



등록특허 10-2667566



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월22일

(11) 등록번호 10-2667566

(24) 등록일자 2024년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 33/24 (2019.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01) B01J 39/14 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/16 (2013.01)

A61K 33/24 (2022.01)

(21) 출원번호 10-2018-7013243

(22) 출원일자(국제) 2016년10월10일

심사청구일자 2021년09월09일

(85) 번역문제출일자 2018년05월10일

(65) 공개번호 10-2018-0067614

(43) 공개일자 2018년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2016/056286

(87) 국제공개번호 WO 2017/066128

국제공개일자 2017년04월20일

(30) 우선권주장

14/883,428 2015년10월14일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020140033007 A*

US06814871 B

US06579460 B

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

제트에스 파마, 인코포레이티드

미국 캘리포니아 산 마테오 스위트 300 파크 플레
이스 1100 (우: 94403)

(72) 발명자

카이지, 도널드 제프리

미국 76092 텍사스주 사우스레이크 원덤 힐 라인
1216

길렘, 알바로 에프.

미국 76226 유에스 란타나 라스롭 스트리트 727

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 8 항

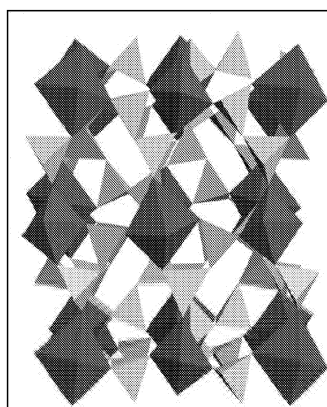
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 연장된 용도의 지르코늄 실리케이트 조성물 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 발명은, 0.6 ppm 미만의 납 함량을 갖는 지르코늄 실리케이트 조성물, 및 200-L를 초과하는 반응기 부피에서 1.1 ppm 미만의 납 함량을 갖는 지르코늄 실리케이트의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 지르코늄 실리케이트의 납 함량은, 지르코늄 실리케이트에 대해 주어진 투약량 요건에서 확장 사용에 허용 가능한 것으로 간주되는 수준 내에 있다.

대표도 - 도1



이도면 = ZrO3 {oct} 붉은 부분= SiO2 {tet}, 양이온은 도시되지 않음

(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

A61K 9/14 (2013.01)

A61P 7/00 (2018.01)

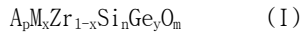
B01J 39/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

고칼륨혈증의 치료에 사용하기 위한, 식 (I)의 지르코늄 실리케이트를 포함하는 양이온 교환 조성물로서,



상기 식 (I)에서,

A는 나트륨 이온, 하이드로늄 이온 또는 이들의 혼합물이며,

M은 적어도 하나의 프레임워크 금속/framework metal이며, 상기 프레임워크 금속은 하프늄(4+), 주석(4+), 니오븀(5+), 티타늄(4+), 세륨(4+), 게르마늄(4+), 프라세오디뮴(4+), 테르븀(4+) 또는 이들의 혼합물이며,

"p"는 1 내지 20의 값을 가지며,

"x"는 0 의 값을 가지며,

"n"은 1 내지 12의 값을 가지며,

"y"는 0 의 값을 가지고,

"m"은 3 내지 36의 값을 가지며,

지르코늄 실리케이트는 ZS-9이고,

칼륨 로딩 용량/loading capacity)이 2.7 mEq/g 내지 3.7 mEq/g이고,

조성물은 납 함량을 0.1 ppm 내지 0.5 ppm의 범위로 나타내고,

7% 미만의 입자가 3 마이크론 미만의 직경을 갖는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

납 함량이 0.3 ppm 내지 0.5 ppm의 범위인, 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서,

납 함량이 0.3 ppm 내지 0.45 ppm의 범위인, 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

조성물 중 0.5% 미만의 입자가 1 마이크론 미만의 직경을 가진 것인, 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

나트륨 함량이 12% 미만인, 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

나트륨 함량이 9% 이하인, 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,
pH 범위가 7 내지 9인, 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서,
칼륨 로딩 용량이 3.5 mEq/g인, 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 본 출원은 2015년 10월 14일에 출원된 발명의 명칭이 "연장된 용도의 지르코늄 실리케이트 조성물 및 이의 사용 방법"인 미국 특허 출원 14/883,428의 이득을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은, 바람직하지 못한 부작용을 유발하지 않으면서 칼륨 이온 또는 암모늄 이온과 같은 독소를 위장관으로부터 빠른 속도로 제거하기 위해 제형화된 신규 미소다공성 지르코늄 실리케이트 조성물에 관한 것이다. 조성물은 소정의 질환, 즉 고칼륨혈증의 재발 또는 발병을 치료하거나 예방하기 위해 장기간 투여되는 데 요망되는 특징들을 나타내도록 제조된다.

배경 기술

[0005] 급성 고칼륨혈증은 높은 혈청 칼륨 수준으로 인한, 생명을 위협할 정도의 중증 질환이다. 칼륨은 인체에서 수많은 과정들에 관여하는 아주 흔한 이온이다. 칼륨은 가장 풍부한 세포내 양이온이고, 세포막 전위의 유지, 세포 부피의 항상성 및 활동 전위의 전파를 포함한 수많은 생리학적 과정들에 결정적으로 중요하다. 칼륨의 주요 식

이성 공급원은 채소(토마토 및 감자), 과일(오렌지, 바나나) 및 육류이다. 혈장 내 정상 칼륨 수준은 3.5 mmol/l 내지 5.0 mmol/l이고, 신장은 칼륨 수준의 주요 조절자이다. 칼륨의 신배설(renal elimination)은 수동적이며(사구체를 통한), 능동 재흡수는 근위 세뇨관 및 헨레 고리 상행지에서 일어난다. 원위 세뇨관 및 집합관에서는 칼륨의 능동 배출이 존재하며, 이들 두 과정은 모두 알도스테론에 의해 조절된다.

[0006] 증가된 세포의 칼륨 수준은 세포의 막 전위의 탈분극을 초래한다. 이러한 탈분극은 일부 전압-의존성 나트륨 채널을 개방하지만, 활동 전위를 발생시킬 정도는 아니다. 단기간 후, 개방된 나트륨 채널은 불활성화(inactivate)되고 불응성으로 되어, 활동 전위를 발생시키기 위한 역치를 증가시킨다. 이는 신경근-, 심장- 및 위장 기관계의 장애를 초래하고, 이러한 장애는 고칼륨혈증에서 나타나는 증상들에 책임이 있다. 가장 큰 염려 는 심장 시스템에 미치는 영향에 있으며, 여기서, 심장 전도의 장애는 심장무수축(asystole) 또는 심실세동(ventricular fibrillation)과 같은 치명적인 심장 부정맥을 초래할 수 있다. 치명적인 심장 부정맥의 잠재성으로 인해, 고칼륨혈증은 즉시 치료되어야 하는 급성 대사 응급상황을 대표한다.

[0007] 고칼륨혈증은 혈청 칼륨이 과도하게 생성되는 경우(경구 섭취, 조직 파손(tissue breakdown)) 발병할 수 있다. 고칼륨혈증의 가장 흔한 원인인 비효율적인 배설은 호르몬적이거나(알도스테론 결핍증에서와 같이), 약리학적(ACE-저해제 또는 안지오텐신-수용체 차단제를 이용한 치료)이거나, 보다 보편적으로는 감소된 신장 기능 또는 진행된 심부전으로 인한 것일 수 있다. 고칼륨혈증의 가장 보편적인 원인은 신부전(renal insufficiency)이고, 신부전(kidney failure)의 정도와 혈청 칼륨(S-K) 수준 사이에는 밀접한 상관관계가 존재한다. 또한, 보편적으로 사용되는 다수의 상이한 약물들, 예컨대 ACE-저해제, 안지오텐신 수용체 차단제, 칼륨-보존 이뇨제(potassium-sparing diuretics)(예를 들어, 아밀로라이드(amiloride), 스피로놀락톤(spironolactone)), NSAID(예컨대 이부프로펜, 나프록센(naproxen), 셀렉코시브), 해파린 및 소정의 세포독성제 및/또는 항생제 약물(예컨대 사이클로스포린 및 트리메토프림(trimethoprim))이 고칼륨혈증을 유발한다. 마지막으로, 베타-수용체 차단제, 디곡신(digoxin) 또는 숙시닐콜린이 고칼륨혈증의 다른 잘 공지된 원인이다. 또한, 진행된 정도의 울혈성 심부전, 대규모 부상(massive injury), 화상 또는 혈관내 용혈(intravascular hemolysis)이 고칼륨혈증을 유발하며, 이는 가장 빈번하게는 당뇨병성 케톤산증의 일부인 대사성 산증일 수 있다.

[0008] 고칼륨혈증의 증상은 다소 비-특이적이고, 일반적으로 불안감(malaise), 심계 항진(palpitation) 및 근육 약화 또는 심장 부정맥의 징후들, 예컨대 심계 항진, 서빈맥(brady-tachycardia) 또는 현기증/졸도를 포함한다. 그러나, 종종 고칼륨혈증은 의학적 장애에 대한 일상적인 스크리닝 혈액 검사 동안에, 또는 심장 부정맥 또는 급성 증과 같은 중증 합병증이 발병한 후 검출된다. 진단은 S-K 측정에 의해 명백하게 구축된다.

[0009] 치료는 S-K 수준에 따라 다르다. 경증의 경우(5 mmol/l 내지 6.5 mmol/l의 S-K), 식이적인 충고(저 칼륨 식이요법) 및 가능하게는 약물 치료의 변형과 병용된(고칼륨혈증을 유발하는 약물로 치료받는 경우) 칼륨 결합 수지(케이엑살레이트®)를 이용한 급성 치료가 치유의 표준이며; S-K가 6.5 mmol/l 초과이거나 부정맥이 존재하는 경우, 칼륨을 낮추고 병원에서 밀접하게 모니터링하는 응급 상황이 지시된다. 하기 치료가 전형적으로 사용된다:

[0010] 케이엑살레이트(Kayexalate)®로서, 장 내 칼륨에 결합하여 대변 배설을 증가시켜, S-K 수준을 감소시키는 수지이다. 그러나, 케이엑살레이트®는 장 폐색 및 잠재적인 파열을 유발하는 것으로 나타나 있다. 나아가, 치료와 함께 설사가 동시에 유도될 필요가 있다. 이들 인자는 케이엑살레이트®를 이용한 치료의 기호성(palatability)을 감소시켰다.

[0011] 인슐린 IV(저혈당증을 예방하기 위해 +글루코스)로서, 칼륨을 세포 내로 이동시키고 혈액으로부터 멀리 이동시킨다.

[0012] 칼슘 보조제. 칼슘은 S-K를 낮추진 않지만, 심근의 흥분성을 감소시켜 심근을 안정화시켜, 심장 부정맥의 위험을 감소시킨다.

[0013] 중탄산염. 중탄산염 이온은 K+가 Na+로 교환되는 것을 자극시켜, 나트륨-칼륨 ATPase, 투석(중증의 경우)의 자극을 초래한다.

[0014] 신체로부터의 칼륨의 배출을 실질적으로 증가시키는 유일한 약리학적 양상은 케이엑살레이트®이지만; 설사의 유도 필요성 때문에, 케이엑살레이트®는 만성 기준으로는 투여될 수 있으며, 심지어 급성 설정의 경우, 단지 미미한 효능 및 고약한 냄새와 맛과 더불어 설사의 유도 필요성은 케이엑살레이트®의 유용성을 감소시킨다.

[0015] 혈액 또는 투석물로부터 독성 양이온 및 음이온을 제거하기 위한 지르코늄 실리케이트 또는 티타늄 실리케이트 미소다공성 이온 교환제의 사용은 미국 특허 6,579,460, 6,099,737, 6,332,985 및 미국 2004/0105895에 기재되

어 있으며, 이들은 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다. 미소다공성 이온 교환제의 추가적인 예들은 미국 특허 6,814,871, 5,891,417 및 5,888,472에서 확인되며, 이들은 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다.

[0016] 발명자들은, 공지된 지르코늄 실리케이트 조성물이 고칼륨혈증의 치료에서 칼륨의 제거를 위해 생체내에서 이용된 경우 바람직하지 못한 효과를 나타낼 수 있음을 확인하였다. 구체적으로는 발명자들은, 지르코늄 실리케이트 분자 체(molecular sieve) 조성물의 투여가 동물 연구에서, 혼합된 백혈구 염증, 최소의 급성 방광 염증의 발생, 및 신우 및 소변에서 미확인 결정의 관찰, 뿐만 아니라 소변 pH의 증가와 연관이 있음을 확인하였다. 발명자들은, 지르코늄 실리케이트 조성물의 입자 크기 및 나트륨 함량을 조절함으로써 이들 문제점을 해결하였다. 미국 특허 8,802,152 및 8,808,750을 참조하며, 이들은 각각 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다.

[0017] 나아가, 공지된 지르코늄 실리케이트 조성물은 결정질 불순물 및 바람직하지 못하게 낮은 양이온 교환 용량과 연관된 문제점들을 가지고 있었다. 보다 용해성 형태의 지르코늄 실리케이트의 감소는, 지르코늄 또는 지르코늄 실리케이트의 전신 흡수를 감소시키거나 없애는 데 중요하다. 발명자들은, 조성물로부터 ZS-8을 본질적으로 제거하여 검출 불가능한 수준의 ZS-8을 초래하는 방식으로 생성 조건을 조절함으로써 이러한 문제점을 해결하였다. 미국 특허 8,877,255를 참조한다.

[0018] 발명자들은, 소정의 지르코늄 실리케이트 조성물이 장기간 사용, 예를 들어 높은 수준의 혈청 칼륨과 연관된 질환의 치료에 유용함을 확인하였다. 장기간 치료 섭생에서 지르코늄 실리케이트 조성물의 사용은 이러한 조성물 중 불순물, 특히 납의 주의깊은 조절을 필요로 한다. 예를 들어, FDA는 연장된 사용 시 조성물 중 납에 대한 허용 기준을 5 µg/일로 설정하고 있다. 발명자들은, 공지된 방법을 사용하여 산업적인 양으로 생성되는 지르코늄 실리케이트가 납을 약 1 ppm 내지 1.1 ppm 또는 그 이상으로 함유하고 있음을 확인하였다. 심지어 지르코늄 실리케이트가 더 작은 배치에서 더 높은 순도로 제조된 경우에도(즉, Sigma-Aldrich사로부터 입수 가능한 시약 등급의 출발 물질을 사용하여), 납의 수준은 0.6 ppm 이상인 것으로 확인되었다. 지르코늄 실리케이트 치료가 5 g/일 내지 45 g/일의 범위의 투약량을 이용하기 때문에, 납 수준의 감소가 필요하다. 본 발명은 납 함량을 지르코늄 실리케이트의 일일 투약량에 의해 불가피한 허용 가능한 범위 내로 갖는 지르코늄 실리케이트 조성물에 관한 것이다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명은 식 (I)의 지르코늄 실리케이트를 포함하는 양이온 교환 조성물에 관한 것이며:

[0020] $A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

[0021] 상기 식 (I)에서,

[0022] A는 칼륨 이온, 나트륨 이온, 루비듐 이온, 세슘 이온, 칼슘 이온, 마그네슘 이온, 하이드로늄 이온 또는 이들의 혼합물이며,

[0023] M은 적어도 하나의 프레임워크 금속/framework metal이며, 이러한 프레임워크 금속은 하프늄(4+), 주석(4+), 니오븀(5+), 티타늄(4+), 세륨(4+), 게르마늄(4+), 프라세오디뮴(4+), 테르븀(4+) 또는 이들의 혼합물이며,

[0024] "p"는 약 1 내지 약 20의 값을 가지며,

[0025] "x"는 0 내지 1 미만의 값을 가지며,

[0026] "n"은 약 0 내지 약 12의 값을 가지며,

[0027] "y"는 0 내지 약 12의 값을 가지고,

[0028] "m"은 약 3 내지 약 36의 값을 가지며, $1 \leq n + y \leq 12$ 이고,

[0029] 조성물은 납 함량을 0.6 ppm 미만으로 나타낸다. 바람직하게는, 납 함량은 0.1 ppm 내지 0.6 ppm, 보다 바람직하게는 0.3 ppm 내지 0.5 ppm, 가장 바람직하게는 0.3 ppm 내지 0.45 ppm의 범위이다. 일 실시형태에서, 납 함량은 0.38 ppm이다. 본 발명은 또한, 200-L 이상의 반응 부피에서 지르코늄 실리케이트의 제조에 관한 것이며, 여기서, 납 함량은 1.1 ppm 미만이다. 이러한 실시형태에서, 납 함량은 0.1 ppm 내지 1.1 ppm, 보다 바람직하게

는 0.3 ppm 내지 0.5 ppm, 가장 바람직하게는 0.3 ppm 내지 0.45 ppm의 범위이다.

[0030] 납 불순물을 요망되는 수준으로 갖는 것 외에도, 조성물은 이러한 조성물을 경구 섭취되는 이온 트랩으로서 바람직하게 만드는 하나 이상의 특성을 나타낸다. 일 양태에서, 지르코늄 실리케이트 조성물은 칼륨 교환 용량을 2.3 meq/g 초과, 바람직하게는 2.3 meq/g 내지 3.5 meq/g 범위, 보다 바람직하게는 3.05 meq/g 내지 3.35 meq/g 범위, 가장 바람직하게는 약 3.2 meq/g으로 가질 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물 중 7%의 입자는 3 미크론 미만의 직경을 가진다. 다른 실시형태에서, 조성물 중 0.5% 미만의 입자는 1 미크론 미만의 직경을 가진다. 바람직하게는, 나트륨 함량은 12 중량% 미만, 보다 바람직하게는 9 중량% 이하이다. 지르코늄 실리케이트는 바람직하게는, 2개의 최고 피크가 약 15.5 및 28.9에서 발생하고 최고 피크가 28.9에서 발생하는 XRD 회절도(diffraction pattern)를 나타낸다. 물질은 바람직하게는 ZS-9이거나, 우세하게는 pH 범위가 7 내지 9이고 칼륨 로딩 용량(loading capacity)이 2.7 mEq/g 내지 3.7 mEq/g, 가장 바람직하게는 약 3.5 mEq/g인 ZS-9이다.

[0031] 본 발명은 또한, 상기 지르코늄 실리케이트 조성물의 투여 방법에 관한 것이다. 바람직한 일 실시형태에서, 지르코늄 실리케이트 조성물은 연속 5일 초과 기간 동안 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 지르코늄 실리케이트 $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420.71)의 구조를 보여주는 다면체 도면이다.

도 2는 지르코늄 실리케이트의 생성을 위한 배플(baffle)과 함께 반응 용기의 도식도를 보여준다.

도 3은 지르코늄 실리케이트의 생성에 사용되는 공정 장비의 도면을 보여준다.

도 4는 실시예 3에 따라 제조된 지르코늄 실리케이트의 입자 크기 분포를 보여준다.

도 5는 실시예 3에 따라 제조된 지르코늄 실리케이트의 XRD 플롯을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0033] 본 발명자들은, 낮은 불순물 프로파일을 갖는 연장된 용도의 조성물에 대한 요망을 해결하는 신규 지르코늄 실리케이트 분자 체 흡수제를 발견하였다. 지르코늄 실리케이트 조성물은 이전에 기재된 지르코늄 실리케이트 조성물에 대한 성능 기준을 충족시킬 뿐만 아니라, 불순물, 특히 납의 감소를 나타내어, 이러한 조성물을 연장된 용도에 적합하게 만든다.

[0034] 본 발명자들은, 고순도의 고-KEC ZS-9 결정의 대량 생산을 위한 반응기를 설계하였다. 미국 특허 8,802,152; 8,808,750; 및 8,877,255를 참조한다. 반응기(200)는 이의 측면 상에 배플 구조물(204)을 가지며, 이러한 배플 구조물은 교반기(201)와 함께 반응 동안 결정의 상당한 리프트(lift) 및 현탁, 및 고순도의 고-KEC ZS-9 결정의 형성을 제공한다. 도 2. 개선된 반응기는 또한, 배플 구조물(204)외에도 결정화 동안 반응 온도를 조절하기 위해 냉각 또는 가열 자켓(jacket)을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 반응기의 부피는 적어도 20-L, 보다 바람직하게는 200-L, 500-L, 2000-L 또는 5000-L이고, 200-L 내지 30,000-L의 범위 내에 있다.

[0035] 지르코늄 실리케이트의 생성에 대한 공정 흐름은 도 3에 도시되어 있다. 반응기에 실리케이트 공급원을 첨가한다. 경구 투여에 요망되는 특징을 가진 지르코늄 실리케이트를 제조할 수 있는 선행 공정들은 나트륨 실리케이트를 실리케이트 공급원으로서 사용하였다. 이러한 공정은 또한, 50% NaOH 용액, 물 및 지르코늄 아세테이트를 사용하며, 이들은 도 3에 도시된 반응기에 충전된다. 미정제(raw) 지르코늄 실리케이트 생성물이 공급되는 건조기가 또한 도시되어 있다. 지르코늄 실리케이트가 세척되고, 양자화(protonate)된 다음, 건조기에서 건조되어, 요망되는 지르코늄 실리케이트가 수성 폐기물과 함께 생성된다.

[0036] 하기 실시예 2에서 고찰된 바와 같이, 실리케이트 공급원은 나트륨 실리케이트가 아닌 콜로이드 실리카(Ludox®)이다. 본 발명자들은, 고품질의 지르코늄 실리케이트를 제조하기 위한 공지된 공정에서 나트륨 실리케이트의 대체가 비효율적임을 확인하였다. 본 발명은, 반응기가 처음에 콜로이드 실리카로 충전되지 않아야 하고, 그 대신 이전에 혼합된 나트륨 하이드록사이드와 물에 첨가되어야 한다는 본 발명자들의 발견을 기반으로 한다. 또한, 실리카 결합을 절단하고 양호하게 혼합된 용액을 수득하기 위해서는, 콜로이드 실리카의 첨가 후 적어도 20분 동안 교반 속도가 증가되어야 한다. 본 발명의 방법의 부가적인 양태는 하기 실시예 2를 참조로 하여 이해될 수 있다.

[0037] 본 발명에 따른 지르코늄 실리케이트는 납 함량을 1 ppm 미만으로 나타낸다. 보다 바람직하게는, 납 함량은 0.1 ppm 내지 0.8 ppm, 보다 바람직하게는 0.3 ppm 내지 0.6 ppm, 가장 바람직하게는 0.3 ppm 내지 0.45 ppm의 범

위이다. 일 실시형태에서, 납 함량은 0.38 ppm이다.

[0038] 비교예 1

[0039] 고 용량의 ZS-9 결정을 하기 대표적인 실시예에 따라 제조하였다.

[0040] 반응물들을 하기와 같이 제조하였다. 22-L 모튼 플라스크(Morton flask)에 오버헤드 교반기, 열전대 및 평형화된 첨가 깔때기를 장착하였다. 이러한 플라스크에 탈이온수(8,600 g, 477.37 몰)를 충전시켰다. 약 145 rpm 내지 150 rpm에서 교반을 개시하고, 나트륨 하이드록사이드(661.0 g, 16.53 몰 NaOH, 8.26 몰 Na₂O)를 플라스크에 첨가하였다. 나트륨 하이드록사이드가 용해됨에 따라, 플라스크의 내용물이 3분에 걸쳐 24℃로부터 40℃까지 발열하였다. 용액을 1시간 동안 교반시켜, 초기 발열을 진정시켰다. 나트륨 실리케이트 용액(5,017 g, 22.53 몰 SO₂, 8.67 몰 Na₂O)을 첨가하였다. 나트륨 실리케이트는 Sigma-Aldrich사로부터 입수 가능하였다. 이러한 용액에 지르코늄 아세테이트 용액(2,080 g, 3.76 몰 ZrO₂)을 첨가 깔때기에 의해 30분 동안 첨가하였다. 생성된 현탁액을 추가의 30분 동안 교반하였다.

[0041] 혼합물을 탈이온수(500 g, 27.75 몰)의 도움을 받아 5-G Parr 압력 용기 모델 4555로 옮겼다. 반응기에, 구불구불한(serpentine) 배치를 가진 냉각 코일을 장착하여, 교반기에 인접한 반응기 내에 배플-유사 구조물을 제공하였다. 냉각 코일은 이 반응에서 교반기에 인접한 배플-유사 구조물을 제공하기 위해 사용되기 때문에, 이러한 냉각 코일에 열 교환 유체를 충전하지는 않았다.

[0042] 용기를 밀봉하고, 반응 혼합물을 약 230 rpm 내지 235 rpm에서 교반한 다음, 21℃로부터 140℃ 내지 145℃까지 7.5시간 동안 가열하고, 140℃ 내지 145℃에서 10.5시간 동안 유지시킨 다음, 210℃ 내지 215℃까지 6.5시간 동안 가열하였으며, 이때, 295 psi 내지 300 psi의 최대 압력이 수득되었고, 그런 다음 210℃ 내지 215℃에서 41.5시간 동안 유지시켰다. 후속적으로, 반응기를 45℃까지 4.5시간 동안 냉각시켰다. 생성된 백색 고체를 탈이온수의 도움을 받아 여과하였다(1.0 KG). 용리 여과물의 pH가 11 미만(10.54)이 될 때까지 고체를 탈이온수(40 L)로 세척하였다. 습식 케이크(cake)의 대표적인 부분을 100℃, 진공 내에서(25 인치 Hg) 밤새 건조하여, ZS-9 1,376 g(87.1%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0043] '152 특허에서 고찰된 바와 같이, 이 실시예의 구체적인 반응기 배치 및 공정 조건은, 더 높은 용량의 지르코늄 실리케이트가 달성될 수 있을 것임을 나타내었다. 예를 들어, 1.7 meq/g 내지 2.3 meq/g 범위의 용량만 달성된 선행 공정들과 비교하여, 3.8 meq/g 내지 3.9 meq/g 범위의 용량이 달성되었다.

[0044] 그러나, 발명자들은, 이 실시예에 따라 생성된 물질이 0.6 ppm의 납 함량을 나타냄을 확인하였다. 납 함량은 유도 결합 플라즈마 - 질량 분광법(ICP-MS)을 사용하여 확인된다. 0.1 g의 칭량된 부분을 0.5 mL의 플루오르화수소산, 2 mL의 질산, 1 mL의 염산 및 1 mL의 정제수와 혼합하여 시료를 제조하였다. 물질이 용해된 것으로 나타날 때까지, 시료를 최대 200℃에서 밀폐된-용기 마이크로파 시스템을 사용하여 분해시킨다. 냉각 후, 내부 표준 용액을 첨가하고, 정제수를 사용하여 ICP-MS용의 50 g의 생성된 용액으로 희석시킨다.

[0045] 지르코늄 실리케이트 생성물에 대한 납의 주요 기여율은 반응물인 지르코늄 아세테이트 및 나트륨 실리케이트로 인한 것이다. 이러한 실시예는, 심지어 시약 등급 물질(나트륨 실리케이트, 지르코늄 아세테이트)을 반응물로서 사용한 경우에도, 납의 수준이 허용 가능한 수준을 초과할 수 있음을 예시하고 있다.

[0046] 실시예 2

[0047] 이 실시예는 500-L 반응기에서 나트륨 실리케이트 및 지르코늄 아세테이트의 반응으로부터 지르코늄 실리케이트의 생성을 예시하고 있다. 나트륨 실리케이트(148.8 kg) 및 물(100.1 kg)을 500-L 반응기에 첨가하고, 200 rpm의 속도로 교반하였다. 나트륨 하이드록사이드(37.7 kg)를 첨가하고, 잔여 물(100.2 kg)을 첨가하였다. 교반 속도를 80 rpm까지 낮추고, 지르코늄 아세테이트(62.0 kg)를 물(49.4 kg)과 함께 첨가한 다음, 반응기를 25분 내지 35분 동안 혼합시켰다. 반응기를 가열하여, 물질들을 210 ± 5℃, 140 rpm에서 48시간 이상 동안 반응시켰다. 생성된 물질을 pH 4.75 내지 5.25까지 양자화시키고, 5.0% 이하의 수분 함량까지 건조하였다.

[0048] 조성물은 부피 가중 평균(volume weighted mean)을 21.8 미크론 및 표면 가중 평균(surface weighted mean)을 13.56 미크론으로 가진다. 물질은 1 미크론 미만으로 이의 부피의 0.05% 미만으로 함유하고, 3 미크론 미만으로 1.41% 미만으로 함유한다. 생성된 물질은 ZS-9에 대해 특징적인 XRD 플롯을 나타낸다. 5 내지 10 2-세타 범위 내에서 플리즈(please)의 부재로 나타난 바와 같이 ZS-8은 검출 불가능한 수준으로 존재한다. 본 발명자들의 선행 특허들에 기재된 바와 같이, 감소된 양의 미립자가 존재하고 용해성 형태의 지르코늄 실리케이트(ZS-8)가 결

여된 이러한 물질은 예를 들어 고칼륨혈증의 치료에서 경구 투여에 적합하다.

[0049] 그러나, 본 발명자들은, 이러한 실시예에 따라 생성된 물질이 약물의 필요한 투약에 적합한 수준을 초과하는 납 수준을 나타냄을 확인하였다. 하기 표 2를 참조한다. 특히, 생성된 생성물은 납 수준을 1.0 ppm으로 갖는 것으로 확인되었다. 지르코늄 실리케이트 생성물에 대한 납의 주요 기여율은 반응물들인 지르코늄 아세테이트(0.28 ppm) 및 나트륨 실리케이트(0.38 ppm)로 인한 것이다. 더 낮은 수준의 납을 갖는 지르코늄 아세테이트 형태는 상업적인 규모에서 이용 가능하지 않다. 다른 형태의 실리케이트인 콜로이드 실리카가 납을 검출 불가능한 수준으로 갖는 것으로 확인되긴 하였지만, 콜로이드 실리카는 상기 공정에서 지르코늄 아세테이트와 반응하여 지르코늄 실리케이트를 형성하는 데에는 부적합하다. 발명자들은, 시약 중 납의 수준이 조절되지 않는 경우 최종 생성물 중 납의 수준이 더 높아지는 경향이 있음을 확인하였으며, 이는 이들 시약의 대부분의 공급업체들이 겪는 사례일 수 있다. 반응이 200-L 및 500-L 규모의 반응기 부피에서 수행된 경우, 약 1 ppm 내지 1.1 ppm의 유사한 납 수준이 관찰되었다.

[0050] 실시예 3

[0051] 이 실시예는 500-L 반응기에서 콜로이드 실리카 및 지르코늄 아세테이트의 반응으로부터 지르코늄 실리케이트의 생성을 예시하고 있다. 발명자들은, 콜로이드 실리카를 지르코늄 아세테이트와 반응시키기 위해, 공정은 부가적인 단계 및 상이한 교반 속도를 포함해야 한다는 것을 확인하였다. 예를 들어, 콜로이드 실리카 공정은 실리카 결합을 절단하고 양호하게 혼합된 용액을 수득하기 위해 증가된 교반 속도(200 rpm)에서 20분 이상 동안의 단계를 필요로 한다. 발명자들은, 이러한 공정을 통해 납의 수준이 1 ppm 미만으로 낮춰질 수 있을 것이며, 하기 나타낸 바와 같이 500-L 반응기에서 0.38 ppm까지 낮춰질 수 있음을 확인하였다.

[0052] 나트륨 하이드록사이드(97.2 kg)를 84.5 kg의 물과 혼합하고, 108.8 kg 콜로이드 실리카(Ludox®)를 첨가하면서 150 rpm에서 교반한다. 10.5 kg의 물을 사용하여 콜로이드 실리카를 충전 라인으로부터 반응기 내로 방출시키면서, 교반을 동일한 속도에서 계속 수행한다. 일단 콜로이드 실리카가 반응기에 충전되고 나면, 교반을 적어도 20분 동안 200 rpm까지 증가시켜, 실리카 결합을 절단하고 양호하게 용해된 용액을 수득한다. 추가의 52.9 kg 물을 첨가하면서 교반을 100 rpm까지 감소시키고, 그런 다음 적어도 5분이 넘는 동안 200 rpm까지 증가시킨다.

[0053] 그런 다음, 81.0 kg의 지르코늄 아세테이트를 약 30분 동안 첨가하면서, 교반을 150 rpm까지 감소시킨다. 물(62.8 kg)을 첨가하고, 교반을 약 30분 동안 계속 수행한 후, 가열시킨다.

[0054] 150 rpm에서 혼합하면서 반응기를 가능한 한 신속하게 210°C까지 가열시킨다. 반응기를 210 ± 5°C에서 적어도 36시간 동안 유지시킨다. 완료 후, 물질을 pH 4.75 내지 5.25 범위까지 2회 양자화시킨다. 물질을 160°C에서 30분 동안 가열함으로써 5% 미만의 수분 함량까지 건조한다.

[0055] 이 실시예에 따라 제조된 생성된 지르코늄 실리케이트의 입자 크기 분포를 도 4에 나타낸다. 조성물은 3 미크론 미만의 입자 크기 분포를 약 2%로 나타내었다. XRD 플롯은, 2개의 최고 피크가 약 15.5 및 28.9에서 발생하고 최고 피크가 약 28.9에서 발생하는 것을 포함하여 ZS-9에 대한 특징을 나타내었다. 5 내지 10 2-세타 범위 내에서 플리즈의 부재로 나타난 바와 같이 ZS-8은 검출 불가능한 수준으로 존재한다. 도 5를 참조한다. 생성된 지르코늄 실리케이트는 찌꺼기 및 미립자가 본질적으로 없는 자유 유동성 백색 분말이었다. FTIR 스펙트럼은 약 799 cm⁻¹ 및 917 cm⁻¹에서 밴드들을 나타내었으며, 이들 밴드는 이전에 허용 가능한 로트(lot)와 일치하였다. 적합한 FTIR 스펙트럼은 본 발명자들의 선행 특허들에 나타나 있다. 생성된 물질의 pH는 9이었다. 측정된 칼륨 로딩 용량은 3.5 mEq/g이었다. 지르코늄 함량은 약 21.7%이었으며, 규소 함량은 약 17%이었고, 나트륨 함량은 약 7.3%이었다. 최종 생성물의 수분 함량은 5%이었다.

[0056] 콜로이드 실리카를 사용하여 상기 공정에 의해 생성된 최종 생성물 중 납의 수준은 0.38 ppm이었으며, 이는 이러한 조성물의 장기간 투여에 적합한 수준이다.

[0057] 본 발명의 다른 실시형태 및 용도는 명세서 및 본원에 개시된 발명의 실시를 고려하여 당업자에게 명백해질 것이다. 모든 미국 및 외국 특허 및 특허 출원들을 포함하여 본원에서 인용된 모든 참조문헌들은 구체적으로 및 전체적으로 원용에 의해 본 명세서에 포함되어 있다. 명세서 및 실시예는 오로지 예시적으로만 간주되며, 본 발명의 참된 범위 및 사상은 하기 청구항에 의해 지시되는 것이다.

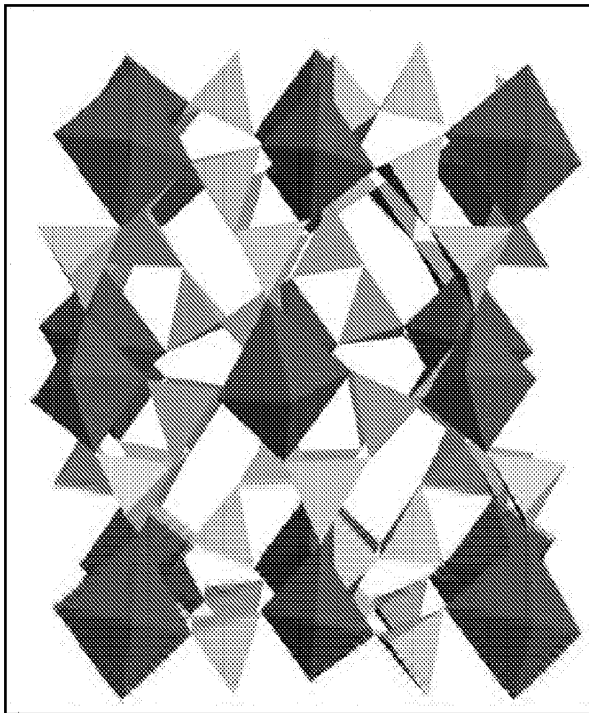
표 1

| 분석 표 2 | | | |
|--------|--|--------------------------|-------|
| | | 500-L 공정 w/ NaAc - 실시예 2 | 실시예 3 |

| | 허용 기준 (ppm) | 지르코늄 아 세테이트 | 나트륨 실리 케이트 | 지르코늄 실 리케이트 | 지르코늄 아 세테이트 | 콜로이드 실 리카 | 지르코늄 실 리케이트 |
|------|----------------|----------------|---------------|----------------|----------------|--------------|----------------|
| 비소 | 1.5 | ND | ND | ND | ND | 0.06 | ND |
| 카드뮴 | 0.5 | 0.05 | ND | ND | 0.05 | ND | ND |
| 구리 | 300 | ND | 0.09 | 0.57 | 0.05 | 0.08 | 0.19 |
| 이리듐 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 납 | 0.5 | 0.28 | 0.38 | 1.00 | 0.13 | ND | 0.38 |
| 수은 | 3 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 몰리브덴 | 300 | 0.45 | 0.37 | 0.46 | 0.42 | ND | 1.2 |
| 니켈 | 20 | ND | ND | 2.79 | ND | ND | 2.56 |
| 팔라듐 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 백금 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 로듐 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 루테튬 | 10 | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| 바나듐 | 10 | ND | ND | ND | ND | 0.33 | ND |

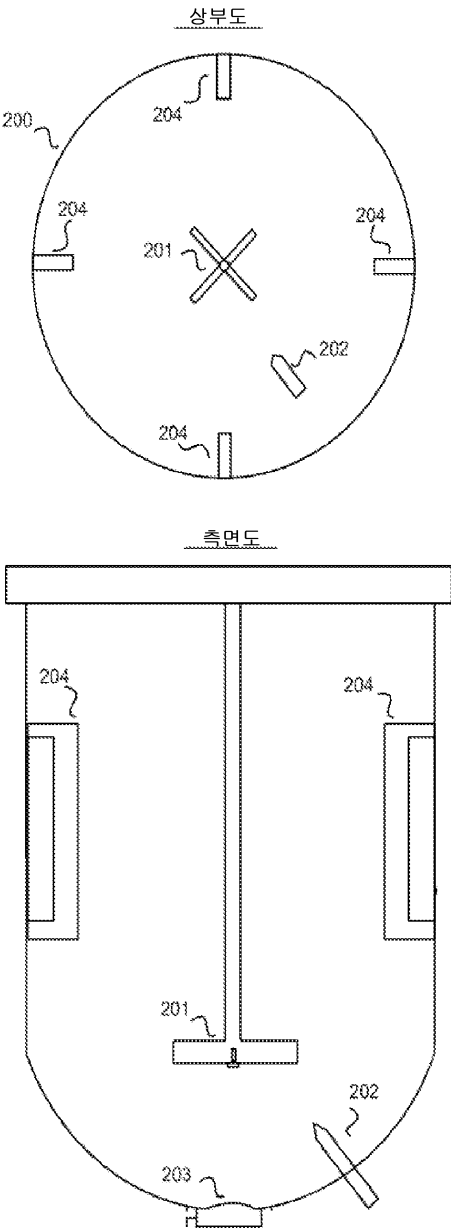
도면

도면1

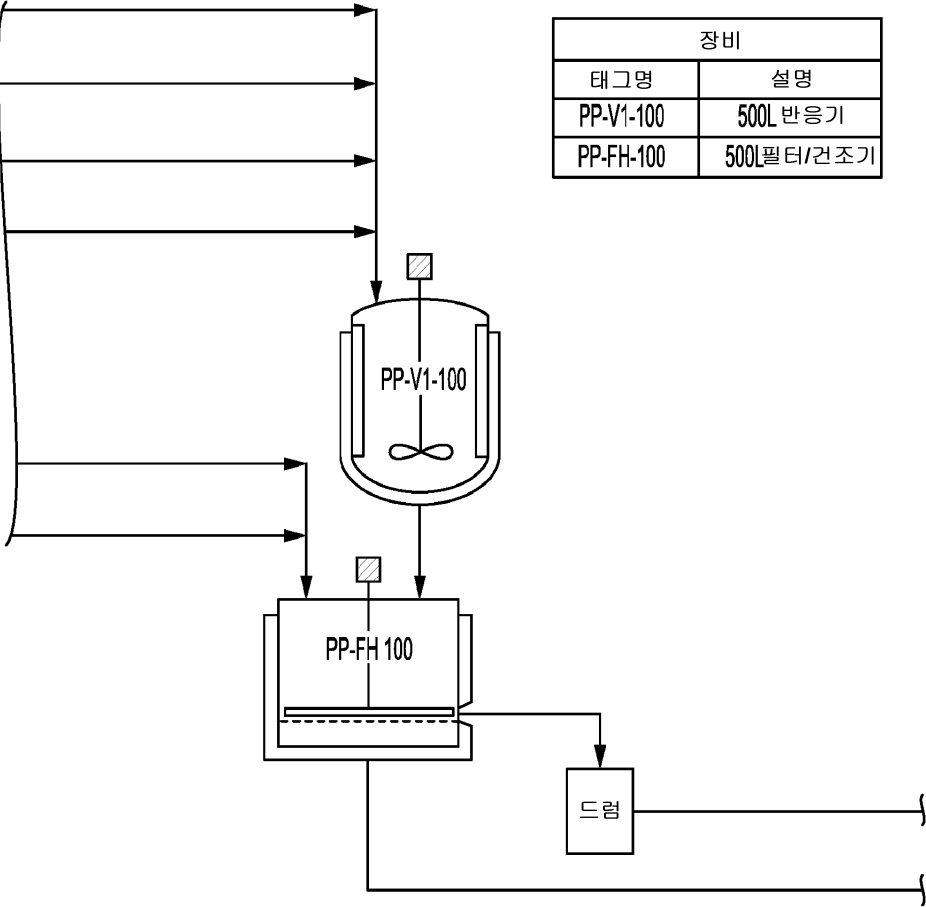


어두운 부분 ≡ ZrO₃ (oct) 밝은 부분 ≡ SiO₂ (tet), 양이온은 도시되지 않음

도면2

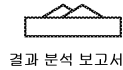


도면3



도면4

PTL
Particle Technology Labs



마스터사이저

결과 분석 보고서

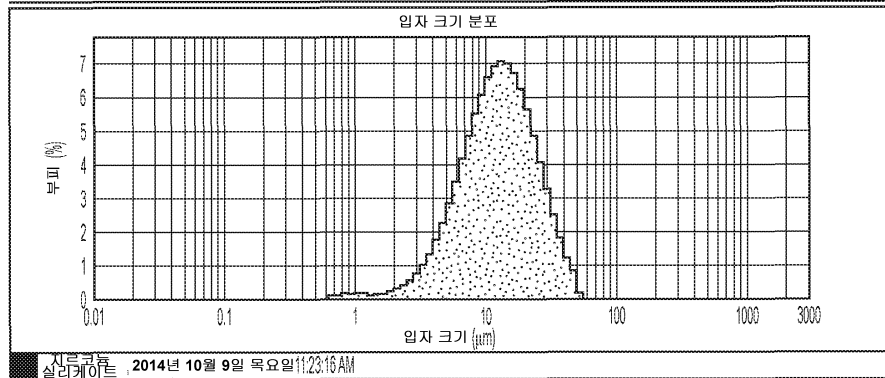
오퍼레이터 : 노트 ;
ZS PHARMA, INC
TM#: MM755.04
화학자: PO
Particle Technology Labs

SOP 명칭 : ZS Pharma - ZS-9
결과 공급원 :
측정 :
측정 횟수 : 2

측정 :
2014년 10월 9일 목요일 11:23:16 AM
분석 :
2014년 10월 9일 목요일 11:23:16 AM
측정 횟수 : 4

지르코늄 실리케이트
ZS140049 - 복합물
PTL ID: 206746-44

| | | | | |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|
| 입자 명칭 : ZS-9(0.001) | 약세서리 명칭 : Hydro 20008 (A) | 펌프 속도 : 2000 RPM | 분석 모델 : 범용 | 민감도 : 정상 |
| 입자 RI : 1.580 | 흡수율 : 0.001 | 크기 범위 : 0.020 to 2000.000 um | 가중 잔여율 : 0.465 % | 차폐율 : 13.73 % |
| 분산제 명칭 : 물 | 분산제 RI : 1.330 | 평균 결과 기록 : | 결과 에뮬레이션 : 오프 | |
| 농도 : 0.0185 %Vol | 스팬 : 1.781 | 균일성 : 0.545 | 결과 단위 : 부피 | |
| 비표면적 : 0.629 m ² /g | 표면 가중 평균 D[3,2]: 9.536 um | 부피 가중 평균 D[4,3]: 14.957 um | | |
| d(0,1): 5.236 um | d(0,5): 12.814 um | d(0,9): 27.845 um | | |



| 크기(um) | 부피 하 % | 크기(um) | 부피 하 % | 크기(um) | 부피 하 % | 크기(um) | 부피 하 % | 크기(um) | 부피 하 % | 크기(um) | 부피 하 % |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|----------|--------|
| 0.020 | 0.00 | 0.142 | 0.00 | 1.002 | 0.39 | 7.096 | 19.18 | 50.238 | 99.47 | 355.458 | 100.00 |
| 0.022 | 0.00 | 0.159 | 0.00 | 1.125 | 0.48 | 7.962 | 24.00 | 56.369 | 100.00 | 399.682 | 100.00 |
| 0.025 | 0.00 | 0.178 | 0.00 | 1.242 | 0.56 | 8.834 | 29.49 | 63.246 | 100.00 | 447.744 | 100.00 |
| 0.028 | 0.00 | 0.200 | 0.00 | 1.416 | 0.62 | 10.024 | 35.58 | 70.963 | 100.00 | 502.377 | 100.00 |
| 0.032 | 0.00 | 0.224 | 0.00 | 1.589 | 0.70 | 11.247 | 42.16 | 79.521 | 100.00 | 563.677 | 100.00 |
| 0.036 | 0.00 | 0.252 | 0.00 | 1.783 | 0.80 | 12.810 | 49.07 | 89.337 | 100.00 | 632.456 | 100.00 |
| 0.046 | 0.00 | 0.283 | 0.00 | 2.000 | 0.95 | 14.159 | 50.11 | 100.237 | 100.00 | 709.627 | 100.00 |
| 0.046 | 0.00 | 0.317 | 0.00 | 2.244 | 1.18 | 15.887 | 53.09 | 112.458 | 100.00 | 798.214 | 100.00 |
| 0.050 | 0.00 | 0.356 | 0.00 | 2.518 | 1.51 | 17.825 | 53.79 | 126.191 | 100.00 | 893.367 | 100.00 |
| 0.056 | 0.00 | 0.399 | 0.00 | 2.825 | 1.99 | 20.000 | 76.01 | 141.519 | 100.00 | 1102.374 | 100.00 |
| 0.063 | 0.00 | 0.448 | 0.00 | 3.170 | 2.68 | 22.440 | 81.60 | 158.846 | 100.00 | 1124.583 | 100.00 |
| 0.071 | 0.00 | 0.502 | 0.00 | 3.567 | 3.63 | 25.179 | 86.43 | 176.216 | 100.00 | 1261.915 | 100.00 |
| 0.080 | 0.00 | 0.564 | 0.00 | 3.981 | 4.92 | 28.251 | 90.46 | 200.000 | 100.00 | 1415.892 | 100.00 |
| 0.089 | 0.00 | 0.632 | 0.00 | 4.477 | 6.63 | 31.566 | 93.68 | 224.404 | 100.00 | 1588.556 | 100.00 |
| 0.100 | 0.00 | 0.710 | 0.06 | 5.024 | 8.84 | 35.566 | 96.13 | 251.785 | 100.00 | 1782.502 | 100.00 |
| 0.112 | 0.00 | 0.796 | 0.10 | 5.637 | 11.63 | 39.905 | 97.89 | 282.506 | 100.00 | 2000.000 | 100.00 |
| 0.126 | 0.00 | 0.893 | 0.25 | 6.325 | 15.68 | 44.774 | 99.07 | 314.979 | 100.00 | | |

도면5

