



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

C07F 15/02 (2006.01)

C07F 3/02 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0082918

(43) 공개일자 2007년08월22일

(21) 출원번호 10-2007-7017214

(22) 출원일자 2007년07월26일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년07월26일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2006/000452

(87) 국제공개번호 WO 2006/085079

국제출원일자 2006년02월09일

국제공개일자 2006년08월17일

(30) 우선권주장 0502787.5 2005년02월10일 영국(GB)

(71) 출원인 이네오스 헬스케어 리미티드
영국 더블유에이5 1에이비 채쉬어 와링톤뱅크웨이

(72) 발명자 뉴튼 모리스 시드니
영국 씨더블유11 3엘유 샌드베치 채쉬어 매리오트로드 11
로데스 니켈 피터
영국 더블유에이4 2큐에스 워링톤 채쉬어 그래프홀 웨스트민스터클로스
27
토프 알렉시스 존
영국 더블유에이4 2에스제트 워링톤 채쉬어 텔월 스톡포트로드파크사
이드

(74) 대리인 김동완

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 약제적으로 활성인 인산염 결합제, 그의 제조, 이를 포함한조성물 및 그의 이용

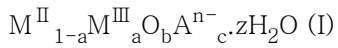
(57) 요약

약제로 사용하기 위한 물질은 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한다: $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c \cdot zH_2O(I)$, M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $2+a=2b+\Sigma cn$; 및 $\Sigma cn < 0.9a$. 상기 물질은 식 (II)의 화합물을 포함한 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 제조된다: $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2A^{n-}_y \cdot mH_2O(II)$, M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 은 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $x=\Sigma yn$, $0 < x \leq 0.5$, $0 < y \leq 1$ 및 0.

특허청구의 범위

청구항 1.

식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제로 사용하기 위한 물질:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $2+a=2b+\sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임

청구항 2.

제 1항에 있어서, 식 (I)에서 a는 ≥ 0.3 임을 특징으로 하는 물질

청구항 3.

제 1항에 있어서, 식 (I)에서 a는 < 0.3 임을 특징으로 하는 물질

청구항 4.

제 2항에 있어서, 식 (I)에서 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 물질

청구항 5.

제 3항에 있어서, 식 (I)에서 $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 물질

청구항 6.

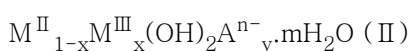
2 중량% 이하, 바람직하게는 1.5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1 중량%의 미결정-표면 흡수된 수분을 지닌 상기한 항에 따른 고형체 혼합 금속 화합물

청구항 7.

충상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득되거나 수득 가능한 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제로 사용하기 위한 물질

청구항 8.

제 7항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 물질:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $x = \sum y_n$, $0 < x \leq 0.5$, $0 < y \leq 1$ 및 $0 < m \leq 10$ 임

청구항 9.

제 8항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 ≥ 0.3 임을 특징으로 하는 물질

청구항 10.

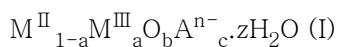
제 8항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 < 0.3 임을 특징으로 하는 물질

청구항 11.

제 7항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 물질은 수득 가능한 식 (II)의 화합물 대비 10% 이상의 인산염 결합 능력을 지님을 특징으로 하는 물질

청구항 12.

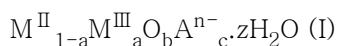
필요한 동물의 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서의 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $2 + a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임

청구항 13.

고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서의 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $2 + a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임

청구항 14.

제 12항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 ≥ 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 이용

청구항 15.

제 12항 내지 제 13항 중 어느 한 항에 있어서, 식 (I)에서 a는 < 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 이용

청구항 16.

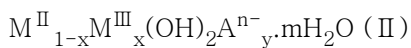
필요한 동물 내 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서의 증상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 물질의 이용

청구항 17.

고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서의 증상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 물질의 이용

청구항 18.

제 16항 또는 제 17항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $x = \sum ny$; 및 $0 < x \leq 0.5$; $0 \leq m \leq 10$ 임

청구항 19.

제 18항에 있어서, 식 (II)에서 x는 ≥ 0.3 임을 특징으로 하는 이용

청구항 20.

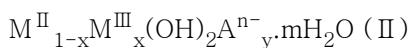
제 18항에 있어서, 식 (II)에서 x는 < 0.3 임을 특징으로 하는 이용

청구항 21.

증상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열하는 단계를 포함한 약제로 사용하기 위한 물질의 제조 방법

청구항 22.

제 21항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 방법:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고; $x = \sum ny$; 및 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 임

청구항 23.

제 22항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 ≥ 0.3 임을 특징으로 하는 방법

청구항 24.

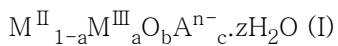
제 22항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 < 0.3 임을 특징으로 하는 방법

청구항 25.

제 21항 내지 제 24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 시작 물질은 $100 \mu\text{m}$ 이상의 실질적인 자유 입자임을 특징으로 하는 방법

청구항 26.

식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고; $2+a=2b+\sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임; 및

약제적으로 수용 가능한 담체를 포함한

약제적 제형

청구항 27.

제 26항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 ≥ 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 약제적 제형

청구항 28.

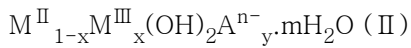
제 26항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 < 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 약제적 제형

청구항 29.

층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 고형체 혼합 금속 화합물 및 약제적으로 수용 가능한 담체를 포함한 약제적 제형

청구항 30.

제 29항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 약제적 제형:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고; $x = \sum ny$; 및 $0 < x \leq 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 임

청구항 31.

제 30항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 ≥ 0.3 임을 특징으로 하는 약제적 제형

청구항 32.

제 30항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 < 0.3 임을 특징으로 하는 약제적 제형

청구항 33.

고형체 혼합 금속 혼합물, 약제적으로 수용 가능한 담체 및 선택적으로는 어떠한 다른 성분을 혼합하는 단계를 포함한 제 26항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 따른 약제적 제형의 제조 방법

명세서

기술분야

본 발명은 특히 인산염 결합제로서 약제적 활성을 지닌 혼합 금속 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 이들 화합물의 제조 방법뿐만 아니라 이러한 화합물을 포함한 약제적 조성물로까지 확장된다.

배경기술

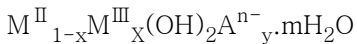
혈액투석시 신장 부전 환자에서 혈장 내 인산염 농도가 급격히 증가될 수 있고, 고인산혈증(hyperphosphataemia)으로 알려진 이러한 이상은 연조직 내 인산칼슘 침전을 유발할 수 있다. 혈장 인산염 수치는 무기 및 유기 인산염 결합제의 경구 섭취에 의해 감소된다. 가장 일반적인 치료 중 하나는 불용성 인산알루미늄을 형성하는 수산화알루미늄 겔을 투여하는 것을 포함한다. 그러나 이는 알루미늄 축적으로 인한 또다른 독성 합병증 즉 헤모글로빈 생성 감소, 뼈의 자연 치유 및 생성의 손상 및 신경/인지 기능의 가능한 손상을 유발할 수 있다. Ookubo *et al*, Journal Pharmaceutical Sciences (November 1992), 81(11), 1139-1140에 개시된 바와 같이 미세결정성 알루미늄 산화물 수산화물(뵈식) 및 어떠한 하이드로탈시트(Hydrotralcite)와 같은 다른 알루미늄 화합물이 이러한 이용을 위해 제안되었다.

고인산혈증의 치료를 위한 많은 알려진 무기 제제는 제한된 pH 범위 특히 약 3~5의 산성 pH 범위에만 효과적인 인산염 결합제이다. pH 3에 효과적인 이러한 인산염 결합제는 하위 소화관 즉 십이지장 이하에서 발견되고 인산염의 결합의 적어도 일부가 발생하는 높은 pH 즉 ≥ 7 에서 항상 효과적으로 결합되는 것으로 아니다. 더욱이 알칼리성 결합제는 위 pH를 인산염 결합 능력을 지니지 않는 높은 수치로 완충시킬 수 있다.

알루미늄과 관련된 결점 및 제한된 pH 범위에 대한 효율의 문제점을 극복하기 위해 WO-A-99/15189는 알루미늄에서 유리되고 2~8의 pH 범위에 대해 존재하는 인산염 총 중량의 적어도 30 중량% 이상의 인산염 결합 능력을 지닌 혼합 금속 화합물의 이용을 개시하고 있다.

일반적으로 이러한 혼합 금속 화합물은 철(III) 및 적어도 하나 이상의 마그네슘, 칼슘, 란탄 및 세륨을 포함한다. 바람직하게는 이들은 적어도 하나 이상으로 수산기 및 탄산염 음이온 및 선택적으로는 적어도 하나 이상의 황산염, 질산염, 염화물 및 산화물을 포함한다. 그러나 본 발명은 WO-A-99/15189의 혼합 금속 화합물이 사용되는 동안 용해성 형태로 2가 금속 함량의 일부를 방출함을 발견하였다.

JP-A-2004-89760은 하기 일반식을 지닌 것으로 정의된 화합물 결정의 열처리에 의해 가정 및 산업 폐수 유래의 인 제거를 위한 특정 혼합 금속 화합물의 탈인(dephosphorising) 활성의 증가를 개시하고 있다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 은 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 n-가 음이온; 및 x, y 및 m은 $0 < x \leq 0.67$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 2$ 을 충족함. 이러한 화합물은 적어도 5 이상의 물에 용해된 "인의 황산이온"에 대한 선택 계수를 지닌 것으로 기술된다.

이러한 열처리된 화합물의 바람직한 제조 방법은 무기산 또는 유기산의 수용성 염 및 2가 금속의 수용성 화합물 및 3가 금속 또는 2가 망간의 수용성 화합물을 포함한 수용액에 한방울씩 첨가되고 0~90℃로 유지된 온도에서 반응되어 침전에 의해 전술된 일반식으로 표기되는 금속 수산화물 화합물 결정이 수득하는 알칼리성 수산화물의 혼합 수용액을 이용을 필요로 한다. 이러한 침전물은 분리되고 200~500℃에서 열처리된다.

MgMn LDH 화합물의 열처리뿐만 아니라 인산염 탈리 동안 MgAl LDH로부터 (3가) 알루미늄의 소실은 Tezuka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (2004). 2101-7에 개시되어 있다.

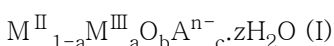
본 발명은 WO-A-99/15189의 화합물의 약제적 이용과 관련한 2가 금속 즉 마그네슘의 방출이 예를 들어 층상 이중 수산화물 또는 하이드로탈사이트 구조를 지닌 화합물과 같은 적당한 혼합 금속 화합물의 열처리에 의해 유의적으로 감소될 수 있음을 발견하였다. 이는 M^{II} 이 마그네슘 이외인 다른 2가 금속의 방출도 유사하게 감소시킬 수 있다.

"혼합 금속 화합물"이라는 용어는 2 이상의 다른 금속 형태를 포함한 단일 물질을 의미한다. 일반적으로 단일 물질은 물리적 분리 방법에 의해 그의 구성성분 요소로 분리될 수 없고 화학적 반응을 필요로 한다.

여기서 사용된 "층상 이중 수산화물(LDH)"라는 용어는 주요층 내 2 종류의 금속성 양이온 및 음이온 종을 포함한 내부층 도메인을 지닌 합성 또는 천연 판상 수산화물을 명명하는데 이용된다. 이러한 화합물의 광범위한 패밀리는 내부판 도메인이 양이온 종을 포함한 더욱 일반적인 양이온성 점토와 비교를 통해 음이온성 점토로도 표기된다. 또한 LDH는 상응하는 [Mg-Al]기반 미네랄의 폴리타입 중의 하나를 참고하여 하이드로탈사이트-유사 화합물로서 보고되었다("Layered Double Hydroxides: Present and Future", ed, V Rives, 2001 pub. Nova Science 참조).

발명의 정의

본 발명의 첫 번째 관점은 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제로 사용하기 위한 물질을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속(즉 2개의 양전하를 지닌); M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속(즉 3개의 양전하를 지닌); A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $2+a = 2b + \Sigma cn$; $a = M^{III}$ 의 몰 수/(M^{II} 의 몰 수 + M^{III} 의 몰 수); 및 $\Sigma cn < 0.9a$ 임.

상기 식 (I)에서 A가 1 이상의 음이온을 나타내면 각각의 원자가(즉 음이온 전하)(n)는 변한다. 상기 식 (I)에서 " Σcn "은 식 (I)의 화합물 몰 당 각 음이온의 총 몰 수를 그 각각의 원자가로 곱함을 의미한다.

z 수치는 적당하게는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하이다. z 수치는 1 이하이다.

a 수치는 적당하게는 0.1~0.5, 바람직하게는 0.2~0.4이다.

b 수치는 적당하게는 1.5 이하, 바람직하게는 1.2 이하이다. b 수치는 바람직하게는 0.2 이상, 더욱 바람직하게는 0.4 이상, 더욱 더 바람직하게는 0.6 이상, 가장 바람직하게는 0.9 이상이다.

$a \geq 0.3$ 인 경우 $\sum cn < 0.5a$ 이다. $a \leq 0.3$ 인 경우 $\sum cn < 0.7a$ 이다.

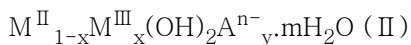
각 음이온에 대한 c 수치는 식 $2 + a = 2b + \sum cn$ 으로 표현되는 전하 중성에 대한 요구에 의해 결정된다.

본 발명의 첫 번째 관점에 따른 물질은 바람직하게는 식 (I)의 화합물 또는 화합물들의 30 중량% 이상, 더욱 바람직하게는 50 중량% 이상 즉 물질의 95 중량% 또는 90 중량%를 포함한다.

식 (I)의 화합물의 제조 방법은 시작 물질인 화합물의 상세 구조의 변화를 야기한다. 따라서 식 (I)은 요소 조성물을 기술할 뿐 구조를 정의하지는 않는다.

식 (I)의 화합물이 M^{II} 로서 망간을, M^{III} 양이온으로서 철을, 음이온으로서 탄산염을 포함하는 경우 바람직하게는 $34^\circ 2\theta$ 에서 X-선 회절 피크를 나타낸다. 낮은 온도에서($\leq 250^\circ\text{C}$) 층상 이중 수산화물로부터 상층 피크가 존재하는 반면 온도가 증가하면($\geq 400^\circ\text{C}$) M^{II} 수산화물에 기인한 상층 피크가 나타나나 이들 피크는 탈회선(deconvolution) 방법을 이용하여 해결된다.

본 발명의 첫 번째 관점의 물질 및 화합물에 대한 이들 바람직한 수치는 여기서 기술된 본 발명의 다른 관점에도 적용된다. 본 발명의 두 번째 관점은 식 (II)의 화합물을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $225 \sim 550^\circ\text{C}$, 더욱 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도에서 가열함으로써 수득되거나 수득 가능한 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제로 사용하기 위한 물질을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속(즉 2개의 양전하를 지닌); M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속(즉 3개의 양전하를 지닌); A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온; $x = \sum ny$; 및 x 및 m 은 $0 < x < 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 을 충족함.

식 (II)는 전체 전하 중성을 보존하는 방식으로 해석됨이 주지되어야 한다. 식 (I) 및/또는 식 (II)에서 두 식의 화합물의 서브클래스는 각각 a 또는 x 가 하기 수치 이하인 것 및 a 또는 x 가 이들 수치와 동일하거나 그 이상인 것을 포함하고, 이들 수치는 0.1, 0.15, 0.2, 0.25, 0.3, 0.35, 0.4, 0.45이다. 이러한 예 중의 하나는 a 가 각각 0.3과 동일하거나 그 이상이고 0.3 이하인 서브클래스를 포함한다. x 수치는 적당하게는 0.1~0.5, 바람직하게는 0.2~0.4이다.

식 (II)에서 $\sum ny$ 는 그 각각의 원자가로 곱한 각 음이온 총수이다.

식 (II)의 화합물의 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $225 \sim 550^\circ\text{C}$, 더욱 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도에서의 가열은 바람직하게는 여기서 더욱 상세히 기술된 조건 하에서 비가열된 식 (II)의 화합물에서 소실된 것과 비교시 적어도 50 중량% 까지 용액으로 소실된 금속 M^{II} 함량의 감소를 유발한다. 이러한 선회권은 식 (II)와 관련한 본 발명의 다른 관점에도 적용된다.

가열은 1분 이상, 더욱 바람직하게는 5분 이상, 더욱 바람직하게는 1시간 이상 동안 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $225 \sim 550^\circ\text{C}$, 더욱 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 로 가열된 환경 내에서 수행된다. 화합물은 바람직하게는 10시간 이하, 더욱 바람직하게는 5시간 이하, 더욱 더 바람직하게는 3시간 이하 동안 가열된 환경 내에 존재한다.

상기 기술된 바와 같이 가열은 식 (II)에 따른 화합물의 하소(calcination)를 유발한다. 하소는 본 발명의 첫 번째 관점에 따른 물질의 형성을 유도하는 것으로 판단된다. 이는 식 (I)에 따른 화합물에 대한 a 수치가 상응하는 비가열된 식 (I)에 따른 화합물에 대한 x 수치와 동일하거나 그 이하가 되게 한다.

하소는 바람직하게는 하소의 온도 및/또는 시간 측면에서 과도하지 않고, 이는 하소 온도가 3시간 이상 동안 600°C 를 초과하지 않아야 함을 의미하고 그렇지 않은 경우 최적 이하의 인산염 결합 성능이 발견된다.

과도한 하소는 식 (I)의 $\sum cn/a$ 수치의 0.03 이하로의 감소를 유발한다. 따라서 $\sum cn/a$ 는 0.03 이상, 더욱 바람직하게는 0.05 이상, 더욱 더 바람직하게는 0.09 이상, 가장 바람직하게는 0.10 이상이 바람직하다. 또한 과도한 하소는 점성성

(Spinel) 결정 구조의 형성을 유도하고 따라서 본 발명의 물질은 x-선 회절에 의해 침정석 구조를 나타내지 않는 것이 바람직하다. 침정석은 0.67의 수치를 지니고 따라서 식 (I)의 화합물은 0.66 이하, 바람직하게는 0.5 이하의 수치를 지니는 것이 바람직하다.

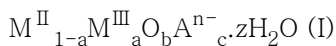
바람직하게는 식 (II)의 화합물의 하소는 물질이 하소에 의해 수득되거나 수득 가능한 식 (II)의 화합물 대비 적어도 10% 이상의 인산염 결합 능력을 지닌 물질을 유발한다. 또한 상기 기술된 바람직한 수치는 하기 기술된 본 발명의 다른 관점에도 적용된다.

하소 정도를 모니터하는 적당한 방법은 105℃에서 결정 표면수의 소실 비율의 측정에 의한 것이다. 이는 표본이 대기 조건 (20℃, 20% RH)에서 며칠 동안 저장에 의해 평형 수분 함량에 도달하게 하고, 표본을 측정한 후 4시간 동안 105℃에서 가열하고 재측량하여 백분율로 표현되는 중량 소실을 수립함으로써 측정된다. 105℃에서의 건조는 표면 흡수된 수분(즉 비-화학적으로-결합된 수분 또는 결정 표면 상의 수분)을 제거한다.

적당하게는 하소 후 혼합 금속 화합물은 미결정-표면 흡수된 수분의 2 중량% 이하, 바람직하게는 1.5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1 중량% 이하를 지닌다.

편의상 본 발명의 첫 번째 또는 두 번째 관버에 따라 상기 정의된 약제로 사용하기 위한 어떠한 물질도 이하 "본 발명의 물질"로 표기된다. 본 발명의 첫 번째 및 두 번째 관점의 물질 및 화합물에 대한 바람직한 수치는 여기서 기술된 본 발명의 다른 관점에도 적용된다.

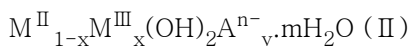
본 발명의 세 번째 관점은 바람직하게는 고인산혈증의 예방 또는 치료를 위해 필요한 동물, 바람직하게는 인간 내에 인산염 결합을 위한 약제의 제조 방법에서의 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 물질의 이용을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $2+a=2b+\Sigma cn$; $a=M^{III}/(M^{II}+M^{III})$; 및 $\Sigma cn < 0.9a$ 임.

약제는 동물, 바람직하게는 인간에 사용된다.

본 발명의 네 번째 관점은 바람직하게는 고인산혈증의 예방 또는 치료를 위해 필요한 동물, 바람직하게는 인간 내에 인산염 결합을 위한 약제의 제조 방법에서 식 (II)의 화합물을 200~600℃, 바람직하게는 225~550℃, 더욱 바람직하게는 250~500℃의 온도에서 가열함으로써 수득되거나 수득 가능한 물질의 이용을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $x=\Sigma ny$; 및 x 및 m은 $0 < x < 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 을 충족함. x 수치는 바람직하게는 0.1~0.5, 더욱 바람직하게는 0.2~0.4이다.

발명의 상세한 설명

활성 물질의 제조

본 발명의 물질은 바람직하게는 상기 정의된 식 (II)의 적당한 시작 물질의 열처리에 의해 제조된다. 선택적으로는 고형체 상태 합성, 고형체-고형체 반응 또는 열수작용 경로 또는 저온 경로를 이용한 단일 또는 혼합 금속 산화물 또는 수산화물의 매우 강한 마쇄(milling)와 같은 다른 제조 방법이 본 발명의 물질을 제조하는데 이용된다.

식 (II)의 적당한 시작 물질의 열처리에 의해 제조되는 본 발명의 물질은 금속 M^{II} 의 수용성 화합물 및 금속 M^{III} 의 수용성 화합물의 첫 번째 수용액을 제공함으로써 제조되고, 첫 번째 수용액으로부터 침전을 유발하지 않도록 음이온이 선택된다. 또한 수용성 수산화물(즉 NaOH) 및 음이온 An^- 의 수용성 염의 두 번째 용액이 제공된다(양이온과 수산화물과의 침전 또

는 음이온과 수산화물 유래의 금속과의 침전이 발생하지 않도록 선택됨). 이후 두 용액은 혼합되고 혼합 금속 화합물 시작 물질이 동시-침전에 의해 형성된다. 이는 일반적으로 일부 고형체 비정질 물질의 존재와 함께 고형체 결정질 물질을 포함한다. 바람직하게는 이와 같이 형성된 물질의 적어도 일부는 바람직하게는 동시-침전 후 일반적으로 일부 비정질 및/또는 불충분한 결정질 물질과 함께 층상 이중 수산화물 및/또는 하이드로탈사이트 구조이고, 이후 물질은 여과되거나 원심분리되고 세척된 후 가열에 의해 건조된다.

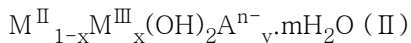
침전 반응의 부산물인 수용성 염을 제거하기 위해 물질은 세척되는 것이 바람직하다. 이들 수용성 염의 유의적 함량이 고형체 침전물과 혼합되어 잔존하는 경우 물질의 수반된 가열은 수용성 염의 수득되는 고형체 내로의 통합을 유발하고, 잠재적으로는 그의 인산염 결합 반응에 부작용을 지니게 된다. 물질은 바람직하게는 하기 기술된 건조 후 수용성 염(1 g/리터 이상의 물 용해성을 지닌)의 잔량 수치가 고형체 혼합 금속 화합물의 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 5 중량% 이하가 되도록 세척된다.

여과 또는 원심분리 및 세척 후 건조는 바람직하게는 예를 들어 오븐 건조, 스프레이 건조 또는 유동층(fluid bed) 건조에 의해 낮은 온도(120°C까지)에서 수행된다.

선택적으로는 건조 물질은 마쇄 및/또는 체질(sieving) 및/또는 열처리되는 물질을 실질적으로 100 μm 이하의 직경인 입자로 제한하는 어떠한 다른 적당한 기술에 의해 과도하게 큰 입자를 제거하기 위해 열처리 전에 처리된다. 바람직하게는 체질에 의해 측정시 입자의 10 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 5 중량% 이하가 106 μm 이상의 직경이다. 가장 바람직하게는 체질에 의한 측정시 106 μm 이상의 직경을 지닌 입자가 존재하지 않는다. 이후 수득된 건조 물질은 오븐 건조 또는 회전 하소기 내 건조 또는 유동층 건조기에 의해 바람직하게는 200°C부터, 바람직하게는 225°C부터 550°C까지, 더욱 바람직하게는 250~500°C의 온도로 즉시 필수적인 열처리가 수행된다.

선택적으로는 웨트 케이크(wet cake)는 저온 건조(120°C까지) 및 마쇄 없이 즉시 200°C 이상이 된다.

따라서 본 발명의 다섯 번째 관점은 200~600°C, 바람직하게는 225~550°C, 더욱 바람직하게는 250~500°C의 온도로 식 (II)의 화합물을 포함한 물질을 가열하는 단계를 포함한 약제로 사용하기 위한 물질의 제조 방법을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $x=\sum ny$; 및 x 및 m은 $0 < x < 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 을 충족함. x 수치는 바람직하게는 0.1~0.5, 더욱 바람직하게는 0.2~0.4이다.

바람직하게는 가열은 하기 기술된 시험을 이용하여 금속 M^{II} 의 소실을 측정시 비처리 화합물로부터의 소실과 비교하여 적어도 50 중량% 이상까지 금속 M^{II} 의 용액 내로의 소실 함량의 감소를 유발한다.

본 발명의 물질은 적어도 하나 이상의 식 (I)의 화합물을 포함하나 시작 물질을 제조하는 상기 기술된 공정은 다른 물질이 중간 산물 즉 식 (II)의 물질 내 및 동시-침전 공정 동안 형성되는 단일(혼합에 상반되는) 금속 화합물과 같은 최종 산물 내에 존재하게 한다.

고형체 혼합 금속 화합물

식 (I) 및 식 (II)에서 M^{II} 는 바람직하게는 Mg, Zn, Fe(II), Cu(II) 및 Ni(II)에서 선택된다. 이들 중에서 Mg가 특히 바람직하다. M^{III} 은 바람직하게는 Mn(III), Fe(III), La(III) 및 Ce(III)에서 선택된다. 이들 중에서 특히 M^{II} 가 Mg인 경우 Fe(III)이 특히 바람직하다. M^{II} 및 M^{III} 은 다른 금속이거나 동일한 금속이나 다른 원자가 상태이다. 예를 들어 M^{II} 는 Fe(II)이고 M^{III} 은 Fe(III)이다. 그러나 M^{II} 및 M^{III} 은 다른 금속인 것이 매우 바람직하다. 또한 M^{III} 은 알루미늄 축적 및 독성 혼화가 문제가 되지 않는 경우 치료용 Al(III)도 된다.

A^{n-} 바람직하게는 탄산염, 탄산수소염, 황산염, 질산염, 할로젠화물 및 수산화물에서 선택된 적어도 하나 이상의 음이온을 포함한다. 이들 중에서 탄산염이 특히 바람직하다.

바람직하게는 본 발명의 어떠한 물질도 실질적으로 또는 전체적으로 알루미늄이 존재하지 않는다.

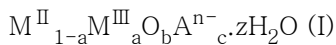
인산염 결합 능력의 측정

인산염 결합 능력을 측정하는 특정 방법은 여기서 더욱 상세히 제공된다. 이는 실시예에서 실질적으로 사용된 방법이었다. 그러나 일반적으로 본 명세서 내에 상반되는 것에 대해 특별히 나타내지 않는 한 인산염 결합 능력 비율에 대한 어떠한 참고는 바람직하게는 하기 방법에 의해 측정된 것이다. 본 발명의 물질의 0.4 그램이 선택 pH에 적정된 40 mmol⁻¹ 인산나트륨 용액 10 ml에 첨가된다. 바람직하게는 여기서 인용된 인산염 결합 능력 비율은 3~7, 더욱 바람직하게는 2~8 범위의 pH 수치에서의 측정치로 유지된다. 표본은 실온에서 30분간 균질화되고 천천히 교반된다. 3000 rpm에서 5분간 원심 분리 후 상청액은 0.22 μ m 밀리포어(millipore) 필터를 통해 여과된다. 용해성 인산염은 상청액에서 측정된다. 이후 인산염 결합제에 의한 결합된 인산염 비율은 비처리 인산염 시작 용액에 대비되어 계산된다.

제형

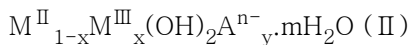
또한 본 발명은 약제적으로 수용 가능한 담체와 함께 활성 성분으로서 본 발명의 적어도 하나 이상의 물질을 포함한 약제적 조성물에 관한 것이다.

따라서 본 발명의 여섯 번째 관점은 본 발명의 첫 번째 관점에 따른 물질 즉 식 (I)의 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제적 제형을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $2+a=2b+\Sigma cn$; $a=M^{III}$ 의 몰 수/(M^{II} 의 몰 수 + M^{III} 의 몰 수); 및 $\Sigma cn < 0.9a$ 임.

본 발명의 일곱 번째 관점은 본 발명의 두 번째 관점에 따른 물질 즉, 식 (II)의 화합물을 200~600°C, 바람직하게는 225~550°C, 더욱 바람직하게는 250~500°C의 온도로 가열함으로써 수득되거나 수득 가능한 고형체 혼합 금속 화합물을 포함한 약제적 제형을 제공한다:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속; M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속; A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온; $x=\Sigma ny$; 및 x 및 m은 $0 < x < 0.5$, $0 \leq m \leq 10$ 을 충족함. x 수치는 바람직하게는 0.1~0.5, 더욱 바람직하게는 0.2~0.4이다.

또한 본 발명의 적어도 하나 이상의 물질을 약제적으로 수용 가능한 담체 및 선택적으로는 활성 성분의 제조로부터 유발되는 부산물을 포함한 어떠한 다른 성분과 결합시키는 단계를 포함한 상기 정의된 약제적 조성물의 제조 방법이 제공된다.

약제적으로 수용 가능한 담체는 본 발명의 물질이 그의 투여를 촉진시키도록 제형화되는 어떠한 물질도 된다. 담체는 일반적으로 기체 상태이나 액체를 형성하도록 압착된 물질을 포함하여 고형체 또는 액체이고, 약제적으로 조성물을 제형화하는데 일반적으로 사용되는 어떠한 담체도 사용된다. 바람직하게는 본 발명에 따른 조성물은 활성 성분의 0.5~95 중량%를 포함한다. 약제적으로 수용 가능한 담체라는 용어는 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함한다.

본 발명의 또다른 관점은 동물 특히 인간 내의 과도한 인산염의 결합 방법을 제공한다. 특히 이는 동물 특히 인간의 고인산혈증의 예방 또는 처리 방법을 제공한다. 본 방법은 바람직하게는 경구 투여에 의한 본 발명의 물질의 투여 단계를 포함한다.

본 발명의 또다른 관점은 동물, 바람직하게는 인간의 고인산혈증의 예방 또는 치료를 위해 필요한 동물, 바람직하게는 인간 내 인산염의 결합을 위한 약제의 제조시 본 발명의 물질의 이용을 제공한다. 본 발명의 물질은 어떠한 적당한 약제적 조성물로도 제형화될 수 있으나 특히 정제, 캡슐과 같은 고형체 단위 투여 형태 또는 액체 현탁액, 특히 수성 현탁액과 같은

약제 형태로 경구 투여에 적당한 형태로 제형화될 수 있다. 그러나 신경축외 또는 정맥내 투여에 대해 개조된 투여 형태도 가능하다. 적당한 제형은 락토오즈, 전분 또는 활석과 같은 통상의 고형체 담체 또는 물, 지방유 또는 액체 과립과 같은 액체 담체를 이용한 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 다른 담체는 젤라틴, 텍스트린 및 대두, 밀 및 실리움 (psyllium) 종자 단백질과 같은 동물 또는 식물 단백질 유래 물질; 아카시아, 구아, 한천 및 크산탄과 같은 검; 폴리사카라이드; 알기네이트; 카르복시메틸셀룰로즈; 카라기난; 텍스트란; 펙틴; 폴리비닐피롤리돈과 같은 합성 폴리머; 젤라틴-아카시아 복합체와 같은 폴리펩타이드/단백질 또는 폴리사카라이드 복합체; 만니톨, 텍스트로즈, 갈락토즈 및 트레할로즈와 같은 당; 사이클로덱스트린과 같은 환형 당; 인산나트륨, 염화나트륨 및 규산알루미늄과 같은 무기염 및 글리신, L-알라닌, L-아스파르트산, L-글루탐산, L-하이드록시프로린, L-이소류신, L-류신 및 L-페닐알라닌과 같은 2~12개 탄소 원자를 지닌 아미노산을 포함한다.

정제 붕괴제, 가용화제, 방부제, 항산화제, 계면활성제, 점도 증강제, 착색제, 향미제, pH 변형제, 감미제 또는 풍미-차단제와 같은 보조 성분도 조성물에 포함된다. 적당한 착색제는 적색, 흑색 및 황색 산화철 및 Ellis & Everard사의 FD & C 블루 No. 2 및 FD & C 레드 No.40와 같은 FD & C 염료를 포함한다. 적당한 향미제는 민트, 라즈베리, 감초, 오렌지, 레몬, 그레이프프루트, 카라멜, 바닐라, 체리 및 포도 향미제 및 이들의 결합을 포함한다. 적당한 pH 변형제는 탄산수소나트륨, 구연산, 주석산, 염산 및 말레산을 포함한다. 적당한 감미제는 아스파탐, 칼륨아세살팜 및 토마틴을 포함한다. 적당한 풍미-차단제는 탄화수소나트륨, 이온-교환 수지, 사이클로덱스트린 삽입 화합물, 흡착제 또는 미세캡슐화 작용제를 포함한다.

고인산혈증의 치료 및 예방을 위해 바람직하게는 활성 화합물로서 본 발명의 물질 0.1~500 mg, 더욱 바람직하게는 1~200 mg/kg 체중의 함량이 매일 투여되어 바람직한 결과가 수득된다. 그러나 환자의 체중, 적용 방법, 환자의 동물 종 및 약물에 대한 개체 반응 또는 제형 종류 또는 약물이 적용되는 시간 또는 간격에 따라 다르게 상기 기술된 함량에서 종종 벗어나는 것이 필요하다. 특별한 경우 상기 제공된 최소 함량 이하로 사용하는 것이 충분한 반면 다른 경우에는 최대 용량이 초과되어야 한다. 더 큰 투여량을 위해 투여량을 몇 개의 작은 단일 투여량으로 분할하는 것이 타당하다. 따라서 투여량은 참여 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 투여는 일반적으로 식사 전후 즉 식사 1시간 전 또는 음식과 함께 섭취하는 것이 바람직 할 것이다.

성인 인간 투여를 위한 일반적인 단일 고형체 단위 투여량은 본 발명의 물질의 1 mg~1 g, 바람직하게는 10~800 mg을 포함한다.

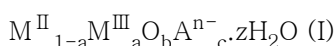
또한 고형체 단위 투여량 형태는 방출 속도 조절 첨가제를 포함한다. 예를 들어 본 발명의 물질은 체액과 접촉시 매트릭스 외부로 점진적으로 여과되도록 소수성 폴리머 매트릭스 내에 유지된다. 대안으로 본 발명의 물질은 체액의 존재시 점진적으로 또는 신속하게 용해되는 친수성 매트릭스 내에 유지된다. 정제는 다른 방출 특성을 지닌 2 이상의 층을 포함한다. 층은 친수성, 소수성 또는 친수성 및 소수성 층의 혼합물이다. 다층 정제 내 인접층은 불용성 방벽층 또는 친수성 분리층에 의해 분리된다. 불용성 방벽층은 불용성 외피를 형성하는데 사용되는 물질로 형성된다. 친수성 분리층은 분리층이 용해시 정제 핵심의 방출층이 노출되도록 정제 핵심의 다른 층보다 더욱 용해성인 물질로 형성된다.

적당한 방출 속도 제어 폴리머는 폴리메타크릴레이트, 에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 칼슘 카르복시메틸셀룰로즈, 아크릴산 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 산화물, 카라기난, 셀룰로즈 아세트산염, 제인 등을 포함한다.

수성 액체와 접촉시 팽창하는 적당한 물질은 교차-결합된 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 교차-결합된 하이드록시프로필셀룰로즈, 고분자량 하이드록시프로필셀룰로즈, 카르복시메틸아마이드, 칼슘 메타크릴레이트디비닐벤젠 코폴리머, 폴리메타크릴레이트, 교차-결합된 폴리비닐피롤리돈 및 고분자량 폴리비닐알코올을 포함한다. 본 발명의 물질을 포함한 고형체 단위 투여량 형태는 환자 지도를 위해 주중 일자로 표시되어 용기에 함께 포장되거나 박막 스트립(foil strip) 또는 발포제 포장 내에 존재한다.

본 발명은 하기 번호의 단락에서 더욱 상세히 기술된다.

1. 식 (I)의 화합물인 약제로 사용하기 위한 화합물:



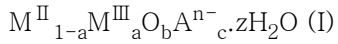
M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

$2+a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임.

1a. 식 (I)의 화합물인 약제로 사용하기 위한 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

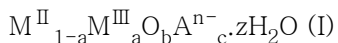
M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

$2+a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 이고;

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

1b. 식 (I)의 화합물인 약제로 사용하기 위한 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

a 는 0.1~0.5, 바람직하게는 0.2~0.4이고;

b 는 1.5 이하, 바람직하게는 1.2 이하이고;

각 음이온에 대한 c 수치는 식 $2+a = 2b + \sum cn$ 로 표현되는 전하 중성에 대한 요구에 의해 측정되고;

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

2. 1항, 1a항 또는 1b항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 > 0.3 임을 특징으로 하는 화합물

3. 1항, 1a항 또는 1b항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 < 0.3 임을 특징으로 하는 화합물

4. 2항에 있어서, 식 (I)에서 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 화합물

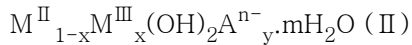
5. 2항에 있어서, 식 (I)에서 $0.3a < \sum cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 화합물

6. 2 중량% 이하, 바람직하게는 1.5 중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1 중량%의 미결정-표면 흡수된 수분을 지닌 상기한 항에 따른 화합물

7. 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득 가능함을 특징으로 하는 약제로 사용하기 위한 화합물

7a. 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득 가능함을 특징으로 하는 약제로 사용하기 위한 화합물

8. 7항 또는 7a항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$$0 < x < 0.5,$$

$$0 < y < 1 \text{ 및}$$

$$0 \leq m \leq 10 \text{이고;}$$

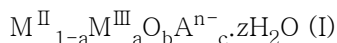
바람직하게는 $x = \sum y_n$ 임.

9. 8항에 있어서, 식 (II)에서 x는 > 0.3임을 특징으로 하는 화합물

10. 8항에 있어서, 식 (II)에서 x는 < 0.3임을 특징으로 하는 화합물

11. 7항 내지 10항의 어느 한 항에 있어서, 상기 물질은 수득 가능한 식 (II)의 화합물 대비 10% 이상의 인산염 결합 능력을 지님을 특징으로 하는 화합물

12. 식 (I)의 화합물인 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



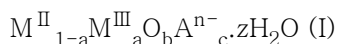
M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ 및 } \sum cn < 0.9a \text{임.}$$

12a. 식 (I)의 화합물인 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

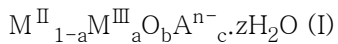
M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$2+a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 이고;

z는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

12b. 식 (I)의 화합물인 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

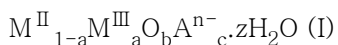
a는 0.1~0.5, 바람직하게는 0.2~0.4이고;

b는 1.5 이하, 바람직하게는 1.2 이하이고;

각 음이온에 대한 c 수치는 식 $2+a = 2b + \sum cn$ 로 표현되는 전하 중성에 대한 요구에 의해 측정되고;

z는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

13. 식 (I)의 화합물인 고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



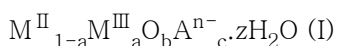
M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$2+a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 임.

13a. 식 (I)의 화합물인 고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

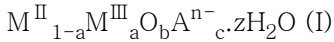
M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$2 + a = 2b + \sum cn$ 및 $\sum cn < 0.9a$ 이고;

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

13b. 식 (I)의 화합물인 고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서의 화합물의 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

a 는 0.1~0.5, 바람직하게는 0.2~0.4이고;

b 는 1.5 이하, 바람직하게는 1.2 이하이고;

각 음이온에 대한 c 수치는 식 $2 + a = 2b + \sum cn$ 로 표현되는 전하 중성에 대한 요구에 의해 측정되고;

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임.

14. 12항 내지 13b항의 어느 한 항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 > 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 이용

15. 12항 내지 13b항의 어느 한 항에 있어서, 식 (I)에서 a 는 < 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \sum cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 이용

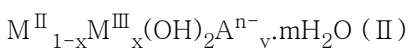
16. 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 화합물의 이용

16a. 인산염 결합용 약제의 제조 방법에서 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득되는 화합물의 이용

17. 고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 화합물의 이용

17a. 고인산혈증의 예방 또는 치료용 약제의 제조 방법에서 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 200~600℃, 바람직하게는 250~500℃의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 화합물의 이용

18. 16항, 16a항, 17항 또는 17a항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 이용:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

$$0 < x < 0.5,$$

$$0 < y < 1 \text{ 및}$$

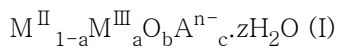
$$0 \leq m \leq 10 \text{이고;}$$

바람직하게는 $x = \sum y_n$ 임.

19. 18항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 > 0.3 임을 특징으로 하는 이용

20. 18항에 있어서, 식 (II)에서 x 는 < 0.3 임을 특징으로 하는 이용

21. (i) 식 (I)의 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

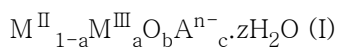
$$2 + a = 2b + \sum cn \text{ 및 } \sum cn < 0.9a \text{이고;}$$

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임; 및

(ii) 약제적으로 수용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함한

약제적 조성물

22. (i) 식 (I)의 화합물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n -가 음이온이고;

$$a \text{는 } 0.1 \sim 0.5, \text{ 바람직하게는 } 0.2 \sim 0.4 \text{이고;}$$

$$b \text{는 } 1.5 \text{ 이하, 바람직하게는 } 1.2 \text{ 이하이고;}$$

각 음이온에 대한 c 수치는 식 $2 + a = 2b + \sum cn$ 로 표현되는 전하 중성에 대한 요구에 의해 측정되고;

z 는 2 이하, 더욱 바람직하게는 1.8 이하, 더욱 더 바람직하게는 1.5 이하임; 및

(ii) 약제적으로 수용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함한

약제적 조성물

23. 21항 또는 22항에 있어서, 식 (I)에서 a는 > 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \Sigma cn < 0.5a$ 임을 특징으로 하는 약제적 조성물

24. 21항 또는 22항에 있어서, 식 (I)에서 a는 < 0.3 및 바람직하게는 $0.03a < \Sigma cn < 0.7a$ 임을 특징으로 하는 약제적 조성물

25. (i) 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열함으로써 수득 가능한 화합물; 및

(ii) 약제적으로 수용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함한

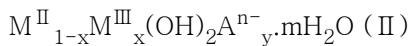
약제적 조성물

26. (i) 층상 이중 수산화물 구조를 포함한 시작 물질을 $200 \sim 600^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $250 \sim 500^\circ\text{C}$ 의 온도로 가열함으로써 수득되는 화합물; 및

(ii) 약제적으로 수용 가능한 담체, 희석제, 부형제 또는 보조제를 포함한

약제적 조성물

27. 26항에 있어서, 상기 시작 물질은 식 (II)의 화합물을 포함함을 특징으로 하는 약제적 조성물:



M^{II} 는 적어도 하나 이상의 2가 금속이고;

M^{III} 는 적어도 하나 이상의 3가 금속이고;

A^{n-} 은 적어도 하나 이상의 n-가 음이온이고;

$$0 < x < 0.5,$$

$$0 < y < 1 \text{ 및}$$

$$0 \leq m \leq 10 \text{이고;}$$

바람직하게는 $x = \Sigma yn$ 임.

28. 27항에 있어서, 식 (II)에서 x는 > 0.3 임을 특징으로 하는 약제적 조성물

29. 27항에 있어서, 식 (II)에서 x는 < 0.3 임을 특징으로 하는 약제적 조성물

상기 명세서 내에 기술된 모든 문헌은 여기서 참고사항으로 포함되어 있다. 기술된 본 발명의 방법 및 시스템의 다양한 변형 및 변동은 본 발명의 범위 및 정신에 위배됨이 없이 당업자에게 명백할 것이다. 본 발명이 특정한 바람직한 실시태양과 관련하여 기술되었으나 청구된 본 발명은 이러한 특정한 실시태양에 부당하게 한정되지 않음이 이해되어야 한다. 실제로 화학 또는 관련 분야의 기술자에게 명백한 본 발명을 실행하기 위해 기술된 방법의 다양한 변형은 하기 청구항의 범위 내에 존재하게 된다.

본 발명은 하기 비-한정적 실시예에 의해 더욱 상세히 설명될 것이다.

실시예

방법 1(M1)

(a) 시작 물질의 제조

배치(batch) A 및 배치 B로 명명된 2개의 시작 물질이 하기에 설명된 방법에 의해 제조되었다.

탄산나트륨(21 kg 고형체) 및 수산화나트륨(25 kg 고형체)이 159 kg 탈-이온수(DIW)에 용해되었다. 분리 용기에서 129 kg 탈-이온수, 52 kg 황산마그네슘($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; 고형체) 및 50 kg 황산철 용액(Kemira사), 43% w/w가 용해되어 배치 A(2:1 비율 Mg:Fe)가 제조되거나 대안으로 143 kg 탈-이온수가 62 kg 황산마그네슘 및 30 kg 황산철 용액을 용해시키는데 사용되어 배치 B(4:1 비율 Mg:Fe)가 제조되었다. 이후 용액은 동시에 60분에 걸쳐 30℃를 초과하지 않는 반응 온도에서 반응 혼합물 내 pH 10.3을 유지하는데 충분한 유속으로(+/- 0.2pH 단위) 교반되는 68 kg 냉수 풀(pool)에 첨가되었다. 첨가가 완료되면 반응 혼합물은 추가 30분간 혼합된 후 차가운 탈이온수(DIW)로 3회 세척되고(39 리터/세척) 압축 공기를 배출하여 고형체를 탈수시켰다. 분리 후 생성물은 100~120℃에서 대형 트레이-오븐을 이용하여 건조되었다.

용액은 DIW 내에 고형체를 용해시키는 고-전단 혼합기를 이용하여 청결한 200 리터 플라스틱 드럼 내에 제조되었다.

부식성 소다 용액에 대해 혼합 헤드(head)는 혼합기가 가동되기 전 물로 완전히 덮였다. 이후 진주 수산화나트륨이 하나의 로트(lot)에 참가된 후 탄산나트륨이 첨가되었다. 용액은 전체 고형체가 용해될 때까지 교반되었다.

마그네슘/황산철 용액에 대해 Unishear 혼합 헤드는 혼합기가 가동되기 전 완전히 덮였다. 황산마그네슘이 물에 첨가된 후 황산철 용액에 첨가되었다. 용액은 황산마그네슘이 용해될 때까지 교반되었다.

침전을 위해 충분한 DIW(탈이온수)는 반응 용기 내 교반기 칼날을 덮는데만 사용되었다(이 경우 약 68 kg의 물). 유속 조절 유닛은 적당한 유속의 알칼리성 탄산염 및 황산금속 용액을 전달하는데 이용되었다.

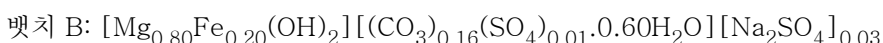
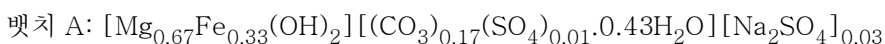
100 갤런(약 455 리터) 반응-용기 내 프로펠러-칼날 혼합기를 가동시킨 후 공급 펌프가 가동되었다. 이후 알칼리성 탄산염 및 황산금속 용액은 반응-용기 내로 흐르기 시작하였다. 침전 동안 반응 혼합물의 pH는 pH-측정기를 이용하여 모니터링되었다. 목표 pH는 10.3(+/-0.2 pH 단위)이었다. pH가 바람직한 밴드 내에 안정화되기 전 약 5~10분이 소요되었다. pH는 1-시간 첨가 시간 동안 일정 간격으로 점검되었고 pH 변경 및 조절이 필요한 경우 탄산염 또는 황산염 유출의 유속이 조정되었다. 또한 온도도 일정한 간격으로 점검되었다. 반응열로 인해 또한 공급 용액이 용해 동안 고-전단 혼합기의 작용 또는 반응열에 의해 데워지므로 반응 온도는 서서히 다소 증가되었다. 온도가 30℃에 도달하게 되면 냉각수가 가동되었다. 총 첨가 시간은 60분이었다. 이후 배치는 25~30℃에서 30분간 교반되었다.

이후 압력-여과기 상에서 여과되었다. 이후 압력 배치는 약 30~60분간 압축 공기가 배출된 후 방출되었다. 이후 케이트는 트레이 오븐에서 16시간 동안 100~120℃에서 건조되었다.

적은 생성물 표본은 하소 전 표본 분석을 위해 막자사발을 이용하여 분쇄되었다. 하소되는 표본의 더 큰 질량은 8분 이하 동안 통상의 블렌더 제품(블렌더 800 E)에서 분쇄되었다.

표본은 인증된 200 mm 직경의 스테인레스스틸 106 μm 체/마개/수용기를 이용하여 분류되었다. 표본은 손으로 체질되었고 특대 크기의 물질은 원 건조 표본으로 복귀되어 재분쇄되었다. 표본이 < 106 μm 크기가 될 때까지 지속되었다. 자가-밀봉 플라스틱 백에 분쇄된 생성물을 옮기고 표본을 교반하여 완전히 혼합하였다.

배치 A 및 배치 B의 물질은 각각 2:1 및 4:1의 Mg:Fe 비율을 지니도록 목표되었고 분석에 의해 판명된 실질적인 분자식은 하기와 같다:



(b) 본 발명에 따른 실시예 물질의 제조

표본은 다른 방법으로 하소되었다(1000℃까지 표본의 열처리); 즉 회전 하소, 유동층 하소 및 표준 정적(static) 오븐 하소. 10~100 g의 분쇄되고 체질된 표본이 방법 4a 및 4b에 따라 오븐에 놓였다. 증가는 방법 및 조건에 따라 달라지나 500℃에서 3시간 동안 다른 하소 방법으로 시험된 2:1 및 4:1 표본은 비하소된 물질에 비해 더 높은 인산염-결합 및 더 낮은 용해성 Mg를 유발하였다. 유동층 처리는 표본이 500℃에서 15시간 동안 과-열되는 실험을 포함하였고, 이는 비하소된 것에 비해 인산염 결합 감소를 유발하였다. 이와 대조적으로 500℃에서 3시간 동안 열처리된 모든 표본은 비하소된 물질에 비해 인산염 결합의 증가 및 용해성 마그네슘의 감소를 나타내었다. 정적 오븐 방법은 오븐에 3시간 동안만 위치시킴으로서 다른 온도에서 표본을 하소시키는데 이용되었다.

10~30 그램으로 측량된 혼합 금속 화합물 표본은 자기-형 접시(500℃ 이하) 또는 실리카-형 접시(500℃ 이상의 온도)에 놓였다. 접시 또는 사발의 직경은 7~16 cm에서 변동되었다. 모든 실험에서 표본-층(bed)은 1 cm 깊이 이하에서 유지되었다. 4가지 표준형 오븐이 사용되었다 즉; 500℃까지 온도의 경우 Gallenkamp(Oven300 plus 시리즈) 및 Vectstar (ML016)인 반면 500℃ 이상의 온도의 경우 Vectstar(HTL3 and SP14)이었다. 표본은 예열된 오븐에 3시간 동안 정치되었다. 3시간 후 하소된 표본은 냉각시키기 위해 데시케이터(dessicator)에 위치되었다. 이후 표본은 건조 및 냉각 조건 하에 보관되었다.

이후 수득된 열처리된 물질은 인산염 결합 능력, 용해성 마그네슘, 표본 흡수 수분 함량에 대해 시험되었고 또한 X-선 회절 분석되었다. 이용된 방법은 하기에 기술되어 있다.

시험 방법 1: 105℃에서 결정질 표본 수분의 소실 백분율의 측정

20℃ 및 20% RH에서 며칠간 안정화된 표본은 4시간 동안 105℃에서 건조되었고 중량 소실은 백분율로 표현되었다. 105℃에서의 건조는 표본 흡수 수분(즉, 비-화학적으로-결합된 수분)을 제거한다.

정결한 건조 측량 접시(도가니)는 정확히 측량되었고 중량이 기록되었다(W1). 도가니는 1.0~3.0 g의 표본으로 채워지고 총 중량이 기록되었다(W2). 도가니는 4시간 동안 105℃로 조정된 오븐에 놓였다. 4시간 후 도가니는 오븐에서 회수되었고 데시케이터 내에서 실온으로 냉각되고, 재-측량되고 최종 중량이 기록되었다(W3).

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

시험 방법 2: 인산염 결합 능력 및 용해성 마그네슘의 측정

40 mM 인산나트륨 용액(pH 4)이 제조되고 인산염-결합제로 처리되었다. 이후 원심분리된 인산염-용액과 결합제 혼합물의 상청액이 희석되고 ICP-OES로 Fe, Mg 및 P 함량이 분석되었다. 후자 분석 기술은 당업자에게 잘 알려져 있다. ICP-OES는 유도 결합된 플라즈마 광학 방사 현미경의 두문자어이다.

본 방법에서 사용되는 시약은 하기와 같다: 인산이수소나트륨(Aldrich), 1 M 염산, AnalaR™ 물, 표준 인산 용액(10,000 µg/ml, Romil Ltd), 표준 마그네슘 용액(10,000 µg/ml, Romil Ltd), 표준 철 용액(1,000 µg/ml), 염화나트륨(BDH).

사용된 특정 기구는 원심분리기(Melter 2000E), 혈액-시험관 회전기(Stuart Scientific), 미니진탕기(MS1), ICP-OES, 혈액 수집관. 인산염 완충액(pH = 4)는 인산이수소나트륨 5.520 g(+/-0.001 g)을 측량한 후 AnalaR™ 물을 첨가한 후 1 리터 용적 플라스크에 이동되어 제조되었다.

이후 1 리터 용적 플라스크에 1 M HCl이 한방울씩 첨가되어 첨가 사이의 혼합된 pH를 pH 4(+/-0.1)로 적정되었다. 이후 부피는 AnalaR™을 이용하여 1 리터로 정확히 채워지고 완전하게 혼합되었다.

각 표본 0.4 g(+/-0.005 g)이 공급된 혈액 수집관 내로 측량되었고 보관대에 놓였다. 모든 표본은 이중으로 준비되었다. 10 ml 일정량의 인산염 완충액이 미리-측량된 시험 물질을 포함한 혈액 수집관 각각으로 피펫팅되고 나사 마개로 밀봉되었다. 용기는 약 10초간 미니진탕기에서 교반되었다. 용기는 혈액 시험관 회전기로 옮겨지고 30분간 혼합되었다(+/-2분)

. 이후 용기는 5분간 20℃에서 3000 rpm으로 원심분리되었다. 표본은 원심분리기에서 회수되고 상청액 2.5 ml 일정량이 피펫팅되어 신선한 혈액 수집관 내로 이동되었다. 7.5 ml의 AnalaR™ 물은 각각의 2.5 ml 일정량으로 피펫팅되고 나사마개로 밀봉되고 완전히 혼합되었다. 이후 용액은 조정된 ICP-OES에서 분석되었다.

인산염 결합 능력은 하기에 의해 측정되었다: 인산염 결합(%) = $100 - (T_P/S_P \times 100)$

마그네슘 방출은 하기에 의해 측정되었다: 마그네슘 방출(mmol/l) = $T_{Mg} - S_{Mg}$:

T_P = 인산염 결합제와의 반응 후 인산염 용액 내 인산염에 대한 분석 수치

S_P = 인산염 결합제와의 반응 전 인산염 용액 내 인산염에 대한 분석 수치

T_{Mg} = 인산염 결합제와의 반응 후 인산염 용액 내 마그네슘에 대한 분석 수치

S_{Mg} = 인산염 결합제와의 반응 전 인산염 용액 내 마그네슘에 대한 분석 수치

시험 방법 3: X-선 회절(XRD) 측정

데이터는 40 kV 및 55 mM에서 생성된 구리 K 알파 방사선을 이용한 Philips 자동 전력 X-선 회절기 상에서 2~70°2θ로부터의 미립자 표본에 대해 수집되었다.

실험적 시험 결과

배치 A 및 배치 B의 시작 물질에서 유래한 열처리된 물질에 대해 수행된 상기 시험 결과는 하기 표 1에 나타나 있다. 표 1에서 열처리 온도에 따라 a~m으로 명명되었다. 실시예 "a"는 대조군 실시예이고, 각각의 경우 비-열처리 시작 물질을 나타낸다.

[표 1]

실시에	온도 °C	PO ₄ 결합		용해성 Mg 방출		표본 흡수 수분		혼합 금속 중 (식 1에 지정된 34°θ에서 최대치) XRD-계산
		배치 A %	배치 B %	배치 A mmol/l	배치 B mmol/l	배치 A %	배치 B %	
a	비하소	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

또다른 실시예는 또다른 제조 방법을 이용하여 하기에 상세히 설명된 바와 같이 제조되었다.

방법 2(M2)

용액 1 및 용액 2로 명명된 2가지 시작 물질이 하기에 설명된 방법에 의해 제조되었다.

황산마그네슘 및 황산철이 AnalR™ 물에 용해되어 용액 1이 제조되었다. 분리 용기 내에서 탄산나트륨 및 수산화나트륨이 AnalR™ 물에 용해되어 용액 2가 제조되었다. 사용된 중량은 원하는 금속 양이온 비율을 제공하도록 계산되었다. 이후 용액은 30°C를 초과하지 않는 반응 온도에서 반응 혼합물 내 pH 10.3을 유지하기에 충분한 제어된 유속으로(+/- 0.2pH 유니트) 교반되는 말단 물(heel water)에 50분에 걸쳐 동시에 첨가되었다. 첨가가 완료되면 반응 혼합물은 추가 30 분간 혼합된 후 설치된 부흐너(buchner) 여과를 이용하여 여과되었다. 이후 여과된 생성물은 냉각된 AnalR™ 물 220 ml 부분으로 세척되었다. 분리 후 생성물은 예열된 오븐을 이용하여 건조되었다.

용액 1 제조의 경우 Analara™ 물은 용기 내로 측량되고 오버헤드(overhead) 혼합기를 이용하여 교반되고 이에 적당한 함량의 황산철 용액(Ferripure, Kemira사)이 용해되었다. 용해된 후 황산마그네슘(Epsom Salt, William Blythe사)이 교반되는 황산이온 용액으로 정량적으로 이동되어 용해되었다.

용액 2 제조의 경우 Analara™ 물은 용기 내로 측량되고 오버헤드 혼합기를 이용하여 교반되고 이에 적당한 함량의 탄산나트륨(Pharmakarb, Brunner Mond사)이 용해되었다. 용해된 후 수산화나트륨(Pearl Caustic Soda, INEOS Chlor사)이 교반되는 탄산나트륨 용액으로 정량적으로 이동되어 용해되었다.

계산된 중량의 Analara™ 물은 용기 내에 위치한다. 유속 조절 유닛은 적당한 유속의 알칼리성 탄산염 및 금속 황산화물 용액을 전달시키는데 이용되었다.

상기 물을 포함한 용기 내에서 프로펠러-칼날 혼합기를 가동시킨 후 공급 펌프가 가동되었다. 이후 알칼리성 탄산염 및 금속 황산화물 용액이 용기 내로 흐르기 시작하였다. 침전 동안 반응물의 pH는 pH-측정기를 이용하여 모니터되었다. 목표 pH는 10.3(+/-0.2 pH 유닛)이었다. pH가 바람직한 밴드 내에 안정화되기 전 약 5~10분이 소요되었다. pH는 50-분 첨가 시간 동안 1분 간격으로 점검되었고 pH 조절이 필요한 경우 탄산염 유출의 유속이 조정되었다. 또한 온도도 1분 간격으로 점검되었다. 총 첨가 시간은 50분이었다. 이후 배치는 첨가 시기 후 30분간 교반되었다.

이후 생성물 슬러리는 진공 펌프 및 Whatman™ 경화 무회성 여과지(No 541)를 지닌 부호너 플라스크를 이용하여 여과되었다. 여과 후 여과 케이크는 일부의 Analara™ 물로 세척되었다. 분리 후 세척된 생성물은 용기로 이동되고 120℃에서 예열된 오븐 내에 건조되었다.

분석용 생성물 표본은 볼 밀(ball mill)(Retsch PM 100)을 이용하여 분쇄되었다.

분석용 생성물 표본은 체 진탕기(Retsch AS-200)를 이용하여 스테인레스 스틸 200 mm 직경 106 μm 체를 통해 마쇄되었다. 과도하게 큰 물질은 모든 물질이 < 106 μm가 될 때까지 원 건조 표본으로 복귀되어 재분쇄되었다.

방법 M2에 따라 제조된 실시예 1 및 3을 제조하는데 사용된 용액 1 및 2의 조성은 하기와 같다:

실시예 용액 1 용액 2

실시예 1 570 g MgSO₄·7H₂O 277 g NaOH

552 g 황산제2철 용액 230 g Na₂CO₃

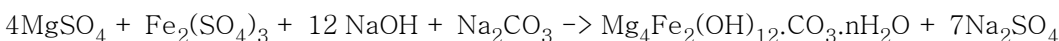
1415 g Analara™ 물 1735 g Analara™ 물

실시예 2 412 g MgSO₄·7H₂O 167 g NaOH

199 g 황산제2철 용액 138 g Na₂CO₃

928 g Analara™ 물 1044 g Analara™ 물

실시예 1의 반응은 하기 방정식에 의해 설명될 수 있다:



M^{II} : M^{III} 양이온의 비율을 2:1, 3:1, 4:1로 변경함으로써 다른 조성 물질이 달성되었다.

방법 3(M 3)

생성물의 제조는 2가지 용액이 ~ 2 리터로 범람하여 플라스크 내로 펌프되어 일정하게 혼합된 것을 제외하고는 M2에 상세하게 기술된 방법과 동일하였다.

첫 번째 리터를 제거한 후 3~4 리터의 범람 슬러리가 수집되었다.

방법 4(M4)

생성물의 제조는 용액 1 및 2의 첨가까지 M2에서 상세하게 기술된 방법과 동일하게 수행되었다. 슬러리의 제조 및 수반된 여과에 있어서 생성물 상에 세척 공정이 없었다. 분리 후 세척되지 않은 생성물은 용기 내로 이동되고 120℃에서 예열된 오븐 내에서 건조되었다.

방법 5(M5)

4:1 비율 물질의 제조는 용액 A 및 B의 첨가까지 M2에 상세히 기술된 방법과 동일하게 수행되었다. 슬러리의 제조에 있어서 뱃치는 2등분으로 분할되었다. 슬러리의 하나의 등분은 부흐너 여과 장비를 이용한 여과를 포함하고 필요한 Analara™ 물로 세척되고 120℃에서 예열된 오븐 내에서 건조되는 M2 방법과 동일하게 처리되었다. 슬러리의 두 번째 등분은 유리 비이커로 이동되고 4시간 동안 60℃에서 가열 덮개 상에서 가열되는 것을 포함한 숙성(aging) 공정이 수행되었다. 생성물은 M2와 동일하게 여과되고 세척되고 건조되었다. 이후 숙성된 표본은 실시예 5로 사용되었다.

방법 6(M6)

실시예 6은 영국 Ineos Silcas Ltd사의 통상의 MgAl 혼합 금속 화합물(Macrosorb CT- 100)이었다.

방법(M7)

본 방법은 염화 이온으로의 음이온 교환을 포함한다.

3:1 비율 물질의 교반된 슬러리(방법 M3에 의해 제조된)에 염산 용액이 반응 혼합물 내 pH 9.5~10.5를 유지하기에 충분한 조절된 유속으로 20분에 걸쳐 첨가되었다. 이러한 첨가는 질소 분위기 하에서 수행되었고 첨가 단계 동안 질소 유출로 슬러리를 정화(purgine)함으로써 달성되었다. 첨가가 완료되면 반응 혼합물은 질소 정화와 함께 추가 5분간 교반된 후 설치된 부흐너 여과를 이용하여 여과되었다. 이후 여과된 생성물은 냉각된 Analara™ 물 9 × 220 ml 부분으로 세척되었다. 분리 후 생성물은 예열된 오븐을 이용하여 건조되었다.

원 슬러리의 제조의 경우 3:1 비율 물질 22 g이 측량되었고 오버헤드 혼합기를 이용하여 교반되는 200 ml Analara™ 물을 포함한 용기 내로 정량적으로 이동되었다. 수득된 슬러리는 연속 질소 정화되었다.

염산 용액의 제조의 경우 1 M 원액이 희석되어 적당한 0.05 M 용액이 제공되었다. 용액은 사용 전 30분간 질소로 정화되었다.

원 슬러리를 포함한 용기 내에서 오버헤드 혼합기를 가동시킨 후 공급 펌프가 염산 용액을 용기 내로 도입시키기 시작하였다. 첨가 시기 동안 반응의 pH 및 온도는 pH-측정기를 이용하여 모니터링되었다. 총 첨가 시간은 20분이었다. 첨가 시기 후 뱃치는 연속 질소 정화와 함께 5분간 교반되었다.

이후 슬러리 생성물은 진공 펌프 및 Whatman™ 경화 무회성 여과지(No 541)를 지닌 부흐너 플라스크를 이용하여 여과되었다. 여과 후 여과 케이크는 220 ml Analara™ 물 9 부분으로 세척되었다. 분리 후 세척된 생성물은 용기로 이동되었고 120℃에서 예열된 오븐 내에서 건조되었다.

분석용 생성물 표본은 볼 밀(Retsch PM 100)을 이용하여 분쇄되었다.

분석용 생성물 표본은 체 진탕기(Retsch AS-200)를 이용하여 스테인레스 스틸 200 mm 직경 106 μm 체를 통해 마쇄되었다. 과도하게 큰 물질은 모든 물질이 < 106 μm가 될 때까지 원 건조 표본으로 복귀되어 재분쇄되었다.

시험 방법 4 탄산염 분석

알려진 질량의 표본이 순수 산소 분위기의 용광로 내에서 약 1350℃로 연소된다. 표본 내 어떠한 탄소도 적외선 검출기에 의해 측정되기 전 수분 트랩(trap)을 통과하는 CO₂로 전환된다. 알려진 농도의 표준물질에 대해 비교함으로써 표본 내 탄소 함량이 판명될 수 있다.

산소 공급기, 세라믹 연소 보트(boat), 보트 랜스(lance) 및 집계를 지닌 Leco SC-144DR 탄소 및 황 분석기가 이용되었다.

0.2 g(+/-0.01 g)의 표본이 연소 보트 내로 측량되었다. 이후 보트는 Leco 용광로에 위치하고 탄소 함량이 분석되었다.

분석은 2반복으로 수행되었다.

% 탄산염은 하기에 의해 측정되었다:

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

C₁ 및 C₂는 개별적 탄소 결과임.

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

시험 방법 5 XRF 분석

생성물의 XRF 분석은 Philips PW2400 Wavelength Dispersive XRF 분광계를 이용하여 수행되었다. 표본은 50:50 메타붕산/사붕산리튬(고순도)과 융합되고 유리 유사 비드와 같은 기구에 제공되었다.

사용된 모든 시약은 상술되지 않는 한 분석용 등급 또는 동급이다. 메타붕산리튬 50% 사붕산리튬 50% 용매제(고순도 등급 ICPH Fluore-X 50).

1025℃ 성능의 확장된 집게, 핸드 집게, Pt/5%Au 주조 트레이 및 Pt/5%Au 접시를 지닌 머플(muffle) 용광로가 이용되었다.

1.5 g(+/-0.0002 g)의 표본 및 7.5000 g(+/-0.0002 g)의 테트라/메타붕산염이 Pt/5%Au 접시 내로 정확하게 측량되었다. 2가지 성분은 12분간 1025℃로 미리 조절된 용광로 내에 위치하기 전 주걱을 이용하여 가볍게 혼합되었다. 접시는 6분간 및 9분에 교반되어 표본의 균질성을 보증하였다. 또한 9분에 주조 트레이가 용광로 내에 위치하여 온도 평형을 가능하게 하였다. 12분 후 용융된 표본은 주조 트레이 내에 흘러지고 용광로에서 회수되어 냉각되었다. 비드 조성은 광도계를 이용하여 측정되었다.

원형 표본 A 및 B 및 또다른 표본 1 내지 7에 대한 M^{II}:M^{III} 비율 및 제조 방법의 상세한 설명은 표 2에 상세히 기술되어 있다.

[표 2]

하소 실험에 사용된 금속 화합물의 조성				
실시예		몰 비율 M ^{II} :M ^{III}	음이온 형태	제조 방법
A	Mg 및 Fe	2	탄산염	M1
B	Mg 및 Fe	4	탄산염	M1
1	Mg 및 Fe	2	탄산염	M2
2	Mg 및 Fe	3	탄산염	M3
3	Mg 및 Fe	4	탄산염	M2
4	Mg 및 Fe	2	탄산염	M4
5	Mg 및 Fe	4	탄산염	M5
6	Mg 및 Al	3	탄산염	M6
7	Mg 및 Fe	3	염소	M7

표 3은 비하소 및 하소 물질에 대한 실시예의 조성 분석 결과를 나타낸다(명목상 산화물 백분율로 표현됨).

[표 3]

시작 배치	온도 °C	하소 시간	산화물로 표현되는 중량 백분율						
			%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 시간	2.44	35.49	33.74	17.88	7.79	2.66	10.6
A	500	3 시간	1.64	42.28	41.78	6.19	1.87	6.25	2.6
A	600	3 시간	3.19	45.81	43.64	3.65	0.36	3.36	0.5
A	1000	3 시간	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 시간							
B	500	3 시간					1.89		2.6
B	600	3 시간					0.24		0.3
B	1000	3 시간					0.00		0.0
1	u		0.05	28.08	28.72	34.82	6.47	1.86	8.8
1	300	3 시간	0.05	30.82	31.07	29.54	6.60	1.92	9.0
1	500	3 시간	0.05	37.23	38.00	20.96	1.11	2.65	1.5
1	750	3 시간					0.00		0.0
2	u		0.05	32.78	22.43	36.47	6.82	1.45	9.3
2	500	3 시간	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 시간	0.05	43.63	22.64	22.77	8.17	2.74	11.1
3	500	3 시간	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 시간	22.35	20.13	19.10	8.50	8.04	21.88	11.0
4	500	3 시간	26.75	23.17	22.44	4.16	3.28	20.20	4.5
4	750	3 시간					0.83		1.1
5	u		0.05	40.14	20.70	29.39	7.98	1.74	10.9
5	200	3 시간	0.05	42.91	21.89	24.56	8.75	1.84	11.9
5	500	3 시간	0.05	57.01	29.54	9.00	1.93	2.48	2.6
6	u								
6	300	3 시간							
6	500	3 시간							
6	750	3 시간							
7	u		0.05	35.62	24.85				
7	500	3 시간							
7	750	3 시간							
2	500	5 분	0.09	43.34	42.84	8.94	2.09	2.70	2.8
2	500	16 시간	1.34	45.41	44.83	4.33	1.25	2.84	1.7

u= 비하소 물질

[표 4]

	온도	하소	식 상수 $[M^{II}_{(1-a)}M^{III}_{(a)}O_bA^n \cdot zH_2O]$					결합된 PO4	방출된 Mg
	°C	시간	a	b	c	z	$\Sigma cn/a$	중량%	mmol/l
A	u		x0.33	-	y0.17	m1.47	-	51.1	7.4
A	300	3시간	0.32	1.03	0.14	0.76	0.84	61.7	2.0
A	500	3시간	0.33	1.11	0.06	0.22	0.34	64.0	0.8
A	600	3시간	0.32	1.15	0.01	0.12	0.07	42.8	6.0
A	1000	3시간	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	3시간						54.8	2.6
B	500	3시간						84.6	0.3
B	600	3시간						58.3	8.4
B	1000	3시간						13.0	19.5
1	u		x0.34	-	y0.14	m1.83	-	67.6	6.0
1	300	3시간	0.34	1.04	0.13	1.42	0.77	73.2	0.2
1	500	3시간	0.34	1.15	0.02	0.83	0.11	80.0	0.4
1	750	3시간						51.0	12.1
2	u		x0.26	-	y0.14	m1.85	-	59.7	7.8
2	500	3시간	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	3시간	0.21	0.97	0.14	0.93	1.33	64.8	1.7
3	500	3시간	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	3시간	0.32	0.59	0.57	0.64	3.55	30.7	3.5
4	500	3시간	0.33	0.82	0.34	0.27	2.10	17.1	1.4
4	750	3시간						10.6	0.5
5	u		x0.21	-	y0.14	m1.30	-	66.2	3.4
5	200	3시간	0.20	0.95	0.15	1.02	1.45	67.6	1.6
5	500	3시간	0.21	1.08	0.02	0.28	0.24	87.1	0.0
6	u			-				42.8	8.13
6	300	3시간						47.6	3.32
6	500	3시간						94.2	0
6	750	3시간						71.7	1.87
7	u		x0.26	-			-	44.3	6.55
7	500	3시간						72.6	0.36
7	750	3시간						64.1	0.71
2	500	5분	0.33	1.14	0.03	0.31	0.18	84.6	0.15
2	500	16시간	0.33	1.15	0.02	0.14	0.10	73.5	1.05

u= 비하소

식 (II)의 형태인 비하소 물질의 경우 a, c 및 z 대신 x, y 및 m 수치로 표에 나타나 있음이 주지되어야 한다. 표 4에서 % H₂O는 하기와 같이 계산된다:

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

%는 % 중량/중량임.

%Na₂O + %MgO + %Fe₂O₃ + %SO₃은 XRF로 측정되었음.

%CO는 LECO 탄소 분석에 의해 측정되었음.

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

a, b, c 및 z는 하기와 같이 표 3의 수치로부터 표 4에서 유도되었다(계산시 Mw는 분자량을 의미함).

a의 계산

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

이러한 식에서 몰분율을 대체는 하기를 제공한다.

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

$$Mw Fe_2O_3 = 159.6$$

$$Mw MgO = 40.3$$

표 4 유래의 %Fe₂O₃ 및 %MgO 수치

c의 계산

음이온(CO₃) 몰분율로 나누어진 3가 금속(Fe^{III}) 몰분율 = c로 나누어진 a

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

상기 방정식의 a 및 분자량 및 Fe₂O₃와 CO₃의 % w/w(표 3)의 수치(표 3) 대체는 c를 제공한다.

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

내부층 음이온으로 이용 가능한 SO₄의 몰분율은 SO₄ 총 함량에서 Na₂SO₄의 형태로 Na₂O와 결합된 SO₄ 함량을 차감함으로써 계산되었다. 이후 교환 가능한 SO₄ 수치가 상기 계산된 탄산염 음이온의 몰분율에 추가되었다.

b의 계산

b는 식 $[M^{\text{II}}_{(1-a)}M^{\text{III}}(a)O_bA^{n-}_c \cdot zH_2O]$ 가 중성-전하임을 가정함으로써 계산된다.

이는 각 요소 및 상수 a, b, c와 관련된 전하의 총 생성량이 0이 되어 하기 방정식을 야기해야함을 의미한다.

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

이는 하기와 같이 재작성될 수 있다:

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

$n = 2$ (탄산염 음이온에 대한 전하) 및 a 및 c 수치의 상기 식으로의 대체는 b 를 제공한다.

z 의 계산

H_2O 물분율로 나누어진 3가 금속(Fe^{III})의 물분율 = z 로 나누어진 a .

$$\left(2 \times \%Fe_2O_3 / MwFe_2O_3\right) / \left(\%H_2O / MwH_2O\right) = a/z$$

상기 방정식에서 a 및 분자량 및 H_2O 와 Fe_2O_3 의 % w/w의 대체는 z 를 제공한다.

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

$\Sigma cn/a$ 의 계산

c , n 및 a 수치를 대체함으로써 계산됨.

pH 효과

하기 표 5는 결합 및 마그네슘 방출 상의 인산염 용액의 pH 효과를 나타낸다.

[표 5]

인산염 결합제	하소 온도	결합된 PO4	결합된 PO4	Mg 방출	Mg 방출
		pH = 4	pH = 7	pH = 4	pH = 7
		실시예 1	%	mmol/l	mmol/l
실시예 1	500°C 3시간 동안	81	79	0.07	0.06
실시예 1	비하소	56	57	0.32	0.16

표 5의 결과는 시험 방법 2에 기술된 바와 같으나 하기와 같이 변경된 인산염 결합 시험에 의해 획득되었다: 0.5 g의 인산염 결합제가 4 mmol/l 인산염 용액 125 ml 내에 용해됨. 이후 표본은 30분간 37°C 및 200 rpm으로 진탕 수조 내에서 마개로 막힌 폴리에틸렌 원뿔형 플라스크 내에 인큐베이트되었다.