

公告本

發明專利說明書

101年2月15日修正替換頁

中文說明書替換頁(101年2月)

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：095104355

※ 申請日期：95.2.9

※IPC 分類：A61K $\frac{33}{24}$, $\frac{33}{26}$, A61P $\frac{13}{06}$

一、發明名稱：(中文/英文)

具醫藥活性之化合物、其製備方法、包含該等化合物之組合物及其用途

PHARMACEUTICALLY ACTIVE COMPOUNDS, THEIR
MANUFACTURE, COMPOSITIONS CONTAINING THEM AND
THEIR USE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

巴貝多商賽特克羅開發公司

CYTOCHROMA DEVELOPMENT INC.

代表人：(中文/英文)

娜塔莉亞 西斯尼提

SISNETI, NATALIA B.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

巴貝多聖麥克市南科利摩爾岩區財經廣場1號100室

SUITE 100, ONE FINANCIAL PLACE, LOWER COLLYMORE ROCK,
ST. MICHAEL, BARBADOS

國籍：(中文/英文)

巴貝多 BARBADOS

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 摩利斯 希德尼 牛頓

NEWTON, MAURICE SYDNEY

2. 尼吉爾 彼得 羅迪斯

RHODES, NIGEL PETER

3. 艾利西斯 約翰 多福特

TOFT, ALEXIS JOHN

國 籍：(中文/英文)

1. 英國 U.K.

2. 英國 U.K.

3. 英國 U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 英國；2005年02月10日；0502787.5

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

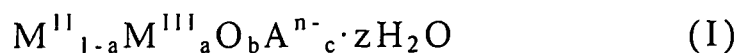
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

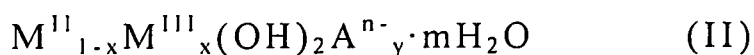
一種作為醫藥劑之物質，其包含式(I)之固態混合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ 。

該物質可藉由將包含式(II)化合物之物質在 200°C 至 600°C ，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而製造：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x=\sum yn$ ， $0 < x \leq 0.5$ ， $0 < y \leq 1$ ，及

$0 < m \leq 10$ 。

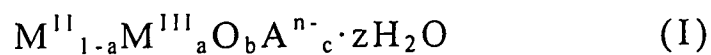
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明關於一種具有醫藥活性之混合金屬化合物，特別是磷酸鹽結合劑。其亦涉及製造這些化合物之方法，及含此化合物之醫藥組合物。其進一步關於其醫藥用途。

【先前技術】

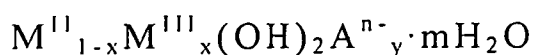
對於腎衰竭之血液透析(洗腎)病人，血漿中之磷酸鹽濃度會明顯地提高，此即為高磷酸鹽血症，且這種情況可造成磷酸鈣沉積於軟組織中。血漿磷酸鹽含量可藉口服攝取無機與有機磷酸鹽結合劑而降低。最常用的治療之一係服用氫氧化鋁凝膠，其形成不溶性磷酸鋁。然而，其可由於鋁累積而造成其他之毒性併發症，例如血紅蛋白製造減少、骨質自然修復與製造受損、及可能之神經/辨識功能受損。已提議以其他之鋁化合物，如微晶氧化氫氧化鋁(伯姆石)及特定之水滑石，用於此用途如揭示於Ookubo等人之 Journal Pharmaceutical Sciences(1992年11月)，81(11), 1139-1140。然而，其遭受相同之缺點。

許多用於治療高磷酸鹽血症之已知無機製品僅在限制之pH範圍為有效磷酸鹽結合劑，特別是約pH 3-5之酸性範圍。這類在pH 3有效之磷酸鹽結合劑在較高pH未必可有效地結合，例如在下消化道(例如十二指腸以下)的 $\text{pH} \geq 7$ ，而至少某些磷酸鹽之結合係發生於此。此外，特別是鹼性結合劑可將胃pH緩衝至較高程度，如此其無法具有磷酸鹽結合能力。

為了克服鋁附帶之缺點及有限pH範圍之效率問題。WO-A-99/15189號專利揭示使用無鋁之混合金屬化合物，而且其在2-8之pH範圍具有所存在磷酸鹽總重量之至少30重量%之磷酸鹽結合能力。

一般而言，此混合金屬化合物可含鐵(III)及至少一種鎂、鈣、鋁、與銻。較佳為其亦含至少一種羥基與碳酸陰離子，而且視需要地另外含至少一種硫酸根、硝酸根、氯化物、與氧化物。然而已發現，WO-A-99/15189號專利之混合金屬化合物在使用時釋放一些可溶形式之其二價金屬內容物。

JP-A-2004-89760號專利揭示以特定之混合金屬化合物增強脫磷酸鹽活性用於自家庭或工業廢水除磷，其係藉由將定義為具有以下通式之化合物結晶加熱處理：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； x 、 y 與 m 滿足 $0 < x \leq 0.67$ ， $0 < y \leq 1$ ，及 $0 \leq m \leq 2$ 。此化合物據稱對溶於水中「磷之硫酸離子」具有至少5之選擇係數。

一種製備此經熱處理化合物之較佳方法包括使用無機或有機酸與氫氧化鹼之水溶性鹽之混合水溶液，其係逐滴加入含二價金屬水溶性化合物與三價金屬或二價錳水溶性化合物之水溶液，及在保持於0~90℃之溫度反應，而藉沉澱得到由上述通式表示之金屬氫氧化物之化合物結晶。將此沉澱物分離及在200-500℃熱處理。

MgAl LDH在磷酸鹽脫附期間失去(三價)鋁，及MgMn LDH化合物之熱處理，係揭示於Tezuka, S.之Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (2004), 2101-7。

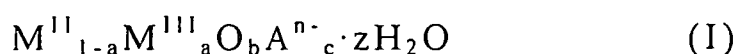
現已發現，WO-A-99/15189號專利化合物之醫藥用途附帶之二價金屬(例如鎂)釋放可因將適當之混合金屬化合物(例如分層雙氫氧化物或具有水滑石結構之化合物)熱處理而顯著地減少。其可類似地減少 M^{II} 不為鎂之其他二價金屬之釋放。

名詞「混合金屬化合物」表示含二或更多種不同金屬型式之單一物質。單一物質通常無法藉物理分離法而需化學反應分離成其成分元素。

在此使用之名詞「分層雙氫氧化物」(LDH)表示在主層中具有兩種金屬陽離子且中間層域含陰離子物種之合成或天然層狀氫氧化物。相較於層間域含陽離子物種之一般陽離子性黏土，此種廣義化合物有時亦稱為陰離子性黏土。參考對應[Mg-Al]為主礦物之多型之一，LDH亦已報告為水滑石狀化合物。(參見"Layered Double Hydroxides: Present and Future"，編者V Rives，2001出版，Nova Science出版)

【發明內容】

本發明之第一態樣現提供作為醫藥劑之物質，其包含式(I)之固態混合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬(即具有兩個正電荷)； M^{III} 為

至少一種三價金屬(即具有三個正電荷); A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子; $2+a=2b+\sum cn$; $a=M^{III}$ 莫耳數 / (M^{II} 莫耳數 + M^{III} 莫耳數); 及 $\sum cn < 0.9a$ 。

在上式(I)中, 在 A 表示超過一種陰離子時, 各價數(即陰離子之電荷)(n)可不同。

在上式(I)中, " $\sum cn$ " 表示每莫耳式(I)化合物中各陰離子莫耳數乘以其各價數之和。

z 值適當地為 2 以下, 更佳為 1.8 以下, 甚至更佳為 1.5 以下。 z 值可為 1 以下。

a 值適當地為 0.1 至 0.5, 較佳為 0.2 至 0.4。

b 值適當地為 1.5 以下, 較佳為 1.2 以下。 b 值較佳為大於 0.2, 更佳為大於 0.4, 甚至更佳為大於 0.6, 最佳為大於 0.9。

在 $a \geq 0.3$ 時, 較佳為 $\sum cn < 0.5a$ 。在 $a \leq 0.3$ 時, 較佳為 $\sum cn < 0.7a$ 。

各陰離子之 c 值係依由式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示之中性電荷所需而決定。

依照本發明第一態樣之物質較佳為包含大於 30 重量%, 更佳為大於 50 重量%之式(I)化合物, 例如此物質之至多 95 或 90 重量%。

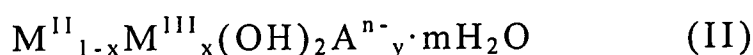
用於製備式(I)化合物之方法造成原料化合物之結構細節改變。因此所述之式(I)僅意圖敘述其元素組合物且不應視為結構之定義。

在式(I)化合物包含鎂作為 M^{II} 與鐵作為 M^{III} 陽離子及碳酸

基作為陰離子時，較佳為其在 $34^{\circ} 2\theta$ 處具有 x-射線繞射峰。在低溫 ($\leq 250^{\circ}\text{C}$) 可存在分層雙氫氧化物之衝突峰，而在溫度升高時 ($\geq 400^{\circ}\text{C}$)，可出現由於氧化物 $\text{M}^{\text{II}}\text{O}$ 造成之衝突峰，但是這些峰可使用反褶積法解析。

本發明第一態樣之物質及化合物之這些較佳值適用於在此所述之本發明之其他態樣。

本發明之第二態樣提供一種作為醫藥劑之物質，其包含藉由或可藉由將式 (II) 化合物在 200°C 至 600°C ，較佳為 225°C 至 550°C ，更佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得固態合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬 (即具有 2 個正電荷)； M^{III} 為至少一種三價金屬 (即具有 3 個正電荷)； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum yn$ ；及 x 與 m 滿足 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。

應注意，式 (II) 係以將總電荷保持中性之方式解讀。在式 (I) 及 / 或 (II) 中，任一式之次類化合物各可包含其中 a 或 x 小於任何以下值者，及其中 a 或 x 大於或等於任何這些值者，這些值為 0.1、0.15、0.2、0.25、0.3、0.35、0.4、0.45。此實例包括其中 a 各大於或等於 0.3、及小於 0.3 之次類。 x 值適當地為 0.1 至 0.5，較佳為 0.2 至 0.4。

在式 (II) 中， $\sum yn$ 為各陰離子數量乘以各價數之和。

在以下詳述之條件下，相較於未加熱式 (II) 化合物所失去，將式 (II) 化合物在 200°C 至 600°C ，較佳為 225°C 至 550°C ，更佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱較佳為造成溶液中所

失去 M^{II} 金屬量減少至少 50 重量%。此偏好適用於涉及式 (II) 之任何本發明態樣。

加熱係在 200°C 至 600°C ，較佳為 225°C 至 550°C ，更佳為 250°C 至 500°C 之加熱環境中適當地進行 1 分鐘以上，更佳為 5 分鐘以上，更佳為 1 小時以上之時間。此化合物較佳為在加熱環境中 10 小時以下，更佳為 5 小時以下，甚至更佳為 3 小時以下。

上述加熱造成式 (II) 化合物之煅燒。據信煅燒導致依照本發明第一態樣之物質之形成。其造成式 (I) 化合物之值小於或等於對應之未處理式 (I) 化合物之 x 值。

煅燒較佳為不超過煅燒溫度及/或時間，其表示煅燒溫度應不超過 600°C 超過 3 小時，否則可能得到非最適之磷酸鹽結合性能。

過度煅燒造成式 (I) 之 $\Sigma\text{cn}/a$ 值減小至小於 0.03。因此較佳為 $\Sigma\text{cn}/a$ 大於 0.03，更佳為大於 0.05，甚至更佳為大於 0.09，最佳為大於 0.10。過度煅燒亦導致形成尖晶石結晶結構，因此較佳為本發明物質在 x -射線繞射下不具有尖晶石結構。尖晶石具有 0.67 之 a 值，所以較佳為式 (I) 化合物具有 0.66 以下，較佳為 0.5 以下，更佳為 0.5 以下之 a 值。

較佳為式 (II) 化合物之煅燒造成磷酸鹽結合能力相對藉由或可藉由煅燒得到物質之式 (II) 化合物高至少 10% 之物質。上述較佳值亦適用於下述之本發明其他態樣。

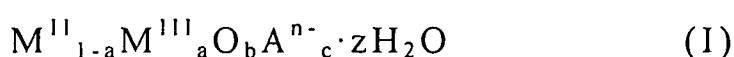
一種監測煅燒程度之適當方法係藉由在 105°C 測量結晶表面水損失百分比。其係使樣品在周溫條件 (20°C ，20%

RH)儲存數日以達到平衡水分含量，將樣品稱重，然後在105°C加熱4小時，及在稱重以建立重量損失而測量，其係以百分比表示。在105°C乾燥去除表面之吸收水(即非化學鍵結水或結晶表面上之水)。

適當地，煅燒後之混合金屬化合物具有小於2重量%，較佳為小於1.5重量%，更佳為小於1重量%之結晶表面吸收水。

為了方便，以上依照本發明第一或第二態樣所定義作為醫藥劑之任何物質在以下稱為「本發明物質」。本發明第一或第二態樣之物質及化合物之這些較佳值適用於下述之本發明其他態樣。

本發明之第三態樣提供在一種包含式(I)之固態混合金屬化合物之物質在製備用於動物(較佳為人類)視其需要結合磷酸鹽(較佳為預防或治療高磷酸鹽血症)之醫藥劑之方法中之用途：

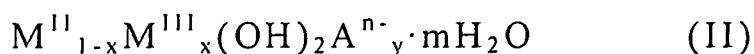


其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種n價陰離子； $2+a=2b+\sum cn$ ； $a=M^{III}/(M^{II}+M^{III})$ ；及 $\sum cn < 0.9a$ 。

此醫藥劑可用於動物，較佳為人類。

本發明之第四態樣提供在一種藉由或可藉由將式(II)化合物在200°C至600°C，較佳為225°C至550°C，更佳為250°C至500°C之溫度加熱而得之物質，在製備用於動物(較佳為人類)視其需要結合磷酸鹽(較佳為預防或治療高磷酸鹽

血症)之醫藥劑之方法中之用途：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum yn$ ；及 x 與 m 滿足 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。 x 值較佳為 0.1 至 0.5，更佳為 0.2 至 0.4。

【實施方式】

活性物質之製備

本發明物質較佳為藉由將以上定義之式(II)適當原料熱處理而製造。視需要地，可使用其他之製備方法製備本發明物質，如固態合成法、固-固反應、或使用水熱途徑或低溫途徑將單一或混合金屬氧化物或氫氧化物高強度研磨。

藉由將以上定義之式(II)適當原料熱處理而製備之本發明物質可藉由提供金屬 M^{II} 之水溶性化合物與金屬 M^{III} 之水溶性化合物之第一溶液而製備，其選擇陰離子以不造成自第一溶液沉澱。亦提供水溶性氫氧化物(例如 NaOH)與陰離子 A^{n-} 之水溶性鹽(其選擇陽離子以不與氫氧化物或陰離子與氫氧化物之金屬沉澱)之第二溶液。然後混合兩種溶液且因共沉澱而形成混合金屬化合物原料。其包含固態結晶材料，通常亦存在某些固態非晶材料。較佳為至少某些如此形成之材料具有分層雙氫氧化物及/或水滑石結構，其通常亦具有某些非晶及/或不良結晶材料(較佳為在共沉澱後)，然後將材料過濾或離心，清洗然後加熱乾燥。

較佳為清洗材料以去除水溶性鹽，其為沉澱反應之產

物。如果大量之這些可溶性鹽混合固態沉澱，則後續之材料加熱可能造成可溶性鹽併入所得固體中，而可能對其磷酸鹽結合行為有負面影響。較佳為清洗材料使得在下述乾燥後，水溶性鹽(其在水中之溶解度為1克/公升以上)之殘餘含量小於固態混合化合物重量之15%，較佳為小於10%，更佳為小於5%。

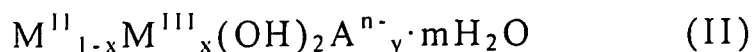
在過濾或離心及清洗後，乾燥較佳為在低溫(如至高120°C)進行，例如藉烤箱乾燥、噴灑乾燥或流體床乾燥。

視需要地，在熱處理前可藉研磨及/或篩選及/或任何其他適當之技術處理乾燥材料以去除過大顆粒，例如將欲熱處理材料限於直徑實質上不大於100微米之顆粒。較佳為，如藉篩選所測量，少於10重量%，更佳為5重量%之顆粒直徑大於106微米。最佳為，如藉篩選所測量，無顆粒直徑大於106微米。

然後使所得乾燥材料直接接受必要之熱處理，較佳為在200°C至600°C，較佳為225°C至550°C，更佳為250°C至500°C之溫度，例如藉烤箱乾燥或在轉動煅燒器或流體床乾燥器中乾燥。

視需要地，可使濕塊材料直接接受高於200°C之溫度而無低溫乾燥(如至多120°C)及研磨。

因此，本發明之第五態樣提供一種製備作為醫藥劑之物質之方法，此方法包含將包含式(II)化合物之物質在200°C至600°C，較佳為225°C至550°C，更佳為250°C至500°C之溫度加熱：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum yn$ ；及 x 與 m 滿足 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。 x 值較佳為 0.1 至 0.5，更佳為 0.2 至 0.4。

在使用下述之測試測量金屬 M^{II} 損失時，相較於未處理化合物所失去，較佳為加熱造成經熱處理化合物在溶液中之金屬 M^{II} 損失量減少至少 50 重量%。

本發明物質可含至少一種式(I)化合物，但是上述製造原料之過程亦可有其他材料存在於中間產物(例如式(II)化合物)及最終產物中，例如亦可在共沉澱過程時形成之單一(與混合相反)金屬化合物。

固態混合金屬化合物

在式(I)及式(II)中， M^{II} 較佳為選自 Mg、Zn、Fe(II)、Cu(II)、與 Ni(II)。其中特佳為 Mg。 M^{III} 較佳為選自 Mn(III)、Fe(III)、La(III)、與 Ce(III)。其中特佳為 Fe(III)，特別是在 M^{II} 為 Mg 之情形。 M^{II} 與 M^{III} 可為不同之金屬，或者其可為相同但是價數狀態不同之金屬。例如 M^{II} 可為 Fe(II) 且 M^{III} 為 Fe(III)。然而，非常較佳為 M^{II} 與 M^{III} 為不同之金屬。對於其中無鋁累積及毒性併發症之問題之處理， M^{III} 亦可為 Al(III)。

A^{n-} 較佳為包含至少一種選自碳酸基、碳酸氫基、硫酸基、硝酸基、鹵化物、與氫氧化物之陰離子。其中特佳為碳酸基。

較佳為，任何本發明物質實質上或完全無鋁。

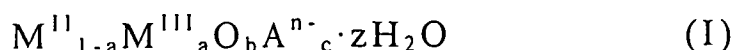
磷酸鹽結合能力之測定

在此詳述用於測定磷酸鹽結合能力之特定方法。其為實例中實際使用之方法。然而，一般而言，在本說明書之其他處，除非特別相反地指定，任何關於磷酸鹽結合能力百分比比較佳為藉以下方法測定。將0.4克之本發明物質加入10毫升之40毫莫耳/公升磷酸鈉溶液，其經調整至所選擇之pH。較佳為，任何在此引用之磷酸鹽結合能力百分比均為在3至7，更佳為2至8範圍之pH值測量。在室溫(20℃)將樣品均化且溫和攪拌30分鐘。繼而以3000 rpm離心5分鐘，將上清液經0.22微米Millipore濾器過濾。測量上清液中之可溶性磷酸鹽。然後相對未處理磷酸鹽起始溶液計算經磷酸鹽結合劑結合之磷酸鹽百分比。

調配物

本發明亦關於一種醫藥組合物，其包含至少一種本發明物質與醫藥可接受載劑作為活性成分。

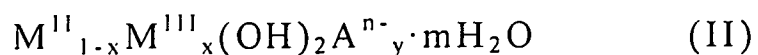
因此，本發明之第六態樣提供一種醫藥調配物，其包含本發明第一態樣之物質，即式(I)之固態混合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $2+a=2b+\sum cn$ ； $a=M^{III}$ 莫耳數 / (M^{II} 莫耳數 + M^{III} 莫耳數)；及 $\sum cn < 0.9a$ 。

本發明之第七態樣提供一種醫藥調配物，其包含本發明第二態樣之物質，即藉由或可藉由將式(II)化合物在200℃至600℃，較佳為225℃至550℃，更佳為250℃至500℃之

溫度加熱而得之固態混合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為至少一種三價金屬； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum y_n$ ；及 x 與 m 滿足 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。 x 值較佳為 0.1 至 0.5，更佳為 0.2 至 0.4。

本發明亦提供一種製備以上定義之醫藥組合物之方法，其包含使至少一種本發明物質結合醫藥可接受載劑，視需要地及任何其他成分，包括由製造活性成分而得之副產物。

醫藥可接受載劑可為可與本發明物質調配而利於其投藥之任何材料。載劑可為固體或液體，包括通常為氣態但已壓縮形成液體之材料，而且可使用通常用於調配醫藥組合物之任何載劑。較佳為，本發明之組合物含 0.5 至 95 重量% 之活性成分。名詞醫藥可接受載劑包含稀釋劑、賦形劑或佐藥。

本發明之另一個態樣提供一種結合動物(特別是人類)體中過量磷酸鹽之方法。特別地，其提供一種預防及治療動物(特別是人類)之高磷酸鹽血症之方法。此方法包含將本發明物質投藥(較佳為口服投藥)之步驟。

本發明之另一個態樣提供本發明物質在製備用於動物(較佳為人類)視其需要結合磷酸鹽(較佳為預防或治療動物(較佳為人類)之高磷酸鹽血症)之醫藥劑之製備中之用途。本發明物質可調配成任何適當之醫藥組合物形式，特別是適合口服投藥之形式，例如固態單位劑量形式，如藥錠、

膠囊，或液態形式，如液態懸浮液，特別是水性懸浮液。然而，亦可為適合體外或甚至靜脈投藥之劑量形式。適當之調配物可藉已知方法製造。使用習知固態載劑，例如乳糖、澱粉或滑石粉，或液態載劑，例如水、脂肪油或液態鏈烷烴。可使用之其他載劑包括源自動物或植物蛋白之材料，如明膠、糊精與大豆、小麥與車前草籽蛋白；膠，如阿拉伯膠、瓜爾膠、洋菜、與黃耆膠；多醣；海藻酸酯；羧甲基纖維素；鹿角菜甘；聚葡萄糖；果膠；合成聚合物，如聚乙基吡咯啉酮；多肽/蛋白或多醣複合物，如明膠-阿拉伯膠複合物；糖，如甘露糖醇、右旋糖、半乳糖、與繭蜜糖；環形糖，如環糊精；無機鹽，如磷酸鈉、氯化鈉與矽酸鋁；及具有2至12個碳原子之胺基酸，如甘胺酸、L-丙胺酸、L-天冬胺酸、L-麩胺酸、L-羥基脯胺酸、L-異白胺酸、L-白胺酸、與L-苯基丙胺酸。

亦可將輔助成分，如藥錠分解劑、溶解劑、防腐劑、抗氧化劑、界面活性劑、黏度增加劑、著色劑、調味劑、pH調節劑、增甜劑、或遮味劑，併入組合物中。適當之著色劑包括紅、黑與黃氧化鐵，及得自Ellis & Everard之FD & C染料，如FD & C藍2號與FD & C紅40號。適當之調味劑包括薄荷、覆盆子、甘草、柳橙、檸檬、葡萄柚、焦糖、香草、櫻桃、與葡萄調味劑及其組合。適當之pH調節劑包括碳酸氫鈉、檸檬酸、酒石酸、氫氯酸、與順丁烯二酸。適當之增甜劑包括阿斯巴甜、醋磺內酯鉀(acesulfame K)、與索馬甜(thaumatin)。適當之遮味劑包括碳酸氫鈉、

離子交換樹脂、含環糊精化合物、吸附質、或微封包活性物。

對於高磷酸鹽血症之治療及預防，較佳為每日將0.1至500毫克，更佳為1至200毫克/體重公斤之本發明物質作為活性化合物投藥而得所需結果。其亦可視病人體重、應用方法、病患動物別、及其對藥物或調配物種類之個別反應，或施藥之時間或間隔，而隨時間而脫離上述量。在特殊之情形使用少於上示最低量即可，而在其他之情形可能必須超過最高劑量。對於較大劑量，建議將劑量分成數份較小之單一劑量。最後，劑量係由主治醫師斟酌。通常較佳為恰在餐前，例如在餐前一小時內，或隨食物投藥。

用於成人投藥之典型單一固態單位劑量可包含1毫克至1克，較佳為10毫克至800毫克之本發明物質。

固態單位劑量形式亦可包含釋放速率控制添加劑。例如可將本發明物質保持在疏水性聚合物基質內，使得其在接觸體液時逐漸自基質流出。或者可將本發明物質保持於在體液存在下逐漸或快速地溶解之親水性基質內。藥錠可包含二或更多釋放性質不同之層。層可為親水性、疏水性、或親水性與疏水性層之混合物。多層藥錠中之相鄰層可藉不溶性屏障層或親水性分離層分開。不溶性屏障層可由用於形成不溶性外殼之材料形成。親水性分離層可由較其他藥錠核心層易溶解之材料形成，使得隨分離層溶解而暴露藥錠核心之釋放層。

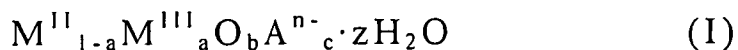
適當之釋放速率控制添加劑包括聚甲基丙烯酸酯、乙基

纖維素、羥丙基甲基纖維素、甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鈣、丙烯酸聚合物、聚乙二醇、聚環氧乙烷、鹿角菜甘、乙酸纖維素、玉米蛋白等。

在接觸水性液體時膨脹之適當材料包括聚合材料，其包括得自交聯羧甲基纖維素鈉、交聯羥丙基纖維素、高分子量羥丙基纖維素、羧甲基醯胺、甲基丙烯酸鉀乙烯苯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、交聯乙烯基吡咯啉酮、與高分子量聚乙醇醇。包含本發明物質之固態單位劑量形式可在容器中封裝在一起或存在於鋁箔片、發泡包裝等之中，例如其針對各劑量標有星期幾以指引病患。

本發明進一步敘述成編號如下之各段：

1.一種作為醫藥劑之化合物，其中化合物具有式(I)：



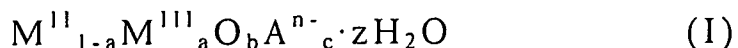
其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ 。

1a.一種作為醫藥劑之化合物，其中化合物具有式(I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

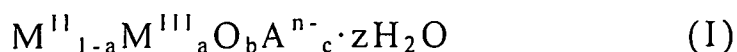
M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ ；

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

1b. 一種作為醫藥劑之化合物，其中化合物具有式(I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

a 為 0.1 至 0.5，較佳為 0.2 至 0.4，

b 為 1.5 以下，較佳為 1.2 以下，

各陰離子之 c 值係依由式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示之中性電荷所需而決定，

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

2. 如第 1、1a 或 1b 段之化合物，其中在式(I)中， $a > 0.3$ 。

3. 如第 1、1a 或 1b 段之化合物，其中在式(I)中， $a < 0.3$ 。

4. 如第 2 段之化合物，其中在式(I)中， $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 。

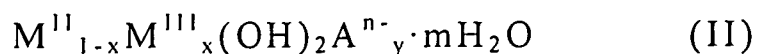
5. 如第 3 段之化合物，其中在式(I)中， $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 。

6. 如以上任一段之化合物，其具有小於 2 重量%，較佳為小於 1.5 重量%，更佳為小於 1 重量%之結晶表面吸收水。

7. 一種作為醫藥劑之化合物，其中化合物可藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

7a. 一種作為醫藥劑之化合物，其中化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

8. 如第 7 或 7a 段之化合物，其中原料包含式(II)化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$$0 < x \leq 0.5,$$

$$0 < y \leq 1, \text{ 及}$$

$$0 < m \leq 10;$$

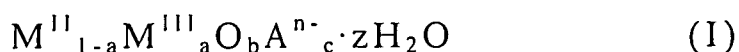
及其中較佳為 $x = \Sigma yn$ 。

9. 如第 8 段之化合物，其中在式 (II) 中， $x > 0.3$ 。

10. 如第 8 段之化合物，其中在式 (II) 中， $x < 0.3$ 。

11. 如以上第 7 至 10 段任一段之化合物，其中物質具有相對可由其得到之式 (II) 化合物高至少 10% 之磷酸鹽結合能力。

12. 一種化合物在製備用於結合磷酸鹽之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



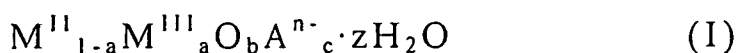
其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$$2+a=2b+\Sigma cn \text{ 及 } \Sigma cn < 0.9a。$$

12a. 一種化合物在製備用於結合磷酸鹽之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

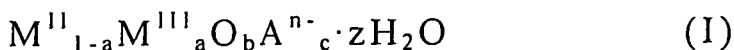
M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ ；

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

12b. 一種化合物在製備用於結合磷酸鹽之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

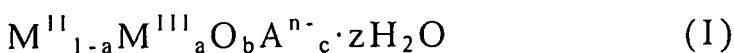
a 為 0.1 至 0.5，較佳為 0.2 至 0.4，

b 為 1.5 以下，較佳為 1.2 以下，

各陰離子之 c 值係依由式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示之中性電荷所需而決定，

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

13. 一種化合物在製備用於預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



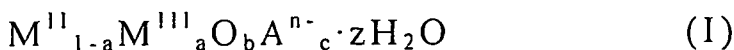
其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ 。

13a. 一種化合物在製備用於預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

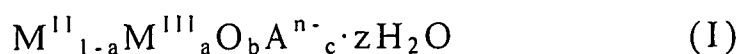
M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$2+a=2b+\sum cn$ 及 $\sum cn < 0.9a$ ；

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

13b. 一種化合物在製備用於預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物具有式 (I)：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

a 為 0.1 至 0.5，較佳為 0.2 至 0.4，

b 為 1.5 以下，較佳為 1.2 以下，

各陰離子之 c 值係依由式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示之中性電荷所需而決定，

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下。

14. 如第 12 至 13b 段任一段之用途，其中在式 (I) 中， $a > 0.3$ ，而且較佳為 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 。

15. 如第 12 至 13b 段任一段之用途，其中在式 (I) 中， $a < 0.3$ ，而且較佳為 $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 。

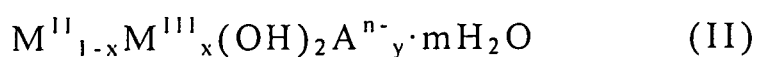
16. 一種化合物在製備用於結合磷酸鹽之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物可藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C ，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

16a. 一種化合物在製備用於結合磷酸鹽之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

17. 一種化合物在製備用於預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物可藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

17a. 一種化合物在製備用於預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑之方法中之用途，其中化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得。

18. 如第 16、16a、17、或 17a 段之用途，其中原料包含式 (II) 化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$$0 < x \leq 0.5,$$

$$0 < y \leq 1, \text{ 及}$$

$$0 < m \leq 10;$$

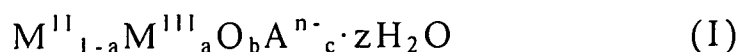
及其中較佳為 $x = \Sigma yn$ 。

19. 如第 18 段之用途，其中在式 (II) 中， $x > 0.3$ 。

20. 如第 18 段之用途，其中在式 (II) 中， $x < 0.3$ 。

21. 一種醫藥組合物，其包含

(i) 式(I)化合物



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

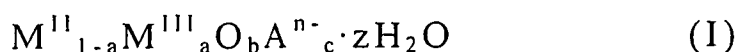
$2+a=2b+\Sigma cn$ 及 $\Sigma cn < 0.9a$ ；

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下；及

(ii) 醫藥可接受載劑、稀釋劑、賦形劑、或佐藥。

22. 一種醫藥組合物，其包含

(i) 式(I)化合物



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

a 為 0.1 至 0.5，較佳為 0.2 至 0.4，

b 為 1.5 以下，較佳為 1.2 以下，

各陰離子之 c 值係依由式 $2+a=2b+\Sigma cn$ 表示之中性電荷所需而決定，

z 為 2 以下，更佳為 1.8 以下，甚至更佳為 1.5 以下；及

(ii) 醫藥可接受載劑、稀釋劑、賦形劑、或佐藥。

23. 如第 21 或 22 段之醫藥組合物，其中在式(I)中， $a > 0.3$ ，

而且較佳為 $0.03a < \Sigma cn < 0.5a$ 。

24. 如第 21 或 22 段之醫藥組合物，其中在式(I)中， $a < 0.3$ ，

而且較佳為 $0.03a < \Sigma cn < 0.7a$ 。

25.一種醫藥組合物，其包含

(i)一種化合物，其可藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C ，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得；及

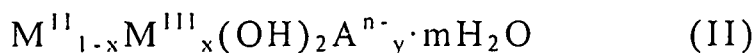
(ii)醫藥可接受載劑、稀釋劑、賦形劑、或佐藥。

26.一種醫藥組合物，其包含

(i)一種化合物，其係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 200°C 至 600°C ，較佳為 250°C 至 500°C 之溫度加熱而得；及

(ii)醫藥可接受載劑、稀釋劑、賦形劑、或佐藥。

27.如第26段之醫藥組合物，其中原料包含式(II)化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬；

M^{III} 為至少一種三價金屬；

A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子；

$0 < x \leq 0.5$ ，

$0 < y \leq 1$ ，及

$0 < m \leq 10$ ；

及其中較佳為 $x = \Sigma yn$ 。

28.如第27段之醫藥組合物，其中在式(II)中， $x > 0.3$ 。

29.如第27段之醫藥組合物，其中在式(II)中， $x < 0.3$ 。

以上說明書中提及之所有刊物在此併入作為參考。本發明所述方法及系統之各種修改及變化對熟悉此技藝者為顯



而易知而不背離本發明之範圍及精神。雖然本發明已關於指定較佳具體實施例而敘述，應了解所申請之本發明不受此指定具體實施例不當地限制。事實上，所述進行本發明之模式之各種修改，其對熟悉化學或相關領域者為顯而易知，意圖在以下申請專利範圍之範圍內。

本發明現在藉以下非限制實例而更詳細地解釋。

實例

方法 1 (M1)

(a)原料之製備

藉下述方法製備兩種原料，其稱為批料 A 及批料 B。

將碳酸鈉(21公斤固體)及氫氧化鈉(25公斤固體)溶於158公斤去離子水(DIW)中。在分離容器之129公斤去離子水中溶解52公斤硫酸鎂($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)與50公斤之43% w/w硫酸鐵溶液(Kemira供應)而製備批料 A(Mg:Fe比例為2:1)，或者使用143公斤去離子水溶解62公斤硫酸鎂與30公斤硫酸鐵溶液製備批料 B(Mg:Fe比例為4:1)。然後在不超過30°C之反應溫度，將溶液以足以在反應混合物中維持pH 10.3(+/-0.2 pH單位)之控制速率，同時經60分鐘加入68公斤攪拌冷水中。在加入結束後，將反應混合物混合又30分鐘，然後使用過濾壓機(板框壓機)過濾。然後將過濾產物以冷去離子水(DIW)清洗3次(每次39公升)且以壓縮空氣吹風而將固體脫水。在隔離後，使用大型盤式烤箱在100-120°C將產物乾燥。

在清潔之200公升塑膠桶中使用高剪切混合機將固體溶

於DIW而製備溶液。

對於苛性鈉溶液，在打開混合器之前將混合頭完全浸入水中。然後將氫氧化鈉片一次加入，繼而為碳酸鈉。將溶液攪拌直到全部之固體溶解。

對於硫酸鎂/鐵溶液，在打開混合器之前將單剪切混合頭完全浸入水中。將硫酸鎂加入水中繼而加入硫酸鐵溶液。將溶液攪拌直到全部之硫酸鎂溶解。

對於沉澱，在反應容器中使用恰覆蓋攪拌器輪葉之充分DIW(去離子水)(其為約68公斤之水)。使用流動控制單元輸送適當流速之碳酸鹼鹽與硫酸金屬鹽溶液。

在100加侖(約455公升)反應容器中啟動推進器輪葉混合器之後，啟動進料泵。然後使碳酸鹼鹽與硫酸金屬鹽溶液開始流入反應容器中。在沉澱時，使用pH計監測反應混合物之pH。目標pH為10.3(+/-0.2 pH單位)。其在pH於所需範圍內安定之前費時約5-10分鐘。在1小時加入時間按固定間隔檢查pH，而且如所需調整碳酸鹽或硫酸鹽流之流速而改變及控制pH。亦按固定間隔檢查溫度。反應溫度部份地由於反應熱，而且亦因為進料溶液由於溶解期間之高剪切混合器作用或反應熱加溫而緩慢地增加。在溫度到達30℃時，打開冷卻水。總加入時間為60分鐘。然後在25-30℃將批料攪拌30分鐘。

然後將批料在濾器壓機上過濾。然後將壓機批料以壓縮空氣吹風約30-60分鐘，然後排放。然後將塊在盤式烤箱中於100-120℃乾燥16小時。

使用杵與鉢研磨在煅燒前分析樣品用之小產物樣品。欲煅燒之大量樣品則以 Waring 市售摻合機(摻合機 800 E)研磨不超過 8 分鐘。

使用 200 毫米直徑不銹鋼經認證 106 微米篩/蓋/接收機將樣品分類。將樣品以手篩選，將過大材料送回經乾燥樣品原料再研磨。其持續直到全部樣品之大小均 < 106 微米。將經研磨產物轉移至自封塑膠袋且將樣品攪動而將其完全混合。

批料 A 及批料 B 之材料目標為各具有 2:1 及 4:1 之 Mg:Fe 比例，而且分析而得之實際分子式為：

批料 A： $[\text{Mg}_{0.67}\text{Fe}_{0.33}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.17}(\text{SO}_4)_{0.01}\cdot 0.43\text{H}_2\text{O}][\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.03}$

批料 B： $[\text{Mg}_{0.80}\text{Fe}_{0.20}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.16}(\text{SO}_4)_{0.01}\cdot 0.60\text{H}_2\text{O}][\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.03}$

(b) 本發明實例物質之製備

以不同之方法，即轉動煅燒、流體床煅燒及標準靜態烤箱煅燒，煅燒樣品(將樣品在至多 1000°C 熱處理)。將 10 克至 100 克依照方法 4a 及 4b 之經研磨與篩選樣品置於烤箱中。以不同之煅燒方法在 500°C 經 3 小時測試之 2:1 及 4:1 樣品相對於未煅燒材料造成較高之磷酸鹽結合及較少之可溶性 Mg，雖然此改良依方法及條件而不同。流體床處理包括其中將樣品在 500°C 過度加熱 15 小時之實驗，其造成對於未煅燒為降低之磷酸鹽結合。相反地，所有在 500°C 熱處理 3 小時之樣品相對於未煅燒材料顯示磷酸鹽結合增加且可溶性鎂減少。靜態烤箱係用於藉由將樣品僅置於烤箱中 3 小時而在不同之溫度煅燒樣品。

將稱重為10-30克間之混合金屬化合物樣品置於陶瓷型碟(低於500℃)或矽石型碟(用於高於500℃之溫度)中。碟或碗之直徑為7至16公分之間。在所有實驗中，將樣品床保持小於1公分之深度。其使用四種標準型烤箱，即對於至多500℃之溫度為Gallenkamp(Oven300 plus系列)與Vectstar (ML016)，而對於高於500℃之溫度為Vectstar (HTL3與SP14)。將樣品在預熱烤箱中靜置3小時之時間。3小時後，將經煅燒樣品置於乾燥箱中冷卻。然後將樣品在乾燥及冷卻條件下儲存。

然後測試如此得到之經熱處理材料之磷酸鹽結合能力、可溶性鎂、表面吸收水含量，而且亦接受X-射線繞射分析。以下敘述使用之方法。

測試方法1：在105℃之結晶表面水損失百分比之測定

將已在20℃及20% RH平衡數日之樣品在105℃乾燥4小時，而且將重量損失以百分比表示。在105℃乾燥係去除表面吸收水(即非化學鍵結水)。

將清潔之乾燥稱重碟(坩堝)準確地稱重及記錄重量(W1)。將坩堝充填1.0至3.0克樣品及記錄總重量(W2)。將坩堝置於設定為105℃之烤箱經4小時。4小時後，將坩堝自烤箱移除，在乾燥器中冷卻至室溫，再稱重及記錄最終重量(W3)。

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

測試方法2：磷酸鹽結合力及可溶性鎂之測定

製備 40 mM 磷酸鈉溶液 (pH 4) 且以磷酸鹽結合劑處理。然後將經離心磷酸鹽溶液與結合劑混合物之上清液稀釋及藉 ICP-OES 分析 Fe、Mg 與 P 含量。後者分析技術對熟悉此技藝者為已知的。ICP-OES 為感應性偶合電漿光學發射光譜術之字首。

用於此方法之試劑為：磷酸二氫鈉單水合物 (Aldrich)、1 M 鹽酸、AnalaR™ 水、標準磷溶液 (10.000 微克/毫升，Romil Ltd)、標準鎂溶液 (10,000 微克/毫升，Romil Ltd)、標準鐵溶液 (1.000 微克/毫升)、氯化鈉 (BDH)。

使用之指定裝置為離心機 (Metler 2000E)、血液管轉動機 (Stuart Scientific)、迷你搖動機 (MS1)、ICP-OES、血液收集管。

磷酸鹽緩衝液 (pH=4) 係藉由稱重 5.520 克 (+/-0.001 克) 磷酸二氫鈉繼而加入 AnalaR™ 水且轉移至 1 公升體積量瓶而製備。

然後對 1 公升體積量瓶逐滴加入 1 M 鹽酸，在添加間混合，而將 pH 調整至 pH 4 (+/-0.1)。然後使用 AnalaR™ 水將體積準確地組成 1 公升且完全混合。

將 0.4 克 (+/-0.005 克) 各樣品稱重至供應之血液收集管且置於試管架。所有之樣品均製成多份。將 10 毫升等份量磷酸鹽緩衝液吸量至含預先稱重測試材料之各血液收集管中，及將螺蓋套上。以迷你搖動機將容器攪拌約 10 秒。將容器轉移至血液管轉動機上且混合 30 分鐘 (+/-2 分鐘)。然後將容器於 3000 rpm 及 20°C 離心 5 分鐘。將樣品自離心機

移除且吸量2.5毫升等份量上清液及轉移至新的血液收集管中。將7.5毫升AnalaR™水吸量至各2.5毫升等份量及將螺蓋套上且完全混合。然後以經校正ICP-OES分析溶液。

磷酸鹽結合力係如下測定：磷酸鹽結合力(%)=100-($T_P/S_P \times 100$)

釋放鎂係如下測定：釋放鎂(毫莫耳/公升)= $T_{Mg}-S_{Mg}$

其中：

T_P =磷酸鹽溶液與磷酸鹽結合劑反應後之磷酸鹽分析值。

S_P =磷酸鹽溶液與磷酸鹽結合劑反應前之磷酸鹽分析值。

T_{Mg} =磷酸鹽溶液與磷酸鹽結合劑反應後之鎂分析值。

S_{Mg} =磷酸鹽溶液與磷酸鹽結合劑反應前之鎂分析值。

測試方法3：X-射線繞射(XRD)測量

以Philips自動粉末X-射線繞射儀使用以40 kV及55 mA產生之銅K α 放射線自2-70° 2 θ 收集細粒樣品之資料。

實驗測試結果

以上對由原料批料A及批料B所得之經熱處理材料實行之測試結果示於以下表1。依照熱處理之溫度，在任一情形將其示為表1之a至m。實例"a"為對照例，在各情形係表示未熱處理原料。

表 1

實例	溫度°C	PO ₄ 結合		可溶性Mg釋放		表面吸收水		混合金屬物種 批料A(指定為式I之34°θ 處之峰)之XRD計數
		批料A %	批料B %	批料A %	批料B %	批料A %	批料B %	
a	未煅燒	51.1	43.2	7.4	8.8	3.12	4.72	0
b	150	50.9	46.2	7.3	7.0	1.11	0.43	0
c	200	49.6	55.9	6.9	4.2	0.96	0.73	0
d	250	57.7	51.5	3.3	3.1	0.24	0.60	2100
e	300	61.7	54.8	2.0	2.6	0.52	0.46	2100
f	350	66.0	64.7	0.7	0.9	0.00	0.23	1700
g	400	65.2	61.2	0.7	0.7	0.25	0.61	1600
h	450	66.0	61.8	1.5	1.1	0.00	0.82	1600
i	500	64.0	84.6	0.8	0.3	0.96	0.96	1600
j	600	42.8	58.3	6.0	8.4	1.09	1.11	0
k	750	28.5	45.2	10.7	14.6	-	-	0
m	1000	17.6	13.0	13.3	19.5	-	-	0



以下詳述使用其他製備方法之其他實例。

方法 2 (M2)

藉下述方法製備兩種原料，其稱為溶液 1 及溶液 2。

將硫酸鎂與硫酸鐵溶於 AnalaR™ 水而製備溶液 1。在分離容器中將碳酸鈉與氫氧化鈉溶於 AnalaR™ 水而製備溶液 2。計算使用之重量而得所需之金屬陽離子比例。然後將溶液在不超過 30°C 之反應溫度，以足以將反應混合物維持 pH 10.3(+/-0.2 pH 單位)之控制流速，同時經 50 分鐘加入攪拌水中。在加入結束時，將反應混合物混合又 30 分鐘，然後使用布赫納過濾組離心。然後將過濾產物以 220 毫升份量之冷 AnalaR™ 水清洗。在隔離後，使用預熱烤箱將產物乾燥。

對於溶液 1 之製備，將 AnalaR™ 水稱重至容器中且使用抬頭式混合器攪拌，其中溶解適量硫酸鐵溶液(Ferripure，得自 Kemira)。一旦溶解，則將硫酸鎂(Epsom Salt，得自 William Blythe)定量地轉移至經攪拌硫酸鐵溶液且使之溶解。

對於溶液 2 之製備，將 AnalaR™ 水稱重至容器中且使用抬頭式混合器攪拌，其中溶解適量碳酸鈉溶液(Pharmakarb，得自 Brunner Mond)。一旦溶解，則將氫氧化鈉(Pearl Caustic Soda，得自 INEOS Chlor)定量地轉移至經攪拌碳酸鈉溶液且使之溶解。

將經計算重量之 AnalaR™ 水置於容器中。使用流動控制單位輸送適當流速之碳酸鹼鹽與硫酸金屬鹽溶液。

在含水容器中啟動推進器輪葉混合器之後，啟動進料泵。然後使碳酸鹼鹽與硫酸金屬鹽溶液開始流入容器中。在沉澱時，使用pH計監測反應之pH。目標pH為10.3(+/-0.2 pH單位)。其在pH於所需範圍內安定之前費時約5-10分鐘。在50分鐘加入時間按1分鐘間隔檢查pH，而且如所需調整碳酸鹽流之流速而控制pH。亦按1分鐘間隔檢查溫度。總加入時間為50分鐘。然後在加入階段後將批料攪拌30分鐘。

然後使用真空泵及布赫納燒瓶以Whatman™硬化無灰濾紙(541號)將產物漿液過濾。在過濾後，將濾塊以數份AnalaR™水清洗。在隔離後，將經清洗產物轉移至容器且在120°C預熱烤箱中乾燥。

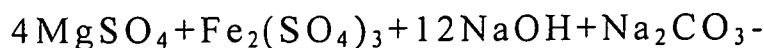
使用球磨機(Retsch PM 100)研磨分析用產物樣品。

使用篩搖動機(Retsch AS-200)將分析用產物樣品經不銹鋼200毫米直徑106微米篩研磨。將過大樣品送回經乾燥樣品原料再研磨，直到全部材料均<106微米。

依照方法M2所製備用於製造實例1及3之溶液1及2之組合物如下：

實例	溶液 1	溶液 2
實例 1	570克 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	277克 NaOH
	552克 硫酸鐵溶液	230克 Na_2CO_3
	1415克 AnalaR™ 水	1735克 AnalaR™ 水
實例 2	412克 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	167克 NaOH
	199克 硫酸鐵溶液	138克 Na_2CO_3
	928克 AnalaR™ 水	1044克 AnalaR™ 水

實例 1 之反應可由以下方程式敘述：



將 $\text{M}^{\text{II}}:\text{M}^{\text{III}}$ 陽離子之比例改成 2:1、3:1、4:1 可得組合物不同之材料。

方法 3 (M3)

產物製備係如 M2 詳述之方法，除了將兩種溶液泵入燒瓶中溢流 ~2 公升且不斷地混合。

在排放第 1 公升後，收集 3-4 公升之溢流漿液。

方法 4 (M4)

如 M2 詳述之方法實行產物製備，直到加入溶液 1 及 2。在製造漿液及後續過濾時，不對產物實行清洗過程。在隔離後，將未清洗產物轉移至容器且在 120°C 預熱烤箱中乾燥。

方法 5 (M5)

如 M2 詳述之方法實行 4:1 比例材料之製備，直到加入溶液 1 及 2。將一半之漿液如 M2 方法處理，其涉及使用布赫納過濾裝置過濾，以所需 AnalaR™ 水清洗，及在 120°C 預熱烤箱中乾燥。使另一半漿液接受老化過程，其涉及轉移至玻璃燒瓶且以 60°C 加熱軸加熱 4 小時。如 M2 將產物過濾，清洗及乾燥。然後使用經老化樣品作為實例 5。

方法 6 (M6)

實例 6 為得自 Ineos Silicas Ltd UK 之市售 MgAl 混合金屬化合物 (Macrosorb CT-100)。

方法 7 (M7)

此途徑涉及氯離子之陰離子交換。

對 3:1 比例材料之攪拌漿液(按方法 M3 製備)以足以將反應混合物維持 pH 9.5 至 10.5 之控制流速經 20 分鐘加入鹽酸溶液。此加入係在氮大氣下實行，其係藉由在全部加入步驟以氮流沖洗漿液而達成。在加入結束時，將反應混合物以氮沖洗攪拌又 5 分鐘，然後使用布赫納過濾組過濾。然後將經過濾產物以 9x220 毫升份量冷 AnalaR™ 水清洗。在隔離後，使用預熱烤箱將產物乾燥。

對於原料漿液之製備，稱重 22 克之 3:1 比例材料且定量地轉移至含 200 毫升 AnalaR™ 水之容器中，其使用抬頭式混合器攪拌。使所得漿液接受連續氮沖洗。

對於鹽酸溶液之製備，將 1 M 原料溶液稀釋而得適當之 0.05 M 溶液。在使用前將溶液以氮沖洗 30 分鐘。

在含原料漿液之容器中啟動抬頭式混合器之後，啟動進料泵將鹽酸溶液引入容器中。在加入階段期間，使用 pH 計監測反應之 pH 及溫度。全部加入時間為 20 分鐘。在加入階段後，以連續氮沖洗將批料攪拌 5 分鐘。

然後使用真空泵及布赫納燒瓶以 Whatman™ 硬化無灰濾紙(541 號)將產物漿液過濾。在過濾後，將濾塊以 9 份 220 毫升 AnalaR™ 水清洗。在隔離後，將經清洗產物轉移至容器且在 120°C 預熱烤箱中乾燥。

使用球磨機(Retsch PM 100)研磨分析用產物樣品。

使用篩搖動機(Retsch AS-200)將分析用產物樣品經不銹

鋼200毫米直徑106微米篩研磨。將過大樣品送回經乾燥樣品原料再研磨，直到全部材料均<106微米。

測試方法4：碳酸鹽分析

將已知質量樣品在純氧大氣之爐中以約1350°C燃燒。樣品中之任何碳均轉化成CO₂，使其在藉紅外線偵測器測量之前通過水分阱。相較於已知濃度之標準品可得樣品之碳含量。

其使用供氧、陶瓷燃燒船、船矛與鉗之Leco SC-144DR碳與硫分析儀。

將0.2克(+/-0.01克)樣品稱重至燃燒船中。然後將船置於Leco爐中且分析碳含量。

分析係實行多次。

碳酸鹽%係如下測定：

$$\%C(\text{樣品})=(\%C_1+\%C_2)/2$$

其中C₁與C₂為個別之碳結果。

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

測試方法5：XRF分析

產物之XRF分析係使用Philips PW2400波長分散性XRF光譜儀實行。將樣品與50:50四/偏硼酸鋰(高純度)熔合且如玻璃球而置於儀器中。

使用之所有試劑為分析級或同等級，除非另有指示。

AnalaR™水、四硼酸鋰50%偏硼酸鋰50%助熔劑(高純度級ICPH Fluore-X 50)。

其使用可達1025°C，具有長鉗、手動鉗、Pt/5% Au鑄

盤、及 Pt/5%Au 碟之蒙煇爐。

將 1.5 克 (+/-0.0002 克) 樣品與 7.5000 克 (+/-0.0002 克) 四 / 偏硼酸鹽準確地稱重至 Pt/5%Au 碟中。在置於預設為 1025°C 之爐中經 12 分鐘之前，使用刮勺在碟中將兩種組分稍微混合。在 6 分鐘及 9 分鐘時將碟攪拌以確保樣品均勻性。亦在 9 分鐘時將鑄盤置於爐中以使溫度平衡。在 12 分鐘後將熔化樣品倒入鑄盤中，將其自爐移除且使之冷卻。使用光譜光度計測定粒組合物。

原始樣品 A 及 B 及其他樣品 1 至 7 之 $M^{II}:M^{III}$ 比例及製法之細節詳述於表 2。

表 2

用於煅燒實驗之金屬化合物之組合物				
實例		$M^{II}:M^{III}$ 莫耳比例	陰離子型式	製法
A	Mg 與 Fe	2	碳酸鹽	M1
B	Mg 與 Fe	4	碳酸鹽	M1
1	Mg 與 Fe	2	碳酸鹽	M2
2	Mg 與 Fe	3	碳酸鹽	M3
3	Mg 與 Fe	4	碳酸鹽	M2
4	Mg 與 Fe	2	碳酸鹽	M4
5	Mg 與 Fe	4	碳酸鹽	M5
6	Mg 與 Al	3	碳酸鹽	M6
7	Mg 與 Fe	3	氯	M7

表 3 顯示未煅燒及經煅燒材料實例之組成分析結果 (以氧化物百分比公稱地表示)。

表 3

原批料	溫度 ℃	煅燒時 間	示為氧化物之重量百分比						
			%Na ₂ O	%MgO	%Fe ₂ O ₃	%H ₂ O	%CO ₂	%SO ₃	%CO ₃
A	u		1.98	29.71	28.39	28.92	7.97	3.03	10.9
A	300	3 hrs	2.44	35.49	33.74	17.88	7.79	2.66	10.6
A	500	3 hrs	1.64	42.28	41.78	6.19	1.87	6.25	2.6
A	600	3 hrs	3.19	45.81	43.64	3.65	0.36	3.36	0.5
A	1000	3 hrs	3.25	47.14	45.08	0.00	0.00	4.61	0.0
B	u		1.74	37.06	18.64	31.40	8.02	3.14	10.9
B	300	3 hrs							
B	500	3 hrs					1.89		2.6
B	600	3 hrs					0.24		0.3
B	1000	3 hrs					0.00		0.0
1	u		0.05	28.08	28.72	34.82	6.47	1.86	8.8
1	300	3 hrs	0.05	30.82	31.07	29.54	6.60	1.92	9.0
1	500	3 hrs	0.05	37.23	38.00	20.96	1.11	2.65	1.5
1	750	3 hrs					0.00		0.0
2	u		0.05	32.78	22.43	36.47	6.82	1.45	9.3
2	500	3 hrs	0.05	53.81	36.63	5.69	0.51	3.31	0.7
3	u		0.05	37.26	19.31	34.07	6.99	2.32	9.5
3	200	3 hrs	0.05	43.63	22.64	22.77	8.17	2.74	11.1
3	500	3 hrs	0.05	59.12	31.03	5.00	1.00	3.80	1.4
4	u		20.91	17.70	17.21	15.77	7.85	20.56	10.7
4	300	3 hrs	22.35	20.13	19.10	8.50	8.04	21.88	11.0
4	500	3 hrs	26.75	23.17	22.44	4.16	3.28	20.20	4.5
4	750	3 hrs					0.83		1.1
5	u		0.05	40.14	20.70	29.39	7.98	1.74	10.9
5	200	3 hrs	0.05	42.91	21.89	24.56	8.75	1.84	11.9
5	500	3 hrs	0.05	57.01	29.54	9.00	1.93	2.48	2.6
6	u								
6	300	3 hrs							
6	500	3 hrs							
6	750	3 hrs							
7	u		0.05	35.62	24.85				
7	500	3 hrs							
7	750	3 hrs							
2	500	5 min	0.09	43.34	42.84	8.94	2.09	2.70	2.8
2	500	16 hrs	1.34	45.41	44.83	4.33	1.25	2.84	1.7

u=未煅燒材料

表 4

	溫度	煅燒	式之常數 $[M^{II}_{(1-a)}M^{III}_{(a)}O_bA^{n-}_c \cdot zH_2O]$					結合之 PO_4	釋放之Mg
	°C	時間						重量%	mmol/l
			a	b	c	z	$\Sigma cn/a$		
A	u		x0.33	-	y0.17	m1.47	-	51.1	7.4
A	300	3 hrs	0.32	1.03	0.14	0.76	0.84	61.7	2.0
A	500	3 hrs	0.33	1.11	0.06	0.22	0.34	64.0	0.8
A	600	3 hrs	0.32	1.15	0.01	0.12	0.07	42.8	6.0
A	1000	3 hrs	0.33	1.15	0.01	0.00	0.09	17.6	13.3
B	u		x0.20	-	y0.16	-	-	43.2	8.8
B	300	3 hrs						54.8	2.6
B	500	3 hrs						84.6	0.3
B	600	3 hrs						58.3	8.4
B	1000	3 hrs						13.0	19.5
1	u		x0.34	-	y0.14	m1.83	-	67.6	6.0
1	300	3 hrs	0.34	1.04	0.13	1.42	0.77	73.2	0.2
1	500	3 hrs	0.34	1.15	0.02	0.83	0.11	80.0	0.4
1	750	3 hrs						51.0	12.1
2	u		x0.26	-	y0.14	m1.85	-	59.7	7.8
2	500	3 hrs	0.26	1.12	0.01	0.18	0.09	79.4	0.3
3	u		x0.21	-	y0.14	m1.62	-	51.7	5.9
3	200	3 hrs	0.21	0.97	0.14	0.93	1.33	64.8	1.7
3	500	3 hrs	0.21	1.08	0.02	0.15	0.20	91.3	0.1
4	u		x0.33	-	y0.62	m1.34	-	28.3	2.8
4	300	3 hrs	0.32	0.59	0.57	0.64	3.55	30.7	3.5
4	500	3 hrs	0.33	0.82	0.34	0.27	2.10	17.1	1.4
4	750	3 hrs						10.6	0.5
5	u		x0.21	-	y0.14	m1.30	-	66.2	3.4
5	200	3 hrs	0.20	0.95	0.15	1.02	1.45	67.6	1.6
5	500	3 hrs	0.21	1.08	0.02	0.28	0.24	87.1	0.0
6	u			-				42.8	8.13
6	300	3 hrs						47.6	3.32
6	500	3 hrs						94.2	0
6	750	3 hrs						71.7	1.87
7	u		x0.26	-			-	44.3	6.55
7	500	3 hrs						72.6	0.36
7	750	3 hrs						64.1	0.71
2	500	5 min	0.33	1.14	0.03	0.31	0.18	84.6	0.15
2	500	16 hrs	0.33	1.15	0.02	0.14	0.10	73.5	1.05

u=未煅燒材料

應注意，式(II)形式之未煅燒材料之 x 、 y 與 m 值在表中已
以 a 、 c 與 z 代替。在表 4 中， $\%H_2O$ 係如下計算：

$$\%H_2O = 100\% - (\%Na_2O + \%MgO + \%Fe_2O_3 + \%SO_3 + \%CO_2)$$

$\%$ 表示 $\%$ 重量 / 重量。

$\%Na_2O + \%MgO + \%Fe_2O_3 + \%SO_3$ 係藉 XRF 測定

$\%CO_2$ 係藉 LECO 碳分析測定

$$\%CO_2 = (Mw\ CO_2 / Mw\ CO_3) \times (\%CO_3) = 44/60 * \%CO_3$$

a 、 b 、 c 、與 z 之值在表 4 中係如下由表 3 之值導出(在計算中， M_w 表示分子量)。

a 之計算

$$a = \frac{M'' \text{ 莫耳數}}{(M'' \text{ 莫耳數} + M''' \text{ 莫耳數})}$$

在此式中代入莫耳比例而得：

$$a = \frac{(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3)}{((\%MgO / MwMgO) + (2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3))}$$

$$Mw\ Fe_2O_3 = 159.6$$

$$Mw\ MgO = 40.3$$

$\%Fe_2O_3$ 與 $\%MgO$ 值得自表 4。

c 之計算

三價金屬 (Fe^{III}) 莫耳比例除以陰離子 (CO_3) 莫耳比例 = a 除以 c 。

$$\frac{(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3)}{(\%CO_3 / MwCO_3)} = a/c$$

在以上方程式中代入 a 值及 Fe_2O_3 與 CO_3 之分子量與 $\%w/w$ (表 3) 而得 c ：

$$c = \frac{0.33 \times (\%CO_3 / MwCO_3)}{(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3)}$$

作為層間陰離子之 SO_4 之莫耳比例係藉由自 SO_4 總量減去結合 Na_2O 形成 Na_2SO_4 之 SO_4 量而計算。然後將可交換 SO_4 之值加入以上計算中之碳酸陰離子莫耳比例。

b之計算

b係藉由假設式 $[M^{II}_{(1-a)}M^{III}_{(a)}O_bA^{n-}_c \cdot zH_2O]$ 為電中性而計算。

其表示由以下方程式而得各元素帶有之電荷與常數a、b、c之積總和應為零：

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

其可寫成：

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

將 $n=2$ (碳酸陰離子之電荷)及a與c之值代入上式而得b。

z之計算

三價金屬(Fe^{III})莫耳比例除以 H_2O 莫耳比例=a除以z。

$$\frac{(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3)}{(\%H_2O / MwH_2O)} = a / z$$

在以上方程式中代入a及 H_2O 與 Fe_2O_3 之分子量與%w/w(表4)而得z：

$$z = \frac{0.33 \times (\%H_2O / MwH_2O)}{(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3)}$$

$\Sigma cn/a$ 之計算

代入c、n及a值而計算。

pH效果

以下表 6 顯示磷酸鹽溶液之 pH 對結合及鎂釋放之效果。

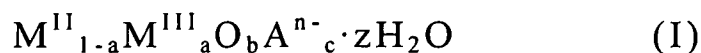
表 6

磷酸鹽結合劑	煅燒溫度	結合之PO ₄	結合之PO ₄	釋放之Mg	釋放之Mg
		pH=4	pH=7	pH=4	pH=7
		%	%	mmol/l	mmol/l
實例1	500°C經3 hrs	81	79	0.07	0.06
實例1	未煅燒	56	57	0.32	0.16

表 6 之結果係藉如測試方法 2 所述之磷酸鹽結合測試而得，但是改成如下：將 0.5 克磷酸鹽結合劑溶於 125 毫升 4 毫莫耳/公升磷酸鹽溶液。然後將樣品在有蓋聚丙稀錐形瓶中以 37°C 及 200 rpm 之搖動水浴培養 30 分鐘。

十、申請專利範圍：

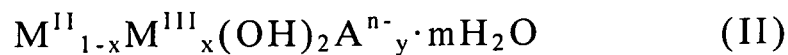
1. 一種作為醫藥劑之物質，其包括醫藥上可接受之式(I)之固態混合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $2+a=2b+\Sigma cn$ ； $\Sigma cn < 0.9a$ ；且 z 為 2 以下，其中該式(I)化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱 3 小時以下而得。

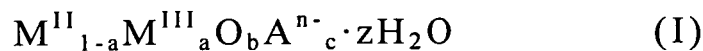
2. 如請求項 1 之物質，其中在式(I)中， $a \geq 0.3$ 。
3. 如請求項 1 之物質，其中在式(I)中， $a < 0.3$ 。
4. 如請求項 2 之物質，其中在式(I)中， $0.03a < \Sigma cn < 0.5a$ 。
5. 如請求項 3 之物質，其中在式(I)中， $0.03a < \Sigma cn < 0.7a$ 。
6. 如請求項 1 至 5 中任一項之物質，其中該固態混合金屬化合物具有小於 2 重量%之結晶表面吸收水。
7. 如請求項 6 之物質，其中該固態混合金屬化合物具有小於 1.5 重量%之結晶表面吸收水。
8. 如請求項 6 之物質，其中該固態混合金屬化合物具有小於 1 重量%之結晶表面吸收水。
9. 一種作為醫藥劑之物質，其包含藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱 3 小時以下而得之醫藥上可接受之固態混合金屬化合物，其中該混合金屬化合物包含三價金屬，且該三價金屬為 Fe^{3+} ，及其中該包含分層雙氫氧化物結構之原料包含 Fe^{3+} 作為三價金屬、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。

10. 如請求項9之物質，其中該原料包含式(II)化合物：



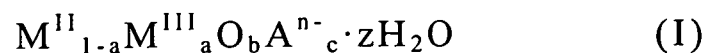
其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x=\Sigma yn$ ， $0 < x \leq 0.5$ ， $0 < y \leq 1$ ，及 $0 < m \leq 10$ 。

11. 如請求項10之物質，其中在式(II)中， $x \geq 0.3$ 。
12. 如請求項10之物質，其中在式(II)中， $x < 0.3$ 。
13. 如請求項9至12中任一項之物質，其中該物質相對於可由其得到該物質之式(II)化合物具有至少高10%之磷酸鹽結合能力。
14. 一種包括醫藥上可接受之式(I)固態混合金屬化合物之物質之用途，其係用於製備在有需要之動物體中結合磷酸鹽之醫藥劑：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $2+a=2b+\Sigma cn$ ； $\Sigma cn < 0.9a$ ；且 z 為2以下，其中該式(I)化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱3小時以下而得，其中該原料包含 Fe^{3+} 、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。

15. 一種包括醫藥上可接受之式(I)固態混合金屬化合物之物質之用途，其係用於製備預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑：



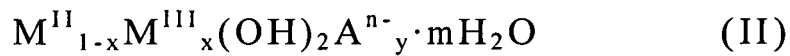
其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一

種 n 價陰離子； $2+a=2b+\sum cn$ ； $\sum cn<0.9a$ ；且 z 為2以下，其中該式(I)化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 250°C 至 500°C 之溫度加熱3小時以下而得，其中該原料包含 Fe^{3+} 、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。

16. 如請求項14或15之用途，其中在式(I)中， $a\geq 0.3$ 。
17. 如請求項16之用途，其中在式(I)中， a 為 $0.03a<\sum cn<0.5a$ 。
18. 如請求項14或15之用途，其中在式(I)中， $a<0.3$ 。
19. 如請求項18之用途，其中在式(I)中， a 為 $0.03a<\sum cn<0.7a$ 。
20. 一種包括醫藥上可接受之固態混合金屬化合物之物質之用途，其係用於製備在有需要之動物體中結合磷酸鹽之醫藥劑，其中該物質係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 250°C 至 500°C 之溫度加熱3小時以下而得，其中該混合金屬化合物包含三價金屬，且該三價金屬為 Fe^{3+} ，及其中該包含分層雙氫氧化物結構之原料包含 Fe^{3+} 作為三價金屬、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。
21. 一種包括醫藥上可接受之固態混合金屬化合物之物質之用途，其係用於製備預防或治療高磷酸鹽血症之醫藥劑，其中該物質係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 250°C 至 500°C 之溫度加熱3小時以下而得，其中該混合金屬化合物包含三價金屬，且該三價金屬為 Fe^{3+} ，及其中該包含分層雙氫氧化物結構之原料包含 Fe^{3+} 作為三價金屬、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。

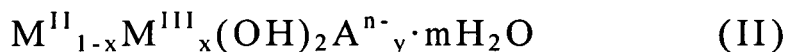
子。

22. 如請求項 20 或 21 之用途，其中該原料包含式 (II) 化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum ny$ ；及 $0 < x \leq 0.5$ ； $0 \leq m \leq 10$ 。

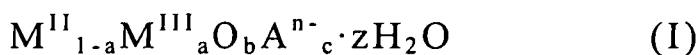
23. 如請求項 22 之用途，其中在式 (II) 中， $x \geq 0.3$ 。
24. 如請求項 22 之用途，其中在式 (II) 中， $x < 0.3$ 。
25. 一種製備作為醫藥劑之包括醫藥上可接受之固態混合金屬化合物之物質之方法，該方法包含將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱 3 小時以下以形成醫藥上可接受之混合金屬化合物，其中該混合金屬化合物包含三價金屬，且該三價金屬為 Fe^{3+} ，及其中該包含分層雙氫氧化物結構之原料包含 Fe^{3+} 作為三價金屬、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。
26. 如請求項 25 之方法，其中該原料包含式 (II) 化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $x = \sum ny$ ；且 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。

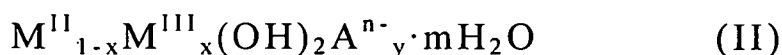
27. 如請求項 26 之方法，其中在式 (II) 中， $x \geq 0.3$ 。
28. 如請求項 26 之方法，其中在式 (II) 中， $x < 0.3$ 。
29. 如請求項 25 至 28 中任一項之方法，其中該原料實質上無大於 100 微米之顆粒。
30. 一種醫藥調配物，其包括醫藥上可接受之式 (I) 之固態混

合金屬化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一種 n 價陰離子； $2+a=2b+\Sigma cn$ ； $\Sigma cn < 0.9a$ ；且 z 為 2 以下；及醫藥可接受載劑，其中該式(I)化合物係藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱 3 小時以下而得。

31. 如請求項 30 之醫藥調配物，其中在式(I)中， $a \geq 0.3$ 。
32. 如請求項 31 之醫藥調配物，其中在式(I)中， a 為 $0.03a < \Sigma cn < 0.5a$ 。
33. 如請求項 30 之醫藥調配物，其中在式(I)中， $a < 0.3$ 。
34. 如請求項 33 之醫藥調配物，其中在式(I)中， a 為 $0.03a < \Sigma cn < 0.7a$ 。
35. 一種醫藥調配物，其包含藉由將包含分層雙氫氧化物結構之原料在 $250^\circ C$ 至 $500^\circ C$ 之溫度加熱 3 小時以下而得之醫藥上可接受之固態混合金屬化合物及醫藥可接受載劑，其中該混合金屬化合物包含三價金屬，且該三價金屬為 Fe^{3+} ，及其中該包含分層雙氫氧化物結構之原料包含 Fe^{3+} 作為三價金屬、至少一種二價金屬及至少一種中間層陰離子。
36. 如請求項 35 之醫藥調配物，其中該原料包含式(II)化合物：



其中 M^{II} 為至少一種二價金屬； M^{III} 為 Fe^{3+} ； A^{n-} 為至少一

種 n 價陰離子； $x = \sum n y_i$ ； 且 $0 < x \leq 0.5$ ， $0 \leq m \leq 10$ 。

37. 如請求項 36 之醫藥調配物，其中在式 (II) 中， $x \geq 0.3$ 。

38. 如請求項 36 之醫藥調配物，其中在式 (II) 中， $x < 0.3$ 。

39. 一種製備如請求項 30 至 38 中任一項之醫藥調配物之方法，該方法包含摻合該固態混合金屬化合物、醫藥可接受載劑、及視需要之任何其他成分。