOC («RZB-014») de la presente invención como se proporciona en la Tabla 8 a continuación.

Tabla 8: Forma de dosificación oral ingerible de RZB-014

| Componente | Función | Peso (mg/comprimido) al nivel diana | % de cada componente al nivel diana | % de API | % Bajo (-1) | % Alto (+ 1) |
|--|--------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------|-------------|---------------|
| RZB-014 | activo | 666,67 | 88,24 % | - | - | - |
| Povidona | Aglutinante húmedo | 38,50 | 6,82 % | 5,77 | 4,80 | 6,80 |
| ProSolv (una mezcla de celulosa microcristalina, sílice coloidal, dióxido de silicio coloidal, ácido silícico) | Aglutinante seco | 30,81 | 4,00 % | 4, 62 | 2,60 | 6,60 |
| Ac-Di-Sol (croscarmelosa sódica) | desintegrante | 30,81 | 4,00 % | 4, 62 | 2,60 | 6,60 |
| Estearato de magnesio | lubricante | 2,33 | 0,30 % | 0,35 | 0,15 | 0,55 |

Se prepararon ocho lotes de formas farmacéuticas. La povidona se disolvió en la misma cantidad de agua purificada en cada ejecución. Brevemente, se añadió el activo (RZB-014) a un granulador de lecho fluido Glatt ("Midi-Glatt") y la solución se pulverizó a una velocidad de aproximadamente 7 g/min. La granulación se secó durante aproximadamente una hora (hasta que se alcanzó un LOD por debajo del 2%). Los gránulos se molieron a través de un Comil con un tamiz de malla # 16. A continuación, se añadieron los gránulos a un mezclador PK junto con Prosolv y Ac-Di-Sol y se mezclaron durante 5 minutos. El estearato de magnesio se añadió al mezclador y se mezcló durante 2 minutos más. Los gránulos se comprimieron en una mini prensa de comprimidos usando solo 2 estaciones de las 8 estaciones disponibles. Se comprimieron ocho lotes de comprimidos utilizando herramientas cóncavas estándar redondas de 11,11 mm de diámetro. Los gránulos y comprimidos de cada composición de prueba se evaluaron para determinar la pérdida por secado (LOD), distribución de tamaño, densidades, compresibilidad, espesor, friabilidad, dureza, peso promedio, tiempo de desintegración y fijación de fosfato in vitro. A continuación, se muestra una tabla de los resultados obtenidos:

Tabla 9: Resultados de la forma de dosificación ingerible de RZB-014

| s n° | Parámetro | Ejecución 1 | Ejecución 2 | Ejecución 3 | Ejecución 4 | Ejecución 5 |
|------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1 | Pérdida por secado de gránulos (%) | 1,82 | 1,72 | 1,38 | 1,83 | 1,13 |
| 2 | Análisis por tamices de gránulos usando tamices # 20, # 30, # 40, # 50, # 60 y # 80 | | | | | |
| | Tamaño Medio (mm) | 0,298 | 0,275 | 0,289 | 0,290 | 0,286 |
| 3 | Densidad Aparente de Gránulos (g/cm ³) | 1,1360 | 1,1060 | 1,0720 | 1,0940 | 1,1100 |
| 4 | Densidad Compactada de Gránulos (g/cm ³) | 1,3209 | 1,3654 | 1,2916 | 1,3340 | 1,3537 |
| 5 | Compresibilidad de Gránulos (%) | 14,00 | 19,00 | 17,00 | 17,99 | 18,00 |
| 6 | Flujo de Gránulos | | | | | |
| | Embudo - sin Lubricación | Pobre | Pobre | Pobre | Bueno | Pobre |
| | Embudo - con Lubricación | Pobre | Pobre | Bueno | Bueno | Bueno |
| | Tolva - con Lubricación | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno |

ES 2 871 021 T3

| | | | | | | |
|----|--|-------------|------------|------------|------------|-------------|
| 7 | Espesor de Comprimido (mm) | 4,88±0,01 | 4,9±0,01 | 5,18±0,01 | 5,21±0,01 | 5,21±0,01 |
| 8 | Friabilidad del Comprimido (%) | 0,162 | 0,013 | 0,141 | 0,013 | 0,091 |
| 9 | Dureza del Comprimido (kp) | 8,00±0,33 | 7,70±0,50 | 7,83±0,39 | 8,53±0,37 | 7,10±0,41 |
| 10 | Peso promedio de los comprimidos (mg) | 732,7±10,68 | 754,1±4,94 | 777,1±6,35 | 785,4±4,68 | 769,5±11,56 |
| 11 | Tiempo de desintegración de los Comprimidos (segundos) | 8,33±,82 | 20,00±1,26 | 15.50±1,22 | 13,33±1,03 | 12.83±0.41 |
| 12 | Fijación de Fosfato de Comprimidos en 15 minutos (%) | 63,39±1,93 | 82,79±8,87 | 87,79±6,06 | 60,85±5,46 | 72,90±2,51 |

| S Nº | Parámetro | Ejecución 6 | Ejecución 7 | Ejecución 8 |
|---------|---|-------------|-------------|-------------|
| 1 | Pérdida por secado de gránulos (%) | 1,17 | 1,07 | 1,91 |
| 2 | Análisis por tamices de gránulos usando tamices # 20, # 30, # 40, # 50, # 60 y # 80 | | | |
| | Tamaño Medio (mm) | 0,288 | 0,274 | 0,284 |
| 3 | Densidad Aparente de Gránulos (g/cm³) | 1,1170 | 1,0900 | 1,1820 |
| 4 | Densidad Compactada de Gránulos (g/cm³) | 1,3458 | 1,2960 | 1,4071 |
| 5 | Compresibilidad de Gránulos (%) | 17,00 | 15,90 | 16,00 |
| 6 | Flujo de Gránulos | | | |
| | Embudo - sin Lubricación | Pobre | Pobre | Pobre |
| | Embudo - con Lubricación | Bueno | Bueno | Bueno |
| | Tolva - con Lubricación | Bueno | Bueno | Bueno |
| 7 | Espesor de Comprimido (mm) | 5,17±0,01 | 5,36±0,01 | 5,38±0,01 |
| 8 | Friabilidad del Comprimido (%) | 0,013 | 0,076 | 0,024 |
| 9 | Dureza del Comprimido (kp) | 6,13±0,47 | 7,47±0,50 | 7,93±0,30 |
| 10 | Peso promedio de los comprimidos (mg) | 772,1±5,50 | 786.2±7,53 | 825,2±5,62 |
| 11 | Tiempo de desintegración de los Comprimidos (segundos) | 10,17±0,41 | 11,00±0,00 | 16.00±0.00 |
| 12 | Fijación de Fosfato de Comprimidos en 15 minutos (%) | 61,43±5,56 | 67,83±7,77 | 80,35±4,58 |

EJEMPLO 3

Se prepararon formulaciones adicionales en forma de comprimidos masticables, polvos/gránulos para espolvorear y suspensiones que comprenden RZB-014.

- 5 Específicamente, tres formulaciones de comprimidos masticables (FS-22, FS-30 y FS-31) que contienen 500 mg de RZB-014 (denominado en lo sucesivo «SPI-014»); se formularon dos formulaciones de espolvorear (cápsulas) (SP-11 y SP-12) que contienen 500 mg de SPI-014, y dos formulaciones de suspensión oral (S-2 y S-7) que contienen 100 mg/mL o 500 mg/5 mL de SPI-014. Los materiales utilizados en las formulaciones se enumeran a continuación.

Tabla 10: Materiales

| Material |
|--|
| SPI-014 (Dioxicarbonato de lantano) |
| Lactosa monohidrato y povidona, NF (Ludipress LCE) |
| Celulosa microcristalina, NF |
| Celulosa microcristalina y goma guar, NF (Avicel CE-15) |
| Celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio (Avicel RC-591) |
| Croscarmelosa sódica, USP/NF |
| Hidroxipropilcelulosa NF |
| Polisorbato 80, NF |
| Estearato de magnesio, NF |
| Dióxido de silicio coloidal, NF |
| Agua purificada, USP |
| Alginato de sodio, NF |
| Cera de carnauba, |
| Behenato de glicerilo, NF |
| Povidona, USP |
| Estearato de magnesio, NF |
| Celulosa microcristalina silicificada NF, |
| Aspartame, NF |
| Aceite de menta, NF |
| Poloxamer 188, NF |
| Opadry, Blanco YS-I-18027-A |
| Carbopol 974 P NF |
| Hipromelosa, USP |
| Carboximetilcelulosa de sodio, 7H4F |
| Metilcelulosa, NF |
| Propil Parabeno, NF |
| Metil Parabeno, NF |
| Disacharin Sodio, USP |

| |
|-------------------|
| Ácido Sórbico, NF |
|-------------------|

I. Comprimidos masticables:

Se formularon comprimidos masticables usando varias combinaciones de diluyentes y SPI-014 API usando compresión directa y compactación con rodillo. El objetivo era identificar composiciones que mostraran un tiempo de desintegración de 5-30 minutos.

Procedimiento de compresión directa: Varias cantidades de API SPI-014, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes se mezclaron manualmente. Las mezclas que mostraron propiedades de flujo buenas o moderadas se comprimieron utilizando punzones de bordes biselados redondos de 14 mm de diámetro. Se evaluó el peso medio, el grosor, la dureza, la friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos en agua purificada (37°C). La Tabla 11 proporcionada a continuación incluye composiciones de formulación y observaciones.

Compactación por Rodillo: Se compactaron con rodillo varias cantidades de API SPI-014 y excipientes usando un compactador de rodillo TFC-LAB MICRO con una presión de rodillo de 2 toneladas, una velocidad de rodillo de 2 rpm y una velocidad de tornillo de alimentación de 15 rpm. Las hojas se granularon y se pasaron a través del tamiz US N.º 16. Los gránulos se mezclaron externa/internamente con diluyentes, aglutinantes y lubricantes, y se probaron las propiedades de flujo. Los gránulos se comprimieron utilizando punzones de bordes biselados redondos de 14 mm o 16 mm de diámetro. Se evaluó el peso medio, el grosor, la dureza, la friabilidad y el tiempo de desintegración de los comprimidos en agua purificada (37 °C). La Tabla 12 proporcionada a continuación muestra composiciones de formulación y observaciones. Se prepararon composiciones seleccionadas con agente aromatizante y edulcorante. Las Tablas 13A y 13B enumeran las composiciones de formulación.

Tabla 11: SPI-014 Tabletas masticables, 500 mg - Composiciones de formulación preparadas mediante procedimiento de compresión directa

| s n° | Ingredientes | Cantidad (mg/unidad) | | | | | | |
|------|--------------------------------------|----------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|
| | | FS-1 | FS-2 | FS-3 | FS-4 | FS-5 | FS-6 | FS-7 |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666, 7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar | 248,3 | 248,3 | | | | | 448,3 |
| 3 | Lactosa monohidrato y povidona, | | | 248,3 | 248,3 | | | |
| 4 | Alginato de sodio | - | - | - | - | 248,3 | 248,3 | - |
| 5 | Hidroxi propil celulosa | | | | | | | |
| 6 | Cera de Carnauba | - | - | - | - | - | - | - |
| 7 | Behenato de Glicerilo | | | | | | | |
| 8 | Polivinil Pirrolidona | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 | 40,0 |
| 9 | Croscarmelosa sódica | 40,0 | | 40,0 | | 40,0 | | |
| 10 | Estearato de Magnesio | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| | Total | 1000,0 | 960,0 | 1000,0 | 960,0 | 1000,0 | 960,0 | 1160.C |

Observaciones

| | | | | | | | | |
|---|--|--------------|--------------|-----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| 1 | Flujo de la mezcla a través del embudo | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Moderado</i> | | <i>Pobre</i> | <i>Pobre</i> | <i>Pobre</i> |
| 2 | Peso promedio (g) (n=10) | 0,986±0,013 | 0,992±0,017 | 1,007±0,010 | 0,997±0,014 | — | — | — |

ES 2 871 021 T3

| | | | | | | | | |
|---|--|------|------|------|------|---|---|---|
| 3 | Espesor (mm) | 3,91 | 3,75 | 3,99 | 3,78 | — | — | — |
| 4 | Friabilidad (% w/w) | 0,18 | 0,22 | 0,16 | 0,14 | — | — | — |
| 5 | Dureza (kp) | 8,4 | 8,0 | 10,2 | 9,8 | - | - | - |
| 6 | Tiempo de Desintegración ¹ (Minutos) | 1 | 2 | 1 | 1 | — | — | — |

| S n° | Ingredientes | FS-8 | FS-9 | FS-10 | FS-11 | FS-12 | FS-13 |
|---------------|--|--------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | | | | |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar | | | | | 100 | 164,15 |
| 3 | Lactosa monohidrato y povidona, | | | | | | |
| 4 | Alginato de sodio | - | - | - | - | - | - |
| 5 | Hidroxi propil celulosa | ~ | 288,3 | ~ | ~ | 228,3 | 164,15 |
| 6 | Cera de Carnauba | - | - | 293,3 | - | - | - |
| 7 | Behenato de Glicerilo | | | | 293,3 | | |
| 8 | Polivinil Pirrolidona | 288,3 | | | | | |
| 9 | Croscarmelosa sódica | | | | | | |
| 10 | Estearato de Magnesio | 5,0 | 5,0 | | | 5,0 | 5,0 |
| | Total | 960,0 | 960,0 | 960,0 | 960,0 | 1000,0 | 1000,0 |
| Observaciones | | | | | | | |
| 1 | Flujo de la mezcla a través del embudo | <i>Pobre</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Moderado</i> | <i>Moderado</i> | <i>Moderado</i> |
| 2 | Peso promedio (g) (n=10) | — | 0,998±0,005 | 0,989±0,013 | 0,999±0,010 | 1,013±0,011 | 1,002±0,001 |
| 3 | Espesor (mm) | — | 4,34 | 4,16 | 4,27 | 4,24 | 3,89 |
| 4 | Friabilidad (% w/w) | — | 0,27 | 0,39 | 0,21 | 0,11 | 0,17 |
| 5 | Dureza (kp) | - | 4,8 | 4,1 | 5,2 | 8,2 | 8,4 |
| 6 | Tiempo de Desintegración ¹ (Minutos) | — | >45 | >45 | >45 | >45 | 3 |

ES 2 871 021 T3

Tabla 12A: SPI-014 Formulación. Composiciones preparadas por Compactación con Rodillo, Tabletas Masticables, 500 mg –

| Nº | Ingredientes | Cantidad (mg/unidad) | | | | | |
|---------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | FS-14 | FS-15 | FS-16 | FS-17 | FS-18 | FS-19 |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar | 109,43 | 218,87 | 109,43 | 164,15 | 218,87 | 500 |
| 3 | Celulosa microcristalina | | | | | | |
| 4 | Celulosa Microcristalina Silicificada | | | | | | |
| 5 | Hidroxi propil celulosa | 218,87 | 109,43 | | | | |
| 6 | Hidroxi propil celulosa | | | 218,87 | 164,15 | 109,43 | |
| 7 | Behenato de Glicerilo | - | - | - | - | - | - |
| 8 | Polivinil Pirrolidona | - | - | - | - | - | 325,8 |
| 9 | Estearato de Magnesio | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 15,0 |
| 10 | Aspartame | - | - | - | - | - | - |
| 11 | Aceite de Menta | - | - | - | - | - | - |
| Total | | 1000,0 | 1000,0 | 1000,0 | 1000,0 | 1000,0 | 1507,5 |
| Observaciones | | | | | | | |
| 1 | Flujo de la mezcla a través del embudo | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> |
| 2 | Peso promedio (g) (n=10) | 0,99 9± 0,01 3 | 0,99 4± 0,01 1 | 1,00 5 + 0,02 2 | 0,99 1± 0,01 1 | 0,98 2± 0,01 3 | 1,51 9± 0,01 7 |
| 3 | Espesor (mm) | 4,18 | 4,03 | 4,34 | 4,27 | 4,28 | 5,87 |
| 4 | Friabilidad (% w/w) | 0,34 | 0,45 | 0,19 | 0,26 | 0,21 | 0,18 |
| 5 | Dureza (kp) | 7,8 | 6,1 | 8,1 | 9,2 | 6,8 | 8,1 |
| Observaciones | | | | | | | |
| 6 | Tiempo de Desintegración (min) | >45 | >45 | >45 | >45 | >45 | >45 |

| s nº | Ingredientes | Cantidad (mg/unidad) | | | | | | |
|---------|----------------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | FS-20 | FS-21 | FS-22 | FS-23 | FS-24 | FS-25 | FS-26 |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y | 333,2 | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---------------|--|-------------|--------------|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | goma guar | | | | | | | |
| 3 | Celulosa microcristalina | 166,8 | | | | | | |
| 4 | Celulosa Microcristalina Silicificada | | 818,3 | 568,3 | 683,3 | 416,65 | 683,3 | 608,3 |
| 5 | Hidroxi propil celulosa | | | | | | | |
| 6 | Hidroxi propil celulosa | | | | | | | |
| 7 | Behenato de Glicerilo | | - | - | 150 | 416,65 | 75 | 112,5 |
| 8 | Polivinil Pirrolidona | 318,3 | - | 225 | - | - | 75 | 112,5 |
| 9 | Estearato de Magnesio | 15 | 15 | 15 | — | — | — | — |
| 10 | Aspartame | - | - | 20 | - | - | - | - |
| 11 | Aceite de Menta | - | - | 5 | - | - | - | - |
| Total | | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 |
| Observaciones | | | | | | | | |
| 1 | Flujo de la mezcla a través del embudo | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno | Bueno |
| 2 | Peso promedio (g) (n=10) | 1,502±0,019 | 1,492± 0,014 | 1,498 ± 0,013 | 1,511±0,013 | 1,489±0,018 | 1,492±0,010 | 1,498±0,014 |
| 3 | Espesor (mm) | 5,93 | 5,69 | 5,43 | 5,35 | 5,44 | 5,32 | 5,28 |
| 4 | Friabilidad (% w/w) | 0, 13 | 0,17 | 0,21 | 0,17 | 0,26 | 0,31 | 0,25 |
| 5 | Dureza (kp) | 10,3 | 19,8 | 10,4 | 9,3 | 8,2 | 8,9 | 8,9 |
| 6 | Tiempo de Desintegración (min) | 1-2 | 1-2 | 13-17 | 2-3 | >45 | 1-2 | 1-2 |

Tabla 12B: SPI-014 Tabletas Masticables, 500 mg - Composiciones de formulación preparadas mediante procedimiento de Compactación por Rodillo

| s. n° | Ingredientes | Cantidad (mg) | | | | | Unidad | |
|-------|--------------------------------------|---------------|-------|-------|--------------------------|-------|--------|-------|
| | | FS-27 | FS-28 | FS-29 | FS-30 (FS-29 repetición) | FS-31 | | |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | | |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar | - | - | - | - | - | | 558,0 |
| 3 | Celulosa microcristalina | | | 787,3 | 762,3 | | | |

| s. nº | Ingredientes | Cantidad (mg) | | | Unidad | |
|---------------|--|---------------|--------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| | | FS-27 | FS-28 | FS-29 | FS-30 (FS-29 repetición) | FS-31 |
| 4 | Celulosa Microcristalina Silicificada | 533,3 | 578,3 | | | |
| 5 | Poloxamer 188 | - | - | 30,5 | 15,5 | — |
| 6 | Behenato de Glicerilo, | 150,0 | 127,5 | 15,5 | 30,5 | — |
| 7 | Polivinil Pirrolidona, | 150,0 | 127,5 | - | - | 235,3 |
| 8 | Estearato de Magnesio | - | - | - | - | 15,0 |
| 9 | Aspartame | - | - | - | 20,0 | 20,0 |
| 10 | Aceite de Menta | - | - | - | 5,0 | 5,0 |
| Total | | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 | 1500,0 |
| Observaciones | | | | | | |
| 1 | Flujo de la mezcla a través del embudo | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> | <i>Bueno</i> |
| 2 | Peso promedio (g) | 1,516± | 1,507± | 1,481± | 1,494± | 1,482± |
| | (n=10) | 0,012 | 0,011 | 0,010 | 0,013 | 0,015 |
| 3 | Espesor (mm) (n= 10) | 5,51 | 5,56 | 5,32 | 5,17 | 5,24 |
| 4 | Friabilidad (% w/w) | 0,34 | 0,28 | 0,21 | 0,32 | 0,23 |
| 5 | Dureza (kp) | 14,8 | 8,4 | 10,8 | 11,7 | 7,9 |
| 6 | Tiempo de Desintegración (min) | 27-32 | 8-10 | 22-24 | 14-18 | 10-14 |

Resultados:

Tres composiciones prototipo (FS-22, FS-30 y FS-31) mostraron buenas características de flujo y tiempo de desintegración esperado (5-30 minutos). Otras composiciones mostraron una desintegración rápida (<5 minutos) o lenta (> 45 minutos). Los contenidos de SPI-014 (Lantano) de estas composiciones fueron los siguientes:

Composición de comprimidos masticables FS-22: 474,4 mg/comprimido.

Composición de comprimidos masticables FS-30: 501,4 mg/comprimido.

Composición de comprimidos masticables FS-31: 487,0 mg/comprimido.

II. Rociado de Polvo o Gránulos Orales:

Los rociados (sprinkles) son formas de dosificación en cápsulas o bolsitas, donde todo el contenido (polvos/gránulos) se rocía sobre los alimentos antes de la ingestión. Las dosis por rociados brindan un beneficio a los pacientes que tienen dificultad para tragar formas farmacéuticas sólidas. Estas formas de dosificación son familiares para un experto en la técnica.

Procedimiento de granulación en seco/compactación con rodillo: Se compactaron con rodillo varias cantidades de aglutinante seco SPI-014 usando un compactador de rodillo TFC-LAB MICRO con una presión de rodillo de 2 toneladas, una velocidad de rodillo de 2 rpm y una velocidad de tornillo de alimentación de 15 rpm. Las hojas se pasaron a través del tamiz US N.º 16 y se evaluaron para determinar la uniformidad del tamaño de partícula. La Tabla 13 proporcionada a continuación muestra composiciones de la formulación.

Procedimiento de granulación por pulverización: Se cargó SPI-014 en un procesador de lecho fluido MidiGlatt y se rocó con líquidos de granulación seleccionados de acuerdo con las condiciones normales de funcionamiento. La Tabla 13 muestra composiciones de la formulación.

Procedimiento de granulación húmedo: Como se proporciona en las composiciones de la formulación descritas en la Tabla 13, se granularon varias cantidades de SPI-014 con la solución aglutinante (tal como 10 % p/v de Opadry o Klucel-LF) en un mezclador planetario. La masa húmeda se secó en bandeja a 60°C hasta que la LOD (*LOD - Loss On Drying = Pérdida Por Secado*) alcanzó menos del 3 % p/p. Luego se pasó a través del tamiz # 14, se evaluó la uniformidad de tamaño mediante observaciones visuales y se llenaron cápsulas de gelatina (tamaño '00').

5

Tabla 13: SPI-014 Rociados, 500 mg - Composiciones de la Formulación

| s. nº | Ingredientes | Cantidad (mg)/unidad | | | | | |
|---------------|--------------------------------------|---|--------|--------|--------|--|--|
| | | SP-1 | SP-2 | SP-3 | SP-4 | | |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | | |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar | 666,7 | | | | | |
| 3 | Lactosa monohidrato y povidona | - | 666,7 | - | - | | |
| 4 | Alginato de sodio | - | - | 666,7 | - | | |
| 7 | Hidroxi propil celulosa | | | | 666,7 | | |
| 10 | Celulosa microcristalina | | | | | | |
| 11 | Hidroxi propil celulosa (Klucel-HF) | | | | | | |
| 12 | Hidroxi propil celulosa (Klucel-LF) | | | | | | |
| 13 | Opadry | - | - | - | - | | |
| Total | | 1333,4 | 1333,4 | 1333,4 | 1333,4 | | |
| Procedimiento | | Compactación con rodillos (granulación en seco) | | | | | |

| Uniformidad en Tamaño | | Más finos/menos gránulos | | | | | |
|-----------------------|---|--------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| S. Nº | Ingredientes | | | | | | |
| | | SP-5 | SP-6 | SP-7 | SP-8 | SP-9 | SP-10 |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar (Avicel CE-15) | | | | | | |
| S. Nº | Ingredientes | | | | | | |
| | | SP-5 | SP-6 | SP-7 | SP-8 | SP-9 | SP-10 |
| 3 | Lactosa monohidrato y povidona | - | - | - | - | - | - |
| 4 | Alginato de sodio | - | - | - | - | - | - |
| 7 | Hidroxi propil celulosa | | | | | | |
| 10 | Celulosa microcristalina | 666,7 | | | | | |

| | | | | | | | |
|-----------------------|-------------------------|-------------------------------|--------|--------|-------|-------|-------|
| 11 | Hidroxi propil celulosa | | 666,7 | | | | |
| 12 | Hidroxi propil celulosa | | | 666,7 | | | 66,7 |
| 13 | Opadry | - | - | - | 66,7 | 133,4 | - |
| Total | | 1333,4 | 1333,4 | 1333,3 | 733,4 | 800,1 | 733,4 |
| Procedimiento | | Granulación por pulverización | | | | | |
| Uniformidad en Tamaño | | Más finos/menos gránulos | | | | | |

| S. Nº | Ingredientes | | |
|-----------------------|---|--------------------|-------|
| | | SP-11 | SP-12 |
| 1 | SPI-014 | 666,7 | 666,7 |
| 2 | Celulosa microcristalina y goma guar (Avicel CE-15) | | |
| 3 | Lactosa monohidrato y povidona | | |
| 4 | Alginato de sodio | - | - |
| 7 | Hidroxi propil celulosa | | |
| 10 | Celulosa microcristalina | | |
| 11 | Hidroxi propil celulosa | | |
| 12 | Hidroxi propil celulosa | | 66,7 |
| 13 | Opadry | 133,4 | - |
| Total | | 800,1 | 733,4 |
| Procedimiento | | Granulación húmeda | |
| Uniformidad en Tamaño | | Gránulos uniformes | |

Resultados: Dos composiciones prototipo (SP-10 y SP-11) produjeron gránulos uniformes y mostraron buenas características de flujo. Los contenidos de SPI-014 (Lantano) de estas composiciones fueron los siguientes:

5 Polvoreado (Cápsula) Composición SP-10: 537,5 mg/cápsula;

Polvoreado (Cápsula) Composición SP-11: 510,2 mg/cápsula.

III. Suspensiones:

10 Las suspensiones son mezclas homogéneas que contienen un sólido insoluble dispersado en un líquido con la ayuda de un agente de suspensión y son familiares para un experto en la técnica. Aunque las suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables y se someten a separación de fases/sedimentación con el tiempo, una suspensión ideal se dispersará uniformemente cuando se mezcle.

15 Las suspensiones que comprenden SPI-014 API y agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y conservantes seleccionados se formularon como se muestra en la Tabla 14. El agente de suspensión se disolvió en aproximadamente un 50% de agua usando un agitador vertical. Se añadió SPI-014 a aproximadamente un 30% de agua y se homogeneizó. La suspensión de fármaco se añadió a la solución de agente de suspensión y se mezcló durante 30 minutos. Se añadieron los componentes restantes y se completó el volumen hasta el 100% con agua.

Las composiciones que formaron suspensiones uniformes se evaluaron para el examen microscópico, la densidad y la sedimentación durante 7 días.

Tabla 14: SPI-014 Suspensiones, 500 mg/5 mL -

| Ingredientes | Cantidades Usadas (%) | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | S1 | S2 | S3 | S4 | S5 | S6 | S7 |
| SPI-014 | 13,334 | 13,334 | 13,334 | 13,334 | 13,334 | 13,334 | 13,334 |
| Celulosa Microcristalina y Sodio CMC | 1,500 | 1,500 | | | | | |
| Carbopol 934 NF | | | 0,600 | | | | |
| Hipromelosa | | | | 1,000 | | | |
| Hidroxi propil celulosa | | | | | 4,000 | | |
| Carboxi Metil Celulosa de Sodio | | | | | | 0,500 | |
| Metilcelulosa | | | | | | | 1,000 |
| Propil Parabeno | 0,020 | | | 0,020 | 0,020 | | |
| Metil Parabeno | 0,200 | | | 0,200 | 0,200 | | |
| Disacharin Sodio | 0,150 | 0,150 | | 0,150 | 0,150 | 0,150 | 0,150 |
| Polisorbato 80 | 0,100 | 0,100 | | 0,100 | 0,100 | 0,100 | 0,100 |
| Ácido Sórbico | | 0,050 | | | | 0,100 | 0,050 |
| Agente saborizante | | 0,100 | | 0,100 | 0,100 | | 0,100 |
| Agua Purificada C.S. | 100,000 | 100,000 | 100,000 | 100,000 | 100,000 | 100,000 | 100,000 |

- 5 Resultados: Las composiciones S2, S4 y S7 formaron suspensiones uniformes y, por lo tanto, se evaluó la estabilidad física durante 7 días. Las densidades de estas dos formulaciones fueron 1,09 y 1.07 g/mL, respectivamente. Los contenidos de SPI-014, (Lantano) de estas composiciones fueron los siguientes:

Composición de la Suspensión S2: 91,9 mg/mL;

Composición de la Suspensión S7: 98,2 mg/mL.

10 EJEMPLO 4

A continuación se proporciona en detalle un procedimiento de prueba analítico para la determinación de la capacidad de fijación de fosfato de la sustancia farmacéutica (DS) y productos farmacéuticos (DP) de carbonato de lantano en tampón de pH 4,5 utilizando un sistema de cromatografía iónica.

- 15 Específicamente, el alcance del estudio proporcionado en esta invención es determinar la cinética/capacidad de fijación de fosfato de la sustancia farmacológica (DS) y el producto farmacológico (DP) de carbonato de lantano en soluciones tampón de acetato que contienen una cantidad conocida de fosfato disuelto a pH = 4,5 usando el Aparato de Disolución USP y determinado por el sistema de cromatografía iónica.

- 20 Brevemente, el contenido de fosfato se determina usando el sistema CI (cromatografía iónica) equipado con detector de conductividad, y la cuantificación se logra comparando la respuesta de la muestra desconocida con la curva de calibración externa. Las muestras se filtran e inyectan directamente a través del sistema.

Materiales requeridos:

Reactivos:

Estándar CI de fósforo, rastreable por NIST, 1000 ppm;

Agua ultrapura desionizada (AD), 18,2 MΩ;

5 Tampones de pH 4,7 y 10 (para estandarizar el medidor de pH);

Ácido Acético Glacial, Grado ACS;

Hidróxido de Sodio, Grado ACS;

Ácido Fosfórico, Grado ACS.

Sistema CI

10 Sistema Dionex ICS-3000

Detector de Conductividad;

Automuestreador: capaz de inyectar 10 µL;

Bomba: capaz de un flujo de 1,2 ml/min;

Sistema de Datos: Chromeleon 7;

15 Columna Analítica: Dionex Ion@Pac AS11 4mm x 250 mm, P/N: 044076;

Pre-columna: Dionex Ion@Pac AG11, 4 mm x 50 mm, P/N 044078;

Generador de Eluyente: Cartucho EG KOH;

Viales y tapones para automuestreador de cromatografía iónica.

Preparación de soluciones estándar de linealidad:

20 Prepare las siguientes soluciones utilizando el estándar de fósforo rastreable NIST 1000 mg/L como se indica en la Tabla 15 a continuación:

Tabla 15. Estándares de linealidad de fósforo

| Estándar | Concentración de fósforo (mg/L)* | Volumen de 1000 mg/L Estándar de Fósforo | Volumen de dilución final con diluyente |
|----------|----------------------------------|--|---|
| 1 | 50 | 2,5 | 50 |
| 2 | 100 | 5,0 | 50 |
| 3 | 200 | 10,0 | 50 |
| 4 | 250 | 12,5 | 50 |
| 5 | 300 | 15,0 | 50 |

*Calcule la concentración en base a la pureza indicada en el Certificado de análisis (CofA).

25 Solución de reacción de fosfato (tampón de acetato 0,5 M, pH 4,5): Agregue la siguiente cantidad de componentes en el orden indicado en la Tabla 16 a continuación:

Tabla 16: Solución de reacción de fosfato (tampón de acetato 0,5 M, pH 4,5)

| Nº | Componente | Cantidad (mL) |
|----|-----------------------------------|---------------|
| 1 | Agua | 4286 |
| 2 | Solución de ácido acético (5,0 M) | 600 |

| | | |
|---|--|------------|
| 3 | Solución madre de ácido fosfórico (1,62 M H_3PO_4) | 30 |
| 4 | Solución de hidróxido de sodio al 50 % | 94 |
| 5 | Solución de hidróxido de sodio al 4 % | aprox. 160 |
| 6 | Ajuste el pH de la solución a 4,5 agregando 4 % de hidróxido de sodio. Llene el volumen del recipiente con agua. | |
| 7 | Volumen Total | 6000 |

Muestras de Prueba

5 Peso de la sustancia farmacológica (DS) necesaria para la prueba: Calcule el peso del API (Dioxicarbonato de Lantano Anhidro, $La_2O_2CO_3$) equivalente a 1,0 g de Lantano basado en el % de contenido de La del DS proporcionado en el Certificado de Análisis (CofA).

Peso de la sustancia farmacológica (DP) necesaria para la prueba: Pese el producto farmacéutico individual (comprimido o cápsula) y registre el peso en el cuaderno. Calcule la cantidad (g) de lantano elemental en el producto farmacéutico según el CofA.

Las condiciones de disolución se proporcionan de la siguiente manera: Aparato: Aparato II USP (Paleta);

10 Temperatura: $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$;

Velocidad de agitación: 180 RPM;

Medio: 1000 mL de solución de reacción de fosfato;

(Tampón acetato 0,5 M, pH 4,5);

Muestreo del medio: 5 ml a los 0, 30, 60 y 90 minutos para el fármaco

15 Sustancia; 5 ml a los 0, 30, 60 y 90 minutos para el producto farmacéutico.

Soluciones de muestra: Filtre las muestras a través de un filtro de membrana de PVDF Acrodics de $0,45\text{ }\mu\text{m}$ antes de la inyección.

Análisis de Cl

Condiciones cromatográficas

20 La metodología para las condiciones cromatográficas es proporcionada a continuación en la Tabla 17:

Tabla 17. Procedimientos para condiciones cromatográficas

| | | |
|---------------------------|---|-----------------|
| Fase móvil | AD H_2O | |
| Caudal | 1,2 mL/min | |
| Generador de eluyentes | t = 0 | Ejecución |
| | t = 0 | 5,0 mM |
| | t = 10 min | 42,0 mM |
| | t = 10,1 min | 5,0 mM |
| | t = 13 min | 5,0 mM |
| | t = 15 min | Parar ejecución |
| Detector de Conductividad | Supresor, Temp. de Celda $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ | |

| | |
|-----------------------|-------------------|
| | Tipo ASRS 4 mm |
| | Corriente: 125 mA |
| Temp.de Columna | 30 °C |
| Temp. Automuestreador | 25 °C |
| Volumen de Inyección | 10 µL |

Cálculos

Los cálculos para determinar el contenido de fósforo se proporcionan a continuación:

5 Etapa 1: Contenido de fósforo (mg/L) $R = [A-B] \times C \div D$; donde A = lectura de CI (mg/L); B = lectura de CI (mg/L) para el tiempo cero (en blanco); C = Dilución (mL); y D = Alícuota (mL).

Etapa 2: Porcentaje de finalización de la reacción (RxN) en T = 30 min = $\{(R_0 - R_{30}) \div (1000 \times 30,974)\} \times 100 \div M$; donde R_0 = "T = 0" resultados de la muestra (mg/L); R_{30} = "T = 30" resultados de la muestra (mg/L); 1000 = Volumen de reacción (mL); 30,974 = Peso molecular del fósforo; M = moles de La inicialmente presentes en la reacción; cantidad de La tomada en (g)/peso molecular 138,91 para La.

10 Ejemplo (con números teóricos): $\{(248,0 - 29,3) \div (1000 \times 30,974)\} \times 100 \div 0,0072 = 98 \%$

Etapa 3: Porcentaje de finalización de la reacción (RxN) a T = 60, 90 y 120 min. Sustituya la lectura de T = 30 con T = 60, T = 90 y T = 120, y use la misma ecuación que para T = 30.

15 Etapa 4: Fosfato fijado por gramo de lantano a T = 30 min = $\{(R_0 - R_{30}) \times V \times (94,974 \div 30,974)\} \div L$; donde R_0 = "T = 0" resultados de la muestra (mg/L); R_{30} = "T = 30" resultados de la muestra (mg/L), V = Volumen (L) de la solución de reacción; 94,974 = Peso molecular del fosfato (PO_4); 30,974 = Peso molecular del fósforo; y L = gramo de La inicialmente presente en la reacción.

Etapa 5: Fosfato fijado por gramo de lantano a T = 60, 90 y 120 min. Sustituya la lectura de T = 30 con T = 60, T = 90 y T = 120, y use la misma ecuación que para T = 30.

EJEMPLO 5

20 Los datos de fijación de fosfato para las formulaciones de lantano de la presente invención se determinaron de acuerdo con el procedimiento de cromatografía iónica descrito en el Ejemplo 4. Los resultados de tales experimentos se proporcionan aquí como Tablas 18 y 19.

Tabla 18. Datos de fijación de fosfato (Procedimiento CI)

A. Comprimido masticable de FOSRENOL,

25 lote nº A46193B

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO_4 /g La |
|--------------|--|------------|-----------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 16,5 | 112,9 |
| 60 | | 26,1 | 178,5 |
| 90 | | 40,2 | 274,7 |

B. Comprimido masticable formulado,

Lote nº FS31

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO_4 /g La |
|--------------|--|------------|-----------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |

| | | | |
|----|--|------|-------|
| 30 | | 28,4 | 194,4 |
| 60 | | 32,9 | 224,8 |
| 90 | | 46,6 | 318,6 |

Polvoreado formulado

C. Cápsula, Lote nº SP12

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 84,7 | 578,9 |
| 60 | | 93,4 | 638,6 |
| 90 | | 94,4 | 645,6 |

5 Suspensión Formulada,

D. Lote nº S7

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 38,8 | 265,3 |
| 60 | | 40,0 | 273,2 |
| 90 | | 35,5 | 243,0 |

Suspensión Formulada,

E. Lote nº S2, prep.1

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 107,2 | 732,7 |
| 60 | | 106,6 | 728,7 |
| 90 | | 107,1 | 732,5 |

10

F Suspensión Formulada,

Lote nº S2, prep.2

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 104,7 | 716,1 |
| 60 | | 104,2 | 712,7 |
| 90 | | 104,8 | 716,5 |

G. Suspensión Formulada,

Lote nº S2, prep.3

| Tiempo (min) | | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|--|------------|--------------------------|
| 0 | | 0,0 | 0,0 |
| 30 | | 104,9 | 717,2 |
| 60 | | 105,5 | 721,4 |
| 90 | | 105,1 | 718,3 |

Tabla 19. Estudio de fijación de fosfato con

5 Comprimidos tragables de Renazorb-014 Lote nº FSPE-20110331-1

| Tiempo (min) | % reacción | mg PO ₄ /g La |
|--------------|------------|--------------------------|
| 0 | 0,0 | 0,0 |
| 30 | 89,9 | 614,8 |
| 60 | 96,4 | 659,2 |
| 90 | 97,8 | 668,7 |

EJEMPLO 6

10 Se analizó la porosidad del compuesto LDOC al que se hace referencia en esta invención como RZB-014 y se comparó con la de los compuestos LDH y LDOC de la patente '782 discutida anteriormente en un analizador de superficie específica de presión estática Micromeritics TriStar 3000 usando nitrógeno como adsorbato. Se utilizó el procedimiento de Barrett, Joyner y Halenda (BJH) para calcular el tamaño de los poros. Este procedimiento utiliza el modelo Kelvin de llenado de poros y se aplica solo al mesoporo (ancho interno entre aproximadamente 2 y 50 nm) y al pequeño intervalo de tamaño de macroporo (ancho interno entre 50 nm y aproximadamente 300 nm).

Resultados:

15 Los datos se proporcionan a continuación como Tabla 20:

Tabla 20. Datos de Porosidad

| Lote | Superficie específica | | | Volumen del poro | | |
|-----------------|---|---|---|--|--|--|
| | Superficie específica BET (m ² /g) | Adsorción (acumulativa) (m ² /g) | Desorción (acumulativa) (m ² /g) | Total- <6,4182 nM (cm ³ /g) | Adsorción (acumulativa) (cm ³ /g) | Desorción (acumulativa) (cm ³ /g) |
| RZB-14 (264317) | 25,3032 | 28,7342 | 33,8946 | 0,029726 | 0,039915 | 0,040680 |
| RZB-14 (264314) | 32,0039 | 34,6533 | 35,5324 | 0,027236 | 0,049897 | 0,053462 |
| RZB-12 (264316) | 6,9408 | 7,1717 | 7,3477 | 0,005344 | 0,008331 | 0,008371 |
| RZB-11 (264315) | 13,6072 | 14,2711 | 14,5752 | 0,011198 | 0,019111 | 0,019513 |

(cont.)

| | Tamaño de Poro | | |
|----------------|--------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Lote | Ancho medio de poro (nm) | Diámetro de poro de adsorción (nm) | Diámetro de poro de desorción (nm) |
| RZB-14(264317) | 4,69909 | 5,5584 | 4,8008 |
| RZB-14(264314) | 3,40406 | 5,7595 | 6,0183 |
| RZB-12(264316) | 3,07991 | 4,6467 | 4,5569 |
| RZB-11(264315) | 3,29190 | 5,3566 | 5,3552 |

Los resultados indican que:

a) las superficies específicas de los dos lotes de RZB-14 son mayores que la superficie específica de los compuestos HCL y LDOC preparados de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento US 7.588.782 (RZB-11 y 12, respectivamente);

b) el compuesto LDOC producido según los procedimientos de la presente invención (ambos lotes de RZB-14) tiene volúmenes de poros mucho más altos que RZB-12 y un volumen de poros ligeramente mayor que RZB-11;

c) no hay mucha diferencia en los valores de diámetro de poro entre los compuestos de HCL y LDOC estudiados en este experimento (RZB-11, RZB-12 y ambos lotes de RZB-14). Por lo tanto, el número de poros debe ser mucho mayor en RZB-14 en comparación con RZB-12 y RZB-11.

Con respecto a la cinética de fijación de fosfato, estos datos sugieren que el mayor volumen de RZB-14 puede explicar una mayor fijación de fosfato de RZB-14 a un pH de 6,5, ya que la fijación de fosfato a un pH más alto probablemente está limitada por la difusión de fosfato en los poros.

EJEMPLO 7

La morfología de los compuestos de HCL y LDOC a los que en esta invención se hace referencia como RZB-011, RZB-012 y RZB-014 se analizó usando microscopía electrónica de barrido (SEM) de acuerdo con procedimientos convencionales. Véase las Figuras 11-20.

Los resultados proporcionados en esta invención confirman los datos anteriores que indicaron que las morfologías de RZB-012 y RZB-14 son significativamente diferentes, y particularmente la morfología esférica distintiva de RZB-014 de la presente invención.

EJEMPLO 8

Se puede utilizar el siguiente procedimiento para determinar la cinética/capacidad de fijación de fosfato en soluciones a un pH tamponado = 4,5 para el dioxicarbonato de lantano.

Brevemente, una solución ácida tamponada con acetato calentada, ajustada a un pH conocido y que contiene una cantidad conocida de fosfato se agita constantemente durante todo el ensayo en un conjunto de disolución. A esta solución agitada se le añade una cantidad conocida de compuesto de lantano en el tiempo = 0. A intervalos preestablecidos (T = 30, 60 minutos) se toman muestras de la suspensión agitada y se filtran inmediatamente. Todas las muestras se diluyen en la matriz adecuada y se analizan en busca de fósforo utilizando un Instrumento de Plasma Acoplado Inductivamente equipado con un detector espectrofotómetro de emisión óptica (ICP-OES).

Aparatos/Equipos

- Aparato de disolución calibrado aprobado por USP
- Balanza analítica de cuatro posiciones calibrada
- Temporizador calibrado
- Termómetro calibrado/rastreable (capaz de 37 °C)
- Medidor de pH con compensación de temperatura y sondas adecuadas

- Placa de agitación magnética
- Barra de agitación magnética (1" y 3" de largo)
- Matraz aforado de vidrio clase A (10, 50, 100, 500, 1000, 2000 mL)
- Probetas graduados de clase A (100 a 1000 mL)
- 5 • Pipetas volumétricas de vidrio clase A (1 a 20 mL)
- Vasos de precipitados Pyrex (100, 250, 1500 mL y ≥10 L)
- Gradilla para tubos de muestra de 10 mL y 50 mL
- Tubos de muestra de plástico de 10 mL & 50 mL con tapas
- Jeringas de plástico de 20 mL con émbolo
- 10 • Filtro de jeringa de 0,2 µm (de 20 a 25 mm de diámetro)
- ICP-OES cualificado

Reactivos

- 1.1 Agua desionizada para USP <1231> (A.D.)
- 1.2 Estándar de calibración de fosfato certificado (1.000 mg/L)
- 15 1.3 Estándar Sólido Secundario - Se debe tomar a través de toda la prueba de desintegración.
- 1.4 Estándar de referencia: el mismo producto químico que se está probando con datos históricos
- 1.5 Estándar de control de calidad (QC): debe ser un estándar independiente certificado AAS de 1,000 o 10,000 mg/L o un estándar certificado de elementos múltiples que contenga fósforo
- 20 1.6 Tampones de pH (4, 4,62 o un tampón cercano a 4,5, 7) - Siga las instrucciones de estandarización de los fabricantes. Estandarice diariamente usando tampones de pH 4 y 7 y verifique la estandarización antes de comenzar una nueva serie de pruebas con tampón de pH 4,62. Reestandarice cuando el control de estandarización sea mayor que ± 0,05 unidades de pH del valor del tampón. Informe la estandarización y verifique la información al libro de registro de pH
- 25 1.7 Ácido clorhídrico (10 % v/v): en un recipiente de 2 L, agregue 200 ml de HCl concentrado a 1500 ml de D.I. Diluir para marcar con A.D., tapar y agitar. Almacenar hasta por 6 meses en un recipiente sellado.
- 1.8 Ácido Acético Glacial (5,0 M HOAc)
- 1.8.1 En un vaso de precipitados de 1500 mL, agregue una barra de agitación magnética de 3" y 1 L de A.D.
- 1.8.2 Con una probeta graduado de clase A, agregue 572,0 mL de ácido acético glacial y agite.
- 30 1.8.3 Transfiera cuantitativamente el contenido a un matraz aforado clase A de 2L y agregue A.D. hasta la marca de 2,0L.
- 1.8.4 Tape y agite bien para mezclar.
- 1.8.5 Transfiera a un recipiente de vidrio de 2L limpio y etiquetado sellable. Almacenar hasta 1 año.
- 1.9 hidróxido de sodio (50% de NaOH o 12,5 N de NaOH)
- 35 1.9.1 En un vaso de precipitados Pyrex de 500 mL, agregue una barra de agitación magnética de 1" y 250 mL de A.D. Empezar a remover.
- 1.9.2 Pese 250 g de pastillas de NaOH y transfíralas al vaso de agitación. CUIDADO: ¡No salpique! ¡La solución se calentará! Revuelva hasta que las pastillas se hayan disuelto y la solución haya bajado a temperatura ambiente.
- 1.9.3 Transfiera cuantitativamente a un matraz aforado de 500 mL y agregue suficiente A.D. de modo que el menisco esté aproximadamente una pulgada por debajo de la marca de 500 mL.
- 40 1.9.4 Tape y agite gentilmente para mezclar. CUIDADO: ¡La solución se calentará! Deje reposar hasta que la solución haya bajado a temperatura ambiente.

1.9.5 Complete hasta la marca de 500 mL con A.D.

1.9.6 Tape y agite bien para mezclar.

1.9.7 Transfiera a un recipiente de plástico de 500 mL, limpio, etiquetado y sellable. Almacenar hasta 6 meses.

1.10 Ácido Fosfórico (1,62 M H₃PO₄ o 50,1 g/L P)

5 1.10.1 Coloque una barra de agitación magnética de 3" en el fondo de un vaso de precipitados Pyrex de 1,0 L y agregue ~ 600 mL de A.D. Coloque en una placa de agitación magnética y comience a revolver.

1.10.2 Determine el peso de ácido fosfórico requerido obteniendo el porcentaje de H₃PO₄ de la CoA y siguiendo este cálculo:

1.10.2.1 H₃PO₄ a pesar (g) = 50,1 x 3,164 x 100 ÷ % H₃PO₄ según CoA

10 Ejemplo: El CoA para el H₃PO₄ es del 85,5%. Por lo tanto, 50,1 x 3,164 x 100 ÷ 85,5 = 185,4 gramos de H₃PO₄

1.10.3 Pese la cantidad requerida de ácido fosfórico concentrado en un vaso de precipitados Pyrex limpio.

1.10.4 Transfiera lenta y cuantitativamente el ácido fosfórico al vaso de precipitados Pyrex de 1,0 L agitado que contiene 600 mL de A.D. Enjuague el vaso de precipitados de H₃PO₄ con A.D. y agregue los lavados al vaso de precipitados de 1,0 L. CUIDADO: No salpique.

15 1.10.5 Revuelva y deje que la solución se enfríe a temperatura ambiente.

1.10.6 Transfiera cuantitativamente la solución a un matraz aforado de 1,0 L.

1.10.7 Complete hasta la marca de 1 L con A.D.

1.10.8 Tape y agite bien para mezclar.

1.10.9 Analice esta solución madre para verificar la concentración de fósforo:

20 1.10.9.1 Diluir solución madre 1:100 seguido de una dilución 5:100 en una matriz de HCl al 10 %. La dilución total será 1: 2000 y la concentración esperada es 25 mg/L P.

1.10.9.2 Prepare una curva estándar de matriz de HCl al 10 % de 0 y 30 mg/L P, blanco de matriz y un estándar de control de calidad de 20 mg/L P utilizando la solución de fósforo certificada por terceros.

25 1.10.9.3 Analice la muestra diluida, el estándar de control de calidad y el blanco de matriz en busca de fósforo utilizando la longitud de onda de 213,617 nm. La curva estándar de 0, 30 mg/L es lineal para ICP en la longitud de onda de 213,617 nm.

1.10.9.4 Criterios de Aceptación:

1.10.9.4.1 Solución madre de fosfato = 50,1 ± 1,3 g/L P.

1.10.9.4.2 Control de Calidad de fósforo = 100 ± 2 % de recuperación

30 1.10.10 Transfiera la solución madre de fosfato aprobada a un recipiente de vidrio de 1L limpio, etiquetado y sellable. Almacenar hasta 1 año.

2.0 Procedimiento

CONJUNTO DE DISOLUCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN DE FOSFATO DE TRABAJO:

35 2.1 El muestreo se producirá en T = 0, 30 y 60 minutos. Determine la cantidad de tubos de muestra de plástico necesarios. 3 tubos por prueba.

2.2 Etiquete previamente los tubos de muestra de plástico y colóquelos en una gradilla. Tape para mantener limpio y reserve.

2.3 Llene el baño adiabático en el aparato de disolución hasta la marca con agua del grifo. Listo este conjunto de prueba.

40 2.4 Ajuste la temperatura del baño adiabático a 31 °C.

2.5 Solución de trabajo de fosfato (9 Litros)

2.5.1 Coloque una barra de agitación de 3 "en el fondo de un vaso de precipitados Pyrex de 10 L.

2.5.2 Con probetas graduadas de clase A, agregue exactamente 7000 ml de A.D., 900 ml de 5.0 M HOAc y 45 mL de 1,62 M H₃PO₄ al vaso de precipitados Pyrex de 10 L. Coloque en un agitador magnético y comience a revolver.

2.5.3 Agregue con cuidado 155 ml de NaOH al 50 %. Revuelva durante 10 minutos antes de continuar con la siguiente etapa.

5 2.5.4 Mientras agita, con un medidor de pH estandarizado, controle el pH de la solución en el vaso de precipitados Pyrex de 10 L. Ajuste la solución a pH = 4,5 ± 0,05 usando NaOH al 50 %. Continúe revolviendo durante 10 minutos. Si el pH = 4,5 ± 0,05 continúe con la siguiente etapa. Si no, continúe ajustando el pH.

2.5.4.1 Registre el volumen total de las adiciones adicionales de NaOH al 50 %.

10 2.5.5 Agregue el volumen apropiado de A.D. utilizando una probeta graduada de clase A de modo que el volumen total sea igual a 9 Litros. Continúe revolviendo durante al menos 10 minutos.

Ejemplo: AD = 7000 mL'

5,0 M HOAc - 900 mL ►→ Volúmenes inmutables

1,62M H₃PO₄ = 45 mL

50% NaOH = 155 mL

15 50% NaOH = +5 mL

Volumen Variable

TOTAL = 8105 mL

Por lo tanto, agregue: (9000 mL – 8105 mL) = 895 mL AD

2.5.5.1 Registre el pH de esta solución de trabajo de fosfato.

20 2.6 Con una probeta graduada de clase A, transfiera 1,0 L de la solución de 9 L a cada uno de los recipientes de reacción de disolución. Tenga en cuenta que se pueden realizar un máximo de ocho pruebas simultáneamente.

25 2.7 Vuelva a colocar la tapa en el recipiente de reacción y comience a agitar los recipientes de reacción a una velocidad de 180 rpm. Deje que las soluciones del recipiente de reacción y del baño de agua aumenten la temperatura y alcancen una temperatura constante de 37 ± 1 °C. Verifique la temperatura usando un termómetro trazable calibrado. Registre las observaciones.

MUESTRA T=0:

2.8 Con una jeringa de 20 ml, extraiga una alícuota de ~ 20 ml de cada uno de los recipientes de disolución y colóquelos en tubos de muestra de 50 ml debidamente etiquetados, un tubo para cada recipiente.

Tape el tubo.

30 2.9 Deseche la jeringa de 20 mL.

2.10 Agregue 1,33 ± 0,003 gramos del compuesto LDOC a T = 0. Inicie el temporizador. Agregue LDOC a intervalos de ~ 3 minutos para asegurarse de que las muestras de cada recipiente se puedan extraer en los momentos requeridos.

MUESTRA T=30:

35 2.11 A T = 30 ± 0,25 minutos, tome una muestra individual de cada recipiente utilizando el siguiente protocolo:

2.11.1 Con una jeringa de 20 ml, retire ~ 20 ml de suspensión.

2.11.2 Coloque un filtro de jeringa de 0,2 µm firmemente en la punta y deseche los 2 mL iniciales.

2.11.3 Con el filtro de jeringa de 0,2 µm todavía en su lugar, dispense la solución restante en el tubo de muestra de 50 mL debidamente etiquetado. Tape el tubo.

40 2.11.4 Deseche la jeringa y el filtro de 0,2 µm.

MUESTRA T=60:

2.12 A T = 60 ± 0,25 minutos, tome muestras individuales utilizando el mismo protocolo que para la muestra T = 30.

2.13 Determine el pH de la suspensión en cada uno de los recipientes de disolución. Anote el pH.

2.14 Cuando se complete la prueba, limpie toda la cristalería completamente y enjuague con A.D. Los compuestos de carbonato de lantano son solubles en ácido. Limpiar los residuos de la cristalería con ácido diluido. Enjuague triple con AD.

5 PREPARACIÓN DE MUESTRA:

2.15 Diluir las muestras T = 0, 30 y 60 1:10 y agregar suficiente HCl concentrado para obtener una concentración final de HCl al 10 % (v/v). {ejemplo: 5 ml de muestra + 5 ml de HCL concentrado diluido con A.D. a 50 mL en un matraz aforado}

2.16 Tape, agite y envíelo para análisis.

10 ANÁLISIS DE MUESTRA

2.17 Permita que el instrumento se caliente según las instrucciones del fabricante.

2.17.1 Prepare una Curva Estándar de «Correspondencia de Matriz» de 0, 30 mg/L, Matriz en Blanco y Estándar de Control de Calidad (use cristalería volumétrica de clase A):

15 2.17.1.1 ~ 0,5 M HOAc - Usando una probeta graduada, agregue 57,2 mL de ácido acético glacial a un matraz aforado de 2L. Diluya a volumen con A.D., tape y agite. Guarde la solución no utilizada en un recipiente Nalgene™ herméticamente cerrado.

2.17.1.1.1 0 mg/L - En un matraz aforado de 100 mL, agregue 10 mL de ~ 0,5 M HOAc y 10 mL de HCl concentrado y diluya hasta la marca con A.D. Tape y agite.

20 2.17.1.1.2 30 mg/L - En un matraz aforado de 100 mL, agregue 10 mL de ~ 0,5 M HOAc y 10 mL de HCl concentrado y 3 mL de estándar de fósforo certificado 1000 mg/L y diluya hasta la marca con A.D. Tape y agite.

2.17.1.1.3 Matriz en Blanco - En un matraz aforado de 100 mL, agregue 10 mL de HOAc ~ 0,5 M y 10 mL de HCl concentrado y diluya hasta la marca con A.D. Tape y agite.

2.17.1.1.4 Estándar de Control de Calidad 20 mg/L - En un matraz aforado de 100 mL, agregue 10 mL de ~ 0,5 M HOAc y 10 mL de HCl concentrado y 2 ml de

25 Estándar de fósforo certificado INDEPENDIENTE 1000 mg/L y diluir hasta la marca con A.D.

2.17. 2 Analice las muestras diluidas, los Estándares de control de calidad y la Matriz en Blanco en busca de fósforo utilizando la longitud de onda de 213,617 nm. La curva estándar de 0,30 mg/L es lineal para ICP en la longitud de onda de 213,617 nm.

2.17.3 Informe el % de Finalización de la Reacción para T = 30 y T = 60. 3.0 Cálculos

30 3.1 $R = [A - B] \times C \div D$ donde: R = Resultado (mg/L)

A = Lectura de ICP (mg/L)

B = Lectura de ICP (mg/L) para matriz en blanco

C = Dilución (mL)

D = Alícuota (mL)

35 3.2 RxN terminación =
$$\frac{\{(R_0 - R_t) \div (1000 \times 30.974)\} \times 100}{(W \times \text{factor} \div 138.906)}$$

donde: R0 = "T=0" Resultado (mg/L)

Rt = "T=30" o "T=60" Resultado mg/L)

1000 = Volumen de Reacción (mL)

30,974 = Peso atómico del fósforo

40 W = Factor de peso de la muestra (g) = (% La en la muestra) ÷ 100 (% La debe estar disponible en el Certificado de análisis para el LDOC. Si no es así, un valor aceptable para usar es: factor = 0,7512) 138,906 = Peso atómico del Lantano

Ejemplo - % de finalización de la reacción para una muestra de LDOC:

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

3.3 Media (m) - describe la técnica de tomar un promedio.

Sumar los valores numéricos (x, y, z, etc.) de un análisis y dividir esta suma por el número n de mediciones da la media. Expresado en términos de las unidades de los datos originales.

$$x = m = (x + y + z) \div n$$

donde:

$x = m$ = Media o promedio

x,y,z = Mediciones individuales

n = Número total de mediciones

m = promedio (a:z) (Cálculo con Excel)

donde: m = Media o promedio

a:z= Representa el intervalo de datos en la hoja de cálculo en Excel.

3.4 $\sigma = d_s = \text{stdev}(a:z)$ (Cálculo en Excel)

donde:

$\sigma = d_s$ = Desviación Estándar

a:z= Representa el intervalo de datos en la hoja de cálculo en Excel.

3.5 %DER = $\sigma \div m \times 100$ donde: DER = Desviación Estándar

Relativa

$\sigma = d_s$ = Desviación Estándar

m = Media

3.6 $SR = R \times 100 / V$ donde: SR = Recuperación Estándar (%)

R = Resultado Calculado (%RxN Terminación)

V = Valor Aceptado (%RxN Terminación)

4.0 Control de la Calidad

4.1 Réplicas:

4.1.1 Incluya una repetición en la unidad de disolución con cada conjunto de muestras (para análisis de prueba de no liberación).

4.1.2 Ejecute triplicados para una prueba de liberación (es decir, certificado de análisis).

4.2 Blancos:

4.2.1 Incluya un blanco de reactivo en la unidad de disolución con cada conjunto de muestras.

4.2.2 Incluya una matriz en blanco para el análisis ICP-OES. Utilice el resultado de ICP obtenido para esta matriz en blanco al calcular los resultados de la muestra (consulte la sección Cálculo).

4.3 Estándares:

4.3.1 Incluya un estándar interno en la unidad de disolución con cada conjunto de muestras

4.3.2 Incluya un estándar certificado de control de calidad de terceros en los análisis de ICP-OES. Use esto para verificar las curvas estándar y el funcionamiento del instrumento.

4.4 Criterios de Aceptación:

4.4.1 Réplicas deben ser $\leq 6\%$ DER (consulte la sección de Cálculo)

5 4.4.2 Estándar Interno: El % de recuperación debe ser del 90 al 110 % del valor de CoA (consulte la sección Cálculo)

4.4.3 Estándar de Control de Calidad: El % de recuperación debe ser del 98 al 102 % del valor certificado (consulte la sección Cálculo)

4.4.4 La solución madre de fosfato debe tener $50,1 \pm 1,3$ g/L como fósforo. Esto asegurará que la muestra T = 0 sea $250 \pm 6,3$ mg/L como fósforo.

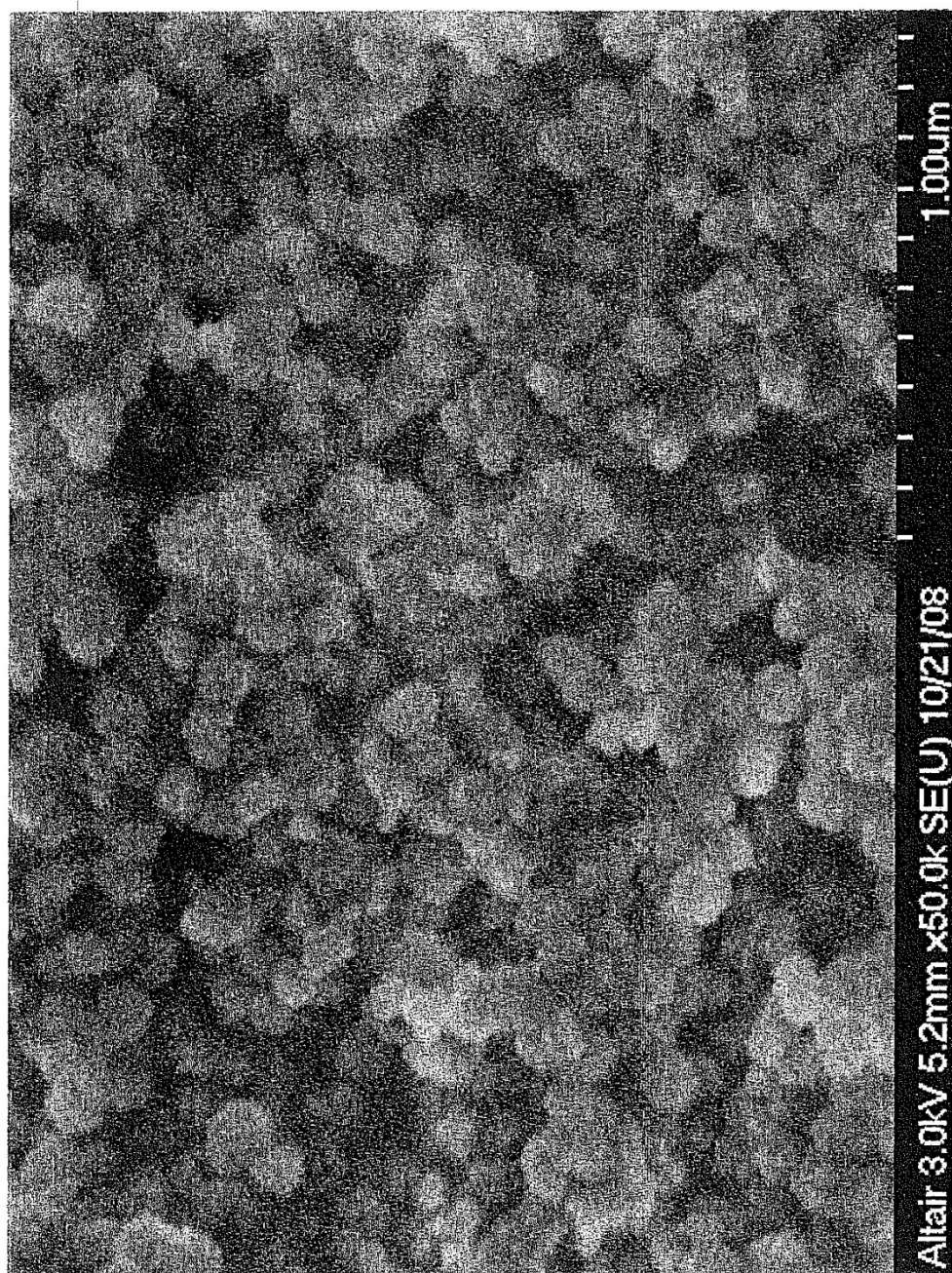
10 4.5 Fuera de especificación (OOS): siga el SOP interno de OOS

5.0 Bibliografía

5.1 Véase también la Patente Norm. EE. UU. N.º 5.968.976: «Pharmaceutical composition containing selected lanthanum carbonate hydrates».

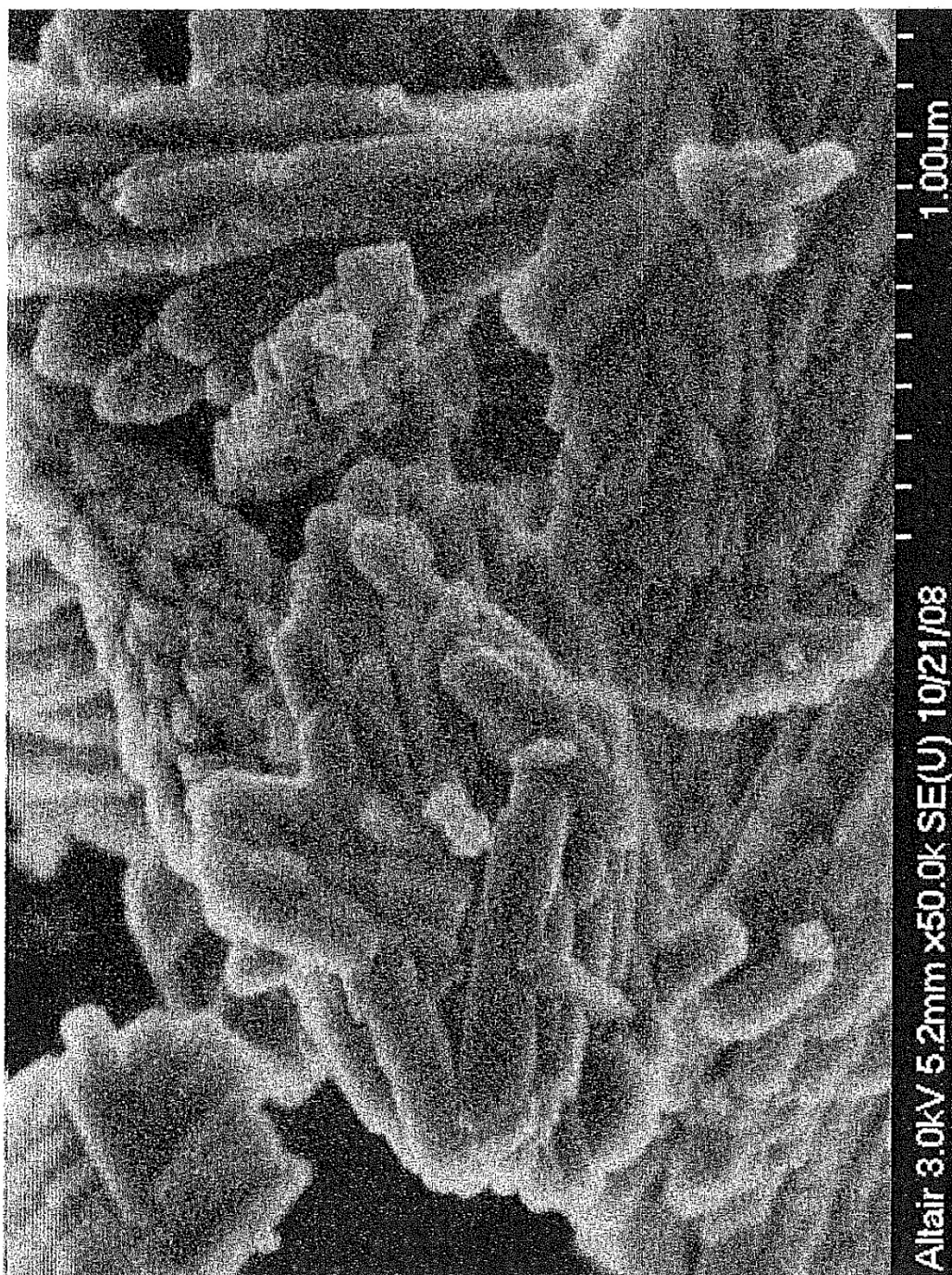
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de carbonato de lantano que comprende hacer reaccionar una sal soluble de cloruro de lantano con carbonato de amonio en un disolvente a una temperatura de reacción de entre 75 grados C a 90 grados C a un pH de 6,0 a 7,5 y precipitar el producto de reacción, donde el producto de reacción es hidróxido de carbonato de lantano que incluye aproximadamente 0,5 % en peso o menos de sodio.
5
2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde la cantidad de cloruro de lantano en relación con la cantidad de carbonato de amonio en la reacción varía entre 1:0,8 y 1:4.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el hidróxido de carbonato de lantano producido tiene un patrón que se corresponde con el archivo ICDD 26-815.
10
4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende además calcinar el producto de reacción a una temperatura entre 400 y 700 grados C durante al menos dos horas para producir dioxicarbonato de lantano que comprende uno o más polimorfos de fórmulas $\text{La}_2\text{O}_2\text{CO}_3$ y La_2CO_5 y que incluye aproximadamente 0,75 % en peso o menos de sodio.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, donde la temperatura de calcinación es de aproximadamente 550 grados C.
15
6. El procedimiento de la reivindicación 4, donde el dioxicarbonato de lantano resultante comprende no más del 5 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 .
7. El procedimiento de la reivindicación 4, donde el dioxicarbonato de lantano resultante comprende no más del 1 % en peso del polimorfo de fórmula La_2CO_5 .
20



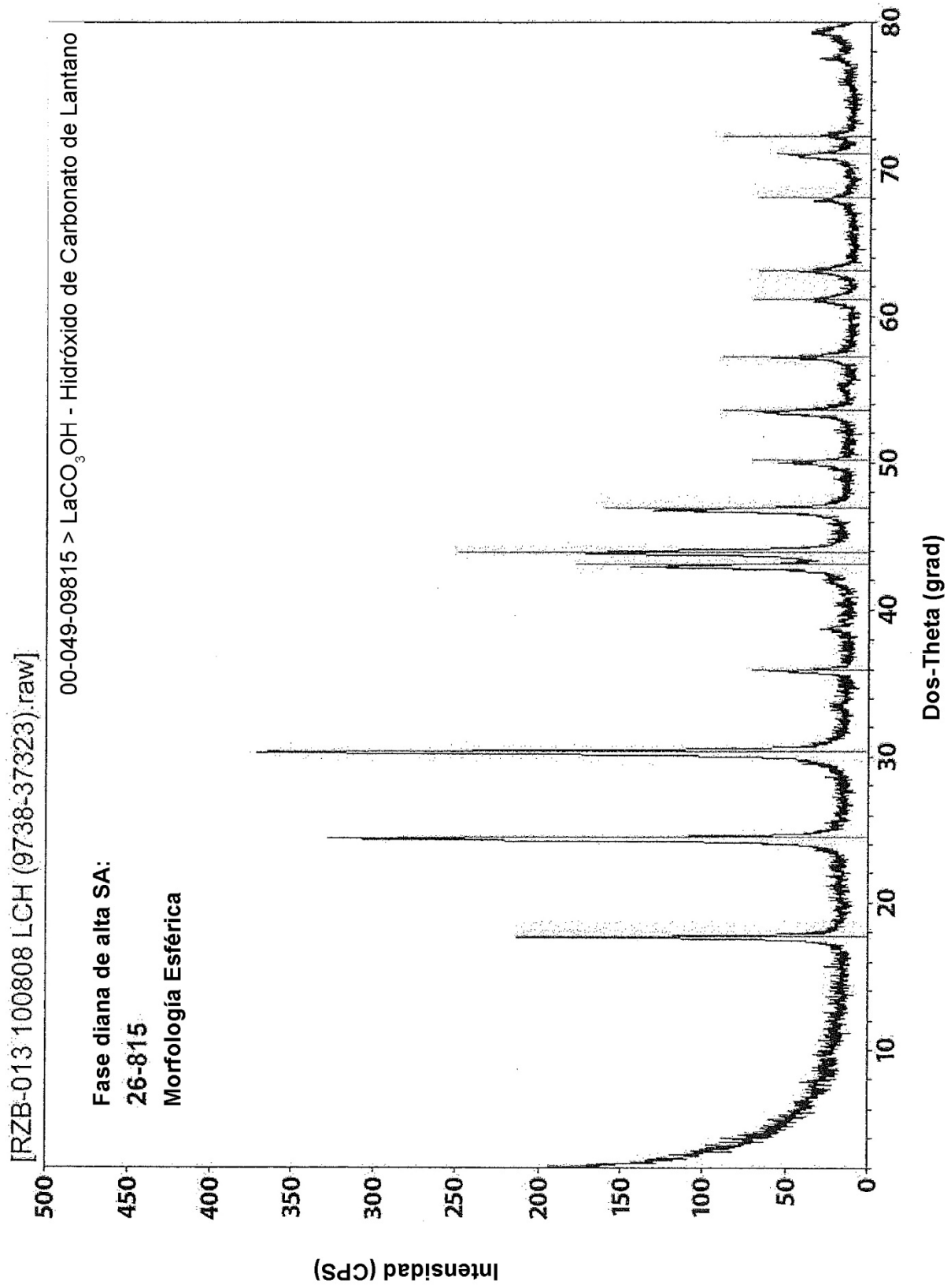
Lote 100808

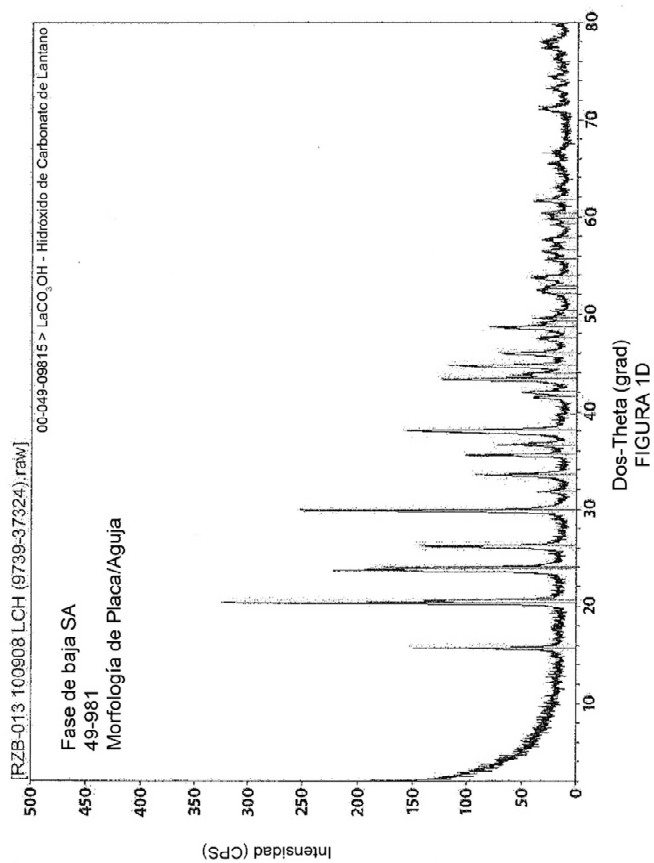
FIGURA 1A



Lote 100908

FIGURA 1B





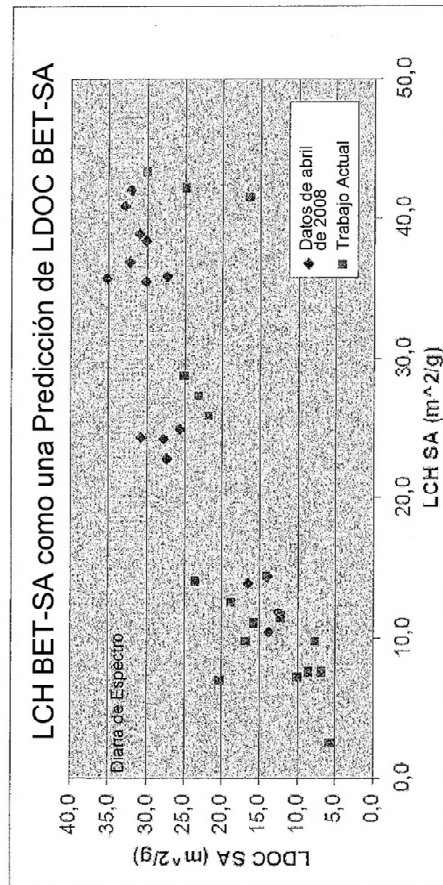


FIGURA 2

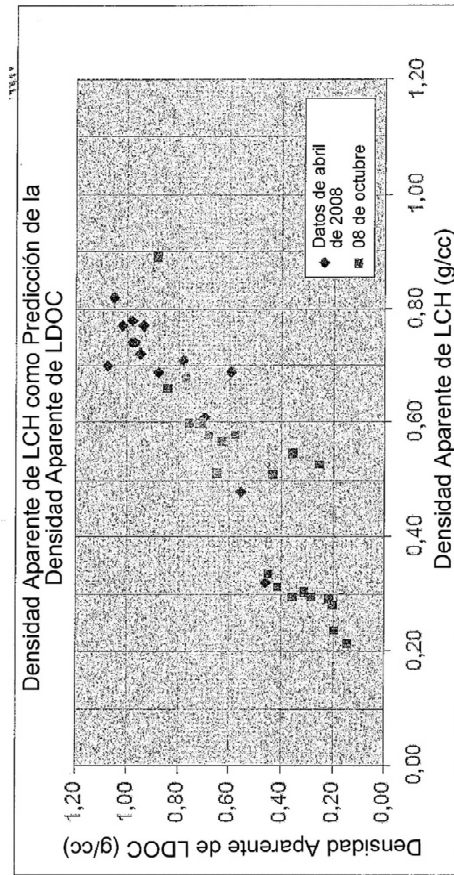


FIGURA 3

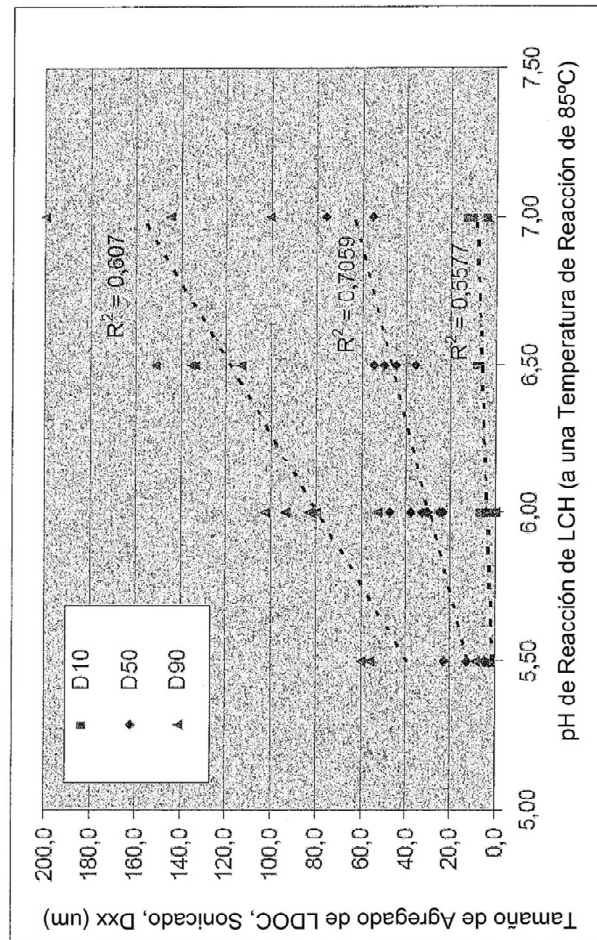


FIGURA 4

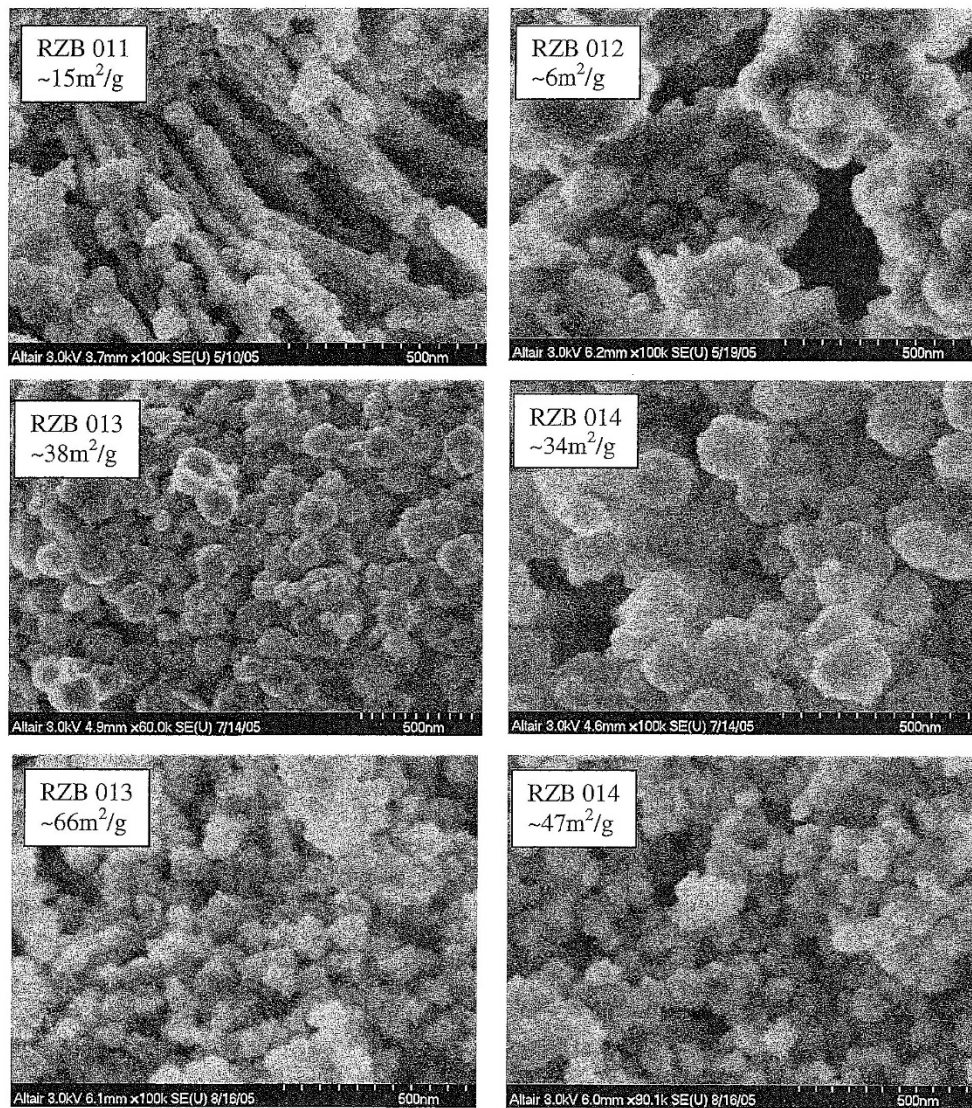


FIGURA 5

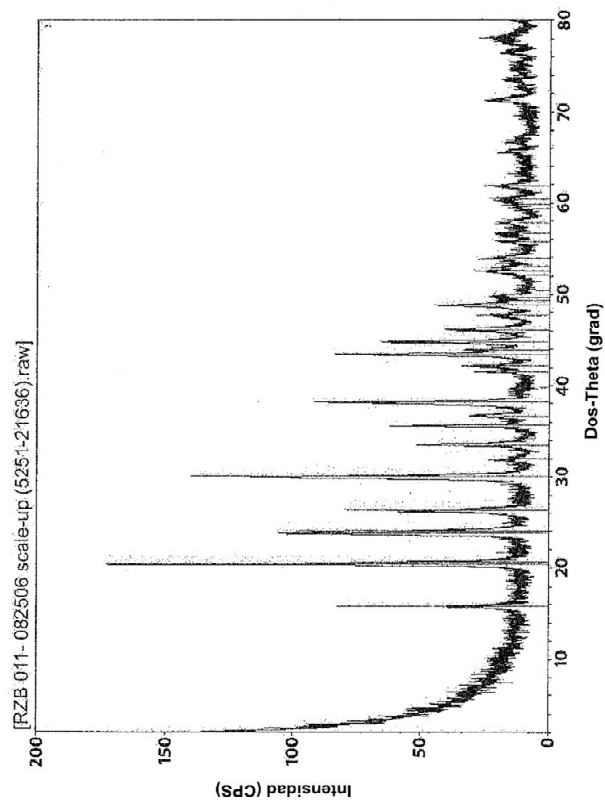


FIGURA 6

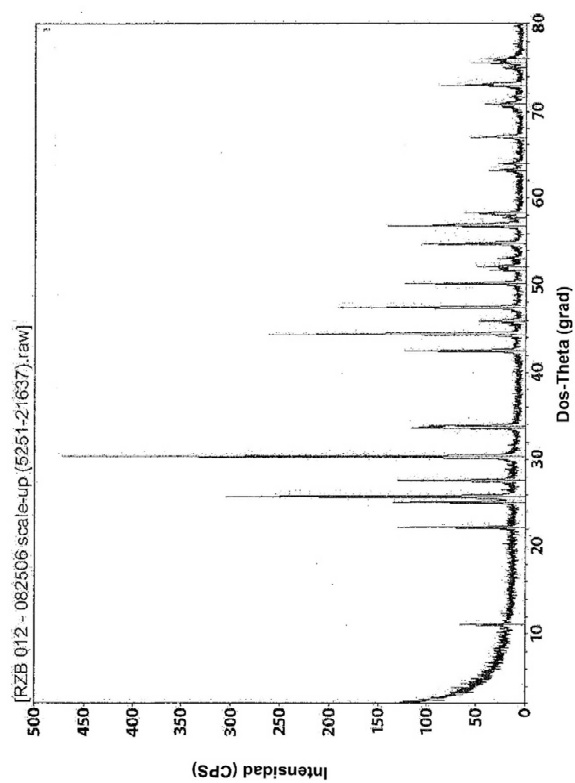


FIGURA 7

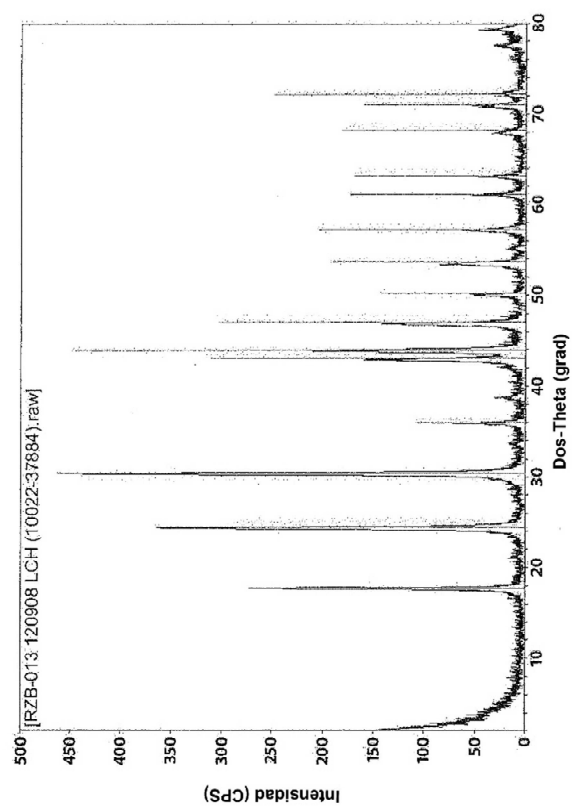


FIGURA 8

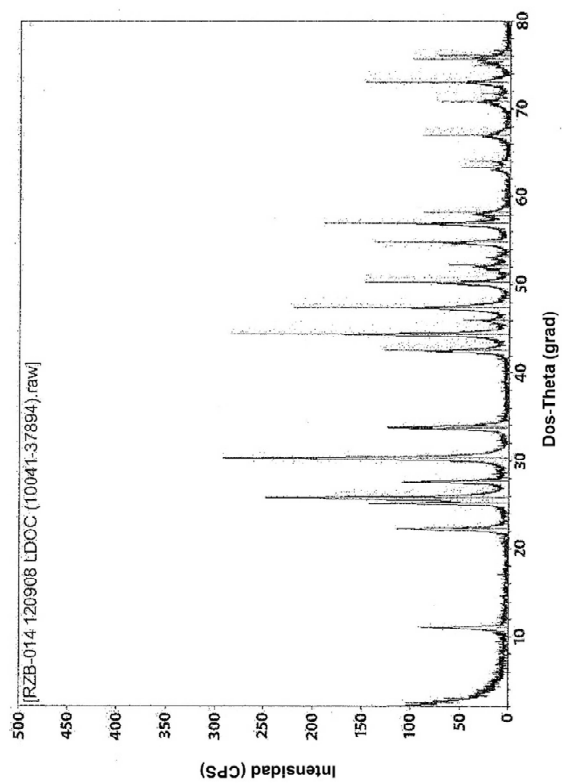


FIGURA 9

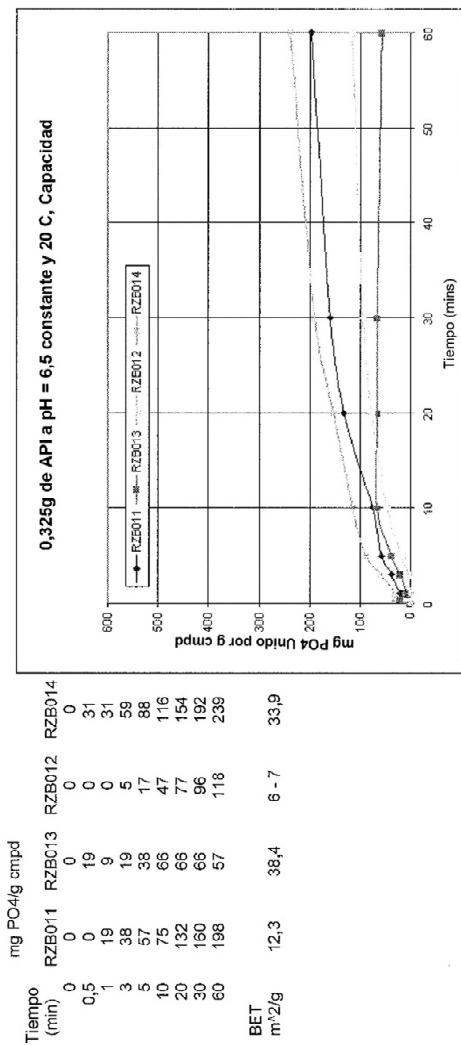


FIGURA 10

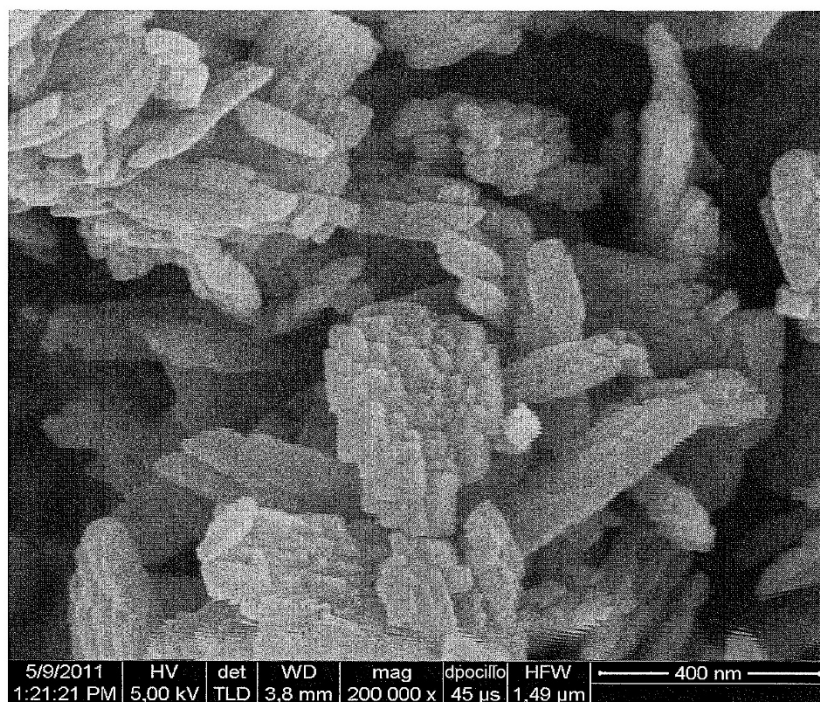


FIGURA 11

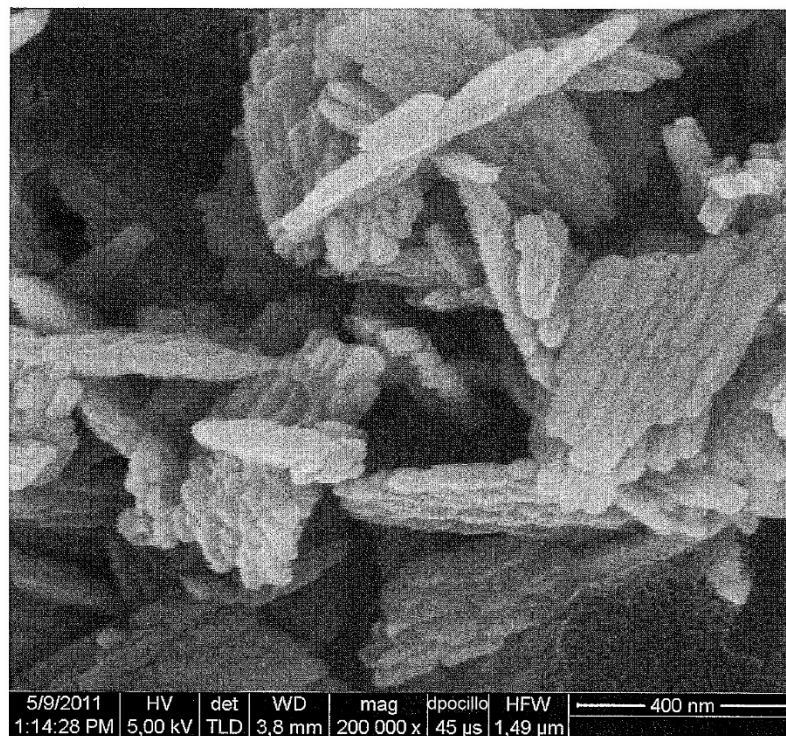


FIGURA 12

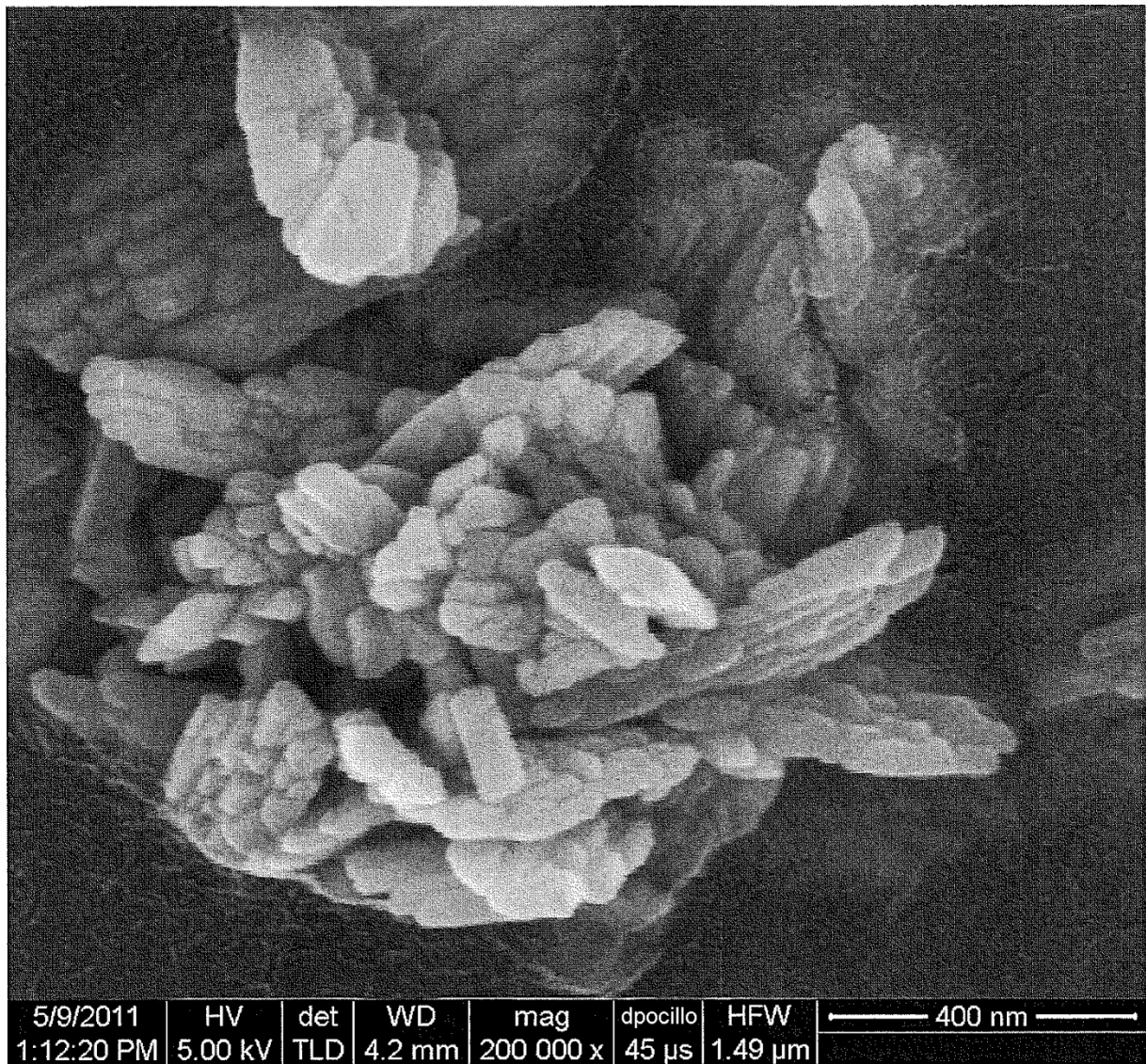


FIGURA 13

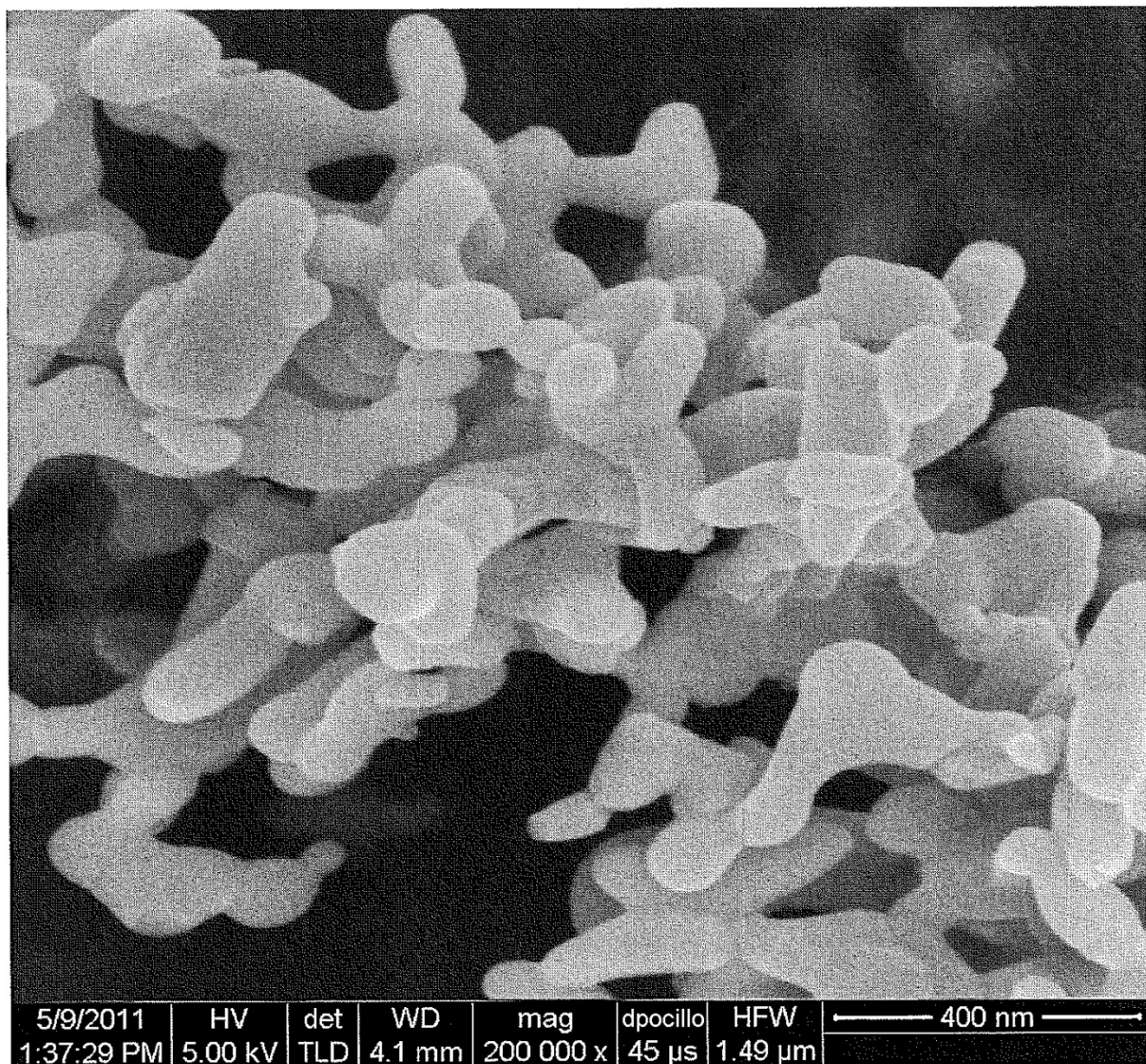


FIGURA 14

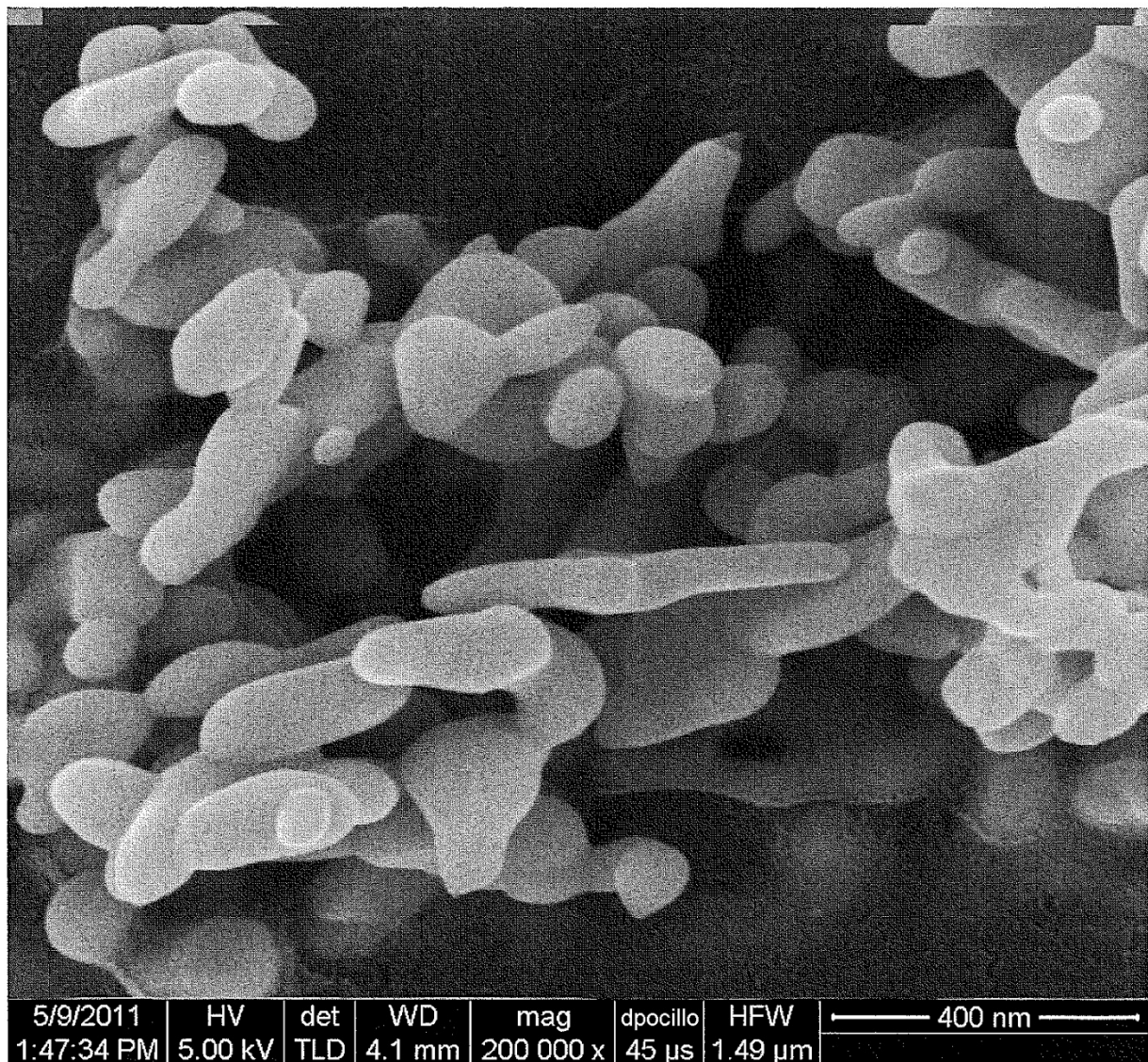


FIGURA 15

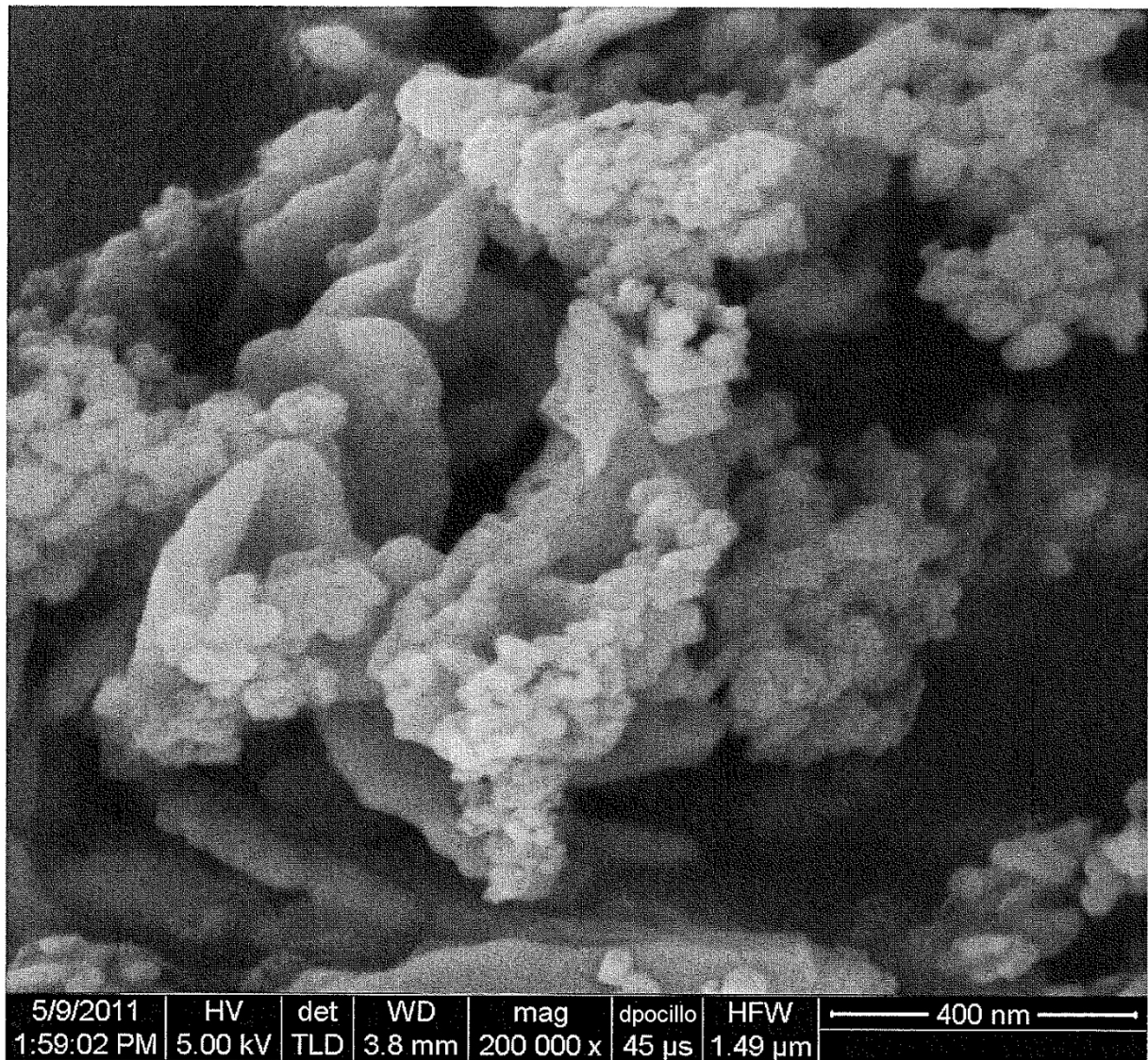


FIGURA 16

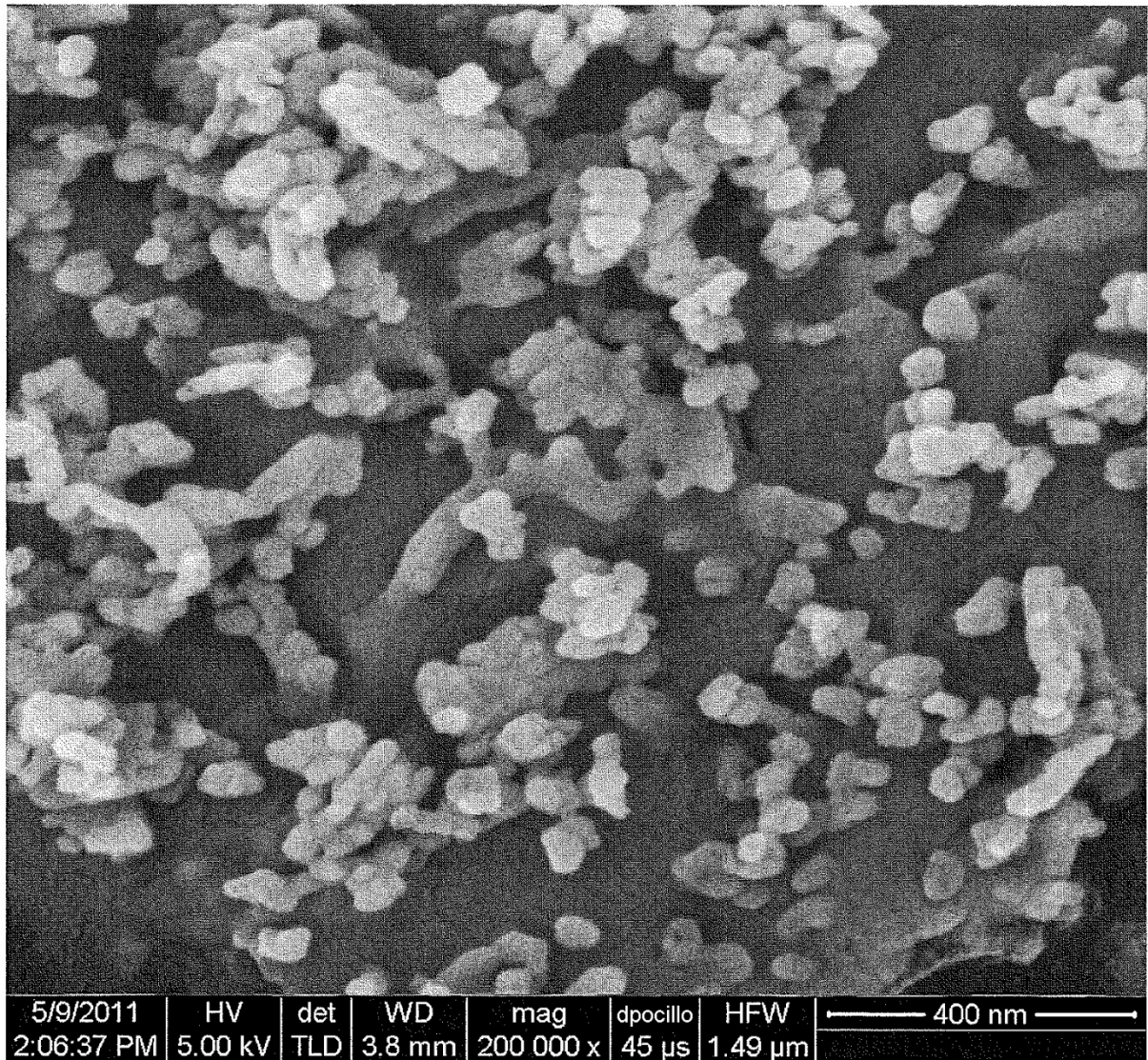


FIGURA 17

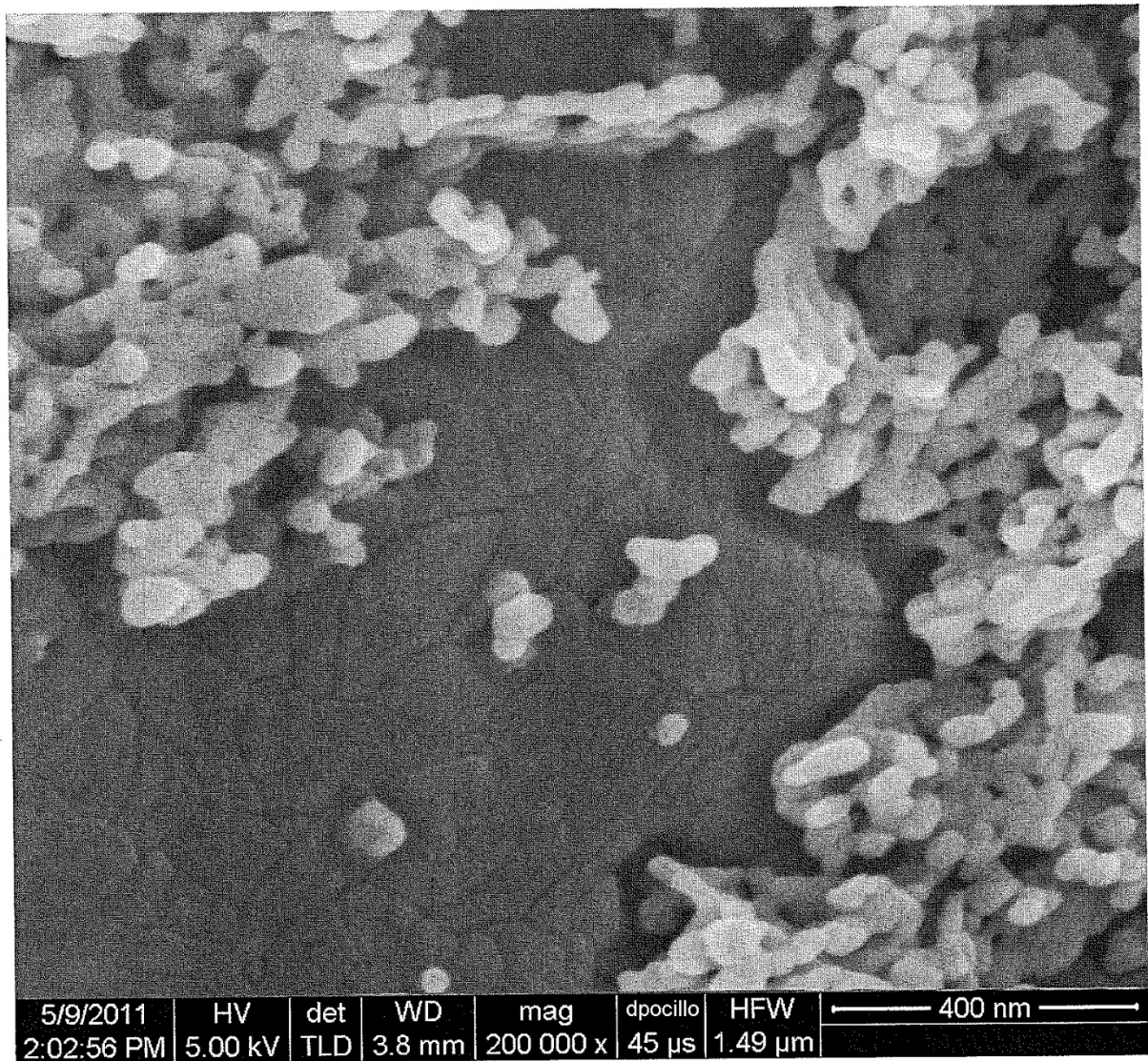


FIGURA 18

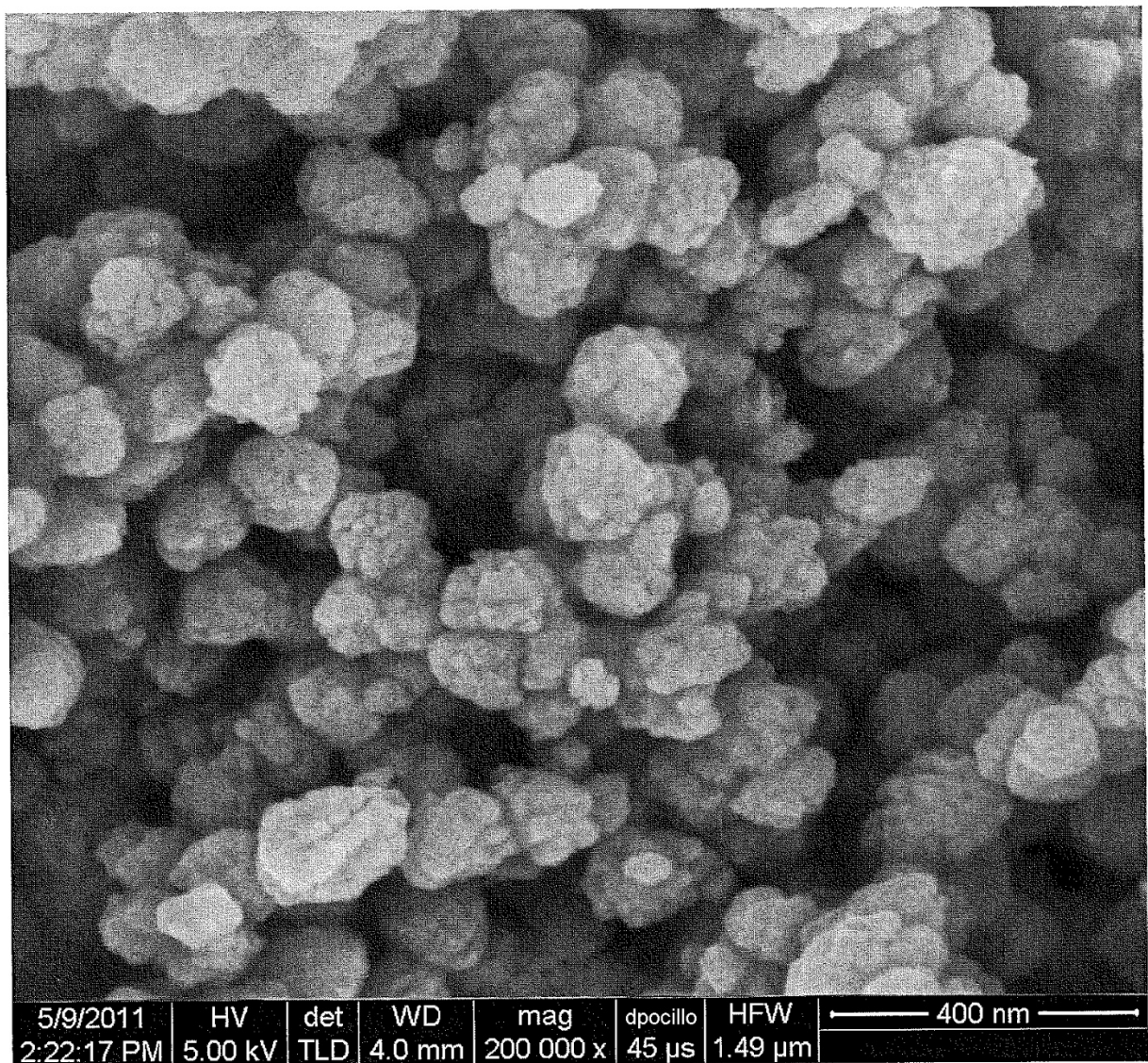


FIGURA 19

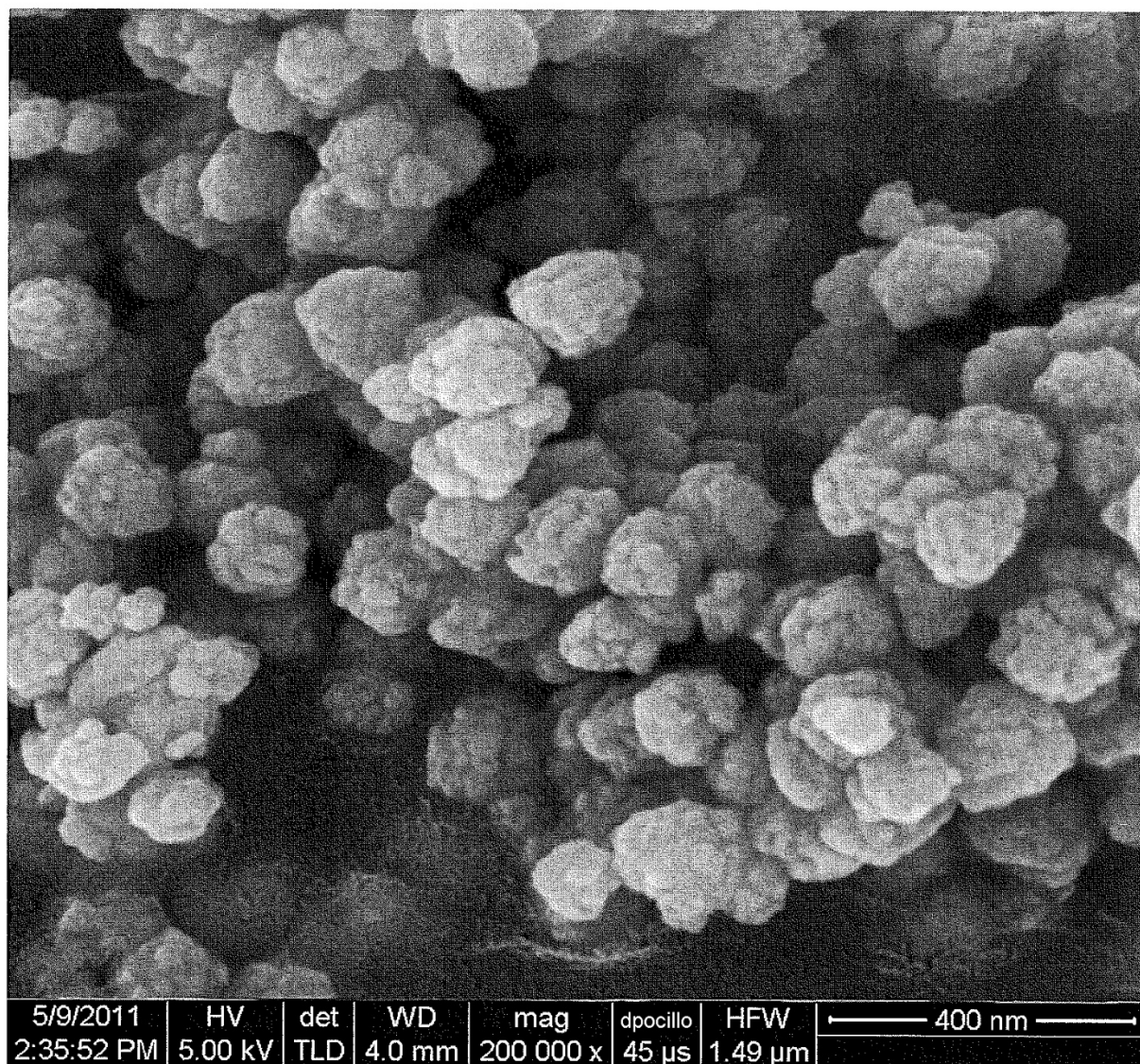


FIGURA 20