



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) BR 112015025438-1 B1**



**(22) Data do Depósito: 03/04/2014**

**(45) Data de Concessão: 07/06/2022**

**(54) Título:** USO DE UM SILICATO DE ZIRCÔNIO

**(51) Int.Cl.:** A61K 33/24.

**(30) Prioridade Unionista:** 05/04/2013 US 61/808,897; 10/12/2013 US 61/914,362; 22/01/2014 US 61/930,331.

**(73) Titular(es):** ZS PHARMA, INC.

**(72) Inventor(es):** DONALD JEFFREY KEYSER; ALVARO F. GUILLEM.

**(86) Pedido PCT:** PCT US2014032815 de 03/04/2014

**(87) Publicação PCT:** WO 2014/165670 de 09/10/2014

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 05/10/2015

**(57) Resumo:** USO DE SILICATO DE ZIRCÔNIO MICROPOROSO DIURÉTICOS PARA A REDUÇÃO DE POTÁSSIO E TRATAMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA E/OU DOENÇA CARDÍACA CRÔNICA A presente invenção se refere a novos métodos de utilização de silicato de zircônio microporoso para reduzir o risco de hipercalemia e para baixar os níveis de aldosterona no tratamento de doença renal crônica e /ou doença cardíaca crônica com terapias compreendendo diuréticos. A invenção proporciona uma maneira segura para reduzir o risco de hipercalemia e para diminuir aldosterona. A invenção também se relaciona com o tratamento de outras condições que podem ocorrer isoladamente ou em ligação com hipercalemia, doença renal crônica, e/ou doença cardíaca crônica.

## "USO DE UM SILICATO DE ZIRCÔNIO"

### REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

[001] Este pedido reivindica prioridade para o Pedido de patente Provisório US nº 61/808.897, depositado em 05 de abril de 2013, Pedido de patente Provisório US n.º 61/914.362, depositado em 10 de dezembro de 2013, e Pedido de patente Provisório US N° 61/930.331, depositado em 22 de janeiro de 2014, cujas revelações são aqui incorporadas por referência na sua totalidade.

### FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

#### Campo da invenção

[002] A presente invenção se refere à terapia de combinação e métodos co-terapêuticos para o tratamento de doenças e/ou distúrbios associados com níveis de cátion em excesso usando silicato de zircônio microporoso e compostos diuréticos. A presente invenção pode ser utilizada no tratamento de vários distúrbios associados com o excesso de potássio, incluindo mas não se limitando a hipercalemia. A presente invenção também pode ser utilizada no tratamento de doença renal crônica e cardíaca crônica. A invenção proporciona uma forma segura de baixar níveis de potássio em pacientes propensos a ou em risco de desenvolver altos níveis de potássio, devido à utilização de terapias que incluem diuréticos. A invenção atenua os efeitos sistêmicos negativos de tais terapias sem incorrer no risco de hipercalemia. A invenção também se relaciona com o tratamento de outras condições incluindo a hiperfosfatemia que pode ocorrer isoladamente ou em ligação com hipercalemia, doença renal crônica e/ou doença cardíaca crônica.

#### Descrição da técnica relacionada

[003] Hipercalemia aguda é uma doença potencialmente fatal grave resultante de níveis elevados de potássio sérico. O potássio é um íon ubíquo, envolvido em numerosos processos no corpo humano. É o cátion intracelular mais abundante e é criticamente importante para inúmeros processos fisiológicos, incluindo a manutenção do potencial de membrana

celular, homeostase de volume da célula, e a transmissão do potencial de ação. Suas principais fontes alimentares são produtos hortícolas (tomates e batatas), frutas (laranjas, bananas) e carne. Foram analisados os níveis normais de potássio no plasma estão entre 3,5-5,0 mmol/L com o rim sendo o principal regulador da níveis potássio. A eliminação renal de potássio é passiva (através do glomérulo) com reabsorção ativa no túbulo proximal e no membro ascendente da alça de Henle. Há excreção ativa de potássio nos túbulos distais e a conduta de coleta, ambos estes processos são controlados por aldosterona.

[004] Níveis de potássio extracelulares aumentados resultam em despolarização do potencial de membrana de células. Esta despolarização abre alguns canais de sódio de voltagem-dependentes, mas não o suficiente para gerar um potencial de ação. Após um curto período de tempo, os canais de sódio abertos inativam e se tornam refratários, aumentando o limiar para gerar um potencial de ação. Isto leva a insuficiência dos sistemas de órgãos neuromuscular, cardíaco e gastrointestinal, e este comprometimento é responsável pelos sintomas observados com hipercalemia. De maior preocupação é o efeito sobre o sistema cardíaco, onde perturbações da condução cardíaca pode levar a arritmias cardíacas fatais, tais como fibrilação ventricular ou assistolia. Por causa do potencial para arritmias cardíacas fatais, hipercalemia representa uma emergência metabólica aguda que deve ser imediatamente corrigida.

[005] Hipercalemia pode desenvolver quando há produção excessiva de potássio sérico (ingestão oral, ruptura do tecido). Eliminação ineficaz, que é a causa mais comum de hipercalemia, pode ser hormonal (como em deficiência de aldosterona), farmacológico (tratamento com inibidores da ACE ou bloqueadores do receptor de angiotensina), ou, mais comumente, devido à função renal reduzida ou insuficiência cardíaca avançada. A causa mais comum de hipercalemia é insuficiência renal, e há uma estreita correlação entre o grau de insuficiência renal e níveis de potássio sérico

("S-K"). Além disso, um certo número de diferentes fármacos vulgarmente utilizados causam hipercalemia, tais como inibidores de ACE, bloqueadores do receptor da angiotensina, diuréticos poupadores de potássio (por exemplo amilorida), NSAIDs (tais como o ibuprofeno, naproxeno, celecoxib), heparina e certos fármacos citotóxicos e/ou antibióticos (tais como a ciclosporina e trimetoprim). Finalmente, os agentes de bloqueio do receptor beta, digoxina ou succinilcolina são outras causas bem conhecidas de hipercalemia. Além disso, graus avançados da doença cardíaca congestiva, ferimentos graves, queimaduras ou hemólise intravascular causam hipercalemia, como pode acidose metabólica, na maioria das vezes, como parte de cetoacidose diabética.

[006] Os sintomas de hipercalemia não são um tanto específicos e geralmente incluem mal-estar, palpitações e fraqueza muscular ou sinais de arritmias cardíacas, tais como palpitações, bradicardia-taquicardia ou tontura/desmaio. Muitas vezes, porém, a hipercalemia é detectada durante exames de sangue de triagem de rotina para um distúrbio médico ou após complicações graves, têm desenvolvido, tais como, arritmias cardíacas ou morte súbita. O diagnóstico é, obviamente, determinado por medições K.

[007] O tratamento depende dos níveis S-K. Nos casos mais leves (S-K entre 5-6,5 mmol/L), o tratamento agudo com uma resina de ligação de potássio (Kayexalate®), combinado com aconselhamento dietético (dieta com baixo teor de potássio) e, possivelmente, a modificação do tratamento medicamentoso (se tratado com fármacos que causam hipercalemia) é o padrão de atendimento; se S-K é acima de 6,5 mmol/L, ou se estão presentes arritmias, descida de emergência de potássio e acompanhamento em ambiente hospitalar é obrigatório. Os seguintes tratamentos são tipicamente usados:

- Kayexalate®, uma resina que se liga ao potássio no intestino e, por conseguinte, aumenta a excreção fecal, reduzindo assim os níveis de S-K. No entanto, Kayexalate® mostrou provocar obstrução intestinal e ruptura potencial. Além disso, a diarreia tem de ser induzida

simultaneamente com o tratamento. Estes fatores reduziram a palatabilidade do tratamento com Kayexalate®.

- Insulina IV (+ glicose para prevenir hipoglicemia), que se desloca de potássio nas células e ausente do sangue.
- Suplementação de cálcio. O cálcio não reduz S-K, mas diminui a excitabilidade do miocárdio e, consequentemente, estabiliza o miocárdio, reduzindo o risco de arritmias cardíacas.
- Bicarbonato. O íon bicarbonato irá estimular uma troca de K<sup>+</sup> para Na<sup>+</sup>, conduzindo assim a estimulação de ATPase sódio-potássio.
- Diálise (em casos graves).

[008] A única modalidade comercial farmacológico que efetivamente aumenta a eliminação de potássio a partir do corpo é Kayexalate®; no entanto, devido à necessidade de induzir a diarreia, Kayexalate® não pode ser administrado numa base crônica, e mesmo em casos agudos, com a necessidade de acompanhamento para induzir a diarreia, combinado com apenas eficácia marginal e um mau cheiro e gosto, reduz a sua utilidade.

[009] A utilização de trocadores de íons microporosos de ZS ou de silicato de titânio para remover cátions e ânions tóxicos a partir de sangue ou dialisado é descrito nas patentes US N°s. 6.579.460, 6.099.737, e 6.332.985, cada uma das quais é aqui incorporada na sua totalidade. Exemplos adicionais de trocadores de íons microporosos são encontrados nas patentes US Nos. 6.814.871, 5.891.417, e 5.888.472, cada uma das quais é aqui incorporada na sua totalidade.

[0010] Os inventores verificaram que as composições de ZS conhecidas podem apresentar efeitos indesejáveis quando utilizadas *in vivo* para a remoção de potássio no tratamento de hipercalemia. Especificamente, a administração das composições de peneira molecular de ZS foi associada com uma incidência de inflamação de leucócitos mista, inflamação da bexiga urinária aguda mínima e a observação de cristais não identificados na pelve renal e urina em estudos com animais, bem como um aumento do pH da urina. Além disso, as composições de ZS

conhecidas tiveram problemas com impurezas cristalinas e indesejavelmente baixa capacidade de troca catiônica.

[0011] Os inventores divulgaram novas peneiras moleculares de ZS para resolver o problema associado com os tratamentos existentes de hipercalemia e de novos métodos de tratamento para hipercalemia utilizando estas novas composições. Ver pedido de patente US No. 13/371.080 (US pedido de patente de publicação No. 2012-0213847 A1). Além disso, os presentes inventores revelaram novos processos para produzir absorvedores de ZS com uma distribuição de tamanho de partícula melhorada, que pode ser preparada com os métodos de evitar e/ou reduzir a necessidade de rastrear cristais de ZS. Ver pedido de patente provisório US Nº 61/ 658.117. Por fim, os presentes inventores divulgaram novas formas carregadas de cátion divalente (por exemplo, cálcio e/ou magnésio) de ZS que são particularmente benéficas para o tratamento de pacientes com hipocalcemia que sofrem de hipercalemia. Ver pedido de patente provisório US Nº 61/ 670.415. As formas carregadas de cálcio de ZS divulgadas na '415 provisória pode incluir magnésio em adição ou como um substituto para o cálcio. Cada uma destas divulgações é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

[0012] Os inventores divulgaram anteriormente que a liberação de ZS no tratamento de hipercalemia pode ser melhorada pelo uso de novas formas farmacêuticas. Ver pedido de patente provisório US N°s 61/716.956 depositado em 22 de outubro de 2012 e 61/800.182 depositado em 15 de março de 2013. Especificamente, os inventores verificaram que as dosagens específicas de ZS, quando administradas a um sujeito que sofre de níveis elevados de potássio, são capazes de diminuir significativamente os níveis de potássio no soro em pacientes com hipercalemia para níveis normal. Os inventores também verificaram que estas dosagens específicas são capazes de sustentar os níveis de potássio inferiores em pacientes por um período de tempo prolongado.

[0013] O papel da aldosterona em função renal foi extensivamente

estudado. Ver Remuzzi et al., "The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease," *Kidney Int'l*, Vol. 68 Supp.99, pp. S57-S65 (2005); Zhang et al, "Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin," *Am J Physiol Renal Physiol* 293 (2007); Ponda et al, "Aldosterone Antagonism in Chronic Kidney Disease," *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 668-677 (2006); U. Wenzel, "Aldosterone and Progression of Renal Disease", *Current Opinion in Nephrology e Hypertension* 17: 44-50 (2008); Remuzzi et al., "The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis," *J Am Soc Nephrol* 19: 1459-1462 (2008); Navaneethan et al., "Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis," *Am Soc Neph* (2008); Briet et al., "Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system," *Nature Reviews: Nephrology*. 6: 261-273 (2010); R Toto, "Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome?" *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 19: 444-449 (2010); Turner et al., "Treatment of chronic kidney disease," *Kidney Int'l*. 81: 351-362 (2012). Como observado por Turner et al., o reconhecimento dos efeitos deletérios da aldosterona conduziu a tentativas para bloquear a mesma seletivamente utilizando os bloqueadores dos receptores mineralocorticoides. Um grande número de estudos com animais apoiam esta abordagem, e estudos em humanos demonstraram uma redução da proteinúria quando bloqueio de aldosterona foi adicionada a um inibidor da ACE ou ARB. No entanto, esta abordagem tem frequentemente levado a hipercalemia. Assim, existe uma necessidade para tratar CKD baixando níveis de aldosterona de um modo que leva a uma melhor GFR, sem o aparecimento de hipercalemia.

[0014] O papel de aldosterona na doença cardiovascular (CVD) tem sido extensivamente estudado. Rocha et al, "Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart," *Endocrinology* 143(12):4828-4836 (2002); Rocha et al.,

"Aldosterone Induces a Vascular Inflammatory Phenotype in the Rat Heart," Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H1802-H1810 (2002); Briet et al, "Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system," Nature Reviews: Nephrology 6:261-273 (2010); Tomaschitz et al, "Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study," European Heart Journal 31 : 1237-1247 (2010). Notavelmente, CVD é bem conhecido por ser comum e muitas vezes fatal em pessoas com CKD. Como discutido por Tomachitz et al., níveis de aldosterona de plasma estão associados com o aumento da mortalidade cardiovascular. Por conseguinte, a redução de níveis de aldosterona sem efeitos colaterais associados com bloqueadores aldosterona seria desejável no tratamento de pacientes diagnosticados com CKD e/ou CVD.

[0015] Os pacientes que sofrem de insuficiência cardíaca moderada a grave e/ou insuficiência renal são administrados muitas vezes com uma terapia de combinação de inibidores da ACE ou ARB e um diurético (por exemplo, poupadões de potássio). A administração desta combinação foi mostrada por aumentar o risco de desenvolvimento de hipercalemia, especialmente em pacientes com diabetes mellitus e insuficiência renal. Horn and Hansten, "Hyperkalemia Due to Drug Interactions," Pharmacy Times, pp. 66-67, Janeiro de 2004; Desai "Hyperkalemia Associated with Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Balancing Risk and Benefit," Circulation, 118: 1609-1611 (2008). Portanto, existe uma necessidade de proporcionar aos pacientes que se encontram atualmente na presente terapia de combinação com um meio de baixar os níveis de potássio no soro sem interromper o tratamento.

#### SUMÁRIO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[0016] Os presentes inventores descobriram que a administração de formas preferidas de silicato de zircônio microporoso está associada com uma taxa de filtração glomerular e melhorada quando coadministrada com terapias que incluem diuréticos desejavelmente reduzindo o risco de

desenvolvimento de hipercalemia. Estes dados demonstram que CKD e/ou CVD pode ser tratada pela administração de silicato de zircônio microporoso, juntamente com terapias convencionais, que incluem diurético de acordo com a presente invenção.

[0017] Numa forma de realização, a presente invenção envolve a administração de uma dose adequada de silicato de zircônio microporoso a um paciente que foi diagnosticado com doença renal crônica. Em outra forma de realização, a presente invenção envolve a administração de uma dose adequada de silicato de zircônio microporoso a um paciente que foi diagnosticado com doença cardiovascular ou após um enfarte do miocárdio. Num aspecto desta forma de realização, o paciente é diagnosticado com ambos CKD e CVD.

[0018] A dosagem da composição pode variar de cerca de 1-20 gramas de ZS, preferencialmente 8-15 gramas, mais preferencialmente 10 gramas. Em outra forma de realização, a composição é administrada numa faixa de dosagem total de cerca de 1-60 gramas, preferencialmente 24-45 gramas, mais preferencialmente de 30 gramas. A composição compreende uma estrutura microporosa constituída por unidades de  $ZrO_3$  octaédricas e pelo menos unidades tetraédricas de  $SiO_2$  e unidades tetraédricas de  $GeO_2$ . Estas estruturas têm a fórmula empírica:



em que A é um cátion permutável selecionado a partir de íons de potássio, íon de sódio, íon de rubídio, íon de césio, íon de cálcio, íon de magnésio, íon de hidrônio ou suas misturas, M é pelo menos um metal selecionado a partir da estrutura do grupo consistindo de hafnio (4+), estanho (4+), nióbio (5+), titânio (4+), cério (4+), germânia (4+), praseodímio (4+), e tárbio (4+), "p" tem um valor desde cerca de 1 a cerca de 20, "x" tem um valor de 0 a menos do que 1, "n" tem um valor desde cerca de 0 a cerca de 12, "y" tem um valor de 0 a cerca de 12, "m" tem um valor de cerca de 3 a cerca de 36 e  $1 \leq n + y \leq 12$ . O germânia pode substituir o silício, zircônio ou suas combinações. Uma vez que as composições são

essencialmente insolúveis nos fluidos corporais (a pH neutro ou básico), que podem ser ingeridas por via oral, a fim de remover as toxinas no sistema gastrointestinal.

[0019] As composições têm de preferência uma capacidade de permuta catiônica elevada, particularmente a capacidade de troca de potássio. A elevada capacidade de permuta catiônica é obtida por um processo especializado e configuração de reator, que eleva e mais completamente suspende cristais durante toda a reação conforme descrito no pedido de patente US No. 13/371.080 (pedido de patente publicado No. 2012-0213847 A1). Numa forma de realização da invenção, as composições de cristal ZS-9 melhoradas (ou seja, as composições em que a forma cristalina predominante é ZS-9) tinham uma capacidade de troca de potássio superior a 2,5 meq/g, mais preferivelmente entre 2,7 e 3,7 meq/g; mais preferencialmente entre 3,05 e 3,35 meq/g. Cristais de ZS-9 com uma capacidade de troca de potássio de 3,1 meq/g foram fabricados em uma escala comercial e que alcançou um resultado clínico desejável. É esperado que cristais de ZS-9 com uma capacidade de troca de potássio de 3,2 meq/g irá também conseguir resultados clínicos desejáveis e oferecerão melhores formas de dosagem. Os alvos de 3,1 e 3,2 meq/g podem ser obtidos com uma tolerância de  $\pm$  15%, com maior preferência  $\pm$  10%, e mais preferivelmente  $\pm$  5%. Formas de maior capacidade de ZS-9 são desejáveis embora são mais difíceis de produzir em escala comercial. Tais formas de maior capacidade de ZS-9 têm elevadas capacidades de troca de maior que 3,5 meq/g, mais preferivelmente maior do que 4,0 meq/g, mais preferivelmente entre 4,3 e 4,8 meq/g, ainda mais preferencialmente entre 4,4 e 4,7 meq/g, e mais preferivelmente cerca de 4,5 meq/g. Cristais de ZS-9 possuindo uma capacidade de troca de potássio na faixa de entre 3,7 e 3,9 meq/g foram obtidos de acordo com o Exemplo 14 abaixo.

[0020] Numa forma de realização, a composição exibe o tamanho médio de partícula maior do que 3 mícrons e menos de 7% das partículas

na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons. De um modo preferido, menos de 5% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons, mais preferivelmente menos de 4% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons, mais preferencialmente menos do que 3% das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 mícrons, mais preferencialmente menos de 2% das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 mícrons, mais preferencialmente menos do que 1% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons, mais preferivelmente menos do que 0,5% das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 mícrons. Mais preferencialmente, nenhuma das partículas ou apenas quantidades vestigiais tem um diâmetro de menos de 3 mícrons.

[0021] O tamanho médio de partícula e mediana é de maior preferência do que 3 mícrons e partículas que atingem um tamanho da ordem de 1.000 mícrons são possíveis para certas aplicações. De preferência, o tamanho médio das partículas varia de 5 a 1000 mícrons, com maior preferência de 10 a 600 mícrons, mais preferivelmente de 15 a 200 mícrons, e mais preferivelmente de 20 a 100 mícrons.

[0022] Numa forma de realização, a composição exibe o tamanho de partícula médio e fração de partículas na composição que tem um diâmetro inferior a 3 mícrons, descrito acima, também apresenta um teor de sódio de abaixo de 12% em peso. De preferência, o teor de sódio é inferior a 9% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio é inferior a 6% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio é inferior a 3% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio está na faixa de entre 0,05 e 3% em peso, e mais preferencialmente 0,01% ou menos em peso, ou quanto mais baixo possível.

[0023] Numa forma de realização, a invenção envolve a administração a um paciente CKD e/ou CDV uma dosagem farmacêutica individual que compreende a composição em cápsula, comprimido ou em pó. Numa outra forma de realização da invenção, o produto farmacêutico é embalado num

kit, nas dosagens de unidade individual suficientes para manter um nível de potássio sérico reduzido. A dosagem pode variar de cerca de 1-60 gramas por dia ou qualquer número inteiro ou número intervalo no mesmo. Tais dosagens podem ser cápsulas, comprimidos individuais ou embalados em forma de pó de 1,25-20 gramas do ZS, de um modo preferido 2,5-15 gramas de ZS, mais preferencialmente 5-10 gramas de ZS. Numa outra forma de realização, o ZS pode ser uma dose de unidade única de aproximadamente 1,25-45 gramas de cápsula, comprimido ou embalagem em pó. Em outra forma de realização, o produto pode ser consumido uma vez por dia, três vezes por dia, todos os outros dias, ou semanalmente.

[0024] Numa forma de realização, a invenção envolve a administração a um paciente CKD e/ou CVD uma combinação compreendendo uma terapia que inclui um diurético e silicato de zircônio. Numa outra forma de realização, o silicato de zircônio pode ser um ZS-9 como aqui descrito. Em ainda outra forma de realização, o diurético pode ser um diurético de alça, um diurético de tiazina e/ou um diurético poupador de potássio. Em ainda outra forma de realização, um método de tratamento de um CKD e/ou CVD compreende a administração de terapias que incluem diuréticos e um silicato de zircônio da presente invenção. Em outra forma de realização, o tratamento de CKD e/ou CVD utilizando diuréticos e silicato de zircônio podem ainda compreender inibidores de enzima conversora de angiotensina (ACE) ou bloqueadores do receptor da angiotensina (ARB).

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0025] Figura 1 é um desenho poliédrico que mostra a estrutura de ZS microporosa



[0026] Figura 2 mostra a distribuição de tamanho de partícula de ZS-9 lote 5332-04310-A, de acordo com o Exemplo 8.

[0027] Figura 3 mostra a distribuição de tamanho de partícula de ZS-9 lote 5.332-15.410-A, de acordo com o Exemplo 8.

- [0028] Figura 4 mostra a distribuição de tamanho de partícula de ZS-9 lote pré-clínico de acordo com o Exemplo 8.
- [0029] Figura 5 mostra distribuição de tamanho de partícula do lote 5332-04310A seleção p/o de acordo com o Exemplo 9.
- [0030] Figura 6 mostra a distribuição de tamanho de partícula do lote 5332-04310A malha 635 de acordo com o Exemplo 9.
- [0031] Figura 7 mostra a distribuição de tamanho de partícula do lote 5332-04310A de malha 450 de acordo com o Exemplo 9.
- [0032] Figura 8 mostra a distribuição de tamanho de partícula do lote 5332-04310A malha 325 de acordo com o Exemplo 9.
- [0033] Figura 9 mostra a distribuição de tamanho de partícula do lote 5332-04310A malha 230 de acordo com o Exemplo 9.
- [0034] Figura 10: gráfico de XRD para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 12.
- [0035] Figura 11: gráfico de FTIR para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 12.
- [0036] Figura 12: gráfico de XRD para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 14.
- [0037] Figura 13: gráfico de FTIR para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 14.
- [0038] Figura 14: exemplo de cromatograma de solução em branco.
- [0039] Figura 15: exemplo do ensaio padrão de cromatograma em solução.
- [0040] Figura 16: cromatograma da amostra exemplar.
- [0041] Figura 17: Vaso de reação com arranjo de agitador padrão.
- [0042] Figura 18: vaso de reação com defletor para a produção de ZS-9 melhorado.
- [0043] Figura 19: detalhe de design do defletor para vaso de reação de 200-L para a produção de ZS-9 melhorado.
- [0044] Figura 20: Período de tratamento de ZS-9 em comparação com o placebo acima de 48 horas após ingestão.

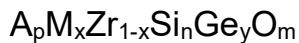
- [0045] Figura 21: comparação do tempo de diminuição de soro de K.
- [0046] Figura 22: comparação de aumento de soro de K após o tratamento.
- [0047] Figura 23: taxa de excreção de K na urina.
- [0048] Figura 24: excreção urinária de sódio diariamente.
- [0049] Figura 25: gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20, lote 5602-26812
- [0050] Figura 26: gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20, lote 5602-28312
- [0051] Figura 27: gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20, lote 5602-29112
- [0052] Figura 28: gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20, lote 5602-29812
- [0053] Figura 29: dados de XRD para os cristais de ZS produzidos de acordo com o Exemplo 20.
- [0054] Figura 30: dados de XRD mostrando impurezas de ZS-8.

DESCRÍÇÃO DETALHADA DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[0055] Os inventores descobriram novos absorvedores de peneira molecular ZS que abordam os problemas de efeitos adversos para o uso terapêutico de absorvedores de peneira molecular, por exemplo, para o tratamento de hipercalemia. ZS tem uma estrutura microporosa composta por unidades octaédricas de  $ZrO_2$  e unidades tetraédricas de  $SiO_2$ . A Figura 1 é um desenho que mostra a estrutura poliédrica de ZS microporoso  $Na_{2,19}ZrSi_3,01O_{9,11} \cdot 2,71H_2O$  (PM 420,71) Os polígonos escuros representam as unidades de óxido de zircônio octaédricos enquanto os polígonos claros representam as unidades de dióxido de silício tetraédricos. Cátions não estão representados na Figura 1.

[0056] O trocador microporoso da invenção possui uma grande capacidade e afinidade forte, isto é, a seletividade, por potássio ou amónio. Onze tipos de ZS estão disponíveis, ZS-1 a ZS-11, tendo cada um

diferentes afinidades para os íons foram desenvolvidos. Ver, por exemplo, patente US N° 5.891.417. UZSi-9 (também conhecido como ZS-9) é um absorvente de ZS particularmente eficaz para a absorção de potássio e amónio. Estes ZS têm a fórmula empírica:

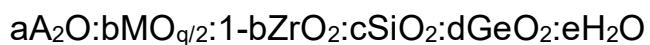


onde A é um cátion permutável selecionado a partir de íon de potássio, íon de sódio, íon de rubídio, íon de césio, íon de cálcio, íon de magnésio, íon de hidrônio ou suas misturas, M é pelo menos um metal selecionado a partir do grupo que consiste de háfnio (4+), estanho (4+), nióbio (5+), titânio (4+), cério (4+), germânio (4+), praseodímio (4+), e térbio (4+), "p" tem um valor de cerca de 1 a cerca de 20, "x" tem um valor de 0 a menos do que 1, "n" tem um valor de cerca de 0 a cerca de 12, "y" tem um valor de 0 a cerca de 12, "m" tem um valor de cerca de 3 a cerca de 36 e  $1 \leq n + y \leq 12$ . O germânio pode substituir o silício, zircônio ou suas combinações. É preferível que x e y sejam ambos zero, ou próximo de zero, o germânio e outros metais são muitas vezes presentes em quantidades vestigiais. Uma vez que as composições são essencialmente insolúveis em fluidos corporais (a pH neutro ou básico), que podem ser ingeridas por via oral, a fim de remover as toxinas no sistema gastrointestinal. Os inventores da presente invenção observaram que ZS-8 tem uma maior solubilidade, em comparação com outras formas de ZS (isto é, ZS-1 a ZS-7, e ZSi-9 a ZS-11). A presença de formas solúveis de ZS incluindo ZS-8 são indesejáveis uma vez que as formas solúveis de ZS podem contribuir para níveis elevados de zircônio e/ou silicatos na urina. Formas amorfas de ZS podem também ser substancialmente solúveis. Portanto, é desejável reduzir a proporção de material amorfó na medida do possível.

[0057] Os metalatos de zircônio são preparados por uma cristalização hidrotérmica de uma mistura de reação preparada por combinação de uma fonte reativa de zircônio, silício e/ou germânio, opcionalmente, um ou mais metal M, pelo menos um metal alcalino e água. O metal alcalino atua como

um agente de moldagem. Qualquer composto de zircônio, que pode ser hidrolisado para óxido de zircônio ou hidróxido de zircônio, podem ser utilizados. Exemplos específicos destes compostos incluem alcóxido de zircônio, por exemplo, n-propóxido de zircônio, hidróxido de zircônio, acetato de zircônio, oxicloreto de zircônio, cloreto de zircônio, fosfato de zircônio e oxinitrato de zircônio. As fontes de sílica incluem sílica coloidal, sílica coloidal fumada e silicato de sódio. As fontes de germânio incluem óxido de germânio, alcóxidos de germânio e tetracloreto de germânio. Fontes alcalinas incluem hidróxido de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de rubídio, hidróxido de césio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de rubídio, carbonato de césio, halogenetos de sódio, halogeneto de potássio, halogeneto de rubídio, halogeneto de césio, ácido de etileno diamina tetra-acético (EDTA) de sódio, EDTA de potássio, EDTA de rubídio, e EDTA de césio. As fontes de metais M incluem os óxidos de metal M, alcóxidos, sais de halogeneto, sais de acetato, sais de nitrato e sais de sulfato. Os exemplos específicos de fontes de metal M incluem, mas não se limitam a, alcóxidos de titânio, tetracloreto de titânio, tricloreto de titânio, dióxido de titânio, tetracloreto de estanho, isopropóxido de estanho, isopropóxido de nióbio, óxido de nióbio hidratado, isopropóxido de hafnio, cloreto de hafnio, oxicloreto de hafnio, cloreto de cério, óxido de cério e sulfato de cério.

[0058] De um modo geral, o processo hidrotérmico utilizado para preparar as composições troca iônica de metalato de zircônio ou metalato de titânio desta invenção envolve a formação de uma mistura de reação que, em termos de razões molares dos óxidos é expresso pelas fórmulas:



onde "a" tem um valor de cerca de 0,25 a cerca de 40, "b" tem um valor desde cerca de 0 a cerca de 1, "q" é a valência de M, "c" tem um valor de cerca de 0,5 a cerca de 30, "d" tem um valor de cerca de 0 a cerca de 30 e "e" tem um valor de 10 a cerca de 3000. A mistura de reação é preparada por mistura das fontes de zircônio, silício e germânio, opcionalmente, um

metal alcalino e metal M opcional desejados em qualquer ordem para dar a mistura desejada. É também necessário que a mistura tenha um pH básico e de um modo preferido um pH de pelo menos 8. A basicidade da mistura é controlada pela adição de excesso de hidróxido de metal alcalino e/ou compostos básicos dos outros constituintes da mistura. Após ter formado a mistura de reação, é em seguida feito reagir a uma temperatura de cerca de 100°C a cerca de 250°C durante um período de cerca de 1 a cerca de 30 dias num vaso de reação selado sob pressão autógena. Após o tempo designado, a mistura é filtrada para isolar o produto sólido que é lavado com água deionizada, ácido ou ácido diluído, e secada. Numerosas técnicas de secagem podem ser utilizadas, incluindo a secagem em vácuo, secagem em bandeja, secagem em leito fluidizado. Por exemplo, o material filtrado pode ser seco em ar sob vácuo.

[0059] Para permitir a pronta referência, os diferentes tipos de estrutura das peneiras moleculares de ZS e peneiras moleculares de germanato de zircônio foram dadas designações arbitrárias de ZS-1, onde o "1" representa um quadro de estrutura do tipo "1". Isto é, um ou mais de ZS e/ou peneiras moleculares de germanato de zircônio com diferentes fórmulas empíricas podem ter o mesmo tipo de estrutura.

[0060] Os padrões de raios-X apresentados nos exemplos seguintes foram obtidos utilizando técnicas padrão de difração de pó de raios-X e relatados na patente US No. 5.891.417. A fonte de radiação foi um tubo de raios-X de alta intensidade operado a 45 Kv e 35 ma. O padrão de difração da radiação K-alfa de cobre foi obtido através de técnicas com base em computadores apropriados. Amostras de pó comprimido planas foram digitalizadas continuamente a 2° (2θ) por minuto. Espaçamentos interplanares (d) em unidades de Angstrom foram obtidos a partir da posição dos picos de difração expressos em 2θ, em que θ é o ângulo de Bragg, como observado a partir dos dados digitalizados. As intensidades foram determinados a partir da área integrada dos picos de difração depois de subtrair o fundo, "I<sub>o</sub>" sendo a intensidade da linha mais forte ou pico, e

"I" sendo a intensidade de cada um dos outros picos.

[0061] Como será compreendido pelos peritos na técnica, a determinação do parâmetro  $2\theta$  é simultaneamente sujeito a erro humano e mecânico, o qual, em combinação pode impor uma incerteza de cerca de  $\pm 0,4$  em cada valor reportado de  $2\theta$ . Esta incerteza é, é claro, também manifestada nos valores reportados dos espaçamentos d, os quais são calculados a partir dos valores de  $\theta$ . Isto é em geral em toda imprecisão da técnica e não é suficiente para impedir a diferenciação de materiais cristalinos presentes a partir de cada um dos outros e a partir das composições da técnica anterior. Em alguns dos padrões de raios-X relatados, as intensidades relativas dos espaçamentos d são indicados pelas notações vs, s, m e w que representa muito forte, forte, média ou fraca, respectivamente. Em termos de  $100xI/I_0$ , as designações acima são definidos como w = 0-15; m = 15-60; s = 60-80 e vs = 80-100.

[0062] Em certos casos, a pureza de um produto sintetizado pode ser avaliada com referência ao seu padrão de difração de pó de raios-X. Assim, por exemplo, se uma amostra é indicada para ser pura, é pretendido apenas que o padrão de raios-X da amostra é livre de linhas atribuíveis a impurezas cristalinas, não que não existem materiais amorfos presentes.

[0063] As composições cristalinas da presente invenção podem ser caracterizadas pelos seus padrões de difração de pó de raios-X e tal pode ter um dos padrões de raios X contendo os espaçamentos d e as intensidades estabelecidas nas tabelas seguintes. O padrão de raios-X para ZS-1, ZS-2, ZS-6, ZS-7, ZS-8, e ZS-11 como relatado na patente US N° 5.891.417, é como se segue:

Tabela 1 – padrões de difração de pós de raios-X de ZS	
ZS-1	
d(Å)	I
7,7-8,6 ( $7,7 \times 10^{-10}$ - $8,6 \times 10^{-10}$ m)	m
6,3-7,0 ( $6,3 \times 10^{-10}$ - $7,0 \times 10^{-10}$ m)	m

5,5-6,3 ( $5,5 \times 10^{-10}$ - $6,3 \times 10^{-10}$ m)	s
4,7-5,5 ( $4,7 \times 10^{-10}$ - $5,5 \times 10^{-10}$ m)	m
3,2-4,0 ( $3,2 \times 10^{-10}$ - $4,0 \times 10^{-10}$ m)	m
2,6-3,4 ( $2,6 \times 10^{-10}$ - $3,4 \times 10^{-10}$ m)	vs
ZS-2	
d(Å)	I
5,8-6,6 ( $5,8 \times 10^{-10}$ - $6,6 \times 10^{-10}$ m)	M
4,2-5,0 ( $4,2 \times 10^{-10}$ - $5,0 \times 10^{-10}$ m)	W
3,9-4,6 ( $3,9 \times 10^{-10}$ - $4,6 \times 10^{-10}$ m)	M
2,9-3,7 ( $2,9 \times 10^{-10}$ - $3,7 \times 10^{-10}$ m)	M
2,5-3,3 ( $2,5 \times 10^{-10}$ - $3,3 \times 10^{-10}$ m)	Vs
2,3-3,0 ( $2,3 \times 10^{-10}$ - $3,0 \times 10^{-10}$ m)	s
ZS-6	
d(Å)	I
6,1-6,9 ( $6,1 \times 10^{-10}$ - $6,9 \times 10^{-10}$ m)	m
4,4-5,1 ( $4,4 \times 10^{-10}$ - $5,1 \times 10^{-10}$ m)	m
3,4-4,2 ( $3,4 \times 10^{-10}$ - $4,2 \times 10^{-10}$ m)	m
3,3-4,1 ( $3,3 \times 10^{-10}$ - $4,1 \times 10^{-10}$ m)	m
2,3-3,1 ( $2,3 \times 10^{-10}$ - $3,1 \times 10^{-10}$ m)	vs
2,2-3,0 ( $2,2 \times 10^{-10}$ - $3,0 \times 10^{-10}$ m)	w
ZS-7	
d(Å)	I
6,8-7,6 ( $6,8 \times 10^{-10}$ - $7,6 \times 10^{-10}$ m)	vs
5,6-6,4 ( $5,6 \times 10^{-10}$ - $6,4 \times 10^{-10}$ m)	m
3,7-4,5 ( $3,7 \times 10^{-10}$ - $4,5 \times 10^{-10}$ m)	m
3,6-4,4 ( $3,6 \times 10^{-10}$ - $4,4 \times 10^{-10}$ m)	m
2,6-3,4 ( $2,6 \times 10^{-10}$ - $3,4 \times 10^{-10}$ m)	s-vs
2,5-3,3 ( $2,5 \times 10^{-10}$ - $3,3 \times 10^{-10}$ m)	m
2,4-3,2 ( $2,4 \times 10^{-10}$ - $3,2 \times 10^{-10}$ m)	vs
ZS-8	

d(Å)	I
12,0-13,2 ( $12,0 \times 10^{-10} - 13,2 \times 10^{-10}$ m)	vs
3,9-4,7 ( $3,9 \times 10^{-10} - 4,7 \times 10^{-10}$ m)	m
2,8-3,5 ( $2,8 \times 10^{-10} - 3,5 \times 10^{-10}$ m)	m
2,3-3,1 ( $2,3 \times 10^{-10} - 3,1 \times 10^{-10}$ m)	m
2,2-3,0 ( $2,2 \times 10^{-10} - 3,0 \times 10^{-10}$ m)	w
2,1-2,9 ( $2,1 \times 10^{-10} - 2,9 \times 10^{-10}$ m)	w
ZS-11	
d(Å)	I
6,0-6,8 ( $6,0 \times 10^{-10} - 6,8 \times 10^{-10}$ m)	w-m
5,5-6,3 ( $5,5 \times 10^{-10} - 6,3 \times 10^{-10}$ m)	m
5,4-6,2 ( $5,4 \times 10^{-10} - 6,2 \times 10^{-10}$ m)	vs
5,2-6,0 ( $5,2 \times 10^{-10} - 6,0 \times 10^{-10}$ m)	m
2,7-3,5 ( $2,7 \times 10^{-10} - 3,5 \times 10^{-10}$ m)	s
2,5-3,3 ( $2,5 \times 10^{-10} - 3,3 \times 10^{-10}$ m)	m

[0064] O padrão de difração de raios X para o elevado grau de pureza, alta KEC ZS-9, tal como feito de acordo com o Exemplo 14 aqui (XRD mostrado na Figura 12), tinha as seguintes características de variações e intensidades de espaçamentos d de:

Tabela 2 – ZS-9

d(Å)	I
5,9-6,7 ( $5,9 \times 10^{-10} - 6,7 \times 10^{-10}$ m)	m
5,3-6,1 ( $5,3 \times 10^{-10} - 6,1 \times 10^{-10}$ m)	m-s
2,7-3,5 ( $2,7 \times 10^{-10} - 3,5 \times 10^{-10}$ m)	vs
2,0-2,8 ( $2,0 \times 10^{-10} - 2,8 \times 10^{-10}$ m)	w-m
1,6-2,4 ( $1,6 \times 10^{-10} - 2,4 \times 10^{-10}$ m)	w

[0065] A formação de ZS envolve a reação de silicato de sódio e acetato de zircônio na presença de hidróxido de sódio e água. A reação foi conduzida tipicamente em pequenos vasos de reação da ordem de 1-5 galões (3,8-18,9 L). Os vasos de reação menores foram utilizados para

produzir várias formas cristalinas de ZS incluindo ZS-9. Os inventores reconheceram que o ZS-9 que está sendo produzido nesses reatores menores tinha uma capacidade inadequada ou indesejavelmente baixa de troca catiônica ("CEC").

[0066] Os inventores descobriram que a utilização e posicionamento adequados de uma estrutura deflectora semelhante em relação ao dispositivo de agitação no vaso de cristalização produz um produto ZS-9 cristal apresentando pureza cristalina (como mostrado por espectros de XRD e FTIR) e uma inesperadamente alta capacidade de troca de potássio. Em reatores de menor dimensão (5-gal (18,9-L)), serpentinas de resfriamento foram posicionadas no interior do reator para proporcionar uma estrutura semelhante à placa deflectora. As serpentinas de resfriamento não foram utilizadas para a troca de calor. Vários tipos de serpentinas de resfriamento estão disponíveis e os diferentes desenhos podem ter algum efeito sobre os resultados aqui apresentados, mas os inventores utilizaram bobinas do tipo serpentina que cobre ao longo da parede interior do recipiente de reator.

[0067] Os inventores descobriram que a reação de cristalização utilizada para produzir ZS-9 particularmente beneficiou os deflectores que quando eles são adequadamente posicionados em relação ao agitador. Os inventores inicialmente produziram ZS-9 com níveis significativos de impureza de ZS-11 indesejáveis. Ver Figuras 10-11. Esta reação incompleta é acreditada ter resultado de quantidades significativas de sólidos remanescentes perto do fundo do vaso de reação. Estes sólidos perto do fundo do recipiente permanecem mesmo com agitação convencional. Quando posicionado adequadamente, os deflectores e o agitador melhoraram as condições de reação através da criação de forças dentro do reator que levantam os cristais no interior do recipiente para permitir a transferência de calor necessária e a agitação para fazer uma forma de ZS-9 de alta pureza. Numa forma de realização, os deflectores em combinação com o agitador podem ser configurados de tal modo que eles

fornecem a elevação suficiente ao longo de todo o volume, independentemente do tamanho do reator utilizado. Por exemplo, se o tamanho do reator é aumentado (por exemplo, 200 litros do reator) e o volume de reação é aumentada, os deflectores vão também ser redimensionados para acomodar o novo volume do reator. As Figuras 12-13 mostram espectros XRD e FTIR de alta pureza de cristais de ZS-9. Como mostrado na Tabela 3 abaixo, estes cristais exibem níveis significativamente mais elevados de capacidade de troca de potássio ("KEC") do que as composições ZS-9 menos puras. Em uma forma de realização da invenção, os cristais de ZS-9 tinham uma capacidade de troca de potássio entre 2,7 e 3,7 meq/g, mais preferivelmente entre 3,05 e 3,35 meq/g. Os cristais de ZS-9 com uma capacidade de troca de potássio de 3,1 meq/g foram fabricados em uma escala comercial e que alcançou um resultado clínico desejável. É esperado que os cristais de ZS-9 com uma capacidade de troca de potássio de 3,2 meq/g irão também conseguir resultados clínicos desejáveis e oferecerão melhores formas de dosagem. Os alvos de 3,1 e 3,2 meq/g podem ser obtidos com uma tolerância de  $\pm$  15%, com maior preferência  $\pm$  10%, e mais preferivelmente  $\pm$  5%. Formas de maior capacidade de ZS-9 são desejáveis embora são mais difíceis de produzir em escala comercial. Tais formas de maior capacidade de ZS-9 têm elevada capacidade de troca maior do que 3,5 meq/g, preferivelmente maior do que 4,0 meq/g, mais preferivelmente entre 4,3 e 4,8 meq/g, ainda mais preferencialmente entre 4,4 e 4,7 meq/g, e mais preferencialmente cerca de 4,5 meq/g. Cristais de ZS-9 possuindo uma capacidade de troca de potássio na faixa de entre 3,7 e 3,9 meq/g foram obtidos de acordo com o Exemplo 14 abaixo.

[0068] Outra vantagem inesperada que veio a partir do uso de reator com um agitador padrão em combinação com deflectores é que o cristal de ZS-9 de elevado grau de pureza cristalina, elevada capacidade de troca de potássio podem ser produzidos sem a utilização de quaisquer cristais de semente. As tentativas anteriores na fabricação de cristais

homogêneos que têm alta pureza cristalina de uma forma cristalina única têm utilizado cristais de semente. A capacidade de eliminar o uso de cristais de semente foi, por conseguinte, uma melhoria inesperada em relação aos processos da técnica anterior.

[0069] Como afirmado, as composições microporosas desta invenção têm uma estrutura de enquadramento de unidades de  $ZrO_3$  octaédricas, pelo menos uma das unidades tetraédricas de  $SiO_2$  e unidades tetraédricas de  $GeO_2$  e opcionalmente unidades octaédricas de  $MO_3$ . Este quadro resulta em uma estrutura microporosa tendo um sistema de poros intracristalinos com diâmetros de poro uniforme, ou seja, os tamanhos dos poros são cristalograficamente regulares. O diâmetro dos poros pode variar consideravelmente de cerca de 3 angstroms ( $3 \times 10^{-10}$  m) e maiores.

[0070] Tal como sintetizados, as composições microporosas da presente invenção irão conter algum do agente de moldagem de metal alcalino nos poros. Estes metais são descritos como cátions permutáveis, o que significa que eles podem ser trocados com outros cátions A' (secundários). Geralmente, os cátions permutáveis A' podem ser trocados com cátions A' selecionados a partir de outros cátions de metais alcalinos ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ), cátions alcalino-terrosos ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ), um íon hidrônio ou misturas dos mesmos. É entendido que o cátion A' é diferente do cátion A. Os métodos utilizados para a troca de um cátion por outro são bem conhecidos na técnica e envolvem o contato das composições microporosas com uma solução contendo o cátion desejado (normalmente em excesso molar) em condições de troca. Tipicamente, as condições de troca incluem uma temperatura de cerca de 25 °C a cerca de 100 °C e um tempo de cerca de 20 minutos a cerca de 2 horas. A utilização de água para íons de troca para substituir os íons de sódio com íons hidrônio pode necessitar de mais tempo, na ordem de oito a dez horas. O cátion em particular (ou sua mistura), que está presente no produto final dependerá do uso específico e da composição específica sendo utilizada. Uma composição em particular é um trocador de íons em

que o cátion A' é uma mistura de íons de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  e  $\text{H}^+$ .

[0071] Quando ZS-9 é formado de acordo com estes processos, pode ser recuperado na forma Na-ZS-9. O teor de sódio de Na-ZS-9 é aproximadamente 12 a 13% em peso, quando o processo de fabricação é realizado a um pH superior a 9. O Na-ZS-9 é instável em concentrações de ácido clorídrico (HCl) superiores a 0,2 M em temperatura ambiente, e vão passar por colapso estrutural após a exposição durante a noite. Enquanto ZS-9 é ligeiramente estável em HCl 0,2 M à temperatura ambiente, a 37 °C, o material perde rapidamente cristalinidade. À temperatura ambiente, Na ZS-9 é estável em soluções de HCl 0,1M e/ou um pH de entre cerca de 6 a 7. Nestas condições, o nível de Na é diminuído de 13% a 2%, após tratamento durante a noite.

[0072] A conversão do Na-ZS-9 para H-ZS-9 pode ser conseguida através de uma combinação de lavagem com água e processos de troca de íons, isto é, de troca iônica usando um ácido forte diluído, por exemplo, HCl 0,1 M ou por lavagem com água. A lavagem com água irá diminuir o pH e protonar uma fração significativa do ZS, diminuindo assim a fração em peso de Na no ZS. Pode ser desejável realizar uma troca de íons inicial em ácido forte utilizando concentrações mais elevadas, desde que a protonação de ZS vai efetivamente manter o pH de cair para níveis em que o ZS decompõe. Troca iônica adicional pode ser realizada com a lavagem em água ou ácidos diluídos para reduzir ainda mais o nível de sódio no ZS. O ZS feito de acordo com a presente invenção apresenta um teor de sódio inferior a 12% em peso. De preferência, o teor de sódio é inferior a 9% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio é inferior a 6% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio é inferior a 3% em peso, mais preferencialmente, o teor de sódio está na faixa de entre 0,05 a 3% em peso, e mais preferencialmente 0,01% ou menos em peso ou tão baixo quanto possível. Quando protonado (isto é, baixo teor de sódio) ZS é preparado de acordo com estas técnicas, a capacidade de troca de potássio é reduzida em relação aos cristais não protonados. O ZS

preparado desta maneira tem uma capacidade de troca de potássio de mais do que 2,8. Em um aspecto preferido, a capacidade de troca de potássio está dentro da faixa de 2,8 a 3,5 meq/g, mais preferivelmente dentro da faixa de 3,05 e 3,35 meq/g, e mais preferivelmente cerca de 3,2 meq/g. Um alvo da capacidade de troca de potássio de cerca de 3,2 meq/g inclui pequenas flutuações na capacidade de troca de potássio medida que são esperadas entre diferentes lotes de cristais de ZS.

[0073] Foi verificado que quando os cristais produzidos de ZS sob condições cristalinas ótimas são protonados, a protonação pode resultar numa perda da capacidade de troca catiônica. Os inventores descobriram durante o escalonamento do processo de fabricação para ZS-9 que onde as condições de cristalização estão abaixo do ideal, a protonação dos cristais produzidos de ZS resulta em um aumento da capacidade de troca catiônica em relação à forma não protonada. As condições de cristalização subaproveitadas resultaram em desafios de manter uma boa agitação em um vaso de reação maior. Por exemplo, quando se aumenta o tamanho do vaso de reação a partir de 50 galões (189,2 litros) a 125 galões (473,3 litros), cristais de ZS-9 com as impurezas cristalinas foram produzidos. Contudo, a avaliação dos valores de KEC para os cristais protonados de H-ZS-9 utilizando este novo método forneceu maior do que o KEC esperado de mais do que 3,1 meq/g, mais preferivelmente na faixa de 3,5 a 3,2 meq/g.

[0074] O trocador de íons sob a forma de sódio, por exemplo, Na-ZS-9, é eficaz na remoção de íons de potássio em excesso de um paciente no trato gastrointestinal no tratamento de hipercalemia. Quando a forma de sódio é administrada a um paciente, íons hidrônio substituem os íons de sódio no trocador levando a um aumento indesejado do pH no estômago do paciente e trato gastrointestinal. Através de testes *in vitro*, que leva cerca de 20 minutos em ácido para estabilizar trocador de íons de sódio.

[0075] A forma de hidrônio tipicamente tem uma eficácia equivalente, tal como a forma de sódio para remover os íons de potássio *in vivo*,

evitando algumas das desvantagens da forma do sódio relacionada com a variação do pH no corpo do paciente. Por exemplo, a forma hidrogenada tem a vantagem de evitar a liberação excessiva de sódio no corpo após administração. Isto pode reduzir o edema resultante de níveis de sódio em excesso, especialmente quando usados para tratar condições agudas. Além disso, paciente que são administrados sob a forma de hidrônio para tratar condições crônicas serão se beneficiar com a níveis de sódio inferior, particularmente pacientes com risco de insuficiência cardíaca congestiva. Além disso, é acreditado que a forma de hidrônio terá o efeito de evitar um aumento indesejável do pH na urina do paciente.

[0076] Os presentes inventores descobriram que composições ZS desprovidas de adição de cálcio podem servir para retirar o excesso de cálcio a partir de pacientes que tornam estas composições úteis no tratamento de hipercalemia em pacientes hipercalcêmicos, bem como para o tratamento da hipercalcemia. O teor de cálcio das composições preparadas de acordo com o processo descrito no pedido provisório US 61/670.415, aqui incorporado por referência na sua totalidade, é, tipicamente, muito baixo, isto é, abaixo de 1 ppm. Os presentes inventores verificaram que o tratamento de hipercalemia com estas composições também está relacionado com a remoção de quantidades significativas de cálcio a partir do corpo do paciente. Portanto, estas composições são particularmente úteis para o tratamento de pacientes hipercalcêmicos ou pacientes que sofrem de hipercalemia.

[0077] As composições da presente invenção podem ser preparadas por pré-carregar as composições de ZS acima descritas com os íons de cálcio. O pré-carregamento das composições com cálcio resulta em uma composição que não irá absorver o cálcio, quando administrada aos pacientes. Como alternativa, as composições de ZS podem também ser pré-carregadas com magnésio.

[0078] A pré-carga de ZS com cálcio (e/ou de magnésio) é realizada contatando o ZS com uma solução diluída ou de íons de cálcio ou de

magnésio, de preferência, tendo uma faixa de concentração de magnésio ou de cálcio de cerca de 10-100 ppm. A etapa de pré-carregamento pode ser realizada simultaneamente com a etapa de troca de íons de hidrônio com íons de sódio como discutido acima. Alternativamente, a etapa de pré-carregamento pode ser conseguida pelo contato de cristais de ZS em qualquer fase da sua fabricação com uma solução contendo cálcio ou magnésio. De preferência, as composições de ZS compreendem níveis cálcio ou magnésio que variam de 1 a 100 ppm, de preferência de 1 a 30 ppm, e mais preferencialmente entre 5 e 25 ppm.

[0079] O pré-cargarregamento de ZS não resulta em uma redução na capacidade de absorção de potássio e, portanto, não diminui o uso destas composições no tratamento de hipercalemia. É acreditado que, devido ao seu tamanho, íons de cálcio e/ou magnésio não penetram totalmente nos poros da ZS. Em vez disso, o cálcio ou magnésio carregado permanece apenas na superfície de ZS. Este cálcio ou de magnésio adicionado resulta numa composição que não absorve cálcio ou magnésio a partir do corpo do paciente e, portanto, é preferido para uso clínico no tratamento de hipercalemia.

[0080] Em outra forma de realização, ZS protonado pode estar ligado a trocador de ânions carregado com hidroxila, tais como óxido de zircônio (OH-ZO), que ajuda na remoção de sódio, potássio, amônio, hidrogênio e fosfato. Sem estar ligado a uma teoria, o hidrogênio liberado de ZS protonado e hidróxido liberado a partir de OH-ZO se combinam para formar água, diminuindo assim a concentração de "contra-íons" que diminuem a ligação de outros íons. A capacidade de ligação dos trocadores de cátions e de ânions deve ser aumentada administrando os mesmos em conjunto. ZS desta forma são úteis para o tratamento de muitos tipos diferentes de doenças. Em um forma de realização, as composições são utilizadas para remover o sódio, potássio, amônio, hidrogênio e fosfato a partir do intestino e a partir do paciente com insuficiência renal.

[0081] Os cristais de ZS-9 têm uma larga distribuição de tamanho de

partícula. Tem sido teorizado que as partículas pequenas, inferiores a 3 microns de diâmetro, poderiam potencialmente ser absorvidas na corrente sanguínea de um paciente, resultando em efeitos indesejáveis, tais como a acumulação de partículas no aparelho urinário do paciente, e em especial nos rins da patente. Os ZS comercialmente disponíveis são fabricados de uma maneira que algumas das partículas abaixo de 1 micron são filtradas para fora. No entanto, foi verificado que as partículas pequenas são retidas no bolo de filtração e que a eliminação de partículas com um diâmetro inferior a 3 microns requer o uso de técnicas de seleção adicionais.

[0082] Os inventores verificaram que a filtração pode ser usada para remover partículas com um diâmetro inferior a 3 microns e que a remoção de tais partículas é benéfico para produtos terapêuticos que contêm as composições ZS da invenção. Muitas técnicas para a seleção de partículas podem ser usadas para realizar os objetivos da invenção, incluindo a seleção manual, a seleção de jato de ar, peneiração ou filtragem, flutuação ou quaisquer outros meios conhecidos de classificação de partículas. Composições de ZS que tenham sido sujeitas a seleção técnica apresentam uma distribuição de tamanho de partícula desejado que evita potenciais complicações que envolvem o uso terapêutico de ZS. Em geral, a distribuição do tamanho não é crítica, desde que partículas excessivamente pequenas sejam removidas. As composições de ZS da invenção exibem um tamanho de partícula mediana maior do que 3 microns, e menos de 7% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 microns. De um modo preferido, menos de 5% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 microns, mais preferivelmente menos de 4% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 microns, mais preferencialmente menos de 3% das partículas na composição tem um diâmetro de menos de 3 microns, mais preferencialmente menos de 2% das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 microns, mais preferivelmente menos do que 1%

das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 mícrons, mais preferencialmente menos do que 0,5% das partículas na composição têm um diâmetro de menos de 3 mícrons. Mais preferencialmente, nenhuma das partículas ou apenas quantidades vestigiais têm um diâmetro de menos de 3 mícrons. O tamanho médio de partícula é de preferência maior do que 3 mícrons e partículas que atingem um tamanho da ordem de 1.000 mícrons são possíveis para certas aplicações. De preferência, o tamanho médio das partículas varia de 5 a 1000 mícrons, mais preferivelmente 10 a 600 mícrons, mais preferivelmente de 15 a 200 mícrons, e mais preferivelmente de 20 a 100 mícrons.

[0083] A seleção da partícula pode ser realizada antes, durante, ou após um processo de troca iônica tal como descrito acima através do qual o teor de sódio do material de ZS é reduzido abaixo de 12%. A redução do teor de sódio para um valor inferior a 3% pode ocorrer ao longo de várias etapas em conjunto com a seleção ou pode ocorrer inteiramente antes ou depois da etapa de seleção. As partículas com um teor de sódio inferior a 3% podem ser eficazes com ou sem seleção de tamanhos de partículas, tal como aqui descrito.

[0084] Além de seleção ou de peneiramento, a distribuição do tamanho de partícula desejada pode ser conseguida utilizando uma técnica de granulação ou outra de aglomeração para a produção de partículas de tamanho adequado.

[0085] Numa outra forma de realização, as composições de ZS podem ainda compreender átomos ou moléculas ligadas sobre as suas superfícies a cristais enxertados produzidos. Os átomos ou moléculas enxertadas estão ligadas à superfície do ZS, de um modo preferido por meio de ligações covalentes estáveis. Numa forma de realização, uma porção de organossilicato é enxertado na superfície da composição de ZS através da reação de grupos ativos tais como silanóis ( $\equiv\text{Si}-\text{OH}$ ) sobre a superfície de cristais. Isto pode ser conseguido, por exemplo, utilizando solventes apróticos. Em outra forma de realização, um alcoxissilano pode

ser enxertado e exigiria a utilização de um álcool correspondente para realizar a reação. A identificação de grupos silanol livres na superfície pode ser feita por meio de, por exemplo, espectroscopia de infravermelho. Em outra forma de realização, se o material para enxerto carece de grupos ativos na sua superfície, lavagens com ácido podem ser usadas para promover a sua formação. Após enxerto bem sucedido, as composições podem ainda compreender a marcação da composição ZS com isótopos radioativos, tais como, mas não limitados a C ou Si. Numa forma de realização alternativa, as composições de ZS podem também compreender átomos que não sejam permutáveis, tais como isótopos de Zr, Si, ou O, que podem ser úteis em estudos de balanço de massa.

[0086] Também está dentro do âmbito da presente invenção que estas composições de troca iônica microporosa podem ser usadas na forma de pó ou podem ser formadas em vários formatos, por meios bem conhecidos na técnica. Exemplos destes vários formatos incluem comprimidos, esferas, extrudados, pastilhas e partículas de formato irregular. Também se contempla que os vários formatos podem ser embalados numa variedade de embalagens conhecidas. Estas podem incluir cápsulas, sacos de plástico, bolsas, pacotes, sachês, embalagens de doses, frascos, garrafas ou qualquer outro dispositivo de transporte que é geralmente conhecido de um perito na técnica.

[0087] Os cristais de troca iônica microporosos desta invenção podem ser combinados com outros materiais para produzir uma composição que exibe um efeito desejado. As composições de ZS podem ser combinadas com alimentos, medicamentos, dispositivos e composições que são utilizadas para tratar uma variedade de doenças. Por exemplo, as composições de ZS da presente invenção podem ser combinadas com compostos de redução de toxina, tais como carvão, para acelerar a remoção de toxinas e venenos. Em outra forma de realização, os cristais de ZS podem existir como uma combinação de duas ou mais formas de ZS de ZS-1 a ZS-11. Numa forma de realização, a combinação de ZS pode

compreender ZS-9 e ZS-11, mais preferencialmente ZS-9 e ZS-7, ainda mais preferivelmente ZS-9, ZS-11, e ZS-7. Em outra forma de realização da presente invenção, a composição de ZS pode compreender uma mescla ou mistura de ZS-9, em que ZS-9 está presente em mais do que pelo menos 40%, mais preferencialmente superior a pelo menos 60%, ainda mais preferencialmente superior ou igual 70%, onde a parte restante pode compreender misturas de outras formas de cristais (isto é, ZS-1 a ZS-11) ou de outras formas amorfas. Numa outra forma de realização, a mistura de ZS-9 pode compreender mais do que cerca de 50% a 75% de cristais de ZS-9 e maior do que cerca de 25% a cerca de 50% de cristais de ZS-7 com o restante sendo outras formas de cristais de ZS, caracterizado o remanescente dos cristais de ZS não inclui cristais de ZS-8.

[0088] Tal como indicado, essas composições têm uma utilidade particular na adsorção de várias toxinas a partir de fluidos selecionados a partir de fluidos corporais, soluções de dialisado, e suas misturas. Tal como aqui utilizado, fluidos corporais incluem, mas não se limitam a sangue e fluidos gastrointestinais. Também por corporais se entende qualquer corpo de mamífero incluindo mas não limitado a humanos, vacas, porcos, ovelhas, macacos, gorilas, cavalos, cães, etc. O processo instantâneo é particularmente adequado para a remoção de toxinas do corpo humano.

[0089] Os metalatos de zircônio também podem ser formados em comprimidos ou outras formas que podem ser ingeridas por via oral e recolher toxinas no fluido gastrointestinal como os trânsitos de trocadores de íons através dos intestinos e é finalmente excretado. Numa forma de realização, as composições de ZS podem ser feitas em bolacha, uma pílula, um pó, um alimento médico, um pó suspenso, ou uma estrutura em camadas que compreende dois ou mais de ZS. A fim de proteger os trocadores de íons do alto teor de ácido no estômago, os artigos moldados podem ser revestidos com vários revestimentos, que não se dissolvem no

estômago, mas se dissolvem nos intestinos. Numa forma de realização, o ZS pode ser moldado para uma forma que é subsequentemente revestida com um revestimento entérico ou incorporado dentro de um comprimido de sítio específico, ou uma cápsula para liberação específica local.

[0090] Como também foi indicado, embora as composições da invenção sejam sintetizadas com uma variedade de cátions permutáveis ("A"), é preferido trocar o cátion com cátions secundários (A') que são mais compatíveis com o sangue ou não afetam adversamente o sangue. Por esta razão, cátions preferidos são o sódio, cálcio, hidrônio e magnésio. As composições preferidas são aquelas que contêm íons de sódio e cálcio, sódio e magnésio, cálcio e hidrônio, íons de sódio, magnésio, e hidrônio, cálcio sódio, magnésio, e os íons hidrônio. A quantidade relativa de sódio e de cálcio pode variar consideravelmente e depende da composição microporosa e a concentração destes íons no sangue. Como discutido acima, quando o sódio é o cátion permutável, é desejável substituir os íons de sódio por íons de hidrônio reduzindo assim o teor de sódio da composição.

[0091] Cristais de ZS como descrito no pedido US relacionado 13/371.080, que é aqui incorporado por referência na sua totalidade, têm aumentado as capacidades de troca catiônica ou capacidade de troca de potássio. Estes cristais de capacidade aumentada também podem ser utilizados de acordo com a presente invenção. A dosagem utilizada na formulação da composição farmacêutica de acordo com a presente invenção vai ser ajustada de acordo com as capacidades de troca de cátions determinadas pelos peritos na técnica. Por conseguinte, a quantidade de cristais utilizados na formulação irá variar de acordo com esta determinação. Devido à sua maior capacidade de troca catiônica, menos de dosagem pode ser necessária para atingir o mesmo efeito.

[0092] As composições da presente invenção podem ser utilizadas no tratamento de doenças ou condições relacionadas com níveis elevados de potássio sérico. Estas doenças podem incluir, por exemplo doença renal

aguda ou crônica, hipercalemia aguda ou sub-aguda. Para aqueles pacientes que sofrem de doenças ou condições com níveis elevados de potássio sérico, o produto da presente invenção é administrado em dosagens específicas reduzindo potássio. A dose administrada pode variar desde cerca de 1,25-15 gramas (~18-215 mg/kg/dia) de ZS, de preferência 8-12 gramas (~100-170 mg/kg/dia), mais preferivelmente 10 gramas (~140 mg/kg/dia) três vezes ao dia. Numa outra forma de realização, a dose total administrada da composição pode variar de cerca de 15-45 gramas (~215-640 mg /kg/dia), de um modo preferido de 24-36 gramas (~350-520 mg/kg/dia), mais preferivelmente 30 gramas (~400 mg/kg/dia). Quando administrada a um sujeito, a composição da presente invenção é capaz de diminuir os níveis séricos de potássio até próximo de cerca de 3,5-5 mmol/L. As peneiras moleculares do presente produto é capaz de especificamente remover potássio sem afetar outros eletrólitos, (ou seja, nenhuma hipomagnesemia ou nenhuma hipocalcemia). A utilização do presente produto ou composição é conseguido sem o auxílio de laxantes ou outras resinas para a remoção de excesso de potássio sérico.

[0093] Hipercalemia aguda requer uma redução imediata níveis do potássio sérico para níveis normais ou quase normais. As peneiras moleculares da presente invenção que têm uma KEC na faixa de aproximadamente 1,3-2,5 meq/g seria capaz de reduzir foram analisados os níveis elevados de potássio para dentro da faixa normal de um período de cerca de 1-8 horas após a administração. Numa forma de realização, o produto da presente invenção é capaz de reduzir os níveis elevados em cerca de, pelo menos, 1, 2, 4, 6, 8, 10 horas após a administração. A dose necessária para reduzir os níveis elevados de potássio pode estar na faixa de cerca de 5-15 gramas, preferencialmente 8-12 gramas, mais preferencialmente 10 gramas. As peneiras moleculares que têm uma KEC maior na faixa de aproximadamente 2,5-4,7 meq/g seria mais eficiente na absorção de potássio. Como resultado, a dose necessária para reduzir os níveis elevados de potássio pode estar na faixa de cerca de 1,25-6

gramas. O programa da administração da dose pode ser pelo menos uma vez por dia, mais preferivelmente três vezes por dia.

[0094] O tratamento de hipercalemia crônica e sub-aguda exigirá dose de manutenção para manter níveis de potássio perto ou dentro de níveis normais de potássio sérico. Como tal, a administração do produto da presente invenção será menor do que a indicada para pacientes que sofrem de hipercalemia aguda. Numa forma de realização, as composições que compreendem peneiras moleculares possuindo KEC na faixa de aproximadamente 2,5-4,7 meq/g irão ser programadas para uma dose na faixa de cerca de 1-5 gramas, de preferência 1,25-5 gramas, de preferência 2,5-5 gramas, de preferência 2-4 gramas, mais preferivelmente de 2,5 gramas. As composições que compreendem peneiras moleculares possuindo uma KEC na faixa de aproximadamente 2,5-4,7 meq/g irão receber menos e será programado para uma dose na faixa de cerca de 0,4-2,5 gramas, de preferência 0,8-1,6 g, de preferência 1,25-5 gramas, preferivelmente 2,5-5 gramas, mais preferencialmente de 1,25 gramas. Conformidade neste subgrupo de pacientes é um fator importante na manutenção de níveis normais de potássio. Como tal, programa de dosagem será, portanto, uma consideração importante. Numa forma de realização, a dose será administrada ao paciente pelo menos três vezes por dia, mais preferencialmente uma vez por dia.

[0095] Um aspecto preferido da invenção é o uso de silicato de zircônio microporoso no tratamento de doença renal crônica e/ou doença cardíaca crônica. A utilização de terapias compreendendo diuréticos é comum no tratamento da doença renal crônica e/ou doença cardíaca crônica. As tentativas anteriores para tratar estas condições, utilizando terapias compreendendo diuréticos originaram efeitos indesejáveis, tais como hipercalemia. Os inventores observaram que a administração de silicato de zircônio microporoso para pacientes que sofrem de doença renal crônica e sendo administradas terapias que incluíram diuréticos, experimentaram uma redução significativa em níveis de potássio sem os

efeitos negativos. Estes efeitos negativos foram observados quando as terapias compreendendo diuréticos foram utilizadas em conexão com inibidores de ACE e terapia ARB. Os inventores também observaram que inesperadamente é conseguida redução de aldosterona sistêmica através da administração de silicato de zircônio microporoso, sem os efeitos negativos dos bloqueadores da aldosterona.

[0096] Estas observações demonstram que o silicato de zircônio de acordo com a presente invenção irá ser eficaz no tratamento de pacientes que sofrem de doença renal crônica. A administração de silicato de zircônio microporoso a estes pacientes, atualmente em terapias que incluem diuréticos, reduz o risco de desenvolvimento de hipercalemia e também reduz aldosterona sem induzir hipercalemia. O silicato de zircônio pode ser administrado sozinho ou em combinação com tratamentos existentes que incluem diuréticos ou diuréticos e inibidores de ACE e/ou terapia ARB. Tendo em conta o mecanismo de ação distinto de silicato de zircônio e terapia ACE/ARB, é esperado que a administração de silicato de zircônio microporoso em conjunto com estas terapias possa melhorar os efeitos sobre o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e ainda mais mitigar os efeitos negativos do aldosterona em CKD e CVD. Os diferentes mecanismos e capacidade independente de redução de aldosterona de silicato de zircônio microporoso devem resultar em, pelo menos, aditivo e possivelmente interação sinérgica entre as terapias combinadas.

[0097] Numa outra forma de realização, os diuréticos podem incluir qualquer diurético selecionado entre as três classes gerais de tiazina ou semelhante a tiazina, ou diuréticos de alça, diuréticos poupadores de potássio. Numa forma de realização preferida, o diurético é diurético poupador de potássio, tais como espironolactona, eplerenona, canrenona (por exemplo, canrenoato de potássio), prorenona (por exemplo, prorenoato de potássio), e mexrenona (mextreoto de potássio), amilorida, triamtereno, ou benzamilia. Os seguintes são exemplos de possíveis

diuréticos que podem ser usados em combinação com silicato de zircônio microporoso de acordo com a invenção, furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico, etozolina, muzolimina, piretanida, ácido tienílico, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, mebutizida, hidroflumetiazida, meticolotiazida, politiazida, triclorometiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, clopamida, mufrusida, clofenamida, meticrana, xipamida, cloredoxina, fenquizona.

[0098] Os seguintes são exemplos de inibidores de ACE que podem ser usados em combinação com silicato de zircônio microporoso de acordo com a invenção: agentes contendo sulfidrila, incluindo o captopril ou o zofenopril; agentes contendo dicarboxilato, incluindo o enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril; agentes contendo fosfato, incluindo o fosinopril; e inibidores da ECA ocorrendo naturalmente incluindo casoquininas e lactoquininas. Os seguintes são exemplos de ARBs que podem ser usados em combinação com silicato de zircônio microporoso de acordo com a presente invenção: valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartan, e olmesartan. Combinações dos anteriores são particularmente desejáveis. Por exemplo, um método preferido de tratamento de CKD e/ou CVD inclui a administração de silicato de zircônio microporoso, ramipril (inibidor de ACE) e telmisartan (ARB). Por exemplo, a invenção pode envolver a administração de silicato de zircônio microporoso em conjunto com a terapia de combinação de ramipril/telmisartan para um paciente com diagnóstico de doença renal crônica. Os inibidores da ACE e ARBs podem ser administrados nas suas doses normais para o tratamento de CKD, e em alguns casos, em doses mais baixas, dependendo do grau de sinergia entre os inibidores de ACE/ARBs em combinação com silicato de zircônio microporoso.

[0099] Uma outra abordagem para o tratamento de CKD e/ou CVD envolve a administração de silicato de zircônio microporoso com um

antagonista de aldosterona, ou seja, um anticorpo anti-mineralocorticoide. Esses agentes são frequentemente utilizados em terapia adjuvante para o tratamento da insuficiência cardíaca crônica. Com base nas observações do inventor sobre os efeitos de silicato de zircônio microporoso em aldosterona, a combinação de silicato de zircônio microporoso com um antagonista de aldosterona pode proporcionar para o aditivo e/ou atividade sinérgica. Antagonistas de aldosterona adequados incluem espiromolactona, eplerenona, canrenona (por exemplo, canrenoato de potássio), prorenona (por exemplo, prorenoato de potássio), e mexrenona (mextretoato de potássio). A composição ou um produto da presente invenção pode ser formulado de uma forma que é conveniente para a administração. Por exemplo, a composição da presente invenção pode ser formulada como um comprimido, cápsula, pó, grânulo, cristal, pacote, ou qualquer outra forma de dosagem que é geralmente conhecida de um perito na técnica. As diferentes formas podem ser formuladas na forma de dosagens individuais que compreendem entre 5-15 gramas, de preferência de 8-12 gramas, de preferência 10 ou mais gramas para múltiplas administrações por dia, semana ou mês; ou elas podem ser formuladas na forma de uma dosagem única que compreende entre 15-45 gramas, de preferência de 24-36 gramas, ou mais preferivelmente 30 gramas. Numa forma de realização alternativa, a forma de dosagem individual pode ser, pelo menos, maior do que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, ou 40 gramas. Se a forma de dosagem é comprimido, ele pode ser formulado como um grânulo, semelhante a grânulo, ou como uma forma de liberação prolongada. As cápsulas podem ser formuladas para administração três vezes por dia, como uma aspersão, uma pitada de liberação prolongada, ou uma embalagem de dose. Os pós podem ser formulados para reconstituição, contido em sacos de plástico ou em pacotes. Os peritos na técnica reconhecerão que a descrição anterior de formas de dosagem não é limitativa e que outras formas de dosagem para os sólidos podem ser usadas para administrar o medicamento ou

composição da presente invenção.

[00100] Surpreendentemente, a administração da composição da presente invenção na dosagem descrita especificamente de cerca de 10 gramas (~140 mg/kg/dia) três vezes por dia (isto é, 30 gramas (~400 mg/kg/dia) no total) é capaz de reduzir níveis de potássio sérico durante um período prolongado de tempo. Os inventores descobriram que, quando o produto ou composição da presente invenção é administrado a uma dosagem de cerca de 10 gramas três vezes por dia, os efeitos da redução de níveis de potássio sérico para dentro dos níveis normais é mantido durante 5 dias, após 2 dias de terapia aguda. É esperado, no entanto, que o produto da presente invenção seria expulsos de uma maneira relativamente rápida.

[00101] O ZS da presente invenção pode ser modificado e/ou combinado com outros fármacos ou tratamentos se várias condições ou doenças estão presentes num sujeito. Por exemplo, numa forma de realização um sujeito pode apresentar com ambos hipercalemia e doença renal crônica, no qual podem ser usadas composições de Na-ZS. Numa outra forma de realização, as composições de ZS utilizadas para tratar a doença renal crônica pode ainda compreender bicarbonato de sódio em combinação com formas protonadas de ZS. Em outra forma de realização, indivíduos que apresentaram hipercalemia e insuficiência cardíaca crônica podem requerer o uso de composições de ZS protonados. Em outra forma de realização, o tratamento de hipercalemia e doença cardíaca crônica não vai exigir nenhum sódio superior a 10% no presente no ZS, mais preferencialmente menos do que 2% de sódio.

[00102] Em outras formas de realização da invenção, os ZS aqui descritos podem ser ainda combinados com carvão ativado. O carvão ativado tem o efeito de atração de moléculas orgânicas que circulam dentro do sistema de um sujeito. Ver, por exemplo, HSGD Haemosorbents for Medical Device Applications, Nikolaev V.G. Presentation, Londres. Como tal, a combinação de carvão ativado com um ZS irá agir como um

produto de combinação que tem a capacidade de remover tanto excesso de potássio, e moléculas orgânicas. O carvão ativado vai compreender uma multiplicidade de poros de adsorção variando entre cerca de 8 angstroms ( $8 \times 10^{-10}$  metros) a cerca de 800 angstroms ( $800 \times 10^{-10}$  metros) de diâmetro, de preferência pelo menos cerca de 50 angstroms ( $50 \times 10^{-10}$  metros) de diâmetro. Os ZS combinados com carvão ativado da presente invenção serão úteis no tratamento de muitas doenças e/ou condições que exigem a remoção de materiais orgânicos em excesso, tais como, mas não limitados a, lipídeos, proteínas, e toxinas. Por exemplo, as composições de ZS contendo carbono da presente invenção serão úteis na remoção de pirimidinas, metilguanidinas, guanidinas, ácido o-hidroxi-hipúrico, ácido *p*-hidroxi-hipúrico, paratormônio, purinas, fenóis, indóis, pesticidas, aminas heterocíclicas carcinogênicas, conjugados de ácidos ascórbicos, tri-halometanos, dimetilarginina, metilaminas, cloraminas orgânicas, poliaminas, ou combinações dos mesmos. O carvão ativado combinado com ZS também será útil na adsorção de níveis elevados de ácidos biliares, albumina, amoníaco, creatinina e bilirrubina. Para melhorar ainda mais a adsorção do carvão ativado com ZS revestido, a composição pode ainda ser revestida com uma camada de albumina, uma camada de lipídeo, uma camada de DNA, uma camada de heparina, o que resulta em eficiências de adsorção adicionais que variam desde cerca de 12% a cerca de 35%.

[00103] O carbono ativado e composições de ZS serão úteis no tratamento de um sujeito que apresenta com várias doenças ou condições, tais como hipercalemia, esogastrite aguda e crônica, catarro intestinal crônico e agudo e, gastrite hiperácida, diarreia de verão, icterícia catarral, toxicoinfecções relacionadas com a alimentação, doença renal, disenteria, cólera, febre tifoide, transportador de bacilo intestinal, azia, náuseas, hepatite viral aguda, hepatite crônica ativa e cirrose, hepatite concomitante, icterícia mecânica, falha hepato-renal, coma hepático, ou suas combinações.

[00104] Numa outra forma de realização, as composições de ZS aqui descritas podem ser usadas em uma variedade de métodos que compreendem a administração a um sujeito que dela necessite de uma composição aqui descrita para remover o excesso de níveis de potássio. Numa outra forma de realização da presente invenção, o método pode incluir a administração de uma combinação de ZS aqui descrita e pode compreender ainda composições adicionais para auxiliar na remoção de potássio enquanto se remove simultaneamente outras substâncias, tais como, mas não limitadas a, toxinas, proteínas, ou íons, a partir do sujeito.

[00105] A fim de ilustrar mais completamente a invenção, os exemplos seguintes são apresentados. É para ser entendido que os exemplos são apenas a título de ilustração e não são entendidos como uma limitação indevida do amplo âmbito da invenção conforme definido nas reivindicações anexas.

#### EXEMPLO 1

[00106] Uma solução foi preparada por mistura de 2058 g de sílica coloidal (DuPont Corp. identificada como Ludox™ AS-40), 2210 g de KOH em 7655 g de H<sub>2</sub>O. Depois de vários minutos de agitação vigorosa 1471 g de solução de acetato de zircônio (22,1% em peso de ZrO<sub>2</sub>) foram adicionados. Esta mistura foi agitada durante um período adicional de 3 minutos, e o gel resultante foi transferido para um reator de aço inoxidável e hidrotermicamente feito reagir durante 36 horas a 200 °C. O reator foi resfriado até à temperatura ambiente e a mistura foi filtrada sob vácuo para isolar os sólidos que foram lavados com água deionizada e secos ao ar.

[00107] O produto sólido de reação foi analisado e verificado conter 21,2% em peso de Si, 21,5% em peso de Zr, 20,9% em peso de K, perda de ignição (LOI) 12,8% em peso, o que deu uma fórmula de K<sub>2,3</sub>ZrSi<sub>3,2</sub>O<sub>9,5</sub>\*3,7H<sub>2</sub>O. Este produto foi identificado como a amostra A.

#### EXEMPLO 2

[00108] Uma solução foi preparada misturando 121,5 g de sílica coloidal (DuPont Corp. identificada como Ludox® AS-40), 83,7 g de NaOH

em 1051 g de H<sub>2</sub>O. Depois de vários minutos de agitação vigorosa solução de 66,9 g de acetato de zircônio (22,1% em peso de ZrO<sub>2</sub>) foram adicionados. Esta foi agitada durante um período adicional de 3 minutos, e o gel resultante foi transferido para um reator de aço inoxidável e hidrotermicamente reagiu com agitação durante 72 horas a 200 °C. O reator foi resfriado até à temperatura ambiente e a mistura foi filtrada sob vácuo para isolar os sólidos que foram lavados com água deionizada e secos ao ar.

[00109] O produto sólido de reação foi analisado e verificado conter 22,7% em peso de Si, 24,8% em peso de Zr, 12,8% em peso de Na, LOI de 13,7% em peso, o que dá uma fórmula Na<sub>2,0</sub>ZrSi<sub>3,0</sub>O<sub>9,0</sub>\*3,5H<sub>2</sub>O. Este produto foi identificado como a amostra B.

### EXEMPLO 3

[00110] A solução (60,08 g) de sílica coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox® AS-40) foi adicionada lentamente ao longo de um período de 15 minutos a uma solução em agitação de 64,52 g de KOH dissolvida em 224 g de água deionizada H<sub>2</sub>O. Isto foi seguido pela adição de 45,61 g de acetato de zircônio (Aldrich 15-16% em peso de Zr, em ácido acético diluído). Quando esta adição ficou completa, 4,75 g NB<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hidratado (30% em peso de LOI) foram adicionadas e agitadas durante mais 5 minutos. O gel resultante foi transferido para um reator de autoclave agitado e tratado hidrotermicamente durante 1 dia a 200 °C. Após este tempo, o reator foi resfriado até à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada sob vácuo, o sólido é lavado com água deionizada e seco ao ar.

[00111] O produto de reação sólido foi analisado e verificado conter 20,3% em peso de Si, 15,6% em peso de Zr, 20,2% em peso de K, 6,60% em peso de Nb, 9,32% de LOI, o que dá uma fórmula de K<sub>2,14</sub>Zr<sub>0,71</sub>Nb<sub>0,29</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>9,2</sub>\*2,32H<sub>2</sub>O. Varredura eletrônica (SEM) de uma porção da amostra, incluindo EDAX de um cristal, indicou a presença de elementos de estrutura de nióbio, zircônio, e silício. Este produto foi identificado como a amostra C.

**EXEMPLO 4**

[00112] A uma solução preparada através da mistura de 141,9 g de pastilhas de NaOH em 774,5 g de água, foram adicionados 303,8 g de silicato de sódio com agitação. A esta mistura foram adicionados, gota a gota, 179,9 g de acetato de zircônio (15% de Zr na solução de ácido acético a 10%). Após mistura completa, a mistura foi transferida para um reator Hastalloy™ e aquecida a 200 °C sob pressão autógena com agitação durante 72 horas. No final do tempo de reação, a mistura foi resfriada até à temperatura ambiente, filtrada e o produto sólido foi lavado com uma solução 0,001 M de NaOH e, em seguida, secado a 100 °C. durante 16 horas. A análise de difração de pó por raios-X mostrou que o produto era ZS-11 puro.

**EXEMPLO 5**

[00113] Para um recipiente foi adicionada uma solução de 37,6 g de pastilhas de NaOH dissolvidas em 848,5 g de água e a esta solução foram adicionados 322,8 g de silicato de sódio com agitação. A esta mistura foram adicionado gota a gota 191,2 g de acetato de zircônio (15% de Zr em ácido acético a 10%). Após mistura completa, a mistura foi transferida para um reator Hastalloy™ e o reator foi aquecido a 200 °C sob condições autógenas com agitação durante 72 horas. Após resfriamento, o produto foi filtrado, lavado com uma solução 0,001 M de NaOH e, em seguida, secado a 100 °C durante 16 horas. Análise de difração de pó de raios-X mostrou que o produto a ser ZS-9 (ou seja, uma composição que é predominantemente forma cristalina ZS-9).

**EXEMPLO 6**

[00114] Aproximadamente 57g (base não-volátil livre, lote 0063-58-30) de Na-ZS-9 foi suspenso em cerca de 25 mL de água. Uma solução de HCl 0,1 N foi adicionada gradualmente, com agitação suave, e pH monitorado com um medidor de pH. Um total de cerca de 178 mL de HCl 0,1 N foram adicionados com agitação, a mistura foi filtrada, em seguida, adicionalmente enxaguada com lavagens com mais 1,2 litros de HCl 0,1

N. O material foi filtrado, seco e lavado com água DI. O pH do material resultante foi de 7,0. O pó de H-ZS-9 resultante desta troca iônica de três lotes com HCl 0,1 N tem < 12% de Na.

[00115] Como ilustrado neste exemplo, troca iônica por lotes com um ácido forte diluído é capaz de reduzir o teor de sódio de uma composição de Na-ZS-9 para dentro de uma faixa desejada.

#### EXEMPLO 7

[00116] Aproximadamente 85 gramas (base não volátil livre, lote 0063-59-26) de Na-ZS-9 foram lavadas com aproximadamente 31 litros de água DI em incrementos de 2 litros, ao longo de 3 dias até que o pH do enxaguado atingiu 7. O material foi filtrado, seco e lavado com água DI. O pH do material resultante era de 7. O pó de H-ZS-9 resultante da troca iônica por lotes e lavagem com água tem < 12% de Na.

[00117] Como ilustrado neste exemplo, a lavagem com água é capaz de reduzir o teor de sódio de uma composição de Na-ZS-9 dentro de uma faixa desejada.

#### EXEMPLO 8

[00118] Lotes separados de cristais de ZS-9 foram analisados por meio de técnicas de difração de dispersão de luz. A distribuição do tamanho de partícula e outros parâmetros medidos são apresentados nas Figuras 2-4. Os valores de  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$ , e  $d(0,9)$  representam os valores de tamanho de 10%, 50%, e 90%. A distribuição do tamanho de partícula cumulativo é mostrada na Figura 4-6. Como pode ser visto a partir das figuras seguintes, o volume cumulativo de partículas possuindo um diâmetro inferior a 3 micrões varia de aproximadamente 0,3% a aproximadamente 6%. Além disso, diferentes lotes de ZS-9 têm distribuições de tamanho de partícula diferentes com diferentes níveis de partículas possuindo um diâmetro de menos de 3 micrões.

#### EXEMPLO 9

[00119] Cristais de ZS-9 foram sujeitos à seleção para remover partículas de pequeno diâmetro. A distribuição do tamanho de partícula

resultante dos cristais de ZS-9 selecionados utilizando diferentes telas de tamanho foi analisada. Tal como ilustrado nas figuras seguintes, a fração de partículas possuindo um diâmetro inferior a 3 mícrons pode ser reduzido e eliminado utilizando uma tela de malha de tamanho apropriado. Sem seleção, cerca de 2,5% por cento das partículas tinham um diâmetro inferior a 3 mícrons. Ver Figura 5. Após o seleção com uma tela de malha 635, a fração de partículas que tem um diâmetro inferior a 3 mícrons foi reduzida para cerca de 2,4%. Ver Figura 6. Após a seleção com uma tela de malha 450, a fração de partículas possuindo um diâmetro inferior a 3 mícrons foi reduzida ainda mais a aproximadamente 2%. Ver Figura 7. Quando uma tela de malha 325 é usada, a fração de partículas que tem um diâmetro inferior a 3 mícrons é ainda mais reduzida para aproximadamente 0,14%. Ver Figura 8. Finalmente, uma tela de malha 230 reduz a fração de partículas com menos de 3 mícrons a 0%. Ver Figura 9.

[00120] As técnicas de seleção apresentadas neste exemplo mostram que as distribuições de tamanho de partícula podem ser obtidas para ZS-9, que oferecem pouca ou nenhuma partícula inferior a 3 mícrons. Será apreciado que ZS-9 de acordo com o Exemplo 5 ou H-ZS-9 de acordo com os Exemplos 6 e 7 podem ser selecionados como ensinado neste exemplo para proporcionar uma distribuição de tamanho de partícula desejado. Especificamente, as distribuições de tamanho de partícula preferido aqui divulgadas podem ser obtidas usando as técnicas deste exemplo para ambos ZS-9 e H-ZS-9.

#### EXEMPLO 10

[00121] Estudo de toxicidade oral da dose repetida de 14 dias em cães Beagle com recuperação foi conduzido. Este estudo de toxicidade oral compatível GLP foi realizado em cães Beagle para avaliar a potencial de toxicidade oral de ZS-9 quando administrado em intervalos de 6 h durante um período de 12 horas, três vezes por dia, em alimentos, para pelo menos 14 dias consecutivos. No estudo principal ZS-9 foi administrado a

3/cães/sexo/dose em dosagens de 0 (controle), 325, 650 ou 1300 mg/kg/dose. Um adicional de 2 cães/sexo/dose, designada para o estudo de recuperação, recebeu 0 ou 1300 mg/kg/dose simultaneamente com o estudo principal de animais foram mantidos sem tratamento durante um período adicional 10 dias. Um fator de correção de 1,1274 foi usado para corrigir ZS-9 para teor de água. Registros de doses foram usados para confirmar a precisão da administração da dose.

[00122] Durante o período de aclimatação (dia -7 a dia -1) cães foram treinados para comer 3 porções de alimento molhado de cachorro em 6 h de intervalos. Durante o tratamento com a quantidade necessária de produto de teste (com base no peso corporal gravado mais recentemente) foi misturada com ~100 g de alimento molhado de cachorro e oferecida aos cães a intervalos de 6 h. Alimento seco adicional foi oferecido após o consumo da última dose diária. Cada cão recebeu a mesma quantidade de ração de cachorro molhado. Os pesos corporais foram registados na chegada e nos dias -2, -1, 6, 13 e 20. Observações clínicas foram realizadas duas vezes por dia durante os períodos de aclimatação, tratamento e recuperação. Consumo alimentar molhado e seco foi medido diariamente durante o período de tratamento. As amostras de sangue e urina para análise química de soro, hematologia, parâmetros de coagulação e de urina foram coletadas pré-teste (dia -1) e dia 13. Exames oftalmológicos foram realizados pré-teste (dia -6/7) e no dia 7 (fêmeas) ou 8 (machos). Avaliações eletrocardiográficas foram realizadas pré-teste (dia -1) e no dia 11. No final do estudo (dia 14- Estudo Principal e dia 24- Estudo de Recuperação), exames de necropsia foram realizados, protocolo de pesos de órgãos especificados foram pesados, e os tecidos selecionados foram analisados microscópicamente.

[00123] A administração oral de 325, 650 e 1300 mg de ZS-9/kg/dose com alimento, três vezes ao dia em intervalos de 6 h durante um período de 12 horas durante 14 dias foi bem tolerado. Sinais clínicos foram limitados à observação de material branco, que se presume ser o artigo de

teste, nas fezes de alguns cães, na 325 mg/kg/dose e em todos os animais recebendo ≥ 650 mg/kg/dose durante a segunda semana de tratamento. Não houve efeitos adversos sobre o peso corporal, alteração de peso corporal, o consumo alimentar, parâmetros hematológicos e de coagulação ou avaliações oftalmoscópicas e ECG.

[00124] Não houve alterações macroscópicas associadas à administração de ZS-9. Microscopicamente, inflamação focal mínima ou leve e/ou multifocal foi observada nos rins de animais tratados, mas não em animais de controle. As lesões tiveram incidência semelhante e gravidade a 650 e 1300 mg/kg e foram menos frequentes e severas a 325 mg/kg. Em alguns cães, a inflamação foi unilateral em vez de bilateral e em alguns casos, foi associada com inflamação na bexiga urinária e origem do ureter. Tomadas em conjunto estas observações sugerem que fatores outros que da lesão renal direta, tais como alterações na composição da urina de cães tratados com ZS-9 podem ter resultados num aumento da susceptibilidade às infecções subclínicas do trato urinário, mesmo que em nenhum microrganismo foi observado nestes tecidos. Em animais em recuperação a inflamação foi completamente resolvida em fêmeas e em parte resolvidos nos machos, sugerindo que qualquer que seja a causa da inflamação ela era reversível após a cessação da administração.

[00125] A incidência aumentada da inflamação de leucócitos misturados observado em cães Beagle tratados com ZS-9 é resumida abaixo.

<b>Sumário da inflamação em rins</b>								
<b>Necropsia terminal (TN): Dia 14</b>								
<b>Dose</b>	0 mg/kg		325		650		1.300	
<b>Sexo</b>	M	F	M	F	M	F	M	F
<b>Número de animais</b>	3	3	3	3	3	3	3	3

<b>Rim</b>	<b>Incidência</b>	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	<b>mínima</b>	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3
	<b>leve</b>	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
<b>Rim direito</b>	<b>Incidência</b>	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	<b>mínima</b>	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	<b>leve</b>	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3
<b>Ambos os rins</b>	<b>Incidência</b>	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	<b>mínima</b>	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	<b>leve</b>	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6
<b>Soma dos escores de gravidade</b>		0	0	2	3	4	9	5	9
		<b>0</b>		<b>5</b>		<b>13</b>		<b>14</b>	
<b>Escores de severidade do grupo principal</b>		<b>0,00</b>		<b>0,83</b>		<b>2,17</b>		<b>2,33</b>	

[00126] Inflamação da bexiga urinária aguda mínima e cristais não identificados também foram observados na pelve renal e urina de fêmeas dosadas a 650 mg/kg/dose, como sumarizado abaixo.

<b>Sumário de cristais observados a 650 mg/kg/dose</b>			
<b>Animal No</b>	<b>4420</b>	<b>4421</b>	<b>4422</b>
Cristais não identificados na urina	+	-	+
Cristais na pelve renal	-	+	-
Inflamação aguda da bexiga urinária	+	+	-

[00127] Cristais não foram identificados no grupo 2 ou 4 de fêmeas, ou

em quaisquer machos tratados com ZS-9.

[00128] Em ambos os estudos, foi observado que o pH urinário foi elevado comparado com o controle e foi postulado que a variação do pH urinário e/ou composição urinária afetou a solubilidade do soluto da urina resultante na formação de cristais que causou irritação do trato urinário e/ou susceptibilidade aumentada a infecções do trato urinário (UTIs).

[00129] A descrição dos cristais urinários (grupos pontiagudos longos e finos) acoplados com o perfil de tamanho de partícula e insolubilidade do artigo de teste tornam muito improvável que esses cristais são ZS-9.

#### EXEMPLO 11

[00130] Os cristais de ZS-9 são preparados e designados "ZS-9 não selecionados." Seleção de acordo com os procedimentos do Exemplo 10 é realizada numa amostra de cristais de ZS-9 e a amostra selecionada é designada "ZS-9> 5 µm". Outra amostra de cristais de 9-ZS submetida a uma troca de íons de acordo com os procedimentos do Exemplo 6 acima e são depois selecionados de acordo com os procedimentos do Exemplo 10. Os cristais resultantes de H-ZS-9 são designados "ZS-9+ > 5 µm".

[00131] O seguinte estudo de 14 dias é destinado a mostrar o efeito do tamanho de partícula e forma da partícula sobre o pH urinário e presença de cristais na urina. Os compostos acima são administrados por via oral para beagles misturando com alimento molhado para cachorro. O regime é administrado 3 vezes por dia com intervalos de 6 horas ao longo de um período de 12 horas do seguinte modo:

#### PROJETO DE ESTUDO

Grupo	mg/kg/dose*	Fêmea
Controle	0	3
ZS-9 não selecionado	600	3
ZS-9> 5 µm	600	3
ZS-9+> 5 µm	600	3
ZS-9 não selecionado	100	3
ZS-9> 5 µm	100	3

ZS-9+> 5 µm	100	3
NaHCO <sub>3</sub>	50	3

\* Não corrigida para a água

ZS-9+ = cristal de pH neutro

Número total de cães	24 fêmeas
Idade	5 meses de idade no momento da
Aclimatação	≥ 10 dias
Formulação de artigo de	Misturado com alimento molhado de
Administração de artigo de	Dentro de 30 minutos de administração
Análise de formulação da dose	Registros de dose serão usados para confirmar dosagem. Peso de qualquer alimento molhado remanescente será

[00132] A tabela a seguir descreve as observações, avaliação toxicocinética, investigação laboratorial (hematologia, urinálise) e procedimentos terminais.

<b>OBSERVAÇÕES</b>	
Mortalidade e sinais de doença ou reação ao tratamento	Duas vezes por dia (após tratamento e à noite), incluindo avaliação de fezes
Exame detalhado	Durante aclimatação, semanalmente em estudo
Pesos do corpo	Chegada, Dia -1, Dia 7 e 14
Consumo de alimento	Diariamente (Alimento molhado e seco)
Oftalmoscopia	nenhuma
<b>TOXICOCINÉTICA (PARA POTENCIAL ANÁLISE DE ZR)</b>	
3 X 1 mL de sangue total/amostra com pesos de amostra gravados	Dia -1: Pré-dose Dia 13: Pré-dose e 4 h após a 2 <sup>a</sup> dose
<b>INVESTIGAÇÕES LABORATORIAIS</b>	

<b>Hematologia/química clínica (ver lista)</b>	Pré-tratamento e durante as semanas 1 e 2 no estudo
<b>Urinálise (ver lista)</b>	Pré-tratamento e durante as semanas 1 e 2 no estudo (gaiola metabólica, amostra de urina para ser mantida sob refrigeração)
	Alíquotas de urina remanescentes e mantidas congeladas para possível futura análise de Zr
<b>Procedimentos terminais</b>	
Necropsia	Todos os animais independentemente do modo de morte. Todos os tecidos coletados em NBF (ver lista)
Histopatologia	Trato urinário somente (rim e bexiga)

[00133] Durante este estudo em cães fêmeas, os artigos de teste, ZS-9 não selecionados, ZS-9> 5 µm, e ZS-9+> 5 µm, foram administrados três vezes ao dia, em intervalos de 6 horas durante um período de 12 horas durante 14 dias consecutivos por via do consumo alimentar utilizando um veículo alimento molhado. Os níveis de doses foram de 100 ou 600 mg/kg/dose.

[00134] Todos os animais sobreviveram ao período de administração de 14 dias. Não houve mudanças relacionadas ao artigo teste na mortalidade, peso corporal, ganho de peso corporal, peso de órgãos, achados de necropsia, ou em parâmetros de química clínica ou gás de sangue. Descobertas relacionadas a ZS-9 foram limitadas a um aumento na excreção fracionada de sódio e um aumento em pH urinário nos animais recebendo ZS-9 selecionado ou não selecionado a uma dose de 6000 mg/kg/dose, e diminui na excreção fracionada de potássio e a razão de nitrogênio/creatinina de ureia urinária em animais doseados a 600

mg/kg/dose de ZS-9 não selecionados, ZS-9> 5 µm, e ZS-9+> 5 µm.

[00135] Aumentos estatisticamente significativos no pH urinário comparados em relação ao controle em animais tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionado e ZS-9> 5 µm, que não foi observado em 100 mg/kg/dose ou em animais tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9+> 5 µm. A média de pH urinário nestes animais aumentou de 5,33 para ~7,67 no dia 7 e a partir de 5,83 para 7,733 no dia 13. A falta de efeito sobre o pH urinário nos animais tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9 protonados (ZS-9+> 5 µm) sugere que o aumento do pH urinário nos animais tratados com a dose mais elevada de ZS-9 carregado de sódio (ZS-9 não selecionado e ZS-9> 5 µm) foi um resultado da absorção de hidrogênio gastrointestinal.

[00136] Todas as diferenças encontradas no volume de urina e gravidade específica foram consideradas dentro de uma faixa aceitável para a variabilidade biológica e/ou relacionada com o procedimento normal. Houve algumas variações entre os grupos de tratamento entre componentes urinários bioquímicos (proteínas, cetonas, etc.) e microscópicos (cristais, células do sangue, etc.) que também foram considerados dentro de uma faixa aceitável para a variabilidade biológica e/ou relacionadas com o procedimento. Cristais de fosfato triplo (fosfato de magnésio amônio) foram observados na maior parte dos animais em todos os intervalos de estudo, raramente cristais de dihidrato de oxalato de cálcio foram também observados em alguns animais. Ambos os tipos de cristal são considerados um achado normal em cães. Não foram observados padrões para sugerir que qualquer dos cristais observados foram tratamento ou relacionados com o artigo em teste em qualquer animal. Não foram observados cristais não identificados no sedimento urinário de qualquer animal.

[00137] Nos dias 7 e 13 a excreção fracionada de sódio foi aumentada em relação a intervalos de pré-dose em todos os grupos, incluindo os controles. Animais tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionado,

ZS-9> 5 µm, e ZS-9+> 5 µm tenderam a ter aumentos que eram ligeiramente maiores (até 116% em relação aos controles) do que aqueles vistos em outros grupos de tratamento ou entre os animais controle. Os aumentos observados nesses três grupos ocasionalmente atingiram magnitudes que foram considerados acima dos limites esperados e foram atribuídos ao artigo de teste. Nenhuma diferença discernível entre as mudanças observadas nestes três grupos puderam ser identificadas. Não houve diferença na excreção fracionada de sódio nos animais tratados com 600 mg/kg/dose dos ZS-9 protonados. Estas alterações foram atribuídas ao artigo de teste e não foram consideradas toxicologicamente adversas.

[00138] Reduções significativas na excreção fracionada de potássio, em relação ao controle, foram observadas em animais tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9 selecionados, ZS-9> 5 µm, e ZS-9+> 5 µm) e 100 mg/kg/dose de ZS-9> 5 µm nos dias 7 e 13. A maioria destes valores alcançados tem significância estatística em relação aos controles nos dias 7 e 13. Estas diminuições foram atribuídas ao efeito farmacológico do artigo de teste.

[00139] Nos dias 7 e 13 a razão de nitrogênio/creatinina da ureia foi ligeiramente aumentada em relação aos intervalos de pré-dose em todos os grupos incluindo controles. Houve uma diminuição ligeira nas razões de nitrogênio/creatinina da ureia nos dias 7 e 13 em animais que recebem 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionados, ZS-9> 5 µm, e ZS-9+ >5 µm em relação ao controles (até 26%). A maioria das mudanças observadas nestes quatro grupos alcançou significância estatística em comparação com controles para os dias 7 e 13, embora os valores médios do grupo não diferiram significativamente quando comparado com seus respectivos valores de pré-teste. Estes achados foram considerados relacionados com o artigo de teste. Embora houvesse ocasionais diferenças estatisticamente significativas entre outros pontos finais, não há efeitos relacionados com o artigo de teste sobre a depuração da creatinina, razão de cálcio/creatinina,

razão de magnésio/creatinina, ou pressão osmótica da urina foram identificados em qualquer grupo de tratamento.

[00140] Artigo de teste relacionados aos achados microscópicos no rim foram observados a 600 mg/kg/dose. Os achados mais comuns foram mínimos a leves de infiltrados mistos de leucócitos (linfócitos, células plasmáticas, macrófagos e/ou neutrófilos), e mínimo a leve para a regeneração tubular renal (túbulos ligeiramente dilatados alinhados por células epiteliais atenuadas, as células epiteliais com núcleo gordo e citoplasma basofílico). Pielite mínima (infiltração de neutrófilos, linfócitos e células plasmócitas na submucosa da pelve renal) e degeneração/necrose tubular renal mínima (túbulos revestidos por células de hipereosinofílicas ou com núcleo picnótico ou cariorréctico e contendo células epiteliais escamadas e/ou células inflamatórias no lúmen) foram observadas em 1/3 dos cães que receberam 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionadas e 1/3 dos cães que receberam 600 mg/kg/dose de ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ . Pielite mínima e infiltração de leucócitos mista na uretra ou ureter também estavam presentes em alguns cães que receberam ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ .

[00141] As mudanças no rim foram principalmente presentes no córtex e, ocasionalmente, na medula com uma distribuição aleatória, focal a multifocal (até 4 focos). Estes focos eram de tamanho variável, na sua maior maioria irregular, ocasionalmente linear (que se estende a partir do córtex exterior para a medula), e envolveu menos do que 5% do parênquima renal em um determinado ponto. A maioria desses focos consistiu infiltração mínima a ligeira de leucócitos mistos com regeneração tubular mínima ou leve, alguns focos tinham apenas a regeneração tubular mínima a leve, sem o infiltrado de leucócitos mistos. Alguns desses focos (dois cães que receberam a dose de 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionados e um cão com 600 mg/kg/ de ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ ) continha um número pequeno de túbulos com degeneração/ necrose. Pielite esteve presente em quatro cães (um recebeu ZS-9 não selecionado de 600 mg/kg/dose e três cães receberam ZS- 9  $> 5 \mu\text{m}$  a 600 mg/kg/dose).

[00142] A infiltração de leucócitos mistos, também estava presente na submucosa de ambos os ureteres em cães que receberam 600 mg/kg/dose de ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$  e a submucosa da uretra em animais recebeu 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionado, 600 mg/kg/dose de ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ . A incidência e/ou gravidade de leucócitos mistos infiltrados no parênquima renal eram mais elevados em cães com pielite em comparação com os cães sem pielite. A presença de pielite e/ou de leucócitos mistos infiltrados na uretra e ureteres em alguns cães e a distribuição aleatória multifocal dos achados do rim com infiltrados inflamatórios são reminiscentes de uma infecção do trato urinário ascendente e sugerem que os achados dos rins a 600 mg/kg/dose é provável um efeito indireto do artigo de teste.

[00143] Em cães que receberam ZS-9 não selecionado a 600 mg/kg/dose, rins em dois dos três cães foram afetados com uma ou mais das conclusões acima mencionadas. Todos os três cães receberam ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$  a 600 mg/kg/dose tiveram lesões renais incluindo pielite e leucócitos mistos infiltrados na submucosa da uretra ou ureteres. Cães que receberam ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$  a 600 mg/kg/dose, leucócitos mistos mínimos infiltrados com regeneração tubular esteve presente em no rim esquerdo apenas em um cão enquanto um outro cão tinha alguns focos de regeneração tubular mínima.

[00144] Constatações relacionadas com o artigo de teste (diretos ou indiretos) não estavam presentes em cães fêmeas dados ZS-9 não selecionados de 100 mg/kg/dose (ZS-9, ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ , ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ ). Um foco ocasional ou dois de regeneração tubular mínima estavam presentes em três dos animais sem uma evidência de infiltrado de leucócitos mistos ou degeneração/necrose tubular. Similar foco/focos de regeneração tubular também estavam presentes em um cão fêmea de controle. Os focos de regeneração tubular observados em cães fêmeas que receberam doses mais baixas de ZS-9, não selecionado, foram um pouco menores e não foram associadas com quaisquer infiltrados de leucócitos mistos ou degeneração/necrose tubular. Não houve evidência de cristais em

qualquer uma das seções examinadas. Mineralização tubular na papila e lipidose glomerular são achados de fundo em cães beagle e não foram consideradas relacionadas com o artigo de teste.

[00145] ZS-9 não selecionado, ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ , e ZS-9+ $> 5 \mu\text{m}$  a 600 mg/kg/dose tiveram o mínimo a leve de leucócitos mistos infiltrados no rim, por vezes associados com a mínima a leve regeneração tubular renal e, ocasionalmente mínima degeneração/necrose tubular renal, mínimos leucócitos mistos infiltrados no ureter e/ou uretra e pielite mínima nos cães tratados com ZS-9 não selecionados e ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ .

[00146] A falta do aumento de pH urinário em cães tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9+ $> 5 \mu\text{m}$  juntamente com a incidência reduzida de achados microscópicos nestes cães e cães tratados com 600 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionado suplementado com potássio sugere que o pH urinário elevado e/ou a remoção de potássio devido à ação farmacológica do artigo de teste, pode ter uma susceptibilidade aumentada para a injúria de fundo de cristais urinários e bactérias.

[00147] Com base nestes resultados, o nível de efeito não observável (NOEL) foi de 100 mg/kg/dose de ZS-9 não selecionado, ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ , e ZS-9+ $> 5 \mu\text{m}$ . Foi estabelecido o nível de efeito adverso não observável (NOAEL) para ZS-9 não selecionado a 600 mg/kg/dose, ZS-9 selecionado (ZS-9 $> 5 \mu\text{m}$ ) a 600 mg/kg/dose, e ZS-9 selecionados e protonados (ZS-9+ $> 5 \mu\text{m}$ ) a 600 mg/kg/dose.

### EXEMPLO 12

[00148] Cristais de ZS-9 foram preparados por reação em um vaso de cristalização 5-G padrão.

[00149] Os reagentes foram preparados como se segue. Um frasco Morton de 22 L foi equipado com um agitador suspenso, termopar, um funil de adição equilibrado. O frasco foi carregado com água deionizada (3,25 L). A agitação foi iniciada a cerca de 100 rpm (10,5 rad/s) e hidróxido de sódio (1091 g de NaOH) foi adicionado ao frasco. Os conteúdos do frasco tornaram-se exotérmicos quando o hidróxido de sódio se dissolveu. A

solução foi agitada e resfriada a menos de 34 °C. Foi adicionada uma solução de silicato de sódio (5672,7 g). A esta solução foi adicionada uma solução de acetato de zircônio (3309,5 g) durante 43 minutos. A suspensão resultante foi agitada durante mais 22 minutos. Cristais de semente de ZS-9 (223,8 g) foram adicionados ao recipiente de reação e agitados durante aproximadamente 17 minutos.

[00150] A mistura foi transferida para um recipiente de pressão 5-G de Parr com o auxílio de água deionizada (0,5 L). O vaso tinha paredes lisas e um agitador padrão. O reator não tinha presente uma serpentina de resfriamento. O recipiente foi selado e a mistura de reação foi agitada a cerca de 275 - 325 rpm (28,8 - 34 rad/s) e aquecida a 185 +/- 10 °C durante 4 horas, depois foi mantida a 184-186 °C e embebido durante 72 horas. Finalmente, os reagentes foram, em seguida, resfriados a 80 °C durante 12,6 horas. O sólido branco resultante foi filtrado com o auxílio de água deionizada (18 L). Os sólidos foram lavados com água deionizada (125 L) até que o pH do filtrado de eluição foi a menos de 11 (9,73). O bolo molhado foi seco *in vácuo* (25 polegadas de Hg) durante 48 horas a 95-105 °C para dar 2577,9 g (107,1%) de ZS-9 como um sólido branco.

[00151] O gráfico de XRD da ZS-9 obtido neste exemplo é mostrado na Figura 10. O gráfico de FTIR deste material é mostrado na Figura 11. Estes espectros de FTIR e de XRD são caracterizados pela presença de picos de absorção normalmente associados com a forma cristalina de ZS-11. Além disso, os picos que estão associados com ZS-9 exibem significativo espalhamento devido a impurezas do cristal (por exemplo, a presença de cristais de ZS-11 numa composição de ZS-9). Por exemplo, os espectros de FTIR mostram absorção significativa em torno de 764 e 955 cm<sup>-1</sup>. O gráfico de XRD para este exemplo exibe picos mal definidos e barulho significativo em valores de 2-teta de 7,5, 32 e 42,5.

### EXEMPLO 13

[00152] Neste exemplo cristais ZS-9 foram protonados.

[00153] Para um vaso de reação de 100 L água deionizada é carregada

(15,1 L) com vácuo e agitação (60-100 rpm (6,3–10,5 rad/s)). Cristais de ZS-9 (2,7 kg) foram adicionados ao vaso de 100 L contendo água deionizada e deixados reagir durante um período de 5-10 minutos. Foram registradas leituras iniciais do pH.

[00154] Em um garrafão de 50 L separado, uma solução de ácido clorídrico é preparada compreendendo as etapas de carregamento do garrafão com água deionizada (48 L) seguido de ácido clorídrico (600 mL). Para o vaso de reação de 100 L, a solução de ácido clorídrico é carregada durante um período de 1,5-2 horas. Solução de ácido clorídrico foi adicionada à mistura de reação até que o pH atingir uma faixa de cerca de 4,45-4,55. A mistura de reação foi continuamente misturada por um período adicional de 30-45 minutos. Se o pH era superior a 4,7, solução de cloridrato adicional foi adicionado até o pH estar na faixa de cerca de 4,45-4,55. A reação foi deixada a agitar durante uns 15-30 minutos adicionais.

[00155] Os cristais de ZS-9 protonados foram filtrados através de funil de Buchner equipado com um crivo de malha de aço inoxidável de 2 microns de cerca de 18 polegadas de diâmetro. O bolo de filtração formado foi lavado três vezes com cerca de 6 L de água deionizada para remover qualquer excesso de ácido clorídrico. O bolo de filtração contendo os cristais protonados foram secos numa estufa a vácuo a cerca de 95-105 °C durante um período de 12-24 horas. A secagem foi continuada até que a diferença percentual na perda de peso líquido é inferior a 2% maior que um período de 2 horas. Uma vez que o produto alcançou secura apropriada, os cristais eram amostras de qualidade.

#### EXEMPLO 14

[00156] Cristais de ZS-9 de alta capacidade foram preparados de acordo com o seguinte exemplo representativo.

[00157] Os reagentes foram preparados como se segue. Um balão de Morton de 22 L foi equipado com um agitador suspenso, termopar, e um funil de adição equilibrada. O balão foi carregado com água deionizada

(8,600 g, 477,37 mol). A agitação foi iniciada a cerca de 145-150 rpm (15,2-15,7 rad/s) e hidróxido de sódio (661,0 g 16,53 moles de NaOH, 8,26 moles de Na<sub>2</sub>O) foi adicionado ao garrafão. Os conteúdos do balão se tornaram exotérmicos a partir de 24 °C a 40 °C, durante um período de 3 minutos, quando o hidróxido de sódio dissolveu. A solução foi agitada durante uma hora para permitir que a reação exotérmica inicial diminuir. Foi adicionada uma solução de silicato de sódio (5,017 g, 22,53 moles de SO<sub>2</sub>, 8,67 moles de Na<sub>2</sub>O). A esta solução, por meio do funil de adição, foi adicionada uma solução de acetato de zircônio (2,080 g, 3,76 moles de ZrO<sub>2</sub>) de mais de 30 min. A suspensão resultante foi agitada durante uns 30 min adicionais.

[00158] A mistura foi transferida para um vaso de pressão Parr 5-G Modelo 4555 com o auxílio de água deionizada (500 g, 27,75 moles). O reator foi equipado com uma serpentina de resfriamento tendo uma configuração em serpentina para proporcionar uma estrutura semelhante a placa deflectora no interior do reator adjacente à agitador. A serpentina de resfriamento não foi carregada com fluido de troca de calor, uma vez que estava sendo utilizada nesta reação apenas para proporcionar uma estrutura semelhante a placa deflectora adjacente ao agitador.

[00159] O recipiente foi selado e a mistura de reação foi agitada a cerca de 230-235 rpm (24,1-24,6 rad/s))e aquecida a partir de 21 °C a 140-145 °C durante 7,5 horas e mantida a 140-145°C durante 10,5 horas, em seguida aquecida a 210-215 °C durante 6,5 horas, onde a pressão máxima de 295-300 psi (2,0x10<sup>6</sup>-2,1x10<sup>6</sup> Pa) foi obtida, em seguida, mantida a 210-215 °C durante 4 1,5 horas. Subsequentemente, o reator foi resfriado a 45°C durante um período de 4,5 horas. O sólido branco resultante foi filtrado com o auxílio de água deionizada (1,0 kg). Os sólidos foram lavados com água deionizada (40 L) até que o pH filtrado eluindo foi inferior a 11 (10,54). Uma quantidade representativa do bolo úmido foi seca em vácuo (25 polegadas (0,632 metros) de Hg) durante a noite a 100 °C para dar 1,376 g (87,1%) de ZS-9 como um sólido branco.

[00160] O gráfico de XRD do ZS-9 obtido é apresentado na Figura 12.

O gráfico de FTIR deste material é mostrado na Figura 13. Estes espectros de FTIR e de XRD, quando comparados aos do Exemplo 12 (Figuras 10-11), exibiram picos bem delineados sem espalhamento e a ausência de picos associados com formas cristalinas outros que ZS-9 (por exemplo, picos de ZS-11). Este exemplo ilustra como a presença de uma estrutura semelhante a placa deflectora no interior do reator de forma drástica e inesperadamente melhora a qualidade dos cristais assim obtidos. Embora não desejando estar limitado pela teoria, os inventores entendem que deflectores fornecem turbulência adicional que levanta os sólidos (isto é, cristais) e resulta em uma suspensão mais uniforme dos cristais no interior do vaso de reação enquanto a reação está em curso. Esta suspensão melhorada permite uma reação mais completa para a forma cristalina desejada e reduz a presença de formas cristalinas indesejados de ZS no produto final.

#### EXEMPLO 15

[00161] A KEC de ZS (ZS-9) foi determinada de acordo com o protocolo seguinte.

[00162] Este método de ensaio utilizou um HPLC capaz de introdução de solvente de gradiente e detecção de troca catiônica. A coluna era uma IonPac CS12A, Analítica (2 x 250 mm). A taxa de fluxo foi de 0,5 mL/minuto, com um tempo de funcionamento de aproximadamente 8 minutos. A temperatura da coluna foi ajustada para 35 °C. O volume de injeção foi de 10 µL e lavagem da agulha foi de 250 µL. A bomba foi operada em modo de Isocrático e o solvente foi água DI.

[00163] Um padrão de reserva foi preparado pesando com precisão e registrado o peso de cerca de 383 mg de cloreto de potássio (grau ACS), o qual foi transferido para um balão volumétrico de plástico de 100 mL. O material foi dissolvido e diluído ao volume com diluente seguido de mistura. O padrão de reserva tinha uma concentração de K<sup>+</sup> de 2000 ppm (2 mg/mL). As amostras foram preparadas por pesagem com precisão, gravação, e a transferência de cerca de 112 mg de ZS-9 em um frasco de

plástico de 20 mL. 20,0 mL da solução padrão de reserva de potássio 2000 ppm foi pipetada para dentro do frasco e o recipiente foi fechado. Os frascos de amostra foram colocados num dispositivo de agitação rotativa e foram agitados durante pelo menos 2 horas, mas não mais do que 4 horas. A solução de preparação da amostra foi filtrada através de um filtro de PTFE 0,45 pm para um recipiente de plástico. 750 pL da solução de amostra foi transferida para um balão de 100 mL de plástico volumétrico. A amostra foi diluída para o volume com água DI e misturada. A concentração inicial de K<sup>+</sup> foi de 15 ppm (1 Spg/mL).

[00164] As amostras foram injetadas no HPLC. Figura 14 mostra um exemplo do cromatograma da solução em branco. Figura 15 mostra um exemplo do cromatograma da solução padrão do ensaio. Figura 16 mostra um cromatograma de amostra exemplar. A capacidade de troca de potássio foi calculada usando a seguinte fórmula:

$$KEC = \frac{\frac{(IC - FC) \times V}{Eq\ em\ peso}}{Wt_{sp1} \times \frac{(100\% - \% \ de \ água)}{100\%} \times \frac{1\ g}{1000\ mg}}$$

KEC é a capacidade de troca de potássio em meq/g. A concentração inicial de potássio (ppm) é IC. A concentração final de potássio (ppm) é FC. O peso equivalente (peso atômico/valência) é Eq em peso. O volume (L) do padrão na preparação da amostra é V. O peso de ZS-9 (mg) utilizado para a preparação da amostra é Wt<sub>sp1</sub>. A porcentagem (%) do teor de água (LOD) é % de água.

[00165] Três amostras de ZS-9 produzidas de acordo com os procedimentos do Exemplo 12, isto é, em um reator sem defletores (por exemplo, estrutura de serpentina de resfriamento interno), foram testadas quanto à capacidade de troca de potássio (KEC) de acordo com o procedimento acima referido. Do mesmo modo, três amostras de ZS-9 produzidas, de acordo com o Exemplo 14 num reator, tendo serpentinas de resfriamento que serve como defletores foram testadas de acordo com este procedimento. Os resultados na Tabela 3 abaixo mostram que o

procedimento do Exemplo 14 e a presença de defletores dentro do vaso de cristalização resultaram em um aumento dramático na capacidade de troca de potássio.

<b>Tabela 3 Capacidade de troca de potássio (KEC)</b>			
Exemplo 12 (sem defletores)		Exemplo 14 (com defletores)	
Lote 5368-10311A	2,3 meq/g	Lote 2724-9A	3,9 meq/g
Lote 5368-12211A	1,7 meq/g	Lote 2724-13D	3,8 meq/g
Lote 5368-13811A	1,8 meq/g	Lote 2724-18F	3,8 meq/g

[00166] O ZS de alta capacidade preparado de acordo com o Exemplo 14 será, após protonação usando as técnicas do Exemplo 13, ter uma capacidade de troca de potássio ligeiramente inferior. O ZS protonado preparado desta maneira foi verificado ter uma capacidade de troca de potássio de cerca de 3,2 meq/g. Por conseguinte, o ZS de alta capacidade foi verificado aumentar a capacidade da forma protonada preparada usando este processo. Isto demonstra que ZS protonado pode ser preparado tendo uma capacidade de troca de potássio na faixa de 2,8 a 3,5 meq/g, mas preferivelmente dentro da faixa de 3,05 e 3,35 meq/g, e mais preferivelmente cerca de 3,2 meq/g.

#### EXEMPLO 16

[00167] O uso de uma serpentina de resfriamento interno para fornecer uma estrutura tipo defletora no interior do reator só é viável para pequenos reatores da ordem de 5 galões (18,9 litros) porque reatores maiores não podem ser facilmente equipado com, e tipicamente não utilizam, serpentinas de resfriamento.

[00168] Os inventores conceberam um reator para a produção em maior escala de alta pureza, cristais de ZS-9 de alta KEC. Reatores em larga escala normalmente utilizam um revestimento para obtenção de transferência de calor para a câmara de reação, em vez de serpentinas

suspensas no interior da câmara de reação. Um reator 200-L convencional 100 é mostrado na Figura 17. O reator 100 tem paredes lisas e um agitador 101 que se estende para o centro da câmara de reação. O reator 100 tem também uma cápsula termométrica 102 e uma válvula de descarga de fundo 103. Os inventores conceberam uma melhoria do reator 200, Figura 18, que também tem um agitador 201, cápsula termométrica 202, e a válvula de descarga de fundo 203. O reator melhorado 200 tem estruturas deflectoras 204 em suas paredes laterais, que em combinação com o agitador 201 fornece elevação significativa e suspensão dos cristais durante a reação e a criação de elevado grau de pureza, alta KEC dos cristais ZS-9. O reator melhorado também pode incluir uma camisa de resfriamento ou aquecimento para controlar a temperatura da reação durante cristalização além das estruturas deflectoras 204. Os detalhes de um desenho exemplar e não limitativo do defletor é mostrado na Figura 19. De preferência, o reator tem um volume de pelo menos 20 L, mais preferencialmente de 200 L ou mais, ou dentro da faixa de 200 L a 30.000 L. Numa forma de realização alternativa, o desenho do defletor pode ser configurado para estender o

#### EXEMPLO 17

[00169] As várias dosagens de ZS-9 foram estudadas no tratamento de seres humanos sofrendo de hipercalemia. Um total de 90 sujeitos foram incluídos no estudo. O estudo envolveu três fases com o aumento da dose do ZS em cada etapa. O ZS-9 usado nestes estudos foi preparado de acordo com o Exemplo 12. Os cristais de ZS-9 de uma distribuição de tamanho adequado foram obtidos por fracionamento de ar para ter uma distribuição de cristais, onde maior do que ou igual a 97% são maiores do que 3 micrões. A seleção é tal que os cristais de ZS exibem um tamanho médio de partícula maior do que 3 micrões e menos de 7% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 micrões. Os cristais de ZS-9 foram determinados a ter uma KEC de aproximadamente 2,3 meq/g. A protonação é tal que os cristais de ZS exibem um teor de sódio inferior a

12% em peso. O estudo utilizou 3 g de celulose microcristalina silicificada, que são indistinguíveis de ZS como o placebo.

[00170] Cada paciente no estudo recebeu uma dose de 3 g, quer do placebo ou ZS três vezes ao dia com as refeições. Ambos ZS e placebo foram administrados como um pó em suspensão em água que foi consumido durante as refeições. Cada fase do estudo tinha uma razão de 2:1 entre o número de sujeitos do grupo ZS e placebo. Na fase I, 18 pacientes foram randomizados para receber três doses diárias de 0,3 g de ZS ou placebo com as refeições. Na Fase II, 36 pacientes foram randomizados para receber três doses diárias de 3 g de ZS ou placebo com as refeições. Na Fase III, 36 pacientes foram randomizados para receber três doses diárias de 10 g de ZS ou placebo com as refeições. No total houve 30 pacientes que receberam placebo e 60 pacientes que receberam várias doses de ZS. A dieta era essencialmente irrestrita, e os pacientes foram autorizados a escolher quais itens de alimentos que desejavam a partir de uma variedade de restaurantes locais ou a dieta padrão da clínica.

[00171] O valor de seleção para potássio ("K") foi estabelecido no dia 0 medindo K sérico três vezes em intervalos de 30 minutos e calculando a média (tempo de 0, 30 e 60 minutos). O nível da linha de base K foi calculado como a média destes valores e o K sérico em um dia apenas antes da ingestão da primeira dose. Se a seleção do valor de K era inferior a 5,0 meq/L o sujeito não foi incluído no estudo.

[00172] No estudo Dias 1-2, todos os sujeitos receberam o fármaco do estudo 3 vezes ao dia em conjunto com as refeições a partir do café da manhã (houve um atraso da primeira refeição até 1,5 horas após a primeira dose no dia 1). Níveis de K sérico foram avaliados 4 horas após cada dose durante 48 horas após o início do tratamento. Se níveis de K tornaram-se normais, o sujeito recebeu alta da clínica em 48 horas sem um estudo mais aprofundado do tratamento medicamentoso. Se níveis de K ainda eram elevados ( $K > 5,0$  meq/L), os sujeitos receberam mais 24 horas de

tratamento do fármaco em estudo e, em seguida, foram reavaliados e descarregados em 72 horas ou 96 horas. Todos os sujeitos receberam um mínimo de 48 horas de tratamento do fármaco em estudo, mas alguns receberam até 96 horas de tratamento do fármaco em estudo. O ponto final primário de eficácia do estudo foi a diferença na taxa de variação em níveis de potássio durante as primeiras 48 horas de tratamento da droga do estudo entre os sujeitos tratados com placebo e os sujeitos tratados de ZS. A Tabela 4 fornece os valores de p dos diversos grupos nos pontos de extremidades de 24 e 48 horas. Os pacientes que receberam 300 mg dos ZS três vezes ao dia não tinha diferença estatística em relação ao placebo em qualquer um dos pontos de extremidade 24 e 48 horas. Os pacientes que receberam 3 gramas de ZS demonstraram uma diferença estatística de apenas o período de tempo de 48 horas, sugerindo que esta dose particular foi relativamente eficaz na redução de níveis de potássio sérico. Inesperadamente, os pacientes que receberam 10 gramas de ZS três vezes ao dia demonstraram a maior redução em níveis de potássio em ambas concentração e na taxa. A redução no potássio era considerável em magnitude, com uma redução de aproximadamente 0,5 meq/g na dose de 3 gramas e redução de aproximadamente 0,5-1 meq/g na dosagem de 10 gramas.

**Tabela 4: Ponto final primário: Taxa exponencial de potássio sérico (mmol/L) da mudança a partir de 24 horas e 48 horas em populações com intenção de tratar (ponto final primário em 48 horas)**

	Coorte 1 300 mg 3x ao dia Valor de p	Coorte 2 3 g 3x ao dia Valor de p	Coorte 3 10 g 3x ao dia Valor de p
24 horas	0,7668	0,0737	0,1301
48 horas	0,4203	0,0480	<0,0001

[00173] Os sujeitos foram seguidos durante um total de 7 dias (168 horas) com medições de K realizadas diariamente. Coletas de urina de 24

horas foram realizadas no dia antes do estudo (dia 0), em todos os pacientes, e durante o tempo que os pacientes ingeriram o produto de teste. A Tabela 5 fornece a diferença na taxa de variação em níveis de potássio sérico ao longo de 7 dias de estudo entre os sujeitos tratados com placebo e os diferentes grupos. Os pacientes que receberam 300 mg do fármaco não tiveram redução estatisticamente significativa nos níveis de potássio em relação ao placebo durante o período de 7 dias. Os pacientes que receberam 3 gramas do fármaco tiveram reduções estatisticamente significativas em níveis de potássio após o período inicial de 24 horas. Os pacientes que receberam 3 gramas do fármaco tinha a redução mais estatisticamente significativa em níveis de potássio sérico sobre o curso de tempo de 7 dias. Estes dados sugerem que, quando administrado, pelo menos 10 gramas de ZS, uma redução prolongada de potássio é alcançada, e que uma única dose (isto é, dia 1) é adequada para a redução significativa nos níveis de potássio. É também possível que as doses de 3, 4, ou 5 gramas podem ser eficazes na redução dos níveis de potássio quando administrado uma vez por dia.

**Tabela 5: Potássio sérico (mmol/L) ao longo do tempo na população com intenção de tratar**

	<b>Coorte 1 300 mg 3x ao dia Teste-t não emparelhado Valor de p</b>	<b>Coorte 2 3 g 3x ao dia Teste-t não emparelhado Valor de p</b>	<b>Coorte 3 10 g 3x ao dia Teste-t não emparelhado Valor de p</b>
<b>Linha de base</b>			
Dia 1-30 min Pós 1º	0,566	0,604	0,356
Dia 1-1 h Pós 1º	0,875	0,125	0,022

Dia 1-2 h Pós 1º (alimentação do café da manhã)	0,231	0,688	0,160
Dia 1-4 h Pós 1º (alimentação do almoço)	0,640	0,774	0,232
Dia 1-4 h Pós 2º	0,219	0,415	0,072
Dia 1-4 h Pós 3º	0,603	0,365	0,025
<b>Dia 2-0 h</b>	<b>0,700</b>	<b>0,026</b>	<b>0,092</b>
Dia 2-4 h Pós 1º	0,675	0,136	<0,001
Dia 2-4 h Pós 2º	0,891	0,044	<0,001
Dia 2-4 h Pós 3º	0,783	0,064	<0,001
Dia 2-20 h Pós1º	0,822	0,157	<0,001
<b>Dia 3-0 h</b>	<b>0,914</b>	<b>0,074</b>	<b>&lt;0,001</b>
Dia 4-0 h	0,756	0,775	<0,001
Dia 5-0 h	0,404	0,595	0,001
Dia 6-0 h	0,717	0,321	0,016
Dia 7-0 h	0,217	0,476	0,065

[00174] Comparação de grupos de tratamento não demonstrou nenhuma diferença significativa em todos os parâmetros incluindo: idade, sexo, peso, nível de creatinina sérica, taxa de filtração glomerular ("GFR") estimada, níveis de potássio, e a causa da Doença Renal Crônica ("CKD").

[00175] A Figura 20 mostra mudanças no K sérico nas primeiras 48 horas após a ingestão do placebo, ZS em 0,3 g por dose (Coorte 1), ZS a 3 g por dose (Coorte 2) e ZS a 10 g por dose (Coorte 3). Declives de K em função do tempo para os pacientes administrados com ZS foram significativamente diferentes do placebo durante Coorte 2 (0,5 meq/L/48 horas, P <0,05) e Coorte 3 (1 meq/L/48 horas, P <0,0001).

[00176] O tempo para a normalização de K sérico foi significativamente menor no Grupo 3 contra o grupo de placebo (P = 0,040). Os resultados para os outros grupos de Coorte não foram significativamente diferentes do placebo. A Figura 21 compara o tempo para diminuir o K sérico por 0,5 meq/L para sujeitos em que se administrou ZS nas doses de 10 g contra placebo. Tempo para diminuir no K sérico foi significativamente menor nos sujeitos administrados com ZS do que no placebo (P = 0,042).

[00177] O aumento no K sérico de 48 horas para 144 horas de estudo também foi examinado após a suspensão da administração do fármaco em estudo. A taxa de aumento em K sérico foi aproximadamente proporcional à taxa de diminuição do K sérico durante a ingestão do medicamento, conforme mostrado na Figura 22.

[00178] Análise de excreção de K da urina por 24 horas demonstrou que houve uma diminuição significativa (P <0,002) de cerca de 20 meq/dia de excreção de K urinária para ZS na dose de 10 g, enquanto que a excreção continuou a ser a mesma ou aumentou em todos os outros grupos como mostrado na Figura 23.

[00179] A análise da razão K/creatinina em amostras de urina diárias confirmou as mesmas tendências que na excreção urinária de K de 24 horas. Coorte 3 teve uma tendência de queda na razão K/creatinina urinária, enquanto as outras Coortes permaneceram constantes ou aumentado. A análise separada indicou nenhuma mudança na depuração da creatinina ou excreção de creatinina diária em qualquer dos grupos, durante o estudo.

[00180] A análise das amostras de urina de 24 horas também permitiu

o cálculo da excreção diária urinária de sódio. Como mostrado na Figura 24, a excreção de sódio foi geralmente estável em todos os grupos. Excreção urinária de sódio pareceu subir mais na Coorte 1 e no Controle de pacientes que no Coorte 3 embora não houve mudanças significativas em nenhum grupo.

[00181] O nitrogênio da ureia no sangue ("BUN") foi testado como uma medida do efeito de ZS de ligar amônio, que é gerado pela urease bacteriana no intestino. Houve uma redução dose-dependente e estatisticamente significativa em BUN do Estudo Dia 2 para Estudo Dia 7, espelhando o K sérico (p-valores entre 0,035 [Estudo Dia 2] e <0,001 [Estudo Dias 5-7]). Este foi também acompanhado por uma redução na excreção urinária da ureia.

[00182] Houve uma diminuição estatisticamente significativa no cálcio sérico que permaneceu dentro do intervalo normal (a partir de 9,5 mg/dL para 9,05mg/dL) em 10 g três vezes de dose diária de ZS (valores de p de 0,047 a 0,001 em Estudo Dias 2-6, mas nenhum sujeito desenvolveu hipocalcemia; não houve alterações significativas no magnésio sérico, sódio sérico, bicarbonato sérico ou quaisquer outros eletrólitos em qualquer nível de dose de ZS. Houve uma tendência para a redução da creatinina sérica, que se tornou estatisticamente significativa no Estudo Dia 6 (p = 0,048). Não houve mudanças relacionadas com a dose em quaisquer outros parâmetros renais avaliados, incluindo sedimento urinário, taxa de filtração glomerular ("GFR") estimada ou os biomarcadores renais NGAL e KIM-1.

[00183] Este ensaio clínico, que foi randomizado e duplo-cego, demonstra que a ingestão de quantidades moderadas de ZS diminui significativamente níveis de K sérico em pacientes com estágio 3 de CKD. Nenhum agente laxante foi dado com o ZS, de modo que a remoção de K foi apenas de ligação de K no intestino por ZS, em vez de devido a efeitos da diarreia.

[00184] Terapia de sulfonato de poliestireno de sódio ("SPS") oral

provoca invariavelmente carga de sódio para o paciente. O sódio é liberado na proporção 1:1 de ligação de todos os cátions (K, hidrogênio, cálcio, magnésio, etc.). ZS é carregado, em parte, com o sódio e, em parte, com hidrogênio, para produzir um pH fisiológico próximo (7 a 8). A este pH de partida, existe pouca liberação de sódio e alguma absorção de hidrogênio durante a ligação de K. Excreção urinária de sódio não aumenta durante a ingestão de ZS e, portanto, ZS não deve contribuir para o excesso de sódio em pacientes.

[00185] A rapidez de ação de ZS no K sérico e a eficácia na diminuição da excreção de K na urina é surpreendente na dose máxima de cerca de 10 g três vezes por dia (cerca de 30 g por dia ou cerca de 0,4 g/kg/dia). Isto também resultou numa queda no K urinário, no segundo dia de cerca de 40% a partir do nível da linha de base. Parece, assim, que ZS é pelo menos tão eficaz na diminuição de armazenamento de K no corpo em seres humanos como em animais, e, possivelmente, ainda mais, devido à alta concentração de K nas fezes humanas.

[00186] Outra observação desse estudo foi a redução significativa do fosfato (11-12% reduzido) ao longo dos ensaios. Estes dados implicam que silicato de zircônio microporosa pode ser utilizado no tratamento de hiperfosfatemia.

#### EXEMPLO 18

[00187] ZS de alta capacidade (ZS-9) é preparado de acordo com o Exemplo 14. O material é protonado de acordo com as técnicas descritas no Exemplo 13. O material foi selecionado de tal modo que os cristais de ZS exibem uma tamanho médio de partícula maior de 3 mícrons e menos de 7% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons. Os cristais de ZS exibem um teor de sódio inferior a 12% em peso. A forma de dosagem é preparada para administração a pacientes a um nível de 5g, 10g, e 15g por refeição. O ZS neste exemplo tem uma capacidade de troca de potássio aumentada superior a 2,8. Em um aspecto preferido, a capacidade de troca de potássio está dentro da faixa de 2,8 a 3,5 meq/g,

mais preferivelmente dentro da faixa de 3,05 e 3,35 meq/g, e mais preferivelmente cerca de 3,2 meq/g. Um alvo de capacidade de troca de potássio de cerca de 3,2 meq/g inclui pequenas flutuações na capacidade de troca de potássio medida que são esperadas entre diferentes lotes de cristais de ZS.

[00188] Os ZS-9, quando administradas de acordo com o protocolo estabelecido no Exemplo 17, irão permitir uma redução semelhante em níveis séricos de potássio. Porque ZS-9 tem uma melhor KEC, a dosagem administrada ao sujeito em necessidade da mesma irá ser reduzida para ter em conta o aumento da capacidade de troca catiônica. Assim, para pacientes que sofrem de níveis de potássio elevados acima da faixa normal, aproximadamente 1,25, 2,5, 5, e 10 gramas do ZS-9 irá ser administrado três vezes ao dia.

[00189] Outras formas de realização e utilizações da invenção serão evidentes para os peritos na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção aqui revelada. Todas as referências aqui citadas, incluindo todas as patentes e pedidos de US e estrangeiros, são especificamente e inteiramente aqui incorporados por referência. É pretendido que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados somente exemplares, sendo o verdadeiro âmbito e espírito da invenção indicado pelas reivindicações seguintes.

#### EXEMPLO 19

[00190] ZS (ZS-2) é preparado de acordo com técnicas conhecidas das patentes US N°s. 6.814.871, 5.891.417, e 5.888.472, acima discutidas. O padrão de difração de raios-x para ZS-2 tem as seguintes características de faixas de espaçamento d e intensidades:

**Tabela 6 – ZS-2**

d(Å)	I
5,8-6,6 ( $5,8 \times 10^{-10}$ - $6,6 \times 10^{-10}$ m)	m
4,2-5,0 ( $4,2 \times 10^{-10}$ - $5,0 \times 10^{-10}$ m)	w

3,9-4,6 ( $3,9 \times 10^{-10}$ - $4,6 \times 10^{-10}$ m)	m
2,9-3,7 ( $2,9 \times 10^{-10}$ - $3,7 \times 10^{-10}$ m)	m
2,5-3,3 ( $2,5 \times 10^{-10}$ - $3,3 \times 10^{-10}$ m)	vs
2,3-3,0 ( $2,3 \times 10^{-10}$ - $3,0 \times 10^{-10}$ m)	s

[00191] Num aspecto deste exemplo, os cristais de ZS-2 são preparados usando o reator com defletores descritos no Exemplo 14. O material é protonado de acordo com as técnicas descritas no Exemplo 13. O material foi selecionado tal que os cristais de ZS exibem um tamanho de partícula médio maior do que 3 mícrons e menos de 7% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 mícrons. Os cristais de ZS exibem um teor de sódio inferior a 12% em peso. A forma de dosagem é preparada para administração a pacientes a um nível de 5g, 10g, e 15g por refeição. Os cristais de ZS-2 preparados de acordo com o presente exemplo são benéficos para a redução de potássio sérico e podem ser fabricados utilizando as técnicas alternativas para fazer o ZS-2. Estas técnicas de fabricação alternativas podem proporcionar vantagens em certas circunstâncias.

#### EXEMPLO 20

[00192] Vários lotes de cristais de ZS protonados foram preparados usando o reator descrito no Exemplo 16.

[00193] Os lotes dos cristais de ZS foram em geral preparados de acordo com o seguinte exemplo representativo.

[00194] Os reagentes foram preparados como se segue. A um reator de 200 L, como mostrado na Figura 17, silicato de sódio (56,15 kg) foi adicionado e carregado com água deionizada (101,18 kg). Hidróxido de sódio (7,36 kg) foi adicionado ao reator e deixado dissolver no reator na presença de agitação rápida ao longo de um período maior do que 10 minutos até que houvesse completa dissolução do hidróxido de sódio. Acetato de zircônio (23 kg) foi adicionado ao reator na presença de agitação contínua e deixado agitar ao longo de um período de 30 minutos.

Os reagentes foram misturados a uma taxa de 150 rpm (15,7 rad/s) com o reator configurado para 210 °C ± 5 °C por um período de ≥ 60 horas.

[00195] Após o período de reação, o reator foi resfriado a 60 °C-80 °C e a suspensão de reagentes foi filtrada, lavada e secada durante um período de ≥ 4 horas a uma temperatura de aproximadamente 100 °C. Para preparar os cristais secos para protonação, água deionizada (46 L) foi carregada para ressuspender os cristais. Uma solução de HCl a 15% (cerca de 5 a 7 kg de uma solução de HCl a 15%) foi misturada com a suspensão, durante um período de 25 a 35 minutos. Após a reação de protonação, os reagentes foram novamente lavados com cerca de ≥75 L de água deionizada e secados por filtração.

[00196] Detalhes ilustrativos de vários lotes de cristal de ZS protonado produzido utilizando o procedimento acima descrito são apresentados na Tabela 7

**Tabela 7**

Número do lote	5602-26812-A	5602-28312-A	5602-29112-A	5602-29812-A
Rendimento (kg)	16,6	16,65	16,61	16,14
% Rendimento teórico	95	94,5	94,7	92,2
<b>KEC IP</b>	<b>3,35</b>	<b>2,9</b>	<b>2,46</b>	<b>2,92</b>
XRD mais alto	28,9	28,9	28,9	28,9
XRD 2º mais alto	15,5	15,5	15,5	15,5
XRD 3º mais alto	26,2:13,9	26,1:13,9	26,2:26,2	26,2:26,2
pH	8,3	8,7	8,6	8,9

% <3um (2,50)	0,4	1,27	1,52	3,08
% <3um (3,00)	1,69	2,77	2,8	6,37
Média D (4,3)	10,6	12,5	12,8	10,1
<b>KEC</b>	<b>3,1</b>	<b>3,0</b>	<b>2,94</b>	<b>3,04</b>

[00197] O gráfico de XRD de H-ZS-9 obtido acima são proporcionados nas Figuras 25-28. Os gráficos de XRD demonstram que H-ZS-9 pode ser fabricado em quantidades de lote comercialmente significativas com capacidade de troca de potássio desejado. Lote 5602-26812-A alcançou a distribuição cristalina mais uniforme. Foi verificado que quando as condições de cristalização resultam numa distribuição de tamanho de partículas altamente uniforme, a etapa de protonação subsequente reduziu a capacidade de troca catiônica de 3,4 para 3,1 meq/g. Em contraste, lotes A-5602-28312, 5602-29112-A, e 5602-29812-A apresentaram uma distribuição de tamanho de partícula menos uniforme. A distribuição de tamanho de partícula uniforme inferior resultou de aumento da razão de enchimento do reator. Quando razões de enchimento atingiram 80-90%, as distribuições de tamanho das partículas tornaram-se menos uniformes. Inesperadamente, no entanto, a subsequente protonação destes lotes resultou num aumento significativo da capacidade de troca de potássio. Uma vez que a reação de acordo com a invenção pode ser executada de uma maneira que aumenta a capacidade de troca de potássio mediante protonação, é esperado que ZS-9 de maior capacidade pode ser obtido em quantidades comercialmente significativas do que de outro modo possível teria sido pensado.

[00198] Quantificação de fase para determinar o padrão de difração dos vários lotes de amostras de cristal de ZS protonados foram também realizadas usando o método de Rietveld num Rigaku MiniFlex600. Os

procedimentos de fabricação que utilizam o reator de 200-L produziu a composição da fase descrita na Tabela 8 e dados de XRD descritos nas Figuras 25-29.

<b>Tabela 8: Composição de fase (% em peso) via Análise de Reitveld</b>				
<b>Número do lote</b>	<b>ZS-9</b>	<b>ZS-7</b>	<b>ZS-8</b>	<b>Cristais amorfos</b>
5567-27812-A	61,6	16,0		22,3
5567-28312-A	55,7	21,8		22,5
5567-29112-A	55,7	25,7		18,6
5567-29812-A	66,6	19,1		14,3

[00199] Os padrões de difração para os lotes produzidos forneceram uma mistura de cristais de ZS-9 e ZS-7 em adicional a uma série de cristais amorfos. Foi verificado que os cristais de ZS feitos no maior reator de 200 L de acordo com os processos acima não resultou em níveis detectáveis de cristais de ZS-8 e níveis mais baixos de material amorfo do que produzido anteriormente. A ausência de cristais de ZS-8 é altamente desejável devido à indesejavelmente maior solubilidade dos cristais de ZS-8 e sua contribuição para atender níveis elevados de zircônio na urina. Especificamente, níveis de zircônio na urina são tipicamente cerca de 1 ppb. A administração de silicato de zircônio contendo impurezas de ZS-8 levou a níveis de zircônio na urina entre 5 a 50 ppb. A presença de ZS-8 pode ser confirmada por XRD, como mostrado na Figura 30. Os cristais de ZS-9 de acordo com esta forma de realização estão previstos para diminuir níveis de zircônio na urina através da eliminação de impurezas de ZS-8 solúveis e minimizar o teor de material amorfo.

#### EXEMPLO 21

[00200] Os lotes de cristais de zircônio protonados descritos no Exemplo 20 foram usados em estudos para tratar seres humanos que sofrem de hipercalemia. As composições de ZS foram, em geral, caracterizadas como tendo uma mistura de ZS-9 e ZS-7, onde o ZS-9 estava presente em aproximadamente 70% e o ZS-7 esteve presente em aproximadamente 28% (daqui em diante ZS-9/ZS-7). Todos os cristais de ZS-9/ZS-7 caracterizados carecem de quantidades detectáveis de cristais de ZS-8. Os sujeitos foram administrados a composição de ZS-9/ZS-7 de acordo com o método descrito no Exemplo 17. Um sumário dos resultados são fornecidos na Tabela 9.

Tabela 9: Teste da função do rim usando a composição de ZS-9/ZS-7									
ID do sujeito	Teste lab	Dia 0	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 9	Dia 15	Dia 21
009-006 L-D	BUN	64,6	71,3	77,2	80,7	82,5	78,1	64,4	63,7
	Creat	2,37	2,38	ND	ND	ND	2,37	2,34	2,40
009-011 CHR	BUN	28,5	27,9	31,7	28,1	28,1	22,2	32,6	36,9
	Creat	2,31	2,27	ND	ND	ND	2,21	2,32	2,54
009-014 RWR	BUN	18,6	15,6	16,1	15,6	14,4	15,6	18,5	18,9
	Creat	1,11	1,13	ND	ND	ND	1,23	1,13	1,16
009-017 SMK	BUN	60,3	61,7	67,1	75,3	75,2	75,9	71,3	74,4
	Creat	<b>2,37</b>	<b>2,31</b>	ND	ND	ND	<b>2,31</b>	<b>2,29</b>	<b>2,61</b>
009-019 GLS	BUN	51,4	41,9	44,8	SD	41,4	37,7	46,6	
	Creat	3,14	2,71	ND	SD	ND	2,33	2,85	
009-022 JHR	BUN	87,3	103,3	101,6	SD	94,6	85,3	76,4	97,8
	Creat	<b>2,40</b>	<b>2,40</b>	ND	SD	ND	<b>2,50</b>	<b>1,93</b>	<b>3,00</b>
009-023 EEF	BUN	42,3	39,5	36,3	39,9	36,5	37,9	37,4	33,5
	Creat	<b>2,50</b>	<b>2,48</b>	ND	ND	ND	<b>2,22</b>	<b>2,44</b>	2,39
009-025 DHK	BUN	42,4	43,1	37,9	SD	28,2	25,9	31,3	
	Creat	<b>2,35</b>	<b>2,09</b>	ND	SD	ND	<b>1,82</b>	<b>2,05</b>	
009-026	BUN	24,3	25,5	28,5	SD	27,1	29,1	35,4	

ABL	Creat	<b>2,02</b>	<b>2,04</b>	ND	SD	ND	<b>1,99</b>	<b>1,94</b>	
009-028 GMS	BUN	46,9	55						
	Creat	4,51	4,61	ND	ND	ND			

[00201] Surpreendentemente, a taxa de filtração glomerular (GFR) para sujeitos administrados com a composição ZS-9/ZS-7 foi inesperadamente superior em relação à linha de base do paciente. Sem estar ligado a qualquer teoria particular, os inventores postulam que a melhoria da GFR e níveis de creatinina reduzidos (ver Tabela 9 acima) são devidos à ausência das impurezas de ZS-8 na composição de ZS-9/ZS-7. Tal como é geralmente conhecido na técnica anterior, cristais de ZS-8 foram caracterizados como sendo mais reativos e, por conseguinte, capazes de "lixiviação" no sistema.

[00202] Este ensaio clínico demonstra que a ingestão de quantidades moderadas de ZS-9/ZS-7 surpreendentemente e inesperadamente diminui os níveis de creatinina nos pacientes.

[00203] Além disso, também foi observada uma redução dose-dependente em níveis de S-creatinina e, portanto, a depuração da creatinina e GFR (melhoria na GFR) no estudo acima da Fase 2. Estas observações indicam um efeito potencialmente benéfico de ZS sobre a função renal. Isto pode ser explicado por uma redução de ZS induzida em níveis de aldosterona, secundária à redução em S-K, como é bem conhecido que o hiperaldosteronismo crônico tende a acelerar a progressão da CKD. Esta explicação é ainda suportada pelo Exemplo 22, que mostra que níveis de aldosterona pode ser mediado por administração de silicato de zircônio microporoso. Além disso, a redução da falta de hipocalemia observada é consistente com a redução de aldosterona e a atendente redução da excreção de potássio na urina.

## EXEMPLO 22

[00204] Num estudo de várias semanas em cães (macho e fêmea), envolvendo níveis de 100, 300, e 1000 mg/kg/dose (ver Tabela 10 abaixo),

várias observações importantes foram feitas. O silicato de zircônio de acordo com este exemplo tinha um teor de 94% de ZS-9, 4% de ZS-7, e 2% de silicato de zircônio amorf.

#### Gás de sangue

[00205] Nas coletas da Semana 2 e Semana 4, ambos os sexos recebendo 1000 mg/kg/dose tiveram mínimo (ocasionalmente estatisticamente significativa) aumentos em pH sérico que foram associados com aumentos mínimos em bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) (até 1,2 vezes), em relação aos controles. Aumentos mínimos em  $\text{tCO}_2$  (até 1,2 vezes) também estavam presentes nesses grupos de tratamento. Alterações similares foram também registradas na coleta da Semana 2 em machos que receberam 1000 mg/kg/dose + KCl, e na coleção da Semana 4 nas fêmeas que receberam 1000 mg/kg/dose + KCl. Estes achados não foram considerados biologicamente relevantes dado a pequena magnitude das mudanças. Além disso, todos os valores se mantiveram dentro dos limites esperados.

#### Hematologia

[00206] Não foram observados efeitos relacionados com o artigo de teste entre os parâmetros de resultados hematológicos em ambos os sexos em qualquer intervalo, até e incluindo a coleção terminal na Semana 4. Houveram diferenças estatísticas ocasionais que não foram consideradas relacionadas com o artigo de teste ou toxicologicamente significativo, devido à sua pequena magnitude, natureza esporádica e/ou a falta de uma resposta à dose. Todos os valores individuais e médios foram considerados dentro de uma faixa aceitável para a variação biológica e relacionada ao procedimento.

#### Química clínica

[00207] Nas coletas da semana 2 e semana 4, ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose teve reduções ligeiras nos potássio (até 23%) e do fósforo (até 20%), em relação aos controles. As reduções no potássio e fósforo foram consideradas relacionadas com o artigo de teste. Também

houve uma tendência para o bicarbonato de ser minimamente aumentado (até 1,2 vezes) em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose nas coletas da Semana 2 e Semana 4, em relação aos controles. Flutuações no bicarbonato tendiam a correlacionar-se com alterações entre os dados dos gases no sangue e pH da urina (discutido abaixo). Aumentos mínimos do bicarbonato também foram observados esporadicamente em outros grupos de tratamento na Semana 4, incluindo os machos que receberam 100 mg/kg/dose, e as fêmeas que receberam 1000 mg/kg/dose + KCl e 1000 mg/kg/dose de SID. Potássio, fósforo e bicarbonato sérico foram semelhantes aos controles no final da Semana 7 do intervalo de recuperação de ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose.

[00208] Nas coletas da Semana 2 e Semana 4, as fêmeas que receberam 1000 mg/kg/dose tiveram aumentos progressivos suaves em AST (2,3 vezes) e ALT (3,3 vezes), em relação aos controles. Essas mudanças foram atribuídas a um dos seis indivíduos na Semana 2 (número do animal 732), e dois dos seis indivíduos na Semana 4 (número de animal 733 e 736). As elevações da AST e ALT não se correlacionaram com alterações microscópicas no fígado e dadas a natureza esporádica destes achados, eles não eram susceptíveis de ser o artigo relacionado do teste. No pré-teste, coletas da Semana 2 e Semana 4, houveram aumentos progressivos discretos de fosfatase alcalina (ALP), aspartato de aminotransferase (AST) e alanina de aminotransferase (ALT) em machos que receberam 100 mg/kg/dose. Essas mudanças foram atribuídas a um indivíduo (número do animal 716), e considerado incidental. AST, ALT e ALP foram semelhantes aos controles em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose no final do intervalo de recuperação na Semana 7. Havia ocasionalmente outras flutuações suaves entre resultados de química clínica que não foram considerados relacionados com o artigo de teste ou toxicologicamente significativo, devido à sua pequena magnitude, natureza esporádica, e/ou a falta de uma dose-resposta ou achados correlativos. Todos os outros valores individuais e médios foram

considerados dentro de uma faixa aceitável para a variação biológica e relacionada ao procedimento.

#### Aldosterona

[00209] Na coleta da Semana 4, ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose tinham diminuições leve a moderada na concentração de aldosterona (até 67%), em relação aos controles. Diminuição da aldosterona sérica foi atribuída a reduções na biossíntese secundária da aldosterona para testar diminuições relacionadas ao artigo no potássio sérico. Reduções na aldosterona resultaram em alterações na excreção renal de potássio e de sódio (discutido abaixo), e correlacionado com alterações microscópicas na zona glomerular das glândulas suprarrenais (vacuolação de lipídeo intracitoplasmática e degeneração cística). Mudanças semelhantes em aldosterona não foram observadas em ambos os sexos recebendo 1000 mg/kg/dose + KCl. Na coleta na Semana 7 (recuperação), aldosterona foi semelhante aos controles nos machos que receberam 1000 mg/kg/dose, mas a diminuição permaneceu moderadamente em uma das três fêmeas que receberam 1000 mg/kg/dose (número do animal 736).

#### Urinálise

[00210] Nas coleções da Semana 2 e Semana 4, ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose e 1000 mg/kg/dose + KCl tinha aumentos leves a moderados no volume de urina (até 3,3 vezes) com diminuições simultâneas na gravidade específica da urina. Estas alterações foram consideradas artigo de teste relacionados. Houve uma tendência para que o pH da urina aumente ligeiramente nestes grupos de tratamento, que se correlacionou com alterações nas concentrações de bicarbonato sérico. Estas alterações foram consideradas artigo de teste relacionados. O volume de urina, gravidade específica e pH foram semelhantes aos controles no final do intervalo de recuperação na Semana 7 em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose. Apesar de pequenas variações entre os grupos de tratamento entre os componentes urinários físicos

(aparência), bioquímicos (proteínas, sangue oculto, etc.), e microscópicos (eritrócitos, etc.), não houveram outros efeitos relacionados com o artigo de teste entre os parâmetros da urinálise em ambos os sexos em qualquer nível de dose. Todas os outros achados estavam dentro de uma faixa aceitável para a variação biológica e relacionada ao procedimento.

#### Química da urina

[00211] Tal como ilustrado na tabela a seguir, houve uma tendência para excreção fracionada de potássio (Fe:K) para diminuir na maioria dos grupos de tratamento, relativamente aos controles, indicativo de excreção renal reduzida de potássio. Estas alterações foram em geral mínimas no total, e não foram associadas com mudanças significativas no potássio sérico, com exceção de ambos os sexos recebendo 1000 mg/kg/dose, e de 1000 mg/kg/dose + KCl. Reduções graves em FE:K foram observadas em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose, e foram consideradas como resposta compensatória a reduções na concentração de potássio sérico. Por outro lado, aumentos ligeiros de FE:K foram observados em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose + KCl. Estes grupos de tratamento também tiveram aumentos ligeiros da excreção fracionada de cloreto (FE: Cl) (até 3,2 vezes), relativamente aos controles. Aumentos de FE:K e FE:Cl foram considerados secundários à suplementação de KCl.

[00212] Na maior parte dos grupos de tratamento, houve aumentos ligeiros a moderados na excreção de sódio fracionada (FE:Na), em relação aos controles. Estes achados indicaram aumento da excreção renal de sódio, e não foram associados com mudanças significativas no sódio sérico. Alterações na aldosterona (discutido anteriormente) provavelmente contribuiu para efeitos na excreção de sódio renal.

[00213] Também houve diminuições ligeiras na osmolaridade urinária na Semana 2 e Semana 4, que em sua maioria correlacionadas com reduções na gravidade específica da urina, e aumentos no volume de urina. Esses achados foram típicos de concentração de urina reduzida

(discutido anteriormente). Nas coleções na Semana 2 e Semana 4, a excreção urinária de cálcio (relação cálcio/ creatinina) foi ligeiramente aumentada (até 7,5 vezes) de ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose, em relação aos controles. Alterações na excreção urinária de cálcio não resultou em efeitos notáveis sobre as concentrações de cálcio sérico. No intervalo de recuperação na Semana 7, não houve efeitos notáveis sobre os resultados na química da urina em ambos os sexos que receberam 1000 mg/kg/dose.

Sumário de efeitos em parâmetros de urinálise <sup>a</sup>												
		100 mg/kg/dose (TID)		300 mg/kg/dose (TID)		1000 + KCl mg/kg/dose (TID)		1000 mg/kg/dose (TID)		1000 mg/kg/dose (SID)		
Ponto final	Intervalo	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F	
Volume de urina	Semana 2	-	-	-	-	↑2,2	↑2,1	↑2,1	↑2,7 <sup>b</sup>	-	-	
	Semana 4	-	-	↑1,3	↑1,4	↑1,4	↑1,5	↑1,6	↑3,3 <sup>b</sup>	-	-	
FE:Na	Semana 2	-	-	-	-	↑4,2 <sup>b</sup>	↑3,3 <sup>b</sup>	↑3,8 <sup>b</sup>	↑2,8	↑2,4 <sup>b</sup>	-	
	Semana 4	-	-	↑1,8 <sup>b</sup>	-	↑4,4 <sup>b</sup>	↑2,8 <sup>b</sup>	↑3,6 <sup>b</sup>	↑2,7 <sup>b</sup>	↑2,2 <sup>b</sup>	-	
FE:K	Semana 2	-	↓30 <sup>b</sup>	↓23	↓30 <sup>b</sup>	↑1,8 <sup>b</sup>	↑1,5	↓95 <sup>b</sup>	↓96 <sup>b</sup>	↓29	↓43 <sup>b</sup>	
	Semana 4	↓25	↓22	-	↓20	↑1,9 <sup>b</sup>	↑1,5	↓95 <sup>b</sup>	↓95	↓28 <sup>b</sup>	↓34 <sup>b</sup>	
Osmolalidade de urina	Semana 2	-	-	-	-	-	↓27 <sup>b</sup>	↓52 <sup>b</sup>	↓64 <sup>b</sup>	-	-	
	Semana 4	-	-	-	-	-	-	↓54 <sup>b</sup>	↓69 <sup>b</sup>	-	-	

<sup>a</sup>: Mudanças relativas aos controles

<sup>b</sup>: Estatisticamente significante

M: macho; F: Fêmea

↑: Vezes de aumento; ↓: percentual de diminuição

‐: Nenhuma mudança significativa

### Sangue oculto nas fezes

[00214] Efeitos não definitivos relacionados com o artigo de teste foram observados na análise de sangue oculto nas fezes em qualquer grupo de tratamento nas coletas na Semana 4 ou Semana 7 de recuperação. Poucos indivíduos que receberam o artigo de teste tiveram um teste de sangue oculto fecal positivo na coleção na Semana 4, incluindo um dos três machos a 300 mg/kg/dose, um dos três machos e uma das três fêmeas a 1000 mg/kg/dose + KCl, dois dos seis machos e uma das seis fêmeas a 1000 mg/kg/dose, e uma das cinco fêmeas a 1000 mg/kg/dose de SID. No intervalo de recuperação na Semana 7, uma das três fêmeas recebeu 0 mg/kg/dose tiveram um exame de sangue oculto nas fezes positivo. Dada a presença de um resultado positivo no controle do sexo feminino e a falta de resultados correlativos, resultados positivos em indivíduos que receberam o artigo de teste foram provavelmente espúrio ou relacionados à dieta.

[00215] A redução de fósforo observada neste ensaio é notável porque a pureza dos cristais. Esta redução de fosfato foi inesperada porque não foi previamente pensado que os cristais de silicato de zircônio (sem teor amorfó substancial) pode efetivamente vincular íons de fosfato. Estas observações mostram, adicionalmente, que a presente invenção, particularmente os cristais preferidos com muito pouco teor amorfó podem ser efetivamente utilizados para tratar hiperfospatemias bem como outras condições onde hiperfosfatemia pode estar presente, tal como hipercalemia, doença renal crônica, e/ou doença cardíaca crônica.

[00216] Outras formas de realização e utilizações da invenção serão evidentes para os peritos na técnica a partir da consideração do relatório descritivo e prática da invenção aqui revelada. Todas as referências aqui citadas, incluindo todos os pedido de patentes e de patentes dos US e estrangeiras, são especificamente e inteiramente aqui incorporadas por referência. É pretendido que o relatório descritivo e os exemplos sejam considerados somente exemplares, sendo o verdadeiro âmbito e espírito

da invenção indicado pelas reivindicações seguintes.

### EXEMPLO 23

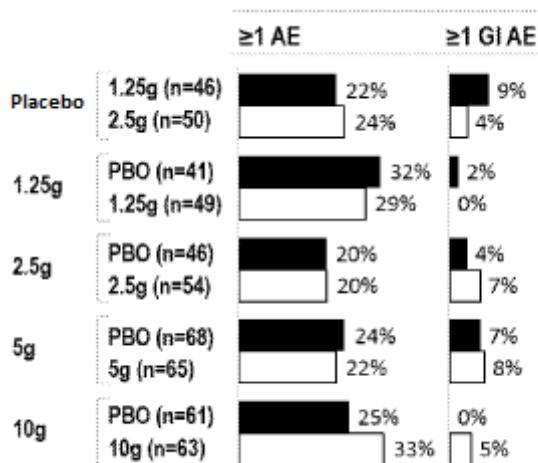
[00217] Utilização ótima dos inibidores do sistema de renina-angiotensina-aldosterona de cárdio e reno-protetor (RAASi) é grandemente limitada pela hipercalemia. Sulfonato de poliestireno de sódio (ou cálcio) (SPS/CPS) com ou sem o sorbitol, foi utilizado para controlar a hipercalemia, mas a sua eficácia é incerta e foi supostamente associada com eventos potencialmente graves adversos (AEs), incluindo a carga de sódio e necrose do cólon (Harel 2013; Sterns 2010). Assim, existe uma necessidade para uma terapia de hipercalemia segura, bem tolerada e eficaz. ZS-9, um trocador de cátion não absorvido projetado a especificamente para prender o excesso de potássio ( $K^+$ ), significativamente reduzida de  $K^+$  sérico contra placebo durante 48 horas com excelente tolerabilidade em pacientes com doença renal crônica (CKD) e hipercaliemia (Ash 2013). Aqui nós relatamos a segurança do ZS-9 durante um ensaio de hipercalemia de Fase 3 de duas partes grandes.

[00218] Pacientes ( $N = 753$ ) com  $K^+$  sérico 5-6,5 mmol/L foram distribuídos aleatoriamente (1:1:1:1:1) para ZS-9 (1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g) ou placebo três vezes por dia (3X AO DIA) durante 48 horas (fase aguda), após o que aqueles com  $K^+ \leq 4,9$  mmol/L ( $n = 542$ ) foram ambos re-randomizados 1:1 com a mesma dose de ZS-9 que foi administrada durante a fase aguda ou placebo uma vez ao dia (QD), ou (para pacientes tratados com placebo) re-randomizados para ZS-9 1,25 g ou 2,5 g QD, para o Dia 3-15 (fase estendida). AEs e AEs graves (SAEs) foram registrados até o final do estudo.

[00219] No início do estudo, a idade média era de 65 anos. CKD, insuficiência cardíaca, ou diabetes foi de 60%, 40% e 60%, respectivamente. Dois terços dos pacientes estavam em concomitante RAASi. A proporção de pacientes com  $\geq 1$  AE e  $\geq 1$  GI AE nos grupos de dose ZS-9 não foi significativamente diferente em comparação com placebo em qualquer das fases agudas ou de tratamento prolongado. Na

fase aguda, a proporção de pacientes com  $\geq 1$  AE ( $\geq 1$  GI AE) com ZS-9 1,25 g, 2,5 g, 5 g e 10 g foi de 16,2%, (4,5%), 9,2% (2,1%), 14,0% (3,8%), e 11,9% (3,5%), respectivamente, vs 10,8% (5,1%) com placebo. O mais comum ( $\geq 2\%$  em qualquer grupo de tratamento) GI AEs na fase aguda foram diarreia e constipação. Um SAE (placebo) foi relatado durante a fase aguda. As proporções de pacientes com  $\geq 1$  AE e  $\geq 1$  GI AE na fase de tratamento prolongado é mostrado na Figura. O número de pacientes com SAEs foi baixo e semelhante para ZS-9 (3, 4, 3, e 0 pacientes em cada ZS-9 1,25 g, 2,5 g, 5 g e 10 g, respectivamente) e o placebo (5 pacientes) com tratamento prolongado.

#### Fase estendida:% dos pacientes com $\geq 1$ AE



[00220] ZS-9 foi bem tolerado durante 2 dias de tratamento agudo, três vezes ao dia e 12 dias adicionais de tratamento uma vez por dia. A incidência de AEs GI com ZS-9 não foi significativamente diferente do placebo em qualquer das fases, incluindo com as doses máximas de ZS-9. Não foram reportados SAEs com ZS-9 na fase aguda e no número de pacientes com SAEs foi semelhante vs placebo durante o tratamento prolongado. TID agudo e dosagem QD prolongada de ZS-9 foi bem tolerado e parece ser seguro nesses pacientes de alto risco com hipercalemia, potencialmente permitindo uma utilização otimizada de reno- e cardio-protetor RAASI em pacientes que podem se beneficiar de tal tratamento.

## EXEMPLO 24

[00221] As terapias que afetam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) aumentam o risco de hipercalemia (potássio  $[K^+]$  > 5 mmol/L). Hipercaliemia frequentemente solicita a interrupção do tratamento RAAS, apesar de seu benefício comprovado na doença renal crônica (CKD) e pacientes com insuficiência cardíaca. Há uma necessidade não atendida de medicamentos seguros, confiáveis e eficazes que proporcionam redução de  $K^+$ . ZS-9 é um trocador de cátions não absorvido, novo, projetado especificamente para prender o excesso de  $K^+$ . Aqui nós relatamos mudanças no  $K^+$  sérico para a maior dose de ZS-9 (10 g) vs placebo em pacientes estratificados por base do uso de RAAS (ou seja, RAAS vs não RAAS) a partir de um ensaio de Fase 3 de ZS-9.

[00222] Na fase aguda, 753 pacientes com  $K^+$  5-6,5 mmol/L foram randomizados (1:1:1:1:1) para ZS-9 (1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10g) ou placebo dado três vezes por dia (TID) com as refeições, durante 48 horas. Na fase de eficácia prolongada, 542 pacientes que se tornaram normocalêmico (3,5-4,9 mmol/L) foram re-randomizados 1:1 com a mesma dose de ZS-9 recebida durante a fase aguda ou placebo e tratados uma vez por dia (QD) por 12 dias adicionais. Inibidores de RAAS foram mantidos constantes ao longo do estudo.

[00223] No geral, 67% dos pacientes estavam recebendo terapia RAAS no início do estudo, de quem 66%, 36% e 9%, estavam em uma ACE, ARB, ou espironolactona, respectivamente. No início do estudo valores médios de  $K^+$  eram de 5,3 mmol/L em todos os subgrupos (Tabela 1). No término da fase aguda (isto é, 48 horas após a primeira dose), os pacientes que receberam 10g de ZS-9 tinham significativamente maiores diminuições nos níveis de  $K^+$  do que os pacientes que receberam o placebo, em ambos os grupos RAAS (-0,7 vs -0,2 mmol/L, respectivamente;  $p <0,001$ ) e não RAAS (-0,7 vs -0,3 mmol/L, respectivamente;  $p <0,001$ ) (Tabela 1).

Tabela 1: Valores de K<sup>+</sup> médio (SD) da fase aguda (mmol/L)

		N	RAAS	N	Não RAAS
<b>Placebo</b>	Linha de base	98	5,3 (0,36)	60	5,3 (0,37)
	48 h	98	5,1 (0,47)	59	5,1 (0,49)
	Δ Linha de base	98	-0,2 (0,42)	59	-0,3 (0,41)
<b>10g ZS-9</b>	Linha de base	95	5,3 (0,32)	48	5,3 (0,38)
	48 h	92	4,5 (0,48)	48	4,5 (0,42)
	Δ Linha de base	92	-0,7 (0,49)	48	-0,7 (0,51)
		Valor p (vs placebo)		<0,001	

[00224] Valores de K<sup>+</sup> no início do estudo da fase de eficácia estendida para tratados pacientes com ZS-9 e pacientes tratados com placebo foram semelhantes em ambos RAAS (4,5 vs 4,4 mmol/L, respectivamente) e os grupos não RAAS (4,6 vs 4,4 mmol/L, respectivamente). No Dia 15, mudança nos níveis de K<sup>+</sup> médios do início do estudo da fase estendido eram significativamente menores em pacientes tratados com ZS-9 do que em pacientes tratados com placebo, independentemente de que estavam recebendo RAAS ou não (Tabela 2).

Tabela 2: Valores de K <sup>+</sup> médio (SD) da fase aguda (mmol/L)							
Aguda	Estendida		N	RAAS	N	Non-RAAS	
	<b>Placebo</b>	Linha de base da fase estendida	39	4,4 (0,36)	22	4,4 (0,34)	
		Dia 15	38	5,0 (0,53)	20	4,9 (0,43)	
		Δ Linha de base	38	0,6 (0,53)	20	0,6 (0,41)	
<b>10g ZS-9</b>		Linha de base da fase estendida	43	4,5 (0,46)	20	4,6 (0,43)	
		Dia 15	42	4,6 (0,49)	19	4,6 (0,57)	

	<b>10g ZS-9</b>	Δ Linha de base	42	0,1 (0,54)	19	0,1 (0,63)
		Valor p (vs		<0,001		0,004

[00225] Na população em geral, as taxas de eventos adversos não foram significativamente diferentes em grupos de 10 g de ZS-9 e placebo em ambas as fases do estudo.

[00226] Estes resultados mostram que ZS-9 foi eficaz na diminuição da K<sup>+</sup> após 3 dias de tratamento TID e manutenção de níveis de K<sup>+</sup> com dosagem QD em pacientes recebendo terapia RAAS, resulta consistentes com aqueles em pacientes sobre não inibidores de RAAS. ZS-9 pode se tornar um tratamento importante tanto para hipercaliemia de correção e de modo importante para manutenção de normocalolemia de uma maneira segura e bem tolerada. ZS-9 pode permitir uma utilização ótima dos inibidores de RAAS cardio- e reno-protetores em pacientes que podem se beneficiar dos mesmos.

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto compreendendo uma dosagem farmacêutica individual de um silicato de zircônio de fórmula (I):



caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para tratar uma doença renal crônica,

onde

A é um íon de potássio, íon de sódio, íon de rubídio, íon de césio, íon de cálcio, íon de magnésio, íon de hidrônio ou suas misturas,

M é uma estrutura de metal, em que a estrutura de metal é háfnio (4+), estanho (4+), nióbio (5+), titânio (4+), cério (4+), germânio (4+), praseodímio (4+), térbio (4+) ou suas misturas,

"p" tem um valor desde 1 a 20,

"x" tem um valor de 0 a menos de 1,

"n" tem um valor desde 1 a 12,

"y" tem um valor de 0 a 12,

"m" tem um valor de cerca de 3 a 36 e  $1 \leq n + y \leq 12$ , e

que a composição compreende ZS-9 e ZS-7 e carece de quantidades detectáveis de ZS-8.

2. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ZS-9 tem um padrão de difração de raios-X de:

$d(\text{\AA})$	I
5,9-6,7 ( $5,9 \times 10^{-10}$ - $6,7 \times 10^{-10}$ metros)	m
5,3-6,1 ( $5,3 \times 10^{-10}$ - $6,1 \times 10^{-10}$ metros)	m-s
2,7-3,5 ( $2,7 \times 10^{-10}$ - $3,5 \times 10^{-10}$ metros)	vs
2,0-2,8 ( $2,0 \times 10^{-10}$ - $2,8 \times 10^{-10}$ metros)	w-m
1,6-2,4 ( $1,6 \times 10^{-10}$ - $2,4 \times 10^{-10}$ metros)	w

3. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ZS-7 tem um padrão de difração de raios-X de:

d(Å)	I
6,8-7,6 ( $6,8 \times 10^{-10}$ - $7,6 \times 10^{-10}$ metros)	vs
5,6-6,4 ( $5,6 \times 10^{-10}$ - $6,4 \times 10^{-10}$ metros)	m
3,7-4,5 ( $3,7 \times 10^{-10}$ - $4,5 \times 10^{-10}$ metros)	m
3,6-4,4 ( $3,6 \times 10^{-10}$ - $4,4 \times 10^{-10}$ metros)	m
2,6-3,4 ( $2,6 \times 10^{-10}$ - $3,4 \times 10^{-10}$ metros)	s-vs
2,5-3,3 ( $2,5 \times 10^{-10}$ - $3,3 \times 10^{-10}$ metros)	m
2,4-3,2 ( $2,4 \times 10^{-10}$ - $3,2 \times 10^{-10}$ metros)	vs

4. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ZS-8 tem um padrão de difração de raios-X de:

d(Å)	I
12,0-13,2 ( $12,0 \times 10^{-10}$ - $13,2 \times 10^{-10}$ metros)	vs
3,9-4,7 ( $3,9 \times 10^{-10}$ - $4,7 \times 10^{-10}$ metros)	m
2,8-3,6 ( $2,8 \times 10^{-10}$ - $3,6 \times 10^{-10}$ metros)	m
2,3-3,1 ( $2,3 \times 10^{-10}$ - $3,1 \times 10^{-10}$ metros)	m
2,2-3,0 ( $2,2 \times 10^{-10}$ - $3,0 \times 10^{-10}$ metros)	w
2,1-2,9 ( $2,1 \times 10^{-10}$ - $2,9 \times 10^{-10}$ metros)	vs

5. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ZS-9 exibe um tamanho médio de partícula maior do que 3 micrões e menos de 7% das partículas na composição têm um diâmetro inferior a 3 micrões, e a composição apresenta um teor de sódio inferior 12% em peso.

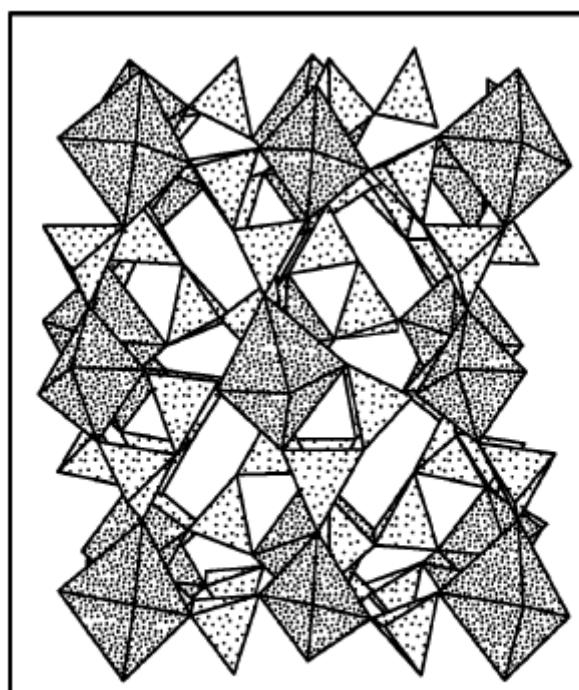
6. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o ZS-9 é parcialmente protonado.

7. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o ZS-9 protonado tem uma taxa de troca de potássio superior a 3,1 meq/g.

8. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o ZS-9 protonado tem uma taxa de troca de potássio na faixa de 3,2 a 3,5 meq/g.

9. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o ZS-9 protonado tem uma taxa de troca de potássio 3,2 meq/g.

10. Uso de silicato de zircônio, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado** pelo fato de que o ZS-9 protonado tem um teor de sódio inferior a 12%.



Escuro =  $ZrO_4$  (oct.), Claro =  $SiO_2$  (tet.),  
cátions não mostrados

Fig. 1

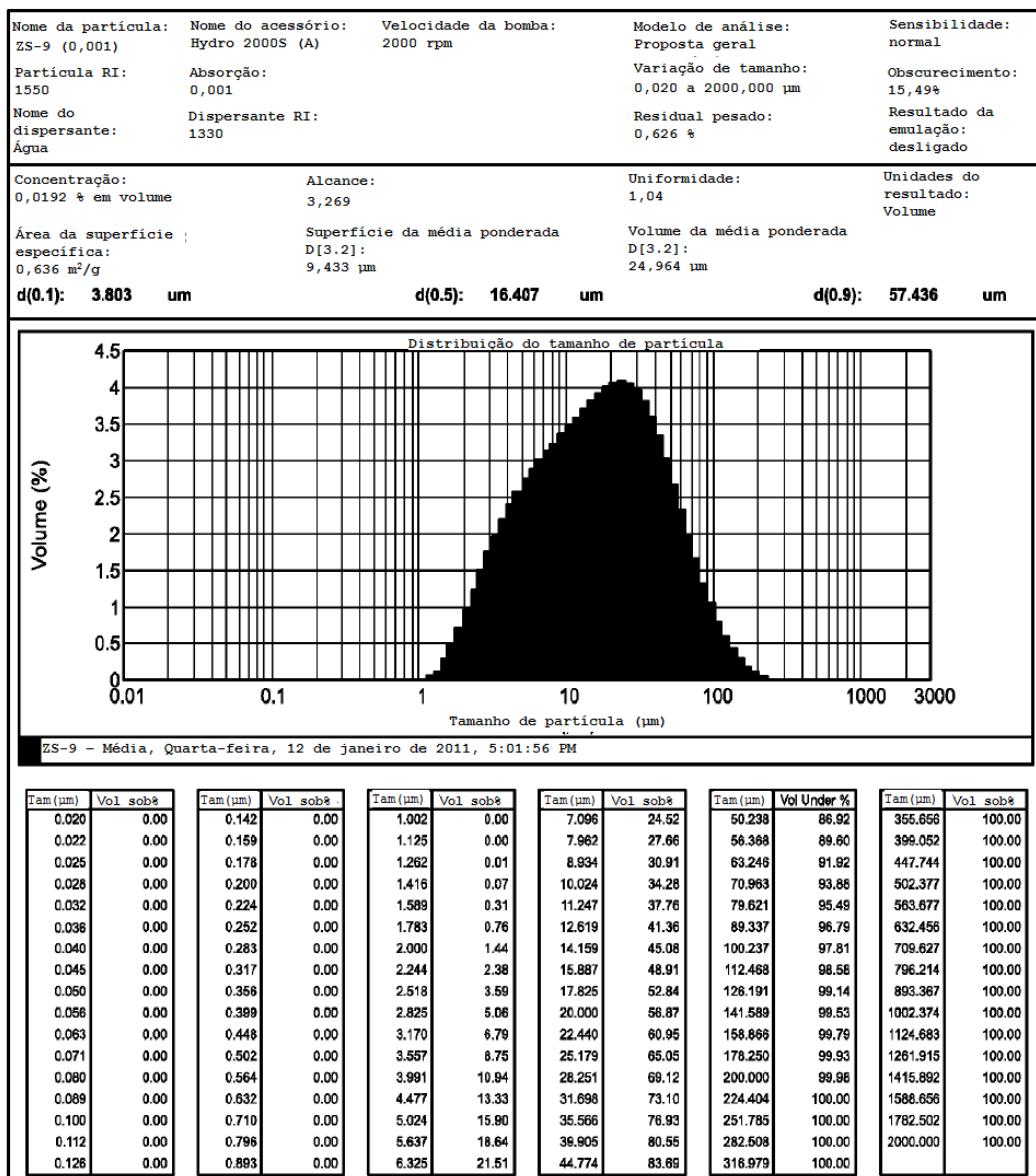
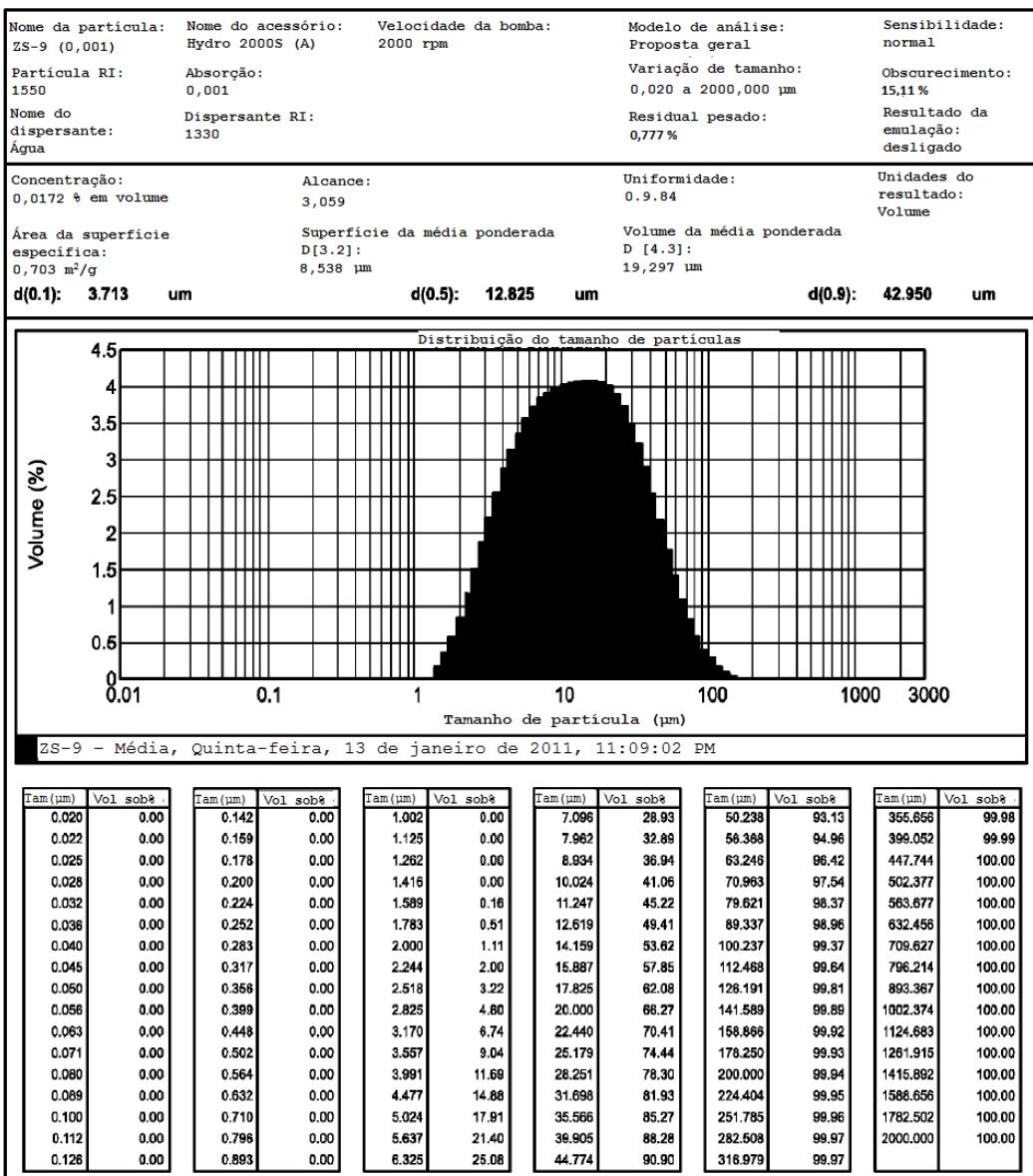
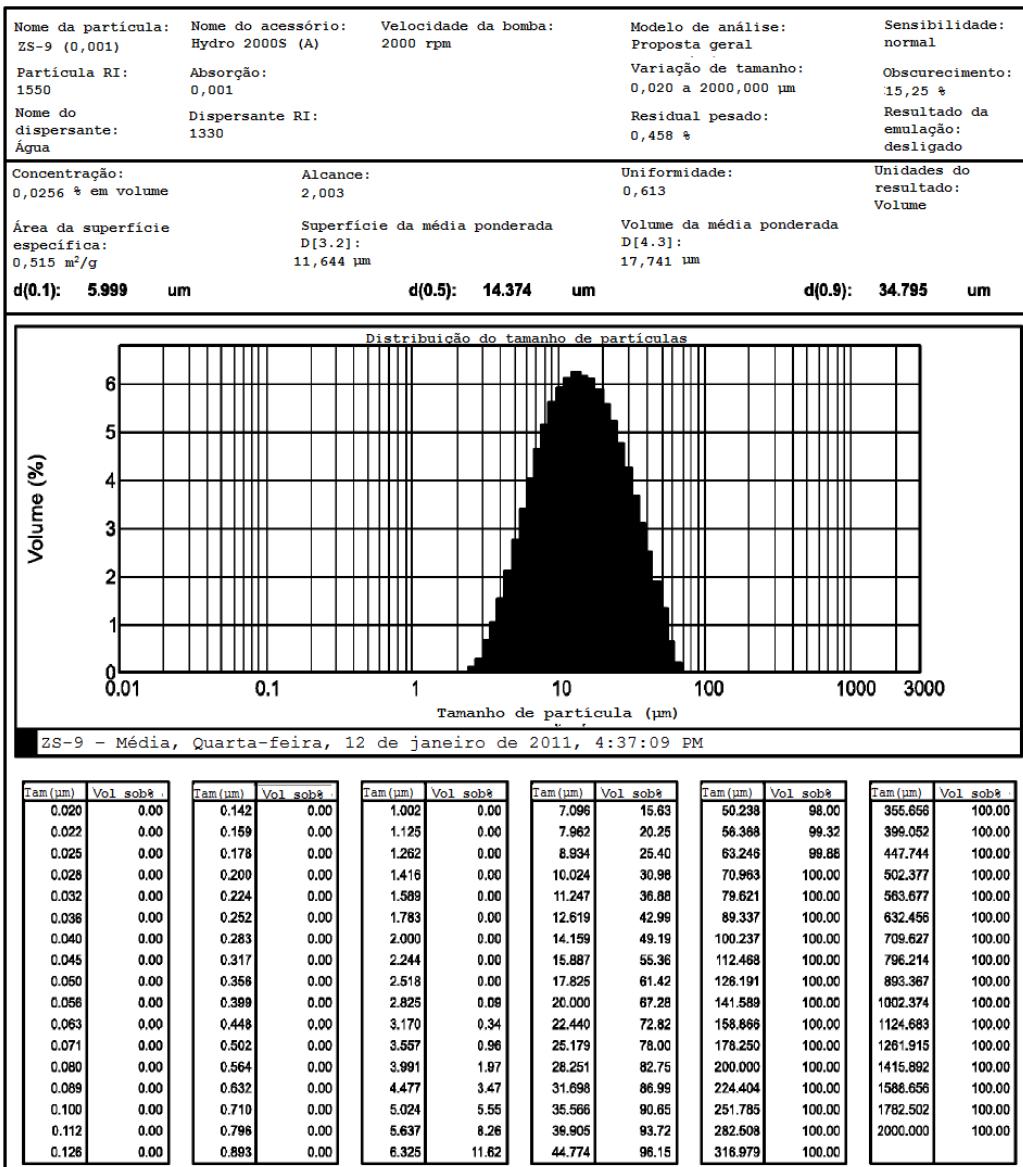


Fig. 2 (ZS-9 lote 5332-04310-A)

**Fig. 3 (ZS-9 lote 5332-15410-A)**

**Fig. 4 (lote pré-clínico de ZS-9)**

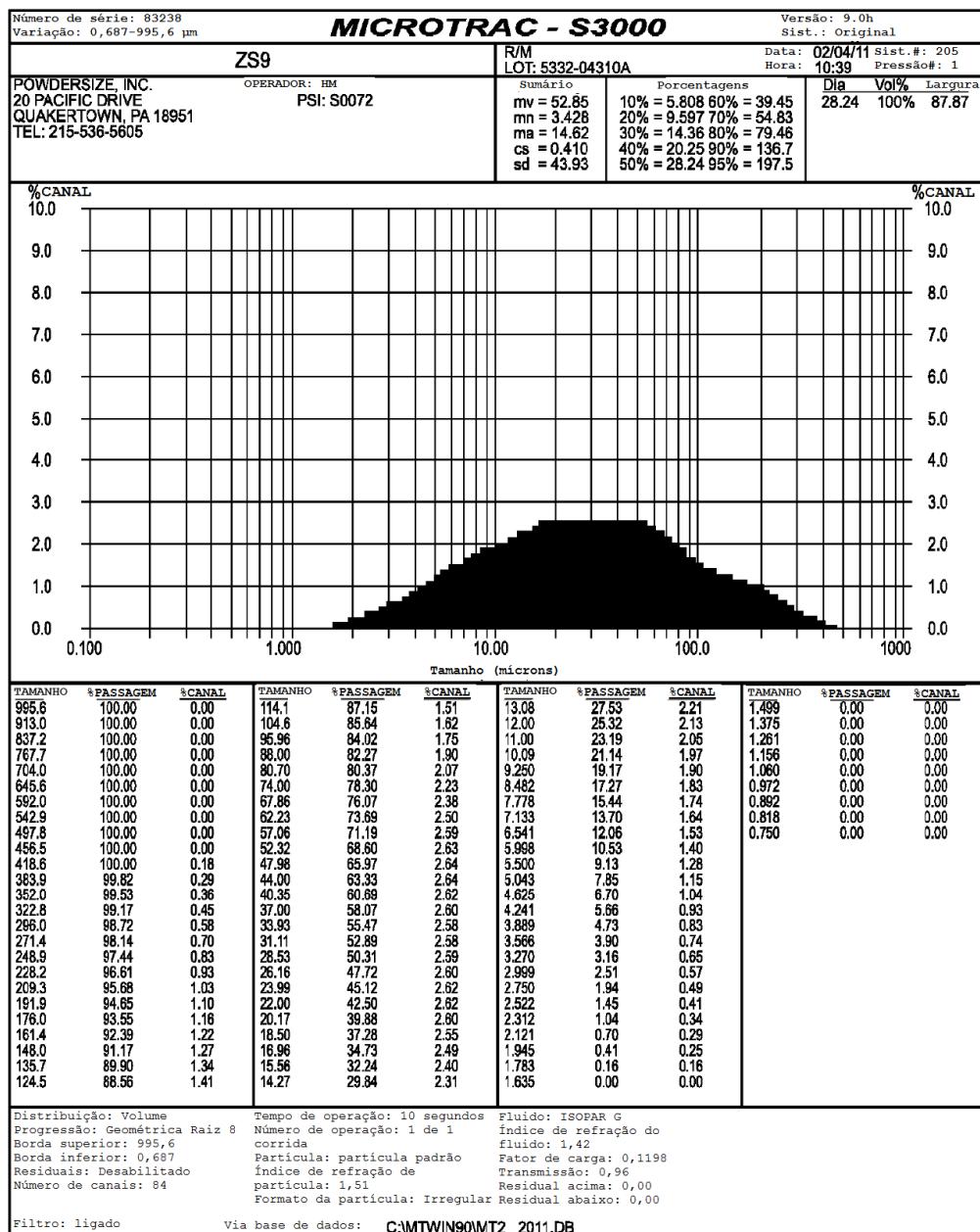


Fig. 5 (lote 5332-04310A seleção p/o)

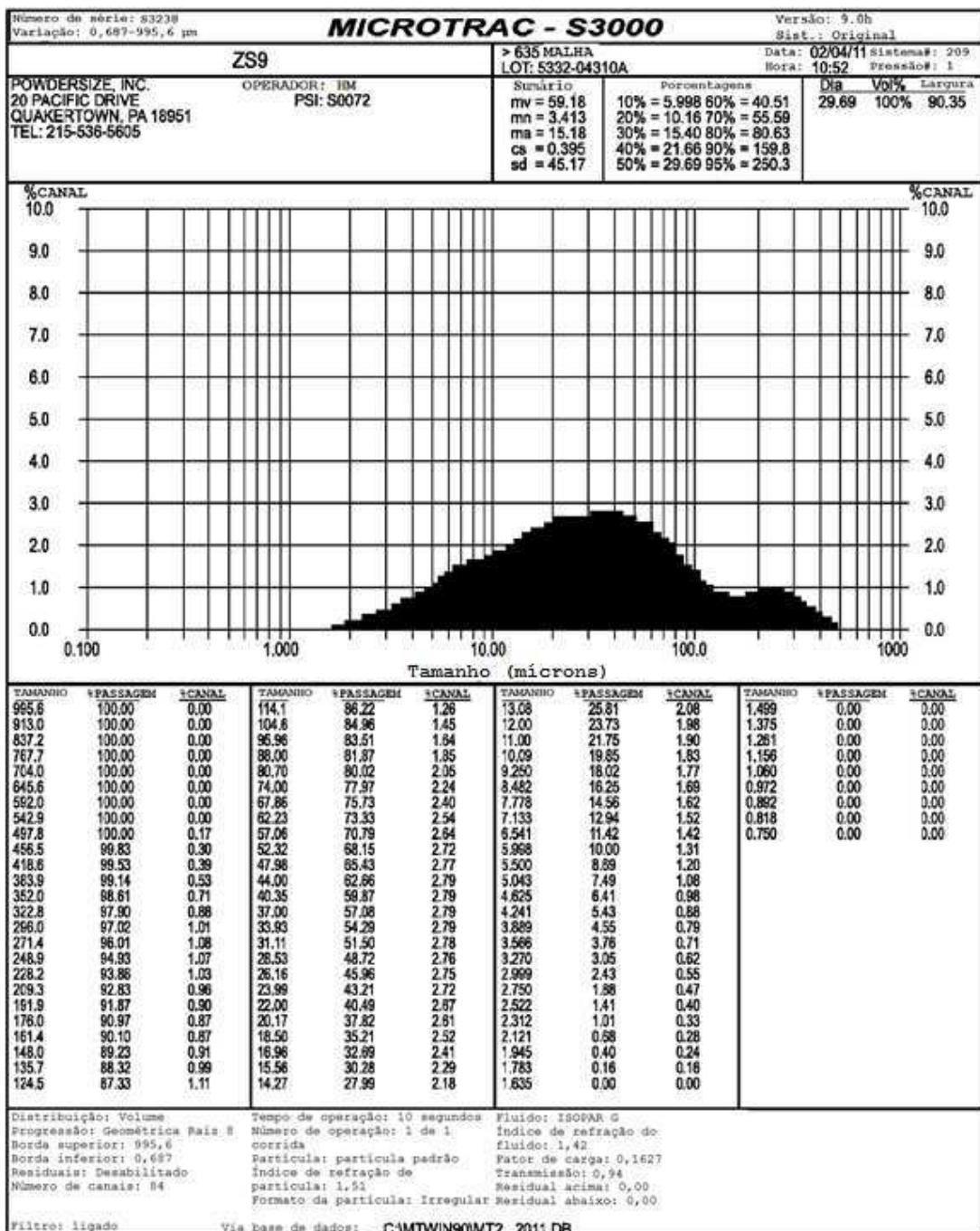


Fig. 6 (lote 5332-04310A malha 635)

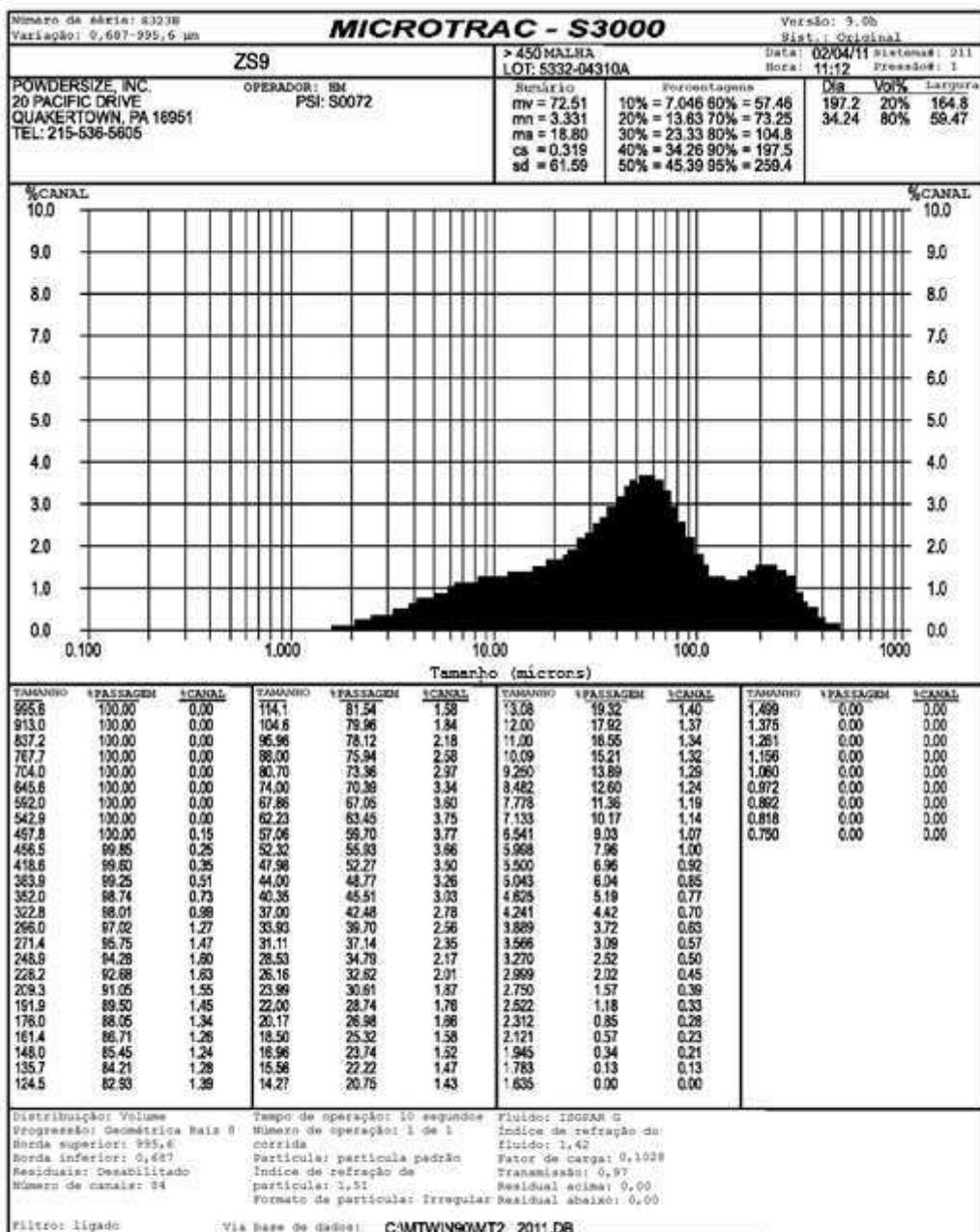
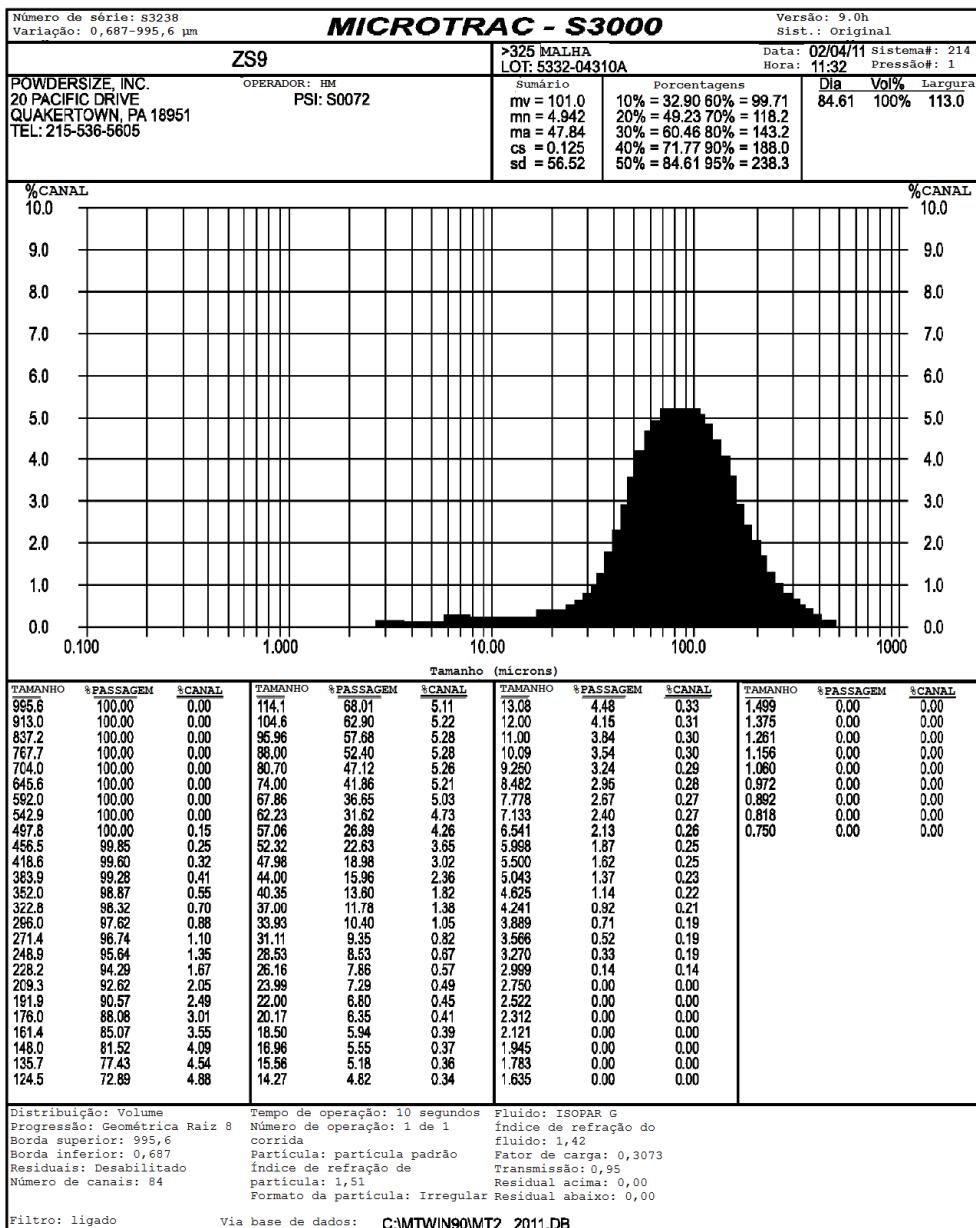
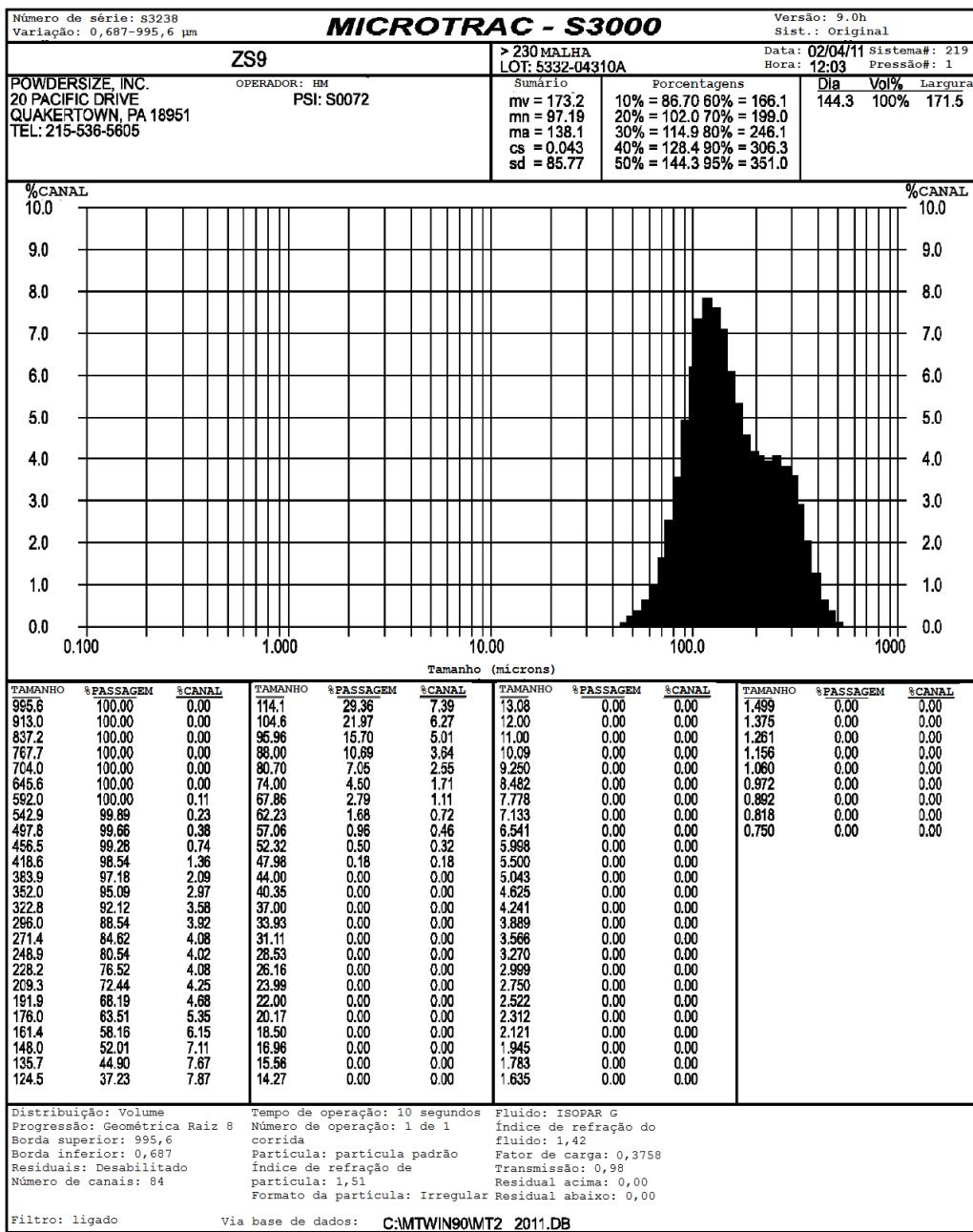


Fig. 7 (lote 5332-04310A malha 450)

**Fig. 8** (lote 5332-04310A malha 325)

**Fig. 9** (lote 5332-04310A malha 230)

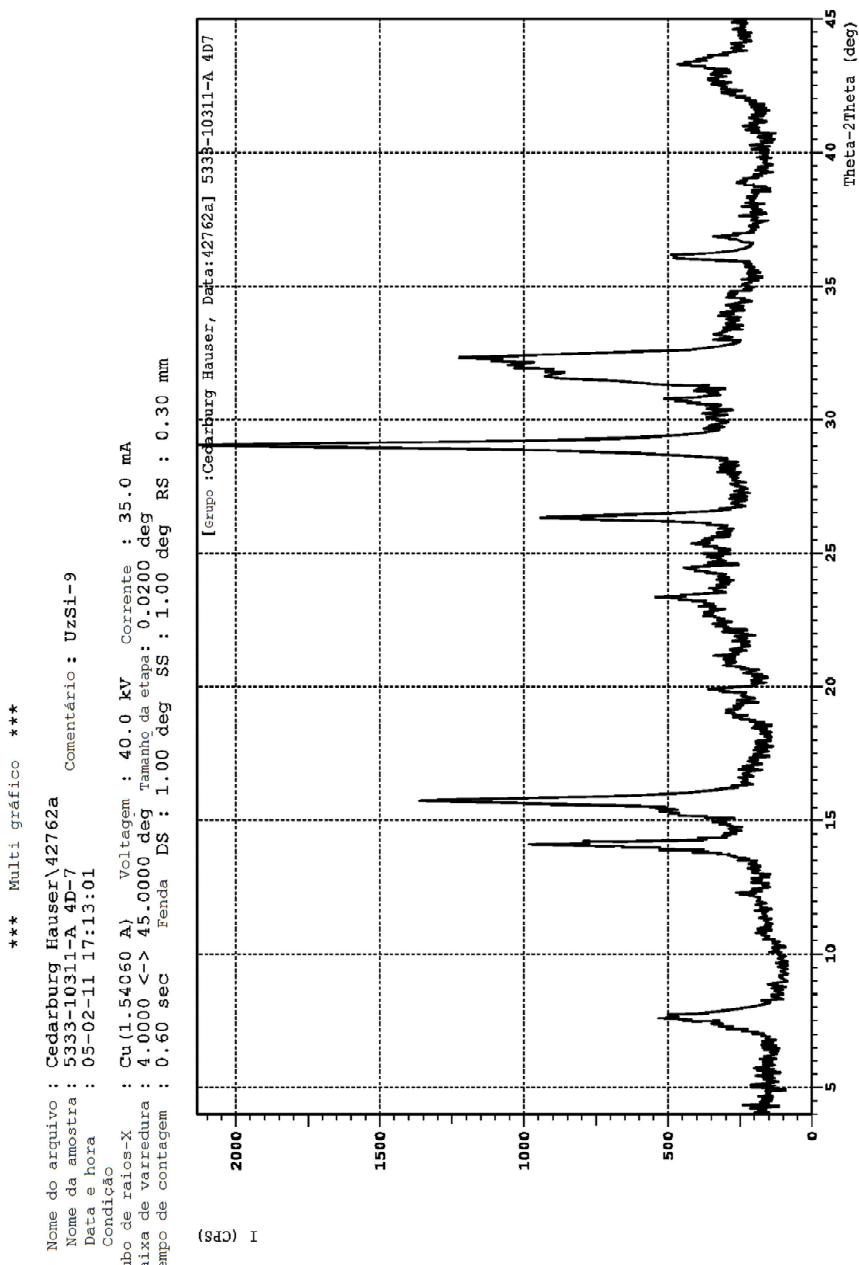


Fig. 10: Gráfico XRD para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 12.

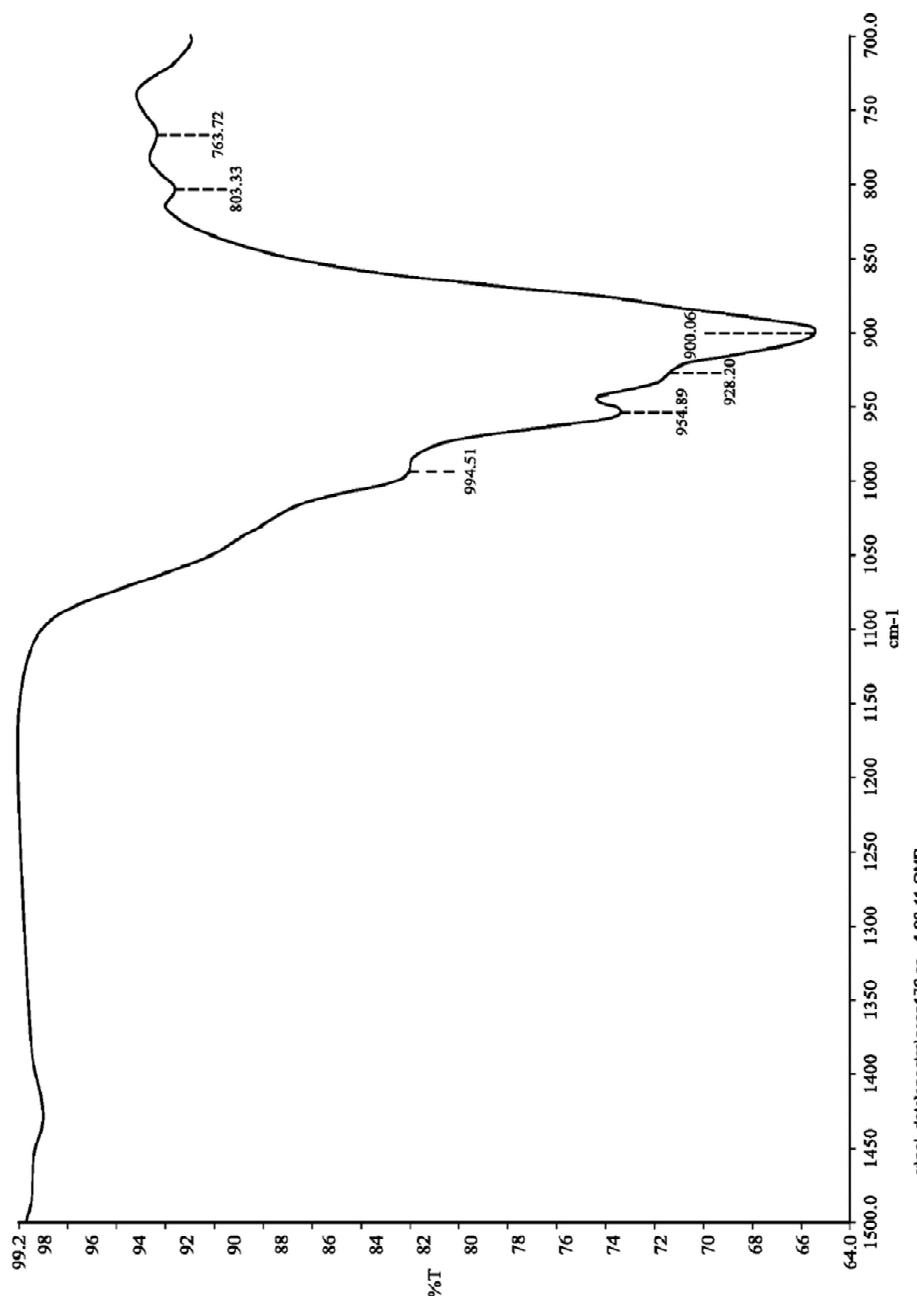


Fig. 11: Gráfico FTIR para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 12

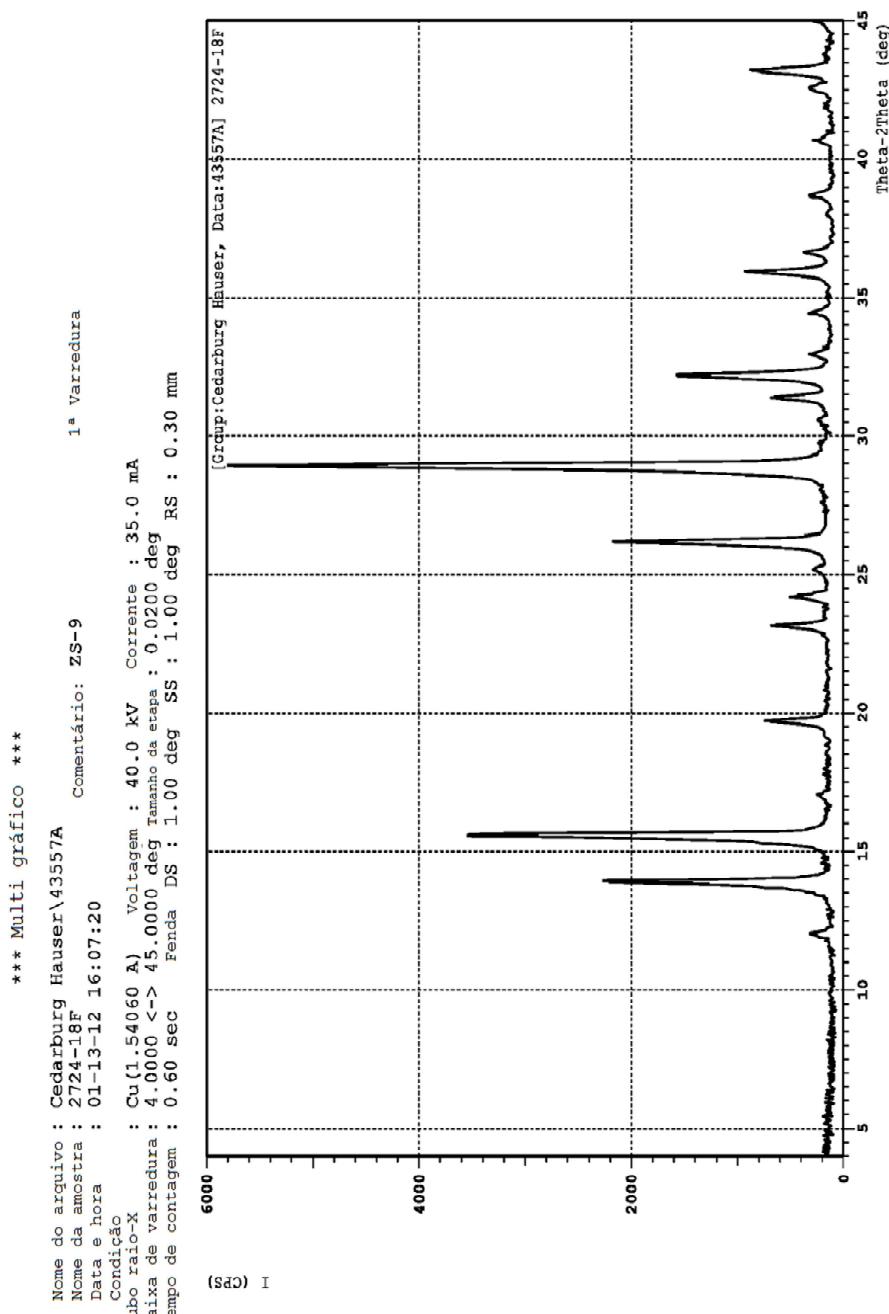


Fig. 12: Gráfico XRD para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 14.

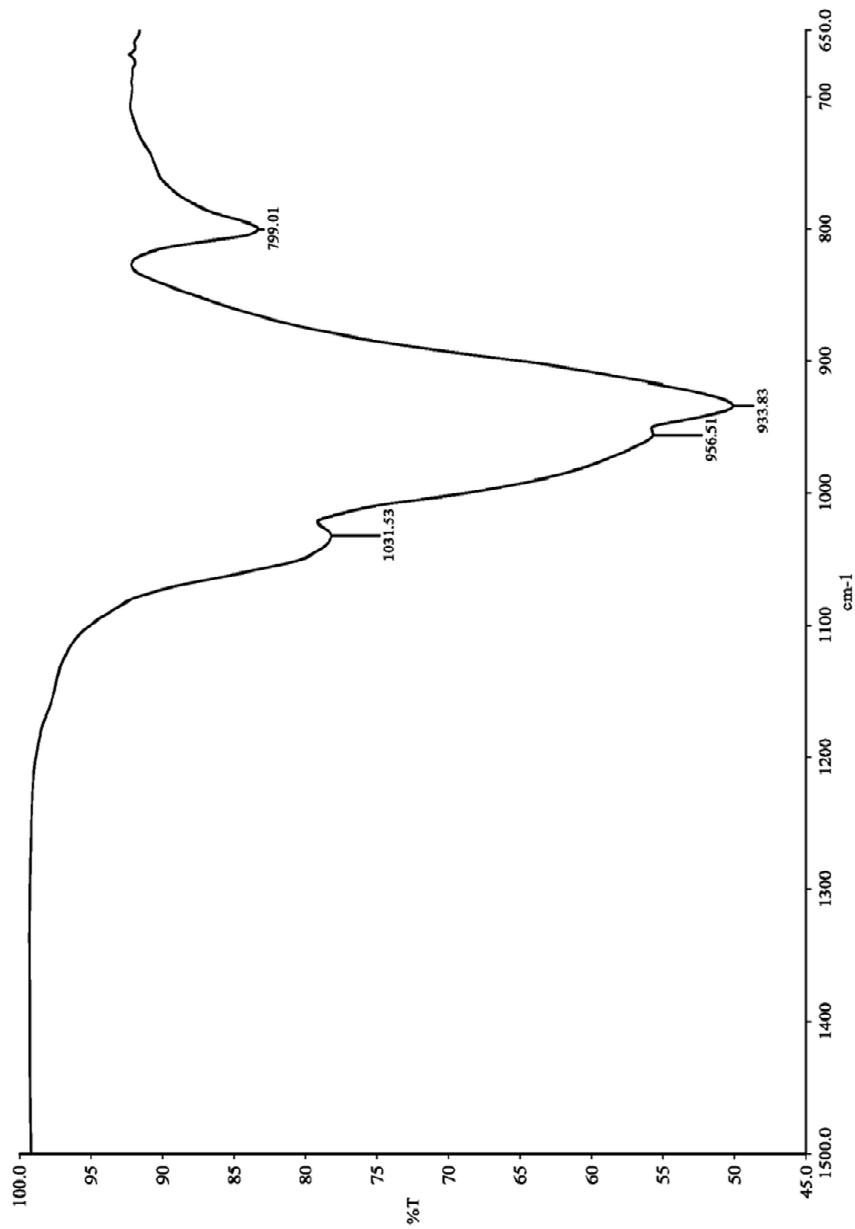


Fig. 13: Gráfico FTIR para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 14.

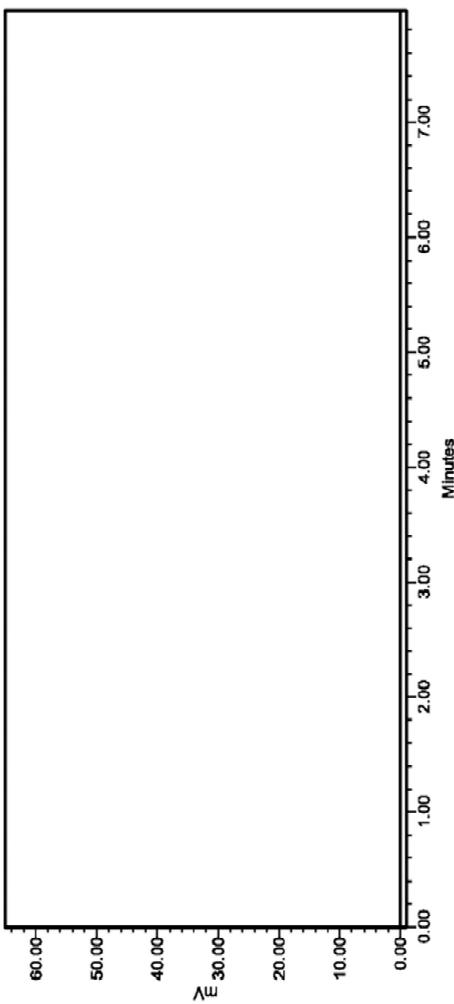


Fig. 14: Exemplo do cromatograma da solução em branco

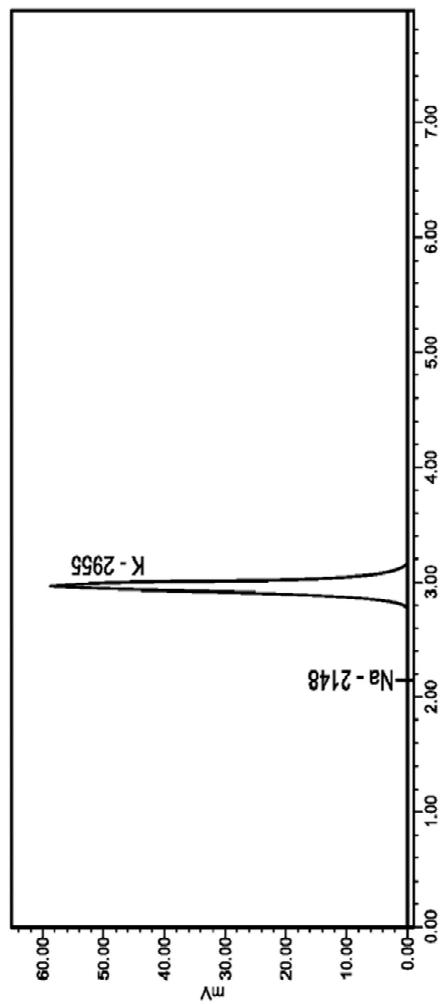


Fig. 15: Exemplo do cromatograma da solução padrão de teste.

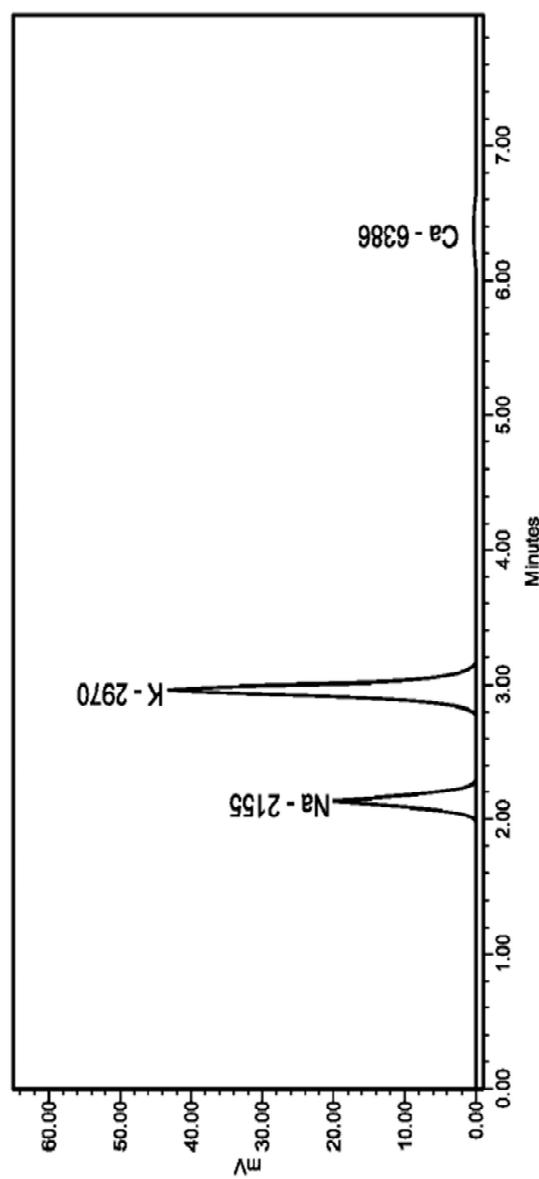


Fig. 16: Cromatograma da amostra exemplar

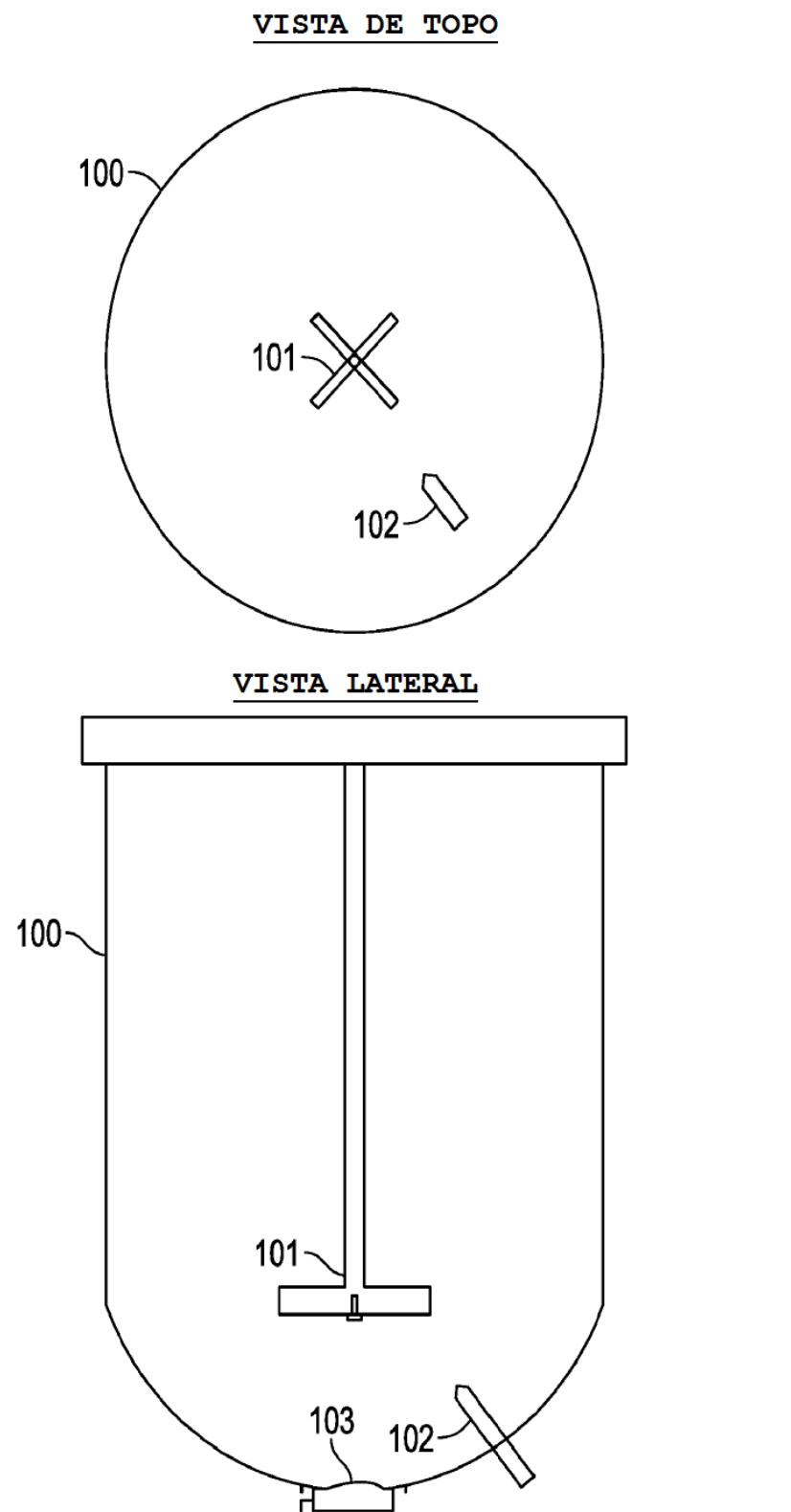


Fig. 17: Vaso de reação de 200 L com disposição do agitador padrão

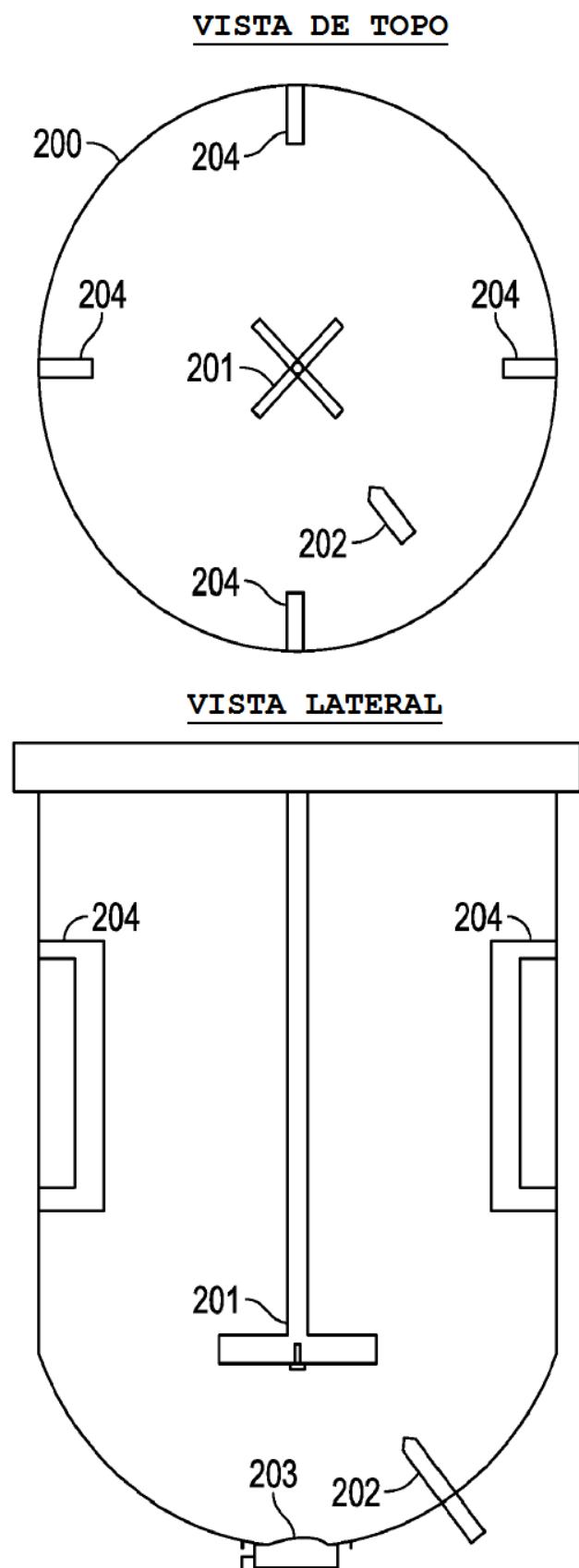


Fig. 18: Vaso de reação de 200 L com defletores para produção de ZS-9 melhorado

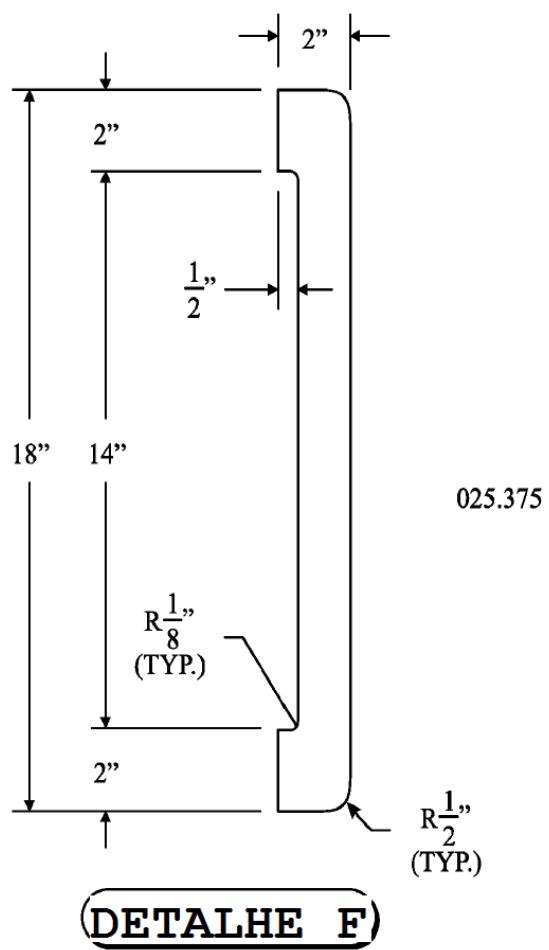


Figura 19 – Detalhe do desenho do defletor para vaso de reação de 200 l para produção de ZS-9 melhorado

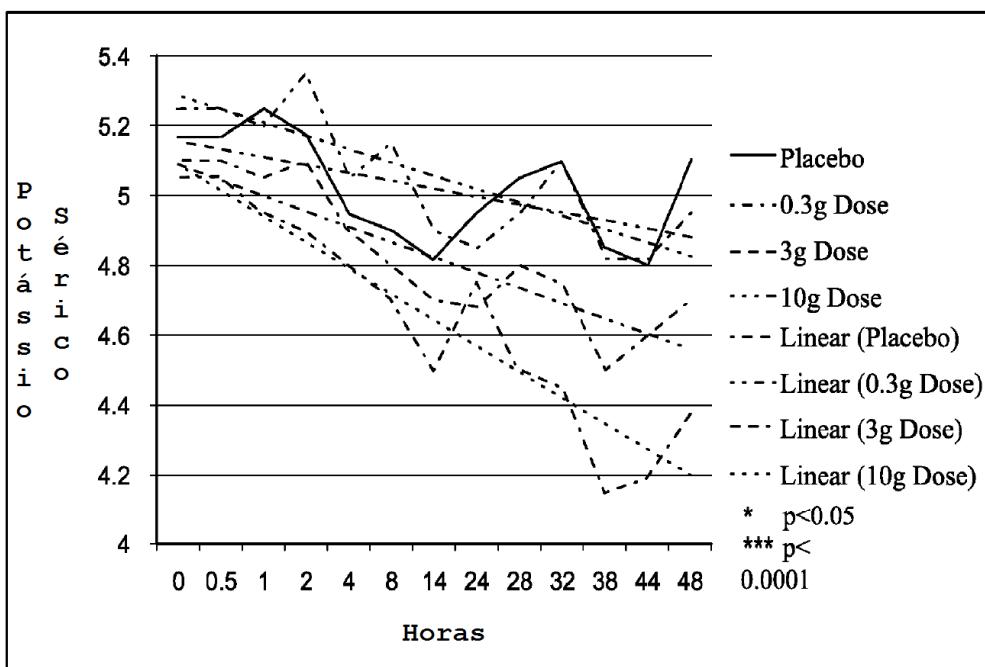
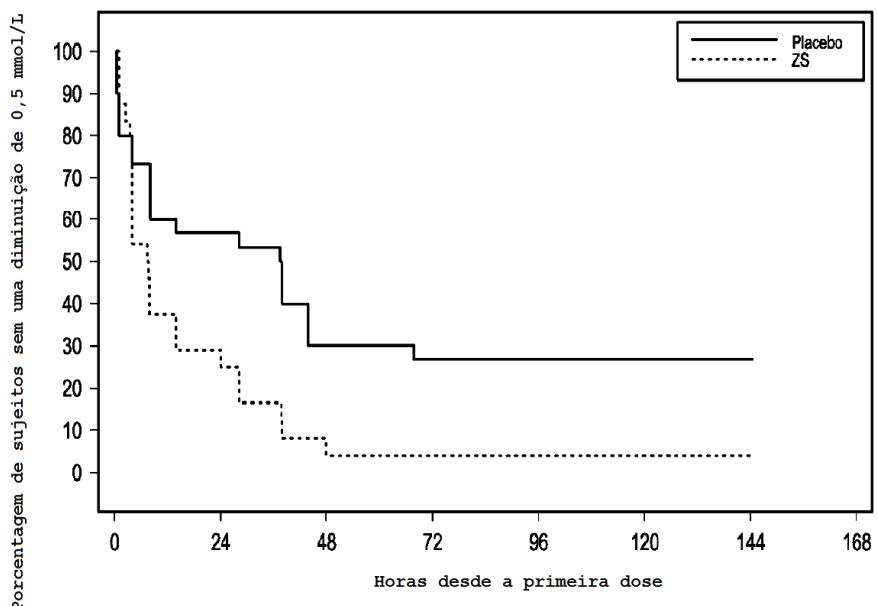


Fig. 20: Níveis de K séricos nas primeiras 48 horas após ingestão de placebo ou ZS



Valor de P do teste de Wilcoxon-Gehan: 0,042

Fig. 21: Tempo de diminuição de K sérico de placebo vs. ZS a 10 g tib

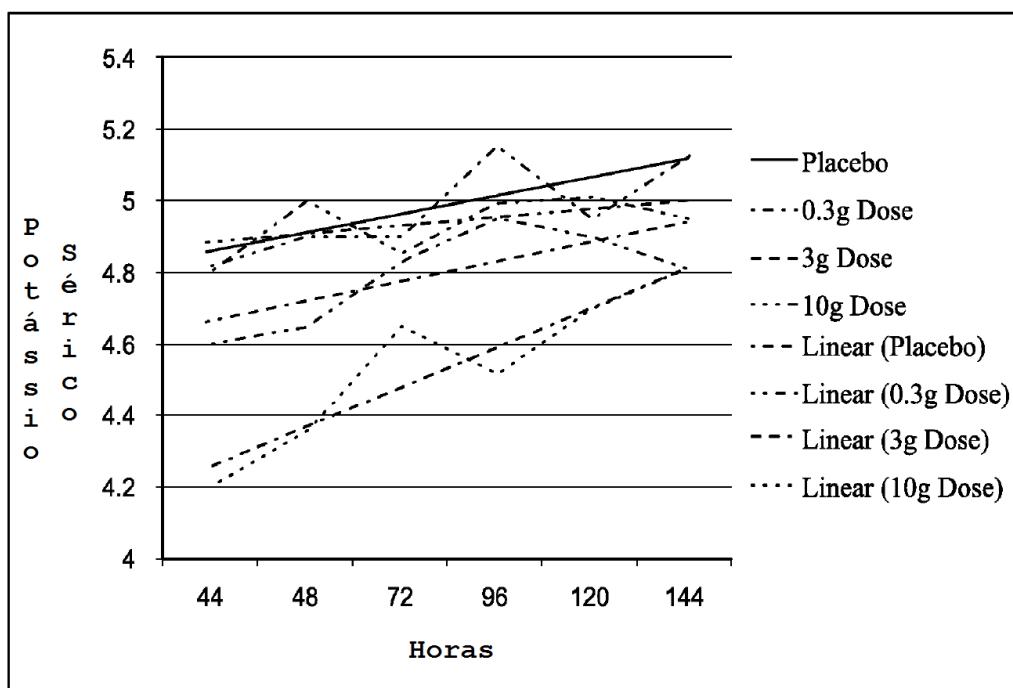
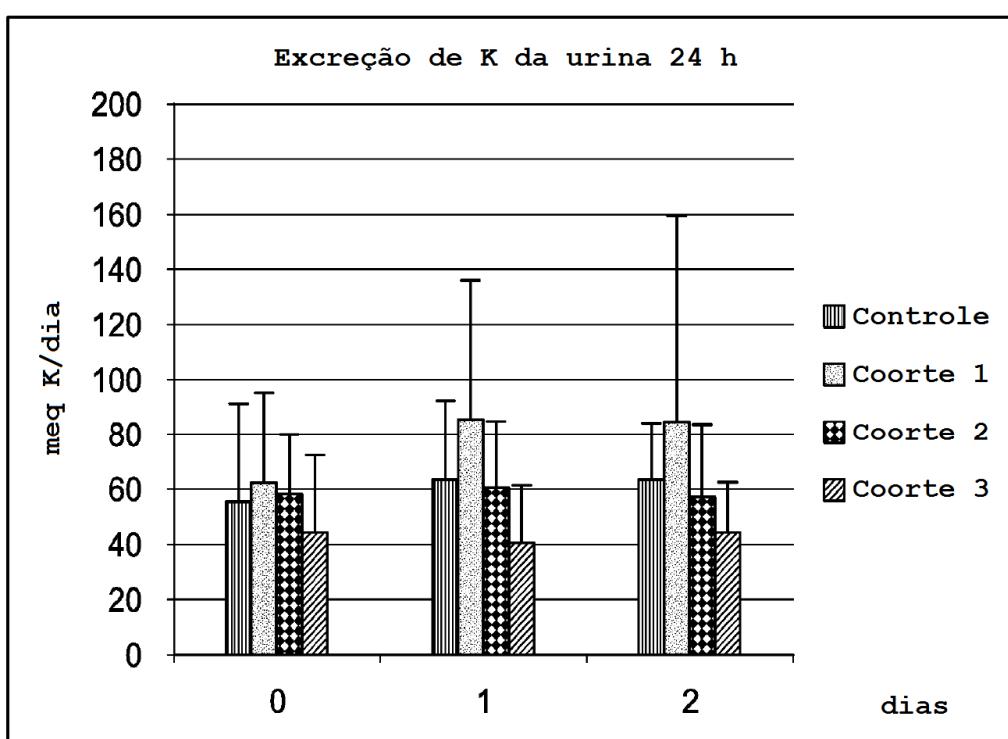


Fig. 22: A taxa de aumento do K sérico seguindo a administração de ZS



**Figura 23 – Taxa de excreção de K na urina**

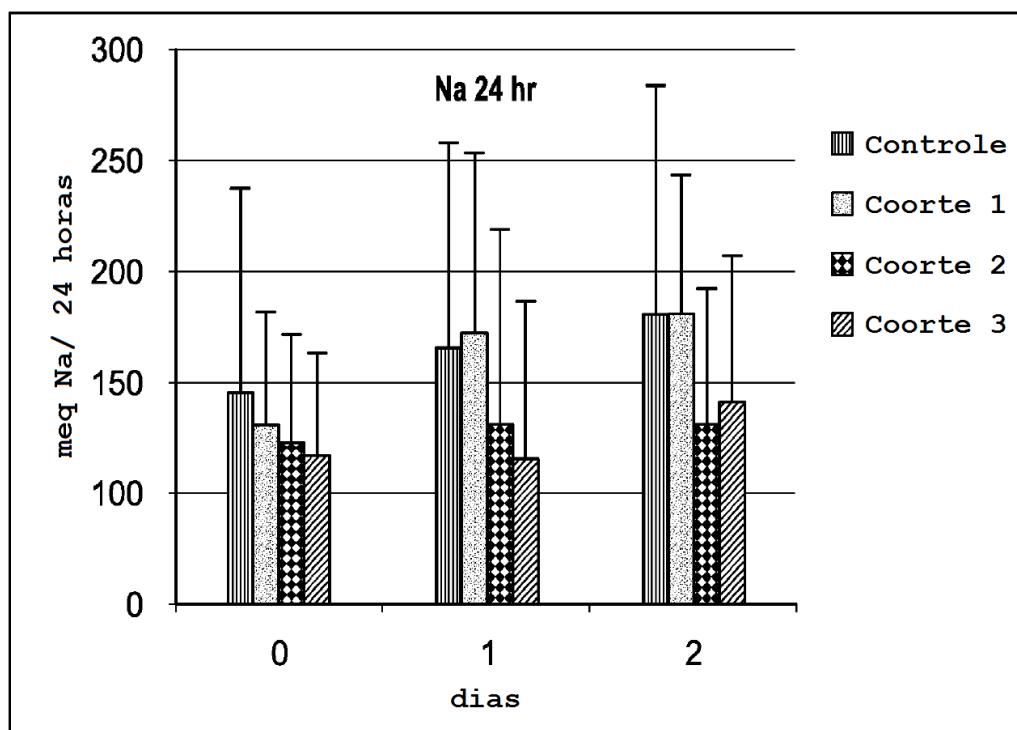


Fig. 24: Excreção urinária de sódio diariamente

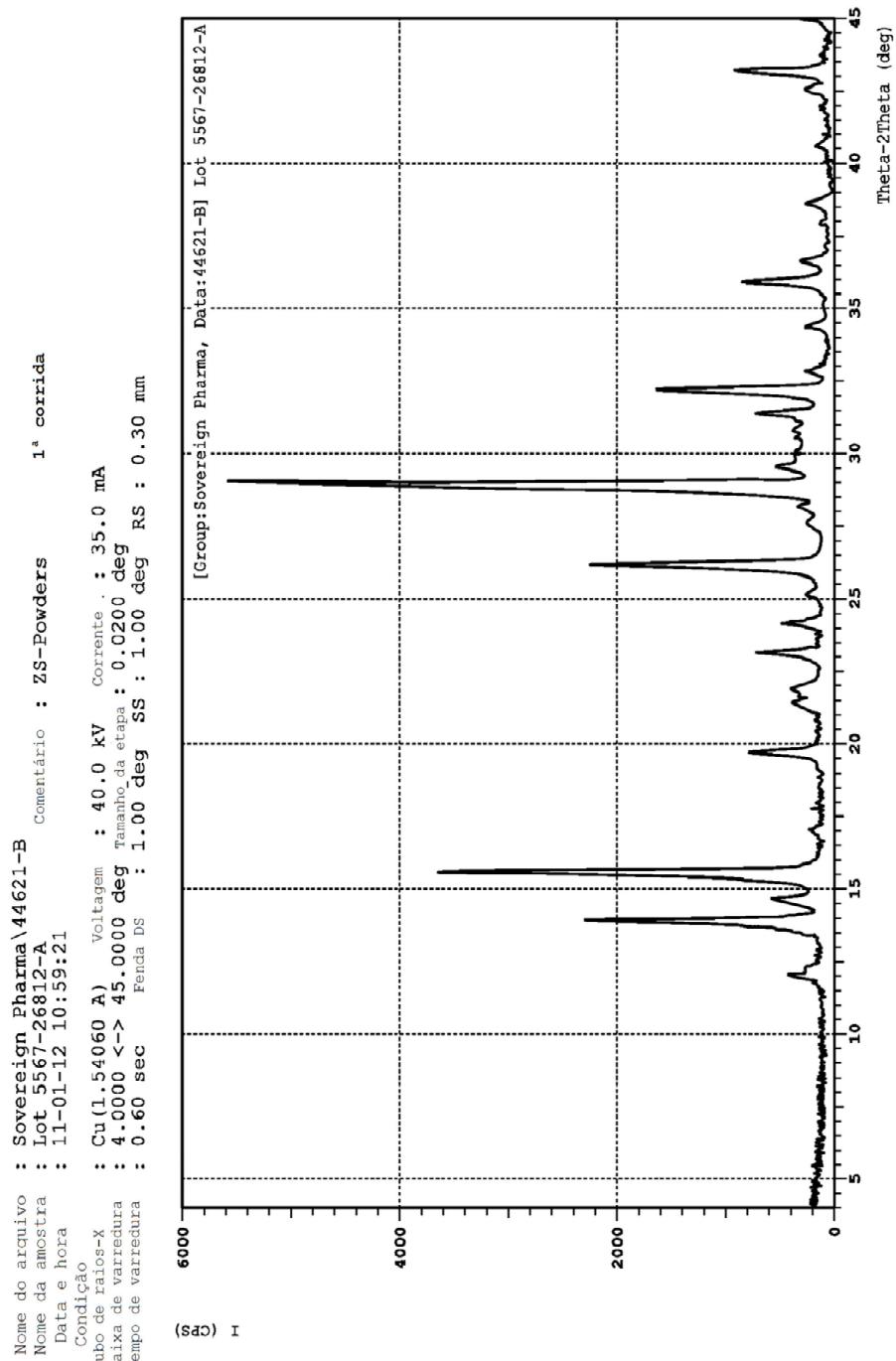


Fig. 25: Gráfico de XRD para ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20 lote 5602-26812

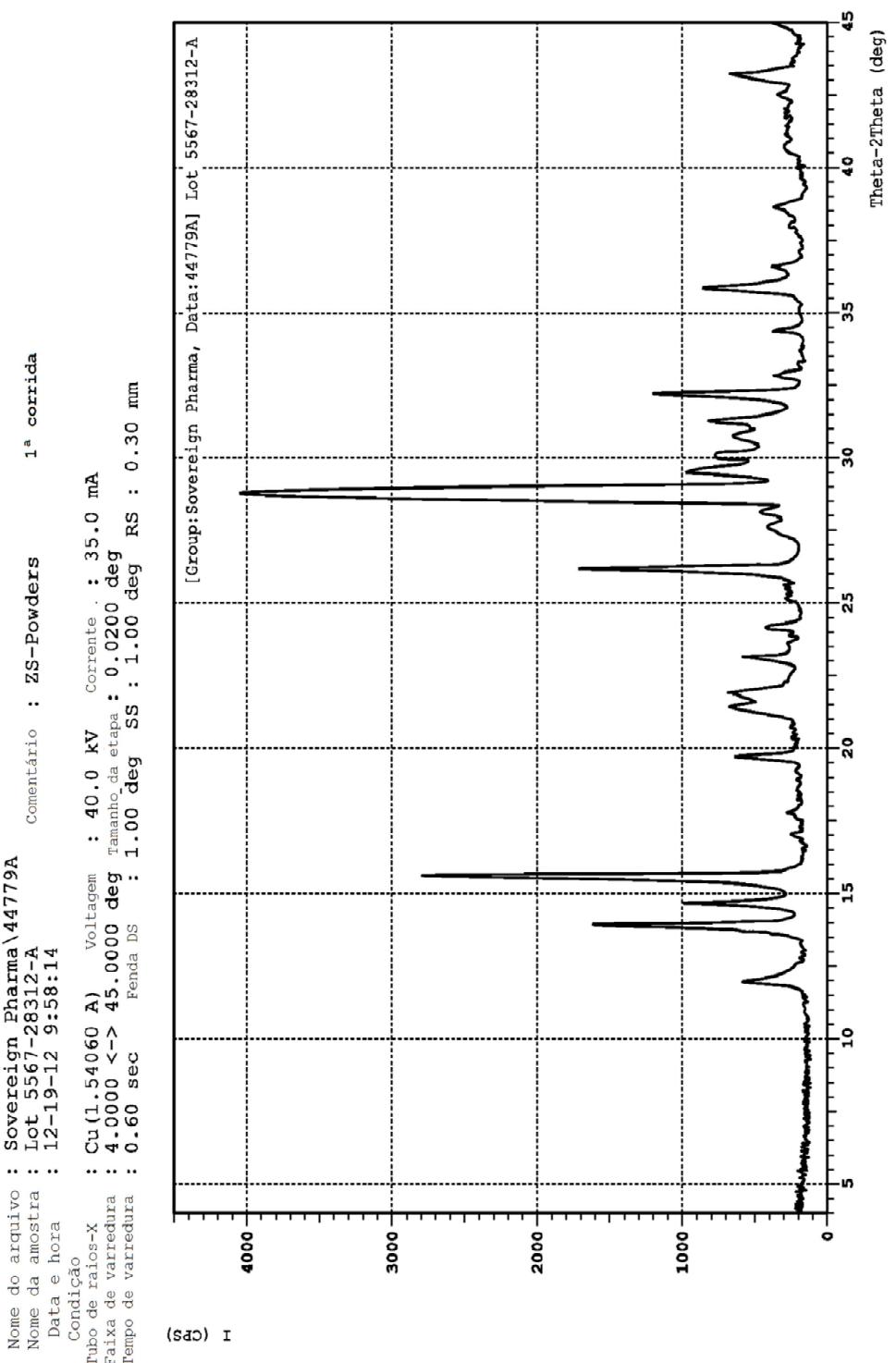


Fig. 26: Gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20  
 lote 5602-28312

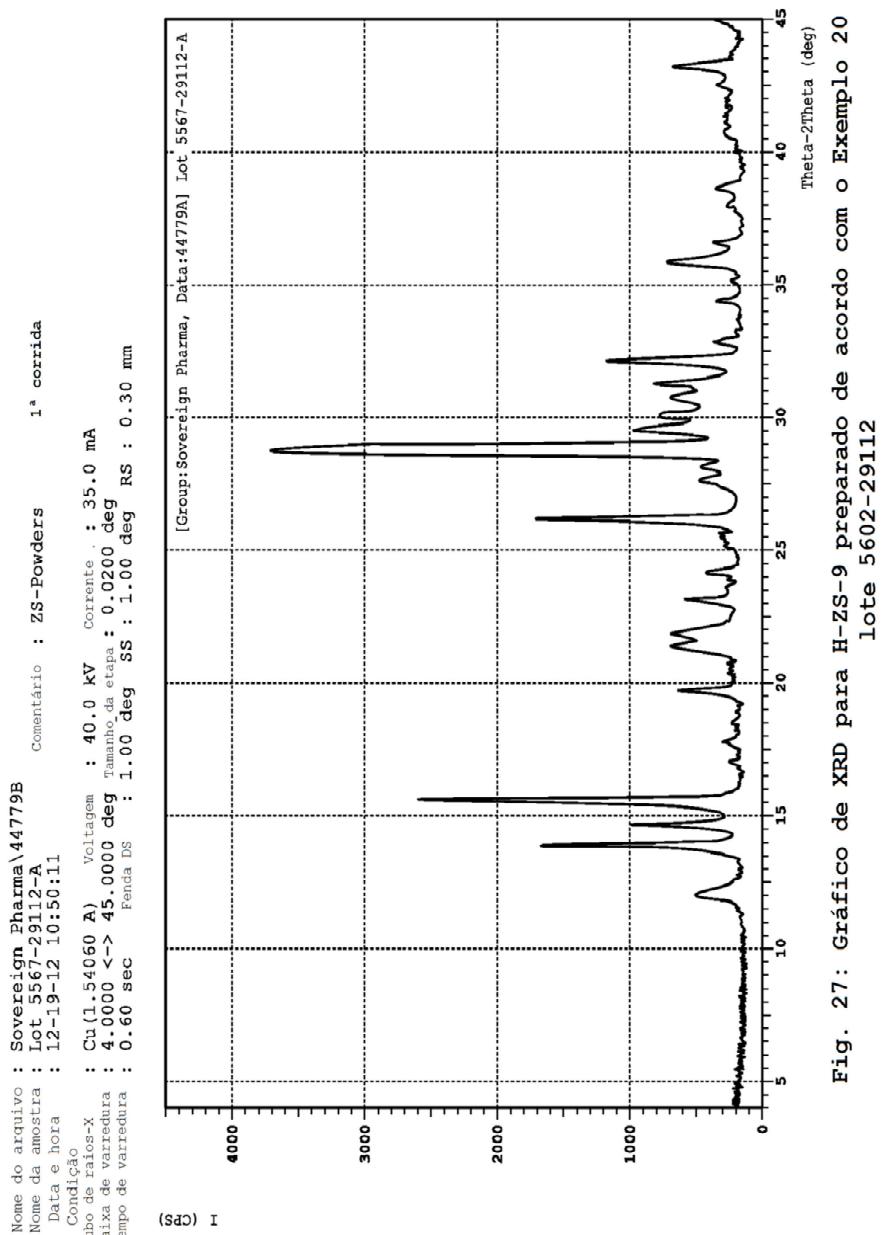


Fig. 27: Gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20 lote 5602-29112

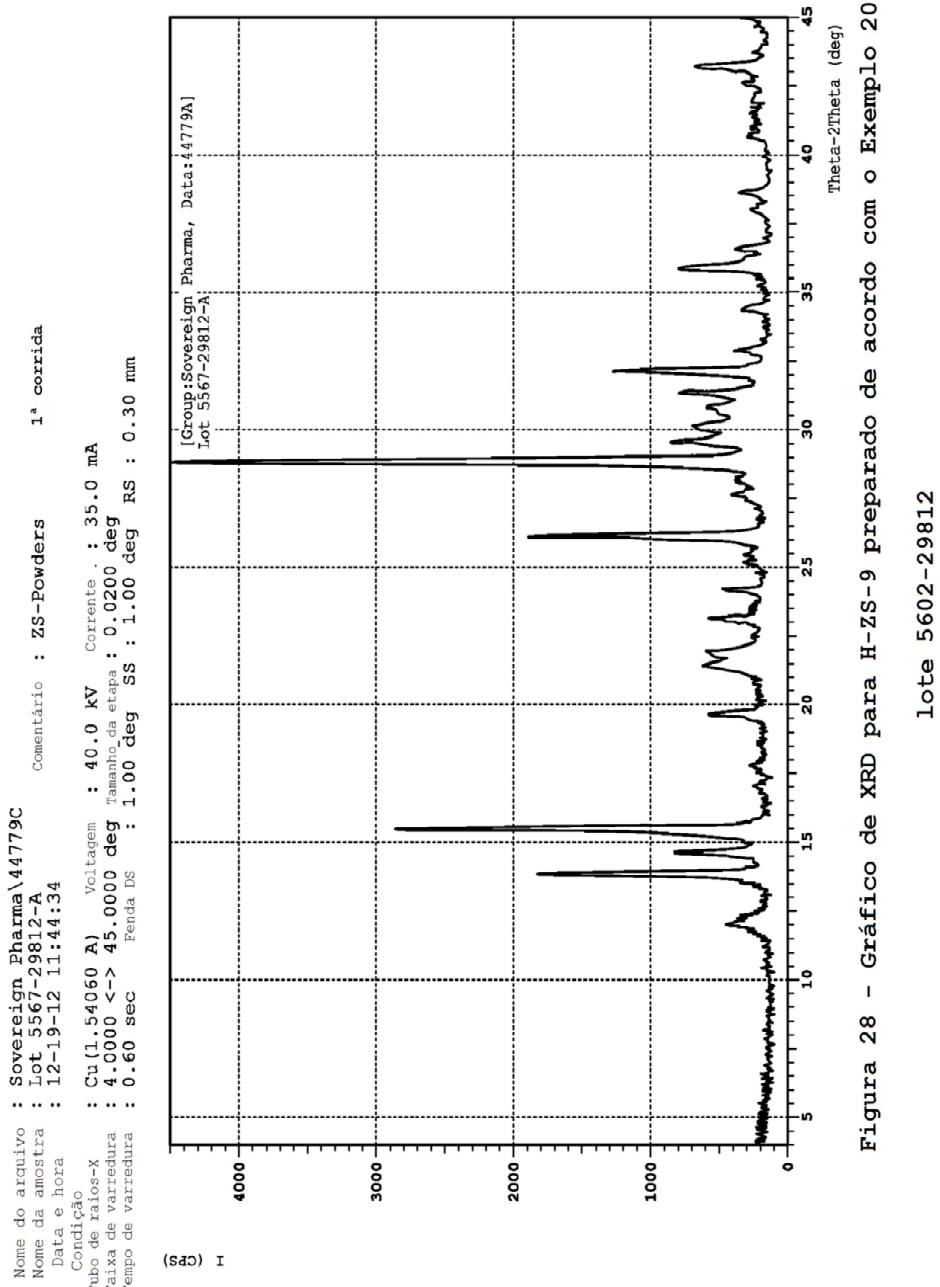


Figura 28 – Gráfico de XRD para H-ZS-9 preparado de acordo com o Exemplo 20

Lote 5602-29812

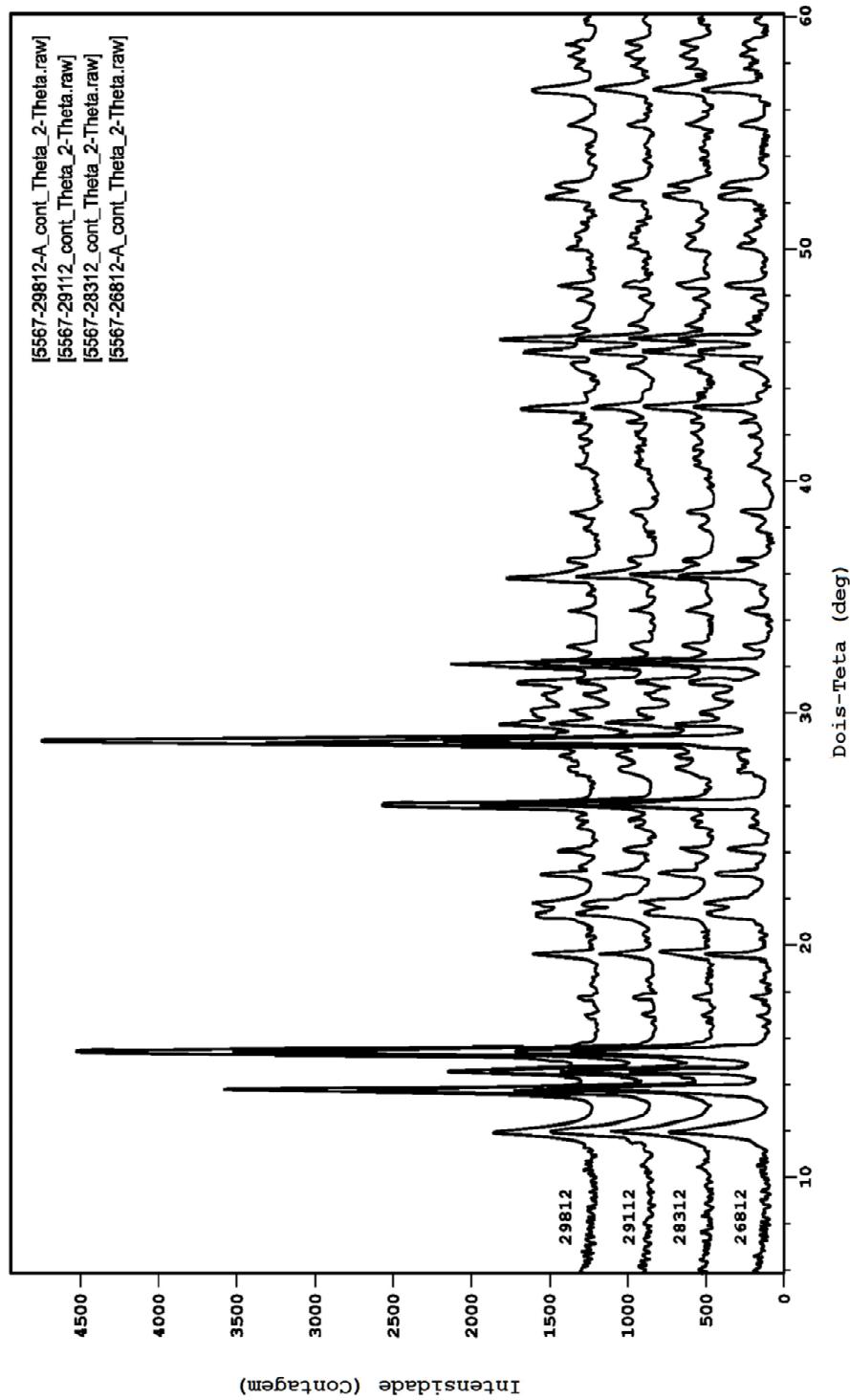


Figura 29 – Dados de XRD para cristais de ZN produzidos de acordo com o Exemplo 20

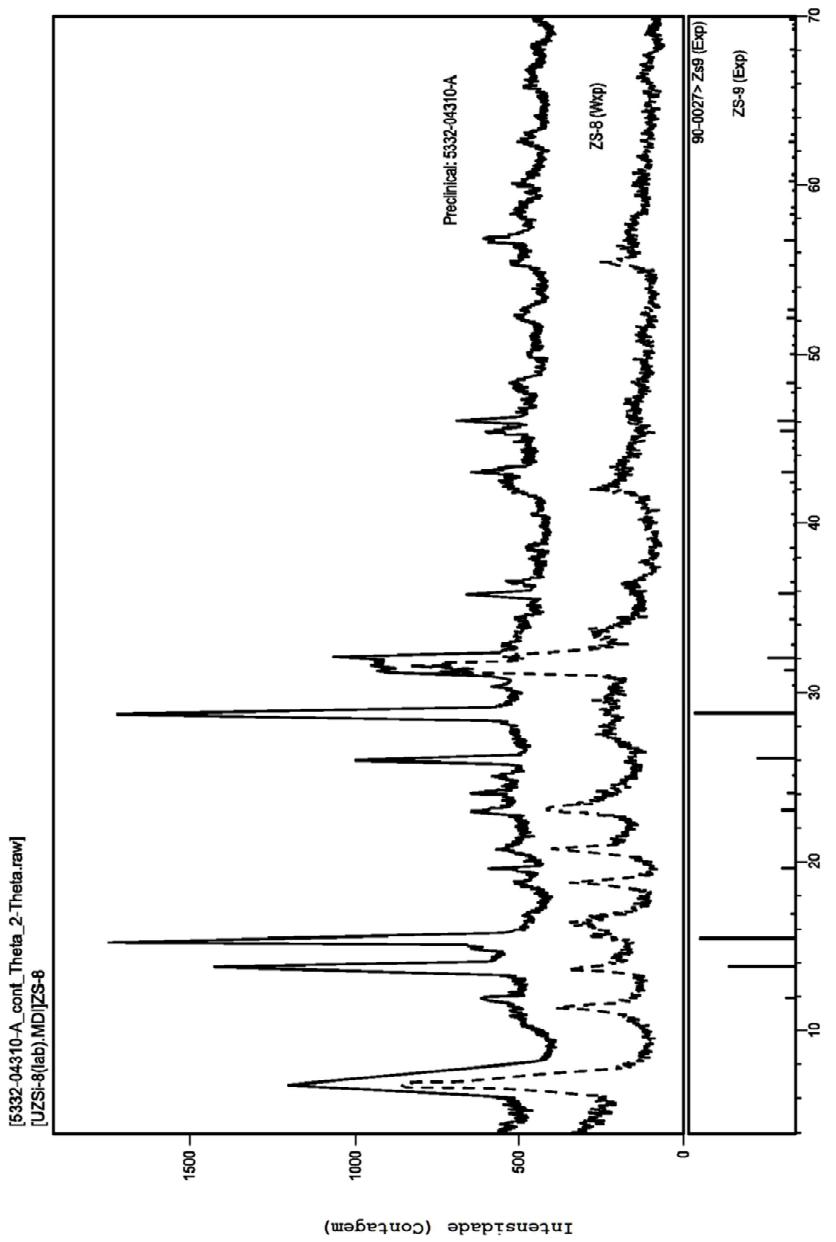


Figura 30 – Dados de XRD de impurezas de ZS-8