

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-500933

(P2013-500933A)

(43) 公表日 平成25年1月10日(2013.1.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 1 G 49/00 (2006.01)	C 0 1 G 49/00 A	4 C 0 7 6
A 6 1 K 33/26 (2006.01)	A 6 1 K 33/26	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 G 0 0 2
A 6 1 K 9/48 (2006.01)	A 6 1 K 9/48	
A 6 1 K 9/16 (2006.01)	A 6 1 K 9/16	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-523389 (P2012-523389)
 (86) (22) 出願日 平成22年8月2日 (2010.8.2)
 (85) 翻訳文提出日 平成24年3月29日 (2012.3.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2010/051271
 (87) 国際公開番号 W02011/015859
 (87) 国際公開日 平成23年2月10日 (2011.2.10)
 (31) 優先権主張番号 0913525.2
 (32) 優先日 平成21年8月3日 (2009.8.3)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 512014728
 サイトクロマ・デベロップメント・イン
 コーポレイテッド
 Cytochroma Developm
 ent Inc.
 バルバドス、セント・マイケル、ローワー
 ・コリーモア・ロック、ワン・ファイナン
 シャル・プレイス、スウィート100
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100138900
 弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 方法

(57) 【要約】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、
 10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
 20 nm (200) 未満の平均結晶サイズを有する混合
 金属化合物を生成する方法であって、(a) Mg^{2+} 塩
 および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わ
 せて、スラリーを生成するステップであって、スラ
 リーの pH は、9.5 ~ 11 に維持され、 Na_2CO_3 は、
 反応を完了するのに必要とされるよりも 0 ~ 4 . 0 のモ
 ル過剰で提供される、ステップと、(b) 0 . 0 3 ~ 1
 . 6 kW/m^3 の単位体積当たりの動力を提供する条件
 下で、スラリーを混合に供するステップと、(c) 混合
 金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも 10 重
 量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、
 (d) (i) 粗生成物を、150 以下の温度であって
 、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0 . 0 5 ~ 1 . 5
 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱する
 か、または (H) 粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり
 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度での急
 速乾燥に曝露することのいずれかによって、粗生成物を

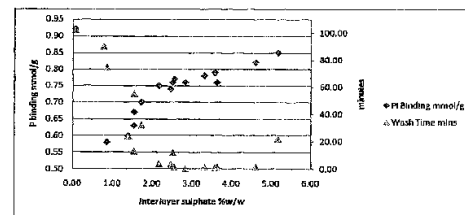


Figure 1 Graphical representation of data from Table 3 demonstrating preferred ranges between 2-6 wt% interlayer sulphate when phosphate loading is high and wash time low

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、
 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、
 20 nm (200) 未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、前記スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるより 0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、ステップと、

(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、前記スラリーを混合に供するステップと、

(c) 前記混合金属化合物を前記スラリーから分離して、少なくとも 10 重量% の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

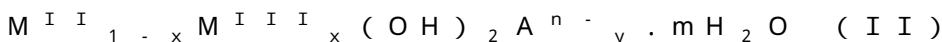
(d)

(i) 前記粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 前記粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度率での急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、前記粗生成物を乾燥させるステップと、を含む、方法。

【請求項 2】

前記化合物は、式



のものであり、式中、 M^{II} は、1 つまたは複数の二価金属であって、少なくとも Mg^{2+} であり、

M^{III} は、1 つまたは複数の三価金属であって、少なくとも Fe^{3+} であり、

A^{n-} は、1 つまたは複数の n 価アニオンであって、少なくとも CO_3^{2-} であり、

x/y は、1 ~ 1.2 であり、

$0 < x \leq 0.4$ であり、

$0 < y \leq 1$ であり、

$0 < m \leq 10$ である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

x/y は、1.05 ~ 1.15 である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

x/y は、1 である、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1 である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

前記化合物は、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) の平均結晶サイズを有する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記化合物は、100 ppm 未満のアルミニウム含有量を有する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記化合物は、30 ppm 未満のアルミニウム含有量を有する、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記化合物の総硫酸塩含有量は、1.8 ~ 4.2 重量% である、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 10】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、2.1～5重量%である、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 11】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、2.2～5重量%である、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 12】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、2.3～5重量%である、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、2.5～5重量%である、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 14】

前記スラリーのpHは、9.5～10.5で維持される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 15】

前記スラリーのpHは、9.5～10.1未満で維持される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 16】

前記スラリーのpHは、9.5～10未満で維持される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 17】

前記スラリーのpHは、9.5～9.8で維持される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 18】

前記 Na_2CO_3 は、前記反応を完了するのに必要とされるよりも2.0～4.0のモル過剰で提供される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 19】

ステップ(a)は、

(A) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を、 Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成することであって、前記スラリーは、15～30の温度に維持され、かつ、

(i) 前記スラリーのpHは、9.5～9.8未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超～5.0以下のモル過剰で提供されるか、または

(ii) 前記スラリーのpHは、9.5～10未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超～4.0以下のモル過剰で提供されるか、または

(iii) 前記スラリーのpHは、9.5～10.1以下で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超～2.7以下のモル過剰で提供されるか、または

(iv) 前記スラリーのpHは、9.5～10.5で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超～2.0以下のモル過剰で提供されるか、または

(v) 前記スラリーのpHは、9.5超～11以下で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0.0～1.0以下のモル過剰で提供される、スラリーを生成することを含むか、

あるいはステップ(a)は、

(B) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成することであって、前記スラリーは、30～60の温度に維持され、かつ、

(i) 前記スラリーのpHは、9.5超～11未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、

10

20

30

40

50

反応を完了するのに必要とされるよりも0超～2未満のモル過剰で提供されるか、または
(i i) 前記スラリーの pH は、9.5 超～10.5 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0超～2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) 前記スラリーの pH は、9.5 超～10 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0超～4 未満のモル過剰で提供される、スラリーを生成することを含む、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

ステップ (b) において、前記スラリーは、65 未満のスラリー温度を維持しながら、 $0.03 \sim 1.6 \text{ kW/m}^3$ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で混合に供される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項21】

ステップ (b) において、前記スラリー条件は、少なくとも $40 \mu\text{m}$ の d_{50} 粒径分布が提供されるように制御される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

ステップ (c) において、前記混合金属化合物は、前記スラリーから分離され、少なくとも15重量%の乾燥固形分を有する粗生成物が得られる、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項23】

ステップ (c) において、前記混合金属化合物は、前記スラリーから分離され、少なくとも20重量%の乾燥固形分を有する粗生成物が得られる、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項24】

ステップ (d) において、前記粗生成物は、(i) 150 以下であって、乾燥生成物 1 kg 当たり1時間に水 $0.05 \sim 1.5 \text{ kg}$ の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱することによって乾燥される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項25】

ステップ (d) において、前記粗生成物は、(i) 90 以下であって、乾燥生成物 1 kg 当たり1時間に水 $0.05 \sim 1.5 \text{ kg}$ の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱することによって乾燥される、請求項24に記載の方法。

30

【請求項26】

ステップ (d) において、前記粗生成物は、前記粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり1時間に水 $500 \sim 5000 \text{ kg}$ の水蒸発速度での急速乾燥に曝露することによって乾燥される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

ステップ (d) において、前記粗生成物は、15重量%未満の含水量に乾燥される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項28】

ステップ (d) において、前記粗生成物は、10重量%未満の含水量に乾燥される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項29】

前記生成物は、ステップ (d) に先行して洗浄される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記混合金属化合物は、遠心分離によって前記スラリーから分離される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項31】

前記乾燥した粗生成物は製粉される、前記請求項のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記乾燥した粗生成物は、 $200 \mu\text{m}$ 未満の d_{50} 平均粒径に製粉される、請求項31

50

に記載の方法。

【請求項 33】

前記乾燥した粗生成物は、100 μm 未満の d50 平均粒径に製粉される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 34】

前記乾燥した粗生成物は、2 ~ 10 μm の d50 平均粒径に製粉される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 35】

前記乾燥した粗生成物は、約 5 μm の d50 平均粒径に製粉される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 36】

前記製粉した乾燥粗生成物は、前記乾燥した粗生成物の総重量に基づいて、1 ~ 10 重量%の含水量を有する、請求項 31 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 37】

1 ppm 未満の鉛含有量を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 38】

30 ppm 未満のクロミウム含有量を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 39】

10 ppm 未満の総重金属含有量を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 40】

0.5 重量% 未満の Na_2O として表されるナトリウム含有量を有する、混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 41】

15 ppm 未満の総重金属含有量、10 ppm 未満の鉛含有量、35 ppm 未満のクロミウムレベル、および 1 重量% 未満のナトリウム含有量 (Na_2O として表される) を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 42】

0.6 mmol リン酸塩 / g 混合金属化合物より高いリン酸塩結合能を有する、混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 43】

13 nm (130) 未満の平均結晶サイズ、および 0.65 mmol リン酸塩 / g 混合金属化合物より高いリン酸塩結合能を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 44】

9 nm (90) 未満の平均結晶サイズ、および 0.70 mmol リン酸塩 / g 混合金属化合物より高いリン酸塩結合能を有する混合金属化合物の生成のための、前記請求項のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 45】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、20 nm (200) 未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物を生成する方法であって

前記方法は、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、前記スラリーは、15 ~ 30 の温度に維持され、かつ

(i) 前記スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 5.0 以下のモル過剰で提供されるか

10

20

30

40

50

、または

(i i) 前記スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) 前記スラリーの pH は、9.5 ~ 10.1 以下で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i v) 前記スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(v) 前記スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 以下で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0.0 ~ 1.0 以下のモル過剰で提供される、ステップを含むか、

あるいは前記方法は、

(b) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、前記スラリーは、30 ~ 60 の温度に維持され、かつ

(i) 前記スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 ~ 2.0 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i) 前記スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10.5 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) 前記スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10 未満で維持され、前記 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される、ステップを含む、方法。

【請求項 46】

請求項 2 ~ 44 のいずれか 1 項に記載の特性を特徴とする、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

請求項 1 ~ 46 のいずれか 1 項に記載の方法によって得られるか、または得ることができる、混合金属化合物。

【請求項 48】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1 であり、前記混合金属化合物は、10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、前記混合金属化合物の d50 平均粒径は、300 μm 未満である、混合金属化合物。

【請求項 49】

前記混合金属化合物の d50 平均粒径は、200 μm 未満である、請求項 48 に記載の混合金属化合物。

【請求項 50】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1 であり、前記混合金属化合物は、10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、前記混合金属化合物の水孔体積は、0.25 ~ 0.7 cm^3 / g の混合金属化合物である、混合金属化合物。

【請求項 51】

前記混合金属化合物の水孔体積は、0.3 ~ 0.65 cm^3 / g の混合金属化合物である、請求項 50 に記載の混合金属化合物。

【請求項 52】

10

20

30

40

50

前記混合金属化合物の窒素孔体積は、 $0.28 \sim 0.56 \text{ cm}^3 / \text{g}$ である、請求項50または51に記載の混合金属化合物。

【請求項53】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、 $2.5 : 1 \sim 1.5 : 1$ であり、前記混合金属化合物は、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 $10 \sim 20 \text{ nm}$ ($100 \sim 200$) であり、前記化合物の層間硫酸塩含有量は、 $2 \sim 5$ 重量%である、混合金属化合物。

【請求項54】

前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 $12 \sim 20 \text{ nm}$ ($120 \sim 200$) である、請求項53に記載の混合金属化合物。 10

【請求項55】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、 $2.5 : 1 \sim 1.5 : 1$ であり、前記混合金属化合物は、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 20 nm (200) 未満であり、前記化合物の層間硫酸塩含有量は、 $2.1 \sim 5$ 重量%である、混合金属化合物。

【請求項56】

前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 $10 \sim 20 \text{ nm}$ ($100 \sim 200$) である、請求項55に記載の混合金属化合物。 20

【請求項57】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、 $2.2 \sim 5$ 重量%である、請求項48～56のいずれか1項に記載の混合金属化合物。

【請求項58】

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、 $2.5 : 1 \sim 1.5 : 1$ であり、前記混合金属化合物は、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 20 nm (200) 未満であり、前記表面積は、化合物 1 g 当たり $80 \sim 145 \text{ m}^2$ である、混合金属化合物。

【請求項59】

前記化合物は、 $10 \sim 350 \mu\text{m}$ の d_{50} 平均粒径を有する、請求項58に記載の混合金属化合物。 30

【請求項60】

前記化合物は、 $10 \sim 100 \mu\text{m}$ の d_{50} 平均粒径を有する、請求項58または59に記載の混合金属化合物。

【請求項61】

前記化合物は、 0.15 mmol マグネシウム/ g 化合物未満の量でマグネシウムを放出する、請求項58、59、または60に記載の混合金属化合物。

【請求項62】

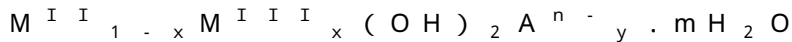
少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物であって、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、 $2.5 : 1 \sim 1.5 : 1$ であり、前記混合金属化合物は、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、前記混合金属化合物の平均結晶サイズは、 $10 \sim 20 \text{ nm}$ ($100 \sim 200$) であり、前記表面積は、化合物 1 g 当たり $40 \sim 80 \text{ m}^2$ である、混合金属化合物。 40

【請求項63】

前記混合金属化合物の水孔体積は、 $0.25 \sim 0.7 \text{ cm}^3 / \text{g}$ の混合金属化合物である、請求項62に記載の混合金属化合物。

【請求項64】

前記化合物は、式 50



のものであり、式中、 $M^{I I}$ は、1つまたは複数の二価金属であって、少なくとも $M g^{2+}$ であり、

$M^{I I I}$ は、1つまたは複数の三価金属であって、少なくとも $F e^{3+}$ であり、

A^{n-} は、1つまたは複数の n 価アニオンであって、少なくとも $C O_3^{2-}$ であり、

$x / y n$ は、1 ~ 1.2 であり、

$0 < x \leq 0.4$ であり、

$0 < y \leq 1$ であり、

$0 < m \leq 10$ である、請求項 48 ~ 63 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 65】

$x / y n$ は、1.05 ~ 1.15 である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

$x / y n$ は、1 である、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 67】

前記化合物は、100 ppm 未満のアルミニウム含有量を有する、請求項 48 ~ 66 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 68】

前記化合物は、30 ppm 未満のアルミニウム含有量を有する、請求項 48 ~ 67 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 69】

前記化合物の層間硫酸塩含有量は、2 ~ 5 重量% である、請求項 48 ~ 68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 70】

前記化合物は、100 μm 未満の d_{50} 平均粒径を有する、請求項 48 ~ 69 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 71】

前記化合物は、5 ~ 50 μm の d_{50} 平均粒径を有する、請求項 48 ~ 70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 72】

前記化合物は、約 5 μm の d_{50} 平均粒径を有する、請求項 48 ~ 71 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 73】

前記混合金属化合物の水孔体積は、0.25 ~ 0.7 cm^3 / g の混合金属化合物である、請求項 48 ~ 72 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 74】

前記化合物は、少なくとも 20 重量% の乾燥固形分を有する、請求項 48 ~ 73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 75】

薬物として使用するための、請求項 47 ~ 74 のいずれか 1 項に記載の混合金属化合物。

【請求項 76】

リン酸塩と結合するための、請求項 47 ~ 74 のいずれか 1 項に記載の混合金属化合物。

【請求項 77】

高リン酸塩血症の治療で使用するための、請求項 47 ~ 74 のいずれか 1 項に記載の混合金属化合物。

【請求項 78】

請求項 47 ~ 74 のいずれか 1 項に定義される混合金属化合物、および随意に、1つまたは複数の薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤、希釈剤、もしくは担体を含む、薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 79】

錠剤、カプセル、または顆粒の形態である、請求項 78 に記載の薬学的組成物。

【請求項 80】

前記実施例を参照して実質的に本明細書に記載される、方法。

【請求項 81】

前記実施例を参照して実質的に本明細書に記載される、混合金属化合物。

【請求項 82】

前記実施例を参照して実質的に本明細書に記載される、薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

本発明は、混合金属化合物を生成するための方法、およびそれらの方法によって調製された化合物に関する。それらの化合物は、特にリン酸塩結合剤として、薬剤活性を有することができる。本発明はさらに、新規の混合金属化合物に関する。なおさらに、本発明は、上記化合物を含有する薬学的組成物、および化合物の薬学的用途に関する。

【背景技術】

【0002】

<高リン酸塩血症>

高リン酸塩血症は、血液中のリン酸濃度が異常に上昇する、電解質平衡異常である。高リン酸塩血症は、標準透析条件では低リン酸塩食であっても摂取されるリン酸塩負荷を除去することができないため、透析患者において頻繁に見られ、死亡リスクの増加および血管石灰化の進行を伴う。高リン酸塩血症の存在は、低カルシウム血症、二次副甲状腺機能亢進症、1, 25 Vit D₃の低下、および進行性代謝性骨疾患をもたらす。高リン酸塩血症は、最終的に、血管石灰化の深刻化に関与するが、最近の研究は、その過程がさらに1, 25 Vit D₃および高カルシウム-リン酸塩生成物によって影響され得ることも示唆している。慢性的にコントロール不良の高リン酸塩血症を有する患者は、皮膚、関節、腱、靭帯へのカルシウム/リン酸塩生成物の沈着に起因して、進行性の広範な軟部組織石灰化を発症する。カルシウム/リン酸塩生成物の眼沈着についても説明されている。

20

【0003】

30

したがって、経口リン酸塩結合剤を使用する血清リン酸塩濃度の制御が、透析患者の管理における主要な治療標的になっている。食物とともに摂取されるこれらの結合剤は、含有リン酸塩を不溶性にし、そのため非吸収性となる。

【0004】

<リン酸塩結合剤>

従来、リン酸塩結合剤にはアルミニウム塩が含まれていた。しかしながら、アルミニウム塩の使用はアルミニウム蓄積が原因となり、例えば、ヘモグロビン生成の減少、自然治癒および骨生成の障害、ならびに予想される神経/認知機能障害等の、さらに毒性の合併症を引き起こすことが見出された。腎性骨疾患、骨軟化症、および認知症が、アルミニウムの吸収に関連する最も顕著な毒性である。この使用のために、Ookubo et al, Journal Pharmaceutical Sciences (November 1992), 81(11), 1139-1140で開示されるもの等の、微結晶アルミニウム酸化物水酸化物(ベーマイト)およびある特定のヒドロタルサイト等の他のアルミニウム化合物が提案された。しかしながら、これらの化合物も同じ難点を有している。

40

【0005】

炭酸カルシウムまたは酢酸カルシウムは、リン酸塩結合剤として使用される。しかしこれらは、摂取された大量のカルシウムの吸収を通じて低カルシウム血症を促進する傾向があり、重大な副作用を生じかねない急速な心血管石灰化に結び付けられる難点を有する。よって、カルシウム系のリン酸塩結合剤を用いた療法の間、血清カルシウムレベルを頻繁

50

に観察することが必要となる。米国腎臓財団 (National Kidney Foundation) の K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) は、カルシウム系の塩の限定的な使用を提案している (Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, Guide 5, pg 1 pt 5.5)。したがって、近年の取り組みでは、カルシウムを含まないリン酸塩結合剤の開発に焦点が当てられている。より近年、カルシウムを含まないリン酸塩結合剤として、炭酸ランタンおよびセベラマー HCl が用いられている。セベラマー塩酸塩は吸水性の、非吸水性ヒドロゲル架橋ポリアリルアミン塩酸塩であるが、その構造のためにある特定の脂溶性ビタミンおよび胆汁酸とも結合し、したがって、V. Autissier et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 96, No 10, October 2007 では、結合したリン酸塩がこれらの競合アニオンで置換される傾向が強いため、それが効果を発揮するには高容量が必要とされることが報告されている。高用量丸剤の負担または大きな錠剤は、しばしば不良な患者コンプライアンスを伴い、またこの種の製品はそのカルシウム含有の相当薬剤に対して比較的高価であると見られる。また、セベラマーは胃腸の有害作用にも関連付けられている (A. J. Hutchison et al, Drugs 2003; 63 (6), 577 - 596)。

10

20

30

40

50

【0006】

炭酸ランタンは、炭酸カルシウムと同様に効果的であることが示されている新たなリン酸塩結合剤であり、低カルシウム血症の発生率も低い。希土類元素であるランタンの長期投与は、依然として、生体組織における潜在的な希土類金属の蓄積という点で安全性の問題を抱えており、これは腎不全で亢進される場合がある (Tilman B Druke, Seminars in Dialysis, Volume 20, Issue 4 page 329 - 332 July / August 2007)。

【0007】

高リン酸塩血症治療用の多くの知られている無機調製物は、限られた pH の範囲でのみ効率的なリン酸塩結合剤である。さらに、特にアルカリ性結合剤は、胃の pH を高いレベルまで緩衝化する場合があり、このレベルではリン酸塩結合能力を有しない。

【0008】

アルミニウムに伴う難点、また限られた pH 範囲での有効性の問題を克服するために、国際公開第 99/15189 号は、アルミニウムを含まず、かつ 2 ~ 8 の pH 範囲にわたって、存在するリン酸塩の総重量の少なくとも 30 重量% がリン酸塩結合能力を有する、混合金属化合物の使用を開示する。

【0009】

< 混合金属化合物 >

混合金属化合物 (混合金属化合物) は、いわゆる「層状複水酸化物」(LDH) として存在し、この名称は、主層に 2 種の金属カチオンを含有し、アニオン種を含む中間層ドメインを伴う、合成または天然の層状水酸化物を指定するために使用される化合物のこの広いファミリーはまた、層間ドメインがカチオン種を含有する、より一般的なカチオン性クレイと対照させて、アニオン性クレイと称されることもある。LDH はまた、対応する「Mg - Al」系鉱物の多形の一つを参照して、ヒドロタルサイト様化合物としても報告されている ("Layered Double Hydroxides: Present and Future", ed, V Rives, 2001 pub. Nova Science を参照されたい)。

【0010】

混合金属化合物とは、化合物の原子構造が、その構造全体に均等に分布する、少なくとも 2 つの異なる金属のカチオンを含むことを意味する。混合金属化合物という用語は、2 つの塩の結晶の混合物を含まず、そのような場合には各結晶型は 1 つの金属カチオンのみを含む。混合金属化合物は、通常、2 つの異なる単一金属塩の単純固体物理混合物とは対

照的に、異なる単一金属化合物の溶液からの共沈の結果である。本明細書で使用する、混合金属化合物は、同一金属型であるが、2つの異なる原子価状態にある金属、例えば、Fe(II)およびFe(III)を有する化合物、ならびに1つの化合物に2つより多くの異なる金属型を含有する化合物を含む。

【0011】

混合金属化合物は、非晶質（非結晶）材料を含んでもよい。非晶質という用語は、X線回折法の検出限界以下の結晶サイズを有する結晶相、またはある程度の秩序化を有するが、結晶回折像を呈しない結晶相のいずれか、および/または短距離秩序を呈するが、長距離秩序を呈しない真の非晶質材料を意味する。

【0012】

混合金属化合物は、薬学的使用、および特にAlを含まないリン酸塩結合剤のための無機材料を使用する際に固有の課題を提供する。

【0013】

例えば、リン酸塩治療効果（または他の薬学的機能用途）を得るための混合金属化合物の使用は、薬物に対して非定型である、物理吸着（イオン交換）および化学吸着（化学結合の形成）等の表面過程に依存し、大部分の薬物の治療活性は、通常、可溶性の高い有機化合物に基づく。

【0014】

なおもさらに、高い日用量および反復長期（慢性）用量が腎臓患者に必要とされるが、それらの1日の合計錠剤数は、制限された水分摂取量に起因して、低い錠剤負荷を必要とする。結果として、最終生成物（例えば、錠剤）に高用量の製剤原料が必要とされ、したがって、最終生成物は、通常の製剤とは異なり、混合金属化合物薬物成分の特性に極めて敏感である。これは、主要な物理特性を含む錠剤の特性、および造粒等の錠剤製造過程が、多くの場合、単に賦形剤の特性よりも混合金属化合物活性物質の特性によって主に影響されることを意味する。そのような著しい量の混合金属化合物を含む、薬学的用途に必要な制御および一貫性を有する医薬品を製造することができるためには、混合金属化合物の一連の対抗する化学的および物理的特性を制御する手段が必須である。

【0015】

したがって、これらの要件を考慮すると、そのような材料の、特に大規模な製造は、重大な問題を提示する。多数のこれらの問題が、以下に記載される。

【0016】

< 熟成 >

熟成過程（微結晶の成長）は、概して、処理および取扱いの（意図されない）増加に伴って、ならびにろ過前の反応スラリーの攪拌および熱処理の組み合わせによって、微結晶が意図的に成長される過程によって増加する。したがって、結晶成長の制御および防止は困難であり得る。

【0017】

制酸薬等の医学的適用に対して熟成形態で製造される、MgAl混合金属化合物に関する教示は、未熟成形態が必要とされる場合に、例えば、リン酸塩結合の治療活性を維持するための（大規模の）未熟成混合金属化合物の製造に関する問題に対処していない。さらに、AlをFeに置換する場合、混合金属化合物は、商業規模で洗浄および製粉することがさらに困難になる等、特性を変化させる。

【0018】

結晶成長を増加させるように意図的に熟成される、Al含有混合金属化合物は、以前に大規模製造されている。対照的に、未熟成のAlを含まない混合金属化合物の大規模製造の例はないように思われる。

【0019】

国際公開第WO99/15189号に開示される方法は、Alを含まない混合金属化合物に関し、未熟成および熟成材料の例を含む。しかしながら、本公開に開示される生成物は、比較的小規模で提供される。国際公開第WO99/15189号は、生成物の熟成を

10

20

30

40

50

回避しながら、大規模に生成物を提供に関する問題に対処していない。

【0020】

未熟成混合金属 Mg : Fe 化合物 (以下、モル比によって定義される Mg : Fe) の大規模製造は、多くの理由で問題がある。例えば、未熟成混合金属 Mg : Fe 化合物の製造は、従来のろ過方法を使用する場合に問題である。未熟成材料は、単離中にろ過ケーキを通して、高い圧力低下をもたらす、従来のろ過中の低いろ過率または収率損失をもたらす。さらに、これらの種の金属 Mg : Fe 化合物は、通常、小さいスラリー粒径を有し、そのため熟成を最小限にしながら単離を実行することは困難である。例えば、小粒子は、処理時間および/または取扱いの問題の増加を引き起こし得る。

【0021】

さらに、過剰な処理および取扱い (例えば、製粉および過剰乾燥) は、最終混合金属 Mg : Fe 化合物において許容されない変化を提示し得る。特に、そのような化合物を用いる場合、表面積または内部孔体積を変更すること、したがって、治療活性を変更することは容易であるため、材料を慎重に乾燥させることが重要である。これらの通常の形態特性は、最終混合金属化合物の質および混合金属化合物を含有する最終製剤薬物を生成するために使用される下流製造過程の療法に影響を及ぼす重要な特徴である。

【0022】

不適切に処理されると、混合金属化合物は、許容されない程硬くなり得る。これは、結果として、指定の粒径を達成するために、製粉速度の減少および高いエネルギー入力という問題に至り得る。処理に対するこの「ノックオン」作用は、処理スループットに影響を及ぼす場合があり、材料の過処理および結果として熟成をもたらす。

【0023】

MgFe LDH の研究室規模の調製方法は、例えば、米国特許第 US 4 6 2 9 6 2 6 号、Duan X, Evans D. G., Chem. Commun., 2006, 485-496、W. Meng et al, J Chem. Sci., Vol. 117, No. 6 November 2005, pp. 635-639、Carlino, Chemistry between the sheets, Chemistry in Britain, September 1997, pp 59-62、Hashi et al, Clays and Clay Minerals (1983) pp 152-155、Raki et al, 1995, 7, 221-224、Ookubo et al, Langmuir (1993), 9, pp 1418-1422、Zhang et al. Inorganic Materials Vol. 4 Mar 132-138 (1997)、Reichle, Solid States Ionics, 22, pp 135-141 (1986)、Ulibarri et al, Kinetics of the Thermal Dehydration of some layered Hydroxycarbonates, Thermochimica Acta, pp 231-236 (1988)、Hansen et al, Applied Clay Science 10 (1995) pp 5-19 に開示される。

【0024】

これらの方法は、研究室規模の調製のみを説明する。さらに、これらの材料は、熟成ステップを含む過程 (すなわち、通常、熱水過程等によって、長期間に渡って反応スラリーを加熱することによって達成される、結晶成長を増加させる意図的な過程) を介して得られる。一般に、先行技術の化合物は、層間領域に実質的に複数種のアニオンも含有する。

【0025】

MgAl ハイドロタルサイトの大規模製造のための方法は、例えば、米国公開第 US - A - 3 6 5 0 7 0 4 号、国際公開第 WO - A - 2 0 0 8 / 1 2 9 0 3 4 号、および国際公開第 WO - A - 9 3 / 2 2 2 3 7 等 に開示される。しかしながら、これらは、(200 を超える) 大きい微結晶サイズをもたらす、アルミニウムを含まない、熟成形態の材料を得るための過程を説明する。

【0026】

10

20

30

40

50

本発明の態様は、添付の請求項において定義される。

【発明の概要】

【0027】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、

混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} および Fe^{3+} を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、 Na_2CO_3 は

、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、ステップ

と、(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合に供するステップと、(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なく

とも 10 重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0

.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度で、急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物を乾燥させるステップと

、を含む、方法を提供する。

【0028】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、

混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリー

を生成するステップであって、スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、

ステップと、

(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリー

を混合に供するステップと、

(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも 10 重量%の乾燥固形分を有

する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0

.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度で、粗

生成物を急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物を乾燥させるステップと、

を含む、方法を提供する。

【0029】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、

混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリー

を生成するステップであって、スラリーは、15 ~ 30 に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了

するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 5.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

10

20

30

40

50

(i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.1 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i v) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(v) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0.0 ~ 1.0 以下のモル過剰で提供される、ステップを含むか、

または当該方法は、

(b) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、30 ~ 60 に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10.5 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される、ステップを含む

、方法を提供する。

【0030】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200) 未満の平均結晶サイズを有する、

混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、15 ~ 30 に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.3 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.5 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i v) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.3 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 ~ 4.0 未満のモル過剰で提供されるか、

または当該方法は、

(b) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、30 ~ 65 に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される、ステップ、を含む

、方法を提供する。

【0031】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

10

20

30

40

50

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物であって、当該化合物は、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、ステップと、

(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合に供するステップと、

(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも 10 重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度で、急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物を乾燥させるステップと、を含む、方法によって得られるか、または得ることができる、混合金属化合物を提供する。

【0032】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物であって、当該化合物は、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、ステップと、

(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合に供するステップと、

(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも 10 重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 粗生成物を、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度で、急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物を乾燥させるステップと、を含む、方法によって得られるか、または得ることができる、混合金属化合物を提供する。

【0033】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物であって、当該化合物は、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、15 ~ 30 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 5.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(ii) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

10

20

30

40

50

(i i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.1 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i v) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(v) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0.0 ~ 1.0 以下のモル過剰で提供される、ステップを含む、方法によって、

または

(b) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、30 ~ 60 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10.5 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される、ステップを含む、方法によって得られるか、または得ることができる、混合金属化合物を提供する。

【0034】

一態様において、本発明は、

少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、

10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

20 nm (200) 未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物であって、

当該化合物は、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、15 ~ 30 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.3 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(i i i) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.5 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i v) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.3 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 ~ 4.0 未満のモル過剰で提供される、ステップを含む、方法によって、

または

(b) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーは、30 ~ 65 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(i i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される、ステップを含む、方法によって得られるか、または得ることができる、混合金属化合物を提供する。

【0035】

一態様において、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

10

20

30

40

50

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、
混合金属化合物のd50平均粒径は、300 μm未満である。

【0036】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、
混合金属化合物の水孔体積は、0.25 ~ 0.7 cm³ / gの混合金属化合物である。

10

【0037】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8 ~ 5 重量%である。

20

【0038】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8 ~ 3.2 重量%である。

【0039】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、20 nm (200) 未満であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8 ~ 5 重量%である。

30

【0040】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、20 nm (200) 未満であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8 ~ 3.2 重量%である。

40

【0041】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、混合金属化合物を提供し、

ここで、

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1であり、
混合金属化合物は、10000 ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

50

混合金属化合物の平均結晶サイズは、20 nm (200) 未満であり、
表面積は、化合物 1 g 当たり 80 ~ 145 m² である。

【0042】

一態様において、本発明は、少なくとも Mg²⁺ および少なくとも Fe³⁺ を含む、混合金属化合物を提供し、
ここで、

Mg²⁺ と Fe³⁺ とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1 であり、
混合金属化合物は、10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、表面積は、化合物 1 g 当たり 40 ~ 80 m² である。

10

【0043】

一態様において、本発明は、薬物として使用するための、本明細書に記載される混合金属化合物を提供する。

【0044】

一態様において、本発明は、リン酸塩と結合するための、本明細書に記載される混合金属化合物を提供する。

【0045】

一態様において、本発明は、高リン酸塩血症の治療で使用するための、本明細書に記載される混合金属化合物を提供する。

【0046】

一態様において、本発明は、本明細書に記載される混合金属化合物、および随意に、1 つまたは複数の薬学的に許容されるアジュバント、賦形剤、希釈剤、もしくは担体を含む、薬学的組成物を提供する。

20

【0047】

<いくつかの利点>

本発明は、貯蔵時に安定し、容易に製剤および/またはパッケージ化することができる、一貫した組成の薬学的リン酸塩結合薬物を提供するように、大規模に稼働され得る過程を提供する。さらに、本発明は、平均結晶サイズ、粒径、表面積、他の形態パラメータ (例えば、孔体積)、および水和の程度等の主要な特性の制御を提供し、それらのすべてがそのような製造に重要である。

30

【0048】

Fe および Mg を含有し、Al を含まない混合金属化合物は、通常、粘度様構造を有する。これは、ひいては制御的過程の実行可能性に影響を及ぼす、困難な生成物のろ過の観点から、制限を提示する。

【0049】

本方法は、最終生成物製剤 (例えば、錠剤等) で使用するために適切な一貫した「Al を含まない」混合金属化合物の製造を可能にする過程を提供する。最終生成物の治療効果、および混合金属化合物を一貫して最終生成物に処理する能力は、混合金属化合物の物理的 (すなわち、粒径および結晶サイズ) および化学的 (すなわち、組成) 特性に依存する。本過程は、一貫した粒径および結晶サイズを有する、製薬等級の「Al を含まない」混合金属化合物を一貫製造するための方法を提供する。

40

【0050】

一態様において、本発明は、少なくとも Mg²⁺ および少なくとも Fe³⁺ を含む、混合金属化合物を提供し、Mg²⁺ と Fe³⁺ とのモル比は、2.5 : 1 ~ 1.5 : 1 であり、混合金属化合物は、10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、混合金属化合物の平均結晶サイズは、10 ~ 20 nm (100 ~ 200) であり、化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8 ~ 5 重量% (例えば、1.8 ~ 3.2 重量%) である。

【0051】

混合金属化合物の場合、上記条件を満たす一方で、反応中に目標の金属モル比 (Mg : Fe) を維持することは、材料を処理する方法の影響を受けるので、困難である。適切な

50

化学量論が、適切な出発物質の割合だけでなく、反応に対する pH によっても決定され、すなわち、pH が pH 9.5 未満である場合、マグネシウムの不完全な沈殿が起こる場合があり、高すぎる（すなわち、pH 11 を超える）pH は、鉄の損失のリスクがあることがわかった。

【0052】

混合金属化合物は、層間領域内に複数種のアニオンを有することができる。これは、薬学的用途を考慮する場合に望ましくない不純物を導入する可能性があり、（リン酸塩結合）の治療活性にも影響を及ぼし得ることがわかった。驚くべきことに、層間領域に存在するアニオンの種類および量は、特に商業規模の製造の場合、未熟成生成物の分離および洗浄を完了するのにかかる時間に対して顕著な作用を有することもわかった。例えば、低い（1.8 重量% 以下）層間硫酸塩レベルで、分離および洗浄時間が著しく増加することがわかった。

10

【0053】

層間硫酸塩の量が 1.8 ~ 5 重量%（例えば、1.8 ~ 3.2 重量%）に維持される場合、低い過および洗浄時間を維持しながら、0.60 mmol リン酸塩 / g 化合物を超えるリン酸塩結合を得ることができることを見出した。

【0054】

本方法の処理パラメータの組み合わせは、層間領域に制御された硫酸塩（ SO_4 ）レベルを有する、混合金属化合物の調製を提供する。

【0055】

Na_2SO_4 塩の形態の可溶性 SO_4 は、洗浄によって容易に除去することができるが、層間硫酸塩は、水で洗浄することによって除去することができない。

20

【0056】

層間硫酸塩は、イオン交換を可能にする炭酸塩を含有する溶液中で乾燥化合物を再スラリー化することによって、必ずしも過および洗浄時間を増加させることなく、減少し得ることがわかったが、これは、追加の反応、単離、および乾燥ステップを意味し、概して、リン酸塩結合の減少をもたらす。さらに、この経路は、より長い全体製造時間をもたらすであろう。したがって、層間硫酸塩を制御するためのこの経路は、あまり好ましくない。あるいは、層間硫酸塩は、水の代わりに炭酸塩を含有する溶液で単離した後、過ケーキを洗浄または再スラリー化することによって減少させてもよい。ここでも、これは追加の処理ステップをもたらすことになるであろうから、あまり好ましくない。

30

【0057】

本明細書に記載される処理パラメータの制御によって、低レベルの不純物、特に重金属不純物を有する混合金属化合物を、精製を行ってそのような不純物を除去する必要なく、調製できることがわかった。本発明は、1 ppm 未満の鉛含有量、および / または 30 ppm 未満のクロミウム含有量、および / または 10 ppm 未満の総重金属含有量、および / または 0.5 重量%の Na_2O として表されるナトリウム含有量を有する混合金属化合物を調製するための過程を提供し得る。一態様において、混合金属化合物は、25 ppm 未満、好ましくは、10 ppm 未満の総重金属含有量を有する。例えば、本発明は、15 ppm 未満の総重金属含有量、10 ppm 未満の鉛含有量、35 ppm 未満のクロミウム含有量、および 1 重量% 未満のナトリウム含有量（ Na_2O として表される）を有する混合金属化合物を調製するための過程を提供し得る。

40

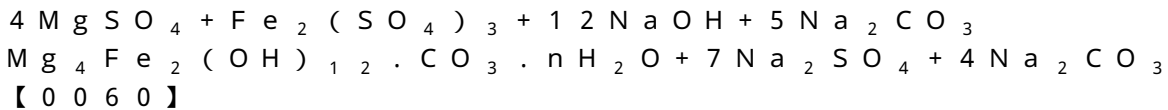
【0058】

本明細書で言及される重金属含有物は、As、Cd、Pb、Hg、Sb、Mo、および Cu から成る群である。したがって、総重金属含有量に関する言及は、As、Cd、Pb、Hg、Sb、Mo、および Cu の総合含有量を意味することを理解されたい。

【0059】

国際公開 WO 99 / 15189 は、5 モル Na_2CO_3 : 12 モル NaOH の比を使用する、10 を超える pH でのスラリーの調製を教示し、以下の反応式を完了するのに必要とされるよりも Na_2CO_3 の 4 モル過剰に等しい。

50



この4モル Na_2CO_3 の過剰は、特に10を超えるpHおよび室温で沈殿させる場合に好ましくないことがわかった。この組み合わせは、所望の反応温度で反応溶液中の炭酸塩の溶解度を低下させ、不良なる過および洗浄時間をもたらすことがわかった。国際公開WO99/15189号の方法に従って、2:1のMg:Feのモル比の未成熟材料を調製する場合、この材料は、良好なリン酸塩結合を維持しながらの規模で製造される時に分離および洗浄がより困難であることがわかった。これは、規格外の材料の結果として、バッチの損失をもたらした。

10

【0061】

炭酸ナトリウムは、アニオン交換部位に炭酸塩を提供するだけでなく、沈殿中のpH制御を支援するpH緩衝剤として作用する。適切な沈殿pHを維持する能力は、 Na_2CO_3 が存在する場合に著しく高まる。しかしながら、 Na_2CO_3 が2.7モル過剰からゼロ過剰に減少すると、ろ過率が著しく増加することもわかった。高いろ過率は、未熟成形態のMgFe混合金属化合物を製造しようとする場合に有利である。そのような材料は、ろ過することが困難であり得る。 Na_2CO_3 を、さらに、例えば2.7モル過剰以下に減少させることもまた、より正確でないpH制御ならびに層間領域に存在する硫酸塩アニオンのレベルを増加させ得る。上記の結果として、pHと、モル過剰 Na_2CO_3 と、スラリーが維持される温度との間に複雑な相関関係があり、それらはすべて良好なリン酸塩結合ならびにろ過および/または洗浄時間を維持するために重要であることを確認した。特に、0.60mmolリン酸塩/g化合物を超えるリン酸塩結合を達成し、良好なる過および洗浄時間を維持するために、スラリーを生成し、温度は15~30で維持し、以下とすることが好ましいことを決定した：

20

(i) スラリーのpHは、9.5~9.8未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超~5.0以下のモル過剰で提供されるか、または
(ii) スラリーのpHは、9.5~10未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超~4.0以下のモル過剰で提供されるか、または
(iii) スラリーのpHは、9.5~10.1以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超~2.7以下のモル過剰で提供されるか、また

30

(iv) スラリーのpHは、9.5~10.5で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも1.0超~2.0以下のモル過剰で提供されるか、または
(v) スラリーのpHは、9.5超~11以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0.0~2.0以下のモル過剰で提供される。

【0062】

あるいは、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成することができ、スラリーは30~60の温度に維持され、

(i) スラリーのpHは、9.5超~11未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0超~2未満のモル過剰で提供されるか、または
(ii) スラリーのpHは、9.5超~10.5未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0超~2.7未満のモル過剰で提供されるか、または
(iii) スラリーのpHは、9.5超~10未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0超~4未満のモル過剰で提供される。

40

【0063】

さらに、化合物中の追加の結晶相(すなわち、粉末X線回析によって検出されるようなハイドロタルサイト型以外の相)の存在を回避するために、非結合硫酸塩(SO_4)、すなわち硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)の形態が、1.5重量%以下(Na_2SO_4 として表される場合)、好ましくは1重量%未満(SO_4 として表される場合)で維持される程度に、生成物を洗浄する必要があることがわかった。これは逆に、少量の層間硫酸塩が

50

、商業規模で有効なる過および洗浄を可能にするように維持される場合にのみ達成することができる。

【0064】

本方法は、共沈殿過程である。そのような過程は、ハイドロタルサイト相に加えて、異なる結晶相の形成を促進する。医薬製剤中の活性体として使用する場合、関心の相を識別および制御できることが要件である。本方法は、ハイドロタルサイト相に起因するものを除いて、XRD回析線の不在によって決定される、あらゆる他の結晶相をより少なく含有する（または実質的に含まない）混合金属化合物の調製を提供する。ハイドロタルサイト相は、以下の回析X線回析分析を有した。dA（「d」間隔）7.74*、3.86*、3.20、2.62*、2.33*、1.97*、1.76、1.64、1.55*、1.52*、1.48、1.44*、1.40、これらのうち、*マークの付いたピークは、未熟成試料において典型的に見られる8つの最も強いピークである。残りの5つのピークは、通常、熟成の結果として、より結晶の程度の高い試料においてのみ分解される。

10

【0065】

要するに、生成の全過程（反応から乾燥まで）は、化合物の単離および洗浄の過程を著しく妨害することなく、リン酸塩結合活性を維持するために、（平均結晶サイズ200を超える）微結晶サイズの成長を回避するように提供される。これは、過程条件の慎重な制御、およびそれらの特定の選択によって、例えば、層間硫酸塩を1.8~5重量%（例えば、1.8~3.2重量%）に制御することによって達成され、それはひいては、過剰Na₂CO₃、反応pH、および反応スラリー温度の選択を介して制御することができる。

20

【0066】

一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む混合金属化合物を提供し、Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、1.5:1~2.5:1であり、混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、混合金属化合物の平均結晶サイズは、10~20nm（100~200）であり、混合金属化合物のd50平均粒径は、300μm未満である。驚くべきことに、そのような平均結晶サイズ範囲および300ミクロン未満の製粉粒径を有する、この未熟成化合物は、良好な制御されたリン酸塩結合の利点を有するとともに（0.60mmolリン酸塩/g化合物）、低いマグネシウム放出（0.2mmolマグネシウム/g化合物未満）を維持することがわかった。300ミクロン粒径を超える場合、リン酸塩結合は顕著に減少し、マグネシウム放出は、0.2mmolマグネシウム/g化合物を超えて増加することがわかった。

30

【0067】

20nm（200）未満の混合金属化合物の平均結晶サイズ、および高い表面積（80~145m²/g）は、低い表面積（40~80m²/g）材料のそれに類似するd50平均粒径の時と比較して、材料がさらに製粉されない場合でさえも、得られる物質が、いずれも小さい平均結晶サイズおよび高い表面積を有するが、重要なことに、より高いリン酸塩結合能ならびに低いマグネシウム放出も有するように、滞留時間の短い乾燥ステップを含む過程を使用して製造することができることがわかった。製粉を要件としないことは、減少した処理ステップの利点を有する。さらなる利点は、そのような材料が、湿式造粒を必要とせず、錠剤化過程に適切であり得ることである。さらなる利点は、滞留時間の短い経路を介して製造される材料は、乾燥機中の生成物の滞留時間（5分未満）が、一般に短すぎて化合物のいかなる分解をも可能にしないため、150を超える温度に曝露されてもよいことである。

40

【0068】

10~20nm（100~200）の平均結晶サイズ、および表面積40~80m²/gを有する混合金属化合物は、貯蔵時の良好な安定性、特にリン酸塩結合の利点を有する。この生成物は、より小さい錠剤サイズ（すなわち、500mg化合物の場合500mm³未満）を提供し、それによって腎臓病患者の治療において一般的な問題である、錠剤丸剤負荷を改善するという追加の利点を有する。微粉化を必要とする表面積40~80m

50

$2 / g$ の材料は、材料の製粉を含む、商業規模で製造することができ、 200 以下の小さい平均結晶サイズを維持することに反映されるように、材料の熟成に対する影響が最小である。微結晶サイズが 100 未満である場合、小粒径に製粉する際に、例えば、微量金属不純物、製粉速度、および生成物の分解、ならびに生成物の過剰乾燥の問題に関する困難を提示する。さらに、追加の驚くべき利点は、そのような材料が、低い表面積にもかかわらず、リン酸塩の取り込み速度の著しい減少も呈しないことである。この面は、リン酸塩の結合が急速である必要がある薬学的応用、例えば、腎臓ケアに対してそのような材料を考慮する場合に重要であり得る。上述の材料は、 10 分以内に 80% のリン酸塩と結合することがわかった（試験方法 3）。

【0069】

平均結晶サイズ $10 \sim 20 \text{ nm}$ ($100 \sim 200$) および表面積 $40 \sim 80 \text{ m}^2 / g$ の生成物に関して、低表面積および $0.3 \sim 0.65 \text{ cm}^3 / g$ の低い水孔体積の生成物は、より小さい錠剤サイズを提供し（すなわち、 500 mg 化合物の場合 500 mm^3 ）、それによって、腎臓病患者の治療において一般的な問題である、錠剤丸剤負荷を改善するという追加の利点を有する。さらに、高密度の材料は、小型錠剤の湿式造粒による製造により適している。

【0070】

生成物が、 85 重量%未満の乾燥固形分に乾燥される場合、水脱離に起因して、貯蔵問題が認められ得る。生成物が、 80 重量%未満の乾燥固形分に乾燥される場合、製粉が問題となり得る。生成物が、 99 重量%を超えて乾燥される場合、リン酸塩結合が減少し得る。生成物が過度に乾燥される場合、水脱離に起因して、貯蔵問題も認められる場合がある。したがって、一実施形態において、生成物は、それが 80 重量%～ 99 重量%の乾燥固形分、好ましくは、 85 重量%～ 99 重量%を有するように乾燥される。

【0071】

一態様において、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む混合金属化合物を提供し、 Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、 $1.5 : 1 \sim 2.5 : 1$ であり、混合金属化合物は、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、混合金属化合物の平均結晶サイズは、 $10 \sim 20 \text{ nm}$ ($100 \sim 200$) であり、混合金属化合物の水孔体積は、 $0.3 \sim 0.65 \text{ cm}^3 / g$ の混合金属化合物である。驚くべきことに、この孔体積の低い化合物は、最長数年の期間に渡って、貯蔵時に本質的に未変化であり、薬学的に活性な材料にする、良好なリン酸塩結合の利点を有することがわかった。通常、著しく高い孔体積が、そのような安定性を得るために必要とされることが予想されるところである。

【0072】

本明細書で使用する、「水孔体積」は、試験方法 15 に従って決定される孔体積を指す。

【0073】

参照を容易にするために、本発明のこれらおよびさらなる態様を、以下で適切な項見出しを設けて説明する。しかしながら、各々の項の教示が組み合わされる場合があり、必ずしも各々の特定の項に限定されない。

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図 1】図 1 はリン酸塩結合が高く、洗浄時間が低い、 $2 \sim 5$ 重量%層間硫酸塩の好適な範囲を示す、表 3 からのデータのグラフ表示である。

【発明を実施するための形態】

【0075】

< 好適な態様 >

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、 10000 ppm 未満のアルミニウム含有量を有し、

10

20

30

40

50

20 nm (200)未満の平均結晶サイズを有する、
混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を、 Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーの pH は、9.5 ~ 11 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 ~ 4.0 のモル過剰で提供される、ステップと、

(b) 0.03 ~ 1.6 kW/m³ の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合に供するステップと、

(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも 10 重量% の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 0.05 ~ 1.5 kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水 500 ~ 50000 kg の水蒸発速度で、粗生成物を急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、乾燥させるステップと、を含む、方法を提供する。

【0076】

当業者であれば、「平均結晶サイズ」が、試験方法 2 に従って測定される結晶サイズを意味することを理解するであろう。

【0077】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成し、スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 で維持される。好ましくは、スラリーの pH は、9.5 ~ 10.1 未満で維持される。好ましくは、スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持される。好ましくは、スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持される。好ましくは、スラリーの pH は、9.6 ~ 9.9 で維持される。より好ましくは、スラリーの pH は、約 9.8 で維持される。

【0078】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成し、 Na_2CO_3 は、2.0 ~ 4.0 未満のモル過剰、好ましくは 2.7 ~ 4.0 未満のモル過剰、好ましくは 2.7 ~ 3.2 未満のモル過剰、好ましくは 2.7 ~ 3.0 未満のモル過剰で提供される。より好ましくは、 Na_2CO_3 は、約 2.7 のモル過剰で維持される。

【0079】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成し、スラリーは、15 ~ 30 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 5.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(ii) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(iii) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.1 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 以下のモル過剰で提供されるか、または

(iv) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(v) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0.0 ~ 1.0 以下のモル過剰で提供される。

【0080】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成し、スラリーは、15 ~ 30 の温度に

10

20

30

40

50

維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 9.8 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 以下のモル過剰で提供されるか、または

(ii) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.3 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 2.0 超 ~ 4.0 未満のモル過剰で提供されるか、または

(iii) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.5 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(iv) スラリーの pH は、9.8 超 ~ 10.3 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 1.0 ~ 4.0 未満のモル過剰で提供される。

10

【0081】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成し、スラリーは、30 ~ 60 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 11 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2 未満のモル過剰で提供されるか、または

(ii) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10.5 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(iii) スラリーの pH は、9.5 超 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される。

20

【0082】

好適な一態様において、ステップ (a) では、 Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および NaOH と合わせて、スラリーを生成し、スラリーは、30 ~ 65 の温度に維持され、

(i) スラリーの pH は、9.5 ~ 10.5 以下で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 2.7 未満のモル過剰で提供されるか、または

(ii) スラリーの pH は、9.5 ~ 10 未満で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも 0 超 ~ 4 未満のモル過剰で提供される。

【0083】

好適な一態様において、ステップ (b) では、スラリーは、0.03 ~ 1.6 kW/m^3 の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、混合に供される。好適な一態様において、ステップ (b) では、スラリーは、0.03 ~ 0.5 kW/m^3 の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、混合に供される。好適な一態様において、ステップ (b) では、スラリーは、0.05 ~ 0.5 kW/m^3 の、単位体積当たりの動力を提供する条件下で、混合に供される。

30

【0084】

好適な一態様において、ステップ (b) では、スラリーは、少なくとも 40 μm の d 50 粒径分布 (p s d) に制御される。好ましくは、スラリーは、40 μm を超える d 50 粒径分布 (p s d) に制御される。好ましくは、スラリーは、少なくとも 50 μm の d 50 p s d に制御される。好ましくは、スラリーは、少なくとも 60 μm の d 50 p s d に制御される。より好ましくは、スラリーは、少なくとも 70 μm の d 50 p s d に制御される。好ましくは、スラリーは、70 μm を超える d 50 p s d に制御される。スラリーの d 50 p s d は、本明細書において試験 9 に従って測定されるとおりである。

40

【0085】

本明細書で使用する、「粒径分布」という用語は、試験方法 24 に従って決定される d 50 または平均粒径分布を指す。D 50 は、当該試験方法の第 50 パーセントイルを指す。

【0086】

好適な一態様において、ステップ (b) では、スラリーは、反応物質の添加後、および

50

30分の初期保持時間後に、少なくとも40 μ mを超えるd50psdに制御され、最適な粒径分布を得る。好ましくは、スラリーは、反応物質の添加後、および30分の初期保持時間後に、少なくとも50 μ mのd50psdに制御される。好ましくは、スラリーは、反応物質の添加後、および30分の初期保持時間後に、少なくとも60 μ mのd50psdに制御される。より好ましくは、スラリーは、反応物質の添加後、および30分の初期保持時間後に、少なくとも70 μ mのd50psdに制御される。

【0087】

好適な一態様において、単離前、例えばステップ(c)前のスラリーの保持時間は、16時間未満であり、好ましくは12時間未満である。好ましくは、保持時間は30分より長い。好適な一態様において、単離前、例えばステップ(c)前のスラリーの保持時間は、30分~16時間である。好適な一態様において、単離前、例えばステップ(c)前のスラリーの保持時間は、30分~12時間である。保持時間が16時間を超えて増加する場合、微結晶サイズが増加し、および/または粒径が変化し得る。

10

【0088】

本方法のステップ(c)において、混合金属化合物は、スラリーから分離され、少なくとも10重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得る。好ましくは、混合金属化合物は、スラリーから分離され、少なくとも15重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得る。より好ましくは、混合金属化合物は、スラリーから分離され、少なくとも20重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得る。

20

【0089】

本方法のステップ(d)において、粗生成物は、
(i) 150 以下の温度であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~1.5kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または
(ii) 乾燥生成物1kg当たり1時間に水500~50000kgの水蒸発速度で、粗生成物を急速乾燥に曝露するかのいずれかによって乾燥される。

20

【0090】

当業者であれば、「粗生成物をX 以下の温度に加熱すること」に関する言及は、生成物のバルク温度がX 以下であるように、生成物を加熱することを指すことを理解するであろう。生成物が曝露される温度、例えば、ドラム乾燥の場合のドラム温度、または生成物の外殻の温度は、生成物のバルク温度がX である場合、X より高くなり得ることを理解されたい。

30

【0091】

当業者であれば、乾燥生成物1kg当たりのkg水/時間の割合での水蒸発速度に関する言及は、試験方法18に従って測定されるものであることを理解されたい。

【0092】

好適な一態様においては、d(i)に従う、すなわち、ステップ(d)において、粗生成物は、粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~1.5kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱することによって乾燥される。

40

【0093】

好適な一態様において、ステップ(d)に従う、すなわちステップd(ii)において、粗生成物は、粗生成物を、乾燥生成物1kg当たり1時間に水500~50000kgの水蒸発速度でのフラッシュ乾燥または噴霧乾燥に曝露することによって乾燥される。

【0094】

好ましくは、ステップd(i)に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、150 以下の温度であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~1kgの水蒸発速度、より好ましくは、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~0.5kgの水蒸発速度、さらにより好ましくは、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.09~0.5kgの水蒸発速度、最も好ましくは、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.09~0.38kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱することによって乾燥される。

50

【0095】

好ましくは、ステップ d (i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、150 以下の温度、例えば140 以下、例えば130 以下、例えば120 以下、例えば110 以下、例えば100 以下、例えば90 以下、例えば60~150 、例えば70~150 、例えば60~140 、例えば70~140 、例えば60~130 、例えば70~130 、例えば60~120 、例えば70~120 、例えば60~110 、例えば70~110 、例えば60~100 、例えば70~100 、例えば60~90 、例えば70~90 の温度に加熱することによって乾燥される。好ましくは、ステップ d (i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、35~150 の温度、例えば35~140 、例えば35~130 、例えば35~120 、例えば35~110 、
 10 例えは35~100 、例えは35~90 、例えは35~80 、例えは35~70 、例えは35~60 、例えは35~90 、例えは35~80 、例えは35~70 、例えは35~60 、例えは35~50 の温度に加熱することによって乾燥される。好ましくは、ステップ d (i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、40超~150 の温度、例えば40超~140 、例えば40超~130 、例えば40超~120 、
 20 例えは40超~110 、例えは40超~100 、例えは40超~90 、例えは40超~80 、例えは40超~70 、例えは40超~60 、例えは40超~50 の温度に加熱することによって乾燥される。90 以下の温度であって、乾燥生成物1kg 当たり1時間に水0.05~1.5kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱することは、特に好適であることがわかった。この態様において、平均結晶サイズは、乾燥中に著しく増加せず、本明細書に記載される有利な平均結晶サイズを提供することができる。

【0096】

好ましくは、ステップ d (i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、150 以下の温度に曝露することによって、好ましくは140 以下の温度に曝露することによって、好ましくは130 以下の温度に曝露することによって、好ましくは120 以下の温度に曝露することによって、好ましくは110 以下の温度に曝露することによって、好ましくは100 以下の温度に曝露することによって、好ましくは90 以下の温度に曝露することによって、好ましくは60~150 の温度に曝露することによって、好ましくは70~150 の温度に曝露することによって、好ましくは60~140 の温度に曝露することによって、好ましくは70~140 の温度に曝露することによって、好ましくは60~130 の温度に曝露することによって、好ましくは70~130 の温度に曝露することによって、好ましくは60~120 の温度に曝露することによって、好ましくは70~120 の温度に曝露することによって、好ましくは60~110 の温度に曝露することによって、好ましくは70~110 の温度に曝露することによって、好ましくは60~100 の温度に曝露することによって、好ましくは70~100 の温度に曝露することによって、好ましくは60~90 、好ましくは70~90 の温度に曝露することによって乾燥される。

【0097】

好ましくは、ステップ d (i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、35~90 の温度であって、乾燥生成物1kg 当たり1時間に水0.05~0.5kg の水蒸発速度を提供するのに十分な温度に曝露することによって、5~10重量%の湿度に乾燥される。

【0098】

好ましくは、ステップ d (i i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、乾燥生成物1kg 当たり1時間に水900~4000kg の水蒸発速度で、フラッシュ乾燥または噴霧乾燥に曝露することによって乾燥される。

【0099】

好ましくは、ステップ d (i i) に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、乾燥生成物1kg 当たり1時間に水1500~5000kg の水蒸発速度で、フラッシュ乾燥に曝露するか、または乾燥生成物1kg 当たり1時間に水500~1500kg の水蒸発速度で

10

20

30

40

50

、生成物を噴霧乾燥に曝露することによって乾燥される。より好ましくは、フラッシュ乾燥によって20000～50000、または噴霧乾燥によって900～1100のいずれかである。

【0100】

好ましくは、ステップd(i i)に従う場合、粗生成物は、粗生成物を、乾燥生成物1kg当たり1時間に水500～50000kgの水蒸発速度で、フラッシュ乾燥または噴霧乾燥、0.30～0.80の ΔT 、および5分未満の乾燥機中の生成物の滞留時間に曝露することによって乾燥される。

【0101】

本方法のステップ(a)の前、本方法のステップ(d)の後、本方法のステップ(a)、(b)、(c)、および(d)のいずれか1つの間に、1つまたは複数の追加ステップが提供されてもよい。これらの追加ステップは、本方法に包含される。例えば、好適な一態様において、粗生成物は、ステップ(d)に先行して洗浄される。

10

【0102】

本発明の一態様に従う追加の処理ステップは、混合金属化合物上でイオン交換を行うことを含む。これは、過程中的あらゆる時点で、例えば、スラリー中に粗生成物または乾燥生成物として存在する場合に行われてもよい。好適なイオン交換は、混合金属化合物中に存在する硫酸塩に関してである。混合金属化合物中に存在する硫酸塩に関して行われるイオン交換は、好ましくは、硫酸塩を炭酸塩と交換することによって、例えば、混合金属化合物を炭酸塩含有溶液と接触させることによって行われる。したがって、本態様において

20

、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含み、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、20nm(200)未満の平均結晶サイズを有する、混合金属化合物を生成する方法であって、

(a) Mg^{2+} 塩および Fe^{3+} 塩を Na_2CO_3 および $NaOH$ と合わせて、スラリーを生成するステップであって、スラリーのpHは、9.5～11で維持され、 Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも0～4.0のモル過剰(例えば、2.0～4.0のモル過剰)で提供される、ステップと、

(b) 0.03～1.6kW/m³bの単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合に供するステップと、

30

(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも10重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

(d)

(i) 粗生成物を、150以下の温度であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05～1.5kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に加熱するか、または

(ii) 前記粗生成物を、乾燥生成物1kg当たり1時間に水500～50000kgの水蒸発速度で、急速乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物を乾燥させるステップと、

(e) 随意に、スラリー、粗生成物、または混合金属化合物を、炭酸塩含有溶液と接触させて、混合金属化合物中に存在する硫酸塩を炭酸塩と交換するステップと、を含む、方法が提供される。

40

【0103】

生成物の分離は、あらゆる適切な方法によって行われてもよい。例えば、混合金属化合物は、遠心分離によってスラリーから分離されてもよい。異なるろ過方法が利用されてもよいが、好適な態様は、ろ過に続いて洗浄および脱水を1つのステップに組み合わせる、遠心分離を使用するろ過方法によって得られる。別の好適な態様は、ろ過に続いて洗浄および脱水を1つのステップに組み合わせる、ベルトフィルターを使用するろ過方法によって得られる。

【0104】

50

ステップ(d)の後、生成物をさらに処理してもよい。本発明は、さらなる処理によって得られた生成物を包含する。一態様において、乾燥した粗生成物は、300 μm未満のd50平均粒径に篩過することによって分類され、より好ましくは、乾燥した粗生成物は、200 μm未満のd50平均粒径に製粉され、より好ましくは、乾燥した粗生成物は、100 μm未満のd50平均粒径に製粉され、より好ましくは、乾燥した粗生成物は、2~50 μm未満のd50平均粒径に製粉され、より好ましくは、乾燥した粗生成物は、2~30 μm未満のd50平均粒径に製粉される。

【0105】

好ましくは、篩過によって測定して、10重量%未満の粒子は、直径が106 μmより大きく、より好ましくは、5%未満である。最も好ましくは、篩過によって測定して直径が106 μmより大きい粒子はない。

10

【0106】

ステップd(i)の後、生成物をさらに処理してもよい。本発明は、さらなる処理によって得られた生成物を包含する。一態様において、乾燥した粗生成物は製粉される。より好ましくは、乾燥した粗生成物は、10 μm未満のd50平均粒径に製粉され、さらにより好ましくは、乾燥した粗生成物は、2~10 μm未満のd50平均粒径に製粉され、最も好ましくは、乾燥した粗生成物は、2~7 μm未満のd50平均粒径に製粉され、さらに最も好ましくは、乾燥した粗生成物は、5 μm未満のd50平均粒径に製粉される。

【0107】

好ましくは、ステップ(i)の後、乾燥した粗生成物を製粉して、40~80 m²/gの表面積、より好ましくは、40~70 m²/gの表面積、さらにより好ましくは、45~65 m²/gの表面積、最も好ましくは、50~60 m²/gの表面積を提供する。

20

【0108】

好ましくは、ステップ(i)の後、乾燥した粗生成物を、d50平均粒径2~10 μmおよび表面積40~80 m²/g化合物に製粉する。

【0109】

好ましくは、ステップ(ii)の後、乾燥した生成物は製粉されない。好ましくは、ステップ(ii)の後、乾燥した生成物は、10~50 μmのd50平均粒径および80~145 m²/g化合物の表面積を有する。

30

【0110】

好ましくは、乾燥した粗生成物は、乾燥した粗生成物の総重量に基づいて、15重量%未満の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、10重量%未満の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、1~15重量%の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、5~15重量%の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、5~10重量%の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、8~15重量%の含水量を有し、好ましくは、乾燥した粗生成物は、8~11重量%の含水量を有する。

【0111】

好ましくは、混合金属化合物は、少なくとも10重量%の乾燥固形分を有する。好ましくは、混合金属化合物は、少なくとも15重量%の乾燥固形分を有する。より好ましくは、混合金属化合物は、少なくとも20重量%の乾燥固形分を有する。

40

【0112】

乾燥すると、混合金属化合物は、少なくとも80重量%の乾燥固形分を有する。好ましくは、乾燥した混合金属化合物は、85重量%より多くの乾燥固形分を有する。好ましくは、乾燥した混合金属化合物は、99重量%未満の乾燥固形分を有する。より好ましくは、乾燥した混合金属化合物は、95重量%未満の乾燥固形分を有する。最も好ましくは、乾燥した混合金属化合物は、90~95重量%の乾燥固形分を有する。

【0113】

本明細書で説明されるように、化合物は、20 nm(200)未満の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、100~200 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、155~200 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、

50

110 ~ 195 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、110 ~ 185 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、115 ~ 165 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、120 ~ 185 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、130 ~ 185 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、140 ~ 185 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、150 ~ 185 の平均結晶サイズを有する。好ましくは、化合物は、150 ~ 175 の平均結晶サイズを有する。より好ましくは、化合物は、155 ~ 175 の平均結晶サイズを有する。より好ましくは、化合物は、155 ~ 165 の平均結晶サイズを有する。

【0114】

さらなる好適な実施形態において、13 nm (130) 未満の平均結晶サイズ、および0.65 mmolリン酸塩/g 混合金属化合物より大きいリン酸塩結合能を有する、混合金属化合物の生成が提供される。

10

【0115】

さらなる好適な実施形態において、9 nm (90) 未満の平均結晶サイズ、および0.70 mmolリン酸塩/g 混合金属化合物より大きいリン酸塩結合能を有する、混合金属化合物の生成が提供される。

【0116】

好適な一態様において、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺を含む混合金属を提供し、Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.1 : 1 ~ 1.7 : 1であり、30 ppm未満のアルミニウム含有量、110 ~ 195 の平均結晶サイズ、2.1 ~ 5 重量% (例えば、2.1 ~ 3.2 重量%) の層間硫酸塩を有し、

20

(a) Mg²⁺塩およびFe³⁺塩を、Na₂CO₃およびNaOHと合わせてスラリーを生成するステップであって、スラリーのpHは、9.6 ~ 10 未満に維持され、Na₂CO₃は、反応を完了するのに必要とされるよりも2.7のモル過剰で提供されるステップと、(b) 0.05 ~ 0.05 kW/m³の単位体積当たりの動力を提供する条件下で、スラリーを混合するステップと、

(b1) スラリーを20 ~ 25 の温度に制御するステップと、

(b2) 随意に、スラリーを少なくとも40 μmのd50psdに制御する(好ましくは、スラリーを少なくとも40 μmのd50psdに制御する)ステップと、

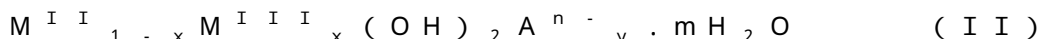
(c) 混合金属化合物をスラリーから分離して、少なくとも10重量%の乾燥固形分を有する粗生成物を得るステップと、

30

(d) (i) 粗生成物を40 ~ 90 であって、乾燥生成物1 kg当たり1時間に水0.05 ~ 0.5 kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に曝露することによって、粗生成物を5 ~ 10重量%の水分に乾燥させるステップと、を含む。

【0117】

本方法によって調製される化合物は、Mg²⁺および少なくともFe³⁺を含む、いかなる混合金属化合物でもあり得る。好適な一態様において、化合物は、ハイドロタルサイト構造を有する化合物である。好ましくは、化合物は以下の式のものであり、



式中、M^{II}は、1つまたは複数の二価金属であって、少なくともMg²⁺であり、

40

M^{III}は、1つまたは複数の三価金属であって、少なくともFe³⁺であり、

Aⁿ⁻は、1つまたは複数のn価アニオンであって、少なくともCO₃²⁻であり、

1.0 < x / y n < 1.2、0 < x ≤ 0.67、0 < y ≤ 1、および0 < m ≤ 10である。

【0118】

混合金属化合物の分子式が決定され得る方法は、当業者によく知られるであろう。分子式は、M^{II}/M^{III}比の分析(試験方法1)、SO₄分析(試験方法5)、CO₃分析(試験方法6)、およびH₂O分析(試験方法12)から決定することができることを理解されたい。

【0119】

50

好ましくは、 $0 < x \leq 0.4$ 、 $0 < y \leq 1$ 、および $0 < m \leq 10$ である。

【0120】

好ましくは、 $1.05 < x / y^n < 1.2$ であり、好ましくは、 $1.05 < x / y^n < 1.15$ である。好適な一態様において、 $x / y^n = 1$ である。

【0121】

好適な一態様において、 $0.1 < x$ 、例えば、 $0.2 < x$ 、 $0.3 < x$ 、 $0.4 < x$ 、または $0.5 < x$ である。好適な一態様において、 $0 < x \leq 0.5$ である。 $x = [M^{I I}] / ([M^{I I}] + [M^{I I I}])$ であり、式中、 $[M^{I I}]$ は、式Iの化合物1モル当たりの $M^{I I}$ のモル数であり、 $[M^{I I I}]$ は、式Iの化合物1モル当たりの $M^{I I I}$ のモル数であることを理解されたい。

10

【0122】

好適な一態様において、 $0 < y \leq 1$ である。好ましくは、 $0 < y \leq 0.8$ である。好ましくは、 $0 < y \leq 0.6$ である。好ましくは、 $0 < y \leq 0.4$ である。好ましくは、 $0.05 < y \leq 0.3$ である。好ましくは、 $0.05 < y \leq 0.2$ である。好ましくは、 $0.1 < y \leq 0.2$ である。好ましくは、 $0.15 < y \leq 0.2$ である。

【0123】

好適な一態様において、 $0.1 < m \leq 10$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 8$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 6$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 4$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 2$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 1$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 0.7$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 0.6$ である。好ましくは、 $0.1 \leq m \leq 0.6$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 0.5$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 0.3$ である。好ましくは、 $0 \leq m \leq 0.15$ である。好ましくは、 $0.15 \leq m \leq 0.5$ である。水分子mの数は、微結晶の表面上で吸収され得る水の量、ならびに層間水を含むことができる。水分子の数は、以下に従って、xに関連すると推定される。 $m = 0.81 - x$ 。

20

【0124】

当然のことながら、x、y、z、およびmの好適な値のそれぞれを組み合わせてもよい。

【0125】

好適な一態様において、化合物は、5000ppm未満、より好ましくは1000ppm未満、最も好ましくは100ppm、最も好ましくは30ppmのアルミニウム含有量を有する。

30

【0126】

好適な一態様において、化合物の総硫酸塩含有量は、1.8～5重量%である。総硫酸塩含有量とは、化合物中に存在する硫酸塩の含有量を意味する。これは、よく知られている方法で決定することができ、特に、試験方法1に従って決定される。好ましくは、総硫酸塩は、2～5重量%、好ましくは2～3.7重量%、好ましくは2～5重量%、好ましくは2～5重量%未満、好ましくは2.1～5重量%、好ましくは2.1～5重量%未満、好ましくは2.2～5重量%、好ましくは2.2～5重量%未満、好ましくは2.3～5重量%、好ましくは2.3～5重量%未満である。

【0127】

好適な一態様において、化合物の総硫酸塩含有量は、1.8～4.2重量%である。総硫酸塩含有量とは、化合物中に存在する硫酸塩の含有量を意味する。これは、よく知られている方法で決定することができ、特に、試験方法1に従って決定される。好ましくは、総硫酸塩は、2～4.2重量%、好ましくは2～3.7重量%、好ましくは2～3.2重量%、好ましくは2～3.2重量%未満、好ましくは2.1～3.2重量%、好ましくは2.1～3.2重量%未満、好ましくは2.2～3.2重量%、好ましくは2.2～3.2重量%未満、好ましくは2.3～3.2重量%、好ましくは2.3～3.2重量%未満である。

40

【0128】

化合物は、化合物内で結合される硫酸塩の量も含有する。この硫酸塩の含有量、すなわ

50

ち層間硫酸塩は、水による洗浄過程によって除去されない場合がある。本明細書で使用する、層間硫酸塩の量は、試験方法5に従って決定される硫酸塩の量である。好適な態様において、化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8～5重量%、好ましくは1.8～3.2重量%、好ましくは2～5重量%、好ましくは2～5重量%未満、好ましくは2～3.2重量%、好ましくは2～3.1重量%、好ましくは2～3.0重量%である。好ましくは、化合物の層間硫酸塩含有量は、2.1～5重量%、好ましくは2.1～3.2重量%、好ましくは2.1～3.2重量%未満である。より好ましくは、化合物の層間硫酸塩含有量は、2.2～5重量%、好ましくは2.2～3.2重量%、好ましくは2.2～3.2重量%未満である。さらにより好ましくは、化合物の層間硫酸塩含有量は、2.3～5重量%、好ましくは2.3～3.2重量%であり、好ましくは2.3～3.2重量%未満である。最も好ましくは、化合物の層間硫酸塩含有量は、2.5～5重量%、好ましくは2.5～3.2重量%、好ましくは2.5～3.2重量%未満である。さらに最も好ましくは、化合物の層間硫酸塩含有量は、2.5～3.0重量%である。

10

【0129】

本明細書で説明されるように、本発明は、新規の化合物を提供する。本明細書で説明されるように、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む混合金属化合物を提供し、

ここで

Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5:1～1.5:1であり、

混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

混合金属化合物の平均結晶サイズは、10～20nm(100～200)であり、

混合金属化合物のd50平均粒径は、300 μm 未満である。好ましくは、混合金属化合物のd50平均粒径は、200 μm 未満である。

20

【0130】

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む混合金属化合物を提供し、

ここで

Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5:1～1.5:1であり、

混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

混合金属化合物の平均結晶サイズは、10～20nm(100～200)であり、

混合金属化合物の水孔体積は、0.25～0.7 cm^3/g 混合金属化合物である。好ましくは、混合金属化合物の水孔体積は、0.3～0.65 cm^3/g 混合金属化合物である。好ましくは、混合金属化合物の水孔体積は、0.35～0.65 cm^3/g 混合金属化合物である。好ましくは、混合金属化合物の水孔体積は、0.3～0.6 cm^3/g 混合金属化合物である。

30

【0131】

本態様のさらなる好適な実施形態において、混合金属化合物の窒素孔体積は、0.28～0.56 cm^3/g である。本明細書で使用する、「窒素孔体積」という用語は、試験方法14に従って決定される孔体積を指す。混合金属化合物の窒素孔体積が0.28～0.56 cm^3/g である場合、水孔体積との密接な相関は、水孔体積を決定する必要がないものであることがわかった。したがって、さらなる態様において、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+} を含む混合金属化合物を提供し、

40

ここで

Mg^{2+} と Fe^{3+} とのモル比は、2.5:1～1.5:1であり、

混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、

混合金属化合物の平均結晶サイズは、10～20nm(100～200)であり、

好ましくは、混合金属化合物の窒素孔体積は、0.28～0.56 cm^3/g 混合金属化合物である。

【0132】

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくとも Mg^{2+} および少なくとも Fe^{3+}

50

+を含む混合金属化合物を提供し、
ここで

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5:1~1.5:1であり、
混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10~20nm(100~200)であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8~5重量%(例えば、1.8~3.2重量%)であ
る。好ましくは、混合金属化合物の平均結晶サイズは、12~20nm(120~200
)である。

【0133】

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺ 10
+を含む混合金属化合物を提供し、
ここで

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5:1~1.5:1であり、
混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、20nm未満(200)であり、
化合物の層間硫酸塩含有量は、2.1~5重量%(例えば、1.8~3.2重量%)であ
る。好ましくは、混合金属化合物の平均結晶サイズは、10~20nm(120~200
)である。

【0134】

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺ 20
+を含む混合金属化合物を提供し、
ここで

Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5:1~1.5:1であり、
混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、20nm未満(200)であり、
表面積は、化合物1g当たり80~145m²である。好ましくは、化合物は、10~3
50μmのd50平均粒径を有する(および好ましくは、化合物は、製粉に供されていな
い)。好ましくは、化合物は、10~300μmのd50平均粒径を有する。好ましくは
、化合物は、10~210μmのd50平均粒径を有する。好ましくは、化合物は、10
~100μmのd50平均粒径を有する。好ましくは、化合物は、10~50μmのd5 30
0平均粒径を有する。好ましくは、化合物は、10~35μmのd50平均粒径を有する
。好ましくは、化合物は、0.15mmolマグネシウム/g化合物未満の量でマグネシ
ウムを放出する。マグネシウム放出は、試験方法3に従って決定する。

【0135】

本明細書で説明されるように、本発明は、少なくともMg²⁺および少なくともFe³⁺ 40
+を含む混合金属化合物を提供し、
ここで、

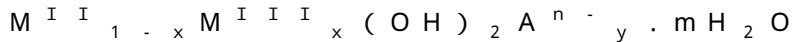
Mg²⁺とFe³⁺とのモル比は、2.5:1~1.5:1であり、
混合金属化合物は、10000ppm未満のアルミニウム含有量を有し、
混合金属化合物の平均結晶サイズは、10~20nm(100~200)であり、表面 40
積は、40~80m²/g化合物である。

好ましくは、混合金属化合物のd50平均粒径は、100μm未満である。好ましくは、
混合金属化合物のd50平均粒径は、50μm未満である。好ましくは、混合金属化合物
のd50平均粒径は、20μm未満である。好ましくは、混合金属化合物のd50平均粒
径は、10μm未満である。好ましくは、混合金属化合物のd50平均粒径は、5μm未
満である。好ましくは、混合金属化合物の水孔体積は、0.25~0.7cm³/gの混
合金属化合物であり、好ましくは、水孔体積は、0.3~0.65cm³/gの混合金属
化合物であり、好ましくは、水孔体積は、0.3~0.6cm³/gの混合金属化合物で
ある。好ましくは、混合金属化合物の窒素孔体積は、0.28~0.56cm³/gの混
合金属化合物である。

【0136】

混合金属化合物が提供される、本発明の態様のそれぞれにおいて、好ましくは、
(1) 化合物の層間硫酸塩含有量は、2.2～5重量% (例えば、1.8～3.2重量%)
であり、および/または

(2) 化合物は、式



のものであり、式中、 $M^{I I}$ は、1つまたは複数の二価金属であって、少なくとも $M g^{2+}$
であり、

$M^{I I I}$ は、1つまたは複数の三価金属であって、少なくとも $F e^{3+}$ であり、

A^{n-} は、1つまたは複数の n 価アニオンであって、少なくとも $C O \quad 3^{2-}$ であり、

$x / y n$ は、1～1.2であり (好ましくは、 $x / y n$ は、1.05～1.15であり、好ましくは、 $x / y n$ は、1である)、

$0 < x \leq 0.4$ 、

$0 < y \leq 1$ 、ならびに

$0 < m \leq 10$ 、および/または

(3) 化合物は、100ppm未満のアルミニウム含有量、好ましくは、30ppm未満
のアルミニウム含有量を有し、

(4) 化合物の層間硫酸塩含有量は、1.8～5重量% (例えば、1.8～3.2重量%)
であり、および/または

(5) 化合物は、100 μm 未満の $d \quad 5 \quad 0$ 平均粒径を有し、好ましくは、化合物は、5～
50 μm 未満の $d \quad 5 \quad 0$ 平均粒径を有し、好ましくは、化合物は、5 μm 未満の $d \quad 5 \quad 0$ 平均
粒径を有し、および/または

(6) 混合金属化合物の水孔体積は、0.3～0.65 $c m^3 / g$ の混合金属化合物であ
り、および/または

(7) 化合物は、少なくとも20重量%の乾燥固形分を有する。

【0137】

化合物は、本明細書で指定されるあらゆる範囲を条件として、あらゆる程度の多孔性を
有してもよい。好適な態様において、混合金属化合物の水孔体積は、0.25～0.7 $c m^3 / g$
の混合金属化合物である。好適な態様において、混合金属化合物の水孔体積は、
0.3～0.65 $c m^3 / g$ の混合金属化合物である。

【0138】

好ましくは、混合金属化合物は、層状複水酸化物 (LDH) である、少なくともいくつ
かの材料を含む。より好ましくは、式 (I) の混合金属化合物は、層状複水酸化物である
。本明細書で使用する、「層状複水酸化物」という用語は、主層に2つの異なる種の金属
カチオン、およびアニオン種を含有する層間ドメインを有する、合成または天然の層状水
酸化物を指定するように使用される。この広範な化合物のファミリーは、層間ドメインが
カチオン種を含有する、より一般的なカチオン粘度と対照させて、アニオン粘度とも称さ
れる。LDHは、対応する [Mg - Al] 系鉱物の多型の1つを参照することによって、
ハイドロタルサイト様化合物としても報告されている。

【0139】

特に好適な混合金属化合物は、炭酸イオンの少なくとも1つ、およびヒドロキシイオン
を含有する。

【0140】

特に好適な化合物は、 $M^{I I}$ および $M^{I I I}$ として、それぞれマグネシウムおよび鉄 (
 $I I I$) を含有する。

【0141】

< 過程 >

混合金属化合物または化合物は、溶液からの共沈殿に続いて、遠心分離またはろ過、次
に乾燥、製粉、および/または篩過によって適切に作製され得る。次に、混合金属化合物
は、湿式造粒過程の一部として再度湿潤させ、得られる顆粒を流動層乾燥機中で乾燥させ

10

20

30

40

50

てもよい。流動層における乾燥の程度を使用して、最終錠剤の望ましい含水量を確立する。

【0142】

2つの共沈殿方法を使用してもよく、つまり1つは低過飽和での沈殿あって、それにより反応溶液のpHが第2のアルカリ溶液の添加を制御することによって一定に維持されるか、あるいは高過飽和での沈殿であって、それにより反応溶液のpHが反応容器に既に存在するアルカリ溶液に混合金属溶液を添加することによって連続的に変化する。pHが一定に維持される沈殿方法は、混合金属化合物の代わりに、 $M(OH)_2$ および/または $M(OH)_3$ 相等の単一金属化合物が形成することを回避するため、好適である。

【0143】

混合金属化合物の他の沈殿方法が、微結晶サイズを200 未満に制御する場合に可能であり得る。例えば、個々の核形成および熟成段階を伴う沈殿方法、尿素加水分解法、誘導加水分解法、塩-オキシド法、ゾルゲル法、電気合成法、二価金属イオンの三価金属イオンへの原位置酸化、いわゆる「Chimie Douce」法、または微粉化した単一金属塩の密な混合物を、固体-固体反応が起こり得る温度で加熱することによって、混合金属化合物が形成され、混合金属化合物の形成をもたらす得る方法が挙げられる。

【0144】

熟成を促進する傾向がある合成後法は、あまり好適でないが、微結晶サイズが200 未満に制御される場合に使用されてもよい。可能な合成後熟処理ステップの例には、熱水、マイクロ波、および超音波が挙げられる。

【0145】

多様な方法を使用して、混合金属化合物を反応スラリーから分離することができる。異なる洗浄、乾燥、および製粉方法が、微結晶サイズが200 未満である場合に可能である。

【0146】

本明細書で上述したような適した出発物質の処理によって調製される本発明の物質は、金属 $M^{I I}$ の水溶性化合物、および金属 $M^{I I I}$ の水溶性化合物の第1溶液を提供することによって調製することができ、アニオンは第1溶液(A)から沈殿が生じないように選ばれる。水溶性の水酸化物(例えば、 $NaOH$)および水溶性のアニオン A^{n-} 塩の第2溶液(B)もまた提供される(カチオンは、水酸化物またはアニオンと水酸化物からの金属とで沈殿しないように選択される)。そして2つの溶液を合わせ、混合金属化合物の出発物質を共沈殿によって形成する。例えば、溶液Aは、硫酸マグネシウムおよび硫酸鉄を精製水に溶解することによって作製する。溶液Bは、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを精製水に溶解することによって作製する。精製水のヒールを反応器に添加し、溶液AおよびBを比率制御下で供給する。反応器内で生成物が形成された後、それは、固体の結晶性物質を含み得、また通常はいくらかの固形無定形物質も存在する。好ましくは、そのように形成された少なくともいくつかの物質は、層状複水酸化物および/またはヒドロタルサイト構造であり、通常、いくつかの無定形および/または不十分な結晶物質も有し、好ましくは共沈殿後、次いで物質をろ過また遠心分離し、洗浄し、その後加熱乾燥する。乾燥は、(i)粗生成物を、150 以下であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~1.5kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に曝露するか、または(ii)粗生成物を、乾燥生成物1kg当たり1時間に水500~5000kgの水蒸発速度で、フラッシュ乾燥または噴霧乾燥に曝露するかのいずれかによって、例えば、オーブン乾燥、噴霧乾燥、または流動層乾燥によって実行する。

【0147】

任意で、まず、大きすぎる粒子を、製粉および/もしくは篩過、ならびに/または例えば、処理される物質を実質的に直径が300 μm を超えない粒子に制限するための任意の他の適した技術によって、取り除くように、乾燥物質を分類してもよい。

【0148】

<反応>

反応を実行するために、多数の選択肢を使用することができる。これらは、反応を望ましい様式で実行するために制御されてもよい。例えば、反応物質、装置種別、反応物質ストリーム組成物、温度およびpH、反応物質添加の様式、攪拌システム、および保持時間は、すべて望ましい反応を生成するために特定され得る。

【0149】

種々の反応器種別が医薬産業において一般的であり、これらにはバッチおよび連続反応器が挙げられる。

【0150】

材料構造および微結晶サイズは、反応段階において、反応溶液濃度、反応温度、沈殿後に反応質量が保持される時間、および反応物質の添加形態を厳密に制御することによって、著しく決定することができる。さらに、小さい微結晶サイズを有する好適な材料構造を達成するために、高い溶液濃度（反応期間の最後に4.8~5.4重量%）、低い反応温度（15~25）、および短い保持時間（通常、12時間未満）が好適である。

10

【0151】

混合金属化合物を、好適なMg:Feのモル比、例えば、1.5:1~2.5:1に調製するために、次に沈殿過程の厳密なpH制御が望ましい。厳密なpH制御は、通常、沈殿過程全体を通してpH電極を頻繁に校正し、pHを監視および調整することによって達成される。反応のpHは、反応器に添加される溶液Aと溶液Bの相対添加率を変化させることによって制御され得る。溶液Bは、反応混合物中の沈殿物濃度を一定レベルで維持するため、溶液Bのみの変化が好ましいことがわかった。溶液B流量の変化は、手動または適切な制御アルゴリズムを使用して行うことができる。

20

【0152】

比較的低い反応温度を維持するが、妥当なる過率および良好なpH制御を達成するという対向要件が満たされる、最適反応物の組成を発見した。

【0153】

例えば、混合金属化合物の好適な M^{2+} : M^{3+} のモル比、1.5:1~2.5:1は、比較的低い温度であっても溶液中の反応物質のストリームを維持することによって達成することができ、それによって反応温度を制限する。反応温度は、微結晶成長の程度、およびしたがってリン酸塩結合活性を決定する際に重要であり得る。

【0154】

好適な方法は、良好なる過率が達成されるのを可能にし、これもまた、反応質量貯蔵時間を制限する際に重要であり得、ひいては、微結晶成長の程度、およびしたがってリン酸塩結合活性を決定する助けとなることが知られる。

30

【0155】

さらに、好適な反応条件および処方、良好なpH制御を維持する助けとなる。良好なpH制御は、標的pHを達成するために必要とされる。

【0156】

反応物質ストリームの添加形態が、反応生成物の品質を定義する際に重要であり得る。添加形態の異なる組み合わせが可能であり、1つの反応物質のストリームを他の反応物質の過剰に添加することを含む（いずれの反応物質も添加されるストリームとして選択することができる）。

40

【0157】

炭酸塩および水酸化イオンを含有する高pH反応物質のストリーム、ならびに金属および硫酸塩イオンを含有する低pH反応物質のストリームをヒールに同時に添加することは、より正確な反応スラリーのpH制御を提供することがわかった。したがって、好適な実施形態において、反応は、炭酸塩および水酸化イオンを含有する反応物質のストリーム、ならびに金属および硫酸塩イオンを含有する反応物質のストリームを同時に添加（共沈殿）することによって実行する。

【0158】

同様に、反応物質のストリームが添加される時、または定められた期間の最後に、生成

50

物を連続して除去することができる。

【0159】

良好なる過特性は、 $0.03 \sim 1.6 \text{ kW/m}^3$ の単位体積当たりの動力を制御することによって、例えば、少なくとも $40 \mu\text{m}$ の比較的大きい粒径を標的とすることによって達成される。軸流攪拌のために較正されるインペラを使用する、 $0.05 \sim 0.5 \text{ kW/m}^3$ の単位体積当たりの動力は、さらに向上したろ過特徴（例えば、低い過および洗浄時間、およびケーキ中の高い最終固形分）を有するスラリーを生成するのを助けることを確認した。

【0160】

したがって、好適な実施形態において、攪拌を使用して、静的ミキサー、インペラ攪拌器、ポンプ、ジェットミキサー、または動的インラインミキサーによって提供される、 $0.03 \sim 1.6 \text{ kW/m}^3$ の単位体積当たりの動力を提供する条件下、スラリーを混合に供する。したがって、さらなる好適な実施形態において、軸流攪拌を使用し、インペラ攪拌器によって提供される、 $0.03 \sim 1.6 \text{ kW/m}^3$ の単位体積当たりの動力を提供する条件下、スラリーを混合に供する。より好ましくは、 $0.05 \sim 0.5 \text{ kW/m}^3$ の動力を、インペラ攪拌によって送達する。これは、好適なる過特徴を有する反応スラリーを提供する。

10

【0161】

したがって、別個の実施形態において、従来のインペラ攪拌器以外の手段を使用して、反応液を攪拌する。

20

【0162】

最適な保持時間は、30分から12時間であるとして確認された。16時間を超える保持時間の場合、保持時間に攪拌を使用する間の粒径の減少に起因して、ろ過が困難になり、熟成が起こる。

【0163】

<ろ過>

生成物単離および洗浄ステップを実行するために、多数の選択肢を使用することができるが、ろ過装置種別および操作過程パラメータを、慎重に定義および制御する必要がある。

【0164】

例えば、全体反応スラリー保持時間（したがって微結晶成長）を制限するために、ケーキ単離および洗浄時間の時間を最小化することが有益である。高いケーキ固体含有量もまた、乾燥時間、したがって乾燥ステップ中の微結晶成長の傾向を減少させるため好ましい。

30

【0165】

種々のフィルター種別が製薬産業において使用され、これらには、ノイチュフィルター、フィルター乾燥器、ろ過遠心分離、ベルトフィルター、プレート、およびフレームフィルターが挙げられる。

【0166】

未熟成混合金属化合物を単離する場合、全体ろ過率は、これらの未熟成粘度型混合金属化合物を単離および洗浄することが比較的困難であるため、極めて低くなり得、好適な条件に制御されない場合に、経済的に魅力がなくなる。200 未満の微結晶サイズの未熟成材料は、ろ過媒体の「結合」をもたらす傾向があり、および/または粘度型特性は、より不透水ケーキを形成する傾向を有する。

40

【0167】

好適な一実施形態において、ベルトフィルターを使用して、高いろ過率を生成した。

【0168】

<乾燥>

生成物単離および洗浄ステップを実行するために、多数の選択肢を使用することができ、これらは、最善の様式で乾燥ステップを実行するために、定義および制御する必要があ

50

る。

【0169】

例えば、乾燥器種別、乾燥形態、および乾燥速度は、(i)粗生成物を、150以下であって、乾燥生成物1kg当たり1時間に水0.05~1.5kgの水蒸発速度を提供するのに十分な温度に曝露するか、または(ii)粗生成物を、乾燥生成物1kg当たり1時間に水500~50000kgの水蒸発速度で、フラッシュ乾燥または噴霧乾燥に曝露するかのいずれかによって、粗生成物が乾燥されるように、特定および制御する必要がある。乾燥速度は、乾燥形態、加熱表面/加熱媒体温度、攪拌の程度、真空レベル(存在する場合)等を含む因子によって影響される。生成物温度は、製薬原料への損傷を防ぐために、150以下に制限されなければならない。

10

【0170】

種々の乾燥器種別が製薬産業において一般的であり、これらには、長滞留時間乾燥器(通常、最長20時間の滞留時間を特徴とする)、例えば、球状、円錐、ダブルコーン、トレイ乾燥器(真空、大気圧)、および短滞留時間乾燥器(通常、最大数分の滞留時間を特徴とする)、例えば噴霧、スピンフラッシュが挙げられる。

【0171】

種々のバッチ乾燥器設計のうち、攪拌球状乾燥通話が、大きい加熱表面積を生成物に提供することがわかった。したがって、単位面積当たり1~2.1kg生成物/(m²・時間)の高い生成物率、およびしたがって、高い熱移行および乾燥速度が可能である。熟成(微結晶成長)は、乾燥中に起こり得るため、乾燥時間を最小化し、乾燥速度を最大化することが重要である。表面加熱が使用される製剤原料の分解を防ぐために、乾燥表面温度は、通常、バッチ乾燥の場合150、好ましくは90以下に制限され、200を超える平均結晶サイズ成長を回避する。乾燥器の部分的真空化は、乾燥質量中の水の沸点を低下させ、それによって、結晶成長を制限し、この低下も乾燥速度を最大化する役割を果たす。乾燥速度は、200未満の微結晶サイズを維持しながら、定義された水分終点を正確に標的とするために、乾燥器真空を最大化し、および/または初期乾燥相中に外殻温度を最高120に上昇させることによって操作され、可能な限り最高の速度で水を除去し、次に、外殻温度を90未満に低下させることによって速度を減少させる。水分終点は、蒸発質量を監視することによって推測するか、もしくは乾燥含有量の分析または他の適切な方法によって直接測定することができる。

20

30

【0172】

円錐乾燥器(例えば、Nautamixer型)は、円錐乾燥器に類似する利益をもたらす。

【0173】

真空トレイ乾燥器は、許容される生成物の品質を生成することがわかったが、この種の乾燥器は、均一に乾燥するために手動介入を必要とする場合があり(例えば、固体の再分布)、スループットを制限した。

【0174】

長滞留時間バッチ乾燥器は、(球状、円錐、真空)すべては、短滞留時間乾燥方法と比較すると、比較的低い乾燥速度を有する(生成物1kg当たり1時間の蒸発kgとして、正規化形式で表される)。乾燥中の製剤原料の温度および乾燥速度は、製剤原料の微結晶および形態に著しく影響を及ぼし得ることがわかった。

40

【0175】

例えば、長滞留時間バッチ乾燥は、比較的大きい平均結晶サイズ、ならびに比較的低い孔体積および表面積を生成する傾向があるが、噴霧乾燥およびスピンフラッシュ乾燥等の短滞留方法は、比較的大きい孔体積および表面積を有する比較的小さい結晶を生成することがわかった。短滞留時間乾燥を使用して生成される材料は、強化したリン酸塩結合性能を示し得、これは、異なる微結晶および形態特性に起因し得る。噴霧乾燥した材料は、乾燥混合のための(例えば、錠剤製造のための)造粒の追加利点を有し、前に製剤原料を製粉することなく実行されてもよい。

50

【0176】

長滞留乾燥時間方法は、通常、3時間以上の滞留時間を有するとして定義される。これらの例には、トレイ乾燥、ケトル乾燥、パン乾燥、回転（外殻）乾燥、回転（内部）乾燥、ダブルコーン乾燥が挙げられる。

【0177】

9 ~ 29 kg 水 / (h . m²) の平均蒸発速度が、攪拌した真空球状乾燥器を使用して達成できることがわかった。代替ベースで述べられるように、これは、乾燥生成物 1 kg 当たり 1 時間に水約 0 . 05 ~ 0 . 5 の蒸発速度に等しい。この蒸発速度の範囲で生成される生成物微結晶サイズは、通常、100 ~ 200 である。一定した品質の乾燥生成物の場合、乾燥器には、湿式ケーキが供給されなければならない（通常、20重量%固形物より大）。

10

【0178】

上記乾燥器のそれぞれは、バッチベースで操作される。

【0179】

短滞留乾燥時間方法の例は、通常、はるかに低い滞留時間を有する。これらは、技術種別に応じて異なり、以下のように定義される：スピンプラッシュ乾燥、典型的な滞留時間 5 ~ 500 秒 / 噴霧乾燥、典型的な滞留時間最大 60 秒。

【0180】

典型的な蒸発速度は、以下のように定義される：スピンプラッシュ 70 ~ 300 kg 水 / (h . m³) 容器体積、スプレイ 5 ~ 25 kg 水 / (h . m³) 容器体積。スピンプラッシュおよび噴霧乾燥器の蒸発速度は、500 ~ 50000 kg 水 / (h . kg 薬物) としても計算される。この蒸発速度の範囲で生成される生成物微結晶サイズは、通常、140 未満である。スピンプラッシュ乾燥器には、湿式ケーキを供給してもよいが（通常、20重量%を超える固形物）、噴霧乾燥器には、低濃度の自由流動スラリーを供給しなければならない（通常、最大 10 重量%の固形物）。

20

【0181】

上記短滞留時間乾燥器は、すべて連続ベースで操作されてもよい。

【0182】

種々の「中間」滞留時間技法を使用することができ、主にコンベヤーの使用に依存し、連続して操作される。これらは、一定した品質の生成物（可変含水量）および清潔な薬剤生成を保証することに関して問題が起こった場合、あまり好適でない場合がある。中間滞留時間技法の例は、以下のように列挙される：回転シェルフ、トラフ振動、ターボ型。

30

【0183】

< 使用 >

好ましくは、化合物は、高リン酸塩血症の予防または治療用薬物の製造に使用される。

【0184】

さらなる態様において、本発明は、高リン酸塩血症、腎不全、副甲状腺機能低下、偽副甲状腺機能低下、急性未治療末端肥大症、慢性腎臓病、およびリン酸塩の過剰服用のいずれか 1 つの予防または治療のための薬物の製造において、本発明の化合物、または本発明に従って得られた / 得ることのできる化合物の使用を提供する。

40

【0185】

CKD の存在に対するリスクを示し得る症状の 1 つまたは複数の例には、以下が挙げられる：1 . 6 mg / dL を超えるクレアチン濃度、4 . 5 mg / dL を超える血中リン酸塩濃度、尿中のあらゆる検出可能な血液、100 mg / dL を超える尿タンパク質濃度、100 mg / dL を超える尿アルブミン濃度、90 mL / 分 / 1 . 73 m² 以下の糸球体ろ過率（GFR）、または 150 pg / mL を超える血中の副甲状腺ホルモン濃度。症状は、National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative NKF - K / D O Q I または K / D O Q I によっても定義される。

【0186】

50

好適な一態様において、本発明に従って治療される慢性腎臓病（CKD）は、1～5期階を有するCKDである。

【0187】

薬物は、動物、好ましくはヒトに使用することができる。

【0188】

<薬学的組成物>

薬学的に許容される担体は、本発明の物質が製剤化され、その投与が容易となるようないかなる物質であってもよい。担体は固体または液体であってもよく、それらは通常、気体であるが、液体を形成するために圧縮されたものも含まれ、また薬学的組成物の製剤化に通常使用されるいずれの担体も使用されてもよい。好ましくは、本発明に従う組成物は0.5重量%～95重量%の活性成分を含有する。「薬学的に許容される担体」という用語は、希釈剤、賦形剤、またはアジュバントを包含する。

10

【0189】

本発明の物質が薬学的組成物の一部である場合、それらは任意の適した薬学的組成物形態、例えば、粉末、顆粒剤、顆粒、小袋（sachet）、カプセル剤、スティック・パック（stick pack）、バトル（battle）、錠剤であってもよいが、特に経口投与に適した形態、例えば固体単位剤形（例えば、錠剤もしくはカプセル剤）、または液体形態（例えば、液体懸濁液であり、特に水性懸濁液）、あるいは半固体状製剤（例えば、ゲル、チューイングバー（chewy bar）、分散液用量、チューイング剤形（chewable dosage form）、もしくは食用小袋（edible sachet））に製剤化することができる。また、食物に直接添加も可能である。

20

【0190】

身体の外部に適した剤形、または静脈内投与でさえも可能である。適した製剤は、例えば、ラクトース、デンプン、もしくは滑石等の従来固体担体、または例えば、水、脂肪油、もしくは液体パラフィン等の液体担体を用いて、知られている方法によって生成することができる。使用することができる他の担体としては、動物または野菜タンパク質に由来する物質（ゼラチン、デキストリン、ならびに大豆、小麦、およびオオバコの種子タンパク質等）、ゴム（アカシア、グアー、寒天、およびキサンタン等）、多糖類、アルギン酸塩、カルボキシメチルセルロース、カラゲナン、デキストラン、ペクチン、合成ポリマー（ポリビニルピロリドン等）、ポリペプチド/タンパク質または多糖類複合体（ゼラチン-アカシア複合体等）、糖（マンニトール、デキストロース、ガラクトースおよびトレハロース等）、環状糖類（シクロデキストリン等）、無機塩（リン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、およびケイ酸アルミニウム等）、ならびに2～12個の炭素原子を有するアミノ酸（グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロキシプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシン、およびL-フェニルアラニン等）が挙げられる。

30

【0191】

補助成分（錠剤崩壊剤、可溶化剤、保存剤、抗酸化剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、香味剤、pH調節剤、甘味剤、または味覚マスキング剤等）もまた、本組成物に組み込まれてもよい。適した着色剤には、赤、黒、および黄色酸化鉄、ならびにE115 & Everardから入手可能なFD&C染料（FD & C blue No. 2およびFD & C red No. 40等）が含まれる。適切な香味剤としては、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリー、およびグレープフレーバー、ならびにこれらの組合せが挙げられる。適したpH調節剤としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、酒石酸、塩酸、およびマレイン酸が挙げられる。適切な甘味剤としては、アスパルテーム、アセサルフェームK、およびタウマチンが挙げられる。適した味覚マスキング剤としては、炭酸水素ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン含有化合物、吸着質、またはマイクロカプセル化された活性物質が挙げられる。

40

【0192】

50

高リン酸塩血症の治療または予防のために、活性化合物として好ましくは0.1~500mg/体重kg、より好ましくは1~200mg/体重kgの量の本発明の物質が、所望の結果を得るために毎日投与される。しかしながら、患者の体重、適用方法、患者の動物種、および薬物への個々の反応、または製剤の種類、または薬物が適用される時間もしくは間隔に応じて、上記の量から逸脱することが時折必要となる場合がある。特別な場合には、上記の最小量よりも少ない量を使用することが十分である場合があり、他の場合には、最大用量を超えなければならない可能性がある。より高い用量について、用量をより少量のいくつかの単一用量に分割することが妥当であるかもしれない。最終的に、用量はかかりつけ医の裁量に依存するだろう。通常は食事の直前、例えば食事前1時間以内の投与、または食事と共に摂取されることが好ましい。

10

【0193】

ヒト成人投与のための典型的な単一固形単位用量は、1mg~1g、好ましくは10mg~800mgの本発明の物質を含んでもよい。

【0194】

固形単位剤形はまた、放出速度制御添加剤を含んでもよい。例えば、本発明の物質を、体液と接触する際にマトリクスから段階的にその物質が浸出するように、疎水性ポリマーマトリクス内に保持してもよい。代替として、本発明の物質を、体液の存在下で段階的にまたは急速に溶解する親水性マトリクス内に保持してもよい。錠剤は異なる放出特性を有する2つ以上の層を含んでもよい。層は、親水性層、疎水性層、または親水性層および疎水性層の混合物であってもよい。多層錠の隣接層は、不溶性障壁層または親水性分離層によって分離されてもよい。不溶性障壁層は、不溶性包装を形成するために用いられる物質から形成されてもよい。親水性分離層は、分離層が溶解するにつれて錠剤コアの放出層がさらされるような、錠剤コアの他の層よりも可溶性の物質から形成されてもよい。

20

【0195】

適した放出速度制御ポリマーとしては、ポリメタクリレート、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、アクリル酸ポリマー、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキシド、カラゲナン、酢酸セルロース、ゼイン等が挙げられる。

【0196】

水性液体と接触して膨潤する適切な物質としては、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、架橋ヒドロキシプロピルセルロース、高分子量ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルアミド、メタクリル酸カリウムジビニルベンゼンコポリマー、ポリメチルメタクリレート、架橋ポリビニルピロリドン、および高分子量ポリビニルアルコールから選択されるポリマー物質が挙げられる。

30

【0197】

本発明の物質を含む固形単位剤形は、容器と一緒にパッケージ化されるか、または例えば患者への手引きのためにそれぞれの用量に対して曜日でマークされた箔片、プリスターパック等で提示されてもよい。

【0198】

例えば高齢者または小児患者の場合に、患者コンプライアンスを改善することができる製剤の必要性も存在する。粉末剤形の製剤は、水で希釈するか、再構成されるか、分散するかのいずれかであり得る。

40

【0199】

<組み合わせ>

本発明の化合物は、唯一の活性成分として、または別のリン酸塩結合剤と組み合わせて使用されてもよい。それはまた、シナカルセット、ビタミンD、またはカルシトリオール等のカルシウム擬態薬と組合せて使用されてもよい。

【0200】

さらなる態様において、本発明は、高リン酸塩血症の予防または治療のための薬物の製

50

造における、本発明の化合物または本発明に従って得られる / 得ることができる化合物の使用を提供する。

【0201】

<実施例>

反応の概要

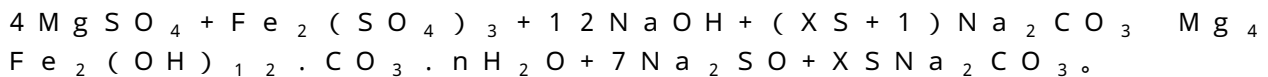
【0202】

混合金属化合物は、硫酸マグネシウムおよび硫酸鉄の水性混合物を、水酸化ナトリウムおよび炭酸ナトリウムの水性混合物と反応させることによって形成される。沈殿は、約9.8のpHおよび約22で開始し、反応物質の添加時に最高30に上昇する反応温度で行われる。得られる沈殿物をろ過し、洗浄、乾燥、および製粉する。

10

【0203】

したがって、合成反応は以下のように表される。



【0204】

これは、通常、2:1のMg:Feのモル比および反応副産物の硫酸ナトリウムとともに、混合金属化合物を生成する。硫酸ナトリウムとともに反応混合物に添加される過剰(XS)炭酸ナトリウムを沈殿物から洗い出す。

【0205】

M^{II}:M^{III}カチオンのモル比を1:1、2:1、3:1、4:1に変更することによって、異なる組成材料を達成した。過剰炭酸ナトリウムおよび反応pHも個々の実験において変更した。

20

【0206】

層状複水酸化物の分子式は、異なる方法によって測定することができる。本明細書の実施例の分子式を決定するために使用される実際の方法は、M^{II}/M^{III}比の分析(方法1)、SO₄分析(方法5)、CO₃分析(方法6)、およびH₂O分析(方法12)から決定した。式[M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)₂][(CO₃)_{y-1}(SO₄)_{y-2}·mH₂O][Na₂SO₄]_zを使用して、本明細書で以下、さらに詳細に示される、混合金属化合物の実施例(1~66)の組成物を説明した。

【0207】

x = [M^{III}] / ([M^{II}] + [M^{III}])、式中、[M^{II}]は、式Iの化合物のモル当たりの二価金属M^{II}のモル数であり、[M^{III}]は、式Iの化合物のモル当たりの三価金属M^{III}のモル数である。

30

y = モル層間アニオン y₁ (CO₃²⁻) + y₂ (SO₄²⁻) またはあらゆる他のアニオンの合計

$$y_1 = \text{重量\% CO}_3^{2-} / \text{Mw CO}_3^{2-}$$

$$y_2 = (\text{総重量\% SO}_4^{2-} / \text{Mw SO}_4^{2-}) - (\text{重量\% Na}_2\text{O} / \text{Mw Na}_2\text{O})$$

【0208】

層間アニオンは、結合アニオンまたは水で洗浄することによって除去することができないアニオンとしても定義される。

40

$$y = y' * f$$

y' は、式正規化因子(f)で訂正されるモル層間アニオンの合計である。

$$y_1 = y_1' * f$$

$$y_2 = y_2' * f$$

$$f = x / (2 * \text{重量\% M}_2\text{O}_3 / \text{Mw M}_2\text{O}_3) = \text{式正規化因子}$$

$$m = \text{重量\% H}_2\text{O} / (\text{Mw H}_2\text{O})$$

$$m = m' * f$$

$$\text{重量\% H}_2\text{O} = \text{LOD (105 で測定される乾燥減量)}$$

$$z = z' * f \quad z = \text{洗浄によって除去することができる残留硫酸塩の量であり、Na}_2$$

50

Oの量から計算され、その総量は、可溶性 Na_2SO_4 として SO_4 と随伴することが想定される。

$$z = \text{重量\% Na}_2\text{O} / \text{Mw Na}_2\text{O}$$

【0209】

x / y_n の比率は、 x の値、および層間アニオン (y_n)の合計から計算することができ、そのデータを、以下の分子式 $[\text{Mg}_{1-x}\text{Fe}_x(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{y_1}(\text{SO}_4)_{y_2}m\text{H}_2\text{O}] \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_z$ に挿入される。

【0210】

実施例1

1:1の $\text{Mg} : \text{Fe}$ のモル比を有することを目標とする、約250gの乾燥生成物の調製に関して以下に記載される方法によって調製される。

【0211】

分析によって見出される実際の分子式は、



式中、 $x = 0.5$ 、 $y_1 = 0.14$ 、 $y_2 = 0.02$ 、 $m = 0.4$ 、 $z = 0$ である。

【0212】

2つの出発物質、指定の溶液1および溶液2は、2.7モル過剰の Na_2CO_3 を提供するように、以下に記載される方法によって調製した(反応方程式1)。

【0213】

硫酸マグネシウムおよび硫酸イオンを *AnalaR* (商標)水に溶解し、溶液1を調製した。別個の容器内で、炭酸ナトリウムおよび水酸化ナトリウムを *AnalaR* (商標)水に溶解し、溶液2を調製した。使用される重量は、所望の比率の金属カチオンを得るように計算した。

【0214】

溶液1を調製するために、*AnalaR* (商標)水を検量して容器に入れ、オーバーヘッドミキサーを使用して攪拌し、その中に適量の硫酸鉄水和物(*GPR*グレード)を溶解した。一旦溶解されると、硫酸マグネシウム(*Epsom*塩)を、攪拌した硫酸鉄溶液に定量的に移行し、溶解させた。

【0215】

溶液2を調製するために、*AnalaR* (商標)水を検量して容器に入れ、オーバーヘッドミキサーを使用して攪拌し、その中に適量の炭酸ナトリウム(*Pharmakarb*)を溶解した。一旦溶解されると、水酸化ナトリウム(*Pearl Caustic Soda*)を、攪拌した炭酸ナトリウム溶液に定量的に移行し、溶解させた。

【0216】

次に、1100 cm^3 の攪拌したヒール水に、反応混合物中のpHを10.3(+/-0.2pH単位)で維持するのに十分な制御した流速、30を超えない反応温度で、溶液を同時に添加した。最終スラリー濃度は、約5.1重量%の化合物であった。

【0217】

添加が完了すると、反応混合液は、さらに30分間混合し、次に、プフナーろ過設定を使用してろ過した。生成物スラリーを、真空ポンプおよび*Whatman* (商標)硬化無灰ろ紙(*No 541*)を使用したプフナー漏斗を用いてろ過した。ろ過後、フィルターケーキを *AnalaR* (商標)水の何回かの分量で洗浄した。

【0218】

次に、ろ過した生成物を、220 cm^3 分量の冷たい *AnalaR* (商標)水で洗浄した。単離後、予熱したオープンを使用して生成物を乾燥させた。

【0219】

1重量の *AnalaR* (商標)水を容器に入れた。流量制御ユニットを使用して、炭酸アルカリおよび硫酸金属溶液の適切な流速を送達した。

【0220】

10

20

30

40

50

単離後、洗浄した生成物を容器に移し、120 に予熱したオーブンで3時間乾燥させた。

【0221】

分析するための生成物試料は、ボールミルを使用して粉碎した(Retsch PM 100)。製粉パラメータは、生成物の特性に応じて設定した。

【0222】

分析のための生成物試料を、ステンレス鋼、200mm径、106 μ m篩を通して、篩振とう機(Retsch AS-200)を使用して製粉した。すべての材料が106 μ m未満になるまで、過大な材料をストック乾燥試料に戻して再粉碎した。

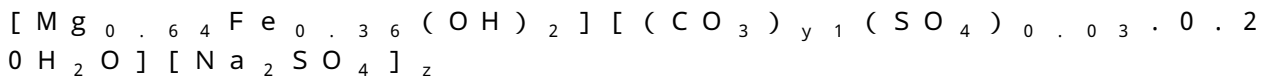
【0223】

実施例2

実施例1に関する調製方法であるが、2:1のMg:Feのモル比を有することを目標とする。

【0224】

分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。



【0225】

実施例3

実施例1に関する調製方法であるが、3:1のMg:Feのモル比を有することを目標とする。

【0226】

実施例4

実施例1に関する調製方法であるが、4:1のMg:Feのモル比を有することを目標とする。

【0227】

実施例5および6

[意図的に余白とする]

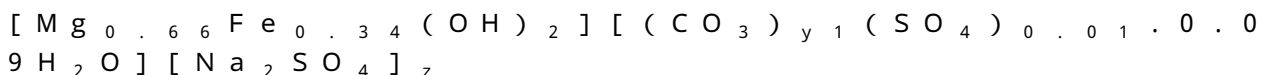
【0228】

実施例7

実施例1に関する調製方法であるが、沈殿の直後に反応スラリーが熱処理によって熟成される、追加の方法ステップを導入することによって、2:1のMg:Feのモル比および意図する熟成(結晶サイズの増加)を有することを目標とする。スラリーは、ホットプレートおよびLiebigコンデンサーを使用して、密閉フラスコ内の試料を還流させることによって、4時間還流させる。次に、試料は、真空下、プフナー漏斗を使用して迅速にろ過した。次に、実施例1に記載されるものと同一の方法を使用して、熟成化合物を単離した。

【0229】

分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。



【0230】

実施例8~24

実施例2に関するが、ヒトによる消費に適切な水産業標準40.4~42.9重量%硫酸鉄の液体鉄源を用いる調製方法は、BS EN 890:2004に従う。次に、方法は、以下に記載される実施例に従って、異なる沈殿pH、異なるNa₂CO₃過剰、および異なる反応温度、すなわち未熟成(すなわち、比較的低い反応温度15、30、または65)または熟成(90)のいずれかで行うという点で変更される。実施例が未熟成であった場合、溶液は、冷却されるか(15)、反応スラリーの熱処理が起こらないか(30)、またはある程度緩やかに(65)で加熱されるかのいずれかであるが、熟

10

20

30

40

50

成の場合、反応スラリーの熱処理は、ホットプレート上に配置されたコンデンサーとともに、密閉ガラスビーカーを使用することによって生じ、反応スラリーを90℃で4時間加熱した。反応温度が述べられていない場合、反応は、約25~30℃の標準室温で行った。金属ビーカーを氷水浴中に配置することによって、反応スラリーを15℃に冷却し、温度を温度計で監視し、氷を添加および除去することによって制御した。金属ビーカーをサーモスタット制御の水反浴Grant W38中に配置することによって、反応スラリーを65℃に加熱した。温度は、温度計で監視した。30℃で行われる反応スラリーは、室温で開始したが、試薬の添加後、30℃の最終温度に徐々に上昇した。試薬の添加後、960分間混合した実施例21を除いて、る過前に30分間スラリーを混合した。

【0231】

分析、微結晶サイズ、沈殿pH、スラリー処理、処方中の Na_2CO_3 の過剰モルによって決定される実際の分子式は、各実施例に対して以下に列挙される。実施例8~24の結果を、表3および図1に示す。

【0232】

実施例No.

No. 8: $[\text{Mg}_{0.2}\text{Fe}_{0.8}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.16}(\text{SO}_4)_{0.04}]\cdot 2\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)、沈殿pH=8.0、反応温度は30℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 9: $[\text{Mg}_{0.5}\text{Fe}_{0.5}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.02}]\cdot 0.39\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 200より大

沈殿pH=8.0、反応温度は90℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 9b: $[\text{Mg}_{0.5}\text{Fe}_{0.5}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.02}]\cdot 0.39\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 200より大

沈殿pH=9.8、反応温度は90℃、4モル過剰の Na_2CO_3

No. 10: $[\text{Mg}_{0.67}\text{Fe}_{0.38}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.01}]\cdot 0.23\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

沈殿pH=10.1、反応温度は65℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 11: $[\text{Mg}_{0.67}\text{Fe}_{0.33}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.01}]\cdot 0.25\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

沈殿pH=9.8、反応温度は65℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 12: $[\text{Mg}_{0.67}\text{Fe}_{0.33}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.01}]\cdot 0.39\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

沈殿pH=11、反応温度は30℃、4モル過剰の Na_2CO_3

No. 13: $[\text{Mg}_{0.66}\text{Fe}_{0.34}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.15}(\text{SO}_4)_{0.02}]\cdot 0.39\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

沈殿pH=10.5、反応温度は30℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 14: $[\text{Mg}_{0.66}\text{Fe}_{0.34}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.14}(\text{SO}_4)_{0.02}]\cdot 0.23\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

沈殿pH=10.3、反応温度は30℃、2.7モル過剰の Na_2CO_3

No. 15: $[\text{Mg}_{0.67}\text{Fe}_{0.33}(\text{OH})_2][(\text{CO}_3)_{0.13}(\text{SO}_4)_{0.02}]\cdot 0.73\text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2\text{SO}_4]_{0.00}$

微結晶サイズ: 未定(nd)

10

20

30

40

50

沈殿 pH = 10.5、反応温度は 30、1 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 16 : [Mg_{0.67} Fe_{0.33} (OH)₂] [(CO₃)_{0.13} (SO₄)_{0.02} · 0.38 H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 10.1、反応温度は 30、2.7 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 17 : [Mg_{0.66} Fe_{0.34} (OH)₂] [(CO₃)_{0.16} (SO₄)_{0.02} · 0.37 H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：100 未満

沈殿 pH = 9.8、反応温度は 30、2.7 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 18 : [Mg_{0.66} Fe_{0.34} (OH)₂] [(CO₃)_{0.12} (SO₄)_{0.03} · 0.65 H₂O] [Na₂SO₄]₀

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.8、反応温度は 30、4 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 19 : [Mg_{0.67} Fe_{0.33} (OH)₂] [(CO₃)_{0.13} (SO₄)_{0.03} · 0.38 H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 11、反応温度は 15、1 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 20 : [Mg_{0.64} Fe_{0.36} (OH)₂] [(CO₃)_{0.12} (SO₄)_{0.03} · nd H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.6、反応温度は 30、2.7 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 21 : [Mg_{0.64} Fe_{0.36} (OH)₂] [(CO₃)_{0.13} (SO₄)_{0.04} · 0.56 H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.5、反応温度は 30、2.7 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 22 : [Mg_{0.62} Fe_{0.38} (OH)₂] [(CO₃)_{0.12} (SO₄)_{0.04} · 0.49 H₂O] [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.5、反応温度は 30、4 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 23 : [Mg_{0.64} Fe_{0.36} (OH)₂] [(CO₃)_{0.12} (SO₄)_{0.04} · 0.52 H₂O] [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.5、反応温度は 30、1 モル過剰の Na₂CO₃
 No. 24 : [Mg_{0.58} Fe_{0.42} (OH)₂] [(CO₃)_{0.1} (SO₄)_{0.05} · 0.43 H₂O] [Na₂SO₄]_{0.00}

微結晶サイズ：未定 (nd)

沈殿 pH = 9.5、反応温度は 30、1 モル過剰の Na₂CO₃

【 0 2 3 3 】

実施例 25 ~ 27

ヒトによる消費に適した水産業標準の 40.4 ~ 42.9 重量% 硫酸鉄の鉄源を用いた
 実施例 2 に関する調製方法および Mg : Fe 比は、BS EN 890 : 2004 に従い、
 沈殿 pH は、表 4 に従って変化し、ろ過される。

実施例 分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 25 : [Mg_{0.65} Fe_{0.35} (OH)₂] [(CO₃)_y (SO₄)_y · m H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

No. 26 : [Mg_{0.65} Fe_{0.35} (OH)₂] [(CO₃)_y (SO₄)_y · m H₂O] [Na₂SO₄]_z

No. 27 : [Mg_{0.65} Fe_{0.35} (OH)₂] [(CO₃)_{0.13} (SO₄)_{0.02} · m H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.01}

【 0 2 3 4 】

10

20

30

40

50

実施例 28

163 kg の混合金属化合物（乾燥ベース）を作製するために、2つの出発溶液、指定の溶液 A および溶液 B を調製した。溶液 A を調製するために、ヒトによる消費に適した水産業標準の 40.4 ~ 42.9 重量% の硫酸鉄の 138 kg（乾燥ベース）の硫酸鉄は、BS EN 890 : 2004 に従い、166 kg（乾燥ベース）の硫酸マグネシウム（ヘプタ水和物として添加される）は、総量 1034 kg の水に溶解し、この総水量は、硫酸鉄溶液に随伴する水を含む。溶液 B を調製するために、173 kg の水酸化ナトリウムおよび 129 kg の炭酸ナトリウムを 948 kg の水に溶解し、均質溶液を提供した。反応容器の水ヒールは、840 kg であった。ヒールに供給される水は、総給水量の 30% であった。

10

【0235】

反応溶液温度は、添加前に約 22 に調整される。次に、反応物質のストリーム（溶液 A および B）を、反応 pH 9.8 を維持するような速度で、反応容器に同時に供給する。容器の内容物の冷却は、20 ~ 25 の温度を維持するように適用される。反応物質のストリームを導入する前に、精製水のヒールを導入し、初期反応相における容器の攪拌を可能にし、約 5.1 重量% 化合物の最終スラリー濃度を得る。

【0236】

0.1 kW / m³ の単位体積当たりの動力で動作する、高回転、低せん断軸流攪拌器を使用して容器を攪拌し、反応溶液は高回転領域に送達される。反応器は、良好な混合を促進するためにパッフルされる。

20

【0237】

沈殿スラリーは、反応容器中で最長 12 時間保持され（保持時間とも称される）、アリコートに分けて移されて、最大生成物率を提供するように精製水を使用して、単離および洗浄するように垂直ろ過遠心分離する。洗浄を終了して、0.40 未満の残留ナトリウム含有量（乾燥生成物中の Na₂O として表される）を達成する。

【0238】

湿式ケーキは、遠心分離から放出され、球状攪拌真空乾燥器内で乾燥される。真空および外殻温度を調整して、約 72 の乾燥器内の生成物温度を提供する。乾燥速度は、0.26 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間) であり、滞留時間 12 時間、および短い面積当たりの生成物率は 4.6 kg 生成物 / (m²・時間) である。

30

【0239】

乾燥生成物は、最初に、脱塊ミルを使用して、通常 200 ミクロン (D50) の粒径分布（試験方法 24）に粗く製粉した後、通常 5 ミクロン (D50) の粒径に最終微粉化される。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 28 : [Mg_{0.66} Fe_{0.34} (OH)₂] [(CO₃)_{0.12} (SO₄)_{0.03} · 0.20 H₂O] · [Na₂SO₄]_{0.00}

【0240】

実施例 28 b

粒径分布は、試薬の添加後、および 4 時間の保持時間後に反応スラリー中で測定し、ろ過率は、単離ステップ中に測定した。

40

【0241】

実施例 28 c - 代替反応システム

反応物質のストリームの添加時に、単位体積当たりの混合粉末を生じるために、CFD（試験方法 27）を実施例 28 に適用した。

【0242】

計算は、以下を有する系に基づいた。

スラリー密度 : 1200 kg · m⁻³

スラリー粘度 : 20 cP (0.02 Pa · s)

回転器軸速度 : 100 rpm

50

バッフリング：平板

混合のパターンは、2つの反応物質ストリーム入口のそれぞれからの粒子トラックを介して示され、液体がバルクに広く分散する前に、ストリームは、相互から効率的に分離したままであることを示す。濃度の輪郭も生成し、バルクへの混合が極めて急速に起こることを確認する。

【0243】

代替混合系（例えば、静的ミキサー）の混合金属化合物を製造するための要件を生じるために、従来の低せん断攪拌システムに関する所見を提供した。

【0244】

反応が起こり得、必要な混合状況を与えるのに適した体積を提供するために、静的ミキサー、ジェットミキサー、または動的インラインミキサー、および特に Kenics KM 静的ミキサー等の代替混合系が好適であり得る。例えば、Kenics KM 静的ミキサーは、概念的供給ゾーン体積 $5 \times 10^{-4} \text{ m}^3$ を使用して、質量比 $(1.28 \text{ W/kg} - 1.54 \text{ kW/m}^3)$ に相当) および滞留時間 (1.25 秒) に対して動力を提供する。長さは、推奨される最小の長さである 4 要素で固定した (したがって、 $L/D = 6$)。得られる直径は、100 mm であり、流量は 280 リットル/分であった。

10

【0245】

要約すると、従来の攪拌反応システムの場合、 $0.03 \sim 0.5 \text{ kW/m}^3$ の単位体積範囲当たりの動力 (混合強度) が最適であると確立された。代替混合装置を使用して、 $0.03 \sim 1.6 \text{ kW/m}^3$ の単位体積範囲当たりの動力 (混合強度) が最適であると確立された。

20

【0246】

実施例 29

実施例 28 に対するのと同様であるが、反応 pH 10.3 を用いた。

【0247】

実施例 30

実施例 28 に対するのと同様であるが、7 kg のバッチサイズを用い、遠心分離の代わりにノイチュフィルターへの単一アリコート供給を使用して、反応質量が、16 時間を超えない期間に、球状乾燥器ではなくトレイオープンで単離および洗浄され、製粉されるようにする。

30

【0248】

湿式ケーキをノイチュフィルターから放出し、真空トレイオープン内で乾燥し、オープン壁は $120 \sim 130$ に加熱し、乾燥質量の通常の手動再分布を行う。乾燥速度は、 $0.38 \text{ kg 水} / (\text{kg 乾燥生成物} \cdot \text{時間})$ であり、総乾燥時間 $12 \sim 16$ 時間、および加熱した乾燥器表面積当たりの生成物率は、 $0.2 \text{ kg 生成物} / (\text{m}^2 \cdot \text{h})$ 。

【0249】

乾燥生成物は、衝撃製粉を使用して、通常 5 ミクロンの粒径に微小化する (D50、試験方法 24)。

【0250】

実施例： 分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

40

$\text{No. 30} : [\text{Mg}_{0.65} \text{Fe}_{0.35} (\text{OH})_2] [(\text{CO}_3)_{0.11} (\text{SO}_4)_y]_{0.49} \text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2 \text{SO}_4]_z$

【0251】

実施例 31

実施例 30 に対するのと同様であるが、反応 pH 10.3 を用いた。

実施例 分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

$\text{No. 31} : [\text{Mg}_{0.66} \text{Fe}_{0.34} (\text{OH})_2] [(\text{CO}_3)_{0.12} (\text{SO}_4)_{0.02}]_{0.28} \text{H}_2\text{O} \cdot [\text{Na}_2 \text{SO}_4]_{0.0}$

【0252】

実施例 32

50

実施例 28 に対するのと同様であるが、遠心分離の代わりに、真空ベルトフィルターを用いた。

真空ベルトフィルターから放出された湿式ケーキの試料は、120 の実験室オーブンで 3 時間乾燥させた。

【0253】

分析のための生成物試料は、ボールミルを使用して粉碎し、106 μm 篩に通した。

【0254】

実施例 33

反応スラリーは、実施例 2 の方法に従って調製したが、反応 pH 9.6、液体鉄源（ヒトによる消費に適した水産業標準の溶液 40.4 ~ 42.9 重量% 硫酸鉄は、BS EN 890 : 2004 に従う）および 400 cm³ の名目バッチサイズを用いた。反応スラリーは、定速形態で操作される接線ろ過（200 cm² ろ過面積、PE SU 0.1 ミクロン膜を備える、Sartorius Slice 200 ベンチトップシステム）を使用して洗浄した。システムは、ろ過前に DI 水で洗浄および充填し、浸透率を規制して、フィルターの閉塞を防いだ。洗浄水の添加を用いるろ過（膜分離法）を実行して、0.40 重量% 未満の残留ナトリウム含有量を達成した（乾燥生成物中の Na₂O として表される）。次に、従来の真空ろ過を使用して洗浄したスラリーを濃縮し、実験室オーブンで乾燥させた。

10

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 33 : [Mg_{0.65} Fe_{0.35} (OH)₂] [(CO₃)_{y1} (SO₄)_{y2} mH₂O] · [Na₂SO₄]_z .

20

【0255】

実施例 34

実施例 33 に対するのと同様であるが、反応 pH 10.1 を用いた。

【0256】

実施例 35

実施例 33 に対するのと同様であるが、反応 pH 10.3 を用いた。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 35 : [Mg_{0.65} Fe_{0.35} (OH)₂] [(CO₃)_{y1} (SO₄)_{y2} mH₂O] · [Na₂SO₄]_z .

30

【0257】

実施例 36

反応スラリーは、実施例 28 の方法に従って処理するために調整した。しかしながら、620 kg の反応スラリーは、遠心分離の代わりに、接線ろ過を使用して後次に処理した。反応 pH 9.8 を使用した。

【0258】

ろ過に先行して、膜閉塞のリスクを低減するために、反応スラリーを湿式コロイドミルを通して循環させ、D50 粒径（試験方法 9）を 60 ~ 51 ミクロンに減少させた。

【0259】

Sartorius Sartoflow Beta ろ過ユニットを、11 Sartoc on II 膜とともに使用して、総ろ過面積 7.7 m² を得た。ろ過に先行して、システムを DI 水でフラッシュおよび充填し、浸透率を規制してフィルターの閉塞を防いだ。回転ローブポンプを使用し、2 ~ 3.5 パールの入り口圧および 3400 l/h の典型的な保持液流で、システム全体にスラリーを循環させた。洗浄水添加を伴うろ過（膜分離法）を実行して、0.40 重量% 未満の残留ナトリウム含有量を達成した（乾燥生成物中の Na₂O として表される）。

40

【0260】

実施例 1 の方法に従うが、追加のケーキ洗浄を行わずに、代表的な量のスラリーを試料採取し、単離して乾燥させた。

【0261】

50

実施例 37

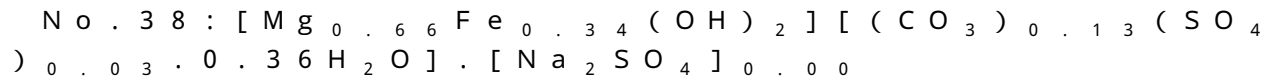
実施例 36 に対するのと同様であるが、反応 pH 10.3 を用いた。粒径 (D50、試験方法 9) は、湿式製粉することによって、47 から 44 ミクロンに減少した。

【0262】

実施例 38

実施例 28 に対するのと同様であるが、次に、わずかに異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥速度は約 0.27 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間)、滞留時間は 13 時間、単位面積当たりの生成物率は 1.4 kg 生成物 / (m²・時間) であり、達成される最大乾燥器温度は、約 85 である。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

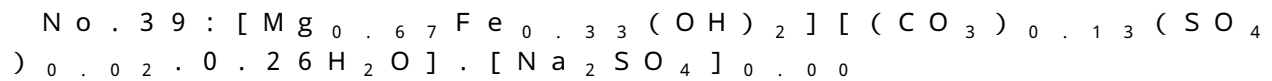


【0263】

実施例 39

実施例 28 に対するのと同様であるが、次に、異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥速度は約 0.38 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間)、滞留時間は 9 時間、単位面積当たりの生成物率は 1.2 kg 生成物 / (m²・時間) であった。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。



【0264】

実施例 40

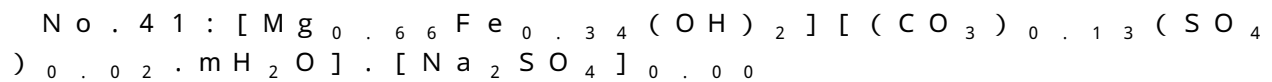
実施例 30 に対するのと同様であるが、次に、異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥速度は約 0.21 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間)、滞留時間は 18 時間、単位面積当たりの生成物率は 0.1 kg 生成物 / (m²・時間) であった。

【0265】

実施例 41

実施例 30 に対するのと同様であるが、次に、異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥速度は約 0.27 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間)、滞留時間は 16 時間、単位面積当たりの生成物率は 0.2 kg 生成物 / (m²・時間) であった。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。

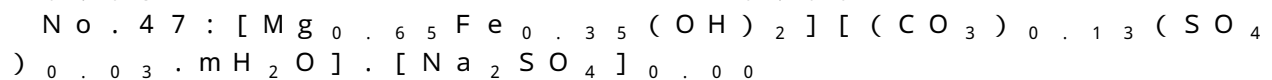
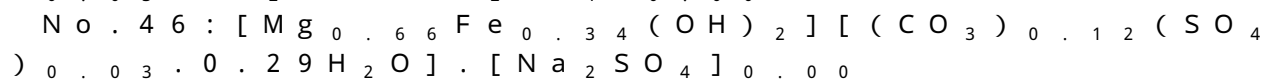
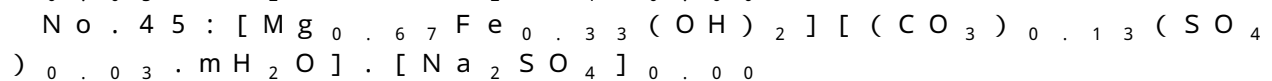
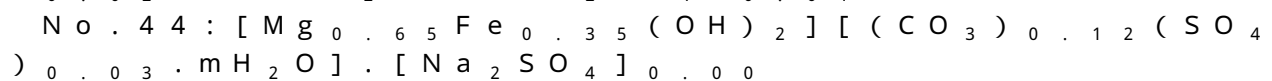
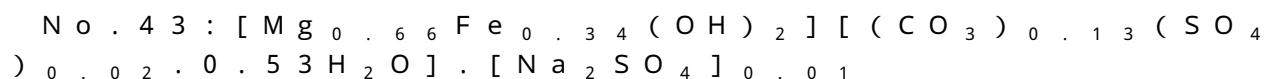


【0266】

実施例 42 ~ 47

実施例 28 に対するのと同様であるが、次に、球状攪拌真空乾燥器 (長滞留乾燥器) で乾燥する場合、表 7 に記載されるような異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりであった。



【0267】

10

20

30

40

50

実施例 48 ~ 49

実施例 28 (遠心分離) に対するのと同様であるが、次に、短滞留型乾燥器 (スピン - フラッシュ乾燥器、製造者 / モデル、Anhydro / SFD 51) を使用して、フィルターケーキを乾燥させたという点において方法を変更し、デルタ T は、0.40 (実施例 48) または 0.66 (実施例 49) であった。

噴霧乾燥器の条件

実施例	T _{i n} (°C)	T _{o u t} (°C)	デルタ T	ローター 速度 (%)	生成物 割合 (kg/h)
48	250	150	0.40	90	8
49	350	120	0.66	45	20

10

$$\text{デルタ T} = (T_{i n} - T_{o u t}) / T_{i n}$$

実施例 : 分析によって見出された実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 48 : [Mg_{0.65}Fe_{0.35}(OH)₂][(CO₃)_{0.15}(SO₄)_{0.02}·0.19H₂O][Na₂SO₄]_{0.00}

No. 49 : [Mg_{0.66}Fe_{0.34}(OH)₂][(CO₃)_{0.14}(SO₄)_{0.02}·0.16H₂O][Na₂SO₄]_{0.00}

【0268】

実施例 50

20

実施例 36 (接線流る過) に対するのと同様であるが、次に、デルタ T 0.69 で、短滞留型乾燥器 (噴霧乾燥器、製造者 / モデル、Anhydro / CSD 71) を使用してスラリーを乾燥させたという点において方法を変更した。

噴霧乾燥器の条件

実施例	T _{i n} (°C)	T _{o u t} (°C)	デルタ T	先端速度 (Hz)
50	350	110	0.40	208.3

$$\text{デルタ T} = (T_{i n} - T_{o u t}) / T_{i n}$$

実施例 : 分析によって見出された実際の分子式は、以下のとおりであった。

30

No. 50 : [Mg_{0.66}Fe_{0.34}(OH)₂][(CO₃)_{0.14}(SO₄)_{0.02}·0.37H₂O][Na₂SO₄]_{0.01}

【0269】

実施例 51 ~ 52

実施例 28 (遠心分離) に対するのと同様であるが、次に、フィルターケーキを最初に希釈して、10.1重量%スラリーを提供し、次いで、短滞留型乾燥器 (噴霧乾燥器、製造者 / モデル、Anhydro / CSD 71) を使用して乾燥させるという点で方法を変更し、デルタ T は、0.74 (実施例 51) または 0.76 (実施例 52) であった。

噴霧乾燥器の調整

実施例	T _{i n} (°C)	T _{o u t} (°C)	デルタ T	先端速度 (Hz)
51	350	110	0.74	208.3 Hz
52	325	120	0.76	208.3 Hz

40

実施例 : 分析によって見出された実際の分子式は、以下のとおりであった。

No. 51 : [Mg_{0.66}Fe_{0.34}(OH)₂][(CO₃)_{0.14}(SO₄)_{0.01}·0.34H₂O][Na₂SO₄]_{0.01}

No. 52 : [Mg_{0.65}Fe_{0.35}(OH)₂][(CO₃)_{0.14}(SO₄)_{0.03}·0.38H₂O][Na₂SO₄]_{0.00}

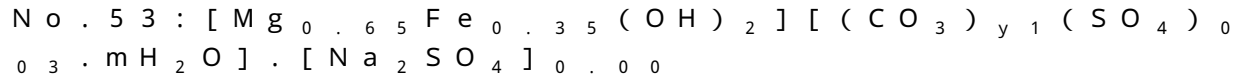
【0270】

50

実施例 53 ~ 59

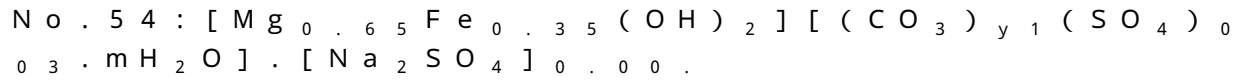
実施例 28 (遠心分離) に対するのと同様であるが、次に、微粉化の代わりに、乾燥生成物を単に 343 ミクロン (μm) (D_{50}) に粗製粉した後、篩過によって 6 つの異なる粒径に分離するという点で方法を変更した。それぞれベース、20 ミクロン、75 ミクロン、106 ミクロン、180 ミクロン、355 ミクロンの篩パラメータサイズを有する、6 つの異なる篩を使用した。篩過画分は、手動の篩過によって得られた。この方法によって得られた 6 つの異なる篩過画分 (実施例 53 ~ 58) は、表 9 に記載される。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりである。

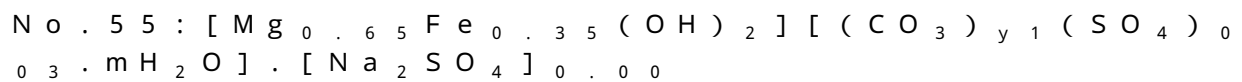


篩過画分：> 355 μm

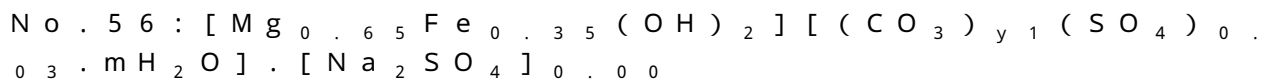
10



篩過画分：180 ~ 355 μm

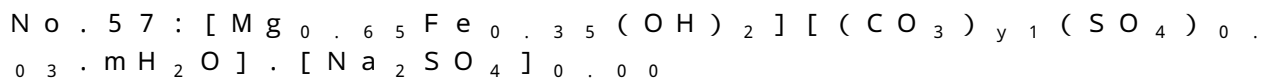


篩過画分：106 ~ 180 μm

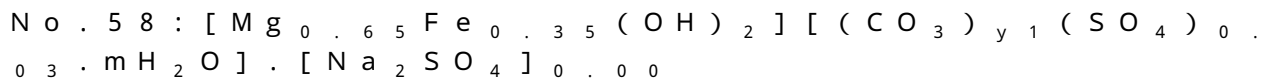


篩過画分：75 ~ 106 μm

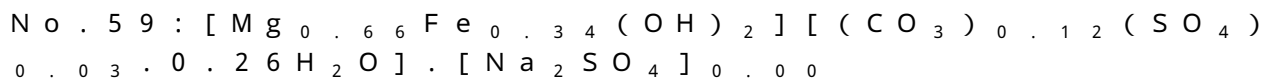
20



篩過画分：< 106 μm



篩過画分：< 20 μm



微粉化

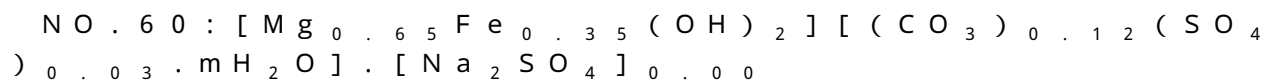
30

【0271】

実施例 60

実施例 28 に対するのと同様であるが、次に、異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥率は約 0.33 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間) であり、滞留時間は 9.8 時間であり、単位面積当たりの生成物率は 1.6 kg 生成物 / (m^2 ・時間) であり、達成される最大乾燥温度は、約 76 である。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりである。

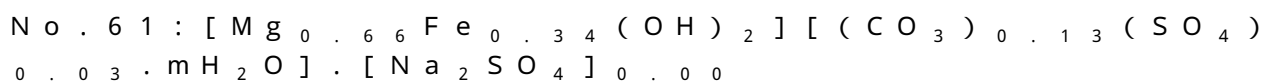


【0272】

実施例 61

実施例 28 に対するのと同様であるが、次に、異なる乾燥条件で行うという点で方法を変更した。乾燥率は約 0.28 kg 水 / (kg 乾燥生成物・時間) であり、滞留時間は 10.3 時間であり、単位面積当たりの生成物率は 1.5 kg 生成物 / (m^2 ・時間) であり、達成される最大乾燥温度は、約 64 である。

実施例：分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりである。



40

【0273】

実施例 62 ~ 65

実施例 2 に対するのと同様であるが、次に、表 12 に従って、異なる pH、異なる過剰

50

Na₂CO₃、および異なる鉄源で行うという点で方法を変更した。さらに、実施例 6 2 は、硫酸鉄の代わりに硫酸アルミニウムで調製した。

A および B と指定される 2 つの異なる鉄源を使用した。

A : G P R グレード R e c t a p u r

B : ヒトによる消費に適した水産業標準の 40.4 ~ 42.9 重量%の硫酸鉄溶液等により純粋な鉄源は、B S E N 890 : 2004 に従う。

実施例 : 分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりである。

No. 62 : [M g _{0.79} A l _{0.21} (O H) ₂] [(C O ₃) _{0.16} (S O ₄) _{0.02} . m H ₂ O] . [N a ₂ S O ₄] _{0.00}

No. 63 : [M g _{0.66} F e _{0.34} (O H) ₂] [(C O ₃) _{0.14} (S O ₄) _{0.02} . 0 . 2 2 H ₂ O] . [N a ₂ S O ₄] _{0.00}

No. 64 [M g _{0.66} F e _{0.34} (O H) ₂] [(C O ₃) _{y 1} (S O ₄) _{0.02} . m H ₂ O] . [N a ₂ S O ₄] _{0.00}

N O . 6 5 : [M g _{0.66} F e _{0.34} (O H) ₂] [(C O ₃) _{y 1} (S O ₄) _{0.01} . m H ₂ O] . [N a ₂ S O ₄] _{0.00}

【 0 2 7 4 】

実施例 6 6

実施例 2 8 に対するのと同様であるが、次に、短滞留型乾燥器 (スピンドラッシュ乾燥器、製造者 / モデル、A n h y d r o / S F D 5 1) を使用して乾燥させるという点で方法を変更し、デルタ T は、0.48 であった。

スピンドラッシュ乾燥器の条件

実施例	T _{i n} (°C)	T _{o u t} (°C)	デルタ T	噴霧器速度, H z
6 6	2 5 0	1 3 0	0.48	9 0

デルタ T = (T_{i n} - T_{o u t}) / T_{i n}

実施例 : 分析によって見出される実際の分子式は、以下のとおりである。

No. 66 : [M g _{0.65} F e _{0.35} (O H) ₂] [(C O ₃) _{0.14} (S O ₄) _{0.03} . 0 . 3 1 H ₂ O] . [N a ₂ S O ₄] ₀

【 0 2 7 5 】

< 方法 >

[試験方法 1 : X R F 分析]

生成物の X R F 分析は、P h i l i p s P W 2 4 0 0 波長分散型 X R F 分光器を使用することによって行った。試料を 50 : 50 四 / メタホウ酸リチウム (高純度) と融合させ、ガラスビーズとして機器に提示した。使用されるすべての試薬は、指定されない限り、分析グレードであるか、またはそれに相当した。A n a l a R (商標) 水、四ホウ酸リチウム 50 %、メタホウ酸 50 % 還流 (高純度グレード I C P H F l u o r e - X 5 0)。1025 の可能なマッフル炉、延長トング、ハンドトング、P t / 5 % A u 鑄造トレイ、および P t / 5 % / A u ディッシュを使用した。1.5 g (+ / - 0.0002 g) の試料および 7.5000 g (+ / - 0.0002 g) の四 / メタホウ酸を正確に計量し、P t / 5 % / A u ディッシュに入れた。2 つの組成物を、スパチュラを使用してディッシュ内で軽く混合した後、1025 に事前設定した炉に 12 分間配置した。ディッシュを、6 分および 9 分で攪拌し、試料の均質性を保証した。また 9 分で、鑄造トレイを炉に入れ、温度の平衡を可能にした。12 分後、溶融試料を鑄造トレイに注ぎ、これを炉から除去して冷却させた。ビーズ組成は、分光光度計を使用して決定した。

【 0 2 7 6 】

X R F 方法を使用して、化合物の A l、F e、M g、N a、および総硫酸塩含有量、ならびに M I I と M I I I の比率を決定した。

【 0 2 7 7 】

[試験方法 2 : X 線回析 (X R D) 測定]

10

20

30

40

50

40 kVおよび55 mAで生成される銅-K α 線を使用して、Philips自動粉末X線回析計上の $2 \sim 70^\circ 2\theta$ からの微粒子試料に関して、データを収集した。

【0278】

粉末X線(XRD)データは、40 kVおよび55 mAで生成されるCopper K α 線、 $0.02^\circ 2\theta$ ステップサイズ、およびステップカウントタイム当たり4秒を使用して、Philips PW 1800自動粉末X線回析計上の $2 \sim 70^\circ 2\theta$ から収集した。15 x 20 mmの放射試料面積を付与する自動発散スリットを、0.3 mm受容スリットおよび回析ビームモノクロメーターと一緒に使用した。

【0279】

近似体積平均微結晶サイズは、半ピーク高において、約 $11.5^\circ 2\theta$ (ピークは通常、ハイドロタルサイト型材料の場合、 $8 \sim 15^\circ 2\theta$ の範囲である)粉末X線回析ピークの幅から、シェラー方程式を用いて得られる表1に示される関係を使用して、決定することができる。器具線幅拡大からのピーク幅への寄与は、 0.15° であり、ピークの幅を測定することによって、同一条件下、LaB $_6$ (NIST SRM 660)の試料の約 $21.4^\circ 2\theta$ で決定した。

10

シェラー方程式を使用する微結晶サイズへのXRDピーク幅変換(表1(1/3))

【0280】

【表 1】

ピーク幅 FWHMB (測定値) (°2θ)	B(測定値) - b (器具) (°2θ)	D - 計算した微結晶サイズ (Å)
0.46	0.31	258
0.47	0.32	250
0.48	0.33	242
0.49	0.34	235
0.50	0.35	228
0.51	0.36	222
0.52	0.37	216
0.53	0.38	210
0.54	0.39	205
0.55	0.40	200
0.56	0.41	195
0.57	0.42	190
0.58	0.43	186
0.59	0.44	181
0.60	0.45	177
0.61	0.46	174
0.62	0.47	170
0.63	0.48	166
0.64	0.49	163
0.65	0.50	160
0.66	0.51	157
0.67	0.52	154
0.68	0.53	151
0.69	0.54	148
0.70	0.55	145
0.71	0.56	143
0.72	0.57	140
0.73	0.58	138
0.74	0.59	135
0.75	0.60	133
0.76	0.61	131

10

20

30

40

シェラー方程式を使用する微結晶サイズへのXRDピーク幅変換(表1(2/3))

【0281】

【表 2】

ピーク幅 FWHMB (測定値) (°2θ)	B(測定値) - b (器具) (°2θ)	D - 計算した微結晶サイズ (Å)
0.77	0.62	129
0.78	0.63	127
0.79	0.64	125
0.80	0.65	123
0.81	0.66	121
0.82	0.67	119
0.83	0.68	117
0.84	0.69	116
0.85	0.70	114
0.86	0.71	112
0.87	0.72	111
0.88	0.73	109
0.89	0.74	108
0.90	0.75	106
0.91	0.76	105
0.92	0.77	104
0.93	0.78	102
0.94	0.79	101
0.95	0.80	100
0.96	0.81	99
0.97	0.82	97
0.98	0.83	96
0.99	0.84	95
1.00	0.85	94
1.01	0.86	93
1.02	0.87	92
1.03	0.88	91
1.04	0.89	90

10

20

30

40

シェラー方程式を使用する微結晶サイズへのXRDピーク幅変換(表1(3/3))
【0282】

【表 3】

ピーク幅 FWHM B (測定値) (°2θ)	B(測定値) - b (器具) (°2θ)	D - 計算した微結晶サイズ (Å)
1.05	0.90	89
1.06	0.91	88
1.07	0.92	87
1.08	0.93	86
1.09	0.94	85
1.10	0.95	84
1.11	0.96	83
1.12	0.97	82
1.13	0.98	81
1.14	0.99	81
1.15	1.00	80
1.16	1.01	79
1.17	1.02	78
1.18	1.03	78
1.19	1.04	77
1.20	1.05	76
1.21	1.06	75
1.22	1.07	75
1.23	1.08	74
1.24	1.09	73
1.25	1.10	73
1.26	1.11	72
1.27	1.12	71
1.28	1.13	71
1.29	1.14	70
1.30	1.15	69
1.31	1.16	69

10

20

30

40

表 1 (表 1 - その 1 ~ その 3) の値は、以下のシェラー方程式を使用して計算した。

$$D = K * \lambda / \cos \theta \quad \text{方程式 1}$$

式中、

D は、微結晶サイズ () であり、

K は、形状因子であり、

λ は、使用される放射線の波長 () であり、

θ は、FWHM (半最大高における全幅) として測定され、器具線幅拡大に対して訂正されるピーク幅であり (ラジアンで表される)、

2θ は、回析角度である (ピーク位置 2θ の半分、ラジアンで測定される)。

【 0 2 8 3 】

50

<形状因子>

これは、粒子の形状に関する因子であり、通常、0.8～1.0であり、0.9の値が使用される。

【0284】

<放射線の波長>

これは、使用される放射線の波長である。銅K線の場合、使用される値は1.54056である。

【0285】

<ピーク幅>

ピークの幅は、2つの因子セット：器具および試料の合計である。

10

【0286】

器具因子は、通常、結晶性の高い試料のピーク幅（非常に狭いピーク）を測定することによって測定される。同一材料の結晶性の高い試料は入手可能でないため、LaB₆を使用した。現在の測定では、0.15°の器具値が使用されている。

【0287】

したがって、シェラー方程式を使用して、微結晶サイズを最も正確に測定するために、器具因子に起因するピーク幅を、測定したピーク幅から差し引く必要がある。すなわち、

$$= B \text{ (測定値)} - b \text{ (器具)}$$

【0288】

次に、ピーク幅は、シェラー方程式においてラジアンで表される。

20

【0289】

ピーク幅（FWHM）は、適切なバックグラウンドの控除後、パラボラまたは別の適切な方法をピークに適応させることによって測定した。

【0290】

ピーク位置：0.100ラジアンに対応して5.75°の回析角度を付与する11.5°2θの値を使用した。

【0291】

<試験方法3：リン酸塩結合能力およびMg放出>

リン酸塩緩衝液（pH=4）は、5.520g（±0.001g）のリン酸二水素ナトリウムを量り、続いてAnal a R（登録商標）水を添加し、1リットルのメスフラスコに移すことにより、調製した。

30

次いで、1リットルのメスフラスコに1MのHClを滴加し、pHをpH4（±0.1）に調整し、添加の間混合した。次いでAnal a R（登録商標）水を用いて体積を正確に1リットルにし、完全に混合した。

0.5g（±0.005g）の各試料を、Grant OLS 200 Orbitalシェーカー内37.5で、40mMのリン酸塩緩衝溶液（12.5ml）を含有するメスフラスコ（50ml）に添加した。全ての試料を二重に調製した。この槽をオービタルシェーカー内で30分間攪拌した。次いで、この溶液を、0.45μmのシリンジフィルタを使用してろ過した。その上清から、2.5cm³アリコートの上清をピペットし、未使用の血液回収チューブに移した。7.5cm³のAnal a R（登録商標）水をそれぞれ2.5cm³アリコートにピペットし、ねじ口を絞め、完全に混合した。次いで、これらの溶液を校正されたICP-OESで分析した。

40

【0292】

リン酸塩結合能力を以下により決定した。

$$\text{リン酸塩結合 (mmol/g)} = S_p \text{ (mmol/l)} - T_p \text{ (mmol/l)} / W \text{ (g/l)}$$

式中、

T_p = リン酸塩結合剤と反応した後の、リン酸塩溶液中のリン酸塩の分析物値。 = 溶液P (mg/l) * 4 / 30.97。

S_p = リン酸塩結合剤と反応する前の、リン酸塩溶液中のリン酸塩の分析物値。

50

W = 試験方法で使用された結合剤の濃度 (g / l) (すなわち、0.4 g / 10 cm³ = 40 g / l)。

【0293】

マグネシウム放出を以下により決定した。

マグネシウム放出 (mmol / g) = T_{Mg} (mmol / l) - S_{Mg} (mmol / l) / W (g / l)

式中、

T_{Mg} = リン酸塩結合剤と反応した後のリン酸塩溶液中のマグネシウムの分析物値 = 溶液 Mg (mg / l) * 4 / 24.31。

S_{Mg} = リン酸塩結合剤と反応する前のリン酸塩溶液中のマグネシウムの分析物値。 10

【0294】

化合物から放出される鉄の量が過小で検出制限を下回るため、Fe 放出は報告されなかった。

【0295】

< 試験方法 4 : 食物スラリーにおけるリン酸塩結合およびマグネシウム放出 >

MCTペプチド2+、食物サプリメント (SHS International) を混合して、0.01 M HCl 中 20% (w/v) のスラリーを形成した。乾燥化合物 0.05 g の個々のアリコート、5 cm³ の食物スラリーと混合し、室温で 30 分間絶えず攪拌した。3 cm³ アリコートを除去し、4000 rpm で 10 分間遠心分離し、溶液中のリン酸塩およびマグネシウムを測定した。 20

【0296】

< 試験方法 5 : 硫酸塩の決定 >

化合物中の総硫酸塩

亜硫酸 (SO₃) は、XRF 測定によって化合物中で測定され (試験方法 1)、総硫酸塩 (SO₄) として以下のように表される。

総 SO₄ (重量%) = (SO₃) x 96 / 80

総 SO₄ (モル) = 総 SO₄ (重量%) / 分子重量 SO₄

硫酸ナトリウム (化合物中に存在する硫酸塩の可溶形態)

Na₂O は、CRF 測定によって化合物中で測定される (試験方法 1)。 30

Na₂O は、化合物中に存在する Na₂SO₄ 形態の SO₄ の可溶性の高い形態と随伴されると想定される。

結果として、Na₂O のモル数は、硫酸塩の可溶形態のそれ r に等しいと想定され、したがって、以下のように計算される。

可溶性 SO₄ (モル) = Na₂O (モル) = 重量% Na₂O / 分子重量 Na₂O

層間硫酸塩 (化合物中に存在する硫酸塩の可溶形態は、結合硫酸塩とも称される)

層間硫酸塩は、以下のように計算される。

層間 SO₄ (モル) = 総 SO₄ (モル) - 可溶性 SO₄ (モル)

層間 SO₄ (重量%) = 層間 SO₄ (モル) x 分子重量 SO₄ 40

【0297】

< 試験方法 6 : Leco 法による炭素含有量分析 >

この方法は、炭素含有量 (混合金属化合物中に存在する炭酸アニオンが存在することを示す) を決定するために用いられた。

分かっている質量の試料を、純粋な酸素雰囲気下、1350 前後の炉中で燃焼させる。試料中の炭素を全て CO₂ に変換し、湿気トラップを通過させ、その後で赤外線検出器で測定する。分かっている濃度の標準的なものと比較することによって、試料の炭素含有量を見出すことができる。酸素供給、セラミック燃焼ボート (ceramic combustion boat)、ボートランス (boat lance)、およびトング (tong) を備える Leco SC-144DR Carbon and Sulphur 50

Analyserを使用した。0.2 g (±0.01 g) の試料を、燃焼ポートの中に量った。次いで、ポートをLeco炉に入れ、炭素含有量を分析した。分析は二重に行った。

C (%) を以下により決定した。

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

式中、 C_1 および C_2 は、個々の炭素結果である。

【0298】

炭素含有量測定の結果は表3および図1に見られ、 $CO_2 (\%) = C (\%) \times 44 / 12$ として表された。

【0299】

<試験方法7：洗浄時間>

洗浄時間は、最も近い分に四捨五入した分数で測定し、それは、1回の洗浄液（すなわち、1回の洗浄水の体積）がフィルターを通して引き込まれるのにかかる時間であった。湿式ケーキを、この期間中に乾燥させること、または割ることは許されなかった。時間は、ストップウォッチを使用して測定した。

【0300】

<試験方法8：ろ過時間（実験室スケール）>

ろ過時間は、最も近い分に四捨五入した分数で測定し、スラリーがフィルターを通して引き込まれるのにかかる時間であったが、得られた湿式ケーキを乾燥させることは許されなかった。時間は、ストップウォッチを使用して測定した。

【0301】

<試験方法9：Lasentechによる粒径分布（PSD）>

過程において、スラリー中の粒径分布は、Lasentechプローブを使用して測定した。 d_{50} 平均粒径は、この分析技法の一部として得られる。

【0302】

<試験方法10：ろ過率（ml / 分）>

指定の時間内に得られるろ液の量として定義される。

【0303】

<試験方法11：ろ過率（乾燥生成物 $kg / m^2 \cdot h$ ）>

ろ過率（乾燥生成物 $kg / m^2 \cdot h$ ）は、湿式ケーキの質量として定義され、1時間当たり単離、洗浄、脱水、および排出される乾燥化合物を使用されるフィルターの面積で除したものである。

【0304】

<試験方法12：含水量>

混合金属化合物の含水量は、105 で4時間、大気圧で実験室オープン内で乾燥させた後の減量から決定した。

<試験方法13：[意図的に余白とする]>

【0305】

<試験方法14：表面積および孔体積（窒素方法 - N_2 ）>

表面積および孔体積の測定値は、Micromeritics Tristar AS AP 3000を使用して、相対応力の範囲に渡る窒素ガス吸着を使用して得られた。試料は、測定の開始前、真空下で4時間、105 でガス放出した。通常、ガス放出後、70 mTorr未満の真空が得られた。

【0306】

表面積は、0.08 ~ 0.20 P/Poの相対応力の範囲内で得られた窒素吸着データを使用し、Brunauer、Emmertt、およびTeller (BET) 理論の適用によって計算した。

【0307】

孔体積は、0.98の相対応力 (P/Po) で吸着されたガス体積を使用して、窒素吸着等温線の脱着ループから得られた。0.98相対応力 (STPでの cc / g) で吸着さ

10

20

30

40

50

れたガスの量は、0.0015468の密度変換因子を掛けることによって、液体等量に変換する。これは、報告された孔体積の数値を cm^3/g で示す。

$P = 77\text{K}$ で試料と均衡する窒素の部分蒸気圧

$P_o =$ 窒素ガスの飽和圧力

【0308】

<試験方法15：孔体積（水方法）>

水孔体積

目的

試料（粉末形態）の内部孔を水で充填することであり、すべての孔が充填されると、液体の表面張力によって大部分の試料が凝集体を形成し、瓶を反転させた時にガラス瓶に付着させる。

10

装置

(1) ネジ蓋の付いた広首（30mm）透明ガラス120 cm^3 粉末瓶。寸法：高さ97mm 外径50mm（Fisher部品番号BTF-600-080）

(2) 10 cm^3 グレードAプレート

(3) 脱イオン化水

(4) ゴム栓74mm径、先端が67mmに細くなっている。全高49mm

(5) 校正した4少数位天秤

手順

(1) ガラス瓶内の試料5.00g（ ± 0.01 ）に、1 cm^3 アリコートの水を添加する。

20

(2) この添加後、密閉した瓶の底面をゴム栓に4回、激しく叩きつける。

(3) 腕の鋭い振りを使用して、瓶を手首で軽く叩いて瓶を反転させ、試料を検査する。

a. 試料が凝集し、試料の大部分（50%より多く）が瓶に付着する場合、これが終点である（以下の結果選択に進む）自由水が試料とともに認められる場合は、終点を超えているため、試験を放棄して、新しい試料で再度開始する必要がある。

b. 試料を瓶から除去する場合（凝集が明らかである場合であっても）、さらに0.1 cm^3 の水を添加し、上記ステップ（2）～（3）を、終点到達するまで反復する（3a）。

30

結果

水孔体積は、以下のように計算する。

水孔体積（ cm^3/g ）= 添加された水の体積（ cm^3 ）/ 試料重量（g）

【0309】

<試験方法16：添加される水の総量/kg API-造粒点>

これは、顆粒を形成するために（すなわち、造粒点到達するまで）、80重量%混合金属化合物および20重量%賦形剤の乾燥混合物に添加される水の量である。

【0310】

<試験方法17：錠剤の体積>

錠剤の体積は、コンピュータデザインパッケージ（iHolland Ltd）を使用して、錠剤の寸法から計算する。

40

【0311】

<試験方法18：乾燥の速度>

乾燥の速度を計算するために（水kg / （乾燥生成物kg・時間）、単位時間当たりの乾燥中に除去される水の質量を、生成された乾燥生成物の質量で割った。乾燥速度を計算するために使用される時間は、試験方法19で定義される乾燥機滞留時間である。

【0312】

<試験方法19：乾燥機滞留時間>

滞留時間の長い乾燥機の場合、滞留時間は、乾燥されている材料から水が除去される間の時間である。

【0313】

50

噴霧乾燥等の滞留時間の短い乾燥機の場合、滞留時間は以下のように計算する。

【0314】

乾燥機の内部体積を最初に決定する。次に、内部体積を空気またはガス流速で割ることによって、乾燥機に供給される空気またはガスの滞留時間を計算する。乾燥機内で固体の著しい蓄積が起こらないため、平均粒子滞留時間は、空気またはガス滞留時間とほぼ等しいと想定される。

【0315】

<試験方法20：単位面積当たりの生成物率>

単位面積当たりの生成物率（生成物 $kg / (m^2 \cdot \text{時間})$ ）は、単位時間当たりに生成される乾燥生成物の質量を加熱に使用される表面積で割ることによって計算することができる。

10

【0316】

<試験方法21：デルタT>

デルタ温度は、滞留時間の短い乾燥過程の場合、 $(T_{in} - T_{out}) / T_{in}$ として定義され、

式中、

T_{in} は、入口ガス温度（ ）であり、

T_{out} は、出口ガス温度または生成物温度（ ）である（ガスおよび生成物は、同一温度であると過程する）。

20

【0317】

<試験方法22：タップバルク密度>

タップバルク密度は、Copley JV1000 Autoタッパーを使用して決定した。生成物（50.0g、+/- 5.0g）を透明な測定シリンダー（装具専用）に添加することによって、測定を行った。正確な重量を記録した。初期容量を記録した。次に、シリンダーを自動タッパーに配置し、必要とされるタップ数を入力した後、スタートを押すことによって、機械を3750タップに設定した。シリンダーの容量は、タップの総数が完了した時に再度測定した（最終容量）。タップバルク密度は、以下のように計算した。

タップバルク密度（ g / mL ）= 重量（ g ）/ 最終容量（ mL ）

【0318】

30

<試験方法23：流動性Carr指数>

Carr指数は、以下の式およびタップバルク密度試験から得られるデータを使用して計算した。

Carr指数（%）= $100 * ((\text{初期容量}(mL) - \text{最終容量}(mL)) * ((\text{初期容量}(mL) - \text{最終容量}(mL)) / \text{初期容量}(mL)))$

25%を超える結果は、不良な流動能を示し、15%未満は、良好な流動能を示す。

【0319】

<試験方法24：粉末の平均粒径分布（ $d_{50}PSD$ ）>

粒径は、300RレンズおよびDIF2012分散ユニットを備えたMastersizer Sを使用して決定した。データは、Malvern Mastersizerソフトウェアを使用して解釈および分析した。Malvernを接続して、給水処理した。以下のプログラムパラメータを使用した：80%ポンプ速度、80%攪拌器速度、50%超音波、および滞留時間3分。バックグラウンドレベルが100ユニットを下回るように検査した。プログラムによってプロンプト表示されると、15%~25%の不明瞭度に到達するように、試料を数回に分けて添加する。分析は自動的に開始した。残渣は、1%未満となるように検査した。試料は、重複して分析した。結果は、ソフトウェアを使用し、粒径1.85~184ミクロンでの容量%を測定することによって計算した。これは、平均粒径（ D_{50} 、第50パーセンタイル）、第90パーセンタイル（ D_{90} ）、および第10パーセンタイル（ D_{10} ）のパーセンタイル結果として表される。

40

【0320】

50

< 試験方法 25 : Al、Cr、Pb の金属分析 >

試料を酸性化、希釈し、ICP-MSを使用して特定金属を分析した。

【0321】

< 試験方法 26 : 総重金属含有量 >

金属は、最初に試料を酸性化した後、ICP-MSを使用して分析することによって決定した。次に、以下の金属を合計することによって、総重金属含有量 (ppm) を計算した。As (ppm) + Cd (ppm) + Pb (ppm) + Hg (ppm) + Sb (ppm) + Mo (ppm) + Cu (ppm)

【0322】

< 試験方法 27 - 単位体積当たりの動力 >

計算流体力学 (CFD) ソフトウェアアプリケーションを使用して、反応容器内の流量をシミュレートし、混合装置における混合要件を確立する。

【0323】

< 結果および考察 >

微結晶サイズの増加を防ごうとした際、大規模な製造過程 (反応から乾燥段階までとして定義される) に関する重大な問題に遭遇した。これは、以下でさらに詳細に説明する。

【0324】

< リン酸塩結合 >

腎臓病患者に必要とされる高い日用量および反復する長期 (慢性) 用量の場合、1日の総丸剤数は、制限された水分摂取量に起因して、低い錠剤負荷を必要とする。結論として、良好な治療活性 (例えば、リン酸塩結合) および貯蔵安定性を維持しつつ、最大80重量%の高用量の製剤原料 (混合金属化合物) が最終生成物 (すなわち、錠剤) 中に必要とされる。したがって、最終生成物は、混合金属化合物の組成 (Mg : Fe 比、硫酸塩)、微結晶サイズ、形態特性 (表面積、粒径、孔体積) 等の混合金属化合物の一連の対向する化学的および物理的特性に極めて敏感であることがわかった。これは、通常、溶解性の高い有機型製剤原料を低濃度で含有する、薬物に課される特定の形態にそれほど依存しない通常要件とは異なる。

2 : 1、3 : 1、および4 : 1の異なるMg : Feのモル比を有する、Mg : Feハイドロタルサイト構造の変異型を、リン酸塩結合能およびマグネシウム放出に関して比較した (表2)。混合金属化合物の薬学的用途に随伴するマグネシウムの放出は、適切なMg : Feのモル比によって減少させることができる。データは、2 : 1の比率の材料が、食物スラリーの存在下、リン酸塩結合試験で放出されるマグネシウムのモル当たり最高のリン酸塩結合を有することを示した。データは、2 : 1のMg : Feのモル比が、いかなる他の非ハイドロタルサイト相も存在しないことを示す。さらに、200オングストローム () 未満の微結晶サイズの未熟成混合金属化合物は、通常、200 を十分に超える微結晶サイズを有する熟成化合物よりも高いリン酸塩結合をもたらすことがわかった。

【0325】

10

20

30

【表 4】

表 2. 好適な Mg : Fe のモル比および微結晶サイズを選択					
実施例番号	Mg : Fe の比率	微結晶サイズ	リン酸塩結合	mmol 当りに結合されるリン酸塩 / 放出される 1 Mg	追加の非ハイドロタルサイト相
	方法1	方法2	方法3	方法4 (食物スラリー)	方法2
		オングストローム (Å)	mmol/g API	(%)	XRD
1	1.0	95	0.77		有
2	2.0	69	0.73	23.00	無
3	3.0	< 100		7.70	無
4	4.0	< 100	0.73	5.70	無
7	2.0	258	0.45		無

10

【0326】

20

しかしながら、不適切に処理されると、混合金属化合物の微結晶サイズは成長し続け、特に大規模に過ることが困難であり、これは重大な問題を提示する。化合物の単離、洗浄、および乾燥の過程を著しく妨げることなく、リン酸塩結合活性を維持するために、200 を超える微結晶サイズの成長を防ぐように、異なる生成ステップ（反応から乾燥まで）を制御するための新規の過程を発見した。これは、特定の過程条件の慎重な選択および制御によって達成した。本アプローチは、以下の実施例によってさらに詳細に説明される。

【0327】

< 沈殿 >

良好なリン酸塩結合等の約 2 : 1 の Mg : Fe モル比の混合金属化合物の利点は、微結晶サイズだけでなく、好ましくは、低レベルの層間硫酸塩および製造方法によっても決定されることがわかった（表 3 および図 1）。さらに、考慮される pH 範囲全体で、材料の典型的な粘度様構造に起因して、過は困難である。

30

【0328】

混合金属化合物を炭酸塩アニオンで調製する場合、第 2 のアニオン型の存在が可能であり得る。アニオン型が 1 つだけ存在することは、アニオンの混合よりも望ましいと考えられ得る。驚くべきことに、硫酸塩を有しないことは必ずしも最適でなく、粘度様構造の過率を高めるために、少量の硫酸塩が層間（結合）硫酸塩として存在する必要があるが、可溶性の塩形態の硫酸塩、例えば、 Na_2SO_4 を除去する必要があることを発見した。大部分の可溶性 Na_2SO_4 塩は、洗浄することによって容易に除去できるが、層間硫酸塩は可溶性が低く、そのレベルは、処方中の過剰 Na_2CO_3 の量、反応 pH、および反応スラリー中の熟成の程度（すなわち、反応スラリーの温度）によって主に制御されることがわかった。例えば、層間硫酸塩は、スラリーの反応温度が上昇し、過剰 Na_2CO_3 が増加し、pH が高まる場合に減少することがわかった。

40

【0329】

随意に、層間硫酸塩は、さらに高い純度（すなわち、1.0 重量% 層間硫酸塩未満）を達成するためにさらに減少させる必要があり、初期単離および洗浄速度が減少されない場合、フィルターケーキを再度、今回は Na_2CO_3 （好ましくは、最大 1 M 濃度）の溶液を用いて洗浄することが可能であり、続いて水で洗浄する。この過程は、過率またはリン酸塩結合を必ずしも減少させることなく、残りの層間硫酸塩を減少または除去してもよ

50

い。しかしながら、層間硫酸塩の大部分が、炭酸塩で洗浄する必要性を求める代わりに、反応段階中に除去される場合に好適である。追加の処理ステップは、収率を減少させ得るだけでなく、微結晶サイズの成長を促す。

【0330】

したがって、本発明の別の態様において、化合物を最初に水で洗浄し、可溶性 SO_4 およびナトリウムを除去し、次に Na_2CO_3 溶液で洗浄して層間硫酸塩を除去し、続いて、水で最終洗浄してあらゆる残留可溶性イオンを除去する。好ましくは、化合物は、いくらかの Na_2CO_3 溶液で最大1時間スラリー化し、層間硫酸塩を炭酸塩と交換することができる。過剰 Na_2CO_3 による洗浄は、層間領域からあらゆる残留硫酸塩の除去を促すと考えられる。この態様において、炭酸塩の層間硫酸塩の交換後、1重量%未満の層間硫酸塩（好ましくは、0.5重量%未満）および0.5重量%可溶性硫酸塩を有するA1を含まない混合金属化合物が提供され得る。

10

【0331】

生成物が Na_2CO_3 溶液で洗浄されない場合、リン酸塩結合が硫酸塩レベルの関数として変換すること、例えば、良好なリン酸塩結合およびろ過が維持される、最適層間硫酸塩レベルが、1.8~5重量%の間に存在することもわかった。1.8重量%未満ではリン酸塩結合は減少する。5重量%を超える層間 SO_4 は、より変化しやすくなり、 SO_4 レベルは、高すぎて許容されず、洗浄およびろ過時間が増加する。最善の結果は、2.5~5重量%層間硫酸塩の間で得られた。

【0332】

20

【表 5】

表 3. 洗浄時間およびリン酸塩結合に対する層間硫酸塩の作用および制御							
実施 例番 号	温度	受容体中 の過剰モ ルNa ₂ CO ₃	沈殿pH	Mg ²⁺ :Fe ³ +	層間硫 酸塩	リン酸 結合	洗浄時 間
	摂氏			モル比	%w/w	mmol/g	分
				方法1	方法5	方法3	方法7
8	30	2.7	8	0.3	0.06	0.92	102.0
9	90	2.7	9.8	1.9	0.78	0.45	90.0
10	65	2.7	10.1	2.1	0.85	0.58	74.6
11	65	2.7	9.8	2.1	1.39	0.6	24.0
12	30	4	11	2.1	1.54	0.67	13.0
13	30	2.7	10.5	1.9	1.54	0.63	55.0
14	30	2.7	10.3	1.9	1.73	0.7	32.0
15	30	1	10.5	2.1	2.17	0.75	3.6
16	30	2.7	10.1	2.1	2.47	0.74	3.2
17	30	2.7	9.8	1.8	2.52	0.76	12.0
18	30	4	9.8	1.9	2.56	0.77	1.2
19	15	1	11	2.1	2.84	0.76	0.0
20	30	2.7	9.6	1.9	3.32	0.78	1.7
21	30	2.7	9.5	1.8	3.64	0.76	1.5
22	30	4	9.5	1.7	3.59	0.79	1.1
23	30	1	9.5	1.8	4.61	0.82	1.5
24	15	1	9.5	1.4	5.18	0.85	21.9

ハイライト表示された領域が好適な範囲である。

【0333】

<分離>

A1を含まない混合金属化合物の、それらの粘度様構造、A1をFeと置換すること、およびそれらの未熟成形態に起因する、特徴は、商業規模で製造される場合に、制限を提示する。困難なる過および材料の硬性等の短所を解決すると同時に、処理の規模、良好なリン酸塩結合、貯蔵安定性を有し、混合金属化合物を含有する、最終製剤化医薬品を作製する下流製造過程に悪影響を及ぼさない混合金属化合物を維持する必要がある。

【0334】

規模を拡大する間、ベルトフィルター、ノイチュ加圧フィルター等の伝統的なる過技法を使用する場合、この材料を調製することが困難であることがわかった。遠心分離法でさえも、この拡大規模では有効に機能しなかった。

【0335】

この問題は、以下の1つまたは複数から特定の範囲を選択することによって解決した。
 (i) Na₂CO₃およびpHの制御による層間硫酸塩の範囲(1.8~5重量%)の選択、
 (ii) 反応スラリーの好適なpsd(D50>40ミクロン、好ましくは70ミクロンより大)、
 反応スラリーの含水量(90重量%より大)、およびフィルターケーキ(80重量%未満)の選択、
 (iii) 特定の攪拌条件(0.03~1.6kW/m³の単

位体積当たりの動力)の選択、(i v)好適なる過法およびその操作(遠心分離)の選択。極めて好適な態様において、以下のそれぞれを選択した。(i) Na_2CO_3 および pH の制御による層間硫酸塩の範囲(2~5重量%)の選択、(i i)反応スラリーの好適な p s d (D 5 0 > 4 0 ミクロン、好ましくは70ミクロンより大)、反応スラリーの含水量(90重量%より大)、およびフィルターケーキ(80重量%未満)の選択、(i i i)特定の攪拌条件(0.03~1.6 kW/m³の単位体積当たりの動力)の選択、(i v)好適なる過法の選択(遠心分離)。

【0336】

(i) 層間硫酸塩

高ろ過率および低洗浄時間は、Mg Fe 混合金属化合物を商業規模で製造し、微結晶成長を防ぐことを目指している場合に有利である。しかしながら、低層間硫酸塩レベルから成る混合金属化合物(1.8重量%未満)は、ろ過および洗浄することがより困難であるが、硫酸塩が高すぎる(5重量%を超える)場合、次に洗浄時間が再び増加する(表3および図1)。層間硫酸塩レベルは、以下に示される組み合わせのいずれか1つの反応スラリーの温度、反応中のpH、および Na_2CO_3 (XS)の過剰範囲を制御することによって、2~5重量%で維持できることがわかった。

10

【0337】

スラリーが15~30の温度に維持される場合、以下のように Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも過剰かつ以下のpHで提供される。

(i) $9.5 < \text{pH} \leq 11$ および $0 < \text{Na}_2\text{CO}_3 \leq 1$ モル

20

(i i) $9.5 < \text{pH} \leq 10.5$ および $1 < \text{Na}_2\text{CO}_3 \leq 2$ モル(i i i) $9.5 < \text{pH} \leq 10.1$ および $1 < \text{Na}_2\text{CO}_3 \leq 2.7$ モル(i v) $9.5 < \text{pH} < 10$ および $1 < \text{Na}_2\text{CO}_3 < 4$ モル(v) $9.5 < \text{pH} < 9.8$ および $1 < \text{Na}_2\text{CO}_3 < 5$ モル

【0338】

スラリーが30~60の温度に維持される場合、以下のように Na_2CO_3 は、反応を完了するのに必要とされるよりも過剰かつ以下のpHで提供される。

(i) $9.5 < \text{pH} < 11$ および $0 < \text{Na}_2\text{CO}_3 < 2$ (i i) $9.5 < \text{pH} < 10.5$ および $0 < \text{Na}_2\text{CO}_3 < 2.7$ モル(i i i) $9.5 < \text{pH} < 10$ および $0 < \text{Na}_2\text{CO}_3 < 4$ モル

30

【0339】

過剰 Na_2CO_3 (XS)は、以下の反応を完了するのに必要とされるよりも過剰であると定義される。 $4\text{MgSO}_4 + \text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 + 12\text{NaOH} + (\text{XS} + 1)\text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Mg}_4\text{Fe}_2(\text{OH})_{12} \cdot \text{CO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O} + 7\text{Na}_2\text{SO}_4 + (\text{XS})\text{Na}_2\text{CO}_3$

【0340】

混合金属化合物の場合、反応中、標的金属モル比(Mg:Fe)を約2(1.8~2.2、好ましくは1.7~2.1)で維持しながら、層間硫酸塩を制御することは、いずれも材料が処理される方法によって反対の影響を受けるため、困難である。さらに、適切な化学量論は、適切な出発物質の比率だけでなく、反応のpHによっても決定されることがわかった。例えば、pHが低すぎる場合(9.5を下回るpH)、マグネシウムの不完全な沈殿が起こる場合があり、それによってMg:Feモル比は、標的値の2を十分に下回り、非ハイドロタルサイト結晶相を含まないわけではない。したがって、9.5~11のpH、好ましくは、より狭いpH範囲9.5~10、およびより好ましくは9.8で維持し、最適なマグネシウム:鉄比(1.8:2.2、好ましくは1.7:2.1)を送達しながら、製造中の良好なる過率を維持し、良好なリン酸塩結合を維持し、粒径分布および層間硫酸塩の制御によって結晶成長を防ぐことが好ましい。

40

【0341】

$\text{M}^{2+} : \text{M}^{3+}$ モル比が2:1である理想的なハイドロタルサイト型相であるとして、混合金属化合物に対して予測されるアニオンの総量($C_{\text{ca}1\text{c}}$)は、以下の式によって

50

計算することができ、 $C_{calc} = (M^{3+} / (M^{2+} + M^{3+})) / n$ 、式中、 n は、アニオンの電荷である。例えば、 $M^{2+} : M^{3+}$ モル比2 : 1、および推定されるアニオン電荷 $n = 2$ （すなわち、 CO_3^{2-} または SO_4^{2-} に関して）は、 (C_{calc}) の予測値0.17をもたらす。 C_{exp} の実験値は、硫酸塩および炭酸塩アニオンの量（モル等量）の合計から決定することができる。は、計算された C と実験値 C との間の差異として定義され、低い値は、より純粋なハイドロタルサイト相を示す。最小の値は、9.5を超えるpHで沈殿する場合に認められる。

【0342】

表3のデータ（図1に示される）および実施例セクションにおける実施例8～24の説明は、最善の全体品質（すなわち、良好なリン酸塩結合、高い過率、低い洗浄時間、約2.0のモル比、非ハイドロタルサイト結晶相、および小さい）が、それらの試料に対して得られ、層間硫酸塩レベルは、2～5重量%であり、好ましくは硫酸塩と炭酸塩のモル比は、0.14 : 0.26である。アニオン（硫酸塩および炭酸塩）の総量は、好ましくは、0.15～0.20、より好ましくは、0.19モル等量である。

10

【0343】

層間硫酸塩を3%より低く制御するために、 Na_2CO_3 は、2モル過剰より大きい必要があった。2重量%を超える層間硫酸塩を維持するために、沈殿pHは、10未満であり、2.7モル過剰 Na_2CO_3 以下である必要がある。

【0344】

炭酸ナトリウムは、アニオン交換部位に炭酸塩を提供するだけでなく、沈殿中のpH制御を支援するpH緩衝液としても作用する。正確な沈殿pHを維持する能力は、 Na_2CO_3 が存在する場合に大幅に増大し、その理由から、2を超える Na_2CO_3 の過剰が好適である。しかしながら、4以上の過剰 Na_2CO_3 は、未熟成混合金属化合物を調製する場合に、好適な反応温度（25未満）で、反応溶液中の Na_2CO_3 の不完全な溶解のリスクを増大させるため、あまり好ましくないことがわかった。

20

【0345】

例えば、供給溶液中に水酸化ナトリウムおよび炭酸ナトリウムを溶解する間、溶液温度は、65まで上昇する場合があります。4以上の Na_2CO_3 の過剰は溶解するが、蒸発を制限し、熟成を防ぐための反応に必要なとされる温度と同一の値に低下させるために、溶解中に冷却および/加圧が必要であることがわかった。 Na_2CO_3 溶液（4モル過剰より大）が、65から25に冷却される場合、 Na_2CO_3 の部分沈殿が起こる。

30

【0346】

したがって、 Na_2CO_3 を4モル過剰以下で維持することが好ましい。pH制御に影響することなく、過剰 Na_2CO_3 を4モルから2.7モルに低下させることがわかった。

【0347】

要約すると、表3のデータは、1.8～5重量%層間硫酸塩の範囲を超える場合、リン酸塩結合は減少し、および/またはMg : Feモル比2.0は維持されず、および/またはスラリーの分離がより達成困難であることを示唆する。Mg : Feモル比2.0が、放出されるマグネシウム1モル当たり最高のリン酸塩結合を得るように、目標とされる。1.8～5重量%層間硫酸塩の好適な範囲は、pHおよび Na_2CO_3 過剰を狭い範囲内で選択することによって達成した。

40

【0348】

(ii) 反応スラリーpsdおよびフィルターケーキ含水量

粒径分布(PSD) - 粒径分布は、反応沈殿スラリーのろ過時間に影響する重要な材料パラメータである。実験室において、同様の反応物質濃度、反応物質添加速度、反応温度、およびpH、ならびに水ヒール量を用いて、異なる攪拌構成は、異なるPSDを生成した。したがって、反応沈殿物のPSDは、攪拌条件、容器構成、および反応物質添加形態に強く影響を受ける。最適なる過および洗浄を可能にしながら、最終生成物が、年規模当たり低トン数でのものから本質的に未変化であることを保証するように、商業規模での攪

50

拌条件を確認した。

【0349】

理論に拘束されることなく、高pH/準最適混合は、フィルタークロスを封鎖し得る、小さい粒径をもたらす、ケーキを通る過率を低減し、フィルターケーキの最終固形分を制限し得ると過程する。反応スラリーpsd(d50)が70ミクロンに減少する場合、ろ過時間が著しく増加することがわかった。試験(表4に示されるデータ)は、遠心分離、ノイチュおよびベルトフィルター等の商業規模での分離方法を使用するために適した高ろ過率を維持する際に、約70ミクロンを超える粒径の制御が好ましいことを示す。さらに、ろ過時間が最小で維持される場合、望ましくない結晶成長(熟成)を最小化できることがわかった。粒径を70ミクロン未満に減少させることは、80重量%を超えるフィルターケーキの含水量の増加をもたらす。このフィルターケーキは、粘着性がより高いため、ろ過装置から除去することがより困難であり、処理中に機械的デバイスまたは容器内に残留する傾向がある。フィルターケーキの好適な含水量は、したがって、80重量%未満である。結果として、含水量が90重量%を超える混合金属化合物を反応スラリーから分離することも好適である。

10

【0350】

したがって、アルミニウムを含まない組成物の大規模な製造を可能にするように、フィルターケーキの含水量(80重量%未満)およびPSD(70ミクロンより大)の両方の好適な組み合わせがある。

【0351】

20

(iii) 攪拌条件

本明細書に記載される結果は、反応pHをpH9.5~11(好ましくは、pH9.5~10、より好ましくは9.8)に維持する場合、反応スラリーの好適なPSDを得ることができる。一般に、国際公開第WO99/15189の教示は、商業規模での化合物の分離を可能にしない。さらに、沈殿中の攪拌方法(0.03~1.6kW/m³の単位体積当たりの動力)が好ましいことがわかった。次に、低速攪拌(すなわち、溶液の均質性を維持するのに十分な)を保持時間中維持した。保持時間中、スラリーが長時間攪拌される場合、ろ過時間が著しく増加することがわかった。例えば、30分~12時間未満の保持時間が好適であり、保持時間中のスラリーは、優しく攪拌する必要があることがわかった。スラリー保持時間は、溶液AおよびBの添加を停止(反応相が終了)してから、最終アリコートのスラリーをろ過装置に添加するまでの時間として定義される。遠心分離が使用されるパイロットプラントおよび大商業規模で、複数アリコートの反応質量が単離、洗浄、脱水され、湿式ケーキとして放出されるため、スラリー保持時間は、通常、最長12時間である。

30

【0352】

低せん断条件を維持すると同時に、十分な混合を可能にする特定の反応攪拌構成もまた、70ミクロンを超える好適なpsdを得る際に有用であることがわかった(保持時間の最後に測定される場合)。特定の動力入力は、低すぎる速度を回避するが、70ミクロン未満のpsdの微小粒子に粒子を分解する速度ではないように制御する必要がある。反応スラリーからの水の蒸発および微結晶の熟成は、反応温度を30より低く維持することによって回避され、通常、わずか15で反応供給ストリームの溶解性の許容されない減少を回避する。

40

【0353】

ろ過性に対するスラリー粒径分布(PSD)の効果(表4(1/2))

【表 6】

表 4 (1 / 2) : ろ過性に対するスラリー粒径分布(PSD) の効果 (1 / 2)								
実施例 番号	沈殿 pH	ろ過タ イプ	Mg:Fe モル 比	PSD反 応スラ リー d50 (Lasen tec)	psd測定 の時間	スラ リー 保持 時間	ろ過 時間(実 験室規 模)	ろ過 率(実 験室規 模)
			方法1	方法9			方法8	方法 10
				ミクロ ン	時間	時間	秒	mL/ 分
25	9.6	実験室 フィル ター	1.9	81	2	2	37	該当 なし
26	10.1	実験室 フィル ター	1.9	69	4	4	177	該当 なし
27	10.3	実験室 フィル ター	2.1	60	4	4	350	該当 なし
28b	9.8	遠心分 離	1.9	45	0.75時間 (すなわ ち、反応 物質の添 加完了後)	4	該当 なし	該当 なし
28b	9.8	遠心分 離	1.9	79	4	4	該当 なし	該当 なし
29	10.3	遠心分 離	該当 なし			該当 なし	該当 なし	該当 なし
30	9.8	ノイチ ュ	1.9			0.5	該当 なし	該当 なし
31	10.3	ノイチ ュ	2.0			0.5	該当 なし	該当 なし
32	9.8	ベルト	2.0			0.5	該当 なし	該当 なし

10

20

30

40

【 0 3 5 4 】

ろ過性に対するスラリー粒径分布 (PSD) の効果 (表 4 (2 / 2))

【表 7】

表 4 (2/2) : ろ過性に対するスラリー粒径分布(PSD)の効果 (2/2)								
実施例 番号	沈殿 pH	ろ過タ イプ	Mg:Fe モル 比	PSD反 応スラ リー d50 (Lasen tec)	psd測定 の時間	スラ リー 保持 時間	ろ過 時間(実験 室規 模)	ろ過 率(実験 室規 模)
			方法1	方法9			方法8	方法 10
				ミクロ ン	時間	時間	秒	mL/ 分
33	9.6	接線流 ろ過	1.9	81	2	2	該当な し	7
34	10.1	接線流 ろ過	1.9	69	4	4	該当な し	22
35	10.3	接線流 ろ過	2.1	60	4	4	該当な し	20
36	9.8	湿式製 粉+接線 流ろ過	1.9	60	28	28	該当な し	
37	10.3	湿式製 粉+接線 流ろ過	2.0	47	33	33	該当な し	

10

20

【0355】

(iv) 好適なる過法の選択およびその操作

一般に、ろ過方法を使用して、スラリー形態から生成物を単離し、既定の不純度終点まで洗浄し、ケーキを脱水して、取扱いを促進し、効率的に乾燥するために十分な高い固形分の材料を得る。実験室ろ過装置の場合、脱水は、通常、使用される装置の制限および処理量が少ないことに起因して行われない。

30

【0356】

接線流ろ過(TFF)

psdが70ミクロン未満である場合に、ろ過率を増加させる方法は、接線流ろ過(膜分離)法(表4および5)であるが、膜分離法は、一般に、著しく低いろ過率(すべてのpsd範囲で)を有し、94重量%を超える含水量の希釈スラリーのろ過に適しているに過ぎない。反応スラリーは、約94重量%を下回る含水量が、TFFの閉塞をもたらすため、洗浄できるが、濃縮することはできない。次に、洗浄したスラリーは、乾燥中にはるかに高いエネルギーを必要とする。結果として、膜分離法による分離は、あまり好ましくない。

40

【0357】

ノイチュフィルター

製剤原料の単離および洗浄もまた、ノイチュフィルターを使用して、7kgの生成規模で行った。この装置は、良好な生成物分離および洗浄をもたらしたが、特定のろ過率(kg生成物/m²・h)は、極めて低く、フィルターケーキは、最大85重量%の含水量を含み、乾燥中にはるかに高いエネルギー使用を必要とした。深さ約7cmのケーキが、ノイチュフィルターにおいて達成され、深さ10cmのケーキがフィルター/乾燥器において達成されたが、30cm以上のケーキの深さは、他の適用において、フィルター/乾燥

50

器に対して一般的でないことはない。ノイチュフィルターによる分離は、ろ過率が低く、大量の粘度様生成物を扱う際の制限に起因して、商業規模での製造にあまり好適でないことがわかった。

【0358】

ベルトフィルター

ベルトフィルターは、比較的高いろ過率で、15～25mmのケーキの深さで操作できることがわかったため、好適である。このろ過方法は、psdが70ミクロンを超えて維持される場合、高いろ過率を提供する。

【0359】

遠心分離

異なるろ過方法を試験したが、最善の結果は、ろ液を合わせる遠心分離を使用し、続いて洗浄および脱水を1つのステップで行うろ過方法によって得られた。遠心分離ろ過が好適であり、生成物の量を維持しながら、高いろ過率および好適なフィルターケーキ含水量の利益を提供する(表4および5)。

【0360】

ろ過方法の選択(表5)

【表8】

表5. ろ過方法の選択				
実施例番号	ろ過方法	湿式ケーキの含水量	好適な沈殿pH範囲	保持時間の最後の好適なスラリーPSD d50
		方法12		方法9
		%		ミクロン
28b	遠心分離	76-78	9.5-10	> 70
34または35	接線流ろ過	92-95	10-10.5	< 70
25	実験室フィルター	85	9.5-10	> 70
30	ノイチュ	85	9.5-10	> 70
32	ベルト	75-85	9.5-10	> 70
	フィルター乾燥器	85	9.5-10	> 70

【0361】

< 乾燥 >

過剰な処理および扱い、例えば、過剰乾燥は、最終混合金属Mg:Fe化合物において許容されない変化(例えば、微結晶サイズの成長)を提示し得ることがわかった。API形態(vi)が、貯蔵安定性および下流処理にどのように影響を及ぼすかは、表6に示される。必要な多孔性(vii)および微結晶サイズ(viii)を達成するために乾燥を制御する方法は、表7および8に詳述される。

【0362】

(vi)形態

腎臓病患者の場合、高い日用量、反復長期(慢性)投与量および制限された水分摂取が必要とされる。結果として、最終生成物(すなわち、錠剤)に高投与量の製剤原料が必要とされ、したがって、最終生成物の製造および品質は、より典型的な製剤とは異なり、混合金属化合物の製剤原料の形態および形状(形態)に敏感である。これは、主な物理的特

10

20

30

40

50

性を含む錠剤の特性、および造粒等の錠剤製造過程は、主に、典型的にはよりそうであるように、賦形剤よりも混合金属化合物の活性物質の特性の影響を受ける場合が多い。薬学的用途に必要な制御および一貫性を有する、そのような大量の混合金属化合物を含む医薬品を製造することができるために、一連の混合金属化合物のこのような物理的特性を制御する手段が必須である。

【0363】

表面積または内部孔体積を変更し、したがって、治療活性を変更することが容易であるため、材料を慎重に乾燥させることが重要である（表6）。

【0364】

表6．顆粒および錠剤特性に対するAPI形態の効果

10

【表9】

実施例番号	特性API						顆粒終点	錠剤			
	平均結晶サイズ	表面積 _N ²	孔体積 _N ²	水孔体積	リン酸塩結合	貯蔵後のリン酸塩結合の変化(12ヶ月)		添加される総水量/乾燥混合物中のkg API	錠剤体積	リン酸塩結合	貯蔵後のリン酸塩結合の変化(12ヶ月)
	方法2	方法14	方法14	方法15	方法3		方法16	方法17	方法3		
	オングストローム(Å)	m ² /g	cm ³ /g	cm ³ /g	mmol/g API	%	dm ³	mm ³	mmol/g API	%	
38	151	54	0.17	0.36	0.68	-3	0.57	470	0.67	-2	
39	160	57	0.20	0.44	0.63	-5	0.60	477	0.63	-5	
40	102	77	0.26	0.84	0.69		0.95	532	0.68	-2	
41	97	74	0.31	1.10	0.68		該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	
66	77	119	0.38	0.68	0.79	-12.5					

20

30

40

【0365】

表6は、孔体積および表面積が、リン酸塩結合能の制御、貯蔵安定性、造粒過程、および錠剤の生成にどのように影響を及ぼすかを示す。原則として、高表面積のハイドロタルサイト型材料は、より高いイオン交換能を有し、それによって高いリン酸塩結合を有することが予想され得、これは、119 m²/gの高い表面積および高いリン酸塩結合値も有する、実施例66から見る事ができる。しかしながら、119 m²/gの高い表面積を有する材料は、リン酸塩結合活性が12%減少するため、貯蔵時の安定性が低いことがわかった。40~80 m²/gの低表面積範囲は、重要なことに、最長数年の期間を超えて

50

貯蔵する時に、本質的に変化しない（5%以下の変化）、良好なリン酸塩結合（ 0.6 mol/g APIを超える）を維持するという利点を有するため、より好適であり、活性製剤材料としての可能性を高めることがわかった。通常、著しく高い表面積は、そのような安定したリン酸塩結合 - $40 \sim 80 \text{ m}^2/\text{g}$ の低表面積（ N_2 ）のそのような材料を取得し、 $0.10 \sim 0.28 \text{ cm}^3/\text{g}$ の孔体積（ N_2 ）および/または $0.3 \sim 0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ の孔体積（水）を有するために必要であることが予想され、内部構造におけるあらゆる変化に対して高い感受性を有し、材料へのリン酸塩イオンのアクセスを阻害し、リン酸塩結合能の結果的な減少をもたらすと予想されるであろう。驚くべきことに、表6に提示されるデータは、低表面積の混合金属化合物のこれらの実施例のすべてが貯蔵安定性であり、良好なリン酸塩結合を維持することを示す。さらに、 $40 \sim 70 \text{ m}^2/\text{g}$ の範囲のより低い表面積および $0.3 \sim 0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ の低孔体積（水）の材料は、次に、（すなわち、 500 mm^3 未満の表6の錠剤体積からわかるように）より小さい投与形態に処理することができるという高密度の材料の利点を提供し、それによって腎臓病患者の中で一般的案問題である、錠剤丸剤負荷を改善する。さらに、追加の驚くべき利益は、そのような材料がまた、より低い表面積にもかかわらず、リン酸塩の取り込み率の著しい減少を呈しないことである。この事実は、腎臓ケア等のリン酸塩結合が急速であることが必要とされる薬学的適用のためのそのような材料を考える場合に重要であり得る。200 未満の微結晶サイズ材料は、平均粒径 $100 \mu\text{m}$ 、好ましくは $50 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $10 \mu\text{m}$ 未満、および $40 \text{ m}^2/\text{g}$ より大きい表面積で維持される場合、10分以内に80%を超えるリン酸塩と結合する（試験方法3に従うが、異なる時間間隔で測定される）。

10

20

【0366】

（vii）未熟成、多孔性混合金属化合物の製造（乾燥）

【0367】

製剤原料の表面積は、乾燥速度、滞留時間、単位面積当たりの精製速度、およびデルタTの組み合わせによって決定されることがわかった（表7）。乾燥速度は、乾燥形態および生成物温度、加熱表面/ガス温度等の他の処理パラメータの両方の影響を受ける。

【0368】

微結晶サイズ $90 \sim 200$ 、および表面積（ N_2 ） $40 \sim 80 \text{ m}^2/\text{g}$ 、および/または孔体積（ N_2 ） $0.10 \sim 0.28 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、および/または孔体積（水） $0.3 \sim 0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ の生成物は、粗生成物を、80超であるが150以下の生成物温度に曝露することによって達成することができ、乾燥生成物 1 kg 当たり1時間に水 $0.05 \sim 0.5 \text{ kg}$ の乾燥速度（水蒸発速度）を提供し、および/または10分～30時間の乾燥機滞留時間、および/または通常、 400 mbar （絶対）未満の真空圧下で、高滞留時間乾燥機の使用によって達成される、 $0 \sim 7 \text{ kg}$ 生成物/（ $\text{m}^2 \cdot \text{時間}$ ）の単位面積当たりの生成物率を提供する。低孔体積（水）範囲 $0.3 \sim 0.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ の生成物は、遠心分離および攪拌球状乾燥機法の使用を組み合わせることによって得ることができる。

30

【0369】

あるいは、結晶サイズ 140 未満、および表面積（ N_2 ） $80 \sim 150 \text{ m}^2/\text{g}$ 、および/または孔体積（ N_2 ） $0.28 \sim 1.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、および/または孔体積（水） $0.6 \sim 1.2 \text{ cm}^3/\text{g}$ は、粗生成物を、35超だが150以下の生成物温度に曝露することによって達成することができ、乾燥生成物 1 kg 当たり1時間に水 $500 \sim 5000 \text{ kg}$ の乾燥速度（水蒸発速度）を提供し、および/または10分～30時間の乾燥機滞留時間、および/または通常、短い滞留時間乾燥機の使用によって達成される、 $0.2 \sim 1.0$ のデルタTを提供する。

40

【0370】

表7. 形態に対する乾燥速度の効果

【表 10】

表 7. 形態に対する乾燥速度の効果										
実施例番号	乾燥速度	乾燥機滞留時間	単位面積当たりの生成物率	デルタ T	乾燥生成物の含水量	表面積 : N ₂	孔体積 : N ₂	孔体積 : 水	タップバルク密度	流動性 Car 指数
	方法18	方法19	方法20	方法21	方法12	方法14	方法14	方法15	方法22	方法23
	水 kg / (乾燥生成物 kg・時間)	時間	生成物 kg / (m ² ・時間)	(T _{in} - T _{out}) / T _{in}	重量%	m ² /g	cm ³ /g	cm ³ /g	g/cm ³	
42	0.09	29	2.1	該当なし	19			0.50	0.50	
43	0.13	22	1.0	該当なし	10	56	0.15	0.40	0.60	
44	0.23	16	1.3	該当なし		61	0.19	0.50	0.54	
45	0.24	12	1.3	該当なし		54	0.19	0.52	0.47	
28	0.26	12	1.6	該当なし		57	0.17	0.49	0.51	32
46	0.28	11	2.1	該当なし		54	0.18	0.48	0.56	
47	0.31	9.9	2.0	該当なし		61	0.17	0.52	0.52	
31		15	0.2	該当なし	8	71	0.28			30
40	0.21	18	0.2	該当なし		77	0.26	1.10	0.36	
48	38000	0.0001	該当なし	0.40	4	81	0.28	0.64	0.43	19
49	38000	0.0001	該当なし	0.66	3	92	0.39	0.72	0.33	13
50	990	0.02	該当なし	0.69	7	93	0.41	0.76	0.48	未定
51	990	0.02	該当なし	0.74	15	97	0.47	0.72	0.55	未定
52	990	0.02	該当なし	0.76	7	119	0.56	0.74	0.50	22
66	38000	0.0001	該当なし			119		0.68		
38	0.27	12.9	1.4	該当なし	7	53	0.15			
39	0.38	8.9	1.2	該当なし	5	60	0.21			
60	0.33	9.8	1.6	該当なし		56	0.17			
61	0.28	10.3	1.5	該当なし		50	0.13			
41	0.27	15.5	0.2	該当なし	5					

10

20

30

40

【0371】

(viii) 微結晶サイズに対する乾燥速度の効果

表 8 は、乾燥が、結晶成長を最小化するのに十分急速でなければならぬが、特徴的な物質構造に対する損傷を防ぐために、150 を超えるバルク生成物温度は回避しなければ

50

ならないことを示す。長滞留時間乾燥機内での乾燥中の攪拌等の因子も、微結晶サイズに作用することがわかった。例えば、連続攪拌が適用されない乾燥試料（例えば、Neutsche/Tray Ovenによって得られる）は、球場乾燥機によって得られるものよりも小さい微結晶サイズを示す傾向がある。したがって、最適乾燥条件が存在する。

【0372】

表8(1/2)：微結晶サイズの制御に対する乾燥条件の効果(その1)

【表11】

実施例 番号	スラ リー 処理	分離方法	乾燥方法	乾燥速 度	乾燥機 滞留時 間	デルタ T	乾燥機中 の生成物 温度	平均結晶 サイズ	リン酸 塩結合
				方法1 8	方法19	方法21	達成され る最高温 度	方法2	方法3
				水kg/ (乾燥 生成物 kg.時 間)	時間	$(T_{in} - T_{out}) / T_{in}$	°c	オングス トローム (Å)	mmol/ g API
7	熟成	ブフナー	トレイオ ープン(la b)			該当な し		258	0.45
42	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.09	29	該当な し	90	195	0.63
44	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.23	16	該当な し	83	175	0.63
45	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.24	12	該当な し	74	160	0.67
38	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.27	12.9	該当な し	85	160	
39	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.38	8.9	該当な し	73	160	
43	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.13	22	該当な し	75	157	0.66
60	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.33	9.8	該当な し	76	154	0.69
28	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.26	12	該当な し	72	151	0.67
49	未熟 成	遠心分離	スピンプ ラッシュ	3800 0	0.000 1	0.66		135	0.64
46	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.28	11	該当な し	73	133	0.69
47	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.31	9.9	該当な し	65	123	0.69
51	未熟 成	遠心分離	噴霧乾燥 機	990	0.02	0.74		123	0.68
52	未熟 成	遠心分離	噴霧乾燥 機	990	0.02	0.76		117	0.70

【0373】

表8(2/2)：微結晶サイズの制御に対する乾燥条件の効果(その2)

10

20

30

40

50

【表 1 2】

実施例 番号	スラ リー 処理	分離方法	乾燥方法	乾燥速 度	乾燥機 滞留時 間	デルタ T	乾燥機中 の生成物 温度	平均結晶 サイズ	リン酸 塩結合
				方法1 8	方法1 9	方法2 1	達成され る最高温 度	方法2	方法3
				水kg/ (乾燥 生成物 kg・時 間)	時間	(T _{in} - T _{out})/ T _{in}	°c	オングス トローム (Å)	mmol/ g API
61	未熟 成	遠心分離	攪拌 球場	0.28	10.3	該当な し	64	109	0.73
40	未熟 成	ノイチュ	トレイオ ープン	0.21	18	該当な し		102	0.69
50	未熟 成	TFF	噴霧乾燥 機	990	0.02	0.69		100	0.75
41	未熟 成	ノイチュ	トレイオ ープン	0.27	15.5	該当な し		97	
31	未熟 成	ノイチュ	トレイオ ープン		15	該当な し		94	0.66
48	未熟 成	遠心分離	スピンプ ラッシュ	3800 0	0.000 1	0.40		93	0.68
66	未熟 成	TFF	スピンプ ラッシュ	3800 0	0.000 1	0.48		77	0.79
2	未熟 成	ブフナー	トレイオ ープン(1a b)	該当な し	該当な し	該当な し		69	0.73

10

20

30

【0374】

混合金属化合物の平均結晶サイズが、10～20nm(100～200)、好ましくは12～20nmである化合物の場合、表面積(N₂)は、40～80m²/gであり、孔体積(N₂)は、0.10～0.28cm³/gであり、孔体積(水)は、0.3～0.6cm³/gである。平均結晶サイズ100～200の化合物は、好ましくは、長滞留攪拌乾燥過程、例えば、攪拌球場乾燥機の使用によって得られ、乾燥速度は、水0.09～0.31kg/(乾燥生成物kg・時間)、より好ましくは、水0.24～0.31kg/(乾燥生成物kg・時間)、および/または単位面積当たりの生成物率(生成物kg/m²・時間)は1～10、より好ましくは、2～7である。

【0375】

驚くべきことに、微結晶サイズ100～200および/または低表面積40～80m²/g、および/または低孔体積(水)0.3～0.6cm³/gの長滞留乾燥処理によって調製される低表面生成物の利点は、良好なリン酸塩結合、貯蔵安定性、およびより小さい剤形に処理することができ、それによって錠剤ピル負荷を改善する、密度の高い材料であることがわかった。200未満の平均結晶サイズは、良好な制御されたリン酸塩結合の利点を有する。120～200の平均結晶サイズは、生成物が、バッチサイズ50～1000kgの含水量15重量%(好ましくは、5～10重量%)未満に乾燥される場合、攪拌球状乾燥機による長滞留時間乾燥の過程によって乾燥される場合、ならびに40～80m²/グラムおよび/または孔体積(水)0.3～0.6cm³/gの低表面積の物質を調製する場合に好適である。多孔性の低い生成物は、好ましくは、50～1000

40

50

kg のバッチサイズから、3 ~ 30 時間、より好ましくは 5 ~ 30 時間、および最も好ましくは 9 ~ 30 時間の乾燥機滞留時間で調製される。

【0376】

< 製粉 >

随意に、乾燥ステップ後に、乾燥材料を最初に分類して、製粉および / または篩過することによって過大な粒子を除去してもよい。

【0377】

(ix) リン酸塩結合およびマグネシウム放出に対する PSD の効果

Mg 放出は一定のままであるが、リン酸塩結合は、粒径の関数として変化することがわかった (表 9)。より小さい粒径分布は、より大きい表面積を有し、それによって Mg 放出の影響をより受けやすいことが予想され得るため、これは驚くべき結果である。しかしながら、この経路を使用する場合、60 ミクロン未満の (d50) を有する粒径分布 (psd) に製粉されるにもかかわらず、マグネシウム放出は、 $80 \text{ m}^2 / \text{g}$ 未満で維持される場合、表面積の変化に著しく影響を受けるとは思われない。一定の Mg 放出は、好適な psd 範囲の広範な選択によって、Mg 放出を低下させることなく、リン酸塩結合を向上させることができる。表 9 のデータは、好適な粒径 d50 が 177 ミクロン未満、より好ましくは 114 未満、最も好ましくは 60 ミクロン未満であることを示す。

【0378】

表 9 . リン酸塩結合およびマグネシウム放出に対する乾燥生成物の粒径分布の作用

【表 13】

(x) 製粉率に対する微結晶サイズの効果 (表 9)

実施例番号	PSD	リン酸塩結合	Mg 放出
	方法24	方法3	方法3
	d50 (ミクロン)	mmol/g API	mmol/g API
53	487	0.39	0.17
54	315	0.52	0.18
55	177	0.63	0.17
56	114	0.64	0.17
57	60	0.67	0.19
58	9	0.68	0.19
59	4	0.67	0.18

【0379】

不適切に処理される場合、混合金属化合物は、許容し難いほど硬化し得る。これは、結果として、好適な粒径を達成するために、製粉率の減少および高いエネルギー入力の問題をもたらし得る。これによって生じる結果は、指定の粒径を達成する際に、微結晶サイズが低すぎないことが必須であるということである。

【0380】

表 10 は、微結晶サイズが低すぎる場合 (すなわち、120 以下)、製粉率は、微結晶サイズ 195 のそれと比較して、50% より多く減少し、これは、114 ミクロン未満の d50 を有する粒径分布に製粉する場合に規模的な困難を提示する。例えば、MgO ペリクレーズ等の非ハイドロタルサイト相の発生、製粉率の低下、または生成物の過熱に起因する生成物の分解に関する問題が生じ得る。微結晶サイズが 120 未満である混合金属化合物の場合、製粉を必要としない短時間滞留の乾燥経路を使用することが好適であ

る。

【0381】

表10：製粉率およびリン酸塩結合に対する微結晶サイズの効果

【表14】

製粉率およびリン酸塩結合に対する微結晶サイズの効果（表10）

実施例番号	微結晶サイズ	製粉率	リン酸塩結合	Mg放出
	方法2	指定時間に処理されるフィードの量	方法3	方法3
	オンゲストローム	g/30 s	mmol/g API	mmol/g API
42	195	650	0.63	0.18
44	175	450	0.63	0.17
45	160	430	0.67	0.15
60	154	370	0.69	0.15
47	123	300	0.69	0.15
61	110	280	0.73	0.14

10

20

【0382】

反応pHがpH11を超えて上昇する場合（またpH10を超える場合ある程度）、得られる混合金属化合物が、はるかに硬質の材料であることがわかった。したがって、より高いpH値での沈殿よりも、pH9.8での沈殿によって、軟質の材料を調製することが可能である。結果として、pH9.8での沈殿が、高い過性の利点を提供するだけでなく、高い製粉率を達成するための利点であることも示した。

【0383】

これは、製粉装置から低レベルの微量金属を取り込む能力を高め得るため、材料硬化の制御も重要である。材料がより硬質である場合、より多く製粉される必要もあり、ひいては、製粉中に生成される温度を高める可能性があり、分解生成物を含有し得る製粉材料を提供するか、または過度に乾燥される場合があり（LODによって決定される含水量は、5重量%未満）、ひいては、取扱いおよび下流処理に関する問題をもたらし得る。

30

【0384】

(xi) 微粉化の方法

未製粉生成物の含水量が、10重量%を超える場合、次に、生成物は、製粉するには粘着性が強くなり過ぎる可能性があるが、5重量%未満の場合、製粉後の生成物は、乾燥し過ぎるため、貯蔵安定性が低下し、および/または錠剤剤形に処理する際に問題をもたらす。製粉処理が、さらに2重量%の水分損失をもたらし、結果として製粉生成物になることがわかった。したがって、典型的に、未製粉材料の場合、通常、7~10重量%の含水量を目標とする。

40

【0385】

混合金属化合物組成の化学特性（すなわち、Mg:Feのモル比2:1）および物理特性（すなわち、表面積および粒径）は、含水量5~8重量%に対する平衡を示し、そのため、5重量%未満の含水量に製造される場合、貯蔵時の安定性を低下させ得る（すなわち、再水和の傾向を有する）。

【0386】

この化合物は、短時間滞留乾燥ステップを含む過程を使用して製造できること、および得られる代表的な材料は、小さい平均結晶サイズおよび高い表面積の両方を有するだけでなく、驚くべきことに、材料がさらに製粉されない場合でさえも、高いリン酸塩結合を呈することがわかった。製粉を要件としないことは、処理ステップの減少という利点を有す

50

る。さらなる利点は、そのような材料が、有利な流動特性に起因して、湿式造粒を必要とすることなく、錠剤化過程に適切であり得ることである。したがって、一態様において、本発明は、混合金属化合物を提供し、混合金属化合物の平均結晶サイズは、20 nm (200) 未満であり、本態様において、好ましくは、表面積は80 ~ 145 m²/gである。表11のデータは、80 ~ 145 m²/gの表面積を有する混合金属化合物の場合、好適な粒径d50は、343ミクロン未満、より好ましくは296未満、さらにより好ましくは203未満、最も好ましくは31ミクロン未満であることを示す。

【0387】

【表15】

表11

実施例番号	微粉化	PSD	リン酸塩結合	Mg放出	表面積 ²	良好なリン酸塩結合を達成するのに必要な微粉化(>0.6 mmol/g)
		方法24	方法3	方法3	方法14	有/無
		d50 (ミクロン)	mmol/g API	mmol/g API	m ² /g	
59	無	343	0.51	0.21	67	有
59	有	4	0.67	0.18	52	該当なし
48	無	296	0.64	0.14	81	無
49	無	203	0.68	0.15	92	無
51	無	31	0.68	0.11	97	無
52	無	27	0.7	0.11	119	無
50	無	20	0.75	0.10	93	無

【0388】

80 ~ 145 m²の表面積の高い化合物は、短時間滞留乾燥ステップを含む過程を使用して、得られる代表的な材料が、小さい平均結晶サイズおよび高い表面積の両方を有するだけでなく、重要かつ驚くべきことに、材料をさらに製粉しない場合でさえも、高いリン酸塩結合を呈するように製造することができる。製粉を要件としないことは、処理ステップの減少という利点を有し、あらゆる硬性の問題を回避する。さらなる利点は、そのような材料が、湿式造粒を必要とすることなく、錠剤化過程に適切であり得ることである。

【0389】

<不純物>

混合金属化合物は、様々な技法によって合成されてもよいが、未熟成形態で単離される場合、Alを含まずに調製される場合、特に著しいレベルの微量金属不純物を含有する鋳物から調製され、それらのいくつかは、重金属の形態であり得ると考える場合、化合物の不純物レベルを医薬品グレードに制御することは困難である。特に、鉄鋳物から調製される化合物は、最終的に自然に存在する鋳物に由来するため、他の金属種と著しく相互に嚙合する。これらの金属の一部は、混合金属化合物を形成することにおいてマグネシウムおよび鉄と競合し、洗浄過程中に容易に洗い流される溶解性の高い塩を形成する代わりに、ハイドロタルサイト相に閉じ込められ得る。したがって、沈殿段階中に好適な条件および処方を選択することによって、微量金属不純物レベルを制御する必要があり、これは、規制ガイドラインを満たしながら、この規模で送達することができる製造過程を介して得るためである。

【0390】

他の不純物、例えば、ナトリウムおよび硫酸塩は、製薬原料がヒトによる消費に許容さ

10

20

30

40

50

れる品質であるように制限されなければならない。ナトリウム濃度は、単離された製薬原料ケーキの洗浄を通して制御される。

【0391】

製造過程のろ過および洗浄ステップ中に、スラリーがケーキに形成される（過剰母液の除去を伴う）。次に、得られたケーキを水で洗浄し、過剰なナトリウム、硫酸塩、および炭酸塩を、材料の最終用途に許容されるレベルまで除去される。

【0392】

薬学的用途の場合、関心の結晶相を識別および制御することが重要である。材料が処理される方法がこれに影響し、2つの異なる金属種から化合物を調製する場合、混合金属化合物の代わりに、単一金属化合物の混合物として沈殿し得ることが可能である。混合金属化合物は、ハイドロタルサイト相に加えて、異なる結晶相の形成を促進し得る共沈殿によって製造される。したがって、Alを含まず、ハイドロタルサイト相に起因するものを除いて、XRD回析線の不在によって決定される、あらゆる他の結晶相も含まない混合金属化合物の必要性がある。200未満の微結晶サイズの未熟成試料に対して定義される過程に従って調製される場合、ハイドロタルサイト相は、あらゆる他の結晶相の存在なしに、以下の回析X線回析分析を有することがわかった。dA（「d」空間）7.74、3.86、2.62、2.33、1.97、1.55、1.52、1.44。dA3.20、1.76、1.64、1.48、1.40における5つの追加のピークは、通常、熟成の結果として、より高い結晶性、すなわち200を超える微結晶サイズの試料において分解されるに過ぎない。

10

20

【0393】

微量金属不純物は、製薬原料がヒトによる消費に許容される品質であるように制御されなければならない。驚くべきことに、微量金属濃度は、予想されるように原材料の適切な品質の選択または洗浄によってだけでなく、反応pH、反応保持時間（熟成）によって制御することができる。例えば、表12は、pHの制御、炭酸ナトリウム過剰の制御、および熟成の制御によって、アルミニウム（Al）および鉛（Pb）をさらに減少させ得た方法を示す。

【0394】

表12：混合金属化合物の微量金属含有量に対する処方、反応条件の効果

【表 16】

混合金属化合物の微量金属含有量に対する処方、反応条件の効果 (表 12)

実施例番号	三価金属源	スラリー処理	沈殿pH	処方中のモル過剰Na ₂ CO ₃	Al	Cr	Pb	総重金属	Na ₂ O
			pH	モル	ppm	ppm	ppm	ppm	重量%
					方法25	方法25	方法25	方法26	1
62	Al源	未熟成	9.8	2.7	96160	n/d	n/d	n/d	< 0.5
63	Fe源(A)	未熟成	10.5	4.0	52	32	7	<15	< 0.5
64	Fe源(A)	未熟成	10.5	2.7	56	34	3	<11	< 0.5
9b	Fe源(A)	未熟成	9.8	2.7	58	34	<1	<9	< 0.5
23	Fe源(A)	熟成	9.8	4.0	78	33	<1	<10	< 0.5
17	Fe源(B)	未熟成	9.8	2.7	<30	1	<1	<8	< 0.5
28	Fe源(B)	未熟成	9.8	2.7	<30	2	<1	<9	< 0.5
9	Fe源(B)	熟成	9.8	2.7	57	1	<1	<9	< 0.5

10

20

【0395】

表 12 から、溶液 (A) の GPR グレード Rectapur から溶液 (ヒトによる消費に適切な 40.4 ~ 42.9 重量% 硫酸鉄の水産業標準は、BS EN 890:2004 に準拠する) 等のより純粋な鉄源 (B) に変化する場でさえも、アルミニウムレベルは、過剰な熟成を回避することによって (すなわち、微結晶サイズは 200 より大)、さらに (すなわち、30 ppm 未満に) 減少され得ると結論することができる。

30

【0396】

実施例 62 は、硫酸鉄の代わりに、Alfa Arsar 98% CAS 17927-65-0 の固形硫酸アルミニウムを用いて調製される。すべての他の原材料は、同一源のものであった。

【0397】

表 12 に示されるすべての試料は、低い (0.5 重量% 未満) 同様の Na₂O レベルによって示されるように、等しく洗浄した。洗浄過程は、必要な Na₂O レベルを提供するように開発した。

40

【0398】

本明細書で説明されるように、混合金属化合物のアルミニウムレベルは、10000 ppm 未満である。このレベルは、健康な個人に対して適切な Al 曝露であると考えられ、医薬品グレードの化合物にとって典型的である (すなわち、純度 99%)。対照的に、3:1 の Mg:Al モル比の形態で、制酸薬として商業的に入手可能な混合金属化合物は、通常、Al を 10 倍含有し (すなわち、最大 100000 ppm のアルミニウム)、したがって、長期使用に適切でない。腎臓病患者は、アルミニウム蓄積の傾向があり、したがって、6 g / 日の総 1 日摂取量および一般的な規制ガイダンスに基づくと、2000 ppm (99.8% 純度) 未満である場合がより好適である。

【0399】

50

未熟成材料の製造に大規模な過程を使用する場合、1000 ppm (純度99.9%)のAlレベルを達成できることがわかった。腎臓病患者の場合、できる限り低いアルミニウム含有量が好適であり、したがって、1000 ppm未満のアルミニウム含有量がより好ましい。本過程を使用して、通常、100 ppm未満のアルミニウムレベルを達成することができ、したがって、100 ppm未満のアルミニウムレベルがさらに好ましい。反応条件の慎重な制御によって、30 ppm未満のアルミニウムレベルを達成することができ、これが最も好適である。

【0400】

表12のデータは、混合金属化合物をpH10.5で沈殿させ、4.0モル過剰の Na_2CO_3 を使用する代わりに、pH9.8で沈殿させ、2.7モル過剰の Na_2CO_3 を処方を使用する場合、より不純な硫酸鉄の源を使用する場合でさえも、鉛(Pb)レベルを1 ppm未満の検出制限以下に維持できることも示す。pH9.8および2.7モル過剰の Na_2CO_3 の好適な処方を使用する場合、総重金属含有量を10 ppm総重金属未満で維持できることもわかった(試験方法26)。

10

【0401】

クロミウム(Cr)レベルは、医薬化合物CHMP/CWP/QWP/4446/00の金属試薬のガイドラインに従うと、25 ppm未満に制限される必要がある。表12は、クロミウムレベルを、約35 ppmから検出制限(1 ppm未満)以下に低下させることができたことを示す。

【0402】

上記明細書で言及される全ての刊行物、特許、および特許出願は、参照により本明細書に組み込まれる。本発明の様々な修正および変形が、本発明の範囲および精神から逸脱することなく、当業者にとって自明となるであろう。本発明は特定の好ましい実施形態に関連して記載されたが、特許請求される本発明が、そのような特定の実施形態に過度に限定されるべきではないことを理解されたい。実際、化学、生物学、または関連分野における当業者にとって明白である、本発明を行うために記載された様式の様々な修正は、以下の特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

20

【 図 1 】

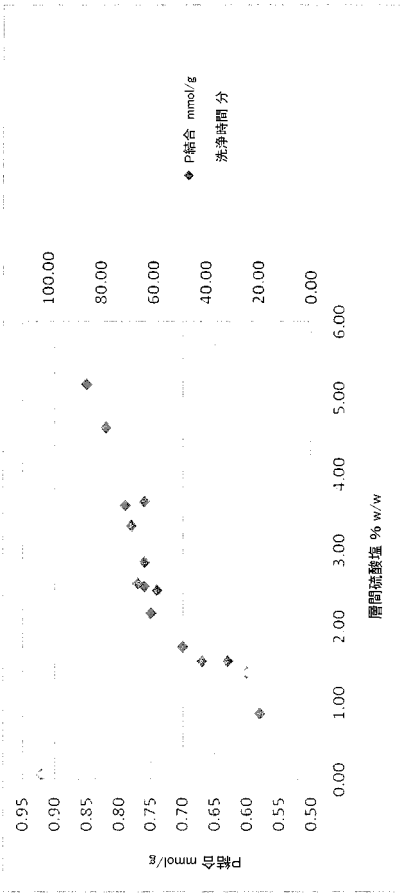


図1 リン酸結合が高く、洗浄時間が低い、2~5重量%高層硫酸塩の好適な範囲を示す、表3からのデータのグラフ表示

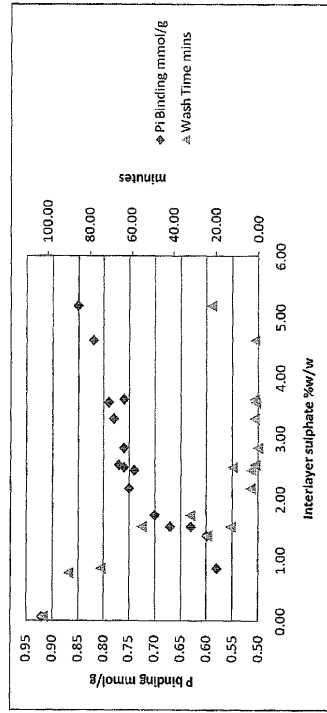


Figure 1 Graphical representation of data from Table 3 demonstrating preferred range between 2-5 wt% interlayer sulphate wherein phosphate binding is high and wash time low

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/GB2010/051271
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C01G49/00 A61K33/06 A61K33/10 A61K33/26 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C01G A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, COMPENDEX, EMBASE, INSPEC, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/016349 A1 (INEOS HEALTHCARE LTD [GB]; NEWTON MAURICE SYDNEY [GB]; MORRISON JAMES) 5 February 2009 (2009-02-05) page 9, line 21 - page 14, line 11 page 23, paragraph 12 - page 24, line 17 page 26, line 1 - line 6 page 29, line 11 - line 35	1-70, 72-75, 78,79
X	WO 2009/050468 A1 (INEOS HEALTHCARE LTD [GB]; NEWTON MAURICE SYDNEY [GB]; TOFT ALEXIS JOH) 23 April 2009 (2009-04-23) page 6, line 17 - line 29 page 8, line 1 - line 22 page 10, line 18 - line 26 page 11, line 20 - page 13, line 5 page 23, line 13 - line 25; example A	1-15,18, 20-44, 47-79
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 October 2010		26/10/2010
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fac. (+31-70) 340-3016		Authorized officer King, Ruth

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2010/051271**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. Claims Nos.: 80-82
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2010/051271

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 80-82

Claims 80-82 have been drafted in such a way that said claims as a whole are not in compliance with the provisions of clarity and conciseness of Article 6 PCT, as it is particularly burdensome for a skilled person to establish the subject-matter for which protection is sought. The non-compliance with the substantive provisions is to such an extent that a meaningful search of the subject-matter of claims 80-82 could not be carried out (Article 17(2) PCT and PCT Guidelines 9.30).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/GB2010/051271

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2009016349 A1	05-02-2009	CN 101754751 A	23-06-2010
		EP 2194972 A1	16-06-2010
		KR 20100035167 A	02-04-2010
		US 2010203152 A1	12-08-2010
WO 2009050468 A1	23-04-2009	AU 2008313466 A1	23-04-2009
		CA 2699576 A1	23-04-2009
		CN 101827602 A	08-09-2010
		EP 2209479 A1	28-07-2010
		KR 20100057078 A	28-05-2010
		US 2010215770 A1	26-08-2010

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 7/00 (2006.01) A 6 1 P 7/00

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, S E, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, I L, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ , OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100157174

弁理士 佐藤 洋

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 リチャード・ジョナサン・アップルホワイト

英国ダブリューエイ 1 6 ・ 9 デイジー、チェシャー、ナッツフォード、アッシュワース・パーク 4
5 番

(72)発明者 ジェイムズ・デイビッド・モリソン

英国シーダブリュー 8 ・ 2 キューエヌ、チェシャー、ノースウィッチ、カディントン、サンダウン
・クレセント 3 9 番

(72)発明者 モーリス・シドニー・ニュートン

英国シーダブリュー 1 1 ・ 3 エルユー、チェシャー、サンドバッチ、マリOTT・ロード 1 1 番

(72)発明者 ナイジェル・ピーター・ローズ

英国ダブリューエイ 4 ・ 2 キューエス、ウォリントン、グラッペンホール、ウエストミンスター・
クローズ 2 7 番

(72)発明者 クリストファー・ジョン・リッカー

英国シーダブリュー 8 ・ 2 ジェイティ、ノースウィッチ、サンディウェイ、ハドリアン・ウェイ 5
3 番

F ターム(参考) 4C076 AA31 AA36 AA53 CC21 FF01

4C086 AA01 HA04 HA11 HA16 HA17 MA01 MA02 MA04 MA05 MA35

MA37 MA41 NA14 ZA51 ZC21

4G002 AA06 AB02 AD04 AE05

【要約の続き】

乾燥させるステップと、を含む、方法が提供される。