



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105412150 B

(45)授权公告日 2019.05.17

(21)申请号 201510713549.X

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

(22)申请日 2006.02.09

利商标事务所 11038

(65)同一申请的已公布的文献号

代理人 于巧玲

申请公布号 CN 105412150 A

(51)Int.Cl.

A61K 33/24(2019.01)

(43)申请公布日 2016.03.23

A61K 33/26(2006.01)

(30)优先权数据

A61P 3/12(2006.01)

0502787.5 2005.02.10 GB

A61P 7/08(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 13/12(2006.01)

200680004634.8 2006.02.09

(56)对比文件

(73)专利权人 塞托克罗马发展公司

CN 1270526 A, 2000.10.18,

地址 巴巴多斯圣·迈克尔市

CN 1270526 A, 2000.10.18,

(72)发明人 M·S·牛顿 N·P·罗兹

朱茂旭等.水滑石及其焙烧产物对磷酸根的
吸附.《矿物学报》.2005,第25卷(第1期),

A·J·托夫特

审查员 孔越

权利要求书2页 说明书21页

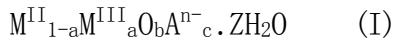
(54)发明名称

药物活性化合物、它们的制备方法、包含它们的组合物及它们的应用

(57)摘要

一种作为药物使用的物质,包含通式(I)的固体混合金属化合物: $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I),其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $2+a=2b+\Sigma cn$;和 $\Sigma cn<0.9a$ 。该物质可以通过在200°C到600°C,优选250°C到500°C的温度下加热包含通式(II)的化合物的物质来获得: $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_{2A^{n-}_y.mH_2O$ (II),其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $x=\Sigma yn$;并且 $0<x\leq 0.5, 0<y\leq 1, 0<m\leq 10$ 。

1. 药物制剂, 包含式(I)的固体混合金属化合物:



其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; $a = M^{III} / (M^{II} + M^{III})$; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $2+a = 2b + \sum cn$; 和 $\sum cn < 0.9a$ 。

2. 根据权利要求1的药物制剂, 其中在式(I)中, $a \geq 0.3$ 。

3. 根据权利要求1的药物制剂, 其中在式(I)中, $a < 0.3$ 。

4. 根据权利要求1的药物制剂, 包含30%~95%重量的混合金属化合物。

5. 根据权利要求1的药物制剂, 其中在式(I)中, $0 < a < 0.66$ 。

6. 根据权利要求1的药物制剂, 其中所述混合金属化合物通过x-衍射检测不显示尖晶石晶体结构。

7. 根据权利要求1的药物制剂, 其中所述混合金属化合物具有小于3%重量的晶体-表面吸附水。

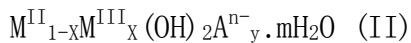
8. 根据权利要求1的药物制剂, 其中 M^{III} 选自如下组成的组: Fe (III), Al (III), La (III), 和 Ce (III)。

9. 根据权利要求1的药物制剂, 其中 M^{II} 选自如下组成的组: Mg (II), Zn (II), Fe (II), Cu (II), 和 Ni (II)。

10. 根据权利要求1的药物制剂, 其中 A^{n-} 选自如下组成的组: 碳酸根、碳酸氢根、硫酸根、硝酸根、卤素和氢氧根。

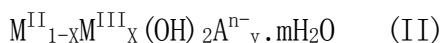
11. 根据权利要求1的药物制剂, 其中所述固体混合金属化合物通过在200°C到600°C的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料3小时或更少来获得的。

12. 根据权利要求11的药物制剂, 其中所述初始原料包含式(II)的化合物:



其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $x = \sum ny$; 且 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 。

13. 药物制剂, 包含固体混合金属化合物, 所述固体混合金属化合物通过在250°C到500°C的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得的, 其中所述初始原料包含式(II)的化合物:



其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $x = \sum ny$; 且 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 。

14. 根据权利要求13的药物制剂, 其中加热所述初始原料3小时或更少。

15. 根据权利要求13的药物制剂, 其中在式(II)中, $x \geq 0.3$ 。

16. 根据权利要求13的药物制剂, 其中在式(II)中, $x < 0.3$ 。

17. 根据权利要求13的药物制剂, 包含30%~95%重量的混合金属化合物。

18. 根据权利要求13的药物制剂, 其中所述混合金属化合物通过x-衍射检测不显示尖晶石晶体结构。

19. 根据权利要求13的药物制剂, 其中所述混合金属化合物具有小于3%重量的晶体-表面吸附水。

20. 根据权利要求14的药物制剂, 其中 M^{III} 选自如下组成的组: Fe (III), Al (III), La

(III), 和Ce (III)。

21. 根据权利要求14的药物制剂,其中M^{II}选自如下组成的组:Mg (II), Zn (II), Fe (II), Cu (II), 和Ni (II)。

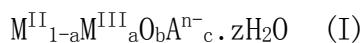
22. 根据权利要求14的药物制剂,其中Aⁿ⁻选自如下组成的组:碳酸根、碳酸氢根、硫酸根、硝酸根、卤素和氢氧根。

23. 根据权利要求1-22任一项的药物制剂,其中给药后,与从式(II)的固体混合金属化合物释放到溶液中的二价金属相比,式(I)的化合物释放到溶液中的二价金属少至少50%重量,



其中M^{II}是至少一种二价金属;M^{III}是至少一种三价金属;Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子;x=Σny;且0<x≤0.5,0≤m≤10。

24. 一种物质,用作在动物中结合磷酸盐的药物,包含结合磷酸盐的式(I)的固体混合金属化合物,



其中M^{II}是至少一种二价金属;M^{III}是至少一种三价金属;a=M^{III}/(M^{II}+M^{III});Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子;2+a=2b+Σcn且Σcn<0.9a,

其中给药后,与从式(II)的固体混合金属化合物释放到溶液中的二价金属相比,式(I)的化合物释放到溶液中的二价金属少至少50%重量,



其中M^{II}是至少一种二价金属;M^{III}是至少一种三价金属;Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子;x=Σny;且0<x≤0.5,0≤m≤10。

25. 根据权利要求2的药物制剂,其中在式(I)中,0.03a<Σcn<0.5a。

26. 根据权利要求3的药物制剂,其中在式(I)中,0.03a<Σcn<0.7a。

27. 根据权利要求7的药物制剂,其中所述混合金属化合物具有小于1.5%重量的晶体-表面吸附水。

28. 根据权利要求7的药物制剂,其中所述混合金属化合物具有小于1%重量的晶体-表面吸附水。

29. 根据权利要求11的药物制剂,其中所述固体混合金属化合物通过在250℃到500℃的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得的。

30. 根据权利要求19的药物制剂,其中所述混合金属化合物具有小于1.5%重量的晶体-表面吸附水。

31. 根据权利要求19的药物制剂,其中所述混合金属化合物具有小于1%重量的晶体-表面吸附水。

药物活性化合物、它们的制备方法、包含它们的组合物及它们的应用

[0001] 本申请是中国专利申请200680004634.8 (PCT/GB2006/000452)，申请日2006年2月9日，发明名称为“药物活性化合物、它们的制备方法、包含它们的组合物及它们的应用”的分案申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及具有药物活性的混合金属化合物，特别是作为磷酸盐结合剂。它也扩展到制备这些化合物的方法，以及包含这些化合物的药物组合物。进一步涉及它们的药学应用。

背景技术

[0003] 在血液透析的肾衰竭患者中，血浆中磷酸盐的浓度可以显著地升高，这种称作高磷酸盐血症的疾病会导致软组织中磷酸钙的沉积。口腔摄取无机和有机磷酸盐结合剂可以降低血浆磷酸盐水平。最常见的治疗之一包括服用可形成不溶性磷酸铝的氢氧化铝凝胶。但是，由于铝的蓄积这会导致进一步的毒性并发症，例如血红蛋白产生减少、自愈和骨生成受损、以及神经/认知功能可能的损害。也有提议将其他的铝化合物例如微晶氢氧化铝(软水铝石)和某些水滑石用于该用途，例如如Okubo等人，Journal Pharmaceutical Sciences (November 1992), 81 (11), 1139-1140所述。但是，这些都遭遇相同的缺点。

[0004] 许多已知的用于治疗高磷酸盐血症的无机制品仅仅在有限的pH范围内特别是在约3-5的酸性pH范围内是有效的磷酸盐结合剂。在pH 3有效的那些磷酸盐结合剂不一定在较高pH，例如在下消化道例如十二指肠及以下具有更高的pH \geq 7时也可以有效地结合，但其中至少一些磷酸盐可以发生结合。此外，特别是碱性结合剂可以缓冲胃pH至较高的水平，其中在该较高水平时碱性结合剂不具有磷酸盐结合容量。

[0005] 为了克服与铝有关的缺点和超过有限pH范围时有效性的问题，WO-A-99/15189披露了不含铝的混合金属化合物的用途，它们在pH范围为2-8时具有占磷酸盐总重量至少30%重量的磷酸盐结合容量。

[0006] 典型地，这些混合金属化合物可以包含铁(III)，以及镁、钙、镧和铯中的至少一种。优选它们也包含氢氧根和碳酸根阴离子的至少一种和任选其他的硫酸根、硝酸根、氯化物和氧化物的至少一种。但是，我们发现WO-A-99/15189的混合金属化合物在使用期间会释放出可溶形式的一些它们的二价金属内含物。

[0007] JP-A-2004-89760披露了一些混合金属化合物的增强去磷酸活性，可以通过这些化合物晶体的热处理以从家庭或工业废水中除去磷，这些化合物定义为具有下列通式：

[0008] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_{2A^{n-}y-mH_2O}$

[0009] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属； M^{III} 是至少一种三价金属； A^{n-} 是n-价阴离子；x, y和m符合 $0 < x \leq 0.67$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 2$ 。据称，这些化合物具有对在至少5的水中溶解的“磷的

磷酸盐离子”的选择系数。

[0010] 制备这些热处理化合物的优选方法必须使用无机或有机酸和碱性 氢氧化物的水溶性盐的混合水溶液,其中碱性氢氧化物是滴加在包含 二价金属的水溶性化合物和三价金属或二价锰的水溶性化合物中,并 在温度保持在0~90℃时通过沉淀作用反应,得到这些上述通式表示 的金属氢氧化物化合物的晶体。分离该沉淀物,并在200~500℃热处理。在Tezuka,S.,Bull.Chem.Soc.Jpn.,77 (2004) .2101-7 中公开了在磷酸盐解吸期间从MgAl LDH中失去(三价)铝,以及热处理MgMn LDH化合物。

[0011] 现在,我们发现,通过热处理适当的混合金属化合物例如层状双 氢氧化物或具有水滑石结构的化合物可以显著减少与WO-A-99/15189 的化合物的药学应用有关的二价金属例如镁的释放。当M^{II}不是镁时,它也可以类似地减少其他二价金属的释放。

[0012] 术语“混合金属化合物”是指包含两种或多种不同的金属类型的 单一物质。单一物质一般不能通过物理分离方法而是需要化学反应分 裂成它的各个组成组分。

[0013] 在本文中使用的术语“层状双氢氧化物”(LDH)是用于表示在主层 和包含阴离子的夹层区中具有两种金属阳离子种的合成或天然层状氢 氧化物。与更常用的在夹层区包含阳离子种的阳离子粘土相比较,这 种广泛家族的化合物有时也称作阴离子粘土。通过参照相应的[Mg-Al] 基矿物中的多型中的一种,LDHs也被报道成水滑石类化合物(参见“层状的双氢氧化物:“Present and Future”,ed,V Rives,2001 pub. Nova Science)。

发明内容

[0014] 现在,本发明的第一个方面是提供一种作为药物使用的物质,包 含通式(I)的固体混合金属化合物:

[0015] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)

[0016] 其中M^{II}是至少一种二价金属(即,具有两个正电荷);M^{III}是至少 一种三价金属(即,具有三个正电荷);Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子;2+a = 2b+ $\sum cn$;a=M^{III}的摩尔数/(M^{II}的摩尔数+M^{III}的摩尔数);和 $\sum cn < 0.9a$ 。

[0017] 在上述的通式(I)中,当A表示超过一种阴离子时,它们每个的价 数(即阴离子的电荷) (n)可以不同。

[0018] 在上述的通式(I)中,“ $\sum cn$ ”是指每摩尔的通式(I)的化合物中 每种阴离子的摩尔数的总和,乘以它们各自的价数。

[0019] 适当地z是2或更小,更优选1.8或更小,甚至更优选1.5或更 小。z的值可以是1或更小。

[0020] 适当地a的值是0.1到0.5,优选0.2到0.4。

[0021] 适当地b的值是1.5或更小,优选1.2或更小。b的值优选大于 0.2,更优选大于0.4,甚至更优选大于0.6,最优选大于0.9。

[0022] 当a≥0.3时,优选 $\sum cn < 0.5a$ 。当a≤0.3时,优选 $\sum cn < 0.7a$ 。

[0023] 如通式 $2+a = 2b+\sum cn$ 所表示,对于每种阴离子c的值由中和电 荷的需要来确定。

[0024] 根据本发明的第一个方面的物质优选包含大于30%,更优选大于 50%重量的一种或多种通式(I)的化合物,例如高达95%或90%重量的该 物质。

[0025] 制备通式(I)的化合物的方法导致作为初始原料的化合物的结构 细节上的变化。

因此所写的通式(I)仅仅是打算描写它的元素组成,而不应作为对结构的限制。

[0026] 当通式(I)的化合物包含镁作为M^{II},铁作为M^{III}阳离子,碳酸根作为阴离子时,优选它在34°2θ处显示X-射线衍射峰。在较低温度(≤ 250°C)时,来自层状的双氢氧化物可以存在相反的峰,而当温度上升(≥400°C)时,由于氧化物M^{II}O可以显现相反的峰,但可以用反褶积法分辨这些峰。

[0027] 本发明的第一个方面的物质和化合物的这些优选值可以应用于如本文所述的本发明的其他方面。本发明的第二个方面提供了一种作为药物使用的物质,包含通过在200°C到600°C,优选225°C到550°C,更优选250°C到500°C的温度下加热通式(II)的化合物得到或可以得到的固体混合金属化合物:

[0028] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2A^{n-}y.mH_2O$ (II)

[0029] 其中M^{II}是至少一种二价金属(即,具有两个正电荷);M^{III}是至少一种三价金属(即,具有三个正电荷);Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子;x=Σny;x和m满足0<x≤0.5,0≤m≤10。

[0030] 应当注意的是,通式(II)应当以保持全部的电荷中和的这样的方式来解释。在通式(I)和/或通式(II)类的每种通式化合物的亚类可以分别包含那些物质,其中a或x小于下列值的任意一个,或其中a或x大于或等于那些值的任意一个,这些值是0.1,0.15,0.2,0.25,0.3,0.35,0.4,0.45。一个这样的例子包含的亚类,其中a分别大于或等于0.3,且小于0.3。适当地,x的值是0.1到0.5,优选0.2到0.4。

[0031] 在通式(II)中,Σny是每种阴离子的数目总和乘以它各自的价数。

[0032] 在本文更详细描述的条件下,在200°C到600°C,优选225°C到550°C,更优选250°C到500°C的温度加热通式(II)的化合物优选导致金属M^{II}的量减少,与未加热的通式(II)的化合物的损失相比,约至少50%重量损失到溶液中。该优选方案可以应用到涉及通式(II)的本发明的任意方面。

[0033] 适当地,加热在200°C到600°C,优选225°C到550°C,更优选250°C到500°C的加热环境下进行,时间为1分钟或更长,更优选5分钟或更长,更优选1小时或更长。该化合物优选在加热环境下进行10小时或更少,更优选5小时或更少,甚至更优选3小时或更少。

[0034] 上述的加热导致对根据通式(II)的化合物的煅烧。认为该煅烧结果产生根据本发明的第一方面的物质。这导致根据通式(I)的化合物中a的值小于或等于根据通式(I)的相应未处理的x的值。

[0035] 该煅烧优选不会超过煅烧的温度和/或时间,这意味着,在超过3小时的时间里煅烧温度不超过600°C,否则会发现磷酸盐结合性能小于最佳值。

[0036] 过度的煅烧导致通式(I)中Σcn/a的值降低到小于0.03。因此,优选大于0.03,更优选大于0.05,甚至更优选大于0.09,最优选大于0.10。过度的煅烧也可以导致产生尖晶石晶体结构,因此,通过x-衍射检测优选本发明的物质不显示尖晶石结构。尖晶石中a的值是0.67,如果通式(I)的化合物中a的值是0.66或更小,优选0.5或更小,更优选0.5或更小,则它是优选的。

[0037] 优选通式(II)的化合物的煅烧导致具有比通式(II)的化合物高至少10%的磷酸盐结合容量的物质,其中该物质通过煅烧通式(II)的化合物获得或可以获得。上文所述的优选值也可以下述的本发明的其他方面。

[0038] 监测煅烧程度的适当方法是在105°C测定晶体表面水损失的百分比。该测定通过下述进行,将样品通过在环境条件(20°C, 20%RH)下贮存几天来达到平衡含水量,将样品称重,然后在105°C加热4小时,再称重以确定用百分比表示的重量损失。在105°C下干燥除去了表面的吸收水(即非化学结合水或在晶体表面上的水)。

[0039] 适当地,煅烧后混合金属化合物具有小于2%,优选小于1.5%,更优选小于1%重量的晶体-表面吸收水。

[0040] 为了方便,根据本发明的第一或第二方面的上述定义的作为药物使用的任意物质在下文中称做“本发明的物质”。本发明的第一或第二方面的物质和化合物的这些优选值可以应用到本文所述的本发明的其他方面。

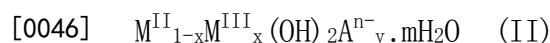
[0041] 本发明的第三个方面提供包含通式(I)的固体混合金属化合物的物质在制备在需要的动物优选人中用于磷酸盐结合的药物的方法中的应用,优选预防或治疗高磷酸盐血症:



[0043] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $2+a=2b+\sum cn$; $a=M^{III}/(M^{II}+M^{III})$;和 $\sum cn < 0.9a$ 。

[0044] 该药物可以用于动物,优选人。

[0045] 本发明的第四个方面提供一种通过在200°C到600°C,优选225°C到550°C,更优选250°C到500°C温度下加热通式(II)的化合物得到或可以得到的物质在制备在需要的动物优选人中用于磷酸盐结合的药物的方法中的应用,优选预防或治疗高磷酸盐血症:



[0047] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $x=\sum ny$;x和m满足 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 。x的值是优选0.1到0.5,更优选0.2到0.4。

具体实施方式

[0048] 活性物质的制备

[0049] 本发明的物质优选是通过加热处理上述定义的通式(II)的适当初始原料制备的。可以使用任选的其他制备方法来制备本发明的物质,例如固态合成、固-固反应或用热液途径或低温途径进行的单个或混合金属氧化物或氢氧化物的高强度研磨。

[0050] 通过热处理上述定义的通式(II)的适当初始原料制备本发明的物质,可以通过提供金属 M^{II} 的水溶性化合物和 M^{III} 的水溶性化合物的第一溶液,选择阴离子以使得第一溶液不会沉淀来制备。也提供水溶性氢氧化物(例如NaOH)和阴离子 A^{n-} 的水溶性盐的第二溶液(选择阳离子,以使得氢氧化物或阴离子与氢氧化物中的金属不会沉淀)。然后混合这两种溶液,通过共沉淀形成混合金属化合物的初始原料。它包含固体结晶物质,通常也存在一些固体无定形物质。优选地,这样形成的至少一些物质是层状的双氢氧化物和/或水滑石结构,通常也具有一些无定形和/或较差的晶体物质,优选在共沉淀后,然后过滤或离心分离该物质,洗涤,然后加热干燥。

[0051] 优选洗涤该物质,以除去沉淀反应副产物的水溶性盐。如果剩下足够量的这些可溶性盐与固体沉淀混合,那么接着加热该物质可以导致可溶性盐掺入到所形成的固体中,这对磷酸盐结合行为可能具有有害作用。优选洗涤该物质,以使得在下述的干燥后水溶性

盐(在水中的溶解度为1g/L或更大)的残余水平小于15%，优选小于10%，更优选小于5%重量的固体混合金属化合物。

[0052] 在过滤或离心分离和洗涤后，优选例如通过烘箱干燥、喷雾干燥或流化床干燥在低温(例如最高为120°C下)进行干燥。

[0053] 任选地，在热处理前可以处理该干燥物质，通过研磨和/或过筛和/或任何其他适当的技术除去过大的颗粒，例如限制要热处理的物质为直径基本不大于100μm的颗粒。优选地，通过过筛测定，小于10%重量，更优选小于5%重量的颗粒直径大于106μm。最优选地，通过过筛测定没有直径大于106μm的颗粒。然后将所得到的干燥物质直接进行必要的热处理，例如通过烘箱干燥或在旋转煅烧器或流化床干燥器中干燥，优选热处理的温度从200°C，优选从225°C到550°C，更优选250°C到500°C。

[0054] 任选地，直接将该湿润的饼材料应用于200°C以上，而不低温干燥(例如最高为120°C)和研磨。

[0055] 因此，本发明的第五个方面是提供一种制备作为药物使用的物质的方法，该方法包括在200°C到600°C，优选225°C到550°C，更优选250°C到500°C的温度下加热包含通式(II)的化合物的物质：

[0056] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2A^{n-} \cdot mH_2O$ (II)

[0057] 其中M^{II}是至少一种二价金属；M^{III}是至少一种三价金属；Aⁿ⁻是至少一种n-价阴离子；x=Σny；x和m满足0<x≤0.5, 0≤m≤10。x的值是优选0.1到0.5，更优选0.2到0.4。

[0058] 优选地，当用下述的实验测定金属M^{II}的损失时，与未处理的化合物的损失相比，加热导致热处理的化合物中金属M^{II}损失到溶液中的量减小了至少50%重量。

[0059] 本发明的物质可以包含至少一种通式(I)的化合物，但是上述制备初始原料的方法也可以导致在中间产物例如通式(II)和在最终产物中存在其他物质，例如单一(与混合相反)金属化合物，其也可以在共沉淀过程中形成。

0060] 固体混合金属化合物

[0061] 在通式(I)和通式(II)中，优选M^{II}选自Mg、Zn、Fe(II)、Cu(II)和Ni(II)。其中，特别优选是Mg。优选M^{III}选自Mn(III)、Fe(III)、La(III)和Ce(III)。其中特别是当M^{II}是Mg时，特别优选是Fe(III)。M^{II}和M^{III}可以是不同金属或者它们可以是相同的金属，但处于不同的价态。例如，M^{II}可以是Fe(II)并且M^{III}可以是Fe(III)。但是特别优选M^{II}和M^{III}是不同的金属。M(III)也可以是用于处理的Al(III)，其中将不存在的蓄积和毒性并发症的问题。

[0062] Aⁿ⁻优选包含至少一种阴离子，选自碳酸根离子、碳酸氢根离子、硫酸根离子、硝酸根离子、卤素和氢氧根离子。其中，特别优选碳酸根离子。

[0063] 优选地，本发明的任意物质是基本或完全不含铝的。

0064] 磷酸盐结合容量的确定

[0065] 在本文中更详细地给出确定磷酸盐结合容量的具体方法。该方法将在实施例中实际使用。但是，作为概述，在本说明书的别外除非另有特定的相反说明，任何所涉及的磷酸盐结合容量百分比优选是通过下列方法确定的。将0.4g本发明的物质加入到调节至所选择pH的10ml, 40mmol 1⁻¹的磷酸钠溶液中。优选地，维持在本文中举例的任何磷酸盐结合容量百分比，以在3到7，更优选2到8的pH值下测定。将样品均匀化，并在室温(20°C)下温和搅拌30分钟。在以3000rpm离心分离5分钟后，通过0.22μm微孔过滤器过滤上清液。测定

上清 液中的可溶性磷酸盐。然后与未处理的磷酸盐起始溶液比较来计算与 磷酸盐结合剂结合的磷酸盐百分比。

[0066] 制剂

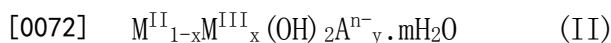
[0067] 本发明也涉及一种药物组合物,其包含作为活性物质的至少一种 本发明的物质,和药学上可接受的载体。

[0068] 因此,本发明的第六个方面提供一种药物制剂,包含根据本发明 的第一个方面的物质,即通式(I)的固体混合金属化合物:



[0070] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至 少一种n-价阴离子; $2+a=2b+\sum cn$; $a=M^{III}$ 的摩尔数/ (M^{II} 的摩尔 数+ M^{III} 的摩尔数); 和 $\sum cn<0.9a$ 。

[0071] 本发明的第七个方面提供一种药物制剂,包含根据本发明的第二 个方面的物质,即通过在200°C到600°C,优选225°C到550°C,更优 选250°C到600°C温度下加热通式 (II) 的化合物得到或可以得到的固 体混合金属化合物:



[0073] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属; M^{III} 是至少一种三价金属; A^{n-} 是至少一种n-价阴离子; $x=\sum ny$; x 和 m 满足 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 。 x 的值是优选0.1到0.5,更优选0.2到0.4。

[0074] 也提供一种制备如上定义的药物组合物的方法,包括将本发明的 至少一种本发明的物质与药学上可接受的载体以及任选的其他任何成 分包括制备活性成分产生的副产物结合。

[0075] 药学上可接受的载体可以是任意的物质,其可以与本发明的物质 配制在一起以 促进该物质的施用。载体可以是固体或液体,包括通常 是气体但经压缩可成为液体的物质,可以使用在配制药物组合物中常 用的任意载体。优选地,根据本发明的组合可以包含 0.5%到95%重量 的活性成分。术语药学上可接受的载体包括稀释剂、赋形剂或佐剂。

[0076] 本发明的其他方面提供一种在动物,特别是人中结合过量磷酸盐 的方法。特别 地,提供一种在动物,特别是人中为预防或治疗高磷酸 盐血症的方法。该方法包括施用优 选口服本发明的物质的步骤。

[0077] 本发明的另一个方面提供本发明的物质在制备用于在需要的动 物,特别是人中结合磷酸盐,优选在动物,特别是人中预防或治疗高 磷酸盐血症的药物中的应用。本发明的物质可以配制成任何适当的药 物组合物形式,但特别是适合口服的形式,例如固体单位 剂型例如片 剂、胶囊,或液体形式例如液体混悬液,特别是水性混悬液。但是, 也可能是适 合体外或甚至静脉内施用的剂型。可以通过已知的方法制 备适当的制剂,包括使用传统的 固体载体例如乳糖、淀粉或滑石,或 者液体载体例如水、脂肪油或液体石蜡。可以使用的其 他载体包括来 自动物或植物蛋白的物质,例如明胶、糊精以及大豆、小麦和亚麻籽 蛋白; 胶例如阿拉伯胶、瓜尔胶、琼脂和黄原胶; 多糖; 海藻酸盐; 羧甲基纤维素; 角叉藻聚糖; 葡 聚糖; 果胶; 合成聚合物例如聚乙烯 吡咯烷酮; 多肽/蛋白质或多糖复合物例如明胶-阿 拉伯胶复合物; 糖 类例如甘露醇、右旋糖、半乳糖和海藻糖; 环糖类例如环糊精; 无机 盐例如 磷酸钠、氯化钠和硅酸铝; 和具有2到12个碳原子的氨基酸例 如甘氨酸、L-丙氨酸、L-门冬 氨酸、L-谷氨酸、L-羟脯氨酸、L-异亮 氨酸、L-亮氨酸和L-苯丙氨酸。

[0078] 辅助组分例如片剂的崩解剂、增溶剂、防腐剂、抗氧化剂、表面 活性剂、增粘剂、着

色剂、香味剂、pH调节剂、甜味剂、或掩味剂也可以掺入到该组合物中。适当的着色剂包括红色、黑色和黄色氧化铁，和FD&C染料例如可从Ellis&Everard获得的FD&C blue No.2 和 FD&C red No.40。适当的香味剂包括薄荷、覆盆子、甘草、柑橘、柠檬、葡萄柚、焦糖、香草、樱桃和葡萄香料及它们的组合。适当的pH调节剂包括碳酸氢钠、柠檬酸、酒石酸、盐酸和马来酸。适当的甜味剂包括阿司帕坦、乙酰舒泛K和索马汀。适当的掩味剂包括碳酸氢钠、离子交换树脂、环糊精包合物、吸附物或微囊活性物。

[0079] 为了治疗和预防高磷酸盐血症，每日施用优选量为0.1到500mg，更优选1到200mg/kg体重的本发明的物质作为活性化合物以获得需要的结果。但是，根据患者的体重、施用方法、患者所属的动物种类和它的个体反应、乃至药物或制剂的类型或施用药物的时间或间隔，有时可以脱离上述量。在特别的情况下，使用上述给出的最小量就足够了，而在另一些情况下，则需要超出最大剂量。至于更大的剂量，推荐将该剂量分成较小的单个剂量。最终，剂量取决于临床医生的判断。通常优选在饭前不久例如饭前1小时内施用或与饭一起服用。

[0080] 对于成年人的施用，典型的单个固体单位剂量可以包含1mg到1g，优选10mg到800mg的本发明的物质。

[0081] 固体单位剂型也可以包含控制释放速率的添加物，例如，本发明的物质可以保持在疏水性聚合物基质中，以使得它在与体液接触时逐渐从基质中释放出来。可替代的，本发明的物质可以保持在亲水性基质中，该基质在体液存在下逐渐或快速地溶解。片剂可以包含两个或多个具有不同释放性质的层。该层可以是亲水性的、疏水性的或亲水性层和疏水性层的混合物。在多层次片剂中，可以通过不溶性的屏蔽层或亲水性分离层将相邻的层分隔开。不溶性的屏蔽层可以是由用于形成不溶性外壳的物质形成的。亲水性分离层可以是由溶解度比片剂芯的其他层更大的物质形成的，以使得分离层溶解，而暴露出片剂芯的释放层。

[0082] 适当的释放速率控制聚合物包括聚甲基丙烯酸酯、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、丙烯酸聚合物、聚乙二醇、聚氧化乙烯、角叉胶、纤维素乙酸酯、玉米蛋白等等。

[0083] 与水性液体接触溶胀的适当物质包括聚合物材料，包括交联羧甲基纤维素钠、交联羟丙基纤维素、高分子量羟丙基纤维素、羧甲基酰胺、甲基丙烯酸钾二乙烯基苯共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、交联聚乙烯吡咯烷酮和高分子量聚乙烯醇。

[0084] 包含本发明的物质的固体单位剂型可以一起包装在一个容器中，或存在于箔条、泡罩包装等等中，例如用一周中的日期来标记各个剂量来指导患者。

[0085] 在下面标记数字的段落中进一步描述了本发明：

[0086] 1. 一种作为药物使用的化合物，其中该化合物是通式(I)：

[0087] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}c.zH_2O$ (I)

[0088] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；

[0089] M^{III} 是至少一种三价金属；

[0090] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；

[0091] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn < 0.9a$ 。

[0092] 1a. 一种作为药物使用的化合物，其中该化合物是通式(I)：

- [0093] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
- [0094] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
- [0095] M^{III} 是至少一种三价金属；
- [0096] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
- [0097] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn<0.9a$ ；
- [0098] z是2或更小,更优选1.8或更小,甚至更优选1.5或更小。
- [0099] 1b.一种作为药物使用的化合物,其中该化合物是通式(I)：
- [0100] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
- [0101] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
- [0102] M^{III} 是至少一种三价金属；
- [0103] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
- [0104] a是0.1到0.5,优选0.2到0.4。
- [0105] b是1.5或更小,优选1.2或更小。
- [0106] 对于每种阴离子,c的值由电荷中和的需要决定,用通式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示。
- [0107] z是2或更小,更优选1.8或更小,甚至更优选1.5或更小。
- [0108] 2.根据段落1,1a或1b的化合物,其中在通式(I)中 $a>0.3$ 。
- [0109] 3.根据段落1,1a或1b的化合物,其中在通式(I)中 $a<0.3$ 。
- [0110] 4.根据段落2的化合物,其中在通式(I)中, $0.03a<\sum cn<0.5a$ 。
- [0111] 5.根据段落3的化合物,其中在通式(I)中, $0.3a<\sum cn<0.7a$ 。
- [0112] 6.根据前述任一段落的化合物,具有小于2%,优选小于1.5%,更优选小于1%重量的晶体-表面吸附水。
- [0113] 7.一种作为药物使用的化合物,其中该化合物可以通过在200℃ 到600℃,优选250℃到500℃的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得。
- [0114] 7a.一种作为药物使用的化合物,其中该化合物是通过在200℃ 到600℃,优选250℃到500℃的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料获得的。
- [0115] 8.根据段落7或7a的化合物,其中初始原料包含通式(II)的化合物：
- [0116] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_{2A^{n-}_y.mH_2O$ (II)
- [0117] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
- [0118] M^{III} 是至少一种三价金属；
- [0119] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
- [0120] $0 < x \leq 0.5$,
- [0121] $0 < y \leq 1$ 和
- [0122] $0 < m \leq 10$ ；
- [0123] 和其中优选 $x = \sum yn$ 。
- [0124] 9.根据段落8的化合物,其中在通式(II)中, $x>0.3$ 。
- [0125] 10.根据段落8的化合物,其中在通式(II)中, $x<0.3$ 。
- [0126] 11.根据段落7到10任一的化合物,其中与可以获得该物质的通式(II)的化合物相比,该物质具有高10%的磷酸盐结合容量。
- [0127] 12.一种化合物在制备用于结合磷酸盐的药物的方法中的应用,其中该化合物是

通式(I)：

- [0128] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
 [0129] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
 [0130] M^{III} 是至少一种三价金属；
 [0131] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
 [0132] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn<0.9a$ 。

[0133] 12a. 一种化合物在制备用于结合磷酸盐的药物的方法中的应用，其中该化合物是通式(I)：

- [0134] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
 [0135] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
 [0136] M^{III} 是至少一种三价金属；
 [0137] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
 [0138] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn<0.9a$ ；
 [0139] z是2或更小，更优选1.8或更小，甚至更优选1.5或更小。

[0140] 12b. 一种化合物在制备用于结合磷酸盐的药物的方法中的应用，其中该化合物是通式(I)：

- [0141] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
 [0142] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
 [0143] M^{III} 是至少一种三价金属；
 [0144] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
 [0145] a是0.1到0.5，优选0.2到0.4。
 [0146] b是1.5或更小，优选1.2或更小。
 [0147] 对于每种阴离子，c的值由电荷中和的需要决定，用通式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示。
 [0148] z是2或更小，更优选1.8或更小，甚至更优选1.5或更小。

[0149] 13. 一种化合物在制备用于预防或治疗高磷酸盐血症的药物的方法中的应用，其中该化合物是通式(I)：

- [0150] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
 [0151] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
 [0152] M^{III} 是至少一种三价金属；
 [0153] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
 [0154] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn<0.9a$ 。

[0155] 13a. 一种化合物在制备用于预防或治疗高磷酸盐血症的药物的方法中的应用，其中该化合物是通式(I)：

- [0156] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
 [0157] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；
 [0158] M^{III} 是至少一种三价金属；
 [0159] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；
 [0160] $2+a=2b+\sum cn$ ；和 $\sum cn<0.9a$ ；
 [0161] z是2或更小，更优选1.8或更小，甚至更优选1.5或更小。

[0162] 13b. 一种化合物在制备用于预防或治疗高磷酸盐血症的药物的方法中的应用，其中该化合物是通式(I)：

[0163] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)

[0164] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；

[0165] M^{III} 是至少一种三价金属；

[0166] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；

[0167] a是0.1到0.5，优选0.2到0.4。

[0168] b是1.5或更小，优选1.2或更小。

[0169] 对于每种阴离子，c的值由电荷中和的需要决定，用通式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示。

[0170] z是2或更小，更优选1.8或更小，甚至更优选1.5或更小。

[0171] 14. 根据段落12到13b任一的应用，其中在通式(I)中， $a>0.3$ 并且优选 $0.03a<\sum cn<0.5a$ 。

[0172] 15. 根据段落12到13b任一的应用，其中在通式(I)中， $a<0.3$ 并且优选 $0.03a<\sum cn<0.7a$ 。

[0173] 16. 一种化合物在制备用于结合磷酸盐的药物的方法中的应用，其中该化合物可以通过在200°C到600°C，优选250°C到500°C的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得。

[0174] 16a. 一种化合物在制备用于结合磷酸盐的药物的方法中的应用，其中该化合物是通过在200°C到600°C，优选250°C到500°C的温度下 加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料获得的。

[0175] 17. 一种化合物在制备用于预防或治疗高磷酸盐血症的方法中的应用，其中该化合物可以通过在200°C到600°C，优选250°C到500°C 的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得。

[0176] 17a. 一种化合物在制备用于预防或治疗高磷酸盐血症的方法中的应用，其中该化合物是通过在200°C到600°C，优选250°C到500°C 的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料获得的。

[0177] 18. 根据段落16,16a,17或17a的应用，其中该初始原料包含 通式(II)的化合物：

[0178] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_{2A^{n-}_y.mH_2O$ (II)

[0179] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属；

[0180] M^{III} 是至少一种三价金属；

[0181] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子；

[0182] $0 < x \leq 0.5$ ，

[0183] $0 < y \leq 1$ 和

[0184] $0 < m \leq 10$ ；

[0185] 和其中优选 $x = \sum yn$ 。

[0186] 19. 根据段落18的应用，其中在通式(II)中 $x>0.3$ 。

[0187] 20. 根据段落18的应用，其中在通式(II)中 $x<0.3$ 。

[0188] 21. 一种药物组合物，包含

[0189] (i) 通式(I)的化合物：

- [0190] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
- [0191] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属;
- [0192] M^{III} 是至少一种三价金属;
- [0193] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子;
- [0194] $2+a=2b+\sum cn$; 和 $\sum cn<0.9a$;
- [0195] z是2或更小,更优选1.8或更小,甚至更优选1.5或更小;和
- [0196] (ii) 药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。
- [0197] 22.一种药物组合物,包含
- [0198] (i) 通式 (I) 的化合物:
- [0199] $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c.zH_2O$ (I)
- [0200] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属;
- [0201] M^{III} 是至少一种三价金属;
- [0202] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子;
- [0203] a是0.1到0.5,优选0.2到0.4。
- [0204] b是1.5或更小,优选1.2或更小。
- [0205] 对于每种阴离子,c的值由电荷中和的需要决定,用通式 $2+a=2b+\sum cn$ 表示。
- [0206] z是2或更小,更优选1.8或更小,甚至更优选1.5或更小;和
- [0207] (ii) 药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。
- [0208] 23.根据段落21或22的药物组合物,其中在通式 (I) 中 $a>0.3$ 并且优选 $0.03a<\sum cn<0.5a$ 。
- [0209] 24.根据段落21或22的药物组合物,其中在通式 (I) 中 $a<0.3$ 并且优选 $0.03a<\sum cn<0.7a$ 。
- [0210] 25.一种药物组合物,包含
- [0211] (i) 可以通过在200°C到600°C,优选250°C到500°C的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料来获得的化合物;和
- [0212] (ii) 药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。
- [0213] 26.一种药物组合物,包含
- [0214] (i) 通过在200°C到600°C,优选250°C到500°C的温度下加热包含层状的双氢氧化物结构的初始原料获得的化合物;和
- [0215] (ii) 药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或佐剂。
- [0216] 27.根据段落26的药物组合物,其中该初始原料包含通式 (II) 的化合物:
- [0217] $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_{2A^{n-}_y.mH_2O$ (II)
- [0218] 其中 M^{II} 是至少一种二价金属;
- [0219] M^{III} 是至少一种三价金属;
- [0220] A^{n-} 是至少一种n-价阴离子;
- [0221] $0 < x \leq 0.5$,
- [0222] $0 < y \leq 1$ 和
- [0223] $0 < m \leq 10$;
- [0224] 和其中优选 $x = \sum yn$ 。

[0225] 28. 根据段落27的药物组合物,其中在通式 (II) 中 $x > 0.3$ 。

[0226] 29. 根据段落27的药物组合物,其中在通式 (II) 中 $x < 0.3$ 。

[0227] 所有上文说明书中提到的出版物都通过参考方式引入本文。对本发明所述方法和系统的各种改变和变更对于本领域技术人员将是显而易见的,并不脱离本发明的范围和精神。尽管连同具体的优选实施 方案对本发明进行了描述,当应当理解的是,所要求保护的本发明不 应该过度地限于这些具体的实施方案。确实,在实施本发明时对化学 或相关领域技术人员显而易见的所述方式的各种改变都要在下面权利 要求的范围内。

[0228] 现在通过下面非限制性的实施例将对本发明进行更详细的描述。

[0229] 实施例

[0230] 方法1 (M1)

[0231] (a) 初始原料的制备

[0232] 通过下文所列的方法制备两批初始原料,标记为批次A和批次B。

[0233] 将碳酸钠 (21kg固体) 和氢氧化钠 (25kg固体) 溶解于158kg 去离子水 (DIW) 中。在分开的容器中,将129kg去离子水、52kg硫酸镁 ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$;固体) 和50kg硫酸铁溶液 (由Kemira提供),43% w/w溶解,以制备批次A (2:1比例Mg:Fe) 或可替代地,用143kg 去离子水溶解62kg硫酸镁和30kg硫酸铁溶液以制备批次B (4:1 比例Mg:Fe)。然后将该溶液在60分钟内以可控流速同时加入到搅拌 的68kg冷水池中,以足以使反应混合物保持pH 10.3 (+/- 0.2pH单位),反应温度不超过30°C。当加入完成后,将反应混合物再混合30 分钟,然后用压滤器(板和压力架)过滤。然后用冷去离子水 (DIW) 将过滤产物洗涤3次 (39L/次洗涤),并用压缩空气吹以使固体脱水。在 分离后,用大的盘式烘箱在100-120°C干燥该产物。

[0234] 用高剪切力混合器将固体溶解于DIW中以在清洁的200L塑料桶中 制备溶液。

[0235] 对于苛性钠溶液,在混合器通电前用水完全覆盖混合头。然后将 珠状氢氧化钠一次性加入,然后加入碳酸钠。搅拌该溶液,直至全部 固体溶解。

[0236] 对于硫酸镁/铁溶液,在混合器通电前用水完全覆盖单剪机混合 头。将硫酸镁加入到水中,然后加入硫酸铁溶液。搅拌该溶液,直至 全部硫酸镁溶解。

[0237] 对于沉淀,用足量的DIW(去离子水)恰好覆盖反应容器中的搅拌 刀(大约是68kg的水)。用流速控制单元为碱性碳酸盐和金属硫酸 盐溶液传递适当的流速。

[0238] 在100加仑(约455L)的反应容器中开动螺旋桨-刃式搅拌器后, 开动进料泵。然后开始将碱性碳酸盐和金属硫酸盐溶液流入到反应容 器中。在沉淀期间,用pH-计监测反应混合物的pH。目标pH是10.3 (+/- 0.2pH单位)。在需要的带内pH稳定前花费了约5-10分钟。在另外的 1小时里以规则性的间隔检查pH,如果必要调整碳酸盐或硫酸盐流的 流速以改变和控制pH。同时以规则性的间隔检查温度。由于反应的热 反应温度部分地缓慢升高,由于在溶解或反应热中高剪切力混合器的 活动,进料溶液也变热。当温度达到30°C,打开冷 却水。总的加入时 间为60分钟。然后将该批次在25-30°C搅拌30分钟。

[0239] 然后在压滤器上过滤该批次。然后用压缩气体鼓吹所压出的批次 约30-60分钟, 然后排除。然后在盘式烘箱中将该饼状物在100-120°C 干燥16小时。

[0240] 在煅烧前,用研棒和研钵将用于样品分析的小产物样品磨碎。在 不超过8分钟的 时间里在Waring商业捣碎器 (blender 800 E) 中将用 于样品煅烧的大量样品磨碎。

[0241] 用200mm直径、不锈钢制合格106μm筛/筛盖/接收器将样品分 类。将样品手工过

筛,将过大的物质返回到要再磨碎的原干燥样品中。继续操作,直至全部样品的大小<106μm。将磨碎的样品转移到自封闭的塑料袋中,搅拌该样品直至完全混合。

[0242] 批次A和批次B的物质的目标是分别具有的Mg:Fe比例为2:1 和4:1,通过分析得出实际的分子式是:

[0243] 批次A: [Mg_{0.67}Fe_{0.33}(OH)₂] [(CO₃)_{0.17}(SO₄)_{0.01}.0.43H₂O] [Na₂SO₄]_{0.03}

[0244] 批次B: [Mg_{0.80}Fe_{0.20}(OH)₂] [(CO₃)_{0.16}(SO₄)_{0.01}.0.60H₂O] [Na₂SO₄]_{0.03}

[0245] (b) 根据本发明的实施例物质的制备

[0246] 通过不同方法煅烧样品(在高达1000°C下热处理样品),即:旋转煅烧、流化床煅烧和标准静态烘箱煅烧。根据方法4a和4b,将10g 到100g的磨细和过筛的样品放置到烘箱中。与未煅烧的物质相比在 500°C下3小时,通过不同煅烧方法试验的2:1和4:1的样品导致更高的磷酸盐-结合和较低的可溶性Mg,尽管依赖于方法和条件改进各 不相同。流化床处理包括的实验,其中将样品在500°C过度加热15小时,这导致与未煅烧的物质相比,磷酸盐结合降低。相反,与未煅烧 的物质相比,在500°C热处理3小时的所有样品显示出磷酸盐结合增 强,可溶性镁降低。通过将样品置于烘箱中仅3小时来用静态烘箱方 法在不同温度煅烧样品。

[0247] 将重量为10-30g的混合金属化合物样品置于瓷器型皿(低于 500°C)或硅石型皿(温度高于500°C)中。皿或碗的直径在7到16cm 不等。在所有实验中,样品床保持在1cm的深度以下。使用4种标准 类型的烘箱,即:温度最高为500°C时为Gal lenkamp (Oven 300 plus 系列) 和Vectstar (ML016),而当温度超过500°C时则为Vectstar (HTL3和SP14)。将样品保持在预热的烘箱中3小时。在3小时后,将 煅烧后的样品置于干燥器中冷却。然后将样品在干燥和阴凉的条件下 贮存。

[0248] 然后将因此获得的热处理的物质供于试验测定磷酸盐结合容量、可溶性镁、表面吸附水含量,同时进行X-射线衍射分析。所使用的方 法如下所述。

[0249] 实验方法1:在105°C晶体表面水损失百分比的确定

[0250] 将在20°C 和20%RH下平衡了数天的样品在105°C下干燥4小时, 用百分比表示重量的损失。在105°C下干燥除去表面吸附水(即非-化 学-结合的水)。

[0251] 将清洁的干燥称重皿(坩埚)精密称重,记录重量(W1)。用1.0 到3.0g的样品填入该坩埚,并记录总重量(W2)。将坩埚置于105°C的 烘箱组中4小时。4小时后,从烘箱中取出坩埚,在干燥器中冷却至 室温,再称重并记录最终重量(W3)。

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

[0252]

$$(W2 - W1)$$

[0253] 试验方法2:磷酸盐结合容量和可溶性镁的确定

[0254] 制备40mM磷酸钠溶液(pH 4) 并用磷酸盐结合剂处理。然后稀释离 心后的磷酸盐溶液和结合剂的上清液,然后通过ICP-OES分析Fe、Mg 和P含量。后者的分析技术对于本领域技术人员是公知的。ICP-OES 是电感耦合等离子体光学发射分析的缩写。

[0255] 在该方法中使用的试剂是:一水合磷酸二氢钠(Aldrich),1M盐 酸,AnalalRTM水,标准磷溶液(10.000μg/ml,Romil Ltd),标准镁 溶液(10,000μg/ml,Romil Ltd),标准铁溶液(1.000μg/ml),氯 化钠(BDH)。

[0256] 所使用的具体装置是离心机 (Metler 2000E) , 输血管旋转器 (Stuart Scientific) , 微型振荡器 (MSI) , ICP-OES , 血收集管。通过将5.520g (+/-0.001g) 的磷酸二氢钠称重, 然后加入AnalaRTM水, 并转移到1L的量瓶中制备磷酸盐缓冲液 (pH=4) 。

[0257] 然后向该1L的量瓶中滴加1M HC1, 以调节pH在与添加物混合时至pH 4 (+/-0.1) 。然后用AnalaRTM水将体积精确调节至1L, 并彻底混合。

[0258] 将所称重的0.4g (+/-0.005g) 的每份样品装入到所提供的血收集管中, 并置于贮存架上。所有样品都按一式两份制备。将等分的10 ml磷酸盐缓冲液吸入到包含预称重的实验物质的血收集管中, 并装好螺旋帽。将该管在微型振荡器中震动约10秒钟。将该管转移到输血管旋转器上, 混合30分钟 (+/-2分钟) 。然后将该管以3000rpm在20℃下离心5分钟。从离心机上移出样品, 从上清液中等量吸取2.5ml, 并转移到新的血收集管中。将等量的7.5ml AnalaRTM水吸取到上述的每个2.5ml等量体积中, 装好螺旋帽, 彻底混合。然后在标刻度的ICP-OES上分析该溶液。

[0259] 通过下列公式来确定磷酸盐结合容量:结合的磷酸盐 (%) = 100 - (T_P/S_P × 100)

[0260] 通过下列公式来确定镁的释放:释放的镁 (mmol/1) = T_{Mg} - S_{Mg}

[0261] 其中:

[0262] T_P=在与磷酸盐结合剂反应后磷酸盐溶液中磷酸盐的分析值。

[0263] S_P=与磷酸盐结合剂反应前磷酸盐溶液中磷酸盐的分析值。

[0264] T_{Mg}=在与磷酸盐结合剂反应后磷酸盐溶液中镁的分析值。

[0265] S_{Mg}=在与磷酸盐结合剂反应前磷酸盐溶液中镁的分析值。

[0266] 试验方法3:X-射线衍射 (XRD) 测定

[0267] 在Philips自动粉末X-射线衍射仪上用在40kV和55mA产生的铜 K_α辐射来收集细小的样品颗粒从2-70°2θ的数据。

[0268] 试验结果

[0269] 在从批次A和批次B的初始原料获得的热处理后的物质上进行的上述试验的结果如下表1所示。根据热处理的温度, 在表1中每种情况分别标记为a到m。实施例“a”是对照实施例, 在每种情况中表示的都是未热处理的初始原料。

[0270] MP100503

[0271] 表1

[0272]

实施例	温度 °C	PO ₄ 结合		可溶性 Mg 的释放		表面吸附的水		混合性 金属种类 批次 A(指定 为通式 I 在 34° θ 的峰) XRD-数据
		批次 A%	批次 B %	批次 A mmol/l	批次 B mmol/l	批次 A %	批次 B %	
a	未煅烧	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

[0273] 如下详述,用其他制备方法制备其他的实施例。

[0274] 方法2 (M2)

[0275] 通过下列的方法制备两种初始原料,指定为溶液1和溶液2。

[0276] 将硫酸镁和硫酸铁溶解于Anal aRTM水中,以制备溶液1。在另一个容器中,将碳酸钠和氢氧化钠溶解于Anal aRTM水中,以制备溶液2。计算所使用的重量来给出需要的金属阳离子的比例。然后在50分钟的时间里将该溶液以可控的流速同时加入到搅拌着的heel水中,以在反应温度不超过30°C下足以在反应混合物中保持pH 10.3 (+/-0.2pH 单位)。当加入完成后,将反应混合物再混合30分钟,然后用buchner 过滤组过滤。然后用220ml份的Anal aRTM水洗涤过滤产物。在分离后,用预热烘箱干燥该产物。

[0277] 为了制备溶液1,将Anal aRTM水倒出至容器中称重,并用塔顶混合器搅拌,将适量的硫酸铁溶液(Ferripure, ex Kemira)溶解到混合器中。当溶解后,将定量的硫酸镁(Epsom Salt, ex William Blythe) 转移到搅拌的硫酸铁溶液中并使其溶解。

[0278] 为了制备溶液2,将Anal aRTM水倒出至容器中称重,并用塔顶混合器搅拌,将适量的碳酸钠(Pharmakarb, ex Brunner Mond)溶解 到混合器中。当溶解后,将定量的氢氧化钠(Pearl Caustic Soda, ex INEOS Chlor)转移到搅拌的碳酸钠溶液中并使其溶解。

[0279] 将计算量的Anal aRTM水置入容器中。用流动控制单元对碱性碳酸 盐和金属硫酸盐溶液传递适当的流速。

[0280] 在包含水的容器中开动螺旋桨-刃式混合器后,开动进料泵。然后 开始将碱性碳酸盐和金属硫酸盐溶液流入到该容器中。在沉淀期间,用pH-计监测反应混合物的pH。目标pH是10.3 (+/-0.2pH单位)。在需要的带内pH稳定前花费了约5-10分钟。在另外的50分钟内以1 分钟的间隔检查pH,如果必要调整碳酸盐流的流速以控制pH。同时以 1分钟的间隔检查温度。总的加入时间为50分钟。然后在加入期后将 该批次搅拌30分钟。

[0281] 然后用真空泵和具有WhatmanTM硬无灰过滤纸(No 541)的buchner 瓶过滤该产物浆体。在过滤后,用几份Anal aRTM水洗涤滤饼。在分离 后将洗涤后的产物转移到容器中,并

在120°C下预热烘箱中干燥。

[0282] 用球磨机 (Retsch PM 100) 将要分析的产物样品磨碎。

[0283] 用摇动筛 (Retsch AS-200) 通过不锈钢制、200mm直径的106 μm 筛将要分析的产物样品磨碎。将过大的物质返回到要再磨碎的原干燥 样品中, 直至全部物质<106 μm 。

[0284] 下面是根据方法M2制备的用于生产实施例1和3的溶液1和2 的组成:

[0285]

实施例	溶液 1	溶液 2
实施例 1	570 g MgSO ₄ ·7H ₂ O	277 g NaOH
	552 g 硫酸铁溶液	230 g Na ₂ CO ₃
	1415 g AnalaR TM 水	1735 g AnalaR TM 水
实施例 2	412 g MgSO ₄ ·7H ₂ O	167 g NaOH
	199 g 硫酸铁溶液	138 g Na ₂ CO ₃
	928 g AnalaR TM 水	1044 g AnalaR TM 水

[0286] 通过下列等式可以描述实施例1的反应:

[0287] 4MgSO₄+Fe₂(SO₄)₃+12NaOH+Na₂CO₃→Mg₄Fe₂(OH)₁₂.CO₃.nH₂O+ 7Na₂SO₄

[0288] 通过将M^{II}:M^{III}阳离子的比例改变成2:1,3:1,4:1,可以实 现不同的组成物质。

[0289] 方法3 (M 3)

[0290] 该产物的制备如在M2中所述的方法,不同在于将两种溶液泵入到 在约2L溢流的瓶中并不断混合。

[0291] 在弃去第一升后,收集3-4L的溢流浆体。

[0292] 方法4 (M4)

[0293] 根据方法M2中所详述的方法进行该产物的制备,直至加入溶液1 和2。在产生浆体并接着过滤后,对产物不进行洗涤过程。分离后将 未洗涤的产物转移到容器中,并在120°C下预热烘箱中干燥。

[0294] 方法5 (M5)

[0295] 如在M2所述的方法进行4:1比例物质的制备,直至加入溶液A 和B。在产生浆体后,将该批次分成两等分。如M2来处理一半的浆体, 包括用buchner过滤设备过滤,用需要的AnalaRTM水洗涤,和在120°C 下预热烘箱中干燥。另一半的浆体则进行老化过程,包括转移到玻璃 烧杯中,并在60°C下在加热罩上加热4小时。如M2过滤该产物,洗 涤和干燥。然后将老化的样品用作实施例5。

[0296] 方法6 (M6)

[0297] 实施例6是来自Ineos Silicas Ltd UK的商业MgAl混合金属化 合物 (Macrosorb CT-100)。

[0298] 方法7 (M7)

[0299] 该途径包括与氯离子的离子交换。

[0300] 在20分钟里以可控的流速向3:1比例物质(通过方法M3制备)的搅拌浆体中加入盐酸溶液,以足以维持反应混合物中pH为9.5到10.5。在氮气大气中进行该加入,并通过在整个加入步骤中用氮气流净化该浆体来完成。当加入完成时,在氮气净化下将反应混合物再搅拌5分钟,然后用buchner过滤组过滤。然后用9×220ml份的冷AnalaRTM水洗涤过滤产物。分离后用预热烘箱干燥产物。

[0301] 为制备母浆体,称出22g的3:1比例物质,并定量转移到用塔顶混合器搅拌的包含200ml AnalaRTM水的容器中。将所得到的浆体用氮气连续净化。

[0302] 为制备盐酸溶液,稀释1M母液,得到适当的0.05M溶液。在使用前,用氮气将该溶液净化30分钟。

[0303] 在包含母浆体的容器中开动塔顶混合器后,开动进料泵将盐酸溶液引入到容器中。在加入期间,用pH计监测反应的pH和温度。总加入时间是20分钟。在加入期后,在连续的氮气净化下将该批次搅拌5分钟。

[0304] 然后用真空泵和具有WhatmanTM硬无灰过滤纸(No 541)的buchner瓶过滤该产物浆体。在过滤后,用9份220ml的AnalaRTM水洗涤滤饼。在分离后将洗涤后的产物转移到容器中,并在120℃下预热烘箱中干燥。

[0305] 用球磨机(Retsch PM 100)将要分析的产物样品磨碎。

[0306] 用摇动筛(Retsch AS-200)通过不锈钢制、200mm直径的106μm筛将要分析的产物样品磨碎。将过大的物质返回到要再磨碎的原干燥样品中,直至全部物质<106μm。

[0307] 试验方法4碳酸盐的分析

[0308] 在纯氧气大气中将已知重量的样品在火炉中在约1350℃燃烧。将样品中的所有碳转变为CO₂,测定前通过红外检测器将其通过水分捕集器。通过与已知浓度的标准品比较,可以得出样品中的碳含量。

[0309] 使用Leco SC-144DR碳和硫分析器,其具有氧供应,陶瓷的燃烧皿、皿用刀和钳子。

[0310] 将0.2g (+/-0.01g)的样品称出并置于燃烧皿中。然后将该皿置入Leco炉中并分析碳的含量。

[0311] 进行一式两份的分析。

[0312] 确定%碳酸盐,包括:

[0313] %C(样品) = (%C₁+%C₂) / 2

[0314] 其中C₁和C₂是各自碳的结果。

[0315] %CO₃ = %C x 60/12。

[0316] 试验方法5XRF分析

[0317] 通过使用Philips PW2400波长分散型XRF光谱仪进行产品的XRF分析。用50:50四/偏硼酸锂(高纯度)将样品熔化,并作为玻璃样小球存在于该装置中。

[0318] 除非另有说明,所使用的所有试剂都是分析级的或等价的。AnalaRTM水、锂四硼酸盐50%偏硼酸盐50%流量(高纯度级ICPH Fluore-X 50)。

[0319] 所使用的马弗炉能够达到1025℃,具有较长的钳子、手动钳子、Pt/5%Au铸造盘和Pt/5%/Au盘。

[0320] 将1.5g (+/-0.0002g)的样品和7.5000g (+/-0.0002g)的四/偏硼酸盐精确称重并

置于Pt/5% /Au盘中。用药铲将这两种组分在盘中 轻轻地混合,然后置于预先设定为1025 °C的炉中12分钟。在6分钟 到9分钟搅动该盘,以确保样品均匀。同时,在9分钟时将铸造盘置 入该炉中,使得温度平衡。在12分钟后,将熔化的样品倒入铸造盘中, 从炉中移出铸造盘并使其冷却。用分光光度计确定珠的组成。

[0321] 在表2中详述了原样品A和B以及其他样品1到7的M^{II}:M^{III}的比例和制备方法。

[0322] 表2

实施例	用于煅烧试验的金属化合物的组成			
		摩尔比 M ^{II} : M ^{III}	阴离子类型	制备方法
A	Mg 和 Fe	2	碳酸根	M1
B	Mg 和 Fe	4	碳酸根	M1
1	Mg 和 Fe	2	碳酸根	M2
2	Mg 和 Fe	3	碳酸根	M3
3	Mg 和 Fe	4	碳酸根	M2
4	Mg 和 Fe	2	碳酸根	M4
5	Mg 和 Fe	4	碳酸根	M5
6	Mg 和 Al	3	碳酸根	M6
7	Mg 和 Fe	3	氯	M7

[0324] 表3显示了未煅烧和煅烧物质组成分析的结果(一般用氧化物百分比表示)。

[0325] 表3

开始 批次	温度 °C	煅烧 时间	作为氧化物表示的重量百分数						
			%Na2O	%MgO	%Fe2O3	%H2O	%CO2	%SO3	%CO3
A	u		1.98	29.71	28.39	28.92	7.97	3.03	10.9
A	300	3 小时	2.44	35.49	33.74	17.88	7.79	2.66	10.6
A	500	3 小时	1.64	42.28	41.78	6.19	1.87	6.25	2.6
A	600	3 小时	3.19	45.81	43.64	3.65	0.36	3.36	0.5
A	1000	3 小时	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 小时							
B	500	3 小时					1.89		2.6
B	600	3 小时					0.24		0.3
B	1000	3 小时					0.00		0.0
1	u		0.05	28.08	28.72	34.82	6.47	1.86	8.8
1	300	3 小时	0.05	30.82	31.07	29.54	6.60	1.92	9.0
1	500	3 小时	0.05	37.23	38.00	20.96	1.11	2.65	1.5
1	750	3 小时					0.00		0.0
2	u		0.05	32.78	22.43	36.47	6.82	1.45	9.3
2	500	3 小时	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 小时	0.05	43.63	22.64	22.77	8.17	2.74	11.1
3	500	3 小时	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 小时	22.35	20.13	19.10	8.50	8.04	21.88	11.0
4	500	3 小时	26.75	23.17	22.44	4.16	3.28	20.20	4.5
4	750	3 小时					0.83		1.1
5	u		0.05	40.14	20.70	29.39	7.98	1.74	10.9
5	200	3 小时	0.05	42.91	21.89	24.56	8.75	1.84	11.9
5	500	3 小时	0.05	57.01	29.54	9.00	1.93	2.48	2.6
6	u								
6	300	3 小时							
6	500	3 小时							
6	750	3 小时							
7	u		0.05	35.62	24.85				
7	500	3 小时							
7	750	3 小时							
2	500	5 分钟	0.09	43.34	42.84	8.94	2.09	2.70	2.8
2	500	16 小时	1.34	45.41	44.83	4.33	1.25	2.84	1.7

[0327] u=未煅烧物质

[0328] 表4

[0329]

	温度 ℃	煅烧 时间	通式常数 [M ^{II} _a M ^{III} _b O _c A ⁺ _d .zH ₂ O]					PO ₄ 结合 %重量	释放 Mg mmol/1
			a	b	c	z	$\Sigma cn/a$		
A	u		x0.33	-	y0.17	m1.47	-	51.1	7.4
A	300	3 小时	0.32	1.03	0.14	0.76	0.84	61.7	2.0
A	500	3 小时	0.33	1.11	0.06	0.22	0.34	64.0	0.8
A	600	3 小时	0.32	1.15	0.01	0.12	0.07	42.8	6.0
A	1000	3 小时	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 小时						54.8	2.6
B	500	3 小时						84.6	0.3
B	600	3 小时						58.3	8.4
B	100	3 小时						13.0	19.5
1	u		x0.34	-	y0.14	m1.83	-	67.6	6.0
1	300	3 小时	0.34	1.04	0.13	1.42	0.77	73.2	0.2
1	500	3 小时	0.34	1.15	0.02	0.83	0.11	80.0	0.4
1	750	3 小时						51.0	12.1
2	u		x0.26	-	y0.14	m1.85	-	59.7	7.8
2	500	3 小时	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 小时	0.21	0.97	0.14	0.93	1.33	64.8	1.7
3	500	3 小时	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 小时	0.32	0.59	0.57	0.64	3.55	30.7	3.5
4	500	3 小时	0.33	0.82	0.34	0.27	2.10	17.1	1.4
4	750	3 小时						10.6	0.5
5	u		x0.21	-	y0.14	m1.30	-	66.2	3.4
5	200	3 小时	0.20	0.95	0.15	1.02	1.45	67.6	1.6
5	500	3 小时	0.21	1.08	0.02	0.28	0.24	87.1	0.0
6	u			-				42.8	8.13
6	300	3 小时						47.6	3.32
6	500	3 小时						94.2	0
6	750	3 小时						71.7	1.87
7	u		x0.26	-				44.3	6.55
7	500	3 小时						72.6	0.36
7	750	3 小时						64.1	0.71
2	500	5 分钟	0.33	1.14	0.03	0.31	0.18	84.6	0.15
2	500	16 小时	0.33	1.15	0.02	0.14	0.10	73.5	1.05

[0330] u=未煅烧

[0331] 需要注意的是,对于通式 (II) 形式的未煅烧物质,x,y和m的值 在表中用a,c和z代替。在表4中,如下计算%H₂O。

[0332] %H₂O=100%-(%Na₂O+%MgO+%Fe₂O₃+%SO₃+%CO₂)

[0333] %是指%重量/重量。

[0334] 通过XRF确定%Na₂O+%MgO+%Fe₂O₃+%SO₃

[0335] 通过LECO碳分析确定%CO₂

- [0336] $\%CO_2 = (M_w CO_2/M_w CO_3) x (\%CO_3) = 44/60 * \%CO_3$
- [0337] 来自表4中的a,b,c和z的值是由表3中的值如下得到的(在该计算中,M_w表示分子量)
- [0338] a的计算
- [0339] $a = \text{摩尔M}^{III}/(\text{摩尔M}^{II} + \text{摩尔M}^{III})$
- [0340] 在该式中带入摩尔分数得到
- [0341] $a = (2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3) / ((\%MgO/M_w MgO) + (2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3))$
- [0342] M_w Fe₂O₃=159.6
- [0343] M_w MgO=40.3
- [0344] %Fe₂O₃和%MgO值如表4
- [0345] c的计算
- [0346] 三价金属的摩尔分数(Fe^{III})除以阴离子(CO₃)的摩尔分数=a除以 c。
- [0347] $(2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3) / (\%CO_3/M_w CO_3) = a/c$
- [0348] 将上述式中a值、分子量以及Fe₂O₃和CO₃的%w/w(表3)代入得到c。
- [0349] $c = 0.33 \times (\%CO_3/M_w CO_3) / (2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3)$
- [0350] 作为夹层阴离子得到的SO₄的摩尔分数可以通过从SO₄的总量中减去以Na₂SO₄形式与Na₂O结合的SO₄的量而计算得出。然后将可交换的SO₄的值加上在上述计算中碳酸根的摩尔分数。
- [0351] b的计算
- [0352] b是假设通式[M^{II}_(1-a)M^{III}_(a)O_bAⁿ⁻_c.zH₂O]是中性电荷而计算的。
- [0353] 这是指与每种组分和常量a,b,c有关的电荷的总结果应当是0,从而得到下列的等式:
- [0354] $2(1-a) + 3a + (-2b) + (-nc) = 0$
- [0355] 这可以改写成:
- [0356] $b = (2+a-nc) / 2$
- [0357] 将n=2(碳酸根阴离子的电荷)以及a和c的值代入上述等式得到b。
- [0358] z的计算
- [0359] 三价金属的摩尔分数(Fe^{III})除以H₂O的摩尔分数=a除以z。
- [0360] $(2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3) / (\%H_2O/M_w H_2O) = a/z$
- [0361] 将上述等式中a、分子量以及H₂O和Fe₂O₃的%w/w(表4)的值代入得到z。
- [0362] $z = 0.33 \times (\%H_2O/M_w H_2O) / (2 \times \%Fe_2O_3/M_w Fe_2O_3)$
- [0363] $\sum cn/a$ 的计算
- [0364] 代入c、n和a的值计算。
- [0365] pH效应
- [0366] 下表6显示的是磷酸盐溶液的pH对于结合和镁释放的效应。
- [0367] 表6

[0368]

磷酸盐结合剂	煅烧温度	P04 结合	P04 结合	Mg 释放	Mg 释放
		pH=4	pH=7	pH=4	pH=7
		%	%	mmol/1	Mmol/1
实施例 1	500 ℃ , 3 小时	81	79	0.07	0.06
实施例 1	未煅烧	56	57	0.32	0.16

[0369] 表6的结果是通过使用如试验方法2所述的磷酸盐结合试验得到的,但做了如下改变:将0.5g的磷酸盐结合剂溶解到125ml 4mmol/l 的磷酸盐溶液中。然后将样品在塞住的聚丙烯锥形瓶中培养30分钟,该锥形瓶中在37℃和200rpm的振动水槽中。