



(12) PATENT

(11) 341846

(13) B1

NORGE

(19) NO

(51) Int Cl.

A61K 33/24 (2006.01)

A61K 33/26 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20074504	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2006.02.09 PCT/GB2006/000452
(22)	Inng.dag	2007.09.05	(85)	Videreføringsdag	2007.09.05
(24)	Løpedag	2006.02.09	(30)	Prioritet	2005.02.10, GB, 0502787.5
(41)	Alm.tilgj	2007.11.12			
(45)	Meddelt	2018.02.05			
(73)	Innehaver	Cytocroma Development Inc, Suite 100, One Financial Place, BB-LOWER COLLYMORE ROCK, ST. MICHAEL, Barbados			
(72)	Oppfinner	Maurice Sydney Newton, 11 Mariott Road, GB-CW113LU SANDBACH, CHESHIRE, Storbritannia Nigel Peter Rhodes, 27 Westminster Close, GB-WA42QS GRAPPENHALL, WARRINGTON, Storbritannia Alexis John Toft, Parkside, Stockport Road, Thelwall, GB-WA42SZ WARRINGTON, CHESHIRE, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Substans for anvendelse som et medikament, fremgangsmåte for fremstilling derav, farmasøytisk formulering og fremgangsmåte for fremstilling derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 9915189 A, TSUGIO SATO et al.: "Adsorption of various anions by magnesium aluminum oxide", IND.ENG.CHEM.PROD.RES.DEV., (1986), side 89 - 92, US 4629626 A, JP 2004089760 A, NO 20083682 A, WO 2007088343 A			
(57)	Sammendrag				

En substans for anvendelse som et medikament som omfatter en fast blandet metallforbindelse med formel (I): $M^{II}_{1-a}M^{III}_aO_bA^{n-}_c \cdot zH_2O$ (I) hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er i det minste ett trivalent metall; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $2+a = 2b + \sum cn$; og $\sum cn < 0,9$ a. Substansen kan fremstilles ved oppvarming ved en temperatur fra 200°C til 600°C, foretrukket fra 250°C til 500°C av en substans omfattende en forbindelse med formel (II): $M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2A^{n-}_y \cdot mH_2O$ (II) hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er i det minste ett trivalent metall; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $x = \sum yn$ $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$ og $0 < m \leq 10$.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører blandede metallforbindelser med farmasøytisk aktivitet, særlig som fosfatbindemidler. Den omfatter også fremgangsmåter for fremstilling av disse forbindelser, så vel som farmasøytiske sammensetninger som inneholder slike forbindelser.

I pasienter med nyresvikt på hemodialyse, kan fosfatkonsentrasjoner i blodplasmaet øke dramatisk og deres tilstand, kjent som hyperfosfatemi, kan resultere i kalsiumfosfatavsetning i mykvev. Plasmafosfatnivåer kan reduseres ved oralt inntak av uorganiske og organiske fosfatbindemidler. En av de mest vanlige behandlinger involverer dosering med aluminiumhydroksydgel som danner et uoppløselig aluminiumfosfat. Dette kan imidlertid resultere i ytterligere toksiske komplikasjoner som skyldes aluminiumakkumulering, f.eks. reduksjon i hemoglobinproduksjon, svekking av naturlig reparasjon og produksjon av ben og mulig svekking av neurologisk/kognitiv funksjon. Andre aluminiumforbindelser slik som mikrokrySTALLinsk aluminiumoksydhydroksyd (boemitt) og visse hydrotalcitter er blitt foreslått for denne bruk, slik som omtalt i Ookubo et al, Journal Pharmaceutical Sciences (november 1992), 81(11), 1139-1140. Disse lider imidlertid av de samme mangler.

En rekke kjente uorganiske preparater for behandling av hyperfosfatemi er effektive fosfatbindemidler over kun et begrenset pH område, særlig et surt pH område på omtrent 3-5. Slike fosfatbindemidler som er effektive ved pH 3 vil ikke nødvendigvis binde like effektivt ved høyere pH, f.eks. ≥ 7 , som man finner i den nedre tarmkanalen, f.eks. duodenum og nedenfor, og hvor i det minste noe av bindingen av fosfat kan finne sted. Særlig alkaliske bindemidler vil dessuten kunne bufre mage-pH opp til et høyt nivå ved hvilket de ikke vil ha en fosfatbindingskapasitet.

35

For å overvinne manglene forbundet med aluminium og også problemer med effektivitet over et begrenset pH område, omhandler WO-A-99/15189 bruk av blandede metallforbindelser

fri for aluminium og som har en fosfatbindingskapasitet på minst 30 vekt% av totalvekten av tilstedeværende fosfat, over et pH område fra 2-8.

- 5 Slike blandede metallforbindelser kan typisk inneholde jern (III) og minst en av magnesium, kalsium, lantan og cerium. De inneholder foretrukket også minst ett av hydroksyl- og karbonatanioner, og eventuelt i tillegg minst ett sulfat, nitrat, klorid og oksyd. Vi har imidlertid funnet at de
10 blandede metallforbindelser i WO-A-99/15189 frigir noe av deres divalente metallinnhold i oppløselig form under bruk.

JP-A-2004-89760 omhandler økning av defosforiseringsaktiviteten til bestemte blandede metallforbindelser for å fjerne
15 fosfor fra avløpsvann fra husholdninger eller industri ved varmebehandling av krystaller av slike forbindelser som er definert til å ha den generelle formel:



- hvor M^{II} er minst ett bivalent metall; M^{III} er minst ett
20 trivalent metall; A^{n-} er et n-valent anion; og x, y og m oppfyller $0 < x \leq 0,67$, $0 < y \leq 1$, $0 \leq m \leq 2$. Slike forbindelser sies å ha en seleksjonskoeffisient for "sulfationer av fosfor" oppløst i vann på minst 5.

- 25 En foretrukket fremgangsmåte for å fremstille slike varmebehandlede forbindelser omfatter bruk av en blandet vandig oppløsning av et vannoppløselig salt av en uorganisk eller organisk syre og alkalihydroksyd som tilsettes dråpevis til en vandig oppløsning som inneholder en vannoppløselig for-
30 bindelse av bivalent metall og en vannoppløselig forbindelse av trivalent metall eller av bivalent mangan og som reageres ved en temperatur som holdes ved 0~90°C for å oppnå krystaller av metallhydroksydforbindelsen uttrykt ved den ovenfor angitte generelle formel ved presipitering. Dette presipitat
35 avsepareres og varmebehandles ved 200-500°C.

Tap av (trivalent) aluminium fra MgAl LDH under fosfat-desorpsjon, så vel som varmebehandling av MgMn LDH

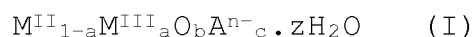
forbindelser er omtalt i Tezuka, S., Bull. Chem. Soc. Jpn., 77 (2004).2101-7.

Man har nå funnet at frigivelse av det divalente metall,
 5 f.eks. magnesium, assosiert med den farmasøytiske anvendelsen
 av forbindelser i WO-A-99/15189 kan reduseres signifikant ved
 varmebehandling av en passende blandet metallforbindelse, for
 eksempel et lagdelt dobbelthydroksyd eller en forbindelse med
 en hydrotalcitt-struktur. Den kan likeledes redusere fri-
 10 givelsen av andre bivalente metaller når M^{II} er annet enn
 magnesium.

Med betegnelsen "blandet metallforbindelse" menes en enkelt
 substans inneholdende to eller flere forskjellige metall-
 15 typer. En enkelt substans kan generelt ikke separeres i sine
 komponentelementer ved fysiske separasjonsmetoder men krever
 en kjemisk reaksjon.

Som anvendt heri er betegnelsen "lagdelt dobbel hydroksyd
 20 (Layered Double Hydroxide)" (LDH) anvendt for å betegne
 syntetiske eller naturlige lamellær hydroksyder med to typer
 av metallkationer i hovedlagene og mellomlag-områder inne-
 holdende anioniske spesies. Denne omfattende familie av
 forbindelser omtales noen ganger også som anioniske leirer,
 25 til sammenlikning med de mer vanlige kationiske leirer hvis
 interlamellære områder inneholder kationiske spesies. LDH er
 også blitt rapportert som hydrotalcitt-liknende for-
 bindelser ved referanse til en av polytypene av det til-
 svarende [Mg-Al] baserte mineral. (Se "Layered Double
 30 Hydroxides: Present and Future", ed. V Rives, 2001 pub. Nova
 Science).

Et første aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveie-
 bringer en substans for anvendelse som et medikament,
 35 omfattende en fast blandet metallforbindelse med formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; a = antall mol

$M^{III}/(\text{antall mol } M^{II} + \text{antall mol } M^{III})$; $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn <$
 5 0,9a, og hvori forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur i et område fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre.

10 I den ovennevnte formel (I), hvor A representerer mere enn ett anion, kan valensen (dvs. ladningen til anionet) (n) av hver variere.

I den ovennevnte formel (I), betyr " $\sum cn$ " summen av antallet
 15 mol av hvert anion, per mol av forbindelsen med formel (I), multiplisert med den respektive valens derav.

Verdien av z er passende 2 eller lavere, mer foretrukket 1,8 eller lavere, enda mer foretrukket 1,5 eller lavere. Verdien
 20 av z kan være 1 eller lavere.

Verdien av a er passende fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4.

25 Verdien av b er passende 1,5 eller lavere, foretrukket 1,2 eller lavere. Verdien av b er foretrukket større enn 0,2, mer foretrukket større enn 0,4, enda mer foretrukket større enn 0,6, mest foretrukket større enn 0,9.

30 Når a er $\geq 0,3$ er det foretrukket at $\sum cn < 0,5a$. Når a er $\leq 0,3$ er det foretrukket at $\sum cn < 0,7a$.

Verdien av c for hvert anion bestemmes ved behovet for ladningsnøytralitet som uttrykt ved formelen $2 + a = 2b + \sum cn$.

35

Substansen i overensstemmelse med det første aspekt av oppfinnelsen omfatter foretrukket mer enn 30%, mer foretrukket

mer enn 50 vekt% av en forbindelse eller forbindelser med formel (I), f.eks. opp til 95% eller 90 vekt% av substansen.

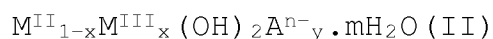
Fremgangsmåten for fremstilling av forbindelser med formel (I) resulterer i forandringer i den strukturelle detaljen til forbindelsen som er utgangsmaterialet. Formel (I) som skrevet skal derfor kun ha til hensikt å beskrive dens elementsammensetning og bør ikke bli tatt som en definisjon av struktur.

10

Når forbindelsen med formel (I) omfatter magnesium som M^{II} og jern som M^{III} kationer og karbonat som et anion, utviser den foretrukket en røntgendiffraksjonstopp ved $34^\circ 2\theta$. Ved lavere temperaturer ($\leq 250^\circ C$), kan motstridende toppen fra det lagdelte dobbelthydroksyd være tilstede mens når temperaturen øker ($\geq 400^\circ C$) kan en motstridende topp som skyldes oksydet $M^{II}O$ fremkomme, men disse toppene kan oppløses ved å anvende dekonvolusjonsmetoder.

Disse foretrukne verdier for substansen og forbindelsen i det første aspekt av oppfinnelsen passer for de andre aspektene av oppfinnelsen som beskrevet heri.

Ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en substans for anvendelse som et medikament omfattende en fast blandet metallforbindelse som definert ovenfor. Utgangsmaterialet omfatter foretrukket en forbindelse med formel (II):



30

hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall (dvs. med to positive ladninger); M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $x = \sum ny$; og x og m oppfyller $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. Det skal bemerkes at formel (II) skal tolkes på en slik måte at den totale ladningsnøytralitet opprettholdes. I formel (I) og/eller formel (II) kan sub-klasser av forbindelser av hver formel henholdsvis omfatte dem hvori a eller x er mindre enn hvilken som helst av de etterfølgende verdier og

dem hvori a eller x er større enn eller lik hvilken som helst av disse verdier, idet disse verdier er 0,1, 0,15, 0,2, 0,25, 0,3, 0,35, 0,4, 0,45. Ett slikt eksempel omfatter subklassene, hvor a er henholdsvis større enn eller lik 0,3, og
 5 mindre enn 0,3. Verdien av x er passende fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4.

I formel (II) er Σny summen av antallet av hvert anion multiplisert med sin respektive valens.

10

Oppvarming ved en temperatur fra 250°C til 500°C av en forbindelse med formel (II) resulterer foretrukket i en reduksjon i mengden av metall M^{II} som tapes til oppløsningen med minst 50 vekt% sammenliknet med det som tapes fra den
 15 uoppvarmede forbindelse med formel (II), under betingelsene som beskrevet mere detaljert heri. Denne preferanse gjelder for et hvilket som helst aspekt av oppfinnelsen som involverer formel (II).

20 Oppvarmingen gjennomføres passende i et oppvarmet miljø fra 250°C til 500°C i en periode på 1 minutt eller lengre, mer foretrukket 5 minutter eller lengre, mer foretrukket 1 time eller lengre. Forbindelsen er i det oppvarmede miljø i 3 timer eller mindre.

25

Oppvarmingen som beskrevet over resulterer i kalsineringen av forbindelsen med formel (II). Kalsineringen menes å føre til dannelsen av en substans i henhold til det første aspekt av oppfinnelsen. Dette resulterer i verdien av a for en for-
 30 bindelse med formel (I) som er mindre enn eller lik verdien av x for den tilsvarende ubehandlede forbindelsen med formel (I).

Kalsineringen er foretrukket ikke overdrevet med hensyn til
 35 temperatur og/eller kalsineringstid, og med dette er det ment at kalsineringstemperaturen ikke bør overskride 600°C i mer enn 3 timer, ellers kan man finne en fosfatbindingsutførelse som er mindre enn optimal.

- Overdreven kalsinering resulterer i reduksjonen av verdien av Σ_{cn}/a fra formel (I) til mindre enn 0,03. Det er således foretrukket at Σ_{cn}/a er større enn 0,03, mer foretrukket større enn 0,05, enda mer foretrukket større enn 0,09, mest foretrukket større enn 0,10. Overdreven kalsinering kan også føre til dannelsen av en spinell krystallinsk struktur, og det er således foretrukket at substansen ifølge oppfinnelsen ikke utviser en spinell-struktur ved røntgendiffraksjon.
- 10 Spinell har en verdi for a på 0,67 og den er således foretrukket dersom forbindelsen med formel (I) har en verdi for a på 0,66 eller mindre, foretrukket 0,5 eller mindre, mer foretrukket 0,5 eller mindre.
- 15 Kalsinering av forbindelsen med formel (II) resulterer foretrukket i en substans med minst en 10% høyere fosfat-bindingskapasitet i forhold til den til forbindelsen med formel (II) hvorfra substansen er oppnådd eller kan oppnås ved kalsinering. De foretrukne verdier beskrevet ovenfor vil
- 20 også passe for det aspekt som er beskrevet nedenfor.

En passende metode for å måle grad av kalsinering er ved å måle prosentandel tap av krystallinsk overflatevann ved 105°C. Dette måles ved at man tillater at en prøve når et

25 likevekt-fuktighetsinnhold ved lagring i flere døgn ved omgivelsesbetingelser (20°C, 20% RH), prøven veies og oppvarmes deretter ved 105°C i 4 timer og veies igjen for å etablere vekttapet, uttrykt som en prosentandel. Tørking ved 105°C fjerner det overflateabsorberte vann (dvs. ikke-kjemisk

30 bundet vann eller vann på krystalloverflaten).

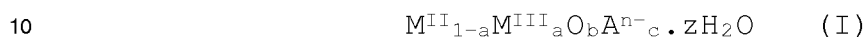
Den blandede metallforbindelsen har passende etter kalsinering mindre enn 2%, mindre enn 1,5%, mer foretrukket mindre enn 1 vekt% krystallitt-overflateabsorbert vann.

35

Passende, er en hvilken som helst substans for anvendelse som et medikament som definert ovenfor i overensstemmelse med den foreliggende oppfinnelse, heretter omtalt som en "substans i

henhold til oppfinnelsen". Disse foretrukne verdier for substansen og forbindelsen gjelder for de andre aspektene av oppfinnelsen som beskrevet heri.

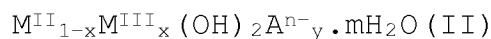
- 5 Et andre aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer anvendelse av en substans omfattende en fosfatbindende, fast blandet metallforbindelse med formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; a = antall mol $M^{III}/(\text{antall mol } M^{II} + \text{antall mol } M^{III})$; $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$, og hvor forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur i et område fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre, i en metode for fremstilling av et medikament for binding av fosfat i et dyr med behov derfor eller for profylakse eller behandling av hyperfosfatemi.

Medikamentet kan anvendes på dyr, foretrukket mennesker.

- 25 Utgangsmaterialet er foretrukket en forbindelse med formel (II):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $x = \sum ny$; og x og m oppfyller $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. Verdien for x er foretrukket fra 0,1 til 0,5, mer foretrukket fra 0,2 til 0,4.

Fremstilling av aktive substanser

- 35 Substanser ifølge oppfinnelsen fremstilles foretrukket ved varmebehandling av et passende utgangsmateriale med formel (II) som definert ovenfor. Andre fremstillingsmetoder kan

eventuelt benyttes for å fremstille substansen ifølge oppfinnelsen slik som syntese i fast tilstand, faststoff-faststoffreaksjoner eller høyintensiv maling av enkle eller blandede metalloksyder eller hydroksyder ved å anvende hydrotermiske
5 ruter eller lavtemperaturruter.

Substansene ifølge oppfinnelsen fremstilt ved varmebehandling av et passende utgangsmaterial med formel (II) som definert ovenfor kan fremstilles ved å tilveiebringe en første opp-
10 løsning av en vannoppløselig forbindelse av metall M^{II} og en vannoppløselig forbindelse av metall M^{III} , idet anionene velges slik at det ikke fører til presipitering fra den første oppløsning. En andre oppløsning er også tilveiebrakt, av et vannoppløselig hydroksyd (f.eks. NaOH) og et vannopp-
15 løselig salt av anion A^{n-} (kationen velges slik at det ikke presipiterer med hydroksydet eller anionet med metallet fra hydroksydet). De to oppløsninger blandes deretter og blandet metallforbindelse-utgangsmaterialet dannes ved ko-presipitering. Det omfatter fast krystallinsk material, vanligvis
20 også med tilstedeværelse av noe fast amorft material. I det minste noe av det således dannede material er foretrukket av en lagdelt dobbelthydroksyd og/eller av en hydrotalsittstruktur, vanligvis også med noe amorft og/eller dårlig krystallinsk material, foretrukket etter ko-presipitering,
25 idet materialet deretter filtreres eller sentrifugeres, vaskes og tørkes deretter ved oppvarming.

Det er foretrukket at materialet vaskes for å fjerne de vannoppløselige saltene som er biproduktet fra presipiterings-
30 reaksjonen. Dersom signifikante mengder av disse oppløselige saltene forblir blandet med det faste presipitatet, da kan påfølgende oppvarming av materialet resultere i innlemmelsen av de oppløselige saltene i det resulterende faststoffet, og kan eventuelt ha en negativ virkning på dets fosfatbindings-
35 opptreden. Materialet vaskes foretrukket slik at det gjenværende nivå av vannoppløselige salter (med en solubilitet i vann på 1 g/l eller mere) er mindre enn 15%, foretrukket mindre enn 10%, mere foretrukket mindre enn 5 vekt% av den

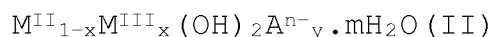
faste blandede metallforbindelsen etter tørking som beskrevet nedenfor.

Etter filtrering eller sentrifugering og vasking, gjennom-
5 føres tørking foretrukket ved en lav temperatur (slik som opp til 120°C), f.eks. ved ovnstørking, forstøvningstørking eller tørking i fluidisert sjikt.

Det tørre material kan eventuelt behandles før varmebehand-
10 ling, for å fjerne overdimensjonerte partikler ved maling og/eller sikting og/eller ved en hvilken som helst annen passende teknikk, f.eks. for å begrense materialet som skal varmebehandles til partikler som i alt vesentlig ikke har en diameter som er større enn 100 µm. Som målt ved sikting er
15 foretrukket mindre enn 10 vekt% av partiklene større enn 106 µm i diameter, mere foretrukket mindre enn 5%. Mest foretrukket har ingen partikler en diameter som er større enn 106 µm som målt ved sikting. Det resulterende tørre material underkastes deretter direkte for den nødvendige varme-
20 behandling ved en temperatur fra 250°C til 500°C, f.eks. ved hjelp av ovnstørking eller tørking i en roterende kalsineringsanordning eller i en tørkeanordning med fluidisert sjikt.

25 Materialet i form av den våte kaken kan eventuelt direkte underkastes temperaturer over 200°C uten lavtemperaturtørking (slik som opp til 120°C) og maling.

Et tredje aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveie-
30 bringer derfor en fremgangsmåte for å fremstille en substans ifølge oppfinnelsen som omfatter oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre, hvor utgangsmaterialet omfatter en forbindelse
35 med formel (II):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $x = \sum y_n$; og $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$ og $0 \leq m \leq 10$.

- 5 Verdien av x er foretrukket fra 0,1 til 0,5, mere foretrukket fra 0,2 til 0,4.

Oppvarmingen resulterer foretrukket i en reduksjon av omfanget av tap i oppløsning av metall M^{II} fra den varmebehandlede forbindelse med minst 50 vekt% sammenlignet med tap fra den ubehandlede forbindelsen, når tapet av metall M^{II} måles ved anvendelse av testen som beskrevet nedenfor.

Substansene ifølge oppfinnelsen kan inneholde minst en forbindelse med formel (I), men fremgangsmåten som nevnt ovenfor for fremstilling av utgangsmaterialet kan også bevirke at andre materialer er tilstede i mellomproduktet f.eks. med formel II og i sluttproduktet, f.eks. enkelt (i motsetning til dobbelt) metallforbindelser som også kan dannes under ko-
presipiteringsprosessen.

De faste blandede metallforbindelser

I formel (I) og formel (II) er M^{II} foretrukket valgt fra Mg, Zn, Fe(II), Cu(II) og Ni(II). Av disse er Mg særlig foretrukket. M^{III} er foretrukket valgt fra Mn(III), Fe(III), La(III) og Ce(III). Av disse er Fe(III) særlig foretrukket, særlig i det tilfellet når M^{II} er Mg. M^{II} og M^{III} kan være forskjellige metaller eller de kan være det samme metallet men i forskjellige valenstilstander. For eksempel kan M^{II} være Fe(II) og M^{III} Fe(III). Det er imidlertid svært foretrukket at M^{II} og M^{III} er forskjellige metaller. $M(III)$ kan også være Al(III) for behandlinger hvor aluminiumakkumulering og toksiske komplikasjoner ikke er et problem.

35 A^{n-} omfatter foretrukket minst ett anion valgt fra karbonat, hydrogenkarbonat, sulfat, nitrat, halogenid og hydroksyd. Av disse er karbonat særlig foretrukket.

En hvilken som helst substans ifølge oppfinnelsen er foretrukket i alt vesentlig eller totalt fri for aluminium.

Bestemmelse av fosfatbindingskapasitet

- 5 En spesifikk metode for å bestemme fosfatbindingskapasitet er gitt mere detaljert heri. Dette var metoden som praktisk anvendes i eksemplene. Som en generalitet, andre steder i denne beskrivelsen, og dersom ikke spesifikk indikert noe annet, er imidlertid en hvilken som helst referanse til
- 10 prosentandel fosfatbindingskapasitet foretrukket den som er bestemt ved hjelp av den etterfølgende metode. 0,4 gram av substansen ifølge oppfinnelsen tilsettes til 10 ml, 40 mmol l⁻¹ natriumfosfatoppløsning innstilt til en valgt pH. En hvilken som helst anført prosentandel fosfatbindingskapasitet
- 15 heri opprettholdes foretrukket for målinger ved pH verdier over området fra 3 til 7, mere foretrukket fra 2 til 8. Prøver homogeniseres og omrøres ved romtemperatur (20°C) i 30 minutter. Etter sentrifugering i 5 min ved 3000 opm, filtreres supernatanten gjennom 0,22 µm milliporefiltere. Oppløse-
- 20 lig fosfat måles i supernatanten. Prosentandelen fosfat bundet ved hjelp av fosfatbindemiddelet beregnes deretter i forhold til den ubehandlede fosfat-utgangsuppløsningen.

Formuleringer

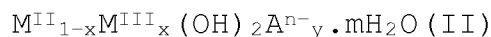
- 25 Oppfinnelsen vedrører også en farmasøytisk sammensetning som omfatter, som aktiv bestanddel, minst en substans ifølge oppfinnelsen sammen med en farmasøytisk akseptert bærer derfor.
- 30 Et fjerde aspekt av den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer således en farmasøytisk formulering omfattende en substans i henhold til det første aspekt av oppfinnelsen, dvs. en fosfatbindende, fast blandet metallforbindelse med formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe³⁺; Aⁿ⁻ er i det minste ett n-valent anion; 2+a = 2b+Σcn; a = antall

mol av M^{III} /(antall mol av M^{II} + antall mol av M^{III}); og $\Sigma cn < 0,9a$.

Utgangsmaterialet omfatter foretrukket en forbindelse med
5 formel (II):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-}
er i det minste ett n-valent anion; $x = \Sigma ny$; og x og m
10 oppfyller $0 < x \leq 0,5$, $0 \leq m \leq 10$. Verdien for x er
foretrukket fra 0,1 til 0,5, mere foretrukket fra 0,2 til
0,4.

En fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk sammen-
15 setning som definert ovenfor er også tilveiebrakt som om-
fatter å bringe i det minste en substans ifølge oppfinnelsen
i assosiasjon med en farmasøytisk akseptert bærer og
eventuelt hvilke som helst andre bestanddeler som inkluderer
biprodukter resulterende fra fremstilling av den aktive
20 bestanddel.

En farmasøytisk akseptert bærer kan være et hvilket som
helst material hvormed substansen ifølge oppfinnelsen formu-
leres for å forenkle administrering derav. En bærer kan være
25 fast eller flytende, som inkluderer et material som normalt
er gassformig, men som er blitt komprimert til å danne en
væske, og hvilke som helst av bærerne som normalt anvendes
ved formulering av farmasøytiske sammensetninger kan
anvendes. Sammensetningene ifølge oppfinnelsen inneholder
30 foretrukket fra 0,5% til 95 vekt% aktiv bestanddel.
Betegnelsen farmasøytisk akseptert bærer omfatter for-
tynningsmidler, eksipienser eller adjuvanser.

En fremgangsmåte for binding av overskuddsfosfat i dyr,
35 særlig mennesker er beskrevet. Det tilveiebringes spesielt
en fremgangsmåte for profylakse eller behandling av
hyperfosfatemi i dyr, særlig mennesker. Fremgangsmåten

omfatter trinnet med administrering av en substans ifølge oppfinnelsen, foretrukket ved oral administrering.

Et aspekt av oppfinnelsen tilveiebringer, som nevnt ovenfor, 5 anvendelsen av en substans ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for binding av fosfat i dyr, foretrukket mennesker, med behov derfor, foretrukket for profylakse eller behandling av hyperfosfatemi i dyr, foretrukket mennesker. Substansen ifølge oppfinnelsen kan 10 være formulert i en hvilken som helst passende farmasøytisk sammensetningsform men særlig i en form som er egnet for oral administrering, f.eks. i fast enhetsdoseform slik som tabletter, kapsler, eller i væskeform slik som flytende suspensjoner, særlig vandige suspensjoner. Doseringsformer 15 tilpasset for ekstra-korporeal eller til og med intravenøs administrering er imidlertid også mulig. Passende formuleringer kan fremstilles ved hjelp av kjente metoder ved å anvende konvensjonelle faste bærere slik som f.eks. laktose, stivelse eller talkum eller flytende bærere slik som 20 f.eks. vann, fettoljer eller flytende paraffiner. Andre bærere som kan anvendes inkluderer materialer avledet fra animalske eller vegetabiliske proteiner, slik som gelantiner, dekstriner og soya, hvete og psylliumfrø-proteiner; gummier slik som akasie, guar, agar og xantan; polysakkarider; 25 alginater; karboksymetylcelluloser; karrageenaner; dekstraner, pektiner, syntetiske epolymerer slik som polyvinylpyrrolidon; polypeptid/protein eller polysakkarid-komplekser slik som gelatin-akasie-komplekser; sukkere slik som mannitol, dekstrose, galaktose og trehalose; cykliske 30 sukkere slik som cyklodekstrin; uorganiske salter slik som natriumfosfat, natriumklorid og aluminiumsilikater; og aminosyrer med fra 2 til 12 karbonatomer slik som glycin, L-alanin, L-asparaginsyre, L-glutaminsyre, L-hydroksyprolin, L-isoleucin, L-leucin og L-fenylalanin.

35

Hjelpestoffkomponenter slik som tablett-desintegrerende midler, solubiliserende midler, konserveringsmidler, anti-

oksidanter, surfaktanter, viskositetsøkende midler, fargestoffer, smaksstoffer, pH modifiserende midler, søtningsstoffer eller smaksmaskeringsmidler kan også være innlemmet i sammensetningen. Passende fargestoffer inkluderer røde, 5 sorte og gule jernoksyder og FD & C fargestoffer slik som FD & C blå nr. 2 og FD & C rød nr. 40 tilgjengelig fra Ellis & Everard. Passende smaksstoffer inkluderer mintsma, bringebær, lakris, appelsin, sitron, grapefrukt, karamell, vanilje, kirsebær og druesmaker og kombinasjoner av disse. Passende 10 pH modifiserende midler inkluderer natriumhydrogenkarbonat, sitronsyre, vinsyre, saltsyre og maleinsyre. Passende søtningsstoffer inkluderer aspartam, acesulfam K og taumatin. Passende smaksmaskerende midler inkluderer natriumhydrogenkarbonat, ionebytteharpikser, cyclodekstrin-inklusionsfor- 15 bindelser, adsorbater eller mikroinnkapslede aktive midler.

For behandling av og profylakse av hyperfosfatemi, blir foretrukket mengde fra 0,1 til 500 mg, mere foretrukket fra 1 til 200 mg/kg kroppsvekt av substans ifølge oppfinnelsen 20 administrert daglig som aktiv bestanddel for å oppnå de ønskede resultater. Det kan likevel fra tid til annen være nødvendig å avvike fra de mengdene som er nevnt ovenfor, avhengig av pasientens kroppsvekt, tilførselsmetode, pasientens dyreart og den individuelle reaksjon på legemiddelet eller 25 typen av formulering eller tiden eller intervallet hvorved legemiddelet er tilført. I spesielle tilfeller kan det være tilstrekkelig å anvende mindre enn den minimale mengden som angitt ovenfor, mens i andre tilfeller kan den maksimale dosen måtte overskrides. For en større dose kan det være 30 tilrådelig å oppdele dosen i flere mindre enkeltdoser. Endelig vil dosen avhenge av skjønnet til den behandlende legen. Administrering like før måltider, f.eks. innen en time før et måltid eller som tas med mat, vil vanligvis være foretrukket.

35

En typisk enkelt fast enhetsdose for human voksen administrering kan omfatte fra 1 mg til 1 g, foretrukket fra 10 mg til 800 mg substans ifølge oppfinnelsen.

En fast enhetsdoseform kan også omfatte et middel for å regulere frigivelseshastigheten. Substansen ifølge oppfinnelsen kan f.eks. holdes i en hydrofob polymermatriks slik at den gradvis lekkes ut av matriksen ved kontakt med kroppsfluider. Substansen ifølge oppfinnelsen kan alternativt være holdt inne i en hydrofil matriks som gradvis eller raskt oppløses i nærvær av kroppsfluid. Tabletten kan omfatte to eller flere lag med forskjellige frigivelsesegenskaper. Lagene kan være hydrofile, hydrofobe eller en blanding av hydrofile og hydrofobe lag. Tilstøtende lag i en flerlagstablett kan være separert ved et oppløselig barrierelag eller hydrofilt separasjonslag. Et uoppløselig barrierelag kan være dannet av materialer som anvendes for å danne den uoppløselige kappe. Et hydrofilt separasjonslag kan være dannet fra et material som er mere oppløselig enn de andre lagene i tablettkjernen slik at når separasjonslaget oppløses blir frigivelseslagene i tablettkjernen eksponert.

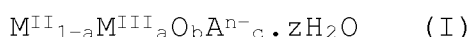
Passende polymerer for å regulere frigivelseshastighet inkluderer polymetakrylater, etylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, metylcellulose, hydroksyetylcellulose, hydroksypropylcellulose, natriumkarboksymetylcellulose, kalsiumkarboksymetylcellulose, akrylsyrepolymer, polyetylen-glykol, polyetylenoksyd, karrageenan, celluloseacetat, et zein osv.

Passende materialer som vil swelle ved kontakt med vandige væsker inkluderer polymere materialer som inkluderer dem fra tverr-bundet natriumkarboksymetylcellulose, tverr-bundet hydroksypropylcellulose, høymolekylvekt hydroksypropylcellulose, karboksymetylamid, kaliummetakrylatdivinylbenzenkopolymer, polymetylmetakrylat, tverr-bundet polyvinylpyrrolidon og høymolekylvekt polyvinylalkoholer. Faste enhets doseformer omfattende en substans ifølge oppfinnelsen kan være emballert sammen i en beholder eller presentert i foliestrimler, blisterpakninger eller lignende, f.eks. merket

med ukedager ved siden av respektive doser, for pasient-veiledning.

I det etterfølgende skal nå ytterligere nummererte avsnitt 5 nevnes:

1. En forbindelse for anvendelse som et medikament, hvor forbindelsen har formel (I):



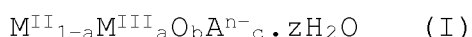
10 hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

$2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$.

15 1a. En forbindelse for anvendelse som et medikament, hvori forbindelsen har formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

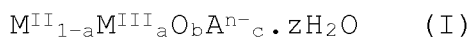
M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

20 A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

$2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$;

z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda mere foretrukket 1,5 eller mindre.

25 1b. En forbindelse for anvendelse som et medikament, hvor forbindelsen har formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

30 A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

a er fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4,

b er 1,5 eller mindre, foretrukket 1,2 eller mindre,

verdien av c for hvert anion bestemmes ved behovet for ladningsnøytralitet som uttrykt ved formelen $2+a = 2b+\sum cn$,

35 z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda mere foretrukket 1,5 eller mindre.

2. En forbindelse som angitt i avsnitt 1, 1a eller 1b hvor

a er $> 0,3$ i formel (I).

3. En forbindelse som angitt i avsnitt 1, 1a eller 1b hvor a er $< 0,3$ i formel (I).

5

4. En forbindelse som angitt i avsnitt 2, hvor $0,03a < \Sigma cn < 0,5a$ i formel (I).

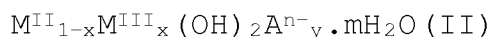
5. En forbindelse som angitt i avsnitt 3, hvor $0,3a < \Sigma cn < 0,7a$ i formel (I).

6. En forbindelse som angitt i hvilket som helst av de foregående avsnitt, som har mindre enn 2%, foretrukket mindre enn 1,5%, mere foretrukket mindre enn 1 vekt% krystalitt-over-flateabsorbert vann.

7. En forbindelse for anvendelse som et medikament, hvor forbindelsen er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

7a. En forbindelse for anvendelse som et medikament, hvor forbindelsen er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

8. En forbindelse som angitt i avsnitt 7 eller 7a, hvor utgangsmaterialet omfatter en forbindelse med formel (II):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

35 $0 < x \leq 0,5$,

$0 < y \leq 1$ og

$0 < m \leq 10$;

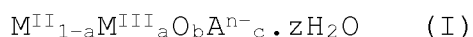
og foretrukket hvor $x = \Sigma y_n$.

9. En forbindelse som angitt i avsnitt 8, hvor x er $> 0,3$ i formel (II).

5 10. En forbindelse som angitt i avsnitt 8, hvor x er $< 0,3$ i formel (II).

11. En forbindelse som angitt i hvilken som helst av avsnittene 7 til 10, hvor substansen har en 10% høyere fosfatbindingskapasitet i forhold til forbindelsen med formel (II) hvorfra den kan oppnås.

12. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for å fremstille et medikament for binding av fosfat, hvor forbindelsen har formel (I):



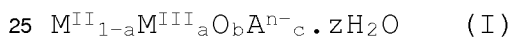
hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n -valent anion;

20 $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$.

12a. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for binding av fosfat, hvor forbindelsen har formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

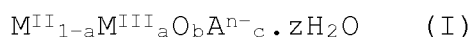
M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n -valent anion;

$2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$;

30 z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda mere foretrukket 1,5 eller mindre.

12b. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for binding av fosfat, hvor forbindelsen har formel (I):

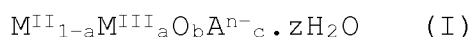


hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;
 a er fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4;
 b er 1,5 eller mindre, foretrukket 1,2 eller mindre;
 verdien av c for hvert anion bestemmes ved behovet for
 5 ladningsnøytralitet som uttrykt ved formelen $2+a = 2b+\sum cn$;
 z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda
 mere foretrukket 1,5 eller mindre.

13. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for
 10 fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling
 av hyperfosfatemi, hvor forbindelsen har formel (I):



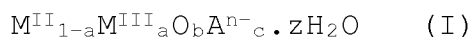
hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

15 A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

$2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$.

13a. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for
 fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling
 20 av hyperfosfatemi, hvor forbindelsen har formelen (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

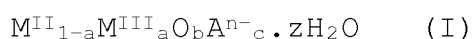
M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

25 $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$;

z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda
 mere foretrukket 1,5 eller mindre.

13b. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for
 30 fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling
 av hyperfosfatemi, hvor forbindelsen har formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

35 A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

a er fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4;

b er 1,5 eller mindre, foretrukket 1,2 eller mindre;

verdien av c for hvert anion bestemmes ved behovet for ladningsnøytralitet som uttrykt ved formelen $2+a = 2b+\sum c_n$; z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda mere foretrukket 1,5 eller mindre.

5

14. Anvendelse som angitt i hvilket som helst av avsnittene 12 til 13b, hvor a er $> 0,3$ og foretrukket $0,03a < \sum c_n < 0,5a$ i formel (I).

10 15. Anvendelse som angitt i ett av avsnittene 12 til 13b, hvor a er $< 0,3$ og foretrukket $0,03 < \sum c_n < 0,7a$ i formel (I).

16. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for
15 fremstilling av et medikament for binding av fosfat, hvor forbindelsen kan oppnås ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende lagdelt dobbelt hydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

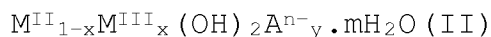
20 16a. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for binding av fosfat, hvor forbindelsen er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

25

17. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling av hyperfosfatem, hvor forbindelsen kan oppnås ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelt-
30 hydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

17.a. Anvendelse av en forbindelse i en fremgangsmåte for fremstilling av et medikament for profylakse eller behandling
35 av hyperfosfatem, hvor forbindelsen er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelt-hydroksydstruktur ved en temperatur fra 200°C til 600°C , foretrukket fra 250°C til 500°C .

18. Anvendelse ifølge avsnitt 16, 16a, 17 eller 17a hvor utgangsmaterialet omfatter en forbindelse med formel (II):



5 hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

$$0 < x \leq 0,5,$$

$$0 < y \leq 1 \text{ og}$$

10 $0 < m \leq 10;$

og foretrukket hvor $x = \Sigma y_n$.

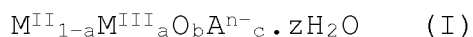
19. Anvendelse ifølge avsnitt 18, hvor x er $> 0,3$ i formel (II).

15

20. Anvendelse ifølge avsnitt 18, hvor x er $< 0,3$ i formel (II).

21. En farmasøytisk sammensetning som omfatter (i) en

20 forbindelse med formel (I):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

25 $2+a = 2b+\Sigma cn$ og $\Sigma cn < 0,9a;$

z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda mere foretrukket 1,5 eller mindre;

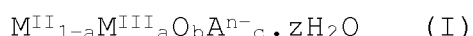
og

(ii) en farmasøytisk akseptert bærer, fortynningsmiddel,

30 eksipiens eller adjuvans.

22. En farmasøytisk sammensetning omfattende

(i) en forbindelse med formel (I):



35 hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

a er fra 0,1 til 0,5, foretrukket fra 0,2 til 0,4;

b er 1,5 eller mindre, foretrukket 1,2 eller mindre;
 verdien av c for hvert anion bestemmes ved behovet for
 ladingsnøytralitet som uttrykt ved formelen $2+a = 2b+\sum c_n$;
 z er 2 eller mindre, mere foretrukket 1,8 eller mindre, enda
 5 mere foretrukket 1,5 eller mindre; og
 (ii) en farmasøytisk akseptierbar bærer, fortynningsmiddel,
 eksipiens eller adjuvans.

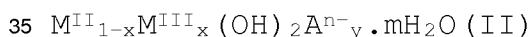
23. En farmasøytisk sammensetning ifølge avsnitt 21 eller 22,
 10 hvor a er $> 0,3$ i formel (I), og foretrukket $0,03a < \sum c_n < 0,5a$.

24. En farmasøytisk sammensetning ifølge avsnitt 21 eller 22,
 hvor a er $< 0,3$ i formel (I) og foretrukket $0,03a < \sum c_n$
 15 $< 0,7a$.

25. En farmasøytisk sammensetning omfattende
 (i) en forbindelse som kan oppnås ved oppvarming av et ut-
 gangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur
 20 ved en temperatur fra 200°C til 600°C, foretrukket fra 250°C
 til 500°C; og
 (ii) en farmasøytisk akseptierbar bærer, fortynningsmiddel,
 eksipiens eller adjuvans.

25 26. En farmasøytisk sammensetning omfattende
 (i) en forbindelse oppnådd ved oppvarming av et utgangs-
 material omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved
 en temperatur fra 200°C til 600°C, foretrukket fra 250°C til
 500°C; og
 30 (ii) en farmasøytisk akseptierbar bærer, fortynningsmiddel,
 eksipiens eller adjuvans.

27. En farmasøytisk sammensetning ifølge avsnitt 26, hvor
 utgangsmaterialet omfatter en forbindelse med formel (II):



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall;

M^{III} er i det minste ett trivalent metall;

A^{n-} er i det minste ett n-valent anion;

$$0 < x \leq 0,5,$$

$$0 < y \leq 1 \text{ og}$$

$$0 < m \leq 10;$$

og foretrukket hvor $x = \Sigma y_n$.

5

28. En farmasøytisk sammensetning ifølge avsnitt 27, hvor x er $> 0,3$ i formel (II).

29. En farmasøytisk sammensetning ifølge avsnitt 27, hvor x
10 er $< 0,3$ i formel (II).

Forskjellige modifikasjoner og variasjoner av de beskrevne metoder og systemer vil klart fremgå fra en fagkyndig på området uten at man avviker fra oppfinnelsesrammen. Skjønt
15 oppfinnelsen nå er beskrevet i forbindelse med spesifikke foretrukne utførelsesformer, skal det forstås at oppfinnelsen ikke bør begrenses urettmessig til slike spesifikke utførelsesformer.

20 Den foreliggende oppfinnelse skal nå forklares mer detaljert ved hjelp av de etterfølgende ikke-begrensende eksempler.

EKSEMPLER

Metode 1 (M1)

25 (a) Fremstilling av utgangsmaterialer

To utgangsmaterialer, betegnet Batch A og Batch B ble fremstilt ved metoden som angitt under.

Natriumkarbonat (21 kg faststoff) og natriumhydroksyd (25 kg
30 faststoff) ble oppløst i 158 kg deionisert vann (DIW). I en separat beholder ble 129 kg deionisert vann, 52 kg magnesiumsulfat ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; faststoff) og 50 kg jernsulfatoppløsning (innkjøpt fra Kemira), 43% vekt/vekt oppløst for å fremstille batch A (2:1 forhold Mg:Fe) eller alternativt ble 143 kg de-
35 ionisert vann anvendt for å oppløse 62 kg magnesiumsulfat og 30 kg jernsulfatoppløsning for å fremstille batch B (4:1 forhold Mg:Fe). Oppløsningene ble deretter samtidig tilsatt i løpet av 60 minutter til en omrørt 68 kg pool av kaldt vann

ved kontrollerte strømningshastigheter som er tilstrekkelig til å opprettholde pH 10,3 i reaksjonsblandingen, (+/- 0,2 pH enheter), idet reaksjonstemperaturen ikke overskrider 30°C. Når tilsetningene var ferdig ble reaksjonsblandingen blandet
5 i ytterligere 30 minutter og deretter filtrert ved å anvende en filterpresse (platepresse og rammepresse). Det filtrerte produktet ble deretter vasket 3 ganger (39 liter/vasking) med kaldt deionisert vann (DIW) og ble blåst med komprimert luft for å avvanne faststoffet. Etter isolering ble produktet
10 tørket ved å anvende en stor ovn med skuffer ved 100-120°C.

Oppløsningene ble fremstilt i rene 200 liters plastsyndere ved å anvende en blander med høy skjærkraft for å oppløse faststoffene i DIW.

15

For oppløsningen av kaustisk soda ble blanderhodet dekket fullstendig med vann før blanderen ble slått på. Natriumhydroksydperlene ble deretter tilsatt i en batch, etterfulgt av natriumkarbonatet. Oppløsningen ble omrørt
20 inntil alt faststoffet var oppløst.

For magnesium/ferri-sulfatoppløsningen, ble Unishear blanderhodet dekket fullstendig med vannet før blanderen ble slått på. Magnesiumsulfatet ble tilsatt til vannet etterfulgt av
25 tilsetning av ferri-sulfatoppløsningen. Oppløsningen ble omrørt inntil alt magnesiumsulfatet var oppløst.

For presipitering ble tilstrekkelig DIW (deionisert vann) anvendt for akkurat å dekke rørebladene i reaktorbeholderen
30 (dette var omtrent 68 kg vann). Strømningskontrollenheter ble anvendt for å gi passende strømningshastigheter av alkalisk karbonat og metallsulfat-oppløsningen.

Etter at propellblad-blanderen er startet i reaksjons-
35 beholderen på omtrent 455 liter (100 gallon), ble tilførselpumpene startet. Alkalisk karbonat og metallsulfat-oppløsningene begynner deretter å strømme inn i reaksjons-

beholderen. Under presipiteringen ble pH i reaksjons-
 blandingen målt ved å anvende et pH-meter. Mål-pH var 10,3
 (+/- 0,2 pH enheter). Det tok omtrent 5-10 minutter før pH
 stabiliserte seg innen det ønskede område. pH ble undersøkt
 5 ved regulære intervaller under tilsetningstiden på en time,
 og strømningshastighetene ble innstilt til enten karbonat-
 eller sulfatstrømmen som nødvendig for å endre og kontrollere
 pH. Temperaturen ble også undersøkt ved regulære inter-
 valler. Reaksjonstemperaturen økte sakte, noe som delvis
 10 skyldes reaksjonsvarmen, og også fordi tilførselsoppløsning-
 ene var varme på grunn av virkningen av blandere med høy
 skjærkraft under oppløsning eller reaksjonsvarme. Når
 temperaturen nærmet seg 30°C, ble kjølevannet slått på. Den
 totale tilsetningstid var 60 minutter. Batchen ble deretter
 15 omrørt i 30 minutter ved 25-30°C.

Batchen ble deretter filtrert på en filter-presse. Presse-
 batchen ble deretter blåst med komprimert luft i omtrent 30-
 60 minutter og deretter fjernet. Kaken ble deretter tørket
 20 ved 100-120°C i 16 timer i en brett-ovn.

Små produktprøver for analyse av prøver før kalsinering ble
 malt ved anvendelse av en støter og morter. Store mengder,
 for prøver som skal kalsineres, ble malt i en Waring
 25 kommersiell blander (blander 800 E) i høyst 8 minutter.

Prøver ble klassifisert ved å anvende en 200 mm diameter,
 rustfritt stål, sertifisert 106 µm sikt/lokk/mottaker.
 Prøvene ble siktet for hånd, overkornmaterial returneres til
 30 den tørkede utgangsprøven for ny maling. Man fortsetter
 inntil hele prøven har en størrelse < 106 µm. Det malte
 produkt overføres til en selvtettende plastpose og prøven
 rystes for å blande den inngående.

35 Materialene i Batch A og Batch B ble målt til å ha Mg:Fe
 forhold på henholdsvis 2:1 og 4:1, og de faktiske molekyl-
 formene som ble funnet ved analyse var:

Batch A: $[\text{Mg}_{0,67}\text{Fe}_{0,33}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0,17}(\text{SO}_4)_{0,01}0,43\text{H}_2\text{O}][\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0,03}$

Batch B: $[\text{Mg}_{0,80}\text{Fe}_{0,20}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0,16}(\text{SO}_4)_{0,01}0,60\text{H}_2\text{O}][\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0,03}$

(b) Fremstilling av eksempelsubstanser ifølge oppfinnelsen

Prøver ble kalsinert (varmebehandling av prøver opp til
 5 1000°C) ved forskjellige metoder, nemlig roterende kalsi-
 nering, fluidisert-sjikt-kalsinering og standard statisk ovn-
 kalsinering. Mellom 10 g og 100 g av malte og siktede
 prøver, i henhold til metode 4a og 4b, ble plassert i ovnen.
 2:1 og 4:1 prøvene testet ved forskjellige kalsinerings-
 10 metoder ved 500°C og 3 timer resulterte i høyere fosfat-
 binding og lavere oppløselig Mg mot det for ukalsinert
 material skjønt forbedringene varierte avhengig av metode og
 betingelser. Fluidisert-sjikt-behandlingen inkluderte et
 forsøk hvor prøven ble overopphetet i 15 timer ved 500°C, som
 15 resulterte i et fall i fosfatbinding versus det for den
 ukalsinerte prøven. I motsetning viste alle prøver som var
 varmebehandlet i 3 timer ved 500°C en økning i fosfatbinding
 og et fall i oppløselig magnesium i forhold til det ukalsi-
 nerte materialet. Den statiske ovn-metoden ble anvendt for å
 20 kalsinere prøver ved forskjellige temperaturer ved å plassere
 prøvene i ovnen i kun 3 timer.

Blandede metallforbindelsesprøver som veide mellom 10-30 gram
 ble plassert i en porselenstype skål (under 500°C) eller
 25 silikatype skål (for temperaturer over 500°C). Diameteren
 til skålene eller bollene varierte mellom 7 og 16 cm. I alle
 forsøk ble prøvesjiktet holdt under en dybde på 1 cm. Fire
 standardtypeovner ble anvendt, nemlig, for temperaturer opp
 til 500°C: Gallenkamp (Oven300 pluss serier) og Vectstar
 30 (ML016) mens for temperaturer over 500°C Vectstar (HTL3 og
 SP14). Prøvene fikk stå i den forvarmede ovnen i 3 timer.
 Etter 3 timer ble de kalsinerte prøvene plassert i en
 dessikator for avkjøling. Prøvene ble deretter lagret under
 tørre og kjølige betingelser.

35

De således oppnådde varmebehandlede materialer ble deretter
 testet for fosfatbindingskapasitet, oppløselig magnesium,
 overflateabsorbert vanninnhold og ble også underkastet

røntgendiffrasjonsanalyse. Metoden som anvendes er beskrevet under.

Testmetode 1: Bestemmelse av prosentandel tap av krystallinsk overflatevann ved 105°C

5 Prøvene som hadde fått ekvilibrere i flere døgn ved 20°C og 20% RH ble tørket ved 105°C i 4 timer og vekt tap ble uttrykt som en prosentandel. Tørking ved 105°C fjerner overflateabsorbert vann (dvs. ikke-kjemisk bundet vann).

10 En ren skål for tørr-veiling (smelting) ble veid nøyaktig og vekten ble registrert (W1). Smeltingen ble fylt med fra 1,0 til 3,0 g prøve og totalvekten ble registrert (W2). Smeltingen ble plassert i en ovn innstilt ved 105°C i 4
15 timer. Etter 4 timer ble smeltingen fjernet fra ovnen, avkjølt til romtemperatur i en desikator, veid på ny og sluttvekten ble registrert (W3).

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

20

Testmetode 2: Bestemmelse av fosfatbindingskapasitet og oppløselig magnesium

40 mM natriumfosfatoppløsning (pH 4) ble fremstilt og
25 behandlet med fosfat-bindemiddelet. Supernatanten av den sentrifugerte fosfatoppløsning og bindemiddelblandingen ble deretter fortynnet og analysert ved hjelp av ICP-OES for Fe, Mg og P innhold. Den sistnevnte analyseteknikk er vel kjent for de fagkyndige på området. ICP-OES er akronymet for
30 "inductively coupled plasma optical emission spectroscopy".

Reagenser som anvendes for denne metode var: Natrium-dihydrogenfosfatmonohydrat (Aldrich), 1 M saltsyre, AnalaR vann, standard fosforoppløsning (10000 µg/ml, Romil Ltd),
35 standard magnesiumoppløsning (10000 µg/ml, Romil Ltd), standard jernoppløsning (1000 µg/ml), natriumklorid (BDH).

Spesifikk apparatur som ble anvendt var sentrifuge (Metler 2000E), blod-rør rotasjonsinnretning (Stuart Scientific), miniryster (MS1), ICP-OES, blodsamlingsrør. Fosfatbuffer (pH = 4) ble fremstilt ved å veie 5,520 g (+/- 0,001 g) natrium-
 5 dihydrogenfosfat etterfulgt av tilsetning av Analara™ vann og overføring til en 1 l volumetrisk kolbe.

Til den 1 l volumetriske kolben ble det deretter dråpevis tilsatt 1 M HCl for å innstille pH til pH 4 (+/- 0,1) med
 10 blanding mellom tilsetningene. Volumet ble deretter innstilt nøyaktig opp til 1 l ved å anvende Analara™ vann og med inn-
 gående blanding.

0,4 g (+/- 0,005 g) av hver prøve ble veid inn i de frem-
 15 skaffede blodsamlingsrør og anbrakt i holdestativet. Alle prøver ble fremstilt in duplo. 10 ml prøvemengder av fosfatbufferen ble pipettert i hvert av blodsamlingsrørene inneholdende de for-veide testmaterialer og skrukorken ble tilpasset. Beholderne ble rystet over en miniryster i om-
 20 trent ti sekunder. Beholderne ble overført på en blodrør-rotasjonsinnretning og blandet i 30 minutter (+/- 2 minutter). Beholderne ble deretter sentrifugert ved 3000 opm og 20°C i 5 minutter. Prøvene ble fjernet fra sentrifugen og 2,5 ml prøvemengder ble pipettert av supernatanten og over-
 25 ført til et nytt blodsamlingsrør. 7,5 ml Analara™ vann ble pipettert inn i hver 2,5 ml prøve og skrukorken ble tilpasset og man blandet inngående. Oppløsningene ble deretter analysert på en kalibrert ICP-OES.

30 Fosfatbindingskapasiteten ble bestemt ved: fosfatbinding (%)

$$= 100 - (T_P / S_P \times 100)$$

Magnesiumfrigivelse ble bestemt ved: Magnesiumfrigivelse
 (mmol/l) = $T_{Mg} - S_{Mg}$

hvor:

35 T_P = Analyttverdi for fosfat i fosfatoppløsningen etter reaksjon med fosfatbindemiddel.

S_P = Analyttverdi for fosfat i fosfatoppløsningen før reaksjon med fosfatbindemiddel.

T_{Mg} = Analyttverdi for magnesium i fosfatoppløsningen etter reaksjon med fosfatbindemiddel.

S_{Mg} = Analyttverdi for magnesium i fosfatoppløsningen før reaksjon med fosfatbindemiddel.

5

Testmetode 3: Røntgendiffraksjon (XRD) målinger

Data ble samlet fra prøver av fine partikler fra 2-70° 2θ på et Philips automatisk pulver-røntgen diffraktometer ved anvendelse av Copper K alfa-stråling generert ved 40 kV og 55
10 mA.

Ekperimentelle forsøksresultater

Resultatene fra de ovennevnte forsøk gjennomført på varme-behandlede materialer resulterende fra utgangsmaterialene i
15 Batch A og Batch B er presentert under i Tabell 1. I henhold til temperaturen for varmebehandling, i hvert tilfelle, er disse designert som a til m i Tabell 1. Eksempel "a" er et kontrolleksempel, som i hvert tilfelle representerer det ikke-varmebehandlede utgangsmaterial.
20 Eksempelene b, c, j, k og m er referanseeksempler.

Tabell 1

Eksempel	Temp °C	PO ₄ binding		Oppløselig Mg frigivelse		Overflateabsorbert vann		Blandede metallarter
		Batch A %	Batch B %	Batch A mmol/l	Batch B mmol/l	Batch A %	Batch B %	
a	Ukalsinert	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

Ytterligere eksempler ble fremstilt som angitt detaljert nedenfor ved å anvende ytterligere fremstillingsmetoder.

Metode 2 (M2)

- 5 To utgangsmaterialer, betegnet oppløsning 1 og oppløsning 2, ble fremstilt ved metoden som er angitt nedenfor.

Magnesiumsulfat og jernsulfat ble oppløst i Analara™ vann for å fremstille oppløsning 1. I en separat beholder ble
10 natriumkarbonat og natriumhydroksyd oppløst i Analara™ vann for å fremstille oppløsning 2. Vektene som ble anvendt ble beregnet for å gi det ønskede forhold av metallkationer. Oppløsningene ble deretter samtidig tilsatt, i løpet av 50 minutter, til omrørt "heel water" ved kontrollerte strøm-
15 ningshastigheter som er tilstrekkelig til å opprettholde pH 10,3 i reaksjonsblandingen (+/- 0,2 pH enheter) ved en reaksjonstemperatur som ikke overskrider 30°C. Når tilsetningene var ferdige, ble reaksjonsblandingen blandet i ytterligere 30 minutter og deretter filtrert ved anvendelse
20 av et buchner filtreringsoppsett. Det filtrerte produktet ble deretter vasket med 220 ml porsjoner av kaldt Analara™ vann. Etter isolering ble produktet tørket ved å anvende en for-oppvarmet ovn.

- 25 For fremstilling av oppløsning 1, ble Analara™ vann veid i en beholder og omrørt ved å anvende en overblander, inn i hvilken det ble oppløst en passende mengde jernsulfatoppløsning (Ferripure, ex Kemira). Når oppløst, ble magnesiumsulfat (Epsom Salt, ex William Blythe) overført kvantitativt
30 til den omrørte jernsulfatoppløsning og ble oppløst deri.

For fremstilling av oppløsning 2, ble Analara™ vann veid i en beholder og omrørt ved anvendelse av en overblander, inn i hvilken det ble oppløst en passende mengde natriumkarbonat
35 (Pharmakarb, ex Brunner Mond). Når oppløst, ble natriumhydroksyd (Pearl Caustic Soda, ex INEOS Chlor) overført kvantitativt til den omrørte natriumkarbonatoppløsning og fikk oppløse deri.

En beregnet vekt av Analara™ vann ble plassert i en beholder. Strømningskontrollenheter ble anvendt for å gi passende strømningshastigheter for alkalikarbonat- og metallsulfat-
5 oppløsninger.

Etter at propellblad-blanderen er startet i beholderen som inneholder vannet, ble tilførselspumpene startet. Alkalisk karbonat- og metallsulfatoppløsningene startet dermed å
10 strøømme inn i beholderen. Under presipiteringen ble pH i reaksjonen målt ved å anvende et pH-meter. Mål pH verdien var 10,3 (+/- 0,2 pH enheter). Det tok omtrent 5-10 minutter før pH ble stabilisert innenfor det ønskede området. pH ble undersøkt i 1 minutters intervaller i ytterligere 50 minut-
15 ter, og strømningshastigheten av karbonatstrømmen ble justert om nødvendig for å regulere pH. Temperaturen ble også undersøkt ved 1 minutters intervaller. Den totale tilsetnings- tiden var 50 minutter. Batchen ble deretter omrørt i 30 minutter etter tilsetningsfasen.

20

Produkt-slurrien ble deretter filtrert ved anvendelse av en vakuumpumpe og buchner kolbe med et Whatman herdet askefritt filterpapir (nr. 541). Etter filtrering ble filterkaken vasket med porsjoner med Analara™ vann. Etter isolering ble
25 det vaskede produktet overført til en beholder og tørket i en forvarmet ovn ved 120°C.

Produktprøve for analyse ble malt ved anvendelse av en kule- mølle (Retsch PM 100).

30

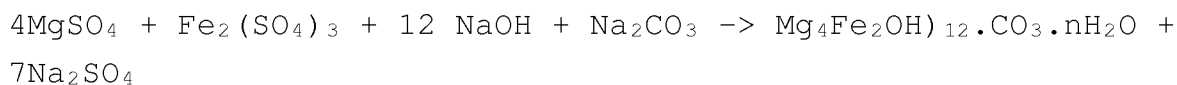
Produktprøve for analyse ble malt gjennom en rustfritt stål, diameter 200 mm, 106 µm sikt, ved anvendelse av en sikt- risteinnretning (Retsch AS-200). Overdimensjonert materiale ble returnert til den tørkede utgangsprøven, inntil alt
35 materialet er < 106 µm.

Sammensetningen av oppløsninger 1 og 2 anvendt for å fremstille Eksempler 1 og 3, fremstilt i henhold til metode M2, var som følger:

5 Eksempel	Oppløsning 1	Oppløsning 2
Eksempel 1	570 g MgSO ₄ ·7H ₂ O	277 g NaOH
	552 g Ferri-sulfatoppløsning	230 g Na ₂ CO ₃
	1415 g AnalaR™ vann	1735 g AnalaR™ vann
10 Eksempel 2	412 g MgSO ₄ ·7H ₂ O	167 g NaOH
	199 g Ferri-sulfatoppløsning	138 g Na ₂ CO ₃
	928 g AnalaR™ vann	1044 g AnalaR™ vann

15

Reaksjonen i eksempel 1 kan beskrives ved hjelp av den etterfølgende ligning:



20

Ved å forandre forholdet av M^{II}:M^{III} kationer til 2:1, 3:1, 4:1 ble forskjellige sammensetningsmaterialer oppnådd.

Metode 3 (M3)

25 Fremstilling av produktet var som for metoden som beskrevet detaljert i M2 med unntak av at de to oppløsningene ble pumpet inn i en kolbe med en overstrøm ved ~ 2 liter og konstant blanding.

30 Etter fjerning av den første liter, ble 3-4 liter av overstrømmende slurry samlet.

Metode 4 (M4)

Fremstilling av produktet ble gjennomført som for metoden angitt detaljert i M2, opp til tilsetningen av oppløsninger 1 og 2. Ved fremstilling av slurryen og påfølgende filtrering

ble ingen vaskeprosess gjennomført på produktet. Etter isolering ble det uvaskede produktet overført til en beholder og tørket i forvarmet ovn ved 120°C.

5 Metode 5 (M5)

Fremstilling av et material med 4:1 forhold ble gjennomført som for metoden angitt detaljert i M2 ved tilsetning av oppløsninger A og B. Ved fremstilling av slurryen ble batchen delt i to halve. En halvdel av slurryen ble behandlet som i
10 M2 metoden som involverte filtrering ved anvendelse av buchner filtreringsutstyr, vasket med påkrevd AnalAR™ vann og tørket i en forvarmet ovn ved 120°C. Den andre halvdel av slurryen ble underkastet en aldringsprosess som involverer overføring til et glassbeger og oppvarming i en varmemantel
15 ved 60°C i 4 timer. Produktet ble filtrert, vasket og tørket som for M2. Den aldrede prøven ble deretter anvendt som eksempel 5.

Metode 6 (M6)

20 Eksempel 6 var en kommersiell MgAl blandet metallforbindelse (Macrosorb CT-100) hentet fra Ineos Silicas Ltd UK.

Metode 7 (M7)

Denne ruten involverte anionbyttning med kloridioner.
25 Til en omrørt oppløsning av et material i et 3:1 forhold (fremstilt ved metode M3) ble en oppløsning av saltsyre tilsatt i løpet av 20 minutter ved en kontrollert strømningshastighet som er tilstrekkelig til å opprettholde pH 9,5 til 10,5 i reaksjonsblandingen. Denne tilsetning ble gjennomført
30 under en nitrogenatmosfære, oppnådd ved å spyle slurryen gjennom tilsetningstrinnet med en nitrogenstrøm. Når tilsetningen var ferdig ble reaksjonsblandingen omrørt i ytterligere 5 minutter med nitrogenspyling, og deretter filtrert ved å anvende et buchner filtreringsoppsett. Det filtrerte
35 produktet ble deretter vasket med 9 x 220 ml porsjoner av kaldt AnalAR™ vann. Etter isolering ble produktet tørket ved å anvende en forvarmet ovn.

For fremstilling av stam-slurrien, ble 22 g av et material i 3:1 forhold veid ut og kvantitativt overført til en beholder som inneholdt 200 ml AnalaraTM vann omrørt ved anvendelse av en overblander. Den oppnådde slurry ble underkastet 5 kontinuerlig nitrogenspyling.

For fremstilling av en saltsyreoppløsning, ble 1M stamoppløsning fortynnet til en passende 0,05 M oppløsning. Oppløsningen ble spylt med nitrogen 30 minutter før bruk.

10

Etter start av overblanderen i beholderen som inneholdt stam-slurrien, ble tilførselspumpen startet som innfører saltsyreoppløsningen i beholderen. Under tilsetningsfasen, ble pH for reaksjon og temperaturen målt ved å anvende et pH-meter. 15 Den totale tilsetningstid var 20 minutter. Etter tilsetningsfasen ble batchen omrørt i 5 minutter med kontinuerlig nitrogenspyling.

Produkt-slurrien ble deretter filtrert ved å anvende en 20 vakuumpumpe og buchner kolbe med et Whatman herdet askefritt filterpapir (nr. 541). Etter filtrering, ble filterkaken vasket med 9 porsjoner 220 ml AnalaraTM vann. Etter isolering ble det vaskede produktet overført til en beholder og tørket i en forvarmet ovn ved 120°C.

25

Produktprøve for analyse ble malt ved å anvende en kulemølle (Retsch PM 100).

Produktprøve for analyse ble malt gjennom en 106 µm sikt av 30 rustfritt stål med diameter 200 mm ved å anvende en hullrysteanordning (Retsch AS-200). Overdimensjonert material ble sendt tilbake til den tørkede stam-prøven for ny maling, inntil alt material er < 106 µm.

35 Testmetode 4 karbonatanalyse

En prøve med kjent masse forbrennes ved rundt 1350°C i en ovn i en atmosfære av rent oksygen. Eventuelt karbon i prøven omdannes til CO₂ som føres gjennom en dampfelle før måling

ved en infrarød detektor. Ved sammenligning med en standard med kjent konsentrasjon, kan karboninnholdet i prøven bli funnet.

- 5 En Leco SC-144DR karbon og svovelanalytator, med oksygentilførsel, keramiske glødeskip, skip-lanse og tang ble anvendt.

0,2 g (+/- 0,01 g) prøve ble veid inn i et glødeskip. Skipet ble deretter plassert i Leco-ovnen og karboninnholdet ble
10 analysert.

Analysen ble gjennomført in duplo.

% karbonat ble bestemt ved:

15 $\%C (\text{prøve}) = (\%C_1 + \%C_2)/2$

hvor C_1 og C_2 er individuelle karbonresultater.

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

Testmetode 5 XRF analyse

- 20 XRF analyse av produktet ble gjennomført ved å anvende et Philips PW2400 Wavelength Dispersive XRF spektrofotometer. Prøven ble smeltet med 50:50 litium-tetra/metaborat (høy renhet) og presentert for instrumentet som en glasslignende perle.

25

Alle reagenser som anvendes har analytisk kvalitet eller ekvivalent dermed dersom annet ikke er spesifikt angitt. AnalaR vann, litiumtetraborat 50% metaborat 50% fluks (høy renhetsgrad ICPH Fluore-X 50).

30

En muffelovn i stand til 1025°C, med forlengelsestenger, hånd-tenger, Pt/5%Au støpebrett og Pt/5%/Au skål ble anvendt.

- 1,5 g (+/- 0,0002 g) prøve og 7,5000 g (+/- 0,0002 g) tetra/
35 metaborat ble veid nøyaktig inn i en Pt/5%/Au skål. De to bestanddelene ble lett blandet i skålen ved å anvende spatel, før plassering i ovnen som var forhåndsinnstilt til 1025°C i 12 minutter. Skålen ble omrørt ved 6 minutter og 9 minutter

for å sikre homogenitet i prøven. Ved 9 minutter ble støpebrettet plassert i ovnen for å oppnå temperaturekvilibrering. Etter 12 minutter ble den smeltede prøven helt inn i støpebrettet, som ble fjernet fra ovnen for avkjøling. Perle-

5 sammensetningen ble bestemt ved anvendelse av spektrofotometeret.

Detaljer om $M^{II}:M^{III}$ forholdene og fremgangsmåter for fremstilling er angitt detaljert i Tabell 2 for de opprinnelige

10 prøvene A og B og for de ytterligere prøver 1 til 7.

Tabell 2

Sammensetninger av metallforbindelser anvendt for kalsineringsforsøk				
Eksempel		Molart forhold $M^{II}:M^{III}$	Aniontype	Fremstillingsmetode
A	Mg og Fe	2	karbonat	M1
B	Mg og Fe	4	karbonat	M1
1	Mg og Fe	2	karbonat	M2
2	Mg og Fe	3	karbonat	M3
3	Mg og Fe	4	karbonat	M2
4	Mg og Fe	2	karbonat	M4
5	Mg og Fe	4	karbonat	M5
6	Mg og Al	3	karbonat	M6
7	Mg og Fe	3	klor	M7

15 Tabell 3 viser sammensetningsanalyseresultater (nominelt uttrykt som oksydprosentandeler) for eksemplene for ikke-kalsinerte og for kalsinerte materialer.

I tabeller 3 og 4, er prøver kalsinert i mere enn 3 timer eller kalsinert ved en temperatur utenfor 250 til 500 °C lik

20 referanseeksempler.

Tabell 3

Start-batch	Temp °C	Kalsineringstid	Prosent vekt uttrykt som oksyd						
			%Na ₂ O	%MgO	%Fe ₂ O ₃	%H ₂ O	%CO ₂	%SiO ₂	%CO ₃
A	u		1,98	29,71	28,39	28,92	7,97	3,03	10,9
A	300	3 t	2,44	35,49	33,74	17,88	7,79	2,66	10,6
A	500	3 t	1,64	42,28	41,78	6,19	1,87	6,25	2,6
A	600	3 t	3,19	45,81	43,64	3,65	0,36	3,36	0,5
A	1000	3 t	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 t							
B	500	3 t					1,89		2,6
B	600	3 t					0,24		0,3
B	1000	3 t					0,00		0,0
1	u		0,05	28,08	28,72	34,82	6,47	1,86	8,8
1	300	3 t	0,05	30,82	31,07	29,54	6,60	1,92	9,0
1	500	3 t	0,05	37,23	38,00	20,96	1,11	2,65	1,5
1	750	3 t					0,00		0,0
2	u		0,05	32,78	22,43	36,47	6,82	1,45	9,3
2	500	3 t	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 t	0,05	43,63	22,64	22,77	8,17	2,74	11,1
3	500	3 t	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 t	22,35	20,13	19,10	8,50	8,04	21,88	11,0
4	500	3 t	26,75	23,17	22,44	4,16	3,28	20,20	4,5
4	750	3 t					0,83		1,1
5	u		0,05	40,14	20,70	29,39	7,98	1,74	10,9
5	200	3 t	0,05	42,91	21,89	24,56	8,75	1,84	11,9
5	500	3 t	0,05	57,01	29,54	9,00	1,93	2,48	2,6
6	u								
6	300	3 t							
6	500	3 t							
6	750	3 t							
7	u		0,05	35,62	24,85				
7	500	3 t							
7	750	3 t							
2	500	5 min	0,09	43,34	42,84	8,94	2,09	2,70	2,8
2	500	16 t	1,34	45,41	44,83	4,33	1,25	2,84	1,7

u = ikke-kalsinert material

Tabell 4

	Temp	Kalsineringsid	Formel konstanter $[M^{II}_{(1-a)}M^{III}_{(a)}O_{(b)}A^{n-}_z \cdot zH_2O]$					PO4 bundet	Mg frigitt
	°C	Tid						%vekt	mmol/l
			a	b	c	z	$\Sigma cn/a$		
A	u		x0,33	-	y0,17	m1,47	-	51,1	7,4
A	300	3 t	0,32	1,03	0,14	0,76	0,84	61,7	2,0
A	500	3 t	0,33	1,11	0,06	0,22	0,34	64,0	0,8
A	600	3 t	0,32	1,15	0,01	0,12	0,07	42,8	6,0
A	1000	3 t	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 t						54,8	2,6
B	500	3 t						84,6	0,3
B	600	3 t						58,3	8,4
B	1000	3 t						13,0	19,5
1	u		x0,34	-	y0,14	m1,83	-	67,6	6,0
1	300	3 t	0,34	1,04	0,13	1,42	0,77	73,2	0,2
1	500	3 t	0,34	1,15	0,02	0,83	0,11	80,0	0,4
1	750	3 t						51,0	12,1
2	u		x0,26	-	y0,14	m1,85	-	59,7	7,8
2	500	3 t	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 t	0,21	0,97	0,14	0,93	1,33	64,8	1,7
3	500	3 t	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 t	0,32	0,59	0,57	0,64	3,55	30,7	3,5
4	500	3 t	0,33	0,82	0,34	0,27	2,10	17,1	1,4
4	750	3 t						10,6	0,5
5	u		x0,21	-	y0,14	m1,30	-	66,2	3,4
5	200	3 t	0,20	0,95	0,15	1,02	1,45	67,6	1,6
5	500	3 t	0,21	1,08	0,02	0,28	0,24	87,1	0,0
6	u			-				42,8	8,13
6	300	3 t						47,6	3,32
6	500	3 t						94,2	0
6	750	3 t						71,7	1,87
7	u		x0,26	-			-	44,3	6,55
7	500	3 t						72,6	0,36
7	750	3 t						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 t	0,33	1,15	0,02	0,14	0,10	73,5	1,05

u = ikke-kalsinert

Det skal bemerkes at for det ikke-kalsinerte materialet, som er i formen med formel (II), har verdier for x, y og m blitt indikert i tabellen i stedet for a, c og z. I tabell 4 er % H₂O beregnet som følger:

5

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

Med % menes %vekt/vekt.

%Na₂O + %MgO = %Fe₂O₃ + %SO₃ ble bestemt ved XRF

%CO₂ bestemt ved LECO karbonanalyse

$$10 \quad \% \text{CO}_2 = (\text{MwCO}_2 / \text{MwCO}_3) \times (\% \text{CO}_3) = 44/60 \times \% \text{CO}_3$$

Verdiene for a, b, c og z ble utledet i Tabell 4 fra verdiene i Tabell 3 som følger (i beregningene betyr M_w molekylvekt).

15 Beregning av a

$$a = \text{molM}^{\text{III}} / (\text{molM}^{\text{II}} + \text{molM}^{\text{III}})$$

Innsetting av molare fraksjoner i denne formel gir

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

20

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

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

%Fe₂O₃ og %MgO verdier fra tabell 4

25

Beregning av c

Molar fraksjon trivalent metall (Fe^{III}) dividert med molar fraksjon anion (CO₃) = a dividert med c.

30

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

Innsatt verdi for a og molekylvekter og %vekt/vekt (tabell 3) for Fe₂O₃ og CO₃ i ovennevnte ligning gir c.

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

Molar fraksjon av SO_4 tilgjengelig som interlag-anion ble beregnet ved å substrahere fra den totale mengden SO_4 den mengden av SO_4 som ville være assosiert med Na_2O i formen Na_2SO_4 . Verdien for utbyttbare SO_4 ble deretter addert til molfraksjonen av den for karbonatanionet i den ovennevnte beregning.

Beregning av b

10

b beregnes ved å anta at formel $[M^{II}_{(1-a)}M^{III}_{(a)}O_bA^{n-}_c \cdot zH_2O]$ er ladningsnøytral.

15 Dette betyr at det totale produktet av ladning assosiert med hvert element og konstanter a, b, c bør være null som resulterer i den etterfølgende ligning:

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

20 dette kan omskrives som:

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

Ved å sette inn $n = 2$ (ladning for karbonatanionet) og verdi for a og c i den ovennevnte formel oppnås b.

25 Beregning av z

Molar fraksjon trivalent metall (Fe^{III}) dividert med molar fraksjon H_2O = a dividert med z.

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

30

Ved å sette inn a og molekylvekt og %vekt/vekt (tabell 4) for H_2O og Fe_2O_3 i ovennevnte ligning får man z.

$$z = \frac{0,33 \times \left(\frac{\%H_2O}{MwH_2O} \right)}{\left(2 \times \frac{\%Fe_2O_3}{MwFe_2O_3} \right)}$$

5

Beregning av $\Sigma cn/a$

Beregnet ved å sette inn c, n og a verdier.

10 pH effekt

Tabell 6 nedenfor viser effekten av pH for fosfatoppløsningen på bindingen og magnesiumfrigivelsen.

Tabell 6

Fosfat bindemiddel	Kalsinerings-temperatur	PO4 bundet	PO4 bundet	Mg frigivelse	Mg frigivelse
		pH = 4	pH = 7	pH = 4	pH = 7
		%	%	mmol/l	mmol/l
Eksempel 1	500°C i 3 timer	81	79	0,07	0,06
Eksempel 1	ikke-kalsinert	56	57	0,32	0,16

15

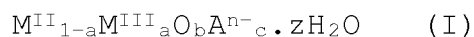
Resultatene fra tabell 6 ble oppnådd ved fosfatbindingstesten som beskrevet i testmetoden 2, men med de etterfølgende forandringer. 0,5 g av fosfatbindemiddelet ble oppløst i 125 ml 4 mmol/l fosfatoppløsning. Prøvene ble deretter inkubert i lukkede koniske polypropylenkolber i et rystevannbad ved 37°C og 200 opm i 30 minutter.

20

PATENTKRAV

1. Substans for anvendelse som et medikament, som omfatter en fast blandet metallforbindelse med formel (I):

5



hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; a = antall mol M^{III} /(antall mol M^{II} + antall mol M^{III}); $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$, og hvori forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur i et område fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre.

15

2. Substans for anvendelse ifølge krav 1, hvor substansen omfatter opp til 95 vekt% av forbindelsen med formel (I).

3. Substans for anvendelse ifølge krav 1 eller 2, hvor substansen er uten spinell krystallinsk struktur som bestemt ved røntgendiffraksjon.

20

4. Substans for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor a er $> 0,3$ i formel (I).

25

5. Substans for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 3, hvor a er $< 0,3$ i formel (I).

6. Substans for anvendelse ifølge krav 5, hvor $0,03a < \sum cn < 0,5a$ i formel (I).

30

7. Substans for anvendelse ifølge krav 6, hvor $0,03a < \sum cn < 0,7a$ i formel (I).

8. Substans for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, som har mindre enn 2 vekt%, foretrukket mindre enn 1,5 vekt%, mere foretrukket mindre enn 1 vekt% krystalitt-overflateabsorbert vann.

35

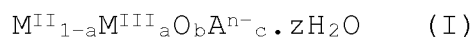
9. Substans for anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 2, 3 eller 5 til 8, hvori M^{II} er valgt fra gruppen bestående av $Mg(II)$, Zn , $Fe(II)$, $Cu(II)$ og $Ni(II)$.

5

10. Substans for anvendelse ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvor A^{n-} er valgt fra gruppen bestående av karbonat, hydrogenkarbonat, sulfat, nitrat, halogenid og hydroksyd.

10

11. Anvendelse av en substans omfattende en fosfatbindende, fast blandet metallforbindelse med formel (I):



15

hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; a = antall mol $M^{III}/(\text{antall mol } M^{II} + \text{antall mol } M^{III})$; $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$, og hvor forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur i et område fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre, i en metode for fremstilling av et medikament for binding av fosfat i et dyr med behov derfor eller for profylakse eller behandling av hyperfosfatemi.

25

12. Anvendelse ifølge krav 11, hvori substansen omfatter opp til 95 vekt% av forbindelsen med formel (I).

30

13. Anvendelse ifølge krav 11 eller 12, hvor a er $> 0,3$ og foretrukket $0,03a < \sum cn < 0,5a$ i formel (I).

14. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 eller 12, hvor a er $< 0,3$ og foretrukket $0,03a < \sum cn < 0,7a$ i formel (I).

35

15. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 14, hvori substansen er uten spinell krystallinsk struktur som bestemt ved røntgendiffraksjon.

5 16. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 15, hvor den faste blandede metallforbindelsen har mindre enn 2 vekt%, foretrukket mindre enn 1,5 vekt%, krystalitt-overflateabsorbert vann eller mindre enn 1 vekt% krystalitt-overflateabsorbert vann.

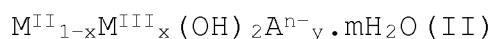
10

17. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 16, hvori M^{II} er valgt fra gruppen bestående av $Mg(II)$, Zn , $Fe(II)$, $Cu(II)$ og $Ni(II)$.

15 18. Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 11 til 17, hvori A^{n-} er valgt fra gruppen bestående av karbonat, hydrogenkarbonat, sulfat, nitrat, halogenid og hydroksyd.

19. Fremgangsmåte for fremstilling av en substans ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre, hvor utgangsmaterialet omfatter en forbindelse med formel (II):

25



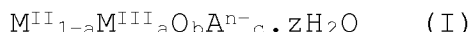
30 hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; $x=\Sigma y_n$; og $0 < x \leq 0,5$, $0 < y \leq 1$ og $0 \leq m \leq 10$.

20. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor x er $> 0,3$ i formel (II).

35 21. Fremgangsmåte ifølge krav 19, hvor x er $< 0,3$ i formel (II).

22. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 19 til 20, hvor utgangsmaterialet er i alt vesentlig fritt for partikler større enn 100 µm.

- 5 23. Farmasøytisk formulering, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter en fosfatbindende, fast blandet metallforbindelse med formel (I):



10

hvor M^{II} er i det minste ett bivalent metall; M^{III} er Fe^{3+} ; A^{n-} er i det minste ett n-valent anion; a = antall mol $M^{III}/(\text{antall mol } M^{II} + \text{antall mol } M^{III})$; $2+a = 2b+\sum cn$ og $\sum cn < 0,9a$, hvori forbindelsen med formel (I) er oppnådd ved oppvarming av et utgangsmaterial omfattende en lagdelt dobbelthydroksydstruktur ved en temperatur i et område fra 250°C til 500°C i 3 timer eller mindre.

15

24. Farmasøytisk formulering ifølge krav 23, som videre omfatter en farmasøytisk aksepterbar bærer.

20

25. Farmasøytisk formulering ifølge krav 23 eller 24, som omfatter fra 30 vekt% til 95 vekt% av den blandede metallforbindelsen.

25

26. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23, 24 eller 25, hvor $0 < a < 0,66$ i formel (I) eller den blandede metallforbindelsen er uten en spinell krystallinsk struktur som bestemt ved røntgendiffraksjon.

30

27. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 til 26, hvor a er $> 0,3$ og foretrukket $0,03a < \sum cn < 0,5a$ i formel (I).

35

28. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 til 27, hvor a er $< 0,3$ og foretrukket $0,03a < \sum cn < 0,7a$ i formel (I).

29. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 til 28, hvor den faste blandede metallforbindelsen har mindre enn 2 vekt% krystalitt-overflateabsorbert vann, mindre enn 1,5 vekt% krystalitt-overflateabsorbert vann eller
5 mindre enn 1 vekt% krystalitt-overflateabsorbert vann.

30. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 til 29, hvor M^{II} er valgt fra gruppen bestående av Mg(II), Zn, Fe(II), Cu(II) og Ni(II).

10

31. Farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 eller 24 til 30, hvor A^{n-} er valgt fra gruppen bestående av karbonat, hydrogenkarbonat, sulfat, nitrat, halogenid og hydroksyd.

15

32. Fremgangsmåte for fremstilling av en farmasøytisk formulering ifølge hvilket som helst av kravene 23 til 31, som omfatter blanding av den fosfatbindende faste blandede metallforbindelsen, den farmasøytisk aksepterbare bærer og
20 eventuelt hvilke som helst andre bestanddeler.