



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106170283 B

(45)授权公告日 2019.08.20

(21)申请号 201480072530.5

(22)申请日 2014.11.07

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106170283 A

(43)申请公布日 2016.11.30

(30)优先权数据

- 61/901,886 2013.11.08 US
- 61/914,354 2013.12.10 US
- 61/930,328 2014.01.22 US
- 61/930,336 2014.01.22 US
- 62/005,484 2014.05.30 US
- 62/015,215 2014.06.20 US
- 62/053,732 2014.09.22 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.07.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/064548 2014.11.07

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/070019 EN 2015.05.14

(73)专利权人 ZS制药公司

地址 美国德克萨斯州

(72)发明人 D·J·凯泽 A·F·古伊勒姆

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

代理人 王媛媛 周齐宏

(51)Int.Cl.

- A61K 9/14(2006.01)
- B01J 39/14(2006.01)
- A61K 33/24(2019.01)
- C07F 7/02(2006.01)
- A61P 7/10(2006.01)
- A61P 9/04(2006.01)
- A61P 3/12(2006.01)

(56)对比文件

- WO 2012/109590 A2,2012.08.16,
- US 5891417 A,1999.04.06,
- US 2004/0105895 A1,2004.06.03,
- WO 2012/109590 A2,2012.08.16,

审查员 武波

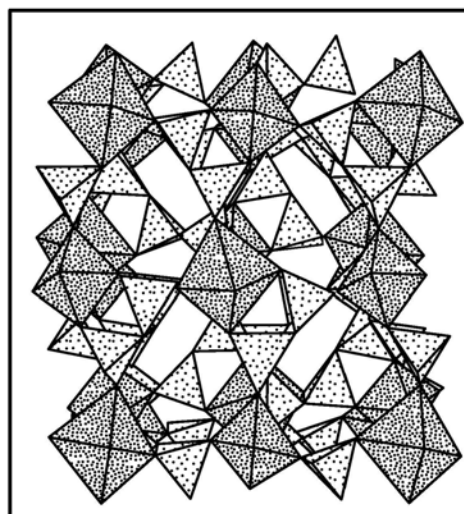
权利要求书6页 说明书48页 附图73页

(54)发明名称

用于治疗高钾血症的微孔硅酸锆

(57)摘要

本发明涉及新的微孔硅酸锆组合物,将其配制成可从胃肠道中以升高的速率除去毒素如钾离子,但不会导致不期望的副作用。优选的组合物具有至少95%ZS-9。这些组合物特别地可用于治疗性治疗高钾血症。这些组合物还可用于治疗慢性肾疾病、冠状血管疾病、糖尿病和移植物排斥。



暗处 =ZrO3(八面体) 亮处 =SiO2(四面体),阳离子未示出

1. 硅酸锆组合物, 包含式 (I) 的硅酸锆:



其中,

A 是钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,

M 是至少一种骨架金属, 其中骨架金属是钪⁴⁺、锡⁴⁺、铌⁵⁺、钛⁴⁺、锆⁴⁺、铪⁴⁺、锆⁴⁺、铪⁴⁺或其混合物,

“p” 具有 1 至 20 的值,

“x” 具有 0 至小于 1 的值,

“n” 具有 1 至 12 的值,

“y” 具有 0 至 12 的值,

“m” 具有 3 至 36 的值且 $1 \leq n+y \leq 12$,

其中该组合物包含至少 95% ZS-9, 并且其中该组合物不包含具有如下 X-射线衍射图谱的 ZS-8:

d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w

2. 权利要求 1 的组合物, 其中 ZS-9 具有如下的 X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
5.9-6.7	m
5.3-6.1	m-s
2.7-3.5	vs
2.0-2.8	w-m
1.6-2.4	w

3. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物包含 ZS-7, 其具有如下的 X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs

4. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物包含重量百分比 95% 至 100% 的 ZS-9。

5. 权利要求 1 的组合物, 其中该组合物包含重量百分比 0% 至 5% 的 ZS-7。

6. 权利要求 1 的组合物, 其中 ZS-9 显示大于 3 微米的中值粒度, 且组合物中小于 7% 的颗粒具有小于 3 微米的直径, 且该组合物显示低于 12% 重量的钠含量。

7. 权利要求 1 的组合物, 其中 ZS-9 是部分质子化的。

8. 权利要求 1 的组合物, 其中质子化的 ZS-9 具有大于 3.1 meq/g 的钾交换率。

9. 权利要求1的组合物,其中质子化的ZS-9具有3.2至3.5meq/g的钾交换率。

10. 权利要求1的组合物,其中质子化的ZS-9具有>2.46meq/g的钾交换率。

11. 权利要求1的组合物,其中质子化的ZS-9具有低于12%的钠含量。

12. 粉状药物阳离子交换组合物,包含ZS-9,其具有使用铜K- α 射线源生成的如下X-射线衍射图谱:

d(Å)
5.9-6.7
5.3-6.1
2.7-3.5
2.0-2.8
1.6-2.4

其中该组合物包含至少95%ZS-9,并且其中该组合物不包含具有如下X-射线衍射图谱的ZS-8:

d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w

13. 包含1至60克式(I)的硅酸锆的硅酸锆组合物的剂量产品:



其中,

A是钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,

M是至少一种骨架金属,其中骨架金属是钪4+、锡4+、铌5+、钛4+、铈4+、锆4+、镨4+、钕4+或其混合物,

“p”具有1至20的值,

“x”具有0至小于1的值,

“n”具有1至12的值,

“y”具有0至12的值,

“m”具有3至36的值且 $1 \leq n+y \leq 12$,

其中硅酸锆包含至少95%ZS-9,并且其中该组合物不包含具有如下X-射线衍射图谱的ZS-8:

d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w

14. 权利要求13的剂量产品,其中ZS-9具有如下的X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
5.9-6.7	m
5.3-6.1	m-s
2.7-3.5	vs
2.0-2.8	w-m
1.6-2.4	w

15. 权利要求13的剂量产品,其中硅酸锆包含ZS-7,其具有如下的X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs

16. 权利要求13的剂量产品,其中该组合物包含重量百分比95%至100%的ZS-9。

17. 权利要求13的剂量产品,其中该组合物包含重量百分比0%至5%的ZS-7。

18. 权利要求13的剂量产品,其中ZS-9显示大于3微米的中值粒度,且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径,且该组合物显示低于12%重量的钠含量。

19. 权利要求13的剂量产品,其中ZS-9是部分质子化的。

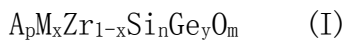
20. 权利要求13的剂量产品,其中质子化的ZS-9具有大于3.1meq/g的钾交换率。

21. 权利要求13的剂量产品,其中质子化的ZS-9具有3.2至3.5meq/g的钾交换率。

22. 权利要求13的剂量产品,其中质子化的ZS-9具有>2.46meq/g的钾交换率。

23. 权利要求13的剂量产品,其中质子化的ZS-9具有小于12%的钠含量。

24. 包含式(I)的硅酸锆的组合物的用途,特征在于其用于制备用于治疗高钾血症的具有10至60克剂量的药剂:



其中,

A是钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,

M是至少一种骨架金属,其中骨架金属是钪4+、锡4+、铌5+、钛4+、铈4+、锆4+、镨4+、铀4+或其混合物,

“p”具有1至20的值,

“x”具有0至小于1的值,

“n”具有0至12的值,

“y”具有0至12的值,

“m”具有3至36的值且 $1 \leq n+y \leq 12$,

其中该组合物包含至少95%重量的ZS-9,并且其中该组合物不含具有如下X-射线衍射图谱的ZS-8:

d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w

25. 根据权利要求24的用途,其中硅酸锆组合物的施用导致高血钾症的血清钾水平降低至正常血清钾水平。

26. 根据权利要求25的用途,其中正常血清钾水平是3.5-5.0mmol/L。

27. 根据权利要求24的用途,其中硅酸锆组合物一天一次施用。

28. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9具有使用铜K- α 射线源生成的如下X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
5.9-6.7	m
5.3-6.1	m-s
2.7-3.5	vs
2.0-2.8	w-m
1.6-2.4	w

29. 根据权利要求24的用途,其中硅酸锆组合物还包含ZS-7,其具有使用铜K- α 射线源生成的如下X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs

30. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9显示大于3微米的中值粒度,且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径,且该组合物显示低于12%重量的钠含量。

31. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9是部分质子化的。

32. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9具有大于3.1meq/g的钾交换率。

33. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9具有3.2至3.5meq/g的钾交换率。

34. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9具有 >2.46 meq/g的钾交换率。

35. 根据权利要求24的用途,其中ZS-9具有低于12%的钠含量。

36. 包含硅酸锆的组合物的用途,所述硅酸锆具有式:



特征在于其用于制备用于治疗慢性高钾血症的具有10至60克剂量的药剂,

其中,

A是钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,

M是至少一种骨架金属,其中骨架金属是钪4+、锡4+、铌5+、钛4+、铈4+、锆4+、镓4+、铟4+或其混合物,

“p”具有1至20的值,

“x”具有0至小于1的值,

“n”具有0至12的值,

“y”具有0至12的值,

“m”具有3至36的值且 $1 \leq n+y \leq 12$,

其中该组合物包含至少95%重量的ZS-9,并且其中该组合物不含具有如下X-射线衍射图谱的ZS-8:

d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w

37. 根据权利要求36的用途,其中硅酸锆组合物的施用导致高血钾症的血清钾水平降低至正常血清钾水平。

38. 根据权利要求37的用途,其中正常血清钾水平是3.5-5.0mmol/L。

39. 根据权利要求36的用途,其中硅酸锆组合物一天一次施用。

40. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9具有使用铜K- α 射线源生成的如下X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
5.9-6.7	m
5.3-6.1	m-s
2.7-3.5	vs
2.0-2.8	w-m
1.6-2.4	w

41. 根据权利要求36的用途,其中硅酸锆组合物还包含ZS-7,其具有使用铜K- α 射线源生成的如下X-射线衍射图谱:

d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs

42. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9显示大于3微米的中值粒度,且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径,且该组合物显示低于12%重量的钠含量。

43. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9是部分质子化的。

44. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9具有大于3.1meq/g的钾交换率。
45. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9具有3.2至3.5meq/g的钾交换率。
46. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9具有 >2.46 meq/g的钾交换率。
47. 根据权利要求36的用途,其中ZS-9具有低于12%的钠含量。

用于治疗高钾血症的微孔硅酸锆

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求2013年11月8日提交的美国临时申请号61/901,886、2013年12月10日提交的美国临时申请号61/914,354、2014年1月22日提交的美国临时申请号61/930,328、2014年1月22日提交的美国临时申请号61/930,336、2014年5月30日提交的美国临时申请号62/005,484、2014年6月20日提交的美国临时申请号62/015,215和2014年9月22日提交的美国临时申请号62/053,732的优先权,将其公开内容各自以其全部引入文中,作为参考。

[0003] 发明背景

发明领域

[0004] 本发明涉及新的硅酸锆("ZS")组合物,其优选为相对于环硅酸锆其它形式(即ZS-7)和硅酸锆(即ZS-8、ZS-11)具有升高水平的ZS-9晶型的环硅酸锆钠。ZS组合物优选为环硅酸锆钠组合物,其中所述晶型相对于硅酸锆的其它晶型具有至少95%ZS-9。本发明的ZS组合物令人意外地显示显著改善的体内钾离子吸收特性和升高水平的血清钾的快速降低。

[0005] 优选地,特别地将本发明的ZS组合物配制成特定剂量,以便从胃肠道中以升高速率除去选择的毒素,例如钾离子或铵离子,但不会导致不期望的副作用。将优选的制剂设计成除去和避免患者中潜在的颗粒进入血流和潜在的尿pH增加。还将制剂设计成释放较少的钠进入血液。这些组合物特别地可用于治疗性治疗高钾血症和肾疾病。本发明还涉及包含微孔ZS作为活性成分的药物颗粒、片剂、丸剂和剂型。具体地,将颗粒、片剂、丸剂或剂型压制以在受试者中提供速释、延迟释放或特异性释放。还公开了具有提高的纯度和钾交换容量("KEC")的微孔ZS组合物。还研究了治疗急性、亚急性和慢性高钾血症的方法。还公开了使用上述微孔ZS组合物治疗不同形式的高钾血症的特别有利的给药方案。此外,本发明涉及共同施用微孔ZS组合物与另外的药物的方法,所述另外的药物已知用于诱导、导致或加剧高钾血症病症。

[0006] 相关技术说明

[0007] 急性高钾血症是由血清钾水平升高引起的危害生命的严重病症。钾是普遍存在的离子,参与人体的众多过程。其是最大量的细胞内阳离子,并且对于多个生理过程是非常重要的,所述生理过程包括维持细胞膜电位、细胞体积的动态平衡和动作电位的传输。钾的主要饮食来源是蔬菜(西红柿和马铃薯)、水果(桔子、香蕉)和肉。血浆的正常钾水平是3.5-5.0mmol/L,肾脏是钾水平的主要调节器。钾的肾清除是被动的(通过肾小球),伴随近端小管和亨勒袢(loop of Henle)升支的主动重吸收。在远端小管和集尿管存在钾的主动性排泄,所述过程都是由醛固酮控制的。

[0008] 增加的细胞外钾水平引起细胞膜电位的去极化。所述去极化打开一些电压门控钠通道,但是不足够产生动作电位。短时间后,打开的钠通道失活,并变得抗拒,增加产生动作电位的阈值。这引起神经肌肉-、心脏-和胃肠道器官系统的损害,并且所述损害引起高钾血症所观察到的症状。最关心的是对心脏系统的影响,其中心脏传导的损害可引起致命的心脏心律失常例如心搏停止或心室颤动。因为潜在的致命心律失常,高钾血症代表了必须被

立即纠正的急性代谢紧急事件。

[0009] 当过量产生血清钾(口摄入、组织故障)时,可形成高钾血症。无效清除是高钾血症的最常见病因,其可以是激素性(如醛固酮缺乏)、药理学的(用ACE-抑制剂或血管紧张素受体阻断剂治疗)或者最常见地可归因于肾功能降低或者晚期心力衰竭。高钾血症的最常见原因是肾功能不全,并且肾衰程度和血清钾(“S-K”)水平密切相关。此外,许多不同的常用药物引起高钾血症,例如但不限于ACE-抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、保钾利尿药(例如但不限于阿米洛利)、NSAIDs(例如但不限于布洛芬、萘普生、塞来昔布)、肝素和某些细胞毒、免疫抑制剂(例如但不限于环孢素和他克莫司)和/或抗生素药物(例如但不限于甲氧苄啶)。最后, β -受体阻断剂、地高辛或琥珀酰胆碱是另外的众所周知的高钾血症诱因。此外,晚期充血性心脏病、巨大伤害、烧伤或血管内溶血引起高钾血症,正如代谢性酸中毒,其最常见是作为部分糖尿病酮症酸中毒。

[0010] 高钾血症的症状有些是非特异性的,通常包括全身不适、心悸和肌无力或心律失常体征,例如心悸、迟钝-心动过速(brady-tachycardia)或眩晕/昏厥。然而,通常,在医学病症的血液常规检测期间或者已形成严重并发症如心律失常或猝死后,检查到高钾血症。诊断显然是通过S-K测量来建立。

[0011] 治疗取决于S-K水平。在轻症(5-6.5mmol/l的S-K)中,用钾结合树脂(**Kayexalate®**)急性处理,结合饮食忠告(低钾饮食)和可能的药物治疗调整(如果用引起高钾血症的药物治疗),是护理标准;如果S-K高于6.5mmol/l或者如果存在心律失常,紧急降低钾和在医院里密切检测是必需的。通常使用下述治疗:

[0012] • **Kayexalate®**,一种结合肠内钾、并由此增加粪便排泄、从而降低S-K水平的树脂。然而,因为已显示**Kayexalate®**引起肠梗阻和潜在的破裂。此外,需要与治疗同时诱导腹泻。这些因素已降低用**Kayexalate®**治疗的适用性。

[0013] • 胰岛素IV(+葡萄糖,以防止血糖过低),其向细胞中转移钾,并使钾离开血液。

[0014] • 钙补充剂。钙不降低S-K,但是钙降低心肌兴奋性,并由此稳定心肌,降低患心律失常风险。

[0015] • 碳酸氢盐。碳酸氢根离子将刺激 K^+ 与 Na^+ 的交换,由此产生对钠-钾ATP酶的刺激。

[0016] • 透析(严重病例)。

[0017] 唯一市售的实际增加钾自身体清除的药理学物理疗法是**Kayexalate®**;然而,由于需要诱导腹泻,不能将**Kayexalate®**长期施用,甚至在急性情况下,同时需要诱导腹泻,且仅微小功效和恶臭气味与味道,降低了其有用性。

[0018] 美国专利号6,579,460、6,099,737和6,332,985中,描述了ZS或硅酸钛微孔离子交换剂用于从血液或透析液中除去有毒阳离子和阴离子的用途,将各专利以其全部引入文中。在美国专利号6,814,871、5,891,417和5,888,472中发现微孔离子交换剂的其它实例,将各专利以其全部引入文中。

[0019] 本发明人已发现,在治疗高钾血症中,当体内用于除去钾,已知的ZS组合物可显示不合乎需要的作用。具体地讲,ZS分子筛组合物的施用已伴随混合性白细胞炎症、极轻的急性膀胱炎症的发生,并在动物研究中观察到肾盂和尿中未识别的结晶,以及尿液pH的增加。

此外,已知的ZS组合物已具有结晶杂质和不期望的低阳离子交换容量问题。

[0020] 本发明人公开了新的ZS分子筛,以解决与目前高钾血症治疗相关的问题,和利用这些新组合物治疗高钾血症的新方法。参见美国专利申请号13/371,080(美国专利申请公开号2012-0213847A1)。此外,本发明人已公开了生产具有改善的粒度分布的ZS吸收剂的新方法,所述ZS吸收剂可用避免和/或减少筛选ZS晶体需求的方法制备。参见美国专利申请13/829,415(美国专利公布号2013-0334122)。

[0021] 本发明人已经公开可利用新的剂型改善治疗高钾血症中的ZS的递送。特别是,本发明人已发现,当施用至患有升高的钾水平的受试者时,ZS的特定剂型能显著将患高钾血症的患者的血清钾水平降低至正常水平。本发明人还已发现所述特定剂型能在患者中维持低钾水平,持续一段长的时间。

[0022] 发明人还发现,施用和/或共同施用微孔ZS还有益于那些目前经历已知导致高钾血症的药物治疗的患者。例如,具有肾功能不全、心血管疾病或心脏病或接受ACE或ARB抑制剂和/或免疫抑制剂的器官移植患者典型地发生高钾血症。对这些患者中发生高钾血症的一种可能的解决方式在于暂停治疗,直到钾水平正常。发明人已经发现,向这些患者共同施用或施用ZS使过高钾水平正常或降低其水平,以便允许连续施用引起高钾血症的药物。

[0023] 已广泛研究了醛固酮在肾功能方面的作用。参见Remuzzi等人,“肾素-血管紧张素-醛固酮系统在慢性肾疾病进展中的作用”(The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease),*Kidney Int'* 1,68卷Supp.99,S57-S65页(2005);Zhang等人,“醛固酮经线粒体来源的ROS诱导上皮细胞-间充质细胞转换”(Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin),*Am J Physiol Renal Physiol* 293(2007);Ponda等人,“慢性肾疾病中的醛固酮拮抗”(Aldosterone Antagonism in Chronic Kidney Disease),*Clin J Am Soc Nephrol* 1:668-677(2006);U.Wenzel,“醛固酮和肾疾病进展”(Aldosterone and Progression of Renal Disease),*Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 17:44-50(2008);Remuzzi等人,“醛固酮对肾纤维化的恶化机制”(The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis),*J Am Soc Nephrol* 19:1459-1462(2008);Navaneethan等人,“用于预防慢性肾疾病进展的醛固酮拮抗剂:系统综述和荟萃分析”(Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease:A Systematic Review and Meta-analysis),*Am Soc Neph* (2008);Briet等人,“醛固酮:对肾脏系统和心血管系统的作用”(Aldosterone:effects on the kidney and cardiovascular system),*Nature Reviews:Nephrology* 6:261-273(2010);R Toto,“慢性肾疾病中的醛固酮阻断:其能改善结果吗?”(Aldosterone blockade in chronic kidney disease:can it improve outcome?),*Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 19:444-449(2010);Turner等人,“慢性肾疾病的治疗”(Treatment of chronic kidney disease),*Kidney Int'* 1 81:351-362(2012)。如Turner等人所注意到,醛固酮有害作用的识别已引起利用盐皮质激素受体阻断剂选择性阻断其的尝试。大量的动物研究支持所述方法,当将醛固酮阻断剂加入到ACE抑制剂或ARB中时,人研究已显示蛋白尿的减少。然而,所述方法通常产生高钾血症。因此,存在通过以产生改善的GFR而无高钾血症发作的方式降低醛固酮水平而治疗CKD的需求。

[0024] 已广泛研究醛固酮在心血管疾病 (CVD) 中的作用。Rocha等人,“选择性醛固酮阻断在大鼠心脏中预防血管紧张素II/盐-诱导的血管炎症”(Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart), *Endocrinology* 143 (12):4828-4836 (2002); Rocha等人,“醛固酮诱导大鼠心脏的血管炎症表型”(Aldosterone Induces a Vascular Inflammatory Phenotype in the Rat Heart), *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:H1802-H1810 (2002); Briet等人,“醛固酮:对肾脏系统和心血管系统的作用”(Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system), *Nature Reviews: Nephrology* 6:261-273 (2010); Tomaschitz等人,“血浆醛固酮水平与增加的心血管死亡率相关:Ludwigshafen风险和心血管健康(LURIC)研究”(Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study), *European Heart Journal* 31:1237-1247 (2010)。值得注意的是,在患有CKD的人中,众所周知CVD是常见且通常致命的。如Tomachitz等人所讨论的,血浆醛固酮水平与增加的心血管死亡率相关。因此,在治疗诊断患有CKD和/或CVD的患者中,降低醛固酮水平而无与醛固酮阻断剂相关的副作用将是合乎需要的。

[0025] 患有中等至严重心衰和/或肾衰的患者通常施用ACE抑制剂或ARB和利尿药(例如保钾的)的联合治疗。已显示所述联合施用增加患高钾血症的风险,尤其在患有糖尿病和肾损害的患者。Horn和Hansten,“药物相互作用引起的高钾血症”(Hyperkalemia Due to Drug Interactions), *Pharmacy Times*, 66-67页, 2004年1月; Desai,“与肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂相关的高钾血症:平衡风险和益处”(Hyperkalemia Associated with Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Balancing Risk and Benefit), *Circulation*, 118:1609-1611 (2008)。因此,需要为目前正进行所述联合治疗的患者提供降低血清钾水平而不停止所述治疗的方法。

[0026] 典型地给已经进行器官置换或移植的患者开据免疫抑制剂处方以辅助降低器官被免疫系统排斥的风险。然而,已知应用免疫抑制剂增加发生高钾血症的风险。因此,需要给目前正在进行免疫抑制剂疗法的患者提供减少或降低血清钾水平而不停止应用这些药物的方式。

[0027] 高钾血症也在可能或可能不存在肾损伤的糖尿病患者中常见。因为在糖尿病患者中存在发生高钾血症或存在高钾血症的风险,所以也与增加高钾血症风险相关的肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的应用在这些患者中受限。本发明的发明人已经发现,给糖尿病患者施用微孔ZS允许连续施用或共同施用用于治疗糖尿病的肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂。本发明实施方案简述

[0028] 包含ZS的阳离子交换组合物或产品在配制和以特定药物剂量配制和施用,能够显著地降低显示出升高钾水平的患者的血清钾水平。在一个实施方案中,显示出升高钾水平的患者是具有慢性或急性肾疾病的患者。在另一个实施方案中,显示出升高的钾水平的患者具有急性或慢性高钾血症。

[0029] 在一个实施方案中,组合物的剂量可以是约1-20克ZS,优选8-15克,更优选10克。在另一个实施方案中,将组合物以约1-60克、优选24-45克、更优选30克的总剂量施用。

[0030] 在另一个实施方案中,组合物包含具有由ZrO₃八面体单元和至少一个SiO₂四面体

单元和GeO₂四面体单元组成的微孔结构的分子筛。这些分子筛具有经验式：

[0031] $A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$

[0032] 其中A为可交换阳离子,选自钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,M是至少一种骨架金属,其选自钪(4+)、锡(4+)、铌(5+)、钛(4+)、钽(4+)、锆(4+)、锆(4+)和铀(4+),“p”具有约0至约20的值,“x”具有0至小于1的值,“n”具有约0至约12的值,“y”具有0至约12的值,“m”具有约3至约36的值且 $1 \leq n+y \leq 12$ 。锆可替代硅、锆或其组合。因为组合物基本不溶于体液(中性或碱性pH)中,可将其口服摄入,以在胃肠道系统中除去毒素。

[0033] 在一个可选的实施方案中,提供具有升高的阳离子交换容量、特别是钾交换容量的分子筛。该提高的阳离子交换容量通过专门方法和反应器结构实现,其在整个反应过程中升起且更彻底地悬浮晶体,如美国专利申请号13/371,080(美国专利申请公开号2012-0213847A1)中所述。在本发明的一个实施方案中,改善的ZS-9晶体组合物(即其中主要晶体形式是ZS-9的组合物)具有大于2.5meq/g,更优选2.7-3.7meq/g,更优选3.05-3.35meq/g的钾交换容量。已在商品化规模生产具有3.1meq/g钾交换容量的ZS-9晶体,且其已实现所需的临床结果。预期具有3.2meq/g钾交换容量的ZS-9晶体也将实现所需的临床结果,并提供改善的给药形式。可实现3.1和3.2meq/g的目标,其具有±15%、更优选±10%,并最优选±5%的公差(tolerance)。更高容量形式的ZS-9是合乎需要的,尽管在商品化规模生产是更困难的。所述更高容量形式的ZS-9具有大于3.5meq/g、更优选大于4.0meq/g、更优选4.3-4.8meq/g、甚至更优选4.4-4.7meq/g并最优选约4.5meq/g的提高了的交换容量。根据下述实施例14,生产了具有3.7-3.9meq/g钾交换容量的ZS-9晶体。

[0034] 在一个实施方案中,所述组合物显示大于3微米的中值粒度,且组合物中低于7%的颗粒具有小于3微米的直径。优选地,组合物中低于5%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中低于4%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中低于3%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中低于2%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中低于1%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中低于0.5%的颗粒具有小于3微米的直径。最优选,没有颗粒或者仅微量具有低于3微米的直径。

[0035] 中值粒度和平均粒度是优选大于3微米,且达到1,000微米级别大小的颗粒对于某些应用是可能的。优选地,中值粒度是5-1000微米,更优选10-600微米,更优选15-200微米,并最优选20-100微米。

[0036] 在一个实施方案中,上述显示中值粒度和具有小于3微米直径的组合物中的颗粒级分(fraction of particles)的组合物还显示低于12重量%的钠含量。优选地,钠含量是9重量%以下,更优选钠含量是6重量%以下,更优选钠含量是3重量%以下,更优选钠含量是0.05重量%-3重量%,并最优选是0.01重量%或者更小或尽可能的低。

[0037] 在一个实施方案中,本发明涉及包含胶囊、片剂或粉末形式的组合物的单独药物剂型。在本发明的另一个实施方案中,将药物产品以足够维持降低的血清钾水平的单独的单位剂量包装于药盒中。所述剂量可以是约1-60克/天或者其中的任何全部数字或整数区间。所述剂量可以是单独的胶囊、片剂或包装的粉末形式的1.25-20克ZS,优选2.5-15克ZS,更优选5-10克ZS。在另一个实施方案中,ZS可以是约1.25-45克胶囊、片剂或粉末包装的单一单位剂量。在另一个实施方案中,可以一天一次、每天三次、每隔一天或每周一次服用所

述产品。

[0038] 本发明的组合物可以用于治疗肾疾病(例如慢性或急性)或肾疾病症状,例如高钾血症(例慢性或急性),包括对此需要的患者施用该组合物。施用剂量可以在约1.25-20克的ZS,优选2.5-15克,更优选10克。在另一个实施方案中,所述组合物的总施用剂量可以在约1-60克(14-900mg/Kg/天),优选24-36克(350-520mg/Kg/天),更优选30克(400mg/Kg/天)。

[0039] 本发明的发明人已经发现,施用优选形式的微孔ZS与改善的肾小球滤过率(GFR)相关,且当与包括利尿药的疗法共同施用,理想地降低了发生高钾血症的风险。这些数据证实,根据本发明,慢性肾疾病(CKD)和/或心血管疾病(CVD)可以通过施用微孔硅酸锆与包括利尿药的标准疗法来治疗。

[0040] 在一个实施方案中,本发明涉及向已诊断为CKD的患者施用适合剂量的微孔硅酸锆。在另一个实施方案中,本发明涉及向已诊断为CVD的患者或在心肌梗死后向患者施用适合剂量的微孔硅酸锆。在该实施方案的一个方面,患者被诊断为CKD和CVD两者。

[0041] 在一个实施方案中,本发明涉及向CKD和/或CVD患者施用包括包含利尿药和硅酸锆的治疗的组合。在另一个实施方案中,硅酸锆可以是本文中所述的ZS-9。还在另一个实施方案中,利尿药可以是髓祥利尿药、噻嗪利尿药和/或保钾利尿药。还在另一个实施方案中,治疗CKD和/或CVD的方法包括施用包括利尿药和本发明硅酸锆的治疗。还在另一个实施方案中,利用利尿药和硅酸锆的CKD和/或CVD治疗还可包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACE)或血管紧张素受体阻断剂(ARB)。

[0042] 在另一个实施方案中,本发明涉及向移植患者或近期接受器官置换/移植的患者施用包含免疫抑制剂疗法和微孔ZS的组合。在另一个实施方案中,ZS是如本文所述的ZS-9。在另一个实施方案中,所述免疫抑制剂可以包括目前已知对已经进行移植或器官置换的患者使用的免疫抑制剂药物。这些免疫抑制剂可以包括诱导药物或维持药物。

[0043] 在另一个实施方案中,本发明涉及对糖尿病(diabetes)患者、在一个更优选的实施方案中是糖尿病(diabetes mellitus)患者施用包含肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂和微孔ZS的组合。在另一个实施方案中,所述肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂可以是ACE或ARB抑制剂。在另一个实施方案中,ZS是如本文所述的ZS-9。

[0044] 附图简述

[0045] 图1是显示微孔ZS $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420.71) 结构的多面体图。

[0046] 图2显示根据实施例8的ZS-9批次5332-04310-A的粒度分布。

[0047] 图3显示根据实施例8的ZS-9批次5332-15410-A的粒度分布。

[0048] 图4显示根据实施例8的ZS-9临床前批次的粒度分布。

[0049] 图5显示根据实施例9的批次5332-04310A w/o筛选的粒度分布。

[0050] 图6显示根据实施例9的批次5332-04310A 635目的粒度分布。

[0051] 图7显示根据实施例9的批次5332-04310A 450目的粒度分布。

[0052] 图8显示根据实施例9的批次5332-04310A 325目的粒度分布。

[0053] 图9显示根据实施例9的批次5332-04310A 230目的粒度分布。

[0054] 图10:根据实施例12制备的ZS-9的XRD图。

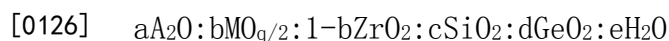
- [0055] 图11:根据实施例12制备的ZS-9的FTIR图。
- [0056] 图12:根据实施例14制备的ZS-9的XRD图。
- [0057] 图13:根据实施例14制备的ZS-9的FTIR图。
- [0058] 图14:空白溶液色谱图实例。
- [0059] 图15:测定标准溶液色谱图实例。
- [0060] 图16:示例性样品色谱图。
- [0061] 图17:具有标准搅拌器装置的反应器。
- [0062] 图18:用于生产增强ZS-9的具有挡板的反应器。
- [0063] 图19:用于生产增强ZS-9的200-L反应器挡板设计的详情。
- [0064] 图20:与安慰剂相比,摄入后历经48小时,ZS-9的治疗期。
- [0065] 图21:血清K降低的时间比较。
- [0066] 图22:治疗后,血清K增加的比较。
- [0067] 图23:尿中K排泄速率。
- [0068] 图24:每天尿钠排泄。
- [0069] 图25:根据实施例20批次5602-26812制备的H-ZS-9的XRD谱。
- [0070] 图26:根据实施例20批次5602-28312制备的H-ZS-9的XRD谱。
- [0071] 图27:根据实施例20批次5602-29112制备的H-ZS-9的XRD谱。
- [0072] 图28:根据实施例20批次5602-29812制备的H-ZS-9的XRD谱。
- [0073] 图29:根据实施例20生产的ZS晶体的XRD数据。
- [0074] 图30:显示ZS-8杂质的XRD数据。
- [0075] 图31:具有95%或以上ZS-9的ZS的XRD。
- [0076] 图32:具有95%或以上ZS-9的ZS的粒度分布。
- [0077] 图33:血清钾下降与ZS-9%的相关性。
- [0078] 图34:ZS-9孔开口的化学结构示意图。
- [0079] 图35:施用ZS-9时的血清钾减少。
- [0080] 图36:急性期的统计学显著性。
- [0081] 图37:亚急性期的统计学显著性。
- [0082] 图38:使用2.5、5和10克ZS-9TID历时48小时的K⁺剂量依赖性降低的示意图。
- [0083] 图39:使用ZS-9与安慰剂对比的历时48小时测定的血清钾水平 (mmol/L)。
- [0084] 图40:测定使用ZS-9对服用RAASi的患者的钾血清水平改变的示意图。
- [0085] 图41:使用ZS-9与安慰剂对比的历时48小时测定的血清钾水平 (mmol/L)。
- [0086] 图42:使用ZS-9与安慰剂对比的血清碳酸氢盐水平相对基线改变的平均值。
- [0087] 图43:使用ZS-9与安慰剂对比的尿pH改变的平均值。
- [0088] 图44:使用5g ZS-9与安慰剂对比的历时21天的患者血清钾的测量值 (mmol/L)。
- [0089] 图45:使用10g ZS-9与安慰剂对比的历时21天的患者血清钾的测量值 (mmol/L)。
- [0090] 图46:3期研究的示意图。
- [0091] 图47:糖尿病患者和总体人群中历时48小时的钾的ZS-9剂量依赖性降低的对比。
- [0092] 图48:糖尿病患者急性期间 (a) 安慰剂、ZS-9 (b) 5g和 (c) 10g施用的对比,其中对于安慰剂n=96;对于5g ZS-9,n=96;和对于10g ZS-9,n=81。

- [0093] 图49:糖尿病与总体人群中48小时时5克和10克ZS-9的平均钾降低的对比。
- [0094] 图50:接受ZS-9的糖尿病人群中不良反应的对比。
- [0095] 图51.ZS-9 (5g和10g) 单一QD给药对糖尿病人群与总体人群的延长期间血钾量正常的比较。
- [0096] 图52:ZS-9 (10g) 单一QD给药维持糖尿病人群与总体人群中血钾量正常的比较。
- [0097] 图53:10g ZS-9在维持钾水平是与安慰剂对比在延长期的平均钾改变。
- [0098] 图54:使用单一QD给药的糖尿病人群中的不良反应比例。
- [0099] 图55:5g、10g和15g与安慰剂对比的平均血清钾。
- [0100] 图56:10g急性剂量0hr与1hr的对比。
- [0101] 图57:10g急性剂量0hr与2hr的对比。
- [0102] 图58:10g急性剂量0hr与4hr的对比。
- [0103] 图59:10g急性剂量0hr与24hr的对比。
- [0104] 图60:受试者血钾量正常的急性期比例。
- [0105] 图61:达到正常化的急性期时间。
- [0106] 图62:ZS-9QD在5、10、15g剂量下维持血钾量正常。
- [0107] 图63:ZS-9QD在10和15g剂量下在具有6.0meq/L或以上钾的患者中维持血钾量正常。
- [0108] 图64:BUN在第15天MP时下降,在第29天MP时无改变。
- [0109] 图65:在研究结束时BUN未改变。
- [0110] 图66:碳酸氢盐显著增加。
- [0111] 图67:GFR无差异。
- [0112] 图68:醛固酮显著降低。
- [0113] 图69:相对维持期肾素的改变。
- [0114] 图70:相对维持期galectine-3的改变。
- [0115] 图71:相对维持期BNP的改变。
- [0116] 图72:相对维持其胰岛素的改变。
- [0117] 图73:500mg ZS片剂的示意图。
- [0118] 图74:1000mg ZS片剂的示意图。
- [0119] 本发明实施方案的详细描述
- [0120] 本发明人已发现新的ZS分子筛吸附剂,其解决分子筛吸附剂治疗用途中的有害作用问题,例如用于高钾血症的治疗。ZS具有由ZrO₂八面体单元和SiO₂四面体单元构成的微孔骨架结构。图1是显示微孔ZS Na₂.19ZrSi₃.0109.11. • 2.71H₂O (MW 420.71) 结构的多面体图。深色多边形描绘八面体氧化锆单元,而光亮多边形描绘四面体二氧化硅单元。图1中未描绘阳离子。
- [0121] 对于钾或铵,本发明的微孔交换剂具有大容量和强亲合力,即选择性。可得到11种类型的ZS,ZS-1~ZS-11,已研发对离子具有不同亲合力的各种ZS。参见例如美国专利号5,891,417。UZSi-9 (另外称作ZS-9) 是特别有效的ZS吸附剂,用于吸附钾和铵。这些ZS具有经验式:
- [0122] $A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

[0123] 其中A是可交换阳离子,其选自钾离子、钠离子、铷离子、铯离子、钙离子、镁离子、水合氢离子或其混合物,M是至少一种骨架金属,其选自钪(4+)、锡(4+)、铌(5+)、钛(4+)、铪(4+)、锆(4+)、锆(4+)和铪(4+),“p”具有约0至约20的值,“x”具有0至小于1的值,“n”具有约0至约12的值,“y”具有0至约12的值,“m”具有约3至约36的值且 $1 \leq n+y \leq 12$ 。锆可替代硅、锆或其组合。优选的是x和y是0或两者都接近0,因为锆和其它金属通常以微量存在。因为组合物基本不溶于体液(中性或碱性pH)中,可将其口服摄入,以除去在胃肠道系统中的毒素。本发明的发明人已注意到:与其它形式的ZS(即ZS-1-ZS-7和ZSi-9-ZS-11)相比,ZS-8具有增加的溶解性。可溶形式的ZS包括ZS-8的存在是不希望的,因为可溶形式的ZS可能促成尿中的锆和/或硅酸盐的水平提高。无定型形式的ZS也可能是基本可溶的。因此,需要将无定型材料的比率降低至可用程度。

[0124] 通过反应混合物的水热晶化法(hydrothermal crystallization)制备金属锆酸(zirconium metallates),所述反应混合物是通过将以下的反应性源混合制备:锆、硅和/或锆,任选的一种或多种M金属,至少一种碱金属和水。碱金属作为模板剂。可使用任何锆化合物,其可以被水解为氧化锆或氢氧化锆。所述化合物的具体示例包括醇锆(zirconium alkoxide)例如正丙醇锆、氢氧化锆、乙酸锆、氧氯化锆(zirconium oxychloride)、氯化锆、磷酸锆和硝酸氧锆(zirconium oxynitrate)。硅的来源包括胶态二氧化硅、热解法二氧化硅和硅酸钠。锆的来源包括氧化锆、醇锆(germanium alkoxide)和四氯化锆。碱源包括氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铷、氢氧化铯、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铷、碳酸铯、卤化钠、卤化钾、卤化铷、卤化铯、乙二胺四乙酸(EDTA)钠、EDTA钾、EDTA铷和EDTA铯。M金属源包括M金属氧化物、醇盐、卤化物盐、乙酸盐、硝酸盐和硫酸盐。M金属源的具体实例包括但不限于醇钛、四氯化钛、三氯化钛、二氧化钛、四氯化锡、异丙醇锡、异丙醇铌、含水氧化铌(hydrous niobium oxide)、异丙醇钪、氯化钪、氧氯化钪(hafnium oxychloride)、氯化铪、氧化铪和硫酸铪。

[0125] 一般来讲,用于制备本发明的金属锆酸或金属锆钛离子交换组合物的热液方法涉及形成反应混合物,就氧化物的摩尔比率,其被表示为下式:



[0127] 其中“a”具有约0.25至约40的值,“b”具有约0至约1的值,“q”是M的化合价,“c”具有约0.5至约30的值,“d”具有约0至约30的值,且“e”具有10至约3000的值。通过将所需的锆、硅和任选的锆、碱金属和任选的M金属的来源以任何顺序混合,制备反应混合物,以得到所需混合物。还需要的是混合物具有碱性pH,并优选至少8的pH。通过加入过量的碱金属氢氧化物和/或混合物其它组分的碱性化合物,控制混合物的碱性。已形成反应混合物,然后在密封的反应器中、在自压下、在约100°C至约250°C的温度,使其反应约1天至约30天的一段时间。在该规定的时间后,将混合物过滤,以分离固体产物,将其用去离子水、酸或稀酸洗涤并干燥。可利用一些干燥技术,包括真空干燥、盘式干燥(tray drying)、流化床干燥。例如,可将过滤的物质在真空下、于空气中烘干。

[0128] 为了便于提及,已将不同结构类型的ZS分子筛和锆酸锆分子筛主观指定为ZS-1,其中“1”表示结构骨架类型“1”。也就是说,具有不同经验式的一种或多种ZS和/或锆酸锆分子筛可具有相同的结构类型。

[0129] 利用标准X-射线粉末衍射技术,得到下述实施例提到的X-射线图谱,并报道于美国专利号5,891,417中。辐射源是在45Kv和35ma操作的高强度X-射线管。通过适当的基于计

算机的技术,得到铜K- α 辐射的衍射图。以 $2^\circ (2\theta)$ /分钟,连续扫描平压粉末样品。自表示为 2θ 的衍射峰位置,得到以埃为单位的晶面间距(d),其中 θ 是自数字化数据观察的布拉格角。减去背景后,自衍射峰的积分面积,确定强度,“ I_0 ”是最强线或峰的强度,且“ I ”是其它各峰的强度。

[0130] 正如本领域技术人员应该理解的,参数 2θ 的测定具有人和机械误差,结合起来,可在各个报告的 2θ 值上,加上约 ± 0.4 的不确定性。当然,所述不确定性也显示于d-间距的报告值中,d-间距是自 θ 值计算的。本领域中,所述不精确是普遍存在的,且不足以阻碍本申请晶体材料的互相区别,以及与现有技术组合物的区别。在一些报道的X-射线图谱中,通过符号vs、s、m和w表示d-间距的相对强度,所述符号分别表示非常强、强、中等和弱。根据 $100 \times I / I_0$,将上述标识定义为 $w=0-15$; $m=15-60$; $s=60-80$ 和 $vs=80-100$ 。

[0131] 在一些情况下,可参考X-射线粉末衍射图,评价合成产物的纯度。因此,例如,如果说样品是纯的,仅意指在样品的X-射线图谱无可归属于晶体杂质的线,而不是没有无定型物质存在。

[0132] 可通过其X-射线粉末衍射图,表征本发明的晶体组合物,由此可具有包含下表中示出的d-间距和强度的X-射线图谱之一。美国专利号5,891,417中报道的ZS-1、ZS-2、ZS-6、ZS-7、ZS-8和ZS-11的x-射线图如下:

[0133]

表 1—ZS X 射线粉末衍射图谱	
ZS-1	
d(Å)	I
7.7-8.6	m
6.3-7.0	m
5.5-6.3	s
4.7-5.5	m
3.2-4.0	m
2.6-3.4	vs
ZS-2	
d(Å)	I
5.8-6.6	m
4.2-5.0	w

[0134]

3.9-4.6	m
2.9-3.7	m
2.5-3.3	vs
2.3-3.0	s
ZS-6	
d(Å)	I
6.1-6.9	m
4.4-5.1	m
3.4-4.2	m
3.3-4.1	m
2.3-3.1	vs
2.2-3.0	w
ZS-7	
d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs

ZS-8	
d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w
ZS-11	
d(Å)	I
6.0-6.8	w-m
5.5-6.3	m
5.4-6.2	vs
5.2-6.0	m
2.7-3.5	s
2.5-3.3	m

[0135] 根据文中实施例14制备的高纯度、高KEC ZS-9的x-射线衍射图(图12中所示的XRD)具有下述特征d-间距范围和强度:

[0136]

表 2 - ZS-9	
d(Å)	l
5.9-6.7	m
5.3-6.1	m-s
2.7-3.5	vs
2.0-2.8	w-m
1.6-2.4	w

[0137] ZS的形成涉及在氢氧化钠和水存在下,硅酸钠和醋酸锆的反应。反应通常在1-5加仑级别的小反应器中进行。该较小的反应器已用于生产ZS的各种晶型包括ZS-9。本发明人认识到用这些较小反应器生产的ZS-9具有不足够或不希望的低阳离子交换容量(“CEC”)。

[0138] 本发明人已发现:结晶容器中与搅拌器相关的挡板样结构的应用和适当定位产生ZS-9晶体产物,其显示晶体纯度(如XRD和FTIR图谱所示)和出乎意料的高的钾交换容量。在更小级别的反应器(5-gal)中,将冷却旋管定位于反应器中,以提供挡板样结构。冷却旋管不用于热交换。几种类型的冷却旋管是可用的,并且不同设计可对文中提供的结果具有一些影响,但是本发明人使用沿着反应器管的内壁曲折而行的蛇形盘管。

[0139] 本发明人发现:当将挡板相对于搅拌器适当定位时,用于生产ZS-9的结晶反应从挡板特别获益。本发明人初始生产ZS-9,其具有显著水平的不需要的ZS-11杂质。参见图10-11。认为所述不完全反应由显著量的保留在反应器底部附近的固体引起。即使使用常规搅拌,所述反应器底部附近的固体物仍保留。当适当定位时,通过在反应器内部生成力,所述挡板和搅拌器改善反应条件,所述力提升容器内的晶体,允许形成高纯度形式的ZS-9所必需的热转移和搅拌。在一实施方案中,可将搅拌器与挡板组合进行配置,以便不管所用的反应器尺寸任何,其在整个体积提供充分提升。例如,如果反应器尺寸被扩大(例如200升反应器),且反应体积增加,挡板的大小也将被调整,以适应新的反应体积。图12-13显示高纯度ZS-9晶体的XRD和FTIR图谱。如下表3中所示,所述晶体比更低纯度的ZS-9组合物,显示显著更高水平的钾交换容量(“KEC”)。在本发明的一实施方案中,ZS-9晶体具有2.7-3.7meq/g、更优选3.05-3.35meq/g的钾交换容量。具有3.1meq/g的钾交换容量的ZS-9晶体已商业规模生产,且所述晶体已实现需要的临床结果。可预期的是具有3.2meq/g的钾交换容量的ZS-9晶体也将实现需要的临床结果,并提供改善的剂型。可实现3.1meq/g和3.2meq/g的目标,其具有±15%、更优选±10%并最优选±5%的公差。较高能力形式的ZS-9是需要的,尽管商品规模的生产是更困难的。所述较高能力形式的ZS-9具有大于3.5meq/g、优选大于4.0meq/g、更优选4.3meq/g-4.8meq/g,甚至更优选4.4meq/g-4.7meq/g,并最优选约4.5meq/g的提高了的交换容量。根据下述实施例14,生产具有3.7meq/g-3.9meq/g钾交换容量的ZS-9晶体。

[0140] 利用具有标准搅拌器和挡板的反应器的另一个出乎意料的益处是在不利用任何晶种的情况下,可产生高晶体纯度、高钾交换容量的ZS-9晶体。制备具有高晶体纯度的单晶形式均匀晶体的先前尝试利用晶种。因此,相对于现有技术方法,能够消除晶种的应用是出乎意料的改进。

[0141] 如所述,本发明的微孔组合物具有八面体ZrO₃单元、至少一种的四面体SiO₂单元和四面体GeO₂单元、以及任选的八面体MO₃单元的骨架结构。所述骨架产生微孔结构,其具有有统一孔径的晶体内孔系,即孔径是结晶学上规则的。孔的直径可自约3埃至更大而显著变

化。

[0142] 如所合成,本发明的微孔组合物将在孔中含有一些碱金属模板剂。将这些金属描述为可交换阳离子,意指它们可以与其它(第二种)A'阳离子交换。一般来讲,A可交换阳离子可以与A'阳离子交换,所述A'阳离子选自其它碱金属阳离子(K^+ 、 Na^+ 、 Rb^+ 、 Cs^+)、碱土金属阳离子(Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Ba^{2+})、水合氢离子或其混合物。应该理解:A'阳离子不同于A阳离子。用于一个阳离子与另一个阳离子交换的方法是本领域众所周知的,并涉及在交换条件下使微孔组合物与含有所需阳离子的溶液(通常以摩尔过量)接触。通常,交换条件包括约25°C至约100°C的温度和约20分钟至约2小时的时间。将水用于交换离子,以用水合氢离子置换钠离子,可需要更长时间,约8-10小时。存在于终产品中的具体阳离子(或其混合物)将取决于具体用途和被使用的具体组合物。一种具体组合物是离子交换剂,其中A'阳离子是 Na^+ 、 Ca^{2+} 和 H^+ 离子的混合物。

[0143] 当根据这些方法形成ZS-9时,可以以Na-ZS-9形式回收ZS-9。当在大于9的pH完成生产过程时,Na-ZS-9的钠含量是约12-13重量%。在室温、在超过0.2M的盐酸(HCl)浓度下,Na-ZS-9是不稳定的,并且暴露过夜后将经历结构崩解。尽管在室温,ZS-9在0.2M HCl中是略微稳定的,在37°C所述物质迅速失去结晶性。在室温,在0.1M HCl溶液和/或约6-7的pH,Na-ZS-9是稳定的。在这些条件下,经过夜处理,Na水平自13%降低至2%。

[0144] 通过水洗和离子交换过程的组合,即利用稀强酸例如0.1M HCl离子交换或者通过用水洗,可实现Na-ZS-9向H-ZS-9的转化。用水洗涤将降低pH,并将质子化显著部分的ZS,由此降低ZS中的Na的重量分数。利用较高浓度、在强酸中完成起始离子交换可能是所需要的,只要ZS质子化将有效保持pH不要降至ZS分解的水平。另外的离子交换可用水或稀酸冲洗完成,以进一步降低ZS中的钠水平。根据本发明制备的ZS显示12重量%以下的钠含量。优选地,钠含量是9重量%以下,更优选钠含量是6重量%以下,更优选钠含量是3重量%以下,更优选钠含量是0.05重量%-3重量%,并最优选是0.01重量%或更低或者尽可能低。当根据这些技术制备质子化的(即低钠)ZS时,相对于未质子化的晶体,钾交换容量被降低。用所述方法制备的ZS具有大于2.8的钾交换容量。在一优选方面,钾交换容量是2.8meq/g-3.5meq/g范围内,更优选是3.05meq/g-3.35meq/g范围内,并最优选约3.2meq/g。约3.2meq/g的钾交换容量目标包括不同批次ZS晶体之间被预期的测量的钾交换容量的较小波动。

[0145] 已发现:当将最佳结晶条件下产生的ZS晶体质子化时,质子化可导致阳离子交换容量的损失。本发明人已发现:在ZS-9生产方法的放大过程中,当结晶条件低于最佳条件时,产生的ZS晶体的质子化导致阳离子交换容量相对于未质子化形式增加。亚最佳结晶条件导致在较大反应器中维持彻底搅拌的挑战。例如,当将反应器的大小从50加仑增加至125加仑时,产生具有晶体杂质的ZS-9晶体。然而,利用所述新方法的质子化H-ZS-9晶体的KEC值评价,提供大于3.1meq/g、更优选3.2meq/g-3.5meq/g范围的比预期KEC更大的值。

[0146] 在治疗高钾血症中,钠形式的离子交换剂例如Na-ZS-9有效除去患者胃肠道中过量的钾离子。当将钠形式施用至患者时,水合氢离子替换交换剂上的钠离子,导致患者胃和胃肠道中不希望的pH增加。体外测试中,其需要置于酸中约20分钟,以稳定钠离子交换剂。

[0147] 对于体内除去钾离子,水合氢离子形式典型地具有与钠形式相当的效力,同时避免钠形式与患者体内pH变化相关的一些缺点。例如,所述氢化形式具有避免施用后在体内过量释放钠的优点。这可减轻过量钠水平导致的水肿,特别是当用于治疗急性病症时。此

外,被施用水合氢离子形式治疗慢性病症的患者将从较低的钠水平获益,特别是具有充血性心力衰竭风险的患者。此外,据认为水合氢离子形式将具有避免患者尿液中不需要的pH增加的作用。

[0148] 本发明人已发现:缺少添加钙的ZS组合物可起到从患者抽取过量钙的作用,这使这些组合物可用于在血钙过高患者中治疗高钾血症,并可用于治疗高钙血症。根据美国临时申请61/670,415(将其以全部引入作为参考)中所述方法制备的复合物的钙含量典型地是非常低的-即低于1ppm。本发明人已发现:用这些组合物治疗高钾血症还与除去患者体中显著量的钙相关。因此,这些组合物特别可用于治疗血钙过高患者或者患有高钾血症的血钙过高患者。

[0149] 还可通过将上述ZS组合物预装载钙离子,制备本发明的组合物。当施用至患者时,预装载钙的组合物产生将不吸收钙的组合物。作为替代,还可将ZS组合物预装载镁。

[0150] 通过将ZS与钙离子或镁离子的稀溶液、优选具有约10-100ppm钙浓度或镁浓度接触,实现用钙(和/或镁)预装载ZS。该预装载步骤可与如上所讨论的水合氢离子与钠离子交换的步骤同时完成。或者,通过在其生产的任何阶段使ZS晶体与含有钙或镁的溶液接触,可完成预装载步骤。优选地,ZS组合物含有1-100ppm、优选1-30ppm,并更优选5-25ppm的钙或镁水平。

[0151] ZS的预装载不导致钾吸收能力的降低,并由此不减弱这些组合物在治疗高钾血症中的用途。据认为由于其大小,钙和/或镁离子不完全穿透ZS的孔。而是,装载的钙或镁仅保留在ZS的表面。所述添加的钙或镁产生不从患者体内吸收钙或镁的组合物,并由此优选用于治疗高钾血症的临床应用。

[0152] 在另一个实施方案中,可将质子化的ZS与载有羟基的阴离子交换剂例如氧化锆(OH-ZO)连接,这有助于钠、钾、铵、氢和磷酸根的除去。不受理论束缚,自质子化的ZS释放的氢和自OH-ZO释放的氢氧根结合,以形成水,由此降低“抗衡离子”的浓度,这减少其它离子的结合。通过将其一起施用,阳离子和阴离子交换剂的结合能力应当被增加。所述形式的ZS可用于治疗许多不同类型的疾病。在一实施方案中,将组合物用于自肠和肾衰患者中除去钠、钾、铵、氢和磷酸盐。

[0153] ZS-9晶体具有宽的粒度分布。理论上,直径小于3微米的小颗粒可潜在地被吸收进患者的血流中,产生不希望的作用例如在患者泌尿道中、并特别是在患者肾脏中的颗粒蓄积。市售的ZS以滤掉一些1微米以下的颗粒的方式生产。然而,已发现:小颗粒被保持在滤饼中,具有小于3微米直径的颗粒的清除需要使用另外的筛选技术。

[0154] 本发明人已发现:筛选可用于除去具有3微米以下直径的颗粒,并且对于含有本发明ZS组合物的治疗产品,所述颗粒的除去是有利的。许多颗粒筛选技术可用于实现本发明的目的,所述技术包括手筛选(hand screening)、空气喷射筛选、过筛或过滤、漂浮或任何其它已知的颗粒分类方法。已进行筛选技术的ZS组合物显示所需的粒度分布,这避免了与ZS治疗应用相关的潜在并发症。一般来讲,颗粒的大小分布不是关键,只要除去非常小的颗粒。本发明的ZS组合物显示大于3微米的中值粒度,并且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径。优选地,组合物中小于5%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中小于4%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中小于3%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中小于2%的颗粒具有小于3微米的直径,更优选组合物中小于1%的颗粒具

有小于3微米的直径,更优选组合物中小于0.5%的颗粒具有小于3微米的直径。最优选,没有颗粒或者仅微量具有小于3微米的直径。中值粒度优选是大于3微米,且对于某些用途,达到约1,000微米级别的颗粒是可能的。优选地,中值粒度是5-1000微米,更优选10-600微米,更优选15-200微米,并最优选20-100微米。

[0155] 可在例如上述的离子交换过程(如此ZS物质的钠含量降至12%以下)之前、期间或之后进行颗粒筛选。钠含量降低至3%以下,可历经与筛选联合的几个步骤发生,或者在筛选步骤之前或之后完全发生。采用或者不用文中所述的粒度筛选,具有3%以下的钠含量的颗粒均可有效的。

[0156] 除了筛选或筛分,利用用于生产适当大小颗粒的制粒或其它凝聚技术,可实现需要的粒度分布。

[0157] 在另一个实施方案中,ZS组合物可另外包含连接至其表面的原子或分子,以产生接枝晶体。优选通过稳定的共价键,将接枝的原子或分子连接到ZS表面。在一实施方案中,通过活性基团例如硅醇($\equiv\text{Si}-\text{O}-\text{H}$)在晶体表面反应,将有机硅酸盐部分嫁接到ZS组合物的表面。这可例如通过使用非质子溶剂来完成。在另一实施方案中,可将烷氧基硅烷嫁接,并且将需要利用相应的醇,以完成反应。通过例如利用红外光谱,可鉴定表面上的游离硅醇基。在另一实施方案中,如果要嫁接的材料在表面上缺少活性基团,可将酸洗涤用于促进其形成。成功嫁接后,ZS组合物可另外包含用放射性同位素例如但不限于C或Si标记的组合物。在替代实施方案中,ZS组合物还可包含不可交换的原子例如Zr、Si或O的同位素,可将其用于质量平衡研究。

[0158] 将所述微孔离子交换组合物以粉末形式使用或者可利用本领域众所周知的方法使所述组合物形成为各种形状,这也在本发明的范围内。所述各种形状的示例包括丸剂、挤出物(extrudates)、球状物、小丸(pellets)和不规则形状的颗粒。还预期可将各种形式包装在各种已知的容器中。这些可包括胶囊、塑料袋、小袋(pouch)、小包(packet)、小药囊、剂量包、小瓶、瓶子或通常是本领域技术人员已知的的任何其它装载装置。

[0159] 可将本发明的微孔离子交换晶体与其它物质组合,以产生显示所需效果的组合物。ZS组合物可与用于治疗各种疾病的组合物、食品、药品、装置组合。例如,可将本发明的ZS组合物与降低毒素的化合物例如炭组合,以加速毒素和毒物去除。在另一实施方案中,ZS晶体可作为ZS-1至ZS-11的两种或多种形式的ZS的组合存在。在一实施方案中,ZS的组合可包含ZS-9和ZS-11,更优选ZS-9和ZS-7,甚至更优选ZS-9、ZS-11和ZS-7。在本发明的另一实施方案中,ZS组合物可包含ZS-9的掺合物或混合物,其中ZS-9已大于至少40%、更优选大于至少60%、甚至更优选大于或等于70%存在,其中剩余部分可包含其它形式ZS晶体(即ZS-1至ZS-11)或者其它无定型形式的混合物。在另一实施方案中,ZS-9掺和物可包含大于约50%-75%的ZS-9晶体,以及大于约25%至约50%的ZS-7晶体,剩余部分是其它形式的ZS晶体,其中ZS晶体的剩余部分不包括ZS-8晶体。

[0160] 根据所述,在从液体中吸收各种毒素方面,所述组合物特别有用,所述液体选自体液、透析液及其混合物。根据文中所用,体液将包括但不限于血液和胃肠液。并且所述的“体”意指任何哺乳动物体,包括但不限于人、牛、猪、羊、猴、猩猩、马、狗等。本发明方法特别适合于除去人体的毒素。

[0161] 还可将所述锆金属酸盐成形为丸剂、片剂或其它形状,其可被口服摄入,并随着离

子交换剂经过肠道而收集胃肠液中的毒素并最终排泄。在一实施方案中,可将ZS组合物制成华夫饼、丸剂、粉剂、药用食品、混悬粉剂或含有两种或更多种ZS的层状结构。为了保护离子交换剂免于遭受胃中的高酸内容物,可将成型的物品包被各种不溶解于胃中但溶解于肠中的包衣材料包衣。在一实施方案中,可将ZS成型为随后被肠溶衣包衣的形式或者包埋于位点特异的片剂或位点特异递送的胶囊中。

[0162] 本文所述的丸剂或片剂使用高剪切制粒方法生产,然后共混并压制成药丸、片剂或任意其它形状。压制片的实例可以在图34和35中观察到。本领域技术人员可以理解,压制的丸剂、片剂或其它形状将包含形成压制组合物所需的常用赋形剂。它们包括受控递送的成分(例如但不限于羟丙基甲基纤维素HPMC)、粘合剂(例如但不限于微晶纤维素、磷酸氢钙、硬脂酸、糊精、瓜尔胶、明胶)、崩解剂(例如但不限于淀粉、预胶化淀粉、热解法二氧化硅或交联维酮)、润滑剂或抗粘附剂(例如但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、滑石粉或棕榈酸抗坏血酸酯)、矫味剂(果糖、甘露糖醇、柠檬酸、苹果酸或木糖醇)、包衣衣料(巴西棕榈蜡、麦芽糖糊精或柠檬酸钠)、稳定剂(例如但不限于角豆)、胶凝剂和/或乳化剂(例如但不限于卵磷脂、蜂蜡)。本领域技术人员可以理解,这些赋形剂可以视所寻求的特定功能而被替换。

[0163] 还如已经所述的,尽管用各种可交换阳离子("A")合成本发明组合物,优选的是将所述阳离子与第二种阳离子(A')交换,第二种阳离子与血液更相容或者不会不良地影响血液。因此,优选的阳离子是钠、钙、水合氢离子和镁。优选的组合物是含有钠和钙;钠和镁;钠、钙和水合氢离子;钠、镁和水合氢离子或者钠、钙、镁和水合氢离子的那些组合物。钠和钙的相对量可显著变化,并取决于微孔组合物,以及血液中所述离子的浓度。如上所讨论,当钠是可交换阳离子时,合乎需要的是用水合氢离子替换钠离子,由此降低组合物的钠含量。

[0164] 相关美国申请13/371,080(将其以全部引入作为参考)中所述的ZS晶体具有增加的阳离子交换容量或者钾交换容量。这些能力增加的晶体也可用于本发明。将根据本领域技术人员测定的阳离子交换容量,调整配制本发明的药物组合物中所用的剂量。因此,所述制剂中使用的晶体的量将根据所述测定而变化。由于其较高的阳离子交换容量,对于完成相同的效果,可需要更少的剂量。

[0165] 可将本发明组合物用于治疗与升高的血清钾水平相关的疾病或病症。这些疾病可包括例如慢性或急性肾疾病,慢性、急性或亚急性高钾血症。对于那些患有升高的血清钾水平疾病或病症的患者,可将本发明产品以特定的降低钾的剂量施用。施用的剂量可以是约1.25-15克(~18-215mg/Kg/天)ZS,优选8-12克(~100-170mg/Kg/天),更优选10克(~140mg/Kg/天),一天三次。在另一实施方案中,组合物的总施用剂量可以是约15-45克(~215-640mg/Kg/天),优选24-36克(~350-520mg/Kg/天),更优选30克(~400mg/Kg/天)。当施用至受试者时,本发明的组合物能将血清钾水平降低至接近约3.5-5mmol/L的正常水平。本发明产品的分子筛能特异性除去钾,不影响其它电解质(即无低镁血症或者无低钙血症)。对于除去过量的血清钾,本发明产品或组合物的用途无需轻泻药或其它树脂的辅助而完成。

[0166] 急性高钾血症需要立即将血清钾水平降低至正常或接近正常水平。在施用后约1-8小时的范围内,具有约1.3-2.5meq/g的KEC的本发明分子筛将能使升高的钾水平降低至正常范围内。在一实施方案中,本发明产品能在施用后约至少1、2、4、6、8、10小时,降低升高的

水平。降低升高的钾水平需要的剂量可以是约5-15克,优选8-12克,更优选10克。具有约2.5-4.7meq/g的更高的KEC分子筛应在吸收钾方面是更有效的。因此,降低升高的钾水平所需剂量可以是约1.25-6克。剂量施用时间表可以是至少一天一次,更优选一天三次。

[0167] 慢性和亚急性高钾血症的治疗将需要维持剂量,以将钾水平保持在接近正常血清钾水平或者在正常血清钾水平范围内。如此,本发明产品的施用将比为患有急性高钾血症的患者开处的剂量更低。在一实施方案中,将包含具有约2.5-4.7meq/g KEC的分子筛的组合物预定为约1-5克,优选1.25-5克,优选2.5-5克,优选2-4克,更优选2.5克的剂量。含有具有约2.5-4.7meq/g KEC的分子筛的组合物接受更少的,并将预定为约0.4-2.5克、优选0.8-1.6克、优选1.25-5克、优选2.5-5克、更优选1.25克的剂量。该患者亚组的顺应性是维持正常钾水平的主要因素。如此,给药时间表因此是重要考虑因素。在一实施方案中,以至少一天三次,更优选一天一次,将剂量施用至患者。

[0168] 本发明的一个优选方面是微孔硅酸锆在治疗慢性肾疾病和/或慢性心脏病中的用途。包含利尿药的治疗的应用在慢性肾疾病和/或慢性心脏病治疗方面是常见的。利用包含利尿药的疗法治疗所述病症的先前尝试产生不需要的作用例如高钾血症。本发明人已观察到:向患慢性肾疾病并正被施用包括利尿药的疗法的患者施用微孔硅酸锆,显著降低钾水平,而无负面效应。当将包含利尿药的疗法用于与ACE抑制剂和ARB疗法联用时,观察到这些负面效应。本发明人还出乎意料地观察到:通过施用微孔硅酸锆,实现醛固酮的全身降低,而无醛固酮阻断剂的负面效应。

[0169] 这些观察证明:在治疗患慢性肾疾病的患者方面,根据本发明的硅酸锆将是有效的。向当前使用包括利尿药的疗法的患者施用微孔硅酸锆,降低患高钾血症的风险,并还在不诱导高钾血症的情况下降低醛固酮。可将硅酸锆单独施用或者与现有治疗联合施用,所述现有治疗包括利尿药或者利尿药和ACE抑制剂和/或ARB疗法。根据硅酸锆和ACE/ARB疗法的各自作用机制,预期微孔硅酸锆与这些疗法的联合施用可改善对肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的作用并还减轻醛固酮对CKD和CVD的负面效应。预期微孔硅酸锆的不同机制和独立的醛固酮降低能力将导致联合疗法的至少相加作用并可能的协同作用。

[0170] 在另一个实施方案中,利尿药可包括选自噻嗪或噻嗪样(thiazine-like)、髓祥利尿药或保钾利尿药三种一般类别的任何利尿药。在一优选实施方案中,利尿药是保钾利尿药例如螺内酯、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone)(例如坎利酸钾)、丙利酮(prorenone)(例如环丙酮丙酸钾(prorenoate potassium))和Mexrenone(mextreotate potassium)、阿米洛利、氨苯喋啶或苯扎明(benzamil)。下述是可以与根据本发明的微孔硅酸锆联用的可能利尿药的实例:呋塞米、布美他尼、托塞米、依他尼酸、依托唑啉(etozoline)、莫唑胺(muzolimine)、吡咯他尼(piretanide)、替尼酸(tienilic acid)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorothiazide)、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪(hydroflumethiazide)、环戊噻嗪(cyclopenthiazide)、环噻嗪(cyclothiazide)、美布噻嗪(mebutizide)、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、泊利噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲达帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、喹乙宗(quinethazone)、氯帕胺(clopamide)、mufruside、氯非那胺(clofenamide)、美替克仑(meticrane)、希帕胺(xipamide)、clorexidone、芬喹唑(fenquizon)。)

[0171] 下述是可以与根据本发明的微孔硅酸锆联用的ACE抑制剂的实例：含有巯基的活性剂包括卡托普利或佐芬普利(zofenopril)；含有二羧酸酯的活性剂包括依那普利、雷米普利、喹那普利、培哌普利、赖诺普利、贝那普利、咪达普利、佐芬普利、群多普利；含有磷酸盐的活性剂包括福辛普利；和天然存在的ACE抑制剂包括casokinins和lactokinins。下述是可以与根据本发明的微孔硅酸锆联用的ARBs的实例：缬沙坦、替米沙坦、氯沙坦、厄贝沙坦、阿齐沙坦(azilsartan)和奥美沙坦。上述的组合是特别合乎需要的。例如，治疗CKD和/或CVD的优选方法包括施用微孔硅酸锆、雷米普利(ACE抑制剂)和替米沙坦(ARB)。例如，本发明可涉及将微孔硅酸锆与雷米普利/替米沙坦组合疗法联合施用至诊断为慢性肾疾病的患者。可将ACE抑制剂和ARBs以其标准给药速率施用，用于治疗CKD，并且在一些情况下，以更低的剂量施用，这取决于ACE抑制剂/ARBs与微孔硅酸锆组合的协同程度。

[0172] 治疗CKD和/或CVD的另一种方法涉及施用微孔硅酸锆和醛固酮拮抗剂即抗盐皮质激素药。通常将所述活性剂以联合疗法使用，用于治疗慢性心力衰竭。基于本发明人关于微孔硅酸锆对醛固酮作用的观察，微孔硅酸锆与醛固酮拮抗剂的组合可提供加和和/或协同活性。适当的醛固酮拮抗剂包括螺内酯、依普利酮、坎利酮(例如坎利酸钾)、丙利酮(例如环丙酮丙酸钾)和mexrenone(mextreotate potassium)。

[0173] 另一个优选的实施方案涉及将微孔硅酸锆、优选ZS-9共同施用于已经进行器官置换或移植的患者。典型地，这些患者需要施用免疫抑制剂以降低被免疫系统排斥器官的风险。令人遗憾地，这些药物还升高了患者的钾水平，这增加了发生高钾血症的风险。免疫抑制剂可以包括诱导药物或维持药物(例如钙调磷酸酶抑制剂、抗增殖药、mTor抑制剂或类固醇)。本发明的发明人已经令人意外地发现，使用微孔ZS与免疫抑制剂组合通过降低血清钾水平降低了发生高钾血症的风险。典型的免疫抑制剂可以包括他克莫司、环孢菌素、麦考酚酸吗乙酯、麦考酚酸钠、硫唑嘌呤、西罗莫司和/或泼尼松。

[0174] 本发明人已经令人意外地发现，给糖尿病患者、特别是糖尿病患者施用微孔ZS能够降低血清钾水平。本发明人还发现，具有糖尿病的患者在联合施用ZS时可以持续使用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂，没有增加血清钾水平的风险。因此，本发明的一个实施方案是治疗施用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的糖尿病患者的方法，包括施用包含微孔ZS的组合物。在本发明的另一个实施方案中，可以给患者施用肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂与微孔ZS、优选ZS-9的组合。

[0175] 可将本发明的组合物或产品以方便施用的方式进行配制。例如，可将本发明的组合物配制为片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、晶体、小包或者本领域技术人员普遍已知的任何其它剂型。可将各种形式配制为单独剂量，其包含5-15克、优选8-12克或者更优选10克，用于每天、每周或每月多次施用；或者可将其配制为单一剂量，其包含15-45克、优选24-36克或者更优选30克。在一替代实施方案中，单独剂型可以是至少大于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30或40克。如果剂型是片剂，那么可将其配制为颗粒形式、颗粒样形式或者作为延长释放形式。可配制胶囊，用于一天三次施用，作为喷洒剂(sprinkle)、延长释放喷洒剂或者剂量包装。可将粉末配制用于重构，包含于塑料袋或袋子中。本领域技术人员将认识到上述剂型不是限制性的，并且可将用于固体的其它剂型用于施用本发明的产品或组合物。

[0176] 令人吃惊地，以具体描述的约10克(~140mg/Kg/天)的剂量，一天三次(即总计30克(~400mg/Kg/天))施用本发明的组合物，能降低血清钾水平，维持延长的持续时间。本发

明人已发现:当将本发明产品或组合物以约10克的剂量、一天三次施用,紧急治疗2天后,将血清钾水平降低至正常水平内的作用持续5天。然而,出乎意料的是本发明产品将以相对快的方式排出。

[0177] 如果多种病症或疾病存在于受试者中,可将本发明的ZS进行改良和/或与其它药物或治疗联合。例如,在一实施方案中,受试者可患有高钾血症和慢性肾疾病,其中可施用Na-ZS组合物。在另一实施方案中,用于治疗慢性肾疾病的ZS组合物还可包含碳酸氢钠,以及质子化形式的ZS。在另一实施方案中,患有高钾血症和慢性心力衰竭的受试者可能需要使用质子化的ZS组合物。在另一实施方案中,高钾血症和慢性心心脏病的的治疗将要求不超过10%的钠存在于ZS中,更优选低于2%的钠。

[0178] 在本发明的其它实施方案中,文中所述的ZS可再与活性炭组合。活性炭具有吸附受试者系统内循环的有机分子的作用。参见例如HSGD Haemosorbents for Medical Device Applications, Nikolaev V.G. Presentation, 伦敦。如此,活性炭与ZS的组合将作为具有能除去过量钾和有机分子的组合产品。活性炭将包含大量约8埃至约800埃、优选至少约50埃直径的吸收孔。本发明的活性炭与ZS的组合可用于治疗许多疾病和/或病症,所述疾病和/或病症需要除去过量有机物质,例如但不限于脂质、蛋白质和毒素。例如,本发明含有碳的ZS组合物可用于除去嘧啶类、甲基胍类、胍类、邻羟基马尿酸、对羟基马尿酸、甲状旁腺激素、嘌呤类、酚类、吡啶类、杀虫剂、致癌杂环胺类、抗坏血酸衍生物、三卤甲烷类、二甲氨基精氨酸、甲胺类、有机氯胺类、聚胺类或其组合。还可将ZS和活性炭的组合用于吸附升高水平的胆酸、白蛋白、氨、肌酸酐和胆红素。为了进一步改善活性炭与包被的ZS的吸附,可将组合物进一步用白蛋白层、脂质层、DNA层、肝素层包被,产生约12%至约35%的另外的吸附效率。

[0179] 活性炭和ZS组合物可用于治疗患多种疾病或病症的受试者,所述疾病或病症例如高钾血症、急性和慢性胃粘膜炎、急性和慢性肠卡他性(intestinal catarrhus)、胃酸过多性胃炎、夏季腹泻、卡他性黄疸、食物相关的毒性感染、肾疾病、痢疾、霍乱、伤寒、肠杆菌携带者、胃灼热、恶心、急性病毒性肝炎、慢性活动型肝炎和肝硬化、伴随性肝炎(concomitant hepatitis)、机械性黄疸、肝-肾衰竭、肝昏迷或其组合。

[0180] 在另一个实施方案中,可将文中所述的ZS组合物以各种方法使用,包括向需要其的受试者施用文中所述的组合物,以除去过量水平的钾。在本发明的另一实施方案中,该方法可包括施用文中所述的ZS的组合,并还可包含其它组合物,以辅助从受试者中除去钾,并同时除去其它物质例如但不限于毒素、蛋白质或离子。

[0181] 为了更完整地说明本发明,提出下述实施例。应该理解:实施例仅是用于解释说明,并不旨在作为对所附权利要求书中提出的本发明宽范围的过度限制。

[0182] 实施例1

[0183] 通过将2058g胶态二氧化硅(DuPont Corp., 确定为Ludox™ AS-40)、2210g KOH在7655g H₂O中混合,制备溶液。剧烈搅拌几分钟后,加入1471g醋酸锆溶液(22.1wt.% ZrO₂)。将所述混合物再搅拌3分钟,并将产生的胶状物转移到不锈钢反应器中,并在200℃热液法反应36小时。将反应器冷却至室温,并将混合物真空过滤以分离固体,将固体用去离子水冲洗,并在空气中干燥。

[0184] 分析固体反应产物,发现其含有21.2wt.% Si、21.5wt.% Zr、20.9wt.% K,灼烧

失重 (LOI) 12.8wt.%, 其给出式 $K_{2.3}ZrSi_{3.2}O_{9.5} \cdot 3.7H_2O$ 。将所述产品确定为样品A。

[0185] 实施例2

[0186] 通过将121.5g胶态二氧化硅 (DuPont Corp., 确定为Ludox™ AS-40)、83.7g NaOH在1051g H₂O中混合, 制备溶液。剧烈搅拌几分钟后, 加入66.9g醋酸锆溶液 (22.1wt.% ZrO₂)。将所述混合物再搅拌3分钟, 并将产生的胶状物转移到不锈钢反应器中, 并在200℃、搅拌下热液法反应72小时。将反应器冷却至室温, 并将混合物真空过滤, 以分离固体, 将固体用去离子水冲洗, 并在空气中干燥。

[0187] 分析固体反应产物, 发现其含有22.7wt.% Si、24.8wt.% Zr、12.8wt.% Na、LOI 13.7wt.%, 其给出式 $Na_{2.0}ZrSi_{3.0}O_{9.0} \cdot 3.5H_2O$ 。将所述产物确定为样品B。

[0188] 实施例3

[0189] 历经15分钟的一段时间, 将胶态二氧化硅 (DuPont Corp., 确定为Ludox™ AS-40) 溶液 (60.08g) 缓慢加入到溶解于224g去离子H₂O中的64.52g KOH的搅拌溶液中。随后, 加入45.61g醋酸锆 (Aldrich 15-16wt.% Zr, 在稀醋酸中)。当完成所述添加时, 加入4.75g含水Nb₂O₅ (30wt.% LOI), 并再搅拌5分钟。将产生的胶状物转移到搅拌的不锈钢高压反应器中, 并在200℃热液法处理1天。此后, 将反应器冷却至室温, 并将混合物真空过滤, 固体用去离子水冲洗, 并在空气中干燥。

[0190] 分析固体反应产物, 发现其含有20.3wt.% Si、15.6wt.% Zr、20.2wt.% K、6.60wt.% Nb, LOI 9.32wt.%, 其给出式 $K_{2.14}Zr_{0.71}Nb_{0.29}Si_3O_{9.2} \cdot 2.32H_2O$ 。部分样品的扫描电镜 (SEM)、包括晶体EDAX, 表明存在铌、锆和硅骨架元素。将所述产物确定为样品C。

[0191] 实施例4

[0192] 在搅拌下, 向将141.9g NaOH片在774.5g水中混合而制备的溶液中, 加入303.8g硅酸钠。向所述混合物中滴加179.9g醋酸锆 (15%Zr, 在10%醋酸溶液中)。彻底混合后, 将该混合物转移到Hastalloy™反应器中, 并在搅拌、自压下加热至200℃, 保持72小时。反应时间未, 将混合物冷却至室温, 过滤, 并将固体产物用0.001M NaOH溶液洗涤, 然后在100℃干燥16小时。经x-射线粉末衍射分析表明产物是纯ZS-11。

[0193] 实施例5

[0194] 向容器中加入溶解于848.5g水中的37.6g NaOH片的溶液, 并在混合下向所述溶液中加入322.8g硅酸钠。向所述混合物中滴加191.2g醋酸锆 (15%Zr, 在10%醋酸中)。充分混合后, 将所述混合物转移到Hastalloy™反应器中, 并在搅拌下、自身条件下将反应器加热至200℃, 保持72小时。一旦冷却, 将产物过滤, 并用0.001M NaOH溶液洗涤, 然后在100℃干燥16小时。x-射线粉末衍射分析表明产物是ZS-9 (即主要是ZS-9晶体形式的组合物)。

[0195] 实施例6

[0196] 将约57g (非挥发游离基 (non-volatile-free basis), 批号0063-58-30) Na-ZS-9悬浮于约25mL水中。在温和搅拌下逐步加入0.1N HCl溶液, 并用pH计监测pH。在搅拌下加入总计约178毫升0.1N HCl, 将混合物过滤, 然后再用另外的1.2升0.1N HCl洗液清洗。将物质过滤、干燥并用DI水冲洗。产生的物质的pH是7.0。用0.1N HCl分三批离子交换产生的H-ZS-9粉末具有<12%Na。

[0197] 如本实施例中说明, 用稀强酸的分批离子交换能将NA-ZS-9组合物的钠含量降低至所需范围内。

[0198] 实施例7

[0199] 将约85克(非挥发游离基,批号0063-59-26)Na-ZS-9用约31升DI水、以2升增量,历经3天冲洗,直到清洗液的pH达到7。将物质过滤、干燥并用DI水洗涤。产生的物质的pH是7。由分批离子交换和水洗产生的H-ZS-9粉末具有<12%Na。

[0200] 如本实施例中说明,水洗能将NA-ZS-9组合物的钠含量降低至所需范围内。

[0201] 实施例8

[0202] 利用光散射衍射技术,分析各批次的ZS-9晶体。图2-4中显示粒度分布和其它的测量参数。 $d(0.1)$ 、 $d(0.5)$ 和 $d(0.9)$ 值表示10%、50%和90%粒度值。图4-6中显示蓄积的粒度分布。如从下图中可见,具有3微米以下直径的颗粒的蓄积体积是约0.3%至约6%。此外,不同批次的ZS-9具有不同的粒度分布,具有不同水平的低于3微米直径的颗粒。

[0203] 实施例9

[0204] 将ZS-9晶体进行筛选,以除去小直径颗粒。将利用不同尺寸筛子筛选的ZS-9晶体产生的粒度分布进行分析。如下图中所示,利用适当筛号的筛子,可将直径3微米以下的颗粒部分降低和清除。没有筛选的情况下,约2.5%的颗粒具有3微米以下的直径。参见图5。用635目筛筛选后,将直径3微米以下的颗粒部分降低至约2.4%。参见图6。用450目筛筛选后,将直径3微米以下的颗粒部分进一步降低至约2%。参见图7。当使用325目筛时,将直径3微米以下的颗粒部分进一步降低至约0.14%。参见图8。最后,230目筛将3微米以下的颗粒部分降低至约0%。参见图9。

[0205] 本实施例中提供的筛选技术表明:对于ZS-9,可得到提供少量或者没有3微米以下颗粒的粒度分布。应该理解:可根据本实施例的教导,将根据实施例5的ZS-9或者根据实施例6和7的H-ZS-9进行筛选,以提供所需的粒度分布。具体地讲,对于ZS-9和H-ZS-9,利用本实施例中的技术,可得到文中公开的优选粒度分布。

[0206] 实施例10

[0207] 在比格(Beagle)犬(具有恢复)中进行14-天重复给药口服毒性研究。在比格犬中完成所述GLP顺应口服毒性,以评价当在食品中在12h内以6h间隔、一天3次施用、持续至少14个连续日时,ZS-9的潜在口服毒性。在主要研究中,将ZS-9以0mg/kg/剂量(对照)、325mg/kg/剂量、650mg/kg/剂量或1300mg/kg/剂量的剂量施用至3/狗/性别/剂量。分配至恢复研究的另外两只狗/性别/剂量与主要研究动物同时接受0mg/kg/剂量或1300mg/kg/剂量,并再维持不治疗另外10天。对于含水量,将校正因子1.1274用于校正ZS-9。将剂量记录用于确保剂量施用的准确性。

[0208] 在适应期(第-7天至第-1天),训练狗,以便以6h间隔食用3份湿的狗粮。治疗期间,将规定量的测试物品(基于最近记录的体重)与~100g湿的狗粮混合,并以6h间隔提供至狗。食用最后的每日剂量后,提供另外的干燥食品。每只狗接受相同量的湿狗粮。到达时和在第-2、-1、6、13和20天,记录狗的体重。适应、治疗和恢复期间,每天两次进行临床观察。治疗期间每天测量湿和干燥食品的消耗。测试前(第-1天)和第13天,收集血和尿样,用于分析血清化学、血液学、凝固和尿分析参数。测试前(第-6/7天)和第7(雌性)或8(雄性)天,完成眼科检查。测试前(第-1天)和第11天,完成心电图评价。研究结束(第14天-主要研究和第24天-恢复研究),进行尸检,称量方案指定的器官重量,并用显微镜检查所选组织。

[0209] 在12h期间以6h间隔、一天3次、持续14天口服施用325mg、650mg和1300mg ZS-9/

kg/剂量的食品被良好耐受。第二周治疗期间,临床体征限于325mg/kg/剂量的一些狗以及接受 ≥ 650 mg/kg/剂量的所有动物的粪便中观察到白色物质,推定是测试物品。对体重、体重变化、食物消耗、血液学和凝固参数或者眼科和ECG评价,无不良作用。

[0210] 没有与施用ZS-9相关的宏观结果。在微观上,在治疗动物的肾脏而不是对照动物的肾脏中,观察到极轻至轻度的局灶和/或多病灶炎症。在650mg/kg和1300mg/kg,损害具有相似的发生率和严重性,在325mg/kg组损害是更少见和更不严重的。在一些狗中,炎症是单侧而不是双侧,并且在一些情况下,与膀胱和输尿管起源的炎症相关。总之,这些观察表明:除了直接肾损伤之外的因素例如ZS-9-治疗狗的尿组成的变化可能导致对亚临床泌尿道感染增加的易感性,尽管在所述组织中未观察到微生物。在恢复动物中,炎症在雌性中完全消退,在雄性中部分消退,表明无论炎症的起因如何,其在给药停止后是可逆转的。

[0211] 将用ZS-9治疗的比格犬中观察到的混合性白细胞炎症的发生率增加总结如下:

[0212]

肾炎症总结									
最终尸检(TN): 第 14 天									
剂量		0 mg/kg		325 mg/kg		650 mg/kg		1,300 mg/kg	
性别		M	F	M	F	M	F	M	F
动物数量		3	3	3	3	3	3	3	3
左肾	发生率	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	极轻	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3
	轻度	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
右肾	发生率	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	极轻	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	轻度	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3

[0213]

双肾	发生率	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	极轻	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	轻度	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6

严重性评分总和	0	0	2	3	4	9	5	9
	0		5		13		14	
平均组严重性得分	0.00		0.83		2.17		2.33	

[0214] 在施用650mg/kg/剂量的雌性的肾盂和尿中,还观察到极轻的急性膀胱炎症和未鉴定的晶体,总结如下:

650mg/kg/剂量时观察到的晶体的总结			
动物数量	4420	4421	4422
[0215] 尿中未鉴定的晶体	+	-	+
肾盂中的晶体	-	+	-
膀胱急性炎症	+	+	-

[0216] 第2组或第4组雌性或者任何ZS-9治疗的雄性,未鉴别出晶体。

[0217] 在两项研究中,注意到:与对照相比,尿pH升高,并且假定尿pH和/或尿组成的变化影响尿溶质的溶解度,致使晶体形成,其引起尿道刺激和/或对尿道感染(UTIs)增加的易感性。

[0218] 尿结晶的描述(长细的尖簇)以及粒度分布和测试物的不溶解性,致使这些晶体非常不可能是ZS-9。

[0219] 实施例11

[0220] 制备ZS-9的晶体,并指定为“未筛选ZS-9”。根据实施例10中的方法,对ZS-9晶体的样品进行筛选,并将筛选的样品指定为“ZS-9>5 μ m”。根据上述实施例6的方法,将另一ZS-9晶体样品进行离子交换,然后根据实施例10的方法筛选。将得到的H-ZS-9晶体指定为“ZS-9+>5 μ m”。

[0221] 设计下述14-天研究,以显示粒度和颗粒形式对尿pH和尿中晶体存在的作用。通过与湿狗粮混合,将上述化合物口服施用至比格犬。以下述方式在12小时内间隔6小时一天三次施用所述疗法:

[0222] 研究设计

组	mg/kg/剂量*	雌性
对照	0	3
未筛选 ZS-9	600	3
ZS-9 >5 μ m	600	3
[0223] ZS-9 + >5 μ m	600	3
未筛选 ZS-9	100	3
ZS-9 >5 μ m	100	3
ZS-9 + >5 μ m	100	3
NaHCO ₃	50	3

[0224] *对于水未校正

[0225] ZS-9+ = pH中性晶体

[0226]

狗的总数量	雌性
年龄	到达时5月龄
适应	≥ 10 天
测试品配制	与湿狗粮混合
测试品施用	施用30分钟内
剂量制剂分析	给药记录用于确认给药。任何残余湿粮的重量将被记录

[0227] 下表列出观察、毒代动力学评价、实验室研究(血液学、尿分析)和终端操作。

[0228]

观察	
死亡和不健康迹象或对治疗的反应	一天两次(治疗后和傍晚), 包括粪便评价
详细检查	适应期间, 研究的每周
体重	到达、第-1天、第7天、第14天
食物消耗	每天(湿粮和干粮)
检眼镜检查	无
毒物动力学(用于可能的 ZR 分析)	
3 × 1ml 全血/样品, 记录样品重量	第-1天: 给药前 第13天: 给药前和第2次给药后4小时
实验室研究	
血液学/临床化学(见表)	处理前和研究的第1周和第2周期间
尿分析(见表)	处前理和研究的第1周和第2周期间(代谢笼, 尿样品保持凉爽)
	等分剩余的尿, 保持冷冻, 用于将来可能的 Zr 分析
终端操作	
尸检	所有动物, 无论死亡方式 所有组织收集入 NBF(见表)
组织病理学	仅尿道(肾和膀胱)

[0229] 用雌性狗的研究期间, 利用湿食品溶媒, 将测试品、未筛选 ZS-9、ZS-9 > 5 μ m 和 ZS-9+ > 5 μ m 经饮食消耗摄入, 在 12 小时内以 6 小时间隔每天施用三次, 持续 14 天。剂量水平是 100mg/kg/剂量或 600mg/kg/剂量。

[0230] 所有动物活过 14 天的施用期。在死亡率、体重、体重增加、器官重量、宏观检查或者临床化学或血液气体参数方面, 没有与测试品相关的变化。ZS-9 相关的发现限于接受 6000mg/kg/剂的剂量的筛选或未筛选 ZS-9 的动物中钠排泄分数的增加和尿 pH 的增加, 以及以 600mg/kg/剂施用未筛选 ZS-9、ZS-9 > 5 μ m 和 ZS-9+ > 5 μ m 的动物中钾排泄分数和尿液尿素氮/肌酐酸比率的减少。

[0231] 与对照相比, 用 600mg/kg/剂量的未筛选 ZS-9 和 ZS-9 > 5 μ m 治疗的动物, 尿液 pH 统计学显著地增加, 这在 100mg/kg/剂量或者用 600mg/kg/剂量 ZS-9+ > 5 μ m 治疗的动物中没有观

察到。在这些动物中的尿液pH平均值在第7天从5.33增加至~7.67,并在第13天从5.83增加至7.733。对用600mg/kg/剂量质子化ZS-9 (ZS-9+>5 μ m) 治疗的动物的尿液pH无影响,表明用较高剂量的载钠ZS-9 (未筛选ZS-9和ZS-9>5 μ m) 治疗的动物的尿液pH增加是胃肠道氢吸收的结果。

[0232] 认为尿液体积和比重方面发现的所有差异是在正常生物学和/或方法相关的变异性的可接受范围内。治疗组间的生化(蛋白质、酮类等)和显微(晶体、血细胞等)尿组分有一些变化,其也被认为在生物学和/或方法相关的变异性的可接受范围内。在所有研究区间,大多数动物中观察到三磷酸盐结晶(磷酸铵镁),在少数动物中还观察到罕见的草酸钙二水合物晶体。这些晶体类型在狗中被认为是正常发现。未观察到表明在任何动物中观察到的任何晶体是治疗相关或者测试品相关的趋势。在任何动物的尿沉淀物中,未观察到未鉴定晶体。

[0233] 在第7天和第13天,在所有组中包括对照,相对于给药前间隔,钠排泄分数增加。与其它治疗组或对照动物中发现的相比,接受600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、ZS-9>5 μ m和ZS-9+>5 μ m的动物趋向于具有轻微更大的增加(相对于对照达116%)。在所述三组中观察到的增加偶尔达到认为高于预期范围的幅度,并且其归因于测试品。在所述三组中观察到的变化间不能鉴定为可识别的差异。在用600mg/kg/剂量的质子化ZS-9治疗的动物中,无钠排泄分数的不同。所述变化归因于测试品,且不认为是毒理学不良的。

[0234] 相对于对照,在用600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、ZS-9>5 μ m和ZS-9+>5 μ m以及100mg/kg/剂量的ZS-9>5 μ m治疗的动物中,在第7天和第13天,观察到钾排泄分数的显著降低。相对于对照在第7天和第13天,大多数所述值达到统计学显著性。所述降低归因于测试品的药理作用。

[0235] 在第7天和第13天,在所有组包括对照,相对于给药前间隔,尿素氮/肌酸酐比率轻微增加。在第7天和第13天,相对于对照,接受600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、ZS-9>5 μ m和ZS-9+>5 μ m的动物中,尿素氮/肌酸酐比率轻微下降(达26%)。对于第7天和第13天,与对照相比,在所述四组中观察到的变化大多数达到统计学显著性,尽管当与其各自测试前的值相比,组平均值无明显不同。认为这些发现是测试品相关的。

[0236] 尽管其它端点间存在偶尔的统计学显著差异,在任何治疗组,没有确定对肌酸酐清除、钙/肌酸酐比率、镁/肌酸酐比率或者尿渗摩尔浓度的测试品相关影响。

[0237] 在600mg/kg/剂量,观察到肾中的测试品相关的显微发现。最常见的发现是极轻至轻度的混合白细胞浸润(淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞和/或嗜中性粒细胞),以及极轻至轻度的肾小管再生(轻微扩大的小管,衬有减弱的上皮细胞、具有丰满核的上皮细胞和噬碱细胞质)。在接受600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9的1/3狗中和接受600mg/kg/剂量的ZS-9>5 μ m的1/3狗中,观察到极轻的肾盂炎(肾盂粘膜下层中的嗜中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润)和极轻的肾小管变性/坏死(肾小管,衬有具有固缩或核裂核的高嗜酸性粒细胞,并在管腔中含有脱落上皮细胞和/或炎症细胞)。尿道和输尿管中极轻的肾盂炎和混合白细胞浸润还存在于一些施用ZS-9>5 μ m的狗中。

[0238] 肾脏的变化主要存在于皮质,并偶而随机存在于髓质,病灶至多病灶(达4个病灶(foci))分布。这些病灶大小不定,大多不规则,偶而呈线性(从皮外层延伸至髓质),并在给定的截面涉及低于5%的肾实质。这些病灶大多数由混合性白细胞的极轻至轻度浸润与极

轻至轻度的管再生组成,一些病灶仅有极轻至轻度管再生,无混合白细胞浸润。少数的这些病灶(施用600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9的两只狗和施用600mg/kg/剂量ZS-9>5 μ m的一只狗)含有少数降解/坏死的小管。肾盂炎存在于四只狗中(施用600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9的一只狗和施用600mg/kg/剂量ZS-9>5 μ m的三只狗)。

[0239] 混合性白细胞浸润还存在于施用600mg/kg/剂量ZS-9>5 μ m的狗的两条输尿管的粘膜下层,以及施用600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、600mg/kg/剂量ZS-9>5 μ m的动物的尿道的粘膜下层。与无肾盂炎的狗相比,患肾盂炎的狗中,肾实质的混合性白细胞浸润的发生率和/或严重性是更高的。一些狗的尿道和输尿管中肾盂炎和/或混合性白细胞浸润的存在,以及具有炎症浸润的肾的多病灶随机分布的检查结果表明上行性尿道感染,并提示600mg/kg/剂量的肾检查结果可能是测试品的间接作用。

[0240] 在施用600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9的狗中,三只狗中的两只的肾脏受一种或多种上述检查结果的影响。给予600mg/kg/剂量ZS-9>5 μ m的所有三只狗具有肾脏损害,包括肾盂炎和尿道或输尿管粘膜下层的混合性白细胞浸润。给予600mg/kg/剂量ZS-9+>5 μ m的狗中,极轻混合性白细胞浸润和管再生仅存在于一只狗的左肾,而另一只狗具有极轻管再生的少数病灶。

[0241] 测试品相关的检查结果(直接或间接)不存在于施用100mg/kg/剂量的未筛选ZS-9(ZS-9、ZS-9>5 μ m、ZS-9+>5 μ m)的雌性狗中。偶发病灶或两种极轻管再生存在于三只动物中,无混合性白细胞浸润或管变性/坏死的证据。类似的管再生灶/病灶还存在于对照雌性狗中。施用较低剂量的未筛选ZS-9的雌性狗中观察到的管再生病灶是略微更小的,并且与混合性白细胞浸润或管变性/坏死无关。检测的任何切片中没有晶体证据。乳突的管矿化和肾小球脂肪沉积是比格犬中的背景检查结果,且不认为与测试品相关。

[0242] 600mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、ZS-9>5 μ m和ZS-9+>5 μ m在肾脏中具有极轻至轻度混合性白细胞浸润,有时伴有极轻至轻度肾脏管再生,以及偶发极轻肾小管变性/坏死,施用未筛选ZS-9与ZS-9>5 μ m的狗具有输尿管和/或尿道中极轻混合性白细胞浸润和极轻肾盂炎。

[0243] 用600mg/kg/剂量的ZS-9+>5 μ m治疗的狗中,无尿液pH增加,以及这些狗中和用补充钾的600mg/kg/剂量的ZS-9治疗的狗中,显微镜发现的发生率降低,表明测试品的药理作用所致钾的除去和/或升高的尿液pH可对尿结晶和细菌引起的背景损害具有增加的易感性。

[0244] 基于这些结果,无可观察到效应水平(NOEL)是100mg/kg/剂量的未筛选ZS-9、ZS-9>5 μ m和ZS-9+>5 μ m。确立无可观察到有害作用水平(NOAEL),未筛选ZS-9 600mg/kg/剂量,筛选ZS-9(ZS-9>5 μ m) 600mg/kg/剂量,筛选和质子化ZS-9(ZS-9+>5 μ m) 600mg/kg/剂量。

[0245] 实施例12

[0246] 通过标准5-G结晶容器中的反应,制备ZS-9晶体。

[0247] 如下制备反应物。将22-L莫顿(Morton)烧瓶装配顶式搅拌机、热电偶和平衡加料漏斗。将烧瓶填充去离子水(3.25L)。以约100rpm开始搅拌,并向烧瓶中加入氢氧化钠(1091g NaOH)。随着氢氧化钠溶解,烧瓶内容物放热。搅拌溶液,并冷却至低于34 $^{\circ}$ C。加入硅酸钠溶液(5672.7g)。历经43分钟向所述溶液中加入醋酸锆溶液(3309.5g)。将产生的混悬液再搅拌22分钟。向反应器中加入ZS-9种晶(223.8g),并搅拌约17分钟。

[0248] 在去离子水 (0.5L) 辅助下,将混合物转移到5-G Parr压力容器中。该容器具有平滑的壁和标准搅拌器。反应器没有冷却旋管存在。将容器密封,并在约275-325rpm搅拌反应混合物,并将其加热至185+/-10℃历经4小时,然后保持于184-186℃,并浸泡72小时。最后,将反应物继续冷却至80℃历经12.6小时。在去离子水 (18L) 辅助下,将产生的白色固体过滤。将固体用去离子水 (125L) 冲洗,至流出滤液的pH低于11 (9.73)。在95-105℃将湿饼真空 (25英寸Hg) 干燥48小时,得到2577.9g (107.1%) ZS-9,为白色固体。

[0249] 图10中显示在该实施例中得到的ZS-9的XRD谱。图11中显示所述物质的FTIR谱。这些XRD和FTIR谱特征在于存在与ZS-11晶型相关的典型吸收峰。此外,由于晶体杂质,与ZS-9相关的峰显示显著扩展(例如ZS-9组合中存在ZS-11晶体)。例如,FTIR谱显示约764 cm^{-1} 和955 cm^{-1} 的显著吸收。该实施例的XRD谱显示显著噪音,以及在7.5、32和42.5的 $2-\theta$ 值处难以确定的峰。

[0250] 实施例13

[0251] 在本实施例中,ZS-9晶体被质子化。

[0252] 向100L反应器中,真空和搅拌 (60-100rpm) 下,填充去离子水 (15.1L)。将ZS-9晶体 (2.7kg) 加入到含有去离子水的100L容器中,并让反应进行5-10分钟。记录起始pH读数。

[0253] 在单独的50L酸坛中,制备盐酸溶液,其包括向酸坛填充去离子水 (48L),随后填充盐酸 (600ml) 的步骤。向所述100L反应器中历经1.5-2小时添加盐酸溶液。将盐酸溶液加入到反应混合物中,直到pH达到约4.45-4.55的范围。将反应混合物再继续混合30-45分钟。如果pH大于4.7,加入另外的盐酸溶液,直到pH在约4.45-4.55的范围。再将反应搅拌15-30分钟。

[0254] 经装配约18英寸直径的2微米不锈钢网筛的布氏漏斗过滤质子化ZS-9晶体。将形成的滤饼用约6L去离子水冲洗3次,除去任何过量的盐酸。将含有质子化晶体的滤饼在约95-105℃的真空干燥箱中干燥12-24小时。继续干燥,直到历经大于2小时的一段时间净重减少的百分比差异低于2%。产物达到适当干燥后,晶体是合格的样品。

[0255] 实施例14

[0256] 根据下述代表性实施例制备高能力ZS-9晶体。

[0257] 如下准备反应物。将22-L莫顿烧瓶装配顶式搅拌机、热电偶和平衡加料漏斗。将烧瓶填充去离子水 (8,600g,477.37摩尔)。在约145-150rpm开始搅拌,并向烧瓶中加入氢氧化钠 (661.0g,16.53摩尔NaOH,8.26摩尔 Na_2O)。随着氢氧化钠溶解,烧瓶内容物放热,历经3分钟从24℃到40℃。将溶液搅拌1小时,以让开始的放热减退。加入硅酸钠溶液 (5,017g,22.53摩尔 SiO_2 ,8.67摩尔 Na_2O)。利用加料漏斗,历经30min,向所述溶液中加入醋酸锆溶液 (2,080g,3.76摩尔 ZrO_2)。将得到的混悬液再搅拌30min。

[0258] 利用去离子水 (500g,27.75摩尔),将混合物转移至5-G Parr压力容器Model 4555中。将反应器装配具有蛇形结构的冷却旋管,以在接近搅拌器的反应器内提供挡板样结构。冷却旋管不填充热交换液体,因为其在该反应中仅为了提供邻近搅拌器的挡板样结构。

[0259] 将容器密封,并将反应混合物在约230-235rpm搅拌,并历经7.5小时从21℃加热至140-145℃,并在140-145℃保持10.5小时,然后历经6.5小时加热至210-215℃,其中得到295-300psi的最大压力,然后在210-215℃保持41.5小时。随后,历经4.5小时将反应器冷却至45℃。利用去离子水 (1.0KG) 将得到的白色固体过滤。将固体用去离子水 (40L) 冲洗,直到

流出滤液的pH小于11 (10.54)。将湿饼的代表部分在100℃真空 (25英寸Hg) 干燥过夜, 得到1,376g (87.1%) ZS-9, 为白色固体。

[0260] 图12中显示得到的ZS-9的XRD谱。图13中显示所述物质的FTIR谱。当与实施例12的谱(图10-11) 相比时, 所述XRD和FTIR谱显示良好描绘的峰, 没有扩展, 且无与除ZS-9之外的晶型相关的峰(例如ZS-11峰)。该实施例说明反应器内挡板样结构的存在如何彻底且出乎意料地改善由此得到的晶体的质量。尽管不希望受理论束缚, 本发明人理解: 当反应进行时, 挡板提供附加的湍流, 该湍流提升固体(即晶体), 并在反应器内产生更均匀的晶体混悬液。这种改善的混悬液允许更完全反应为所需晶型的, 并减少终产物中不需要ZS晶型的存在。

[0261] 实施例15

[0262] 根据下述方案测定ZS (ZS-9) 的KEC。

[0263] 该测试方法使用能引入梯度溶剂和阳离子交换检测的HPLC。柱子是IonPac CS12A, 分析型(2x 250mm)。流速是0.5mL/分钟, 运行时间约8分钟。将柱温设为35℃。进样体积是10μL, 且针洗涤是250μL。泵以等度方式运行, 且溶剂是DI水。

[0264] 标准贮备液如下制备: 精确称量并记录约383mg重量的氯化钾(ACS级), 将其转移至100-mL塑料容量瓶中。将物质溶解, 并用稀释剂稀释至体积, 随后混合。标准贮备液具有2000ppm (2mg/mL) 的K⁺浓度。通过精确称量、记录并向20mL塑料瓶中转移约112mg ZS-9, 制备样品。将20.0mL 2000ppm的钾标准贮备溶液用移液管转移至小瓶中, 并将容器密封。将样品瓶置于手腕式振荡器上, 并振荡至少2小时, 但不多于4小时。将样品制备液经0.45μm PTFE过滤器过滤至塑料容器中。将750pL样品溶液转移至100-mL塑料容量瓶中。将样品用DI水稀释至容积并混合。起始K⁺浓度是15ppm (1Spg 1mL)。

[0265] 将样品进样到HPLC。图14显示空白溶液的色谱图示例。图15显示测试标准溶液色谱图的示例。图16显示示例性样品色谱图。利用下式计算钾交换容量:

$$[0266] \quad KEC = \frac{\frac{(IC - FC) \times V}{Eq \text{ wt.}}}{Wt_{\text{sp1}} \times \frac{(100\% - \% \text{ 水})}{100\%}} \times \frac{1g}{1000mg}$$

[0267] KEC是以mEq/g表示的钾交换容量。钾的起始浓度(ppm) 是IC。钾的最终浓度(ppm) 是FC。当量重量(原子量/化合价) 是Eq wt。样品制备的标准体积(L) 是V。用于样品制备的ZS-9的重量(mg) 是Wt_{sp1}。水含量的百分比(%) (LOD) 是%水。

[0268] 根据上述方法, 测试根据实施例12的方法即无挡板(例如内部冷却旋管结构) 反应器中制备的三种ZS-9样品的钾交换容量(KEC)。类似地, 根据所述方法, 测试根据实施例14在具有冷却旋管作为挡板的反应器制备的三种ZS-9样品。下表3中的结果显示实施例14的方法和结晶容器内挡板的存在导致钾交换容量的显著增加。

[0269]

表 3: 钾交换容量(KEC)			
实施例 12(无挡板)		实施例 14(有挡板)	
批次 5368-10311A	2.3 meq/gm	批次 2724-9A	3.9 meq/gm
批次 5368-12211A	1.7 meq/gm	批次 2724-13D	3.8 meq/gm
批次 5368-13811A	1.8 meq/gm	批次 2724-18F	3.8 meq/gm

[0270] 利用实施例13的技术质子化后,根据实施例14制备的高能力ZS将具有略微更低的钾交换容量。已发现:用所述方法制备的质子化ZS具有约3.2meq/g的钾交换容量。因此,已发现高能力ZS增加利用这一方法制备的质子化形式的的能力。这显示可制备质子化ZS,其具有2.8-3.5meq/g、更优选3.05-3.35meq/g并最优选约3.2meq/g的钾交换容量。

[0271] 实施例16

[0272] 在反应器内使用内部冷却旋管以提供挡板样结构仅对于5-加仑级的小反应器是可行的,因为更大的反应器不能够容易地装配冷却旋管,且其通常不使用冷却旋管。

[0273] 本发明人已设计用于较大规模生产高纯度、高-KEC ZS-9晶体的反应器。大规模反应器通常利用夹套以实现至反应室的热转移,而不是悬在反应室内的旋管。图17显示常规200-L反应器100。反应器100具有平滑的壁和伸到反应室中心的搅拌器101。反应器100还具有热电偶套管102和底部排出阀103。本发明人已经设计改进的反应器200,图18,其也具有搅拌器201、热电偶套管202和底部排出阀203。改进的反应器200在其侧壁上具有挡板结构204,其与搅拌器201一起提供反应期间晶体的显著提升和悬浮,并生成高纯度、高-KEC ZS-9晶体。除了挡板结构204,改进的反应器还可包括冷却或加热夹套,用于控制结晶期间的反应温度。图19中显示示例和非限制性挡板设计的详情。优选地,反应器具有至少20-L、更优选200-L或更大或者200-L至30,000-L的体积。在替代方案中,可将挡板设计进行配制,以延伸。

[0274] 实施例17

[0275] 在治疗患有高钾血症的人受试者中,研究ZS-9的几种剂量。在研究中招募总计90个受试者。本研究涉及三个阶段,在各阶段ZS的剂量上升。根据实施例12制备本研究所用的ZS-9。通过空气分级得到适当大小分布的ZS-9晶体,以具有其中大于或等于97%是大于3微米的晶体分布。筛选如下进行:ZS晶体显示大于3微米的中值粒度,且组合物中低于7%的颗粒具有小于3微米的直径。测定ZS-9晶体,具有约2.3meq/g的KEC。质子化如下进行:ZS晶体显示12重量%以下的钠含量。本研究利用3g硅化微晶纤维素,其作为安慰剂与ZS不可区别。

[0276] 本研究中的各患者随餐食一天三次接收3g剂量的安慰剂或ZS。ZS和安慰剂都作为粉末在水中的混悬液施用,随餐食一起服用。本研究的各阶段在ZS组受试者数和安慰剂组受试者数间具有2:1比率。在第I阶段,18个患者随机接受三次日剂量的随餐0.3g ZS或安慰剂。在第II阶段,36个患者随机接受三次日剂量的随餐3g ZS或安慰剂。在第III阶段,36个患者随机接受三次日剂量的随餐10g ZS或安慰剂。总共30个患者接受安慰剂,且60个患者

接受各剂量的ZS。饮食基本不限制,且允许患者从各种当地餐馆或者临床标准内部饮食选择他们想要的食品。

[0277] 在第0天以30分钟间隔测量血清钾三次并计算平均值(时间0分钟、30分钟和60分钟),建立钾(“K”)的筛查值。将基线K水平计算为这些值和第一天摄入第一剂量之前的血清K的平均值。如果筛查的K值低于5.0meq/l,那么该受试者不包括于本研究中。

[0278] 在研究的第1-2天,从早餐开始,所有受试者随餐接受研究药物,一天三次(第1天第1次给药后存在第一餐的延迟直至1.5小时)。对于治疗开始后48小时,各次给药后4小时,评价血清K水平。如果K水平变得正常,那么在48小时使受试者离开诊所,而无进一步的研究药物治疗。如果K水平还高($K > 5.0 \text{ meq/l}$),那么受试者接受另外24小时的研究药物治疗,然后再评价,并在72小时或96小时离开。所有受试者接受至少48小时的研究药物治疗,但是少数受试者接受高达96小时的研究药物治疗。本研究的主要疗效终点是安慰剂治疗受试者和ZS治疗受试者之间在研究药物治疗的开始48小时期间钾水平的变化率的差异。表4提供24小时终点和48小时终点的各群组的p-值。相对于安慰剂,在24小时和48小时终点,每天3次接受300mg ZS的患者无统计学差异。接受3克ZS的患者仅在48小时时间内显示统计学差异,表明该特定剂量在降低血清钾水平方面是相对有效的。出乎意料地,每天3次接受10克ZS的那些患者在浓度和速率方面显示钾水平的最大降低。钾的降低在幅度方面是显著的,3克剂量时约0.5meq/g降低,10克剂量时约0.5-1meq/g降低。

[0279]

	群组 1 300mg tid P 值	群组 2 3 g tid P 值	群组 3 10 g tid P 值
24 小时	0.7668	0.0737	0.1301
48 小时	0.4203	0.0480	<0.0001

[0280] 然后,随访受试者7天(168小时),每天完成K测量。研究开始前一天(第0天),所有患者完成24小时尿液收集,并持续只要患者摄入测试品。表5提供安慰剂治疗受试者和各组受试者历经7天研究的血清钾水平变化率差异。历经7天的一段时间,相对于安慰剂,接受300mg药物的患者无钾水平的统计学显著降低。开始24小时后,接受3克药物的患者无钾水平的统计学显著降低。历经7天的时程后,接受3克药物的患者具有血清钾水平最统计学显著的降低。这些数据表明:当施用至少10克ZS时,实现了钾的延长降低,且单一(即1天)剂量适合于钾水平的显著降低。还可能的是当每天施用一次时3、4或5克的剂量在降低钾水平方面可以是有效的。

[0281]

	群组 1 300mg tid 未配对 t 检验 P 值	群组 2 3 gm tid 未配对 t 检验 P 值	群组 3 10 gm tid 未配对 t 检验 P 值
基线			
第 1 天-第 1 次给药 后 30min	0.566	0.604	0.356
第 1 天-第 1 次给药 后 1h	0.875	0.125	0.022
第 1 天-第 1 次给药 后 2h(喂饲早餐)	0.231	0.688	0.160
第 1 天-第 1 次给药 后 4h(喂饲午餐)	0.640	0.774	0.232
第 1 天-第 2 次给药后 4h	0.219	0.415	0.072
第 1 天-第 3 次给药 后 4h	0.603	0.365	0.025
第 2 天-0h	0.700	0.026	0.092
第 2 天-第 1 次给药 后 4h	0.675	0.136	<0.001
第 2 天-第 2 次给药 后 4h	0.891	0.044	<0.001
第 2 天-第 3 次给药 后 4h	0.783	0.064	<0.001
第 2 天-第 1 次给药 后 20h	0.822	0.157	<0.001
第 3 天 -0 Hr	0.914	0.074	<0.001
第 4 天 -0 Hr	0.756	0.775	<0.001
第 5 天 -0 Hr	0.404	0.595	0.001
第 6 天 -0 Hr	0.717	0.321	0.016

[0282]

第 7 天 -0 Hr	0.217	0.476	0.065
--------------------	--------------	--------------	--------------

[0283] 治疗组的比较显示:在任何参数方面无统计学差异,所述参数包括:年龄、性别、重量、血清肌酸酐水平、估计肾小球过滤率(“GFR”)、钾水平和慢性肾疾病(“CKD”)的起因。

[0284] 图20显示摄入安慰剂、0.3g/剂量ZS(第1组)、3g/剂量ZS(第2组)和10g/剂量ZS(第3组)后的第一个48小时血清K的变化。对于施用ZS的患者,第2组(0.5meq/L/48小时, $P < 0.05$)和第3组(1meq/L/48小时, $P < 0.0001$)的K对时间的斜率显著不同于安慰剂。

[0285] 相对于安慰剂组($P = 0.040$),第3组的血清K正常化时间是显著更小的。其它组的

结果与安慰剂无显著差异。图21比较了相对于安慰剂,以10g剂量施用ZS的受试者的血清钾降低0.5meq/L的时间。施用ZS的受试者比安慰剂的血清K降低时间显著更短($P=0.042$)。

[0286] 中断研究药物的施用后,还检测了自研究的48小时至144小时的血清K增加。如图22所示,血清K的增加率大概与摄入药物期间血清钾的降低率成比例。

[0287] 24小时尿K排泄分析显示,对于10g剂量的ZS,存在尿K排泄约20meq/天的显著($P<0.002$)降低,而在所有其它组,排泄保持相同或增加,如图23所示。

[0288] 每日尿样中的K/肌酸酐比率分析确证了与24小时尿K排泄相同的趋势。在尿K/肌酸酐比率方面,第3组具有向下趋势,而其它组保持不变或增加。单独分析表明:研究期间任何组的肌酸酐清除或每日肌酸酐排泄无变化。

[0289] 24小时尿样分析还使得能够计算尿液每日钠排泄。如图24所示,在所有组,钠排泄通常是稳定的。尽管在任何组不存在显著变化,但是第1组和对照患者的尿液钠排泄显得比第3组增加更多。

[0290] 作为ZS结合由肠道中的细菌尿素酶产生的铵的效果量度,进行血液尿素氮(“BUN”)测试。在研究第2天至研究第7天,BUN存在剂量相关和统计学显著的降低,印证了血清K的降低(p -值是0.035[研究第2天]至 <0.001 [研究第5-7天])。这还伴有尿素尿排泄的降低。

[0291] 在研究第2-6天,对于10g、每日三次剂量的ZS,保持在正常范围内(9.5mg/dL-9.05mg/dL)的血清钙存在统计学显著的降低(p -值0.047至0.001),但是无受试者形成低钙血症;在任何剂量水平的ZS,血清镁、血清钠、血清碳酸氢盐或任何其它电解质类不存在显著变化。存在血清肌酸酐降低的趋势,其在研究第6天变得统计学显著($p=0.048$)。在任何其它评价的肾参数方面,不存在剂量相关的变化,所述肾参数包括尿沉淀、估计肾小球过滤率(“GFR”)或者肾脏生物标记NGAL和KIM-1。

[0292] 该随机和双盲的临床试验表明:中等量的ZS摄入显著降低患有3期CKD的患者的血清K水平。没有泻药与ZS一起施用,因此K除去仅归因于肠道中K被ZS结合,而不是由于腹泻的作用。

[0293] 口服聚苯乙烯磺酸钠(“SPS”)疗法总是引起患者的钠负载。钠以与所有结合阳离子(K、氢、钙、镁等)的1:1比率释放。ZS被部分负载钠且部分负载氢,以产生接近生理的pH(7-8)。在该起始pH,K结合期间,存在钠的很少释放和一些氢吸收。摄入ZS期间,钠的尿排泄不增加,由此,ZS应用不会促使患者的钠过量。

[0294] 在约10g、一日三次的最大剂量(约每日30g或者约0.4g/kg/天),ZS对血清K作用的迅速性以及降低尿液中K排泄的效力是令人吃惊的。这还引起第二天距离基线水平约40%的尿液K降低。因此,看起来ZS在降低人体K贮存方面与在动物中至少是一样有效的,并且可能更有效,这归因于人粪便中的高K浓度。

[0295] 实施例18

[0296] 根据实施例14制备高能力ZS(ZS-9)。根据实施例13中所述的技术将该物质质子化。已将所述物质筛选,以使ZS晶体显示大于3微米的中值粒度,并且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径。ZS晶体显示12重量%以下的钠含量。制备剂型,用于以每餐5g、10g和15g水平施用至患者。在该实施例中的ZS具有大于2.8的增加的钾交换容量。在一优选方面,钾交换容量在2.8-3.5meq/g范围内、更优选在3.05meq/g-3.35meq/g范围内,并最优

选约3.2meq/g。约3.2meq/g的钾交换容量目标包括不同批次的ZS晶体之间预期的测量钾交换容量的较小波动。

[0297] 当根据实施例17中建立的策略施用 $ZS-9$ 时, $ZS-9$ 将提供钾血清水平的类似降低。因为 $ZS-9$ 具有提高的KEC,施用至需要其的受试者的剂量将被降低,以补偿增加的阳离子交换容量。因此,将约1.25克、2.5克、5克和10克 $ZS-9$ 一天三次施用至患钾水平高于正常范围的患者。

[0298] 实施例19

[0299] 根据上述美国专利号6,814,871、5,891,417和5,888,472的已知技术,制备 $ZS(ZS-2)$ 。 $ZS-2$ 的x-射线衍射图谱具有下述特征性d-间距范围和强度:

[0300]

表 6 - $ZS-2$	
d(Å)	I
5.8-6.6	m
4.2-5.0	w
3.9-4.6	m
2.9-3.7	m
2.5-3.3	vs
2.3-3.0	s

[0301] 在本实施例的一个方面,利用实施例14中所述的装配挡板的反应器制备 $ZS-2$ 晶体。根据实施例13所述的技术将该物质质子化。已将物质筛选,以便 ZS 晶体显示大于3微米的中值粒度,且组合物中小于7%的颗粒具有小于3微米的直径。 ZS 晶体显示12重量%以下的钠含量。制备剂型,用于以每餐5g、10g和15g水平施用至患者。根据本实施例制备的 $ZS-2$ 晶体对于降低血清钾是有利的,并可利用制备 $ZS-2$ 的替代技术生产。这些替代生产技术在某些情况下可提供优势。

[0302] 实施例20

[0303] 利用实施例16中所述的反应器制备几批质子化 ZS 晶体。

[0304] 通常,根据下述代表性实施例制备数批 ZS 晶体。

[0305] 如下准备反应物。向如图17所示的200-L反应器中加入硅酸钠(56.15kg),并填充去离子水(101.18kg)。将氢氧化钠(7.36kg)加入到反应器中,并在快速搅拌下,将其溶解于反应器中,历经大于10分钟的一段时间,直到氢氧化钠完全溶解。在继续搅拌下将醋酸钙(23kg)加入到反应器中,并搅拌30分钟的一段时间。将反应物以150rpm速率混合,反应器设定于 $210^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$,持续 ≥ 60 小时的一段时间。

[0306] 在所述反应期后,将反应器冷却至 $60^{\circ}\text{C} - 80^{\circ}\text{C}$,并将反应物浆状物过滤、洗涤并在约 100°C 的温度干燥 ≥ 4 小时的一段时间。为了制备用于质子化的干燥晶体,填充去离子水(46L),以使晶体再变为浆状物。将15% HCl 溶液(约5-7kg的15% HCl 溶液)与浆状物混合25-35分钟的一段时间。质子化反应后,再将反应物过滤、干燥,并用约 $\geq 75\text{L}$ 的去离子水冲洗。

[0307] 表7中提供利用上述方法生产的若干质子化 ZS 晶体批次的示例性详情:

[0308]

批号	5602-26812-A	5602-28312-A	5602-29112-A	5602-29812-A
产量(kg)	16.60	16.65	16.61	16.14
% 理论产量	95	94.5	94.7	92.2
IP KEC	3.35	2.9	2.46	2.92
XRD 最高	28.9	28.9	28.9	28.9
XRD 第 2 高	15.5	15.5	15.5	15.5
XRD 第 3 高	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
% < 3 μ m (2.50)	0.4	1.27	1.52	3.08
% < 3 μ m (3.00)	1.69	2.77	2.8	6.37
平均 D(4,3)	10.6	12.5	12.8	10.1
KEC	3.1	3.0	2.94	3.04

[0309] 图25-28提供上述得到的H-ZS-9的XRD谱。XRD谱显示可以以商业意义的批量生产H-ZS-9,其具有所需的钾交换容量。批号5602-26812-A取得最均匀的晶体分布。已发现:当结晶条件产生高度均一的粒度分布时,随后的质子化步骤将阳离子交换容量从3.4meq/g降低至3.1meq/g。相反,批次5602-28312-A、5602-29112-A和5602-29812-A显示较不均一的粒度分布。较不均一的粒度分布产生自增加的反应器的填充率。当填充率达到80-90%时,粒度分布变得较不均一。然而,出乎意料地,这些批次的随后质子化导致钾交换容量的显著增加。因为根据本发明的反应可以以质子化后增加钾交换容量的方式进行,可预期的是以商业有意义的量可得到比其它方式可能想到的更高能力的ZS-9。

[0310] 在Rigaku MiniFlex600中利用Rietveld方法,还进行相位定量化,以测定各批次质子化ZS晶体样品的衍射谱。利用200-L反应器的生产方法生产表8中所述的相组合物,以及图25-29中所述的XRD数据。

[0311]

批号	ZS-9	ZS-7	ZS-8	无定形晶体
5567-26812-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

[0312] 生产的各批次的衍射图谱提供ZS-9和ZS-7晶体的混合物,此外还有一系列无定型

晶体。已发现：根据上述方法在较大的200L反应器中制备的ZS晶体产生无可检测水平的ZS-8晶体，以及比先前生产的更低水平的无定型物质。ZS-8晶体的缺失是高度合乎需要的，因为ZS-8晶体具有不希望的更高溶解度以及其伴随的促进尿液中升高水平的锆。尤其是，尿液中的锆水平通常是约1ppb。施用含有ZS-8杂质的硅酸锆已引起尿液中5-50ppb的锆水平。通过图30中所示XRD，可确证ZS-8的存在。通过清除可溶的ZS-8杂质并使无定型内含物最小化，预期根据本实施方案的ZS-9晶体将降低尿液的锆水平。

[0313] 实施例21

[0314] 干燥ZS-9，用玛瑙研钵研磨，然后置于粉末衍射计。在室温使用单色Cu α 1射线($\lambda=1.5406\text{\AA}$)采集数据。进行Rietveld最小二乘法结构精制，根据得到的原子位置计算原子间距离。通过从中心-中心原子间距离中扣除2倍氧的原子半径(范德瓦耳斯半径， $r=1.52\text{\AA}$)计算孔口大小。对于热稳定性建模，来自模型的ZS-9(即Na-ZS-9、K-ZS-9、Ca-ZS-9和Mg-ZS-9)和碱金属和碱土金属氧化物的不同阳离子形式的预测能量用于评估ZS-9的阳离子交换能量。所有能量相对于定义为参比态的ZS-9的Na⁺形式计算。

[0315] ZS-9的结构由八面体和四面体的配位锆和硅原子单元与作为所述单元之间的桥接物起作用的氧原子组成，形成有序的立方点阵结构。该构架因八面体单元[ZrO₆]⁻²单元而带负电荷。ZS-9的孔口由具有平均大小 $\sim 3\text{\AA}$ 的不对称7-元环组成(图34)。在热力学方面，将带有K⁺的ZS-9计算为比带有Na⁺、Ca²⁺或Mg²⁺的ZS-9更稳定。例如，ZS-9的K⁺形式比Na⁺形式更稳定20kcal/mol。

[0316] 实施例22

[0317] 将实施例20中所述的各批质子化锆晶体用于研究，以治疗患有高钾血症的人受试者。ZS组合物通常鉴定为具有ZS-9和ZS-7的混合物，其中ZS-9以约70%存在，而ZS-7以约28%存在(下文中ZS-9/ZS-7)。所有鉴定的ZS-9/ZS-7晶体缺少可检测量的ZS-8晶体。根据实施例17中所述的方法，向受试者施用ZS-9/ZS-7组合物。表9中提供结果的总结。

[0318]

受试者 ID	实验室检查	第 0 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天	第 6 天	第 9 天	第 15 天	第 21 天
009-006 L-D	BUN	64.6	71.3	77.2	80.7	82.5	78.1	64.4	63.7
	肌酸酐	2.37	2.38	NA	NA	NA	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
	肌酸酐	2.31	2.27	NA	NA	NA	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
	肌酸酐	1.11	1.13	NA	NA	NA	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
	肌酸酐	2.37	2.31	NA	NA	NA	2.31	2.29	2.61
009-019 GLS	BUN	51.4	41.9	44.8	ND	41.4	37.7	46.6	
	肌酸酐	3.14	2.71	NA	ND	NA	2.33	2.85	
009-022 JHR	BUN	87.3	103.3	101.6	ND	94.6	85.3	76.4	97.8
	肌酸酐	2.40	2.40	NA	ND	NA	2.50	1.93	3.00
009-023 EEF	BUN	42.3	39.5	36.3	39.9	36.5	37.9	37.4	33.5
	肌酸酐	2.50	2.48	NA	NA	NA	2.22	2.44	2.39
009-025 DHK	BUN	42.4	43.1	37.9	ND	28.2	25.9	31.3	
	肌酸酐	2.35	2.09	NA	ND	NA	1.82	2.05	
009-026 ABL	BUN	24.3	25.5	28.5	ND	27.1	29.1	35.4	
	肌酸酐	2.02	2.04	NA	ND	NA	1.99	1.94	
009-028 GMS	BUN	46.9	55						
	肌酸酐	4.51	4.61	NA	NA	NA			

[0319] 令人吃惊地,相对于患者的基线,施用ZS-9/ZS-7组合物的受试者的肾小球滤过率(GFR)是出乎意料地更高。未受任何具体理论束缚,本发明人断定提高的GFRs水平和降低的肌酸酐水平(参见上表9)是由于ZS-9/ZS-7组合物中无ZS-8杂质。根据现有技术领域通常已知的,已将ZS-8晶体鉴定为高溶解性的且由此能够全身循环。本发明人认为,这可能是施用现有技术中所述的锆晶体时BUN和肌酸酐水平升高的原因。

[0320] 实施例23

[0321] 根据如下代表性实施例生产具有大于或等于95%ZS-9形式的ZS晶体。

[0322] 反应物如下制备。向具有与实施例16中所述类似设计、但具有500-L容量的反应器中加入氢氧化钠(98.3kg)与去离子水(85.9kg)。在添加硅酸钠(110.6kg)和另外的水(10.8kg)之前,将反应器以150RPM的速率搅拌。使搅拌速率增加至200RPM,搅拌约20分钟期限,然后使搅拌速率降至100RPM。再加入一定量的去离子水(53.7kg),然后使搅拌速率增加至200RPM达5分钟期限,然后降至150RPM。向反应物中载入硅酸锆(81.0kg)和去离子水(63.9kg),以150RPM搅拌30-40分钟。在30-40分钟搅拌期限后,将反应物加热至210°C大于或等于36小时期限。

[0323] 在所述反应期限后,将反应器冷却至60°C-80°C,过滤反应物浆液,洗涤,在约100°C温度干燥大于或等于4小时期限。为了制备干燥晶体用于质子化,加入去离子水(170kg)以便将晶体再浆液化。将15%HCl溶液与该浆液混合25-35分钟期限。在质子化反应后,再次

过滤反应物,干燥,用约 $\geq 170\text{kg}$ 去离子水洗涤。

[0324] 使用上述方法生产的ZS晶体产生了具有如下特性的晶体:

[0325]

外观	基本上不含碎片和颗粒的白色自由流动的粉末
FTIR	在约 799 和 927cm 处的带
XRD	在 15.5 和 28.9 处出现的 2 个最高峰,其中在 28.9 处出现最高峰
pH	~9 pH

[0326]

粒度分布	1%低于 3 微米
钾交换容量	3.5mEq/g

[0327] 利用Shimadzu, Lab X, XRD-6000进行XRD并且在4-45度 $2-\theta$ 操作。XRD的结果如图31中所示。XRD光谱显示可以制备高纯度水平的ZS-9,具有大于3.2mEq/g的改善钾交换容量。实现粒度分布结果且如图32所示。

[0328] 将根据本实施例制备的ZS的体外结合能力与根据上述实施例16制备的物质的体外结合能力比较。参见图33。特别地,图33中的物质1-4与上述表8中所述的物质相同。数据显示随ZS-9物质的百分比达到95%,结合容量显著性增加。

[0329] 利用粉末x-射线衍射评价ZS-9百分比。ZS9、ZS8、ZS7和非晶体或无定形物质的定量通过Rietveld全模式精制、采用ZS9立方体晶胞的晶体结构模型来进行,如Ferreira等人, Inor Chim Acta 2003, 356, 19 (物封闭NaCl)。ZS-7的模型是矿物Petarosite (单斜晶胞) 的结构。因为不存在ZS-8结构模型,存在分层物质,将其模型化为非晶型或无定形物质。来自MDI, Inc.的Jade 9.5软件所包括的Rietveld子程序用于全模式精制。将不能确切模型化的电子密度和变量报道为Residuals百分比 (报告中的R/E)。

[0330] 实施例24

[0331] 这一临床试验显示中等量的ZS-9/ZS-7的摄入令人吃惊地且出乎意料地降低患者的肌酐水平。

[0332] 总计750位具有轻度至中度高钾血症的受试者 (i-STAT钾水平5.0-6.5mmol/l, 含端点) 加入本研究,其中他们以双盲方式被随机1:1:1:1:1分组接受四种 (4) ZS剂量之一 (1.25g、2.5g、5g和10g) 或安慰剂对照组,每日与膳食一起施用3次 (tid),最初持续48小时 (急性期),然后是亚急性期 (随机抽取),期间将急性期中用活性剂量治疗的达到血钾量正常的受试者 (i-STAT钾值3.5-4.9mmol/l, 含端点) 随机分组成12天的亚急性组,每日1次 (qd) 给药。将进行一次性随机化以分配急性期治疗和亚急性期治疗。亚急性期将包括使用活性药物时变成血钾量正常的受试者和使用安慰剂达到血钾正常的受试者。将前者随机按照1:1比例分入他们在急性期接受的相同剂量、但仅每日施用1次 (qd) ZS或安慰剂qd。

[0333] 在急性期间使用安慰剂、在研究的第3天早晨为血钾量正常的受试者将随机接受

1.25或2.5g ZS qd作为亚急性期治疗。安全性和耐受性将由临床试验数据监测委员会 (Independent Data Monitoring Committee) (iDMC) 不间断地评价。每个活性剂量组由150位受试者/治疗组组成,包括安慰剂组,总计750位受试者;1:1:1:1:1分配有助于优化亚急性期多个活性剂量与相应的安慰剂对照组的比较。

[0334] 终点:

[0335] 急性期:主要效能终点为安慰剂治疗与ZS-治疗的受试者之间在研究药物治疗的最初48小时期间血清钾 (S-K) 水平改变的指数比例差。二次终点包括所有时间点的S-K、S-K达到正常化的时间 (如S-K水平为3.5-5.0mmol/l所定义)、S-K水平减少0.5mmol/l的时间、在使用ZS治疗或安慰剂对照的48小时后S-K水平达到正常化的受试者比例以及所有治疗中突然出现的不良反应的类型、发生率、定时性、严重性、相关性和分辨率。

[0336] 亚急性期(随机抽取):亚急性期的主要效能终点为12天治疗间隔期间S-K水平改变的指数比例差。此外,还将确定受试者保持血钾量正常 (3.5-5.0mmol/l) 的时间、复发的时间 (恢复至高钾血症) 和研究第3-14天之间受试者为血钾量正常的累积天数。另一个二次效能终点为在12-天亚急性期结束时血钾量正常的受试者比例 (如S-K为3.5-5.0mmol/l所定义)。另外的二次终点包括安全性和耐受性以及其它电解质、住院发生率和对于控制S-K水平的另外治疗的需求。

[0337] 急性期测定:在研究第1天和第2天的第一次给药前、研究第1天首次给药后1、2和4小时、研究第2天首次给药后1和4小时,和治疗48小时后研究第3天早餐前评价钾水平。主要效能比较包括最初48小时评价至始至终的全部S-K结果。

[0338] 从本研究中抽取研究第1天第1次剂量后4小时时间点时具有钾水平 $>6.5\text{mmol/l}$ 的受试者 (如根据i-STAT测定) 并且接受标准护理。如果在第1次剂量后4小时抽取的血钾为 $6.1-6.5\text{mmol/l}$ (如通过i-STAT测定), 则使受试者停留在诊所第2次剂量后再经过90分钟, 且再次抽血并进行ECG。

[0339] 如果此时i-STAT钾水平 $>6.2\text{mmol/l}$, 则使受试者中断本研究, 并且开始标准护理。如果i-STAT钾水平 $<6.2\text{mmol/l}$, 且ECG未显示任何ECG退出标准 (参见下文), 则该受试者继续本研究。在研究第3天的早晨达到钾水平为 $3.5-4.9\text{mmol/l}$ (含端点) 的受试者 (如通过i-STAT测定) 进入亚急性期, 其中他们接受4种剂量的ZS之一 (1.25g、2.5g、5.0g、10.0g) 或安慰剂, 如根据其随机化方案所确定的, 施用qd再经过12天的亚急性治疗。在研究的第3天早晨为高钾血症 (i-STAT钾 $>5.0\text{mmol/l}$) 或低血钾 (i-STAT钾 $<3.5\text{mmol/l}$ 的受试者) (包括安慰剂受试者) 被认为治疗失败, 中断本研究, 并且由其主治医师判定和指导接受标准护理。这类受试者在研究第9天时返回至诊所 (最后剂量的ZS后7天) 进行最终的安全性随访。

[0340] 亚急性期测定:对于继续进入亚急性期的受试者, 在研究的第4-6、9和15天早晨评价钾水平。如果在亚急性期结束时, 钾仍然升高 ($>5.0\text{mmol/l}$, 如通过i-STAT测定), 则该受试者将由其临床医师进行标准护理治疗。

[0341] 受试者人数和地点数

[0342] 筛选时总计750位具有轻度至中度高钾血症的受试者 (i-STAT钾值 $5.0-6.5\text{mmol/l}$, 含端点) 加入本研究在北美、欧洲和澳大利亚的至多100个研究地点。

[0343] 入组标准

[0344] 1. 提供书面知情许可。

- [0345] 2. 超过18岁。
- [0346] 3. 在筛选时(研究的第0天)平均i-STAT钾值为5.0-6.5mmol/l,含端点。
- [0347] 4. 具有反复抽血或有效静脉导管插入的能力。
- [0348] 5. 具有生育能力的女性必须使用两种形式的医学上可接受的避孕方法(至少一种屏障法)且在筛选时妊娠试验为阴性。手术节育或绝经后至少2年的女性被视为不存在生育能力。
- [0349] 淘汰标准
- [0350] 1. 假高血钾症症候或症状,例如过度手抓紧的发生溶血的血样、严重白细胞增多或血小板增多。
- [0351] 2. 在最后7天内使用乳果糖、利福昔明(xifaxan)或其它不能吸收的用于高氨血症的抗生素治疗的受试者。
- [0352] 3. 在最后7天内使用树脂(例如醋酸司维拉姆(Sevelamer)或聚苯乙烯磺酸钠[SPS;例如**Kayexalate®**])、醋酸钙、碳酸钙或碳酸镧治疗的受试者。
- [0353] 4. 具有少于3个月的预期寿命的受试者。
- [0354] 5. 为HIV阳性的受试者。
- [0355] 6. 严重身体或心理残疾和调查人员建议不能进行与本方案相关的受试者任务的受试者。
- [0356] 7. 为妊娠、泌乳或计划妊娠的女性。
- [0357] 8. 具有糖尿病酮症酸中毒的受试者。
- [0358] 9. 根据调查人员的建议,存在使受试者处于过度风险中或潜在地危害生成数据的质量的任意病症。
- [0359] 10. 对ZS或其成分具有已知的超敏反应或在先的过敏反应。
- [0360] 11. 在先使用ZS治疗。
- [0361] 12. 在过去30天内使用进入本研究时尚未接受管理部门批准的药物或装置治疗。
- [0362] 13. 需要即刻治疗的心律失常的受试者。
- [0363] 14. 使用胰岛素的受试者,其中稳定剂量尚未建立*。
- [0364] 15. 使用透析的受试者。
- [0365] *使用稳定的胰岛素或胰岛素类似物的受试者可以加入。只要可能,所有餐前采集的血液抽取物均应当在胰岛素/胰岛素类似物治疗前采集。
- [0366] 施用的药物、剂量和模式
- [0367] 作为在纯水中的浆液/混悬液口服施用的多孔、分级分离的、质子化的硅酸锆(ZS, 粒度 $\geq 3\mu\text{m}$)。急性期:ZS与膳食一起每日施用3次(tid)(1.25g、2.5g、5g和10g tid)或匹配的安慰剂,持续48小时,在研究的第1和第2天总计6次剂量。
- [0368] 亚急性期:在研究的第3-14天,ZS(1.25g、2.5g、5g和10g tid)或匹配的安慰剂每日与早餐施用1次(qd),总计给药12天(参见上文的研究设计)。
- [0369] 研究期限
- [0370] 治疗期限为每个随机分组后的受试者14天,随后是对于所有受试者最终的研究治疗后7天的最终随访;本研究基于门诊进行。对于不进入亚急性期的受试者,最终研究随访在第3天时进行,随后是最终研究治疗后7天时的最终随访(研究的第9天)。

- [0371] 参比施用疗法和模式
- [0372] 口服安慰剂粉末 (PROSOLV**SMCC**®90; 硅化微晶纤维素), 其具有与ZS实际相同的外观、味道、气味或施用模式。
- [0373] 评价标准
- [0374] 效能-定期间隔时的S-K
- [0375] 药效学/安全性参数
- [0376] -定期间隔时的血清肌酸酐 (S-Cr)
- [0377] -其它电解质 (血清-钠 (S-Na)、血清镁 (S-Mg)、血清钙 (S-Ca))
- [0378] -不良反应 (AEs)、严重不良反应 (SAEs)、疑似不良反应 (SARs) 和严重预料不到的疑似不良反应 (SUSARs)
- [0379] -临床显著的心律失常发生率
- [0380] -定期间隔时的实验室安全性数据、生命体征、体温
- [0381] 停止规则
- [0382] 如果受试者发生i-Stat钾值 >7.0 或 <3.0 mmol/l或临床显著的心律失常 (参见下文), 则该受试者应当即刻接受适当的医学治疗并且中断研究药物。
- [0383] 急性期: 如果受试者发生i-STAT钾值 $3.0-3.4$ mmol/l, 则不再施用下一次研究药物剂量。该受试者仍然适合登记在亚急性期, 条件是i-STAT钾水平在研究第3天早晨在正常范围内 (包括 $3.5-4.9$ mmol/l)。
- [0384] 亚急性期: 如果受试者发生i-STAT钾值 <3.4 mmol/l, 则该受试者停止研究, 但应当在研究的第21天时返回以便最终的研究随访。任何如下心脏情况均导致即刻中断本研究 (与急性期或亚急性期无关):
- [0385] • 严重心律失常 (室性心动过速或心室颤动、新的心房颤动或心房扑动、阵发性室上性心动过速 [非窦性心动过速]、2或3度房室传导阻滞或显著的心动过缓 [HR <40 bpm])
- [0386] 急性充血性心力衰竭
- [0387] • PR间隔显著增加 (在没有预先存在的房室传导阻滞的情况下达到 0.25 s以上)、QRS波群变宽 (在没有预先存在的束支传导阻滞的情况下达到 0.14 s以上) 或峰值T波
- [0388] 研究假设
- [0389] 急性期: 假设在降低具有S-K $5.1-6.5$ mmol/l的受试者的S-K水平方面ZS比安慰剂对照更有效 (可选假设), 相对于ZS与安慰剂对照之间无差异 (无效假设)。
- [0390] 亚急性期 (随机抽取): 假设在完成急性期的受试者中、在维持血钾量正常水平 ($3.5-5.0$ mmol/l) 方面, ZS每日1次比安慰剂对照更有效 (可选假设), 相对于每种ZS剂量与相应的安慰剂对照无差异 (无效假设)。
- [0391] 研究结果
- [0392] 试验结果显示如图35所示的急性给药的血清钾显著下降。这些结果的统计学显著性如图36所示。对于使用 2.5 、 5 和 10 g每日施用3次 (tid) 剂量的急性高钾血症的治疗, 观察到具有统计学显著性的血清钾下降。优选大于 1.25 g tid的剂量, 且对于急性高钾血症的治疗, 更优选 $2.5-10$ g tid的剂量。
- [0393] 对于亚急性期观察到统计学显著性, 如图37所示。对于使用 5 和 10 g每日施用1次 (qd) 剂量的亚急性或慢性高钾血症的治疗, 观察到血清钾的具有统计学显著性的下降。优

选大于2.5g qd的剂量,且对于亚急性高钾血症的治疗,更优选5-10g qd。

[0394] 血清钾依赖性给药方案血清钾水平超过5.0meq/l被视为高钾血症。显示血清钾水平为3.5meq/l或以下的患者被视为低血钾。这种给药方案的目的在于维持患者的正常血清钾水平在3.5-4.9meq/l。

[0395] 在这种给药方案的最初诱导期间,优选给具有5.3meq/g(相当于血浆水平通过iStat测定为5.4meq/l)的升高血清钾水平的患者施用10g tid,持续2天。该剂量范围在2.5-30克/天总剂量,直到血清钾低于5.0。

[0396] 如果血清钾在亚急性范围4.0-4.9,则给患者施用总剂量5-20克/天,优选使用5.0、7.5和10.0克bid,直到血清钾低于4.0meq/g,此时随即进行qd给药。

[0397] 如果血清钾处于慢性范围的4.0以下,使用5.0、7.5和10.0克qd给药。这还可能是1.25-10g tid给药。

[0398] 实施例25

[0399] 高钾血症是具有心血管疾病和慢性肾疾病(CKD)的患者死亡率的风险因素(Goyal,2012;Torlen,2012),并且限制了肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)在这些患者中的应用。聚苯乙烯磺酸钠(或钙)(SPS/CPS)具有不确定的效能,且与严重的不良反应和胃肠道耐受性差相关,由此对于急性应用而言是不理想的且不适合于长期应用(Harel,2013;Sterns,2010)。因此,需要快速降低血清钾(K^+)并在这些患者中安全且良好耐受的高钾血症治疗。被设计成特异性俘获过量的 K^+ 的非吸收性阳离子交换剂ZS-9与安慰剂相比在48hr内显著地降低了 K^+ ,并且在具有CKD的患者中具有极佳的耐受性(Ash,2013)。我们在具有高钾血症的患者的3期试验中报告了ZS-9的急性期效能。

[0400] 将具有血清 K^+ 5-6.5mmol/L的患者(N=753)随机(1:1:1:1:1)分入ZS-9(1.25g、2.5g、5g或10g)或安慰剂,每日与膳食一起给予3次(TID),持续48hr(急性期),此后,将具有 K^+ <4.9mmol/L的患者(n=542)再随机分入ZS-9或安慰剂,每日1次,第3-15天。测定基线或预定间隔时的血清 K^+ ,包括首次剂量后1、4、24和48hr。急性期主要效能终点为前48hr内 K^+ 改变率,使用纵向模型说明全部基线后数据。

[0401] 基线的平均 K^+ 为5.3mmol/L。较大百分比的患者具有CKD(60%)、心衰史(40%)或糖尿病(60%)或使用RAASi疗法(67%)。ZS-9显示 K^+ 的显著剂量依赖性下降;ZS-9 2.5g($p=0.0009$)、5g($p<0.0001$)和10g TID满足急性期主要效能终点($p<0.0001$;图38)。

[0402] 在首次剂量后1hr,使用ZS-9 10g使 K^+ 显著降低-0.11mmol/L,与之相比,使用安慰剂增加+0.01mmol/L($p=0.009$) (图39)。与安慰剂相比,对于2.5g和10g剂量,4hr时 K^+ 显著下降,而2.5g、5g和10g剂量在24和48hr时 K^+ 显著下降。

[0403] 所有不良反应(AEs)和胃肠道AE比例在ZS-9和安慰剂组中没有明显差异。

[0404] ZS-9在TID给予48hr时产生显著的 K^+ 剂量依赖性下降,其中AE特性与安慰剂类似。首次ZS-9 10g剂量后1hr血清 K^+ 的显著下降进一步启示,ZS-9有效地从小肠液中除去 K^+ ,其中它与血液水平保持平衡。ZS-9可以通过快速校正高危患者中的高钾血症来解决重要的尚未满足的临床需求,在所述的高危患者中许多需要RAASi用于终末器官保护。

[0405] 实施例26

[0406] RAAS抑制剂(RAASi)的应用受到高钾血症(HK,其中血清 K^+ >5.0mEq/L)的限制,并且它是均匀心力衰竭(HF)和慢性肾疾病(CKD)患者的死亡风险因素。在3期研究中,ZS-9的

应用良好耐受且在高钾血症患者中急剧降低和维持K⁺ (参见实施例22)。本实施例描述了ZS-9与安慰剂(PBO)相比在预先设定的患者分组(患者基线(BL)K⁺、eGFR、心衰史、CKD、糖尿病(DM)和RAASi应用)中的急性期效能。

[0407] 将具有血清钾水平5.0-6.5mEq/L的患者(N=753)随机(1:1:1:1:1)分入ZS-9(1.25g、2.5g、5g或10g)或安慰剂,口服3X/天48hr,此后,在第3-14天时使具有低于4.9mEq/L的钾的患者(n=542)转换成ZS-9或安慰剂1x/天。RAASi保持恒定。计算基线和48h时的平均血清K⁺(95%CI_s)。使用未配对t-检验比较组间差异。

[0408] 将患者分组的患病率分类为具有CKD(60%)、心力衰竭(41%)和糖尿病(58%);且2/3的患者使用RAASi。提供ZS-9 10g(n=158)与安慰剂(n=143)组对比。在ZS-9和安慰剂组中平均基线钾为5.3mEq/L。ZS-9 10g和安慰剂组中,48hr时的平均钾改变分别为-0.73mEq/L和-0.25mEq/L(p<0.001)。在48hr时,在整个10g ZS-9组和全部分组中实现血钾量正常。图40。

[0409] 起始K⁺>5.5mEq/L的患者使用10g ZS-9具有最大的K⁺下降(-1.1mEq/L相对-0.4mEq/L PBO;p<0.001)。在急性期中的组间不良反应几乎没有差异(12%ZS-9相对11%PBO;p=0.86)。

[0410] 这表明ZS-9在具有CKD、心力衰竭、糖尿病和使用RAASi的高钾血症患者的所有预先设定分组中是充分耐受的且实现了血钾量正常,并且可以潜在地允许用拯救生命的RAASi进行最佳的心肾保护。

[0411] 实施例27

[0412] 高钾血症(钾[K⁺]>5.0mmol/L)是具有慢性肾疾病(CKD)、糖尿病的患者和使用肾素血管紧张素醛固酮抑制剂疗法的那些患者中的常见病症。聚苯乙烯磺酸(钠或钙)具有有限的效能并且与显著的不良反应(AEs)和胃肠道(GI)耐受性差相关。对于在高钾血症的患者(与其严重性无关)持续降低血清K⁺的安全、速效、有效的治疗方法存在需求。经证实,为特异性俘获胃肠道中的过量K⁺的一种非吸收性阳离子交换剂ZS-9,在48hr内显著地降低K⁺(与安慰剂对比),在具有CKD和K⁺5-6mmol/L的患者中具有极佳的耐受性。我们在本文中报告ZS-9在具有相对更严重性的无症状高钾血症患者中的大型3期试验中根据基线K⁺分层的急性期效能。

[0413] 将具有K⁺5.0-6.5mmol/L的患者(N=753)随机(1:1:1:1:1)分入ZS-9(1.25g、2.5g、5g或10g)或安慰剂,每日与膳食一起给予3次(TID),持续48hr(急性期),此后,在第3-15天时使K⁺<4.9mmol/L的患者(n=542)再随机化入ZS-9或安慰剂,每日1次。通过未配对t-检验比较ZS-9 5g和10g与安慰剂的起始K⁺(<5.3、5.4-5.5和>5.5mmol/L)分层的48hr内血清K⁺改变。

[0414] 基线K⁺在427(56.7%)中<5.3mmol/L,在152(20.2%)中为5.4-5.5mmol/L,且在174(23.1%)中>5.5。在每一个这些分组中,平均K⁺水平在全部治疗组中的基线类似(表)。在48hr时,使用ZS-9 5g或10g TID的患者比使用安慰剂的患者具有更显著降低的K⁺,与基线K⁺无关(表,图41)。对于起始K⁺>5.5mmol/L的那些患者,ZS-9 10g剂量组在ZS-9最终剂量后的14hr,即48hr时实现了平均K⁺降低1.1mmol/L。ZS-9 5g和10g TID的平均K⁺水平在急性期结束时在血钾量正常范围内(3.5-4.9mmol/L)(表10),且在本研究期间不存在严重的低钾血症(<3.0mmol/L)。在总人群中,AEs比例在ZS-9 5g、10g和安慰剂组中无显著性差异。

[0415]

急性		N	≤5.3	N	5.4-5.5	N	>5.5
安慰剂	急性期基线	95	5.1 (0.20)	22	5.5 (0.05)	41	5.8 (0.18)
	48 小时	95	4.9 (0.45)	22	4.9 (0.43)	40	5.4 (0.46)
	Δ基线	95	-0.2 (0.41)	22	0.6 (0.41)	40	-0.4 (0.41)
5g ZS-9	急性期基线	90	5.1 (0.18)	36	5.5 (0.05)	31	5.7 (0.19)
	48 小时	87	4.7 (0.41)	36	4.8 (0.43)	29	5.0 (0.48)
	Δ基线	87	-0.4 (0.40)	36	-0.7 (0.44)	29	-0.9 (0.46)
	P-值(相对于安慰剂)		<0.001		0.010		<0.001
10g ZS-9	急性期基线	94	5.1 (0.46)	27	5.4 (0.05)	22	5.8 (0.24)
	48 小时	92	4.5 (0.48)	26	4.5 (0.38)	22	4.7 (0.43)
	Δ基线	92	-0.6 (0.46)	26	-1.0 (0.39)	22	-1.1 (0.47)
	P-值(相对于安慰剂)		<0.001		<0.001		<0.001

[0416] 该分组分析的结果显示:ZS-9TID有效地在48hr内降低K⁺,与基线K⁺浓度无关。重要的是,K⁺在具有最高基线K⁺水平的患者中下降最大,这启示ZS-9TID促进恢复至血钾量正常,与起始K⁺无关,其中轻度低血钾(3.0-3.5mmol/L)风险低(0.3%)。ZS-9是为特异性俘获过量K⁺设计的新疗法,并且可以通过快速校正不同水平的高钾血症而解决重要的尚未得到满足的医学需求。

[0417] 实施例28

[0418] 代谢性酸中毒是具有慢性肾疾病(CKD)和高钾血症的患者中常见的发现。使用聚苯乙烯磺酸钠(或钙)治疗高钾血症具有不确定的效能,且与耐受性差和罕见的肠坏死相关。ZS-9是为俘获钠和氢交换中的过量钾(K⁺)设计的选择性阳离子交换剂。ZS-9吸附铵和K⁺。在一项多中心随机、双盲、对照研究中,ZS-9 5g和10g已显示与安慰剂相比在48hr内显著地降低K⁺,并且在具有CKD的患者中具有极佳的耐受性。本文中我们报告在该2期试验中使用ZS-9 10g和安慰剂的相关酸-碱相关实验室值。

[0419] 将患者(肾小球滤过率,30-60mL/min/1.73m²;K⁺,5-6mmol/L)随机按照2:1分入ZS-9(n=60;0.3g[n=12]、3g[n=24]或10g[n=24])或安慰剂(n=30)组,每日用住院患者的膳食口服给予3次,持续2天(且至多2天以上,条件是K⁺>5.0mmol/L;仅2天需要ZS-9 10g)。直到第7天时采集血清和尿样。在本研究中持续使用RAAS抑制剂。通过未配对t-检验比较组间差异。

[0420] 在基线时,在ZS-9 10g与安慰剂之间平均碳酸氢盐(28.1mg/dL和27.4mg/dL)和尿pH(5.8和5.7)各自类似。从第2天到第7天,碳酸氢盐在使用ZS-9 10g时比使用安慰剂时增加得多。截至到第3天(最后ZS-9 10g剂量后14hr),使用ZS-9 10g的碳酸氢盐增加+3.4mg/dL,与之相比,使用安慰剂的碳酸氢盐增加+0.4mg/dL;在第6天时,组间差异显著(p<0.05;图42)。

[0421] 平均尿pH在使用ZS-9 10g时在第2天增加至6.2并且在第3天增加至6.4,且直到第7天保持高于安慰剂(图43)。相反,安慰剂组中的尿pH在第2天时下降至5.6并且在第3天时下降至5.5,导致在两个时间点组间差异显著(p<0.01)。平均血尿素氮(BUN)在使用ZS-9 10g时与安慰剂对比相对于基线下降(对于第2-7天的所有评价p<0.05)。不存在显著的低钙血症(<8mg/dL)、低镁血症(<1.2mmol/L)或低钾血症(<3.0mmol/L)的病例。

[0422] 使用ZS-9 10g在48hr后血清碳酸氢盐从基线增加约12%。还观察到尿pH增加,这启示ZS-9可以改善具有高钾血症的CKD患者的酸-碱平衡。这种代谢性酸中毒的改善可以解释为ZS-9除去了铵,正如BUN显著减少所示例。刚刚完成的2阶段3期试验(N=753)将提供较大数据组,用于评价ZS-9在具有高钾血症的患者中的作用和对酸-碱平衡的影响。

[0423] 实施例29

[0424] 高钾血症在具有心血管疾病和慢性肾疾病(CKD)的患者中预示死亡率,并且限制了拯救生命的肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂(RAASi)的使用。聚苯乙烯磺酸钠(或钙)(SPS、CPS)具有不可靠的效能且与潜在的严重不良反应相关。由于胃肠道耐受性差,所以SPS或CPS不适合于长期应用。为特异性地俘获过量钾(K^+)而设计的非吸收性阳离子交换剂ZS-9在具有高钾血症和CKD的患者中与安慰剂相比在48hr内显著地降低血清 K^+ ,并且具有极佳的耐受性。本文中我们报告了ZS-9在3期试验中在高钾血症患者中延长维持治疗过程中的效能。

[0425] 将血清 K^+ 5.0-6.5mmol/L的患者(N=753)随机(1:1:1:1:1)分入ZS-9(1.25g、2.5g、5g或10g)或安慰剂组,每日3次,持续48hr(急性期),此后,将 $K^+ < 4.9$ mmol/L的那些患者再随机按照1:1分入在急性期间给予d相同剂量的ZS-9的组或安慰剂组,每日1次(QD),持续第3-15天(延长期)。测定基线和预定间隔时的血清 K^+ ,包括第4-6、9、15和21天(研究药物最终剂量后的7天)。该期的主要效能终点为3-15天内 K^+ 的改变率,使用纵向模型说明全部基线后数据。

[0426] 基线的平均 K^+ 为5.3mmol/L;CKD、心力衰竭或糖尿病的发病率分别为60%、40%和60%。三分之二的患者伴随使用RAASi。总之,542(72%)位患者进入延长期。对于ZS-9 5g($p < 0.008$)和10g QD($p < 0.0001$)满足主要效能终点。在第3-15天之间,在ZS-9 5g组中平均 K^+ 维持在4.6-4.8mmol/L(图44),在ZS-9 10g组中为4.5-4.6mmol/L(图45),这表明血钾量正常得以维持。安慰剂组从第5天开始经历平均 K^+ 升高,截至到第15天时达到5.0mmol/L。在第5-15天的每个评估点时,平均 K^+ 对于5g和10g QD与安慰剂对比均较低($p < 0.05$)。在第15天时的最终ZS-9剂量后,平均 K^+ 增加至第21天时安慰剂组中的类似水平。

[0427] 在延长治疗期间ZS-9组与安慰剂组对比不良反应发生率没有显著的不同。

[0428] 在该3期试验中,ZS-9 5g和10g QD与安慰剂对比维持血钾量正常12天。这种作用使用ZS-9 10g更为显著,具有相对较低且范围较窄的平均血清 K^+ 范围。每日1次ZS-9可以通过安全和有效地维持高危患者中血钾量正常而满足重要的未满足的需求,所述患者包括需要使用RAASi治疗的那些患者。

[0429] 实施例30

[0430] 使用实施例22中所述的研究标准和数据,检查糖尿病分组患者中与使用安慰剂或ZS-9治疗相关的结果。检查糖尿病分组患者的根据图39的多个急性(每日3次,TID)和延长(每日1次,QD)ZS-9治疗方案。确定急性期为主要效能终点并且将其测定为48小时期限内相对基线的钾改变率。确定延长期为二次效能终点,并且将其测定为3-15天期限内的钾改变率。将急性期间接受ZS-9的实现血钾量正常($K^+ 3.5-5.0$ mEq/L)的患者再随机分入相同剂量的延长期ZS-9或安慰剂(QD给药)组。截至到研究终点记录不良反应(AEs)和严重AEs。

[0431] 来自ZS-9(5g和10g)和安慰剂TID给药用于治疗高钾血症的3期试验的急性治疗期的DM分组患者的分析显示:

- [0432] • ZS-9在使用TID给药的前48小时内导致剂量依赖性血清钾降低(图47)。
- [0433] • 与安慰剂对比,2.5g、5g和10g ZS-9剂量组中钾的平均改变明显更大(图47)。
- [0434] • 在ZS-9 10g剂量组中在4小时实现平均钾显著降低(图48)。
- [0435] • K^+ 改变与血糖改变无关。
- [0436] • 糖尿病分组与总人群之间的 K^+ 降低量级无显著性差异(图49)。
- [0437] • ZS-9-治疗患者与安慰剂治疗患者之间的不良反应比例类似(图50)。
- [0438] 研究显示,5g和10g ZS-9在具有糖尿病的高钾血症患者中恢复了血钾量正常,且不良反应发生率低。这些结果对于具有DM的、对HK更敏感且相对于总体人群可能更难以治疗的患者而言是富有希望的。这表明ZS-9代表了治疗具有糖尿病患者的高钾血症的治疗机会。
- [0439] 来自ZS-9 (10g) 和安慰剂QD给药治疗HK的3期试验的延长治疗部分的糖尿病分组患者的分析显示:
- [0440] • 5g和10g ZS-9在使用TID给药达到血钾量正常后使用QD给药维持血钾量正常(图51和52)。
- [0441] • 在恢复血钾量正常后更换安慰剂的患者中,血清 K^+ 恢复至基线高血钾量水平(图51和52)
- [0442] • 钾改变与血糖改变无关。
- [0443] • ZS-9与安慰剂组在急性期和延长期中的AEs和GI AEs比例类似(图53)。
- [0444] 这些发现对于具有糖尿病的、对高钾血症更敏感且在得到有效疗法中面对更大挑战的患者分组而言是富有希望的。这表明ZS-9是用于恢复和维持血钾量正常的重要疗法,特别是通过促进糖尿病患者中RAAS疗法的和其它药物的优化来实现。

[0445] 实施例31

[0446] 在另一项3期研究中,在5g、10g和15g的三个不同每日剂量水平下测定急性期和维持期中具有大于约95%ZS-9的ZS组合物的作用。施用ZS组合物在第8-29天的维持期间实现了如下平均血清钾水平(mEq/L):

[0447]

来自第 8-29 天的平均血清 K^+				
	安慰剂	5g(n=45)	10g(n=50)	15g(n=54)
血清 K^+ (mEq/L)	5.06	4.75	4.51	4.37

[0448] 这些数据显示,施用ZS组合物后的体内血清钾水平是剂量依赖性的,且可以根据需要逐步递增剂量。如图55所示,平均血清钾对于每种剂量水平被控制在接近范围内。

[0449] 如下表所示,ZS施用在8-29天治疗期间导致13-17天的正常血清钾水平。

[0450]

MP 第 8-29 天正常血钾天数				
	安慰剂	5g (n=45)	10g (n=50)	15g (n=54)
正常血钾天数的平均数	7.4/22 34%	13.4/22 61%	13.9/22 63%	16.8/22 76%

[0451] 根据实施例23制备的95%或以上的ZS在以10g水平施用显示血清钾的显著和快速下降。图56显示1小时后的血清钾下降。图57显示2小时后的血清钾下降。图58显示4小时后的血清钾下降。图59显示24小时后的血清钾下降。图60显示84%的患者在24小时内达到血清钾正常,且98%在48小时内达到正常。图61中所示的达到正常化的中值时间为2.17小时。

[0452] 图62显示在以5、10和15g剂量QD施用维持血钾量正常。当患者显示超过6mmol/g的血清钾时,在10和15g剂量实现血清钾量正常,如图63所示。这些患者在第29天时未显示BUN改变,如图64-65所示。这些患者在第15天和第29天时显示碳酸氢盐显著增加,如图66所示。图67显示GFR无差异。该患者显示醛固酮显著下降,如图68所示。维持期肾素的改变如图69所示。维持期Gelectine-3的改变如图70所示。维持期BNP的改变如图71所示。维持期胰岛素的改变如图72所示。

[0453] 实施例32

[0454] 如下实施例涉及将本文所述的各种ZS组合物制成片剂。

[0455] 最终的片剂配方成分如下所列(表11)。

[0456]

表 11: 片剂配方			
成分	% w/w	500 mg 片剂	1000 mg 片剂
硅酸铝	66.67	500.00	1000.00
羟丙基纤维素(NF/EP)	7.41	55.60	111.20
硅化微晶纤维素, USP/NF*	20.42	153.15	306.30
交聚维酮(NF/EP)	5.00	37.50	75.0
硬脂酸镁(NF/EP)	0.50	3.75	7.50
总计	100%	750.00mg	1500.00mg

[0457] * = 硅化微晶纤维素, USP/NF由微晶纤维素NF/EP和无水胶态二氧化硅EP组成。

[0458] 使用高剪切制粒法、随后共混并且压制期望的片剂形式,将ZS片剂制成500或1000mg片剂。该方法始于经20-目筛过筛ZS和羟丙基纤维素(NF/EP),随后是任选的称重步骤。将过筛的成分装入高剪切制粒机,使用设定在约150rpm的叶轮干燥混合约3分钟。在干燥混合后,将切碎机设定在2000rpm,将USP纯水历时5分钟装入制粒机。排出成粒的混合物并且研磨,然后装入入口空气温度约60°C的流化床干燥器,直到产物达到52°C温度。该物质持续干燥至含水量低于或等于约2.5%。一旦达到期望的含水量,将产物冷却至约低于30°C的温度。

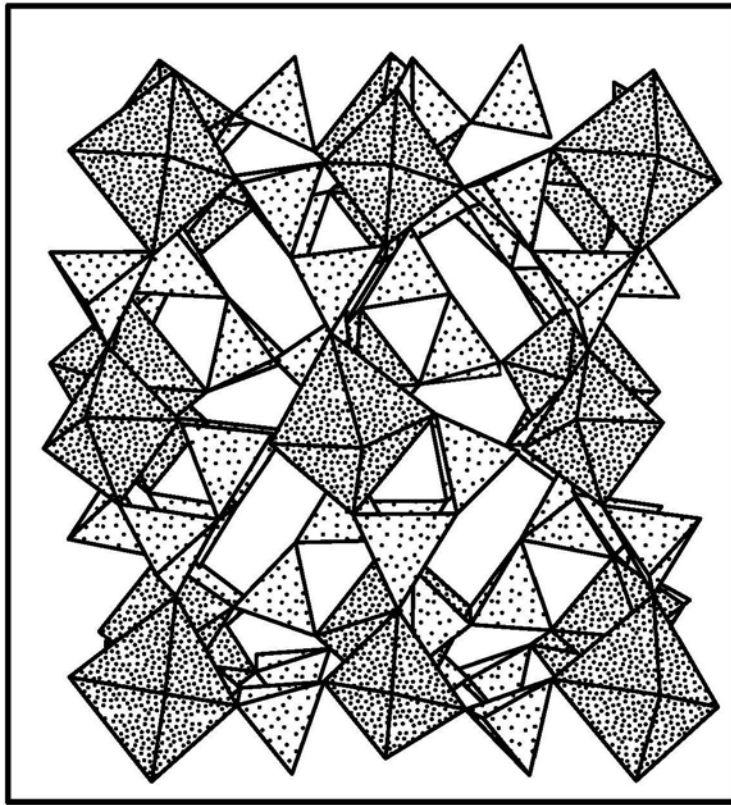
[0459] 从流化床干燥器中排出冷却的物质,研磨,加入到扩散混合器中,与硅化微晶纤维素(NF)和交聚维酮(NF/EP)共混物混合约10分钟。将硬脂酸镁(NF/EP, bovine free)加入到混合器中,将内含物再共混3分钟。使用0.3300英寸X 0.6600英寸改良的椭圆形b工具将共混的混合物压制成500mg片剂或使用0.4600英寸X 0.8560英寸改良的椭圆形D工具压制成1000mg片剂。

[0460] 对最终片剂分析的质量属性包括如下参数：外观、XRD鉴定、平均片重、片剂断裂力、片剂脆碎度、KEC、剂量均匀性和崩解度。适当的质量保证需要与如下标准的一致性(表12)。

[0461]

表 12: 质量保证标准			
测试属性	测试方法参比	可接受标准	
		500mg	1000mg
外观	n/a	白色, 改良椭圆形片剂	
鉴定: X-射线衍射	M-1043	在约 15.5 和 28.9 处出现两个最高峰, 其中最高峰出现在约 28.9	
平均片重	TBD	712mg-788mg (95%-105%)	1425mg-1575mg (95%-105%)
片断裂力	TBD	8-23 kp	15-35 kp
片脆碎度	TBD	NMT 1.0%	
钾交换容量	TM 256-012	2.7-3.7mEq/g	
剂量均匀性	TBD	可接受的值(AV)≤15.0%	
崩解	TBD	NMT 15 分钟	

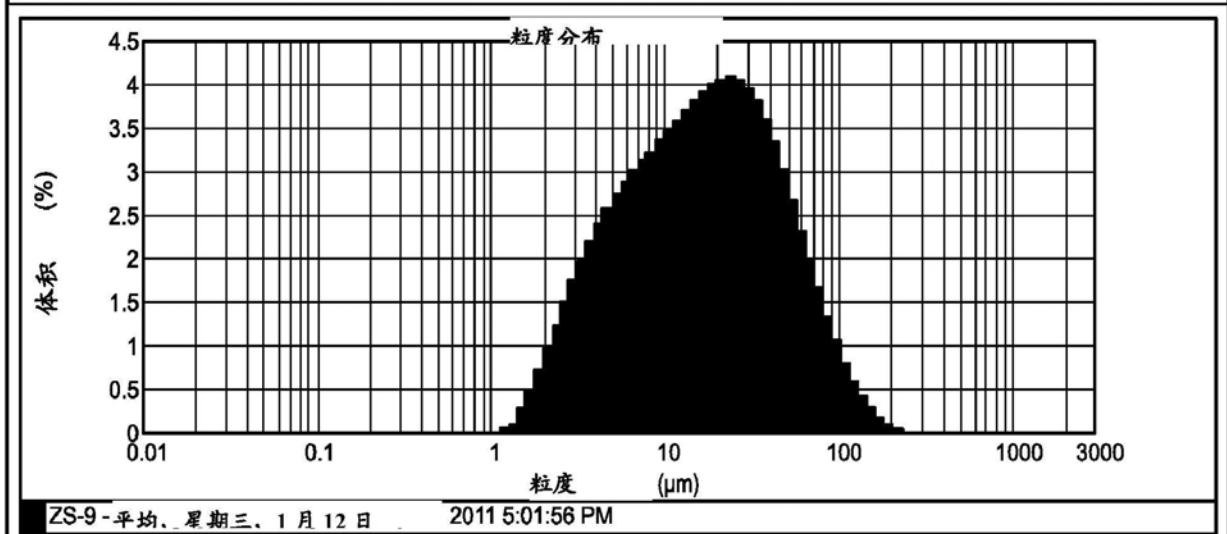
[0462] 本发明的其它实施方案和用途在考量本文公开的本发明说明书和实施方式时对于本领域技术人员显而易见。将本文引述的全部参考文献包括所有的美国 and 外国专利和专利申请特别地和完整地引入本文参考。预期本说明书和实施例仅被视为示例性的, 其中本发明真实的范围和精神由如下权利要求所示。



暗处 =ZrO3(八面体) 亮处 =SiO2(四面体), 阳离子未示出

图1

颗粒名称:	附件名称:	泵速:	分析模式:	灵敏度
ZS-9(0.001)	Hydro 2000S(A)	2000 RPM	一般目的	正常
颗粒 RI:	吸收:		尺寸范围:	模糊度
1.550	0.001		0.020 至 2000.000um	15.49%
分散剂名称:	分散剂 RI:		加权残值:	结果模拟:
水	1.330		0.626%	关闭
浓度:	跨度:		均匀性:	结果单位:
0.0192%体积	3.269		1.04	体积
比表面积:	表面加权平均 D[3.2]:		体积加权平均 D[4,3]:	
0.636 m ² /g	9.433 um		24.964 um	
D(0.1): 3.803 um	d(0.5): 16.407 um		d(0.9): 57.436 um	

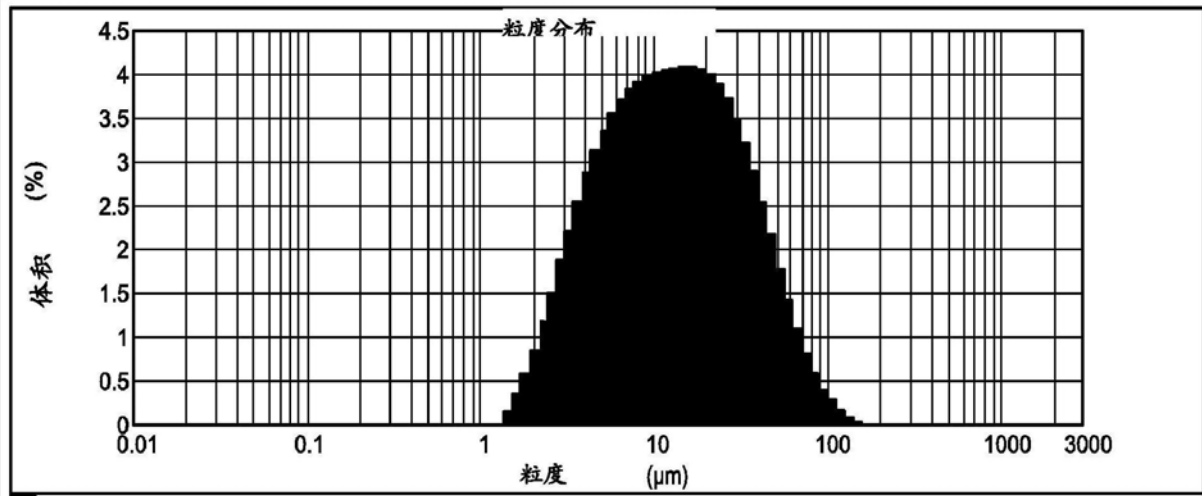


尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.096	24.52	50.238	86.92	355.656	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.962	27.66	56.368	89.60	399.052	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.01	8.934	30.91	63.246	91.92	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.416	0.07	10.024	34.28	70.963	93.88	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.31	11.247	37.76	79.621	95.49	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.76	12.619	41.36	89.337	96.79	632.466	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	1.44	14.159	45.08	100.237	97.81	709.627	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	2.38	15.887	48.91	112.468	98.58	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	3.59	17.825	52.84	126.191	99.14	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	5.06	20.000	56.87	141.589	99.53	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	6.79	22.440	60.95	158.866	99.79	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	8.75	25.179	65.05	178.250	99.93	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	10.94	28.251	69.12	200.000	99.98	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	13.33	31.698	73.10	224.404	100.00	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	15.90	35.566	76.93	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.637	18.64	39.905	80.55	282.508	100.00	2000.000	100.00
0.126	0.00	0.893	0.00	6.325	21.51	44.774	83.69	316.979	100.00		

(ZS-9 批次 5332-04310-A)

图2

颗粒名称:	附件名称:	转速:	分析模式:	灵敏度
ZS-9(0.001)	Hydro 2000S(A)	2000 RPM	一般目的	正常
颗粒 RI:	吸收:		尺寸范围:	模糊度
1.550	0.001		0.020 至 2000.000um	15.11%
分散剂名称:	分散剂 RI:		加权残值:	结果模拟:
水	1.330		0.777%	关闭
浓度:	跨度:		均匀性:	结果单位:
0.0172%体积	3.059		0.984	体积
比表面积:	表面加权平均 D[3,2]:		体积加权平均 D[4,3]:	
0.703m2/g	8.538 um		19.297um	
D(0.1): 3.713 um		d(0.5): 12.825 um		d(0.9): 42.950 um



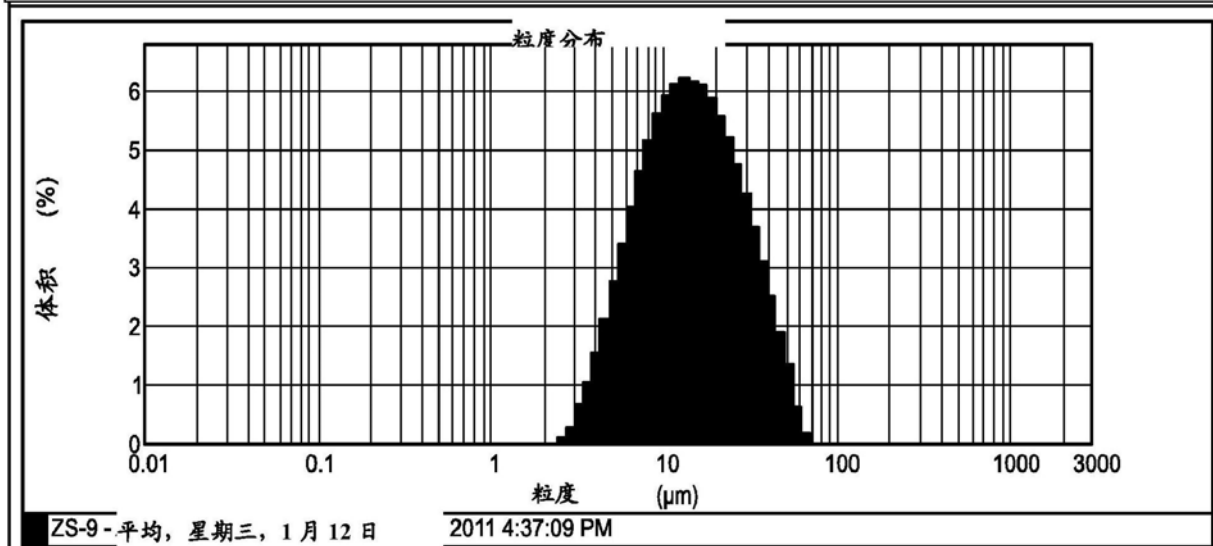
ZS-9-平均, 星期四, 1月13日 2011 11:09:02 AM

尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.096	28.93	50.238	93.13	355.656	99.88
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.962	32.89	56.368	94.96	399.052	99.99
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.00	8.934	36.94	63.246	96.42	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.416	0.00	10.024	41.06	70.963	97.54	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.16	11.247	45.22	79.621	98.37	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.51	12.619	49.41	89.337	98.96	632.456	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	1.11	14.159	53.62	100.237	99.37	709.627	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	2.00	15.887	57.85	112.468	99.64	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	3.22	17.825	62.08	128.191	99.81	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	4.80	20.000	66.27	141.589	99.89	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	6.74	22.440	70.41	158.866	99.92	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	9.04	25.179	74.44	178.250	99.93	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	11.69	28.251	78.30	200.000	99.94	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	14.88	31.698	81.93	224.404	99.95	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	17.91	35.566	85.27	251.785	99.96	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.637	21.40	39.905	88.28	282.508	99.97	2000.000	100.00
0.126	0.00	0.893	0.00	6.325	25.08	44.774	90.90	316.979	99.97		

(ZS-9 批次 5332-15410-A)

图3

颗粒名称:	附件名称:	泵速:	分析模式:	灵敏度
ZS-9(0.001)	Hydro 2000S(A)	2000 RPM	一般目的	正常
颗粒 RI:	吸收:		尺寸范围:	模糊度
1.550	0.001		0.020 至 2000.000um	15.25%
分散剂名称:	分散剂 RI:		加权残值:	结果模拟:
水	1.330		0.458%	关闭
浓度:	跨度:		均匀性:	结果单位:
0.0256%体积	2.003		0.613	体积
比表面积:	表面加权平均 D[3.2]:		体积加权平均 D[4,3]:	
0.515m ² /g	11.644 um		17.741um	
D(0.1): 5.999 um		d(0.5): 14.374 um		d(0.9): 34.795 um



尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%	尺寸(μm)	体积%
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.096	15.63	50.238	98.00	355.656	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.962	20.25	56.368	99.32	399.052	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.00	8.934	25.40	63.246	99.88	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.416	0.00	10.024	30.98	70.963	100.00	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.00	11.247	36.88	79.621	100.00	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.00	12.619	42.99	89.337	100.00	632.456	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	0.00	14.159	49.19	100.237	100.00	709.627	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	0.00	15.887	55.36	112.468	100.00	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	0.00	17.825	61.42	126.191	100.00	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	0.09	20.000	67.28	141.589	100.00	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	0.34	22.440	72.82	158.866	100.00	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	0.96	25.179	78.00	178.250	100.00	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	1.97	28.251	82.75	200.000	100.00	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	3.47	31.698	86.99	224.404	100.00	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	5.55	35.566	90.65	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.637	8.26	39.905	93.72	282.508	100.00	2000.000	100.00
0.126	0.00	0.893	0.00	6.325	11.62	44.774	96.15	316.979	100.00		

(ZS-9临床前批次)

图4

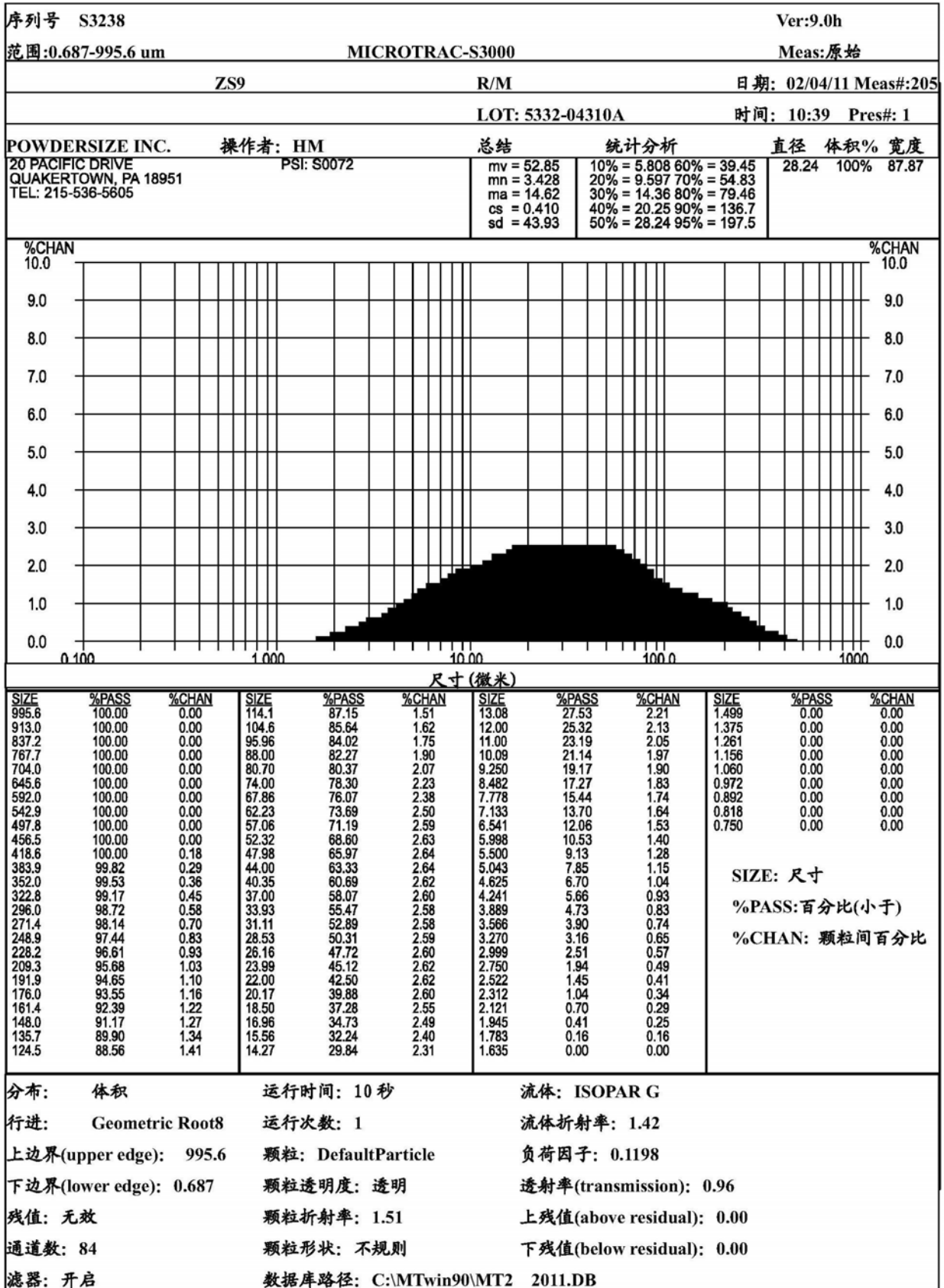
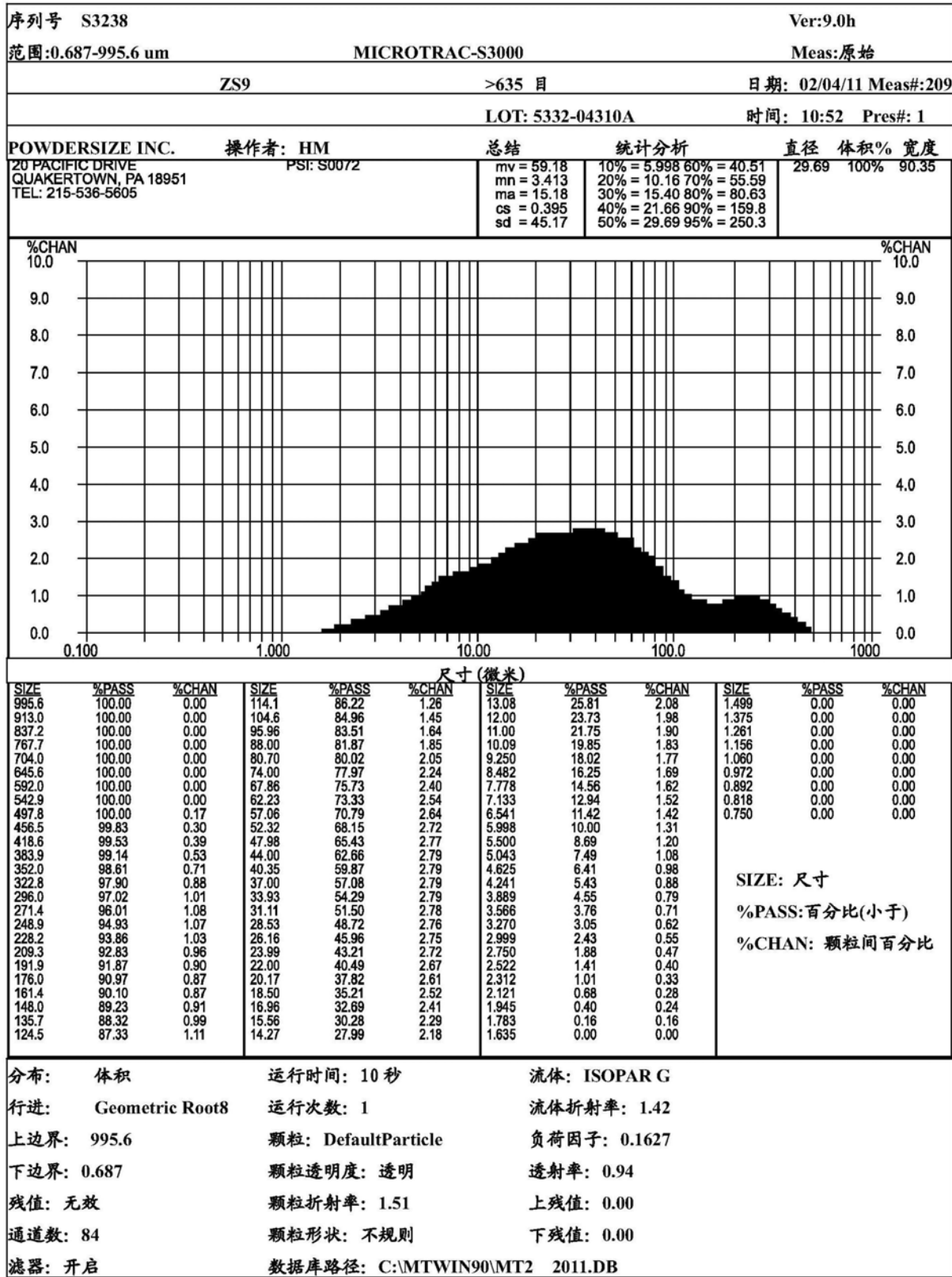
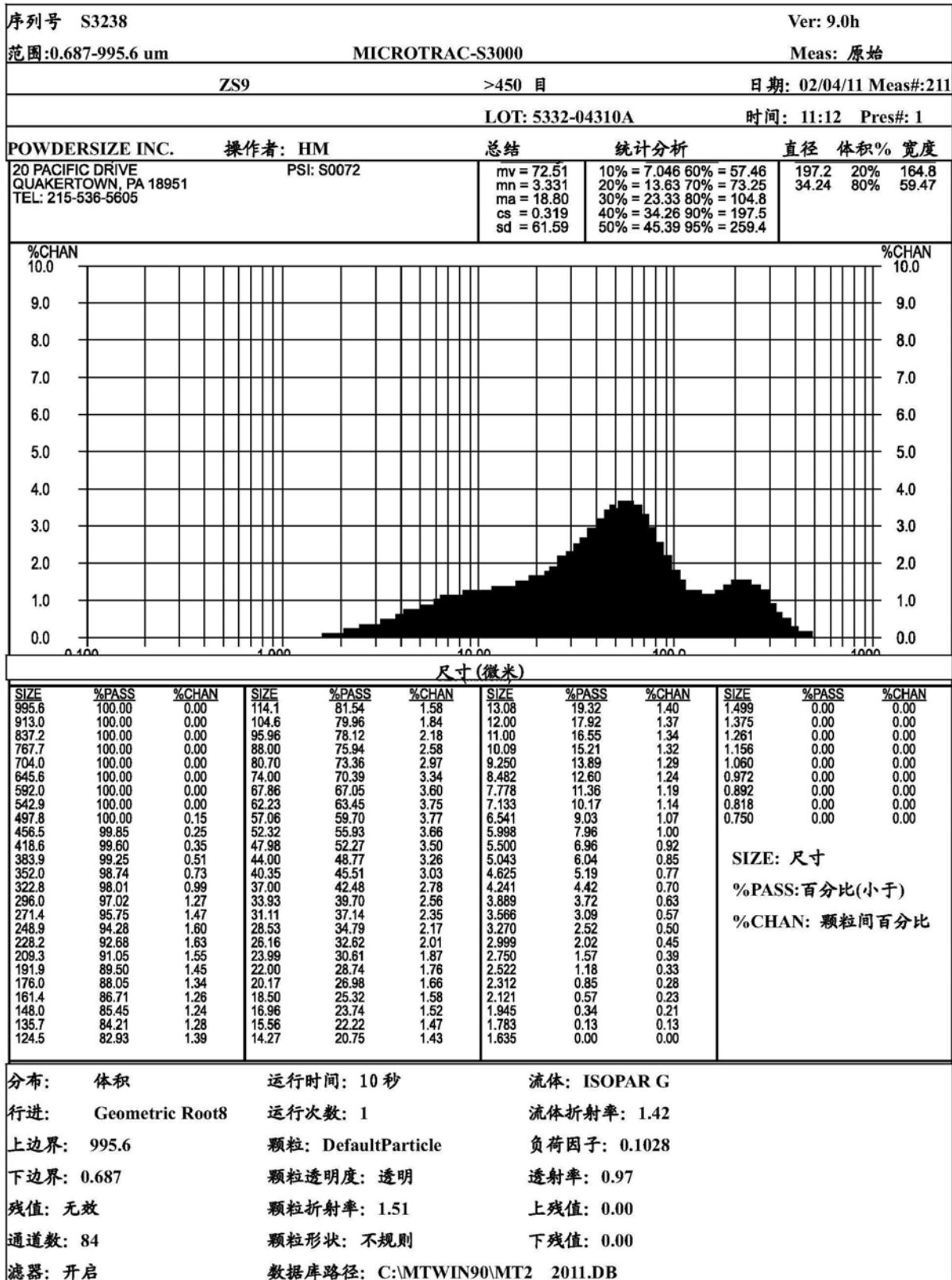


图5:批次5332-04310A w/o筛选



(批次 5332-04310A 635 目)

图6



(批次 5332-04310A 450目)

图7

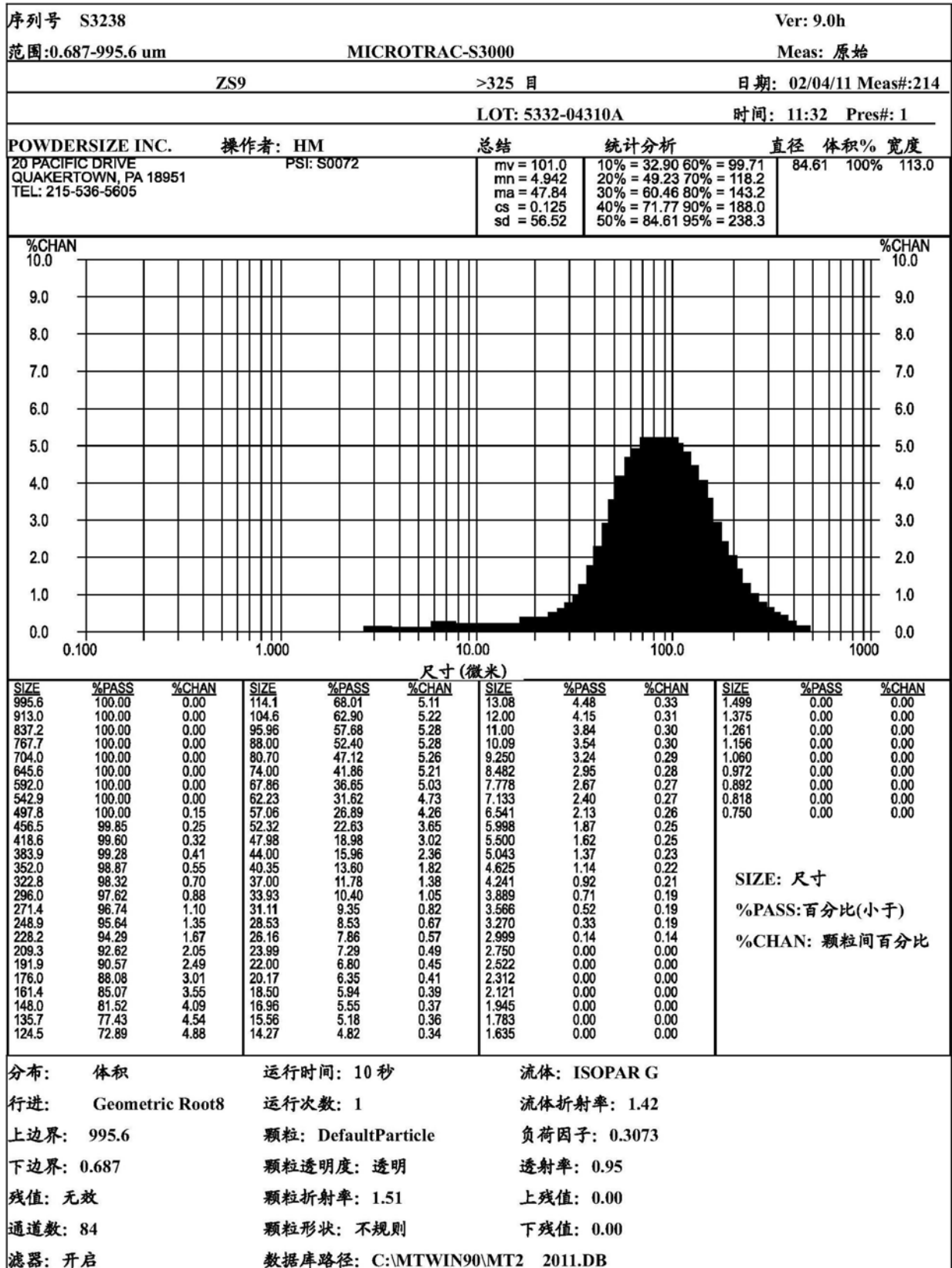
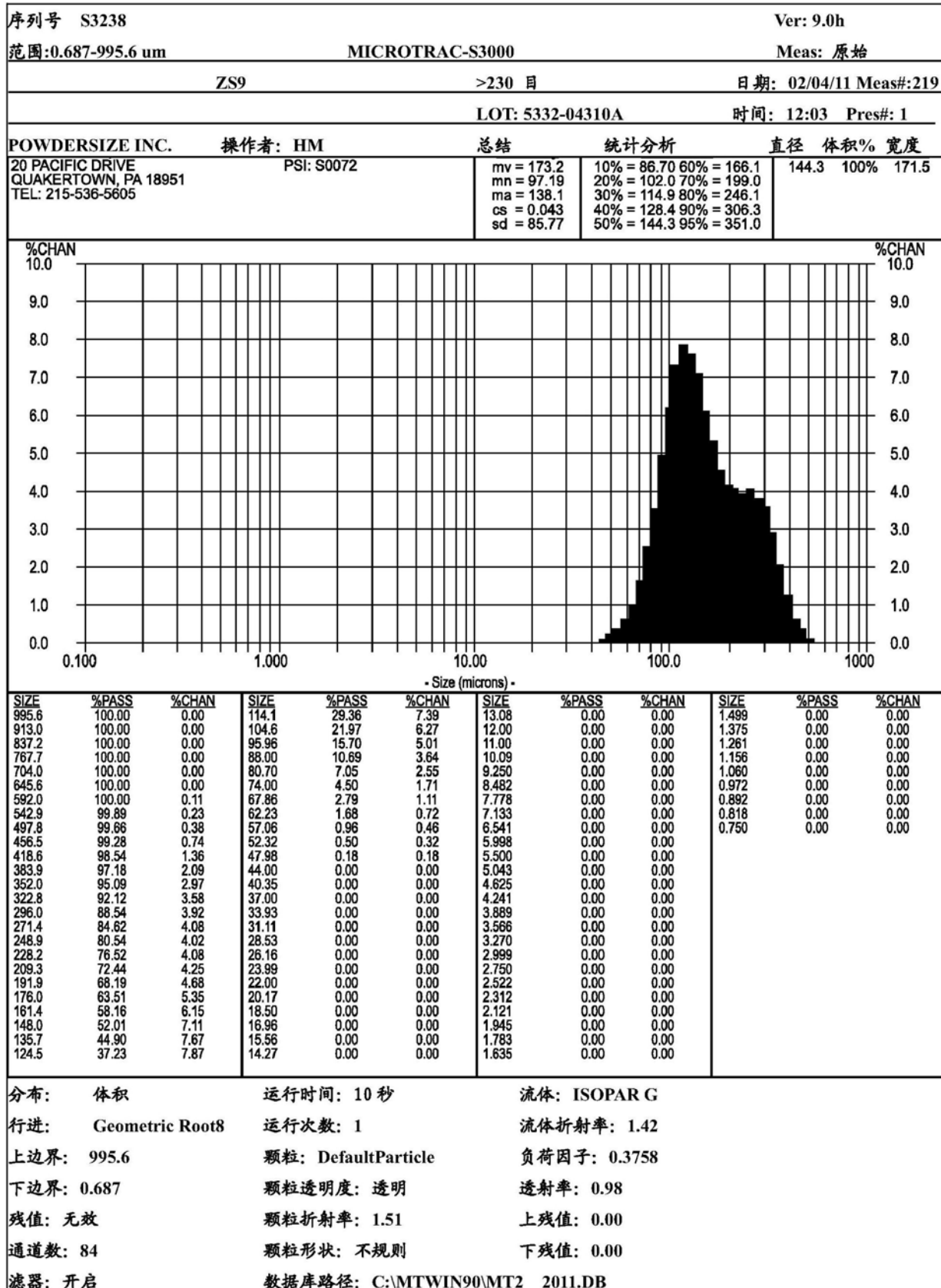


图8:批次5332-04310A 325目



(批次 5332-04310A 230目)

图9

Multi Plot

文件名: Cedarborg Hauser\42762a

样品名: 5333-10311-A 4D-7 评述: UzSi-9

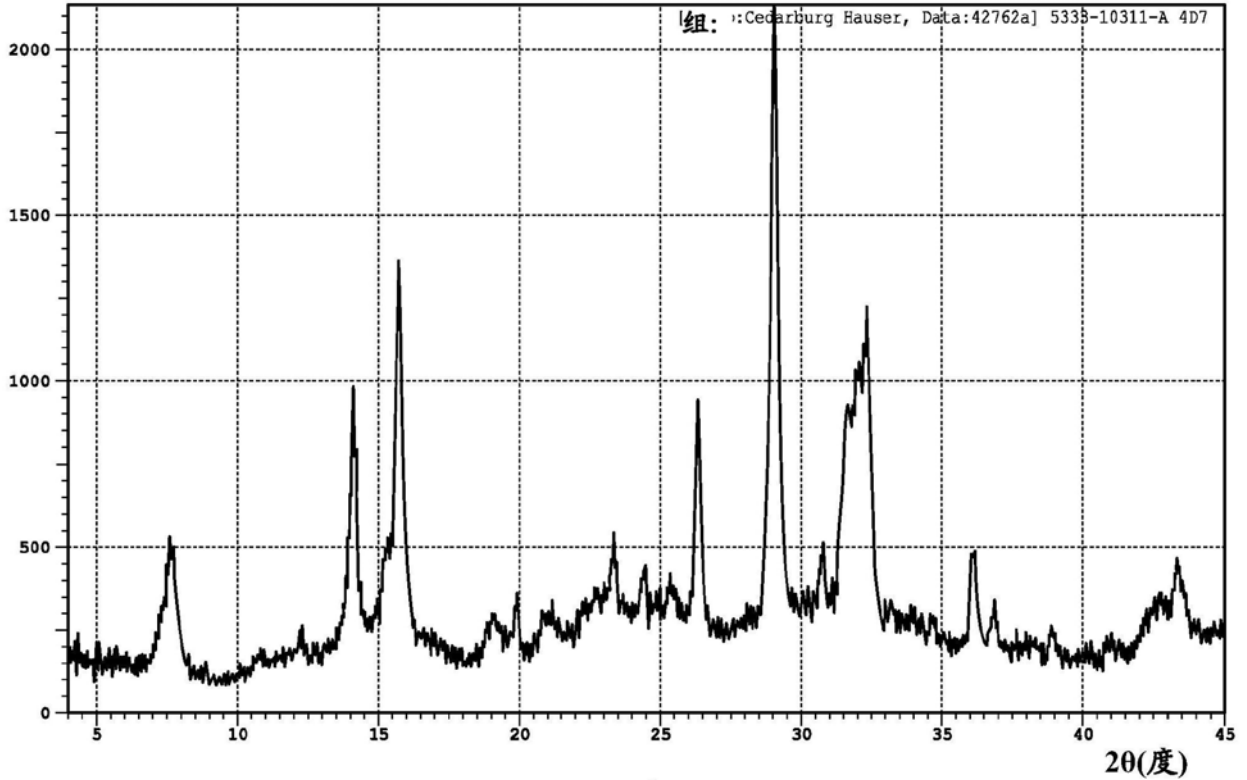
日期&时间: 05-02-11 17:13:01

条件:

X 射线管: Cu(1.54060A) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.2000 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例12制备的ZS-9的XRD谱

图10

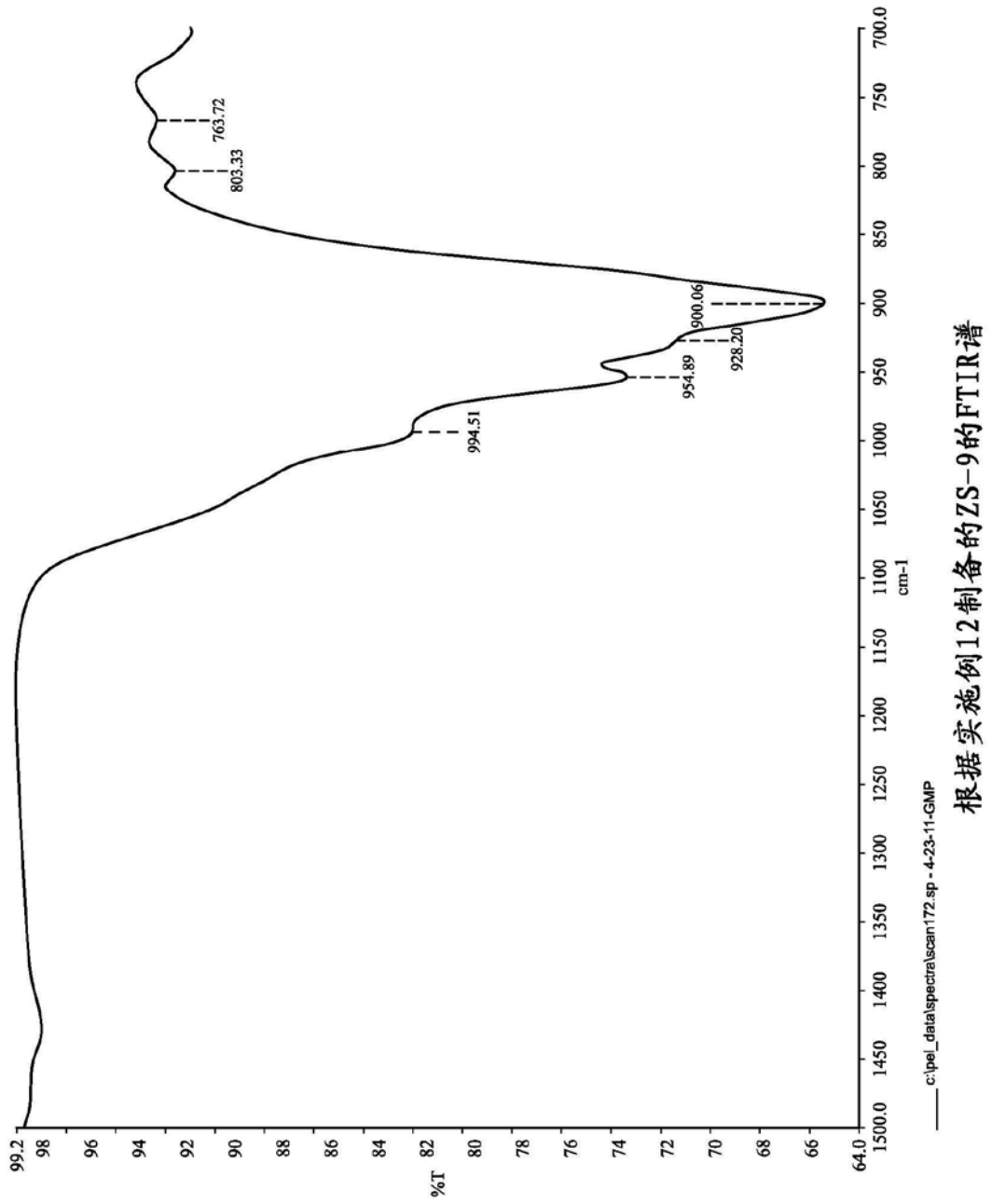


图11

Multi Plot

文件名: Cedarborg Hauser\43557A

样品名: 2724-18F 评述: ZS-9 第一次扫描

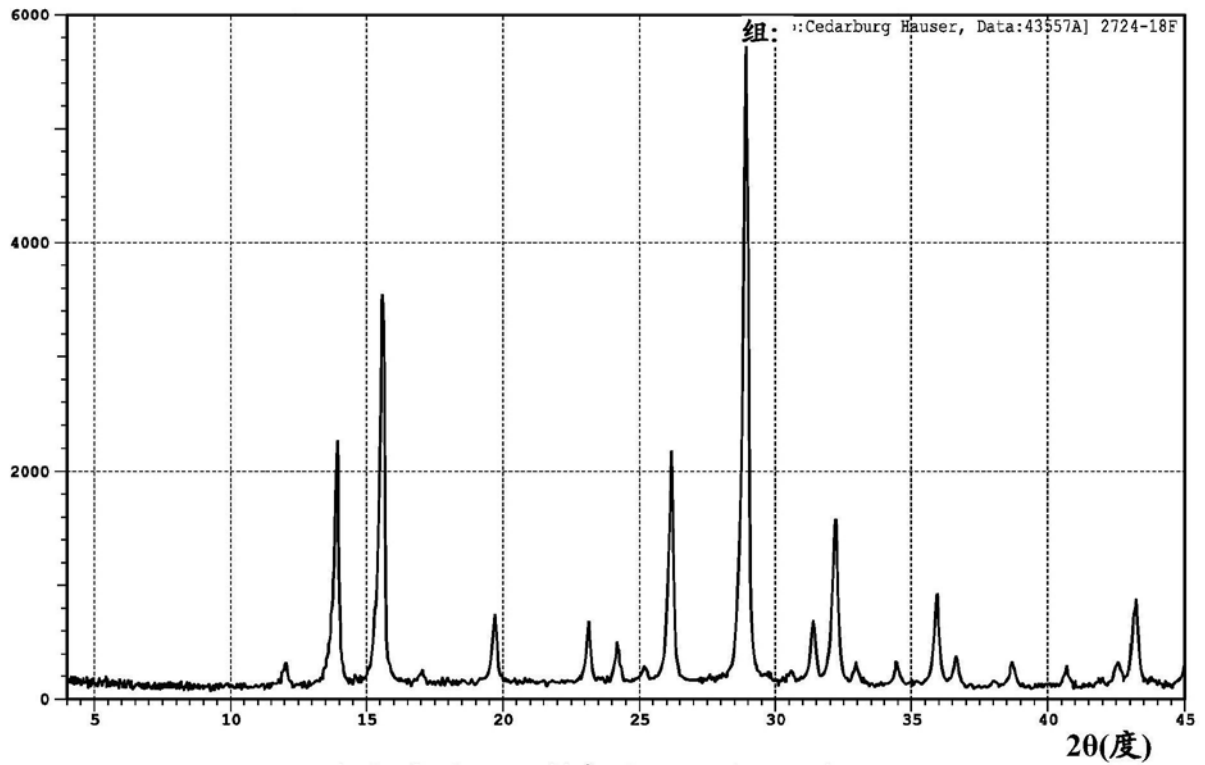
日期&时间: 01-13-12 16:07:20

条件:

X射线管: Cu(1.54060A) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

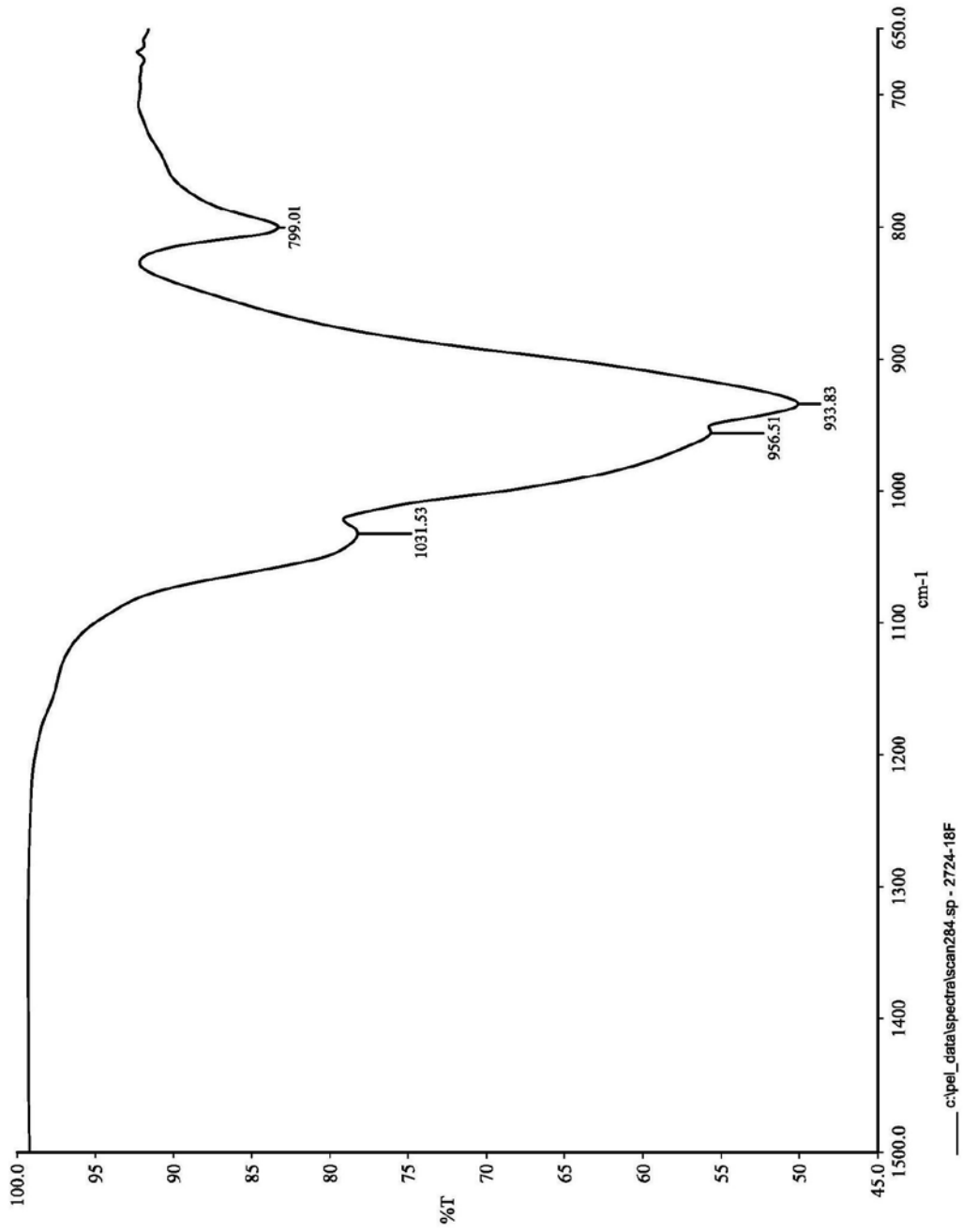
扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.2000 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例14制备的ZA09的XRD谱

图12



根据实施例14制备的ZS09的FTIR谱

图13

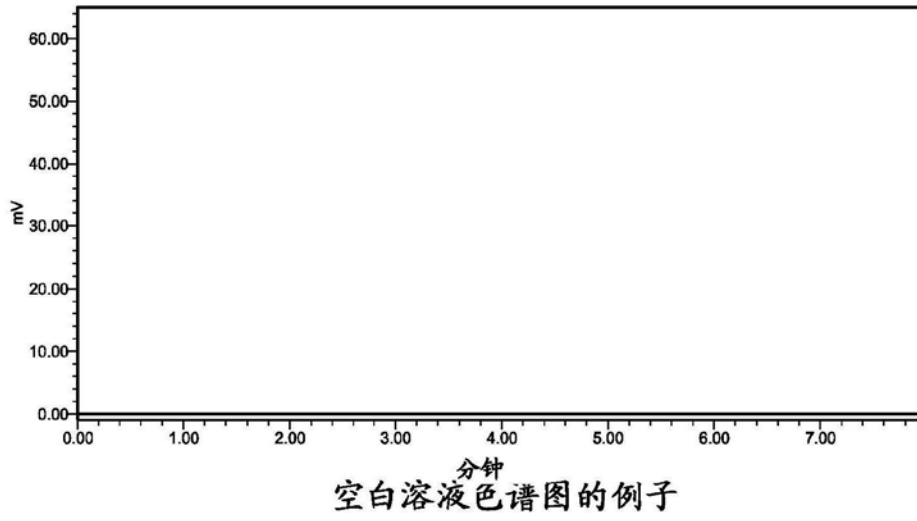


图14

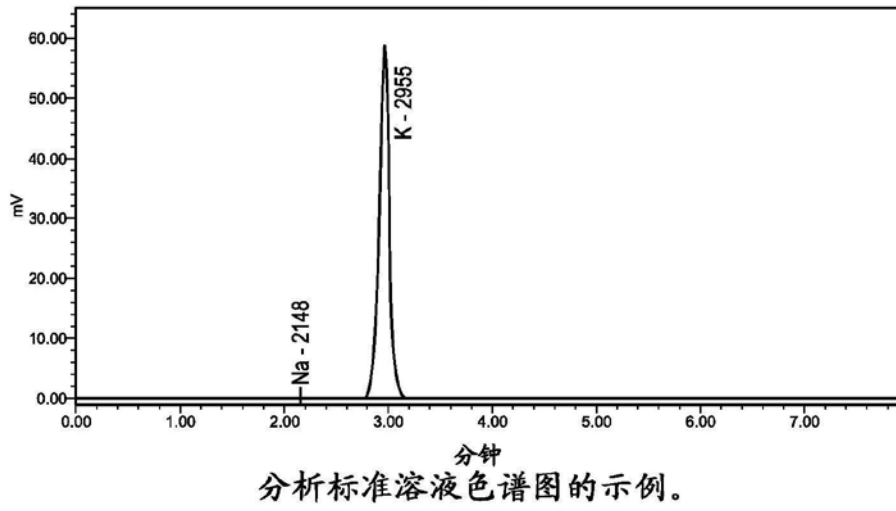


图15

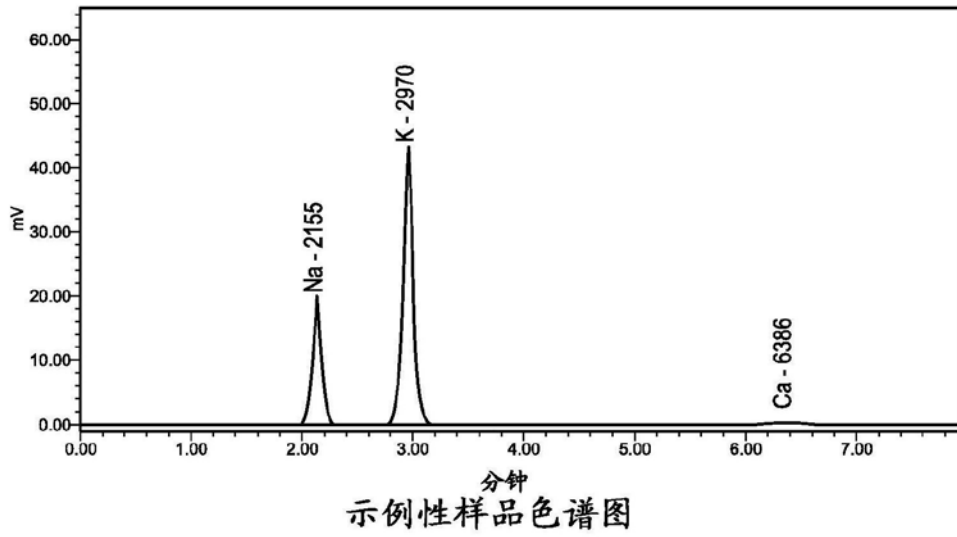
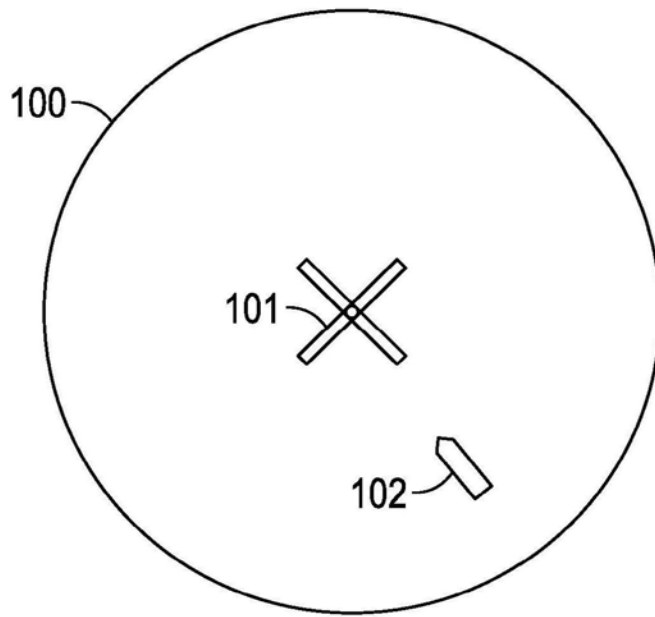
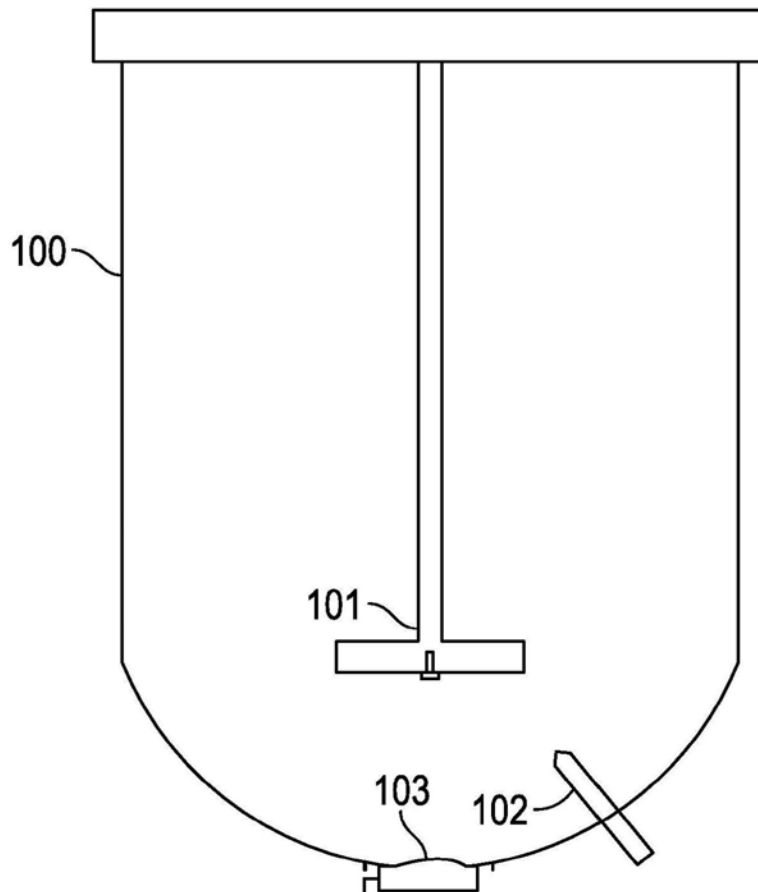


图16

顶视图

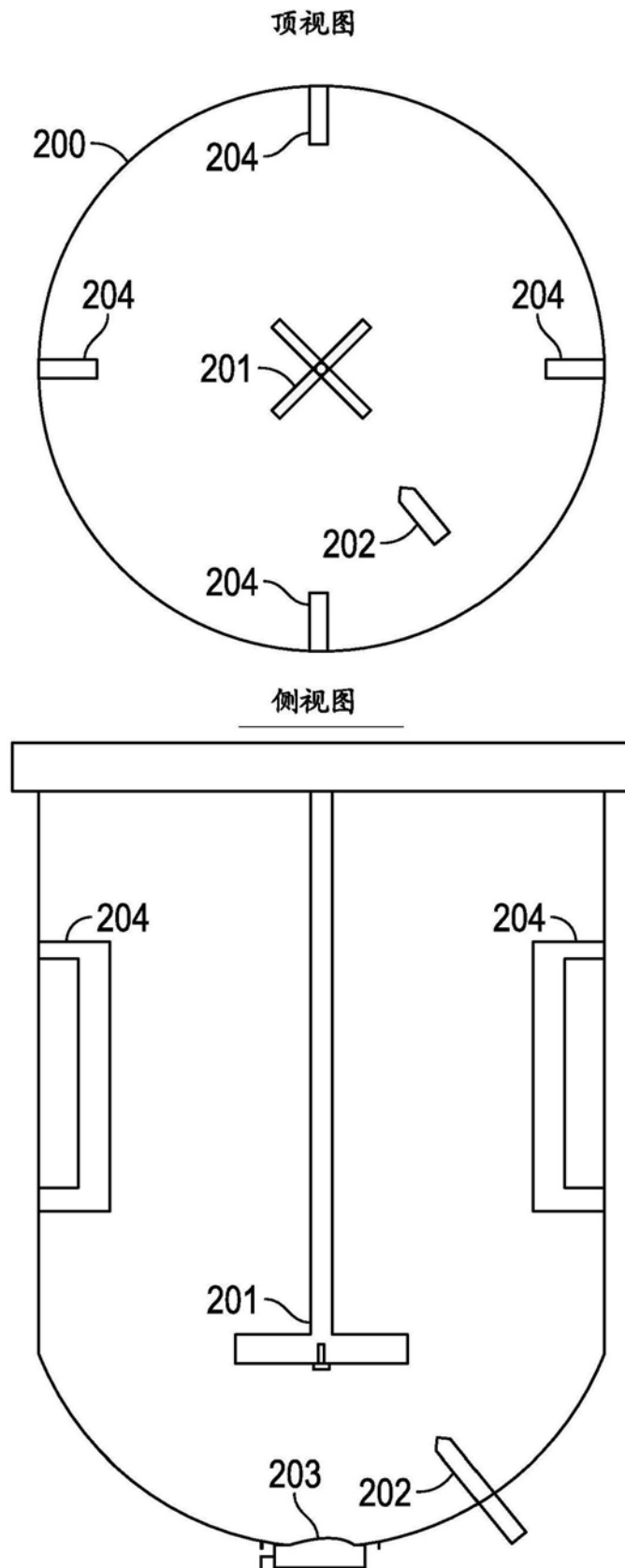


侧视图



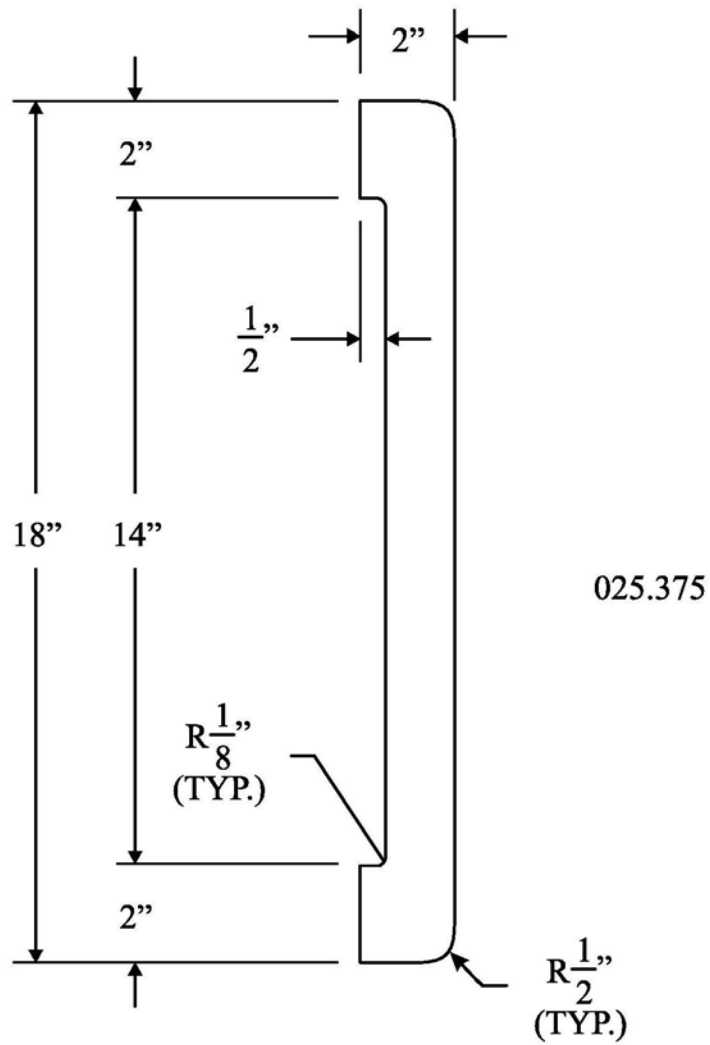
具有标准搅拌器布置的200-L反应器

图17



用于生产改进的ZS-9的带有挡板的200-L反应器

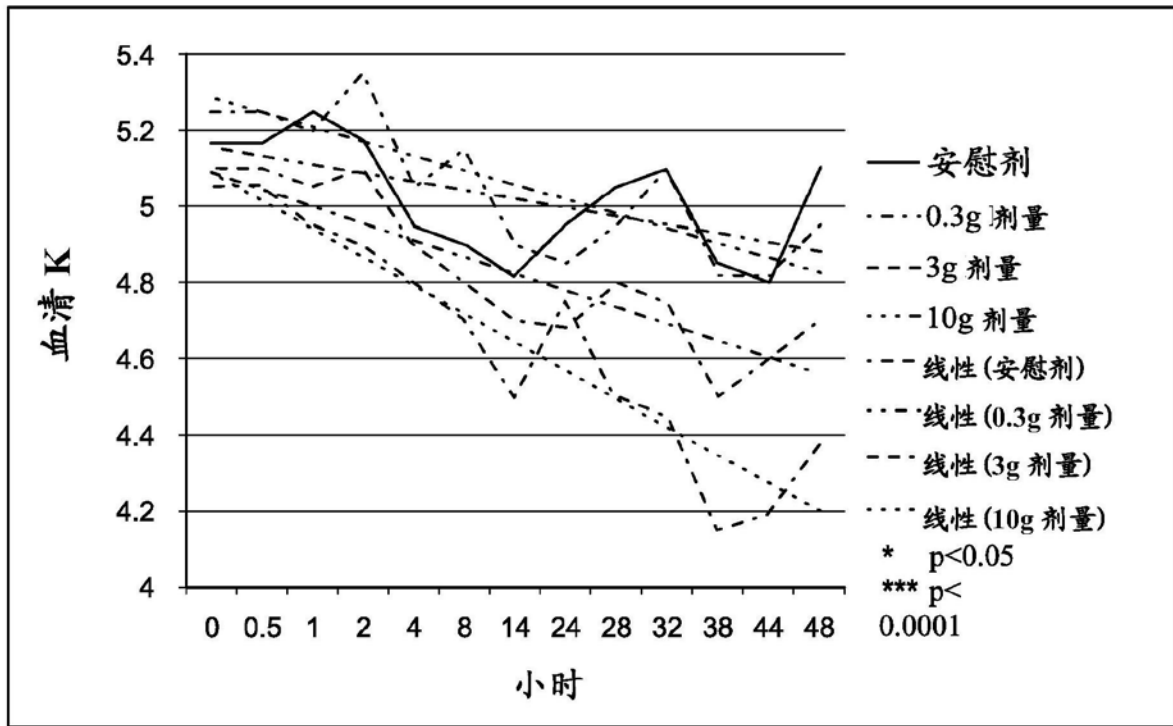
图18



细节 F

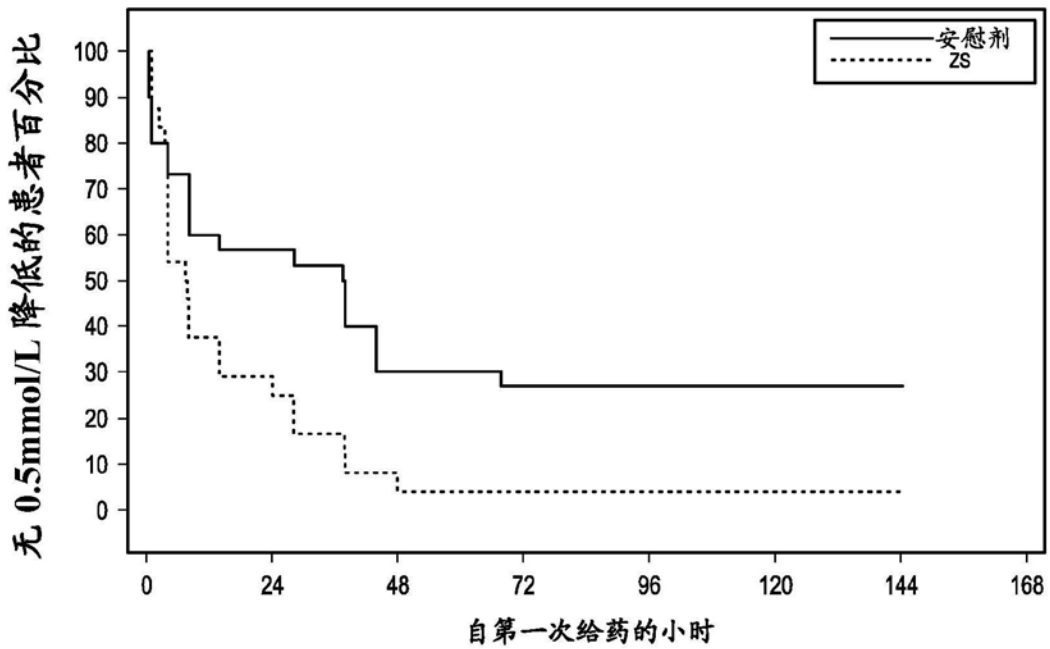
用于生产改进的ZS-9的200-L反应器的
挡板设计的细节

图19



摄入安慰剂或ZS后第一个48小时的血清K水平

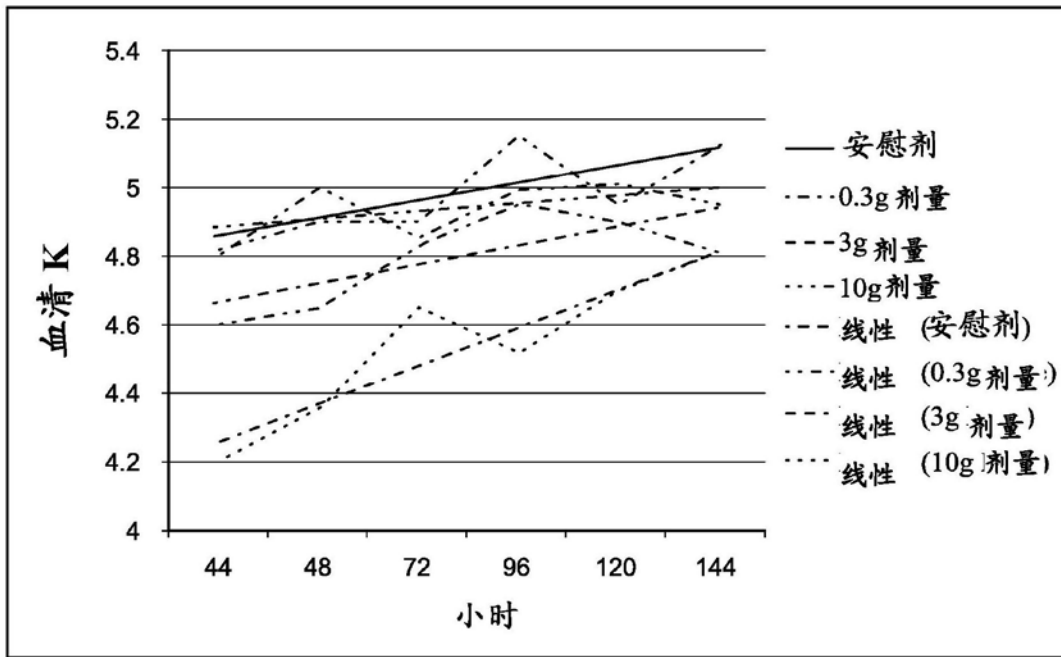
图20



Wilcoxon-Gehan 检验 P-值: 0.042

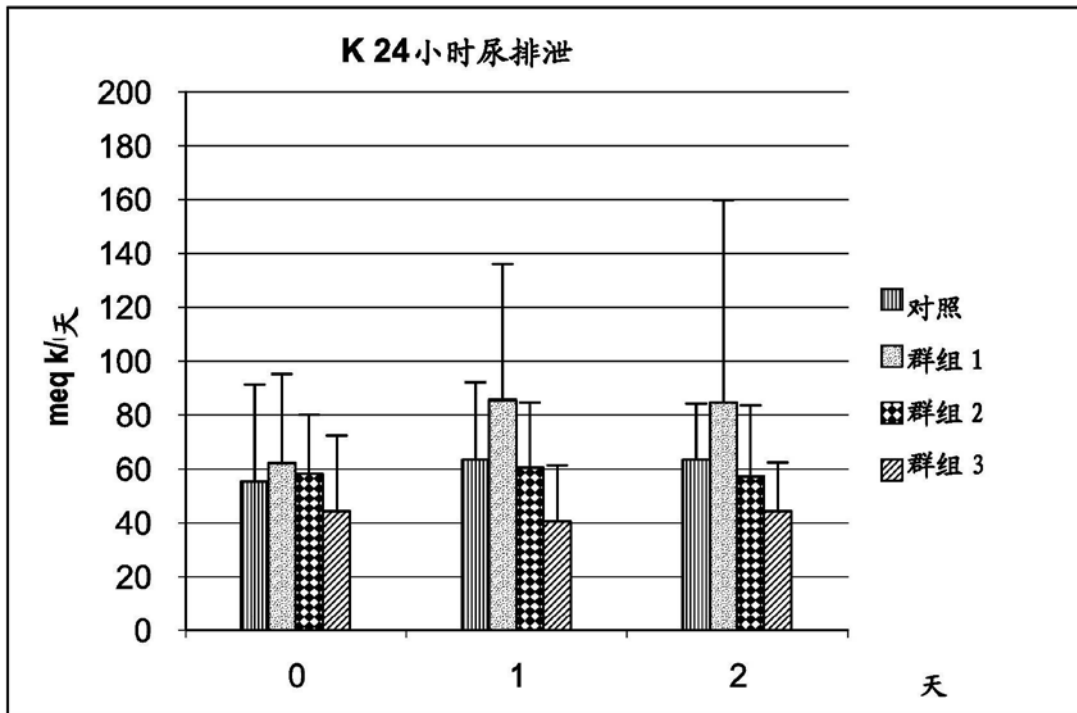
安慰剂相比10g tid ZS的血清K降低的时间。

图21



ZS施用后的血清K增加率

图22



尿液K排泄率

图23

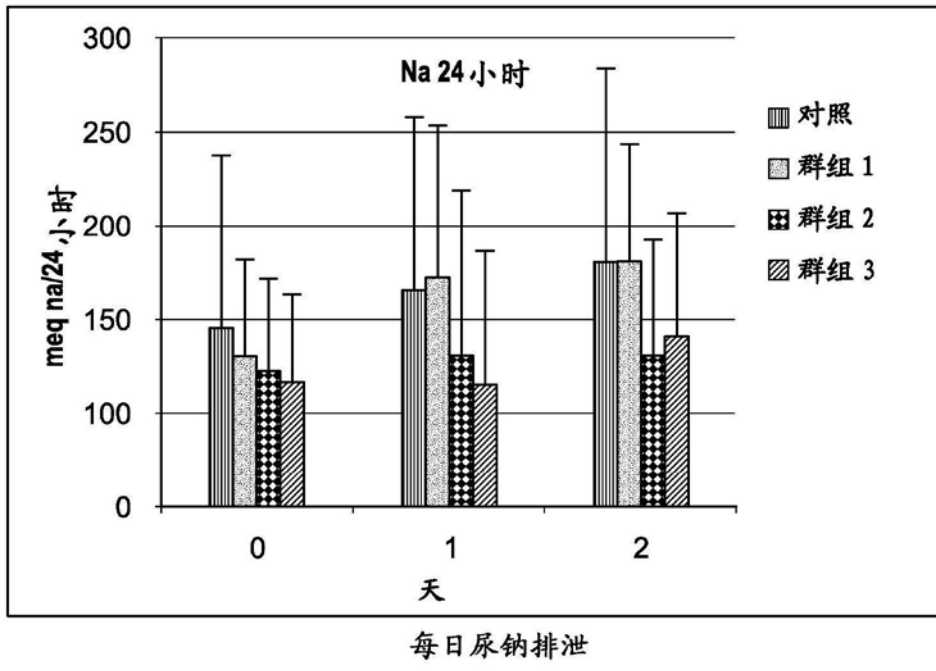


图24

文件名: Sovereign Pharma\44621-B

样品名: 批次 5567-26812-A 评述: ZS-粉末 第一次运行

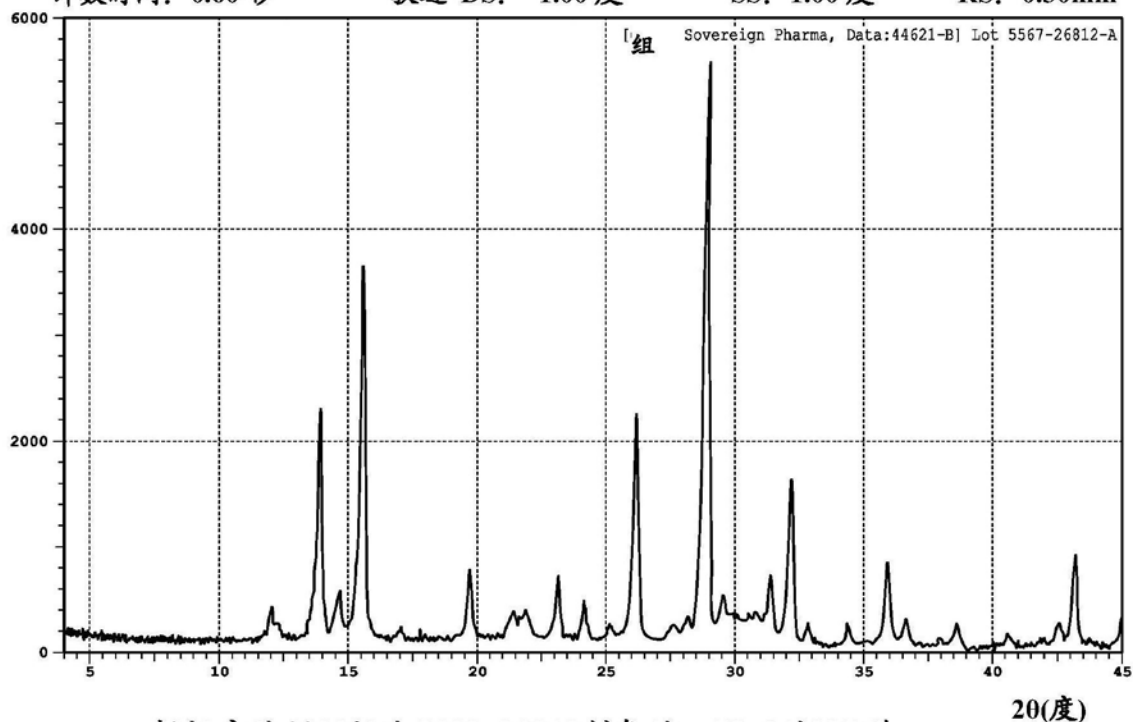
日期&时间: 11-01-12 10:59:21

条件:

X 射线管: Cu(1.54060Å) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.0200 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例20批次5602-26812制备的H-ZS-9的XRD谱。

图25

文件名: Sovereign Pharma \44779A

样品名: 批次 5567-28312-A 评述: ZS-粉末 第一次运行

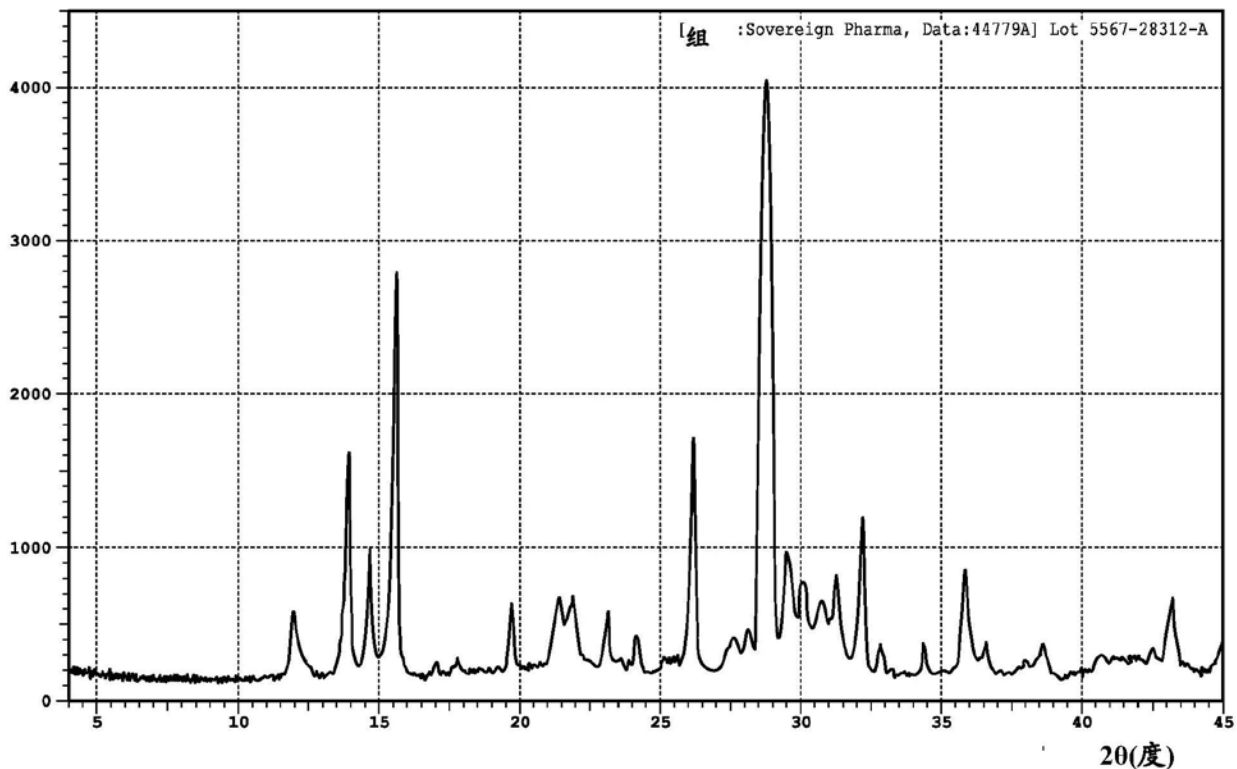
日期&时间: 12-19-12 9:58:14

条件:

X 射线管: Cu(1.54060A) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.0200 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例20批次5602-28312制备的H-ZS-9的XRD谱

图26

文件名: Sovereign Pharma \44779B

样品名: 批次 5567-29112-A 评述: ZS-粉末 第一次运行

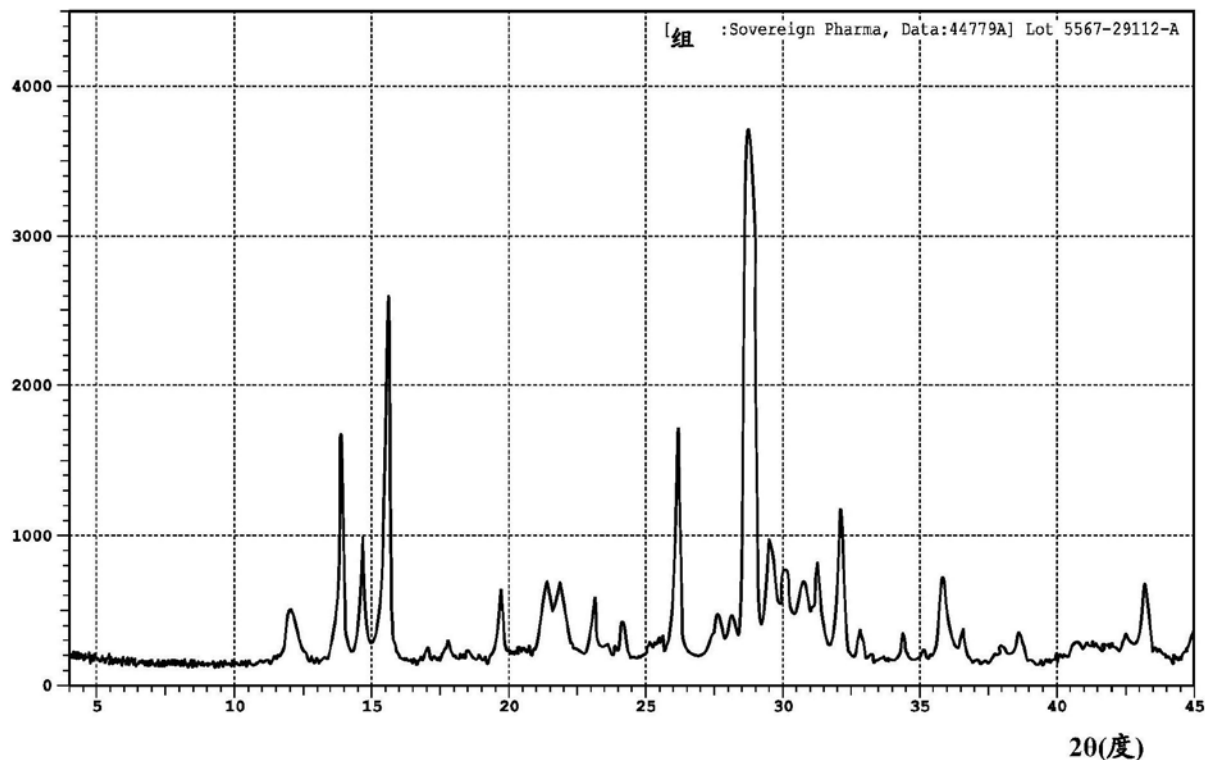
日期&时间: 12-19-12 10:50:11

条件:

X 射线管: Cu(1.54060Å) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.0200 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例20批次5602-29112制备的H-ZS-9的XRD谱

图27

文件名: Sovereign Pharma r\44779C

样品名: 批次 5567-29812-A 评述: ZS-粉末 第一次运行

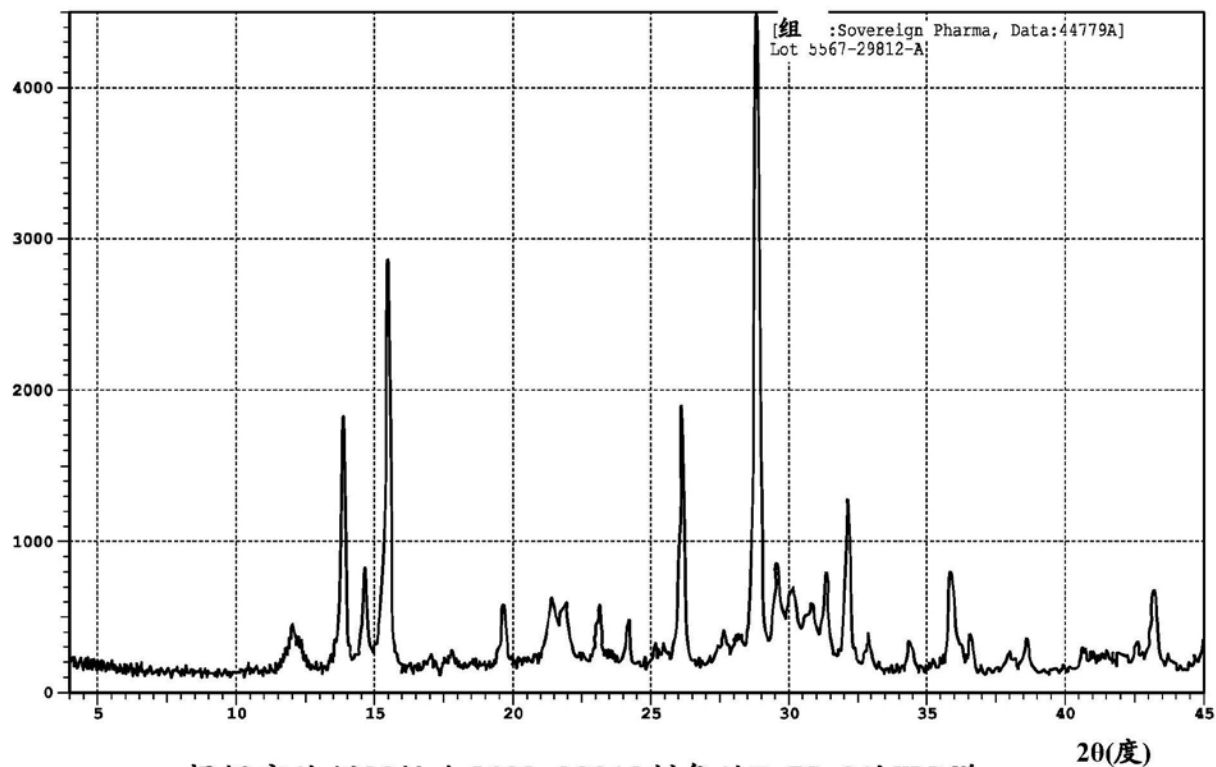
日期&时间: 12-19-12 11:44:34

条件:

X 射线管: Cu(1.54060Å) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

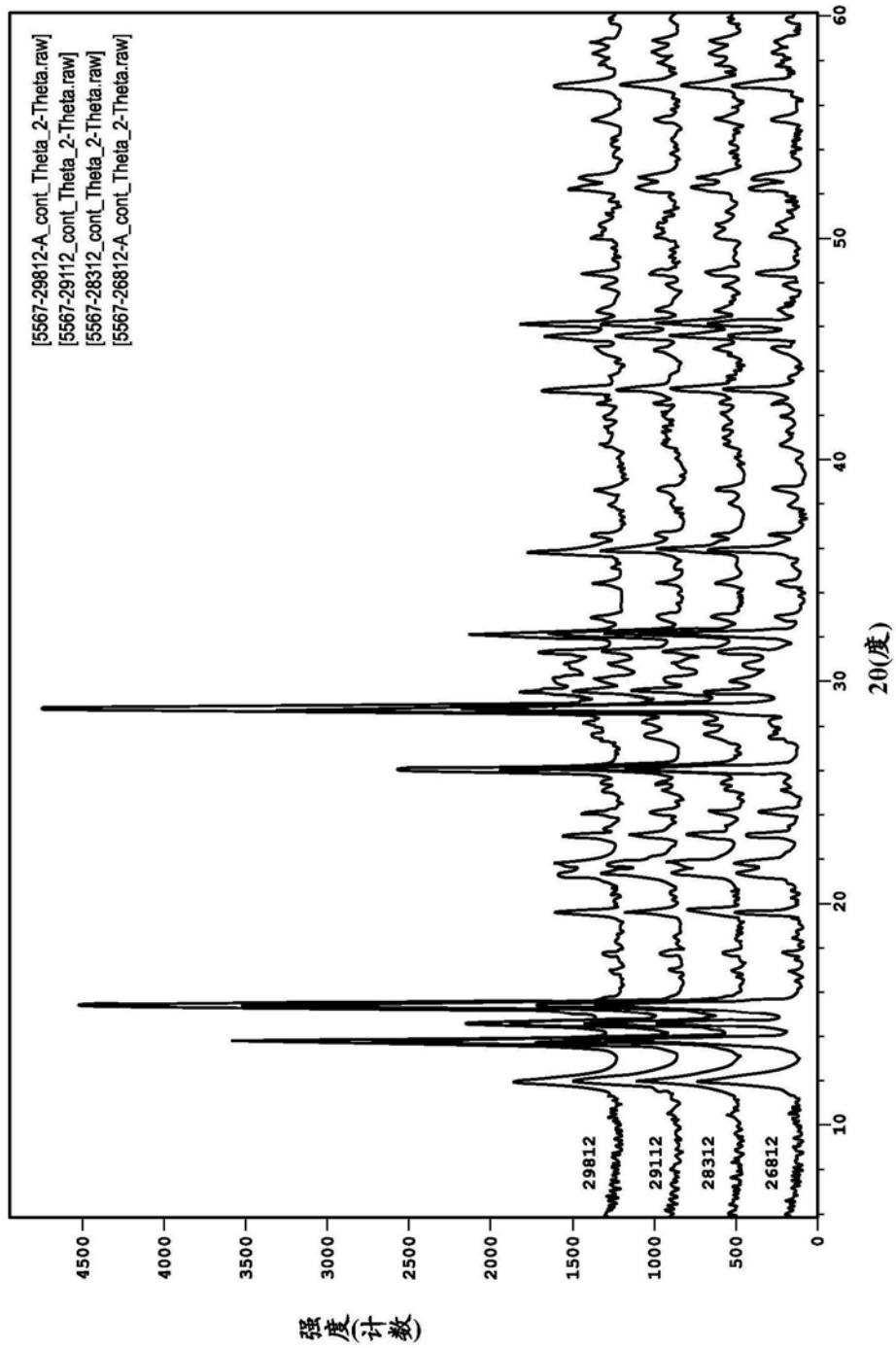
扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.0200 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



根据实施例20批次5602-29812制备的H-ZS-9的XRD谱。

图28



根据实施例20制备的ZS晶体的XRD数据

图29

[5332-04310-A_cont_Theta_2-Theta.raw]
[UZSi-8(lab).MDI]ZS-8

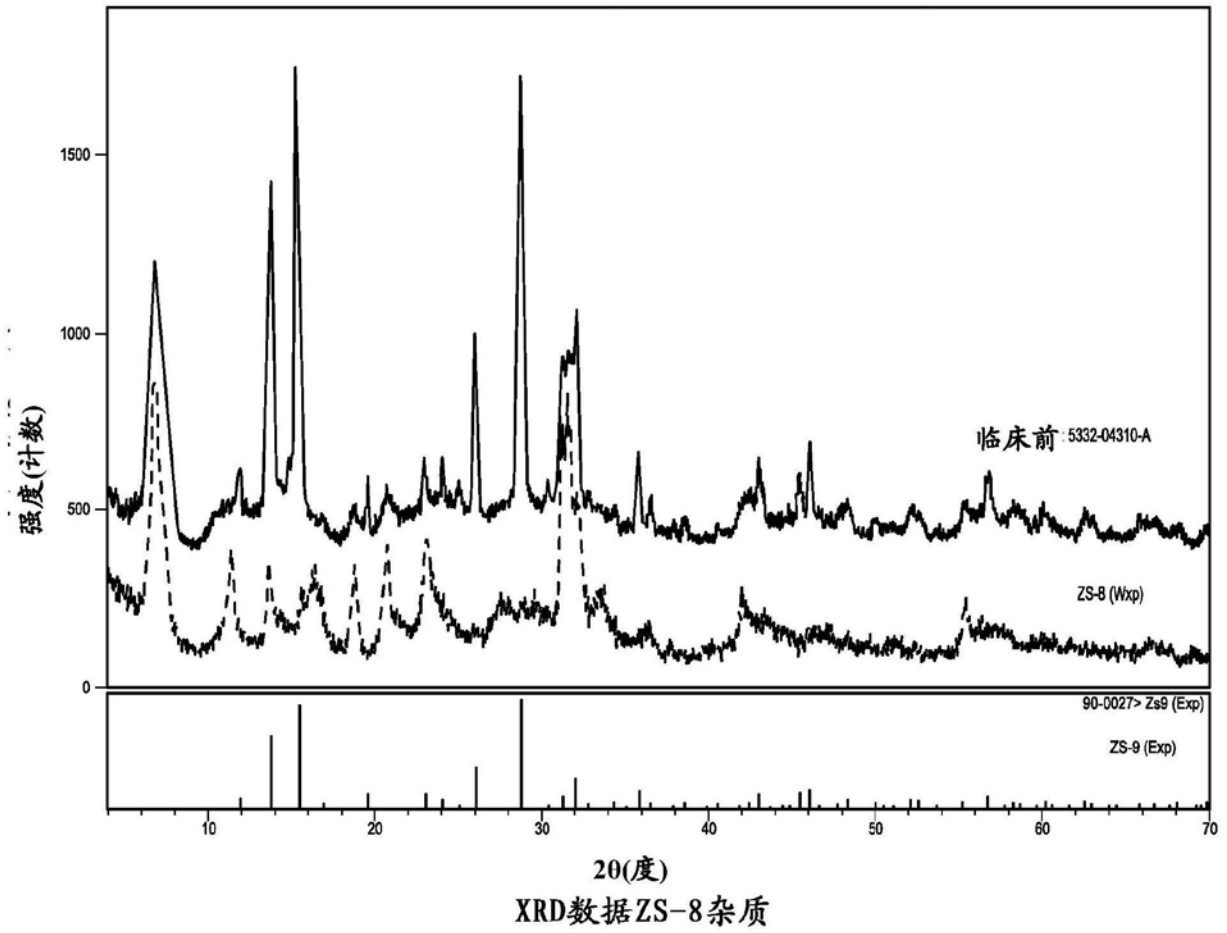


图30

文件名: ZS Pharma\46100A

样品名: ZS130006 复合物

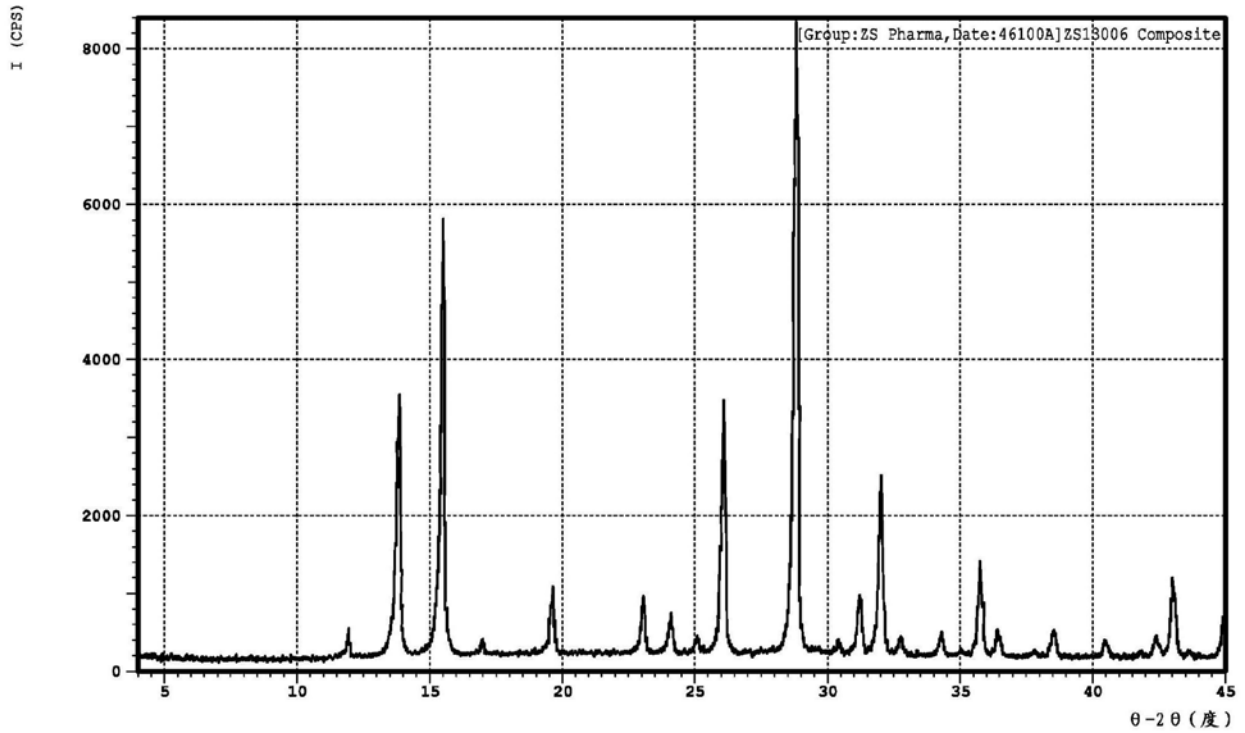
日期&时间: 12-11-13 14:07:49

条件:

X 射线管: Cu(1.54060Å) 电压: 40.0kv 电流: 35.0 mA

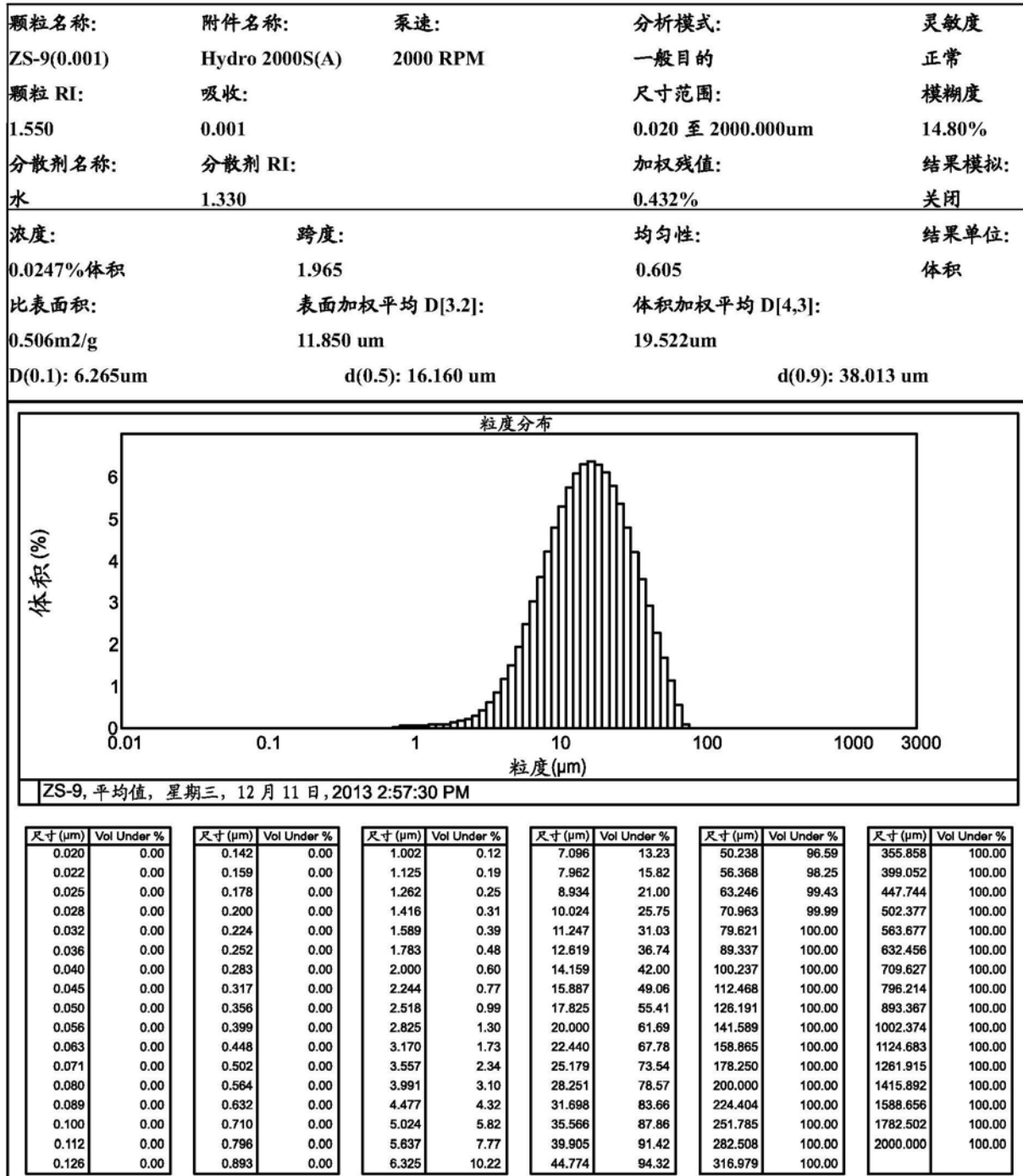
扫描范围: 4.0000—45.0000 度 步长: 0.0200 度

计数时间: 0.60 秒 狭缝 DS: 1.00 度 SS: 1.00 度 RS: 0.30mm



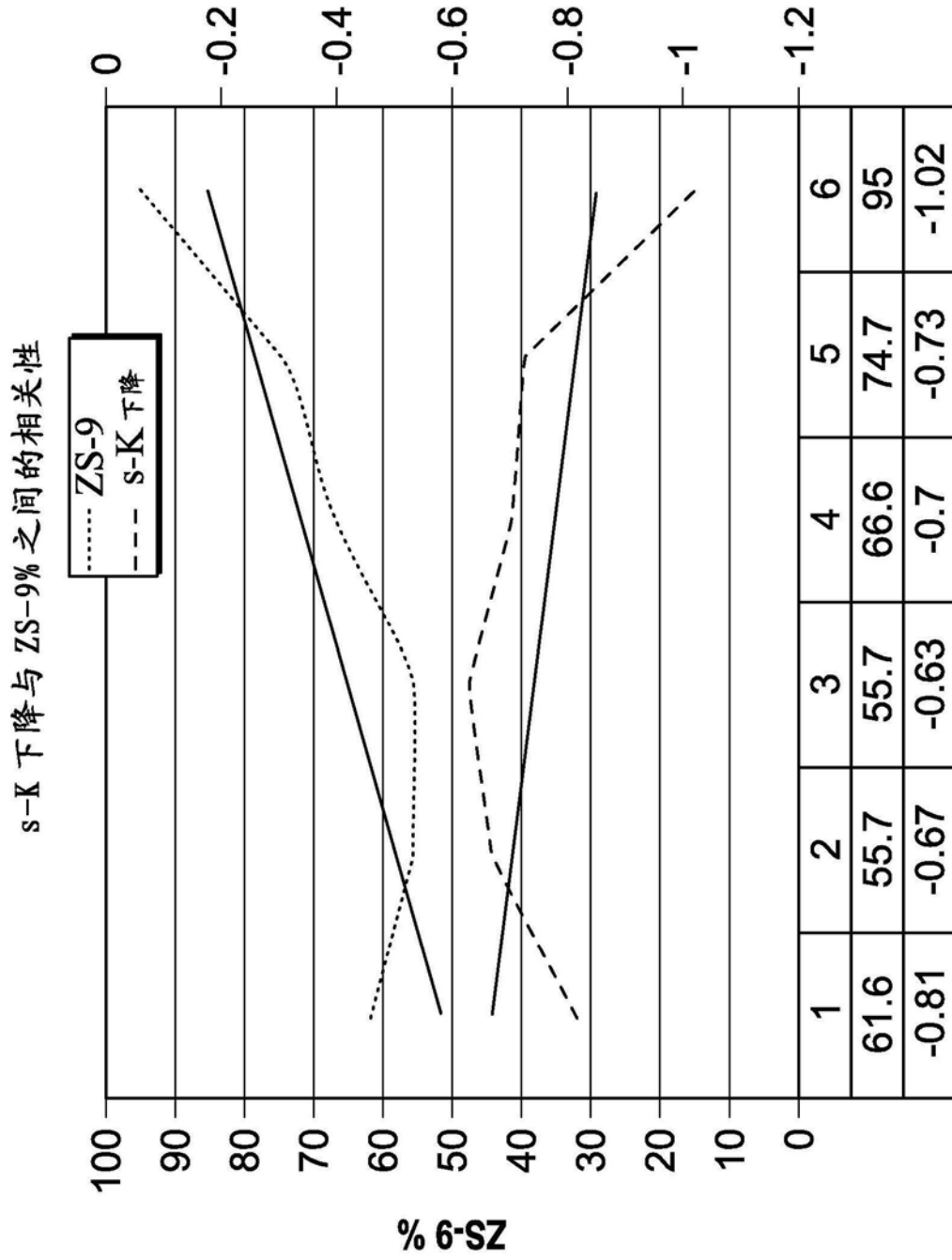
具有 95%或以上 ZS-9 的 ZS 实施例 23 的 XRD

图31



具有 95% 或以上 ZS-9 (实施例 23) 的 ZS 的粒度分布

图32



血清钾下降与 ZS-9% 之间的相关性

图33

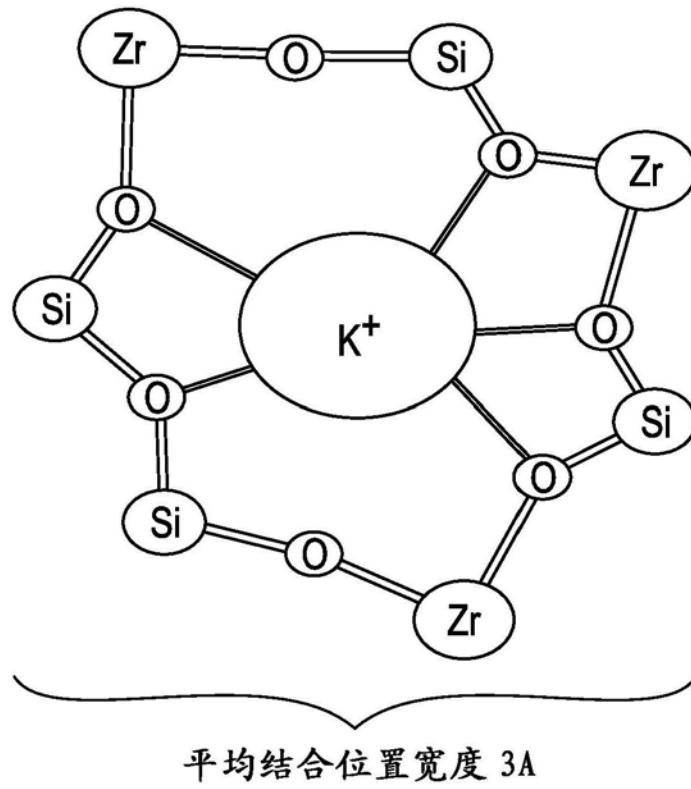
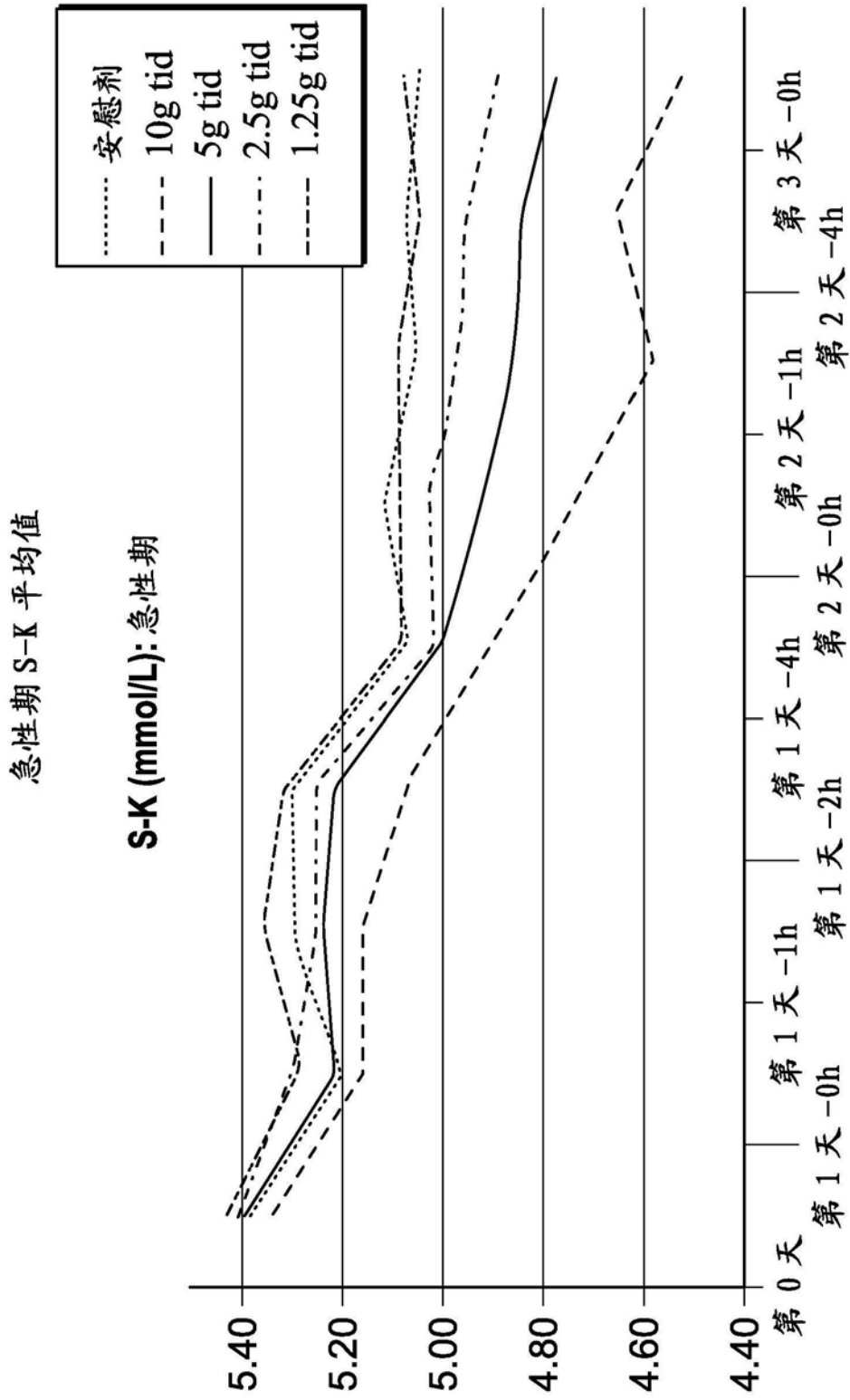


图34



施用 ZS-9 时的血清钾下降

图35

效能：急性期

- 使用直到 48 小时的所有数据的纵向模型

剂量	平均 S-K 减少	双侧 P- 值
10 g tid	0.73 mmol/L	<0.0001
5 g tid	0.62 mmol/L	<0.0001
2.5 g tid	0.50 mmol/L	0.0009
1.25 g tid	0.33 mmol/L	0.50
安慰剂	0.26 mmol/L	---

图36

效能：亚急性期

- 使用直到第 15 天的所有数据的纵向模型

剂量	双侧 P- 值
10 g qd	<0.0001
5 g qd	0.0075
2.5 g qid (B)	0.84
1.25 g qid (A)	0.43
A 与 B	0.41

图37

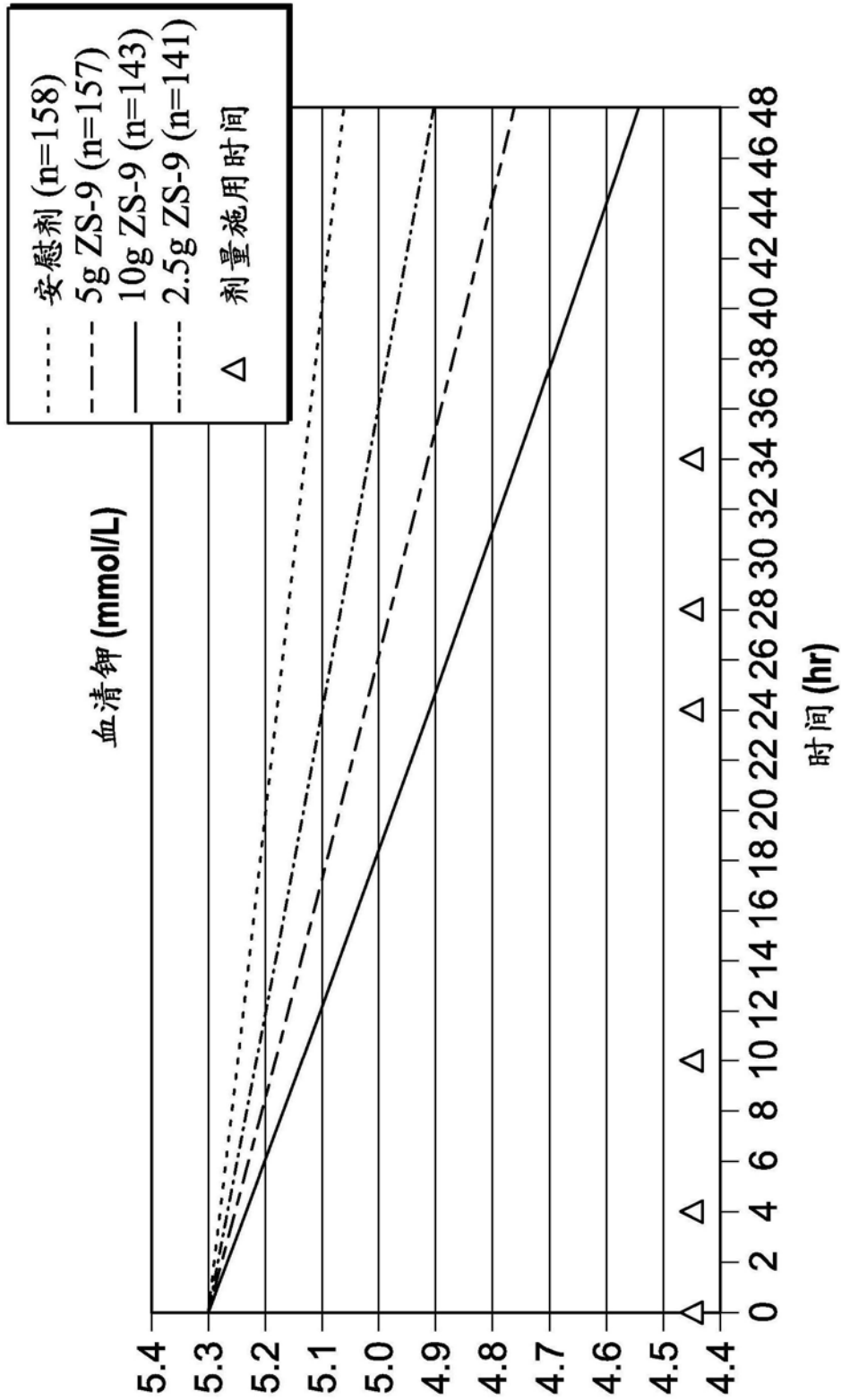


图38

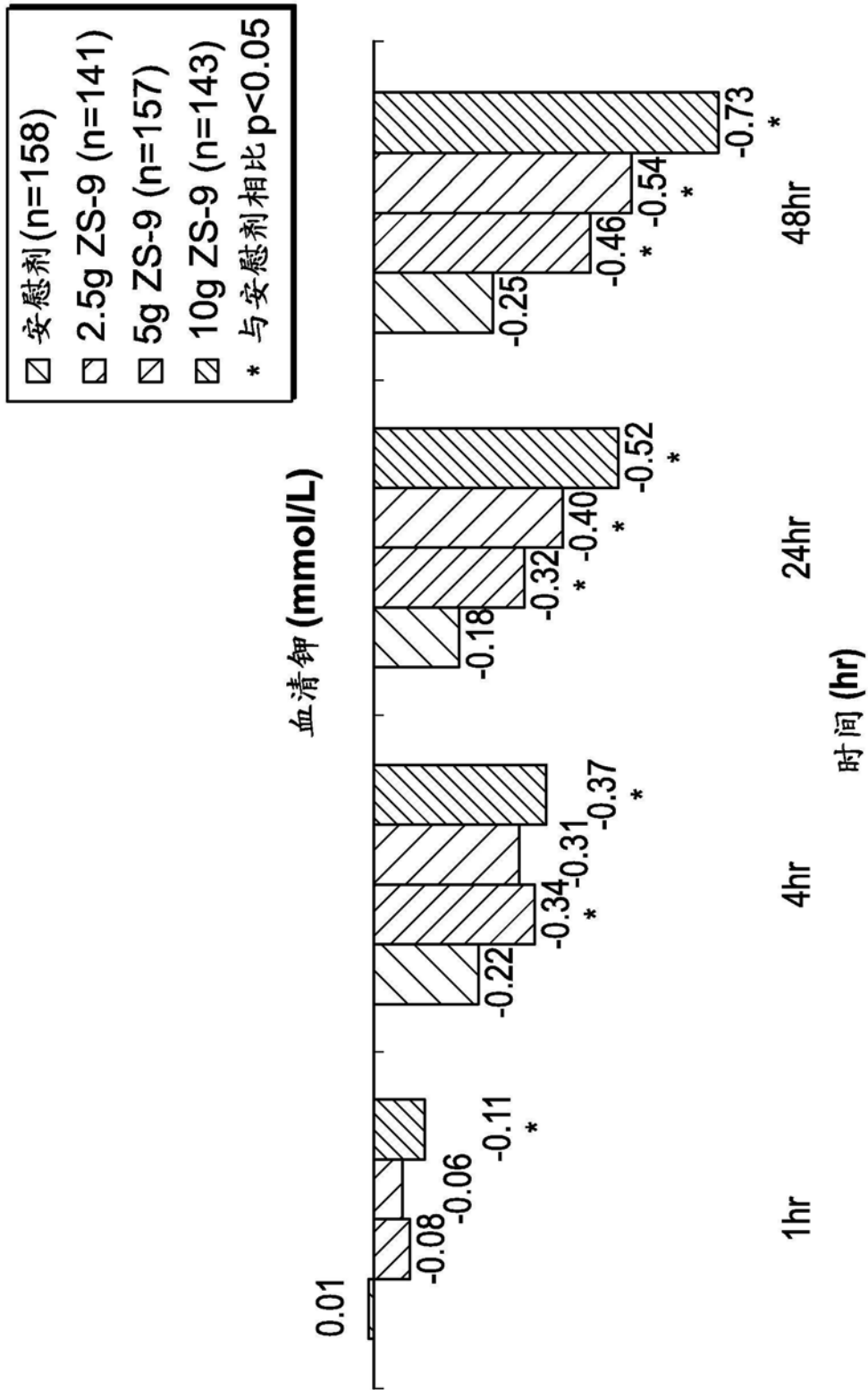


图39

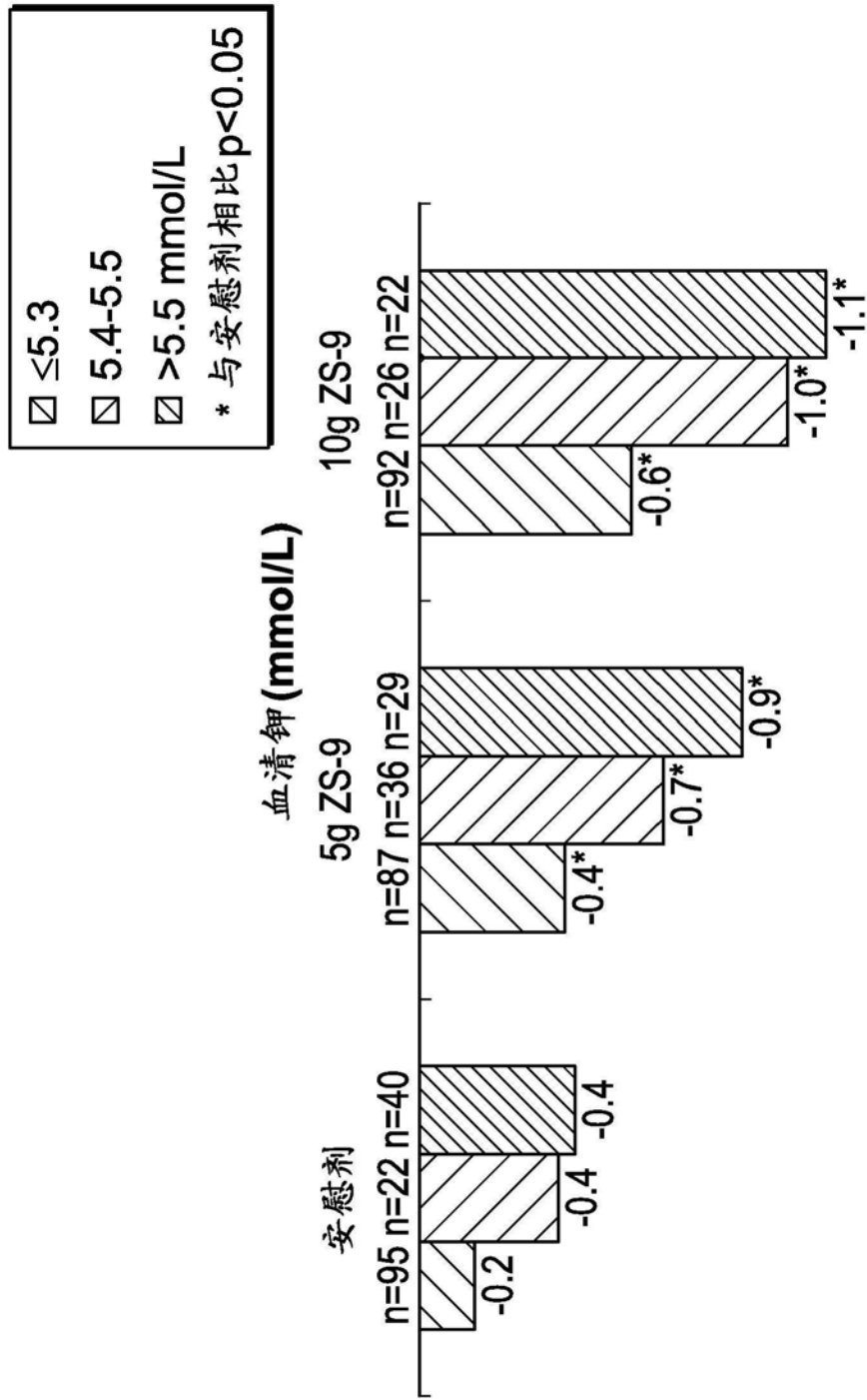


图41

血清碳酸氢盐相对基线改变的平均值--ZS-9 10g (n=24)相比安慰剂(n=30)

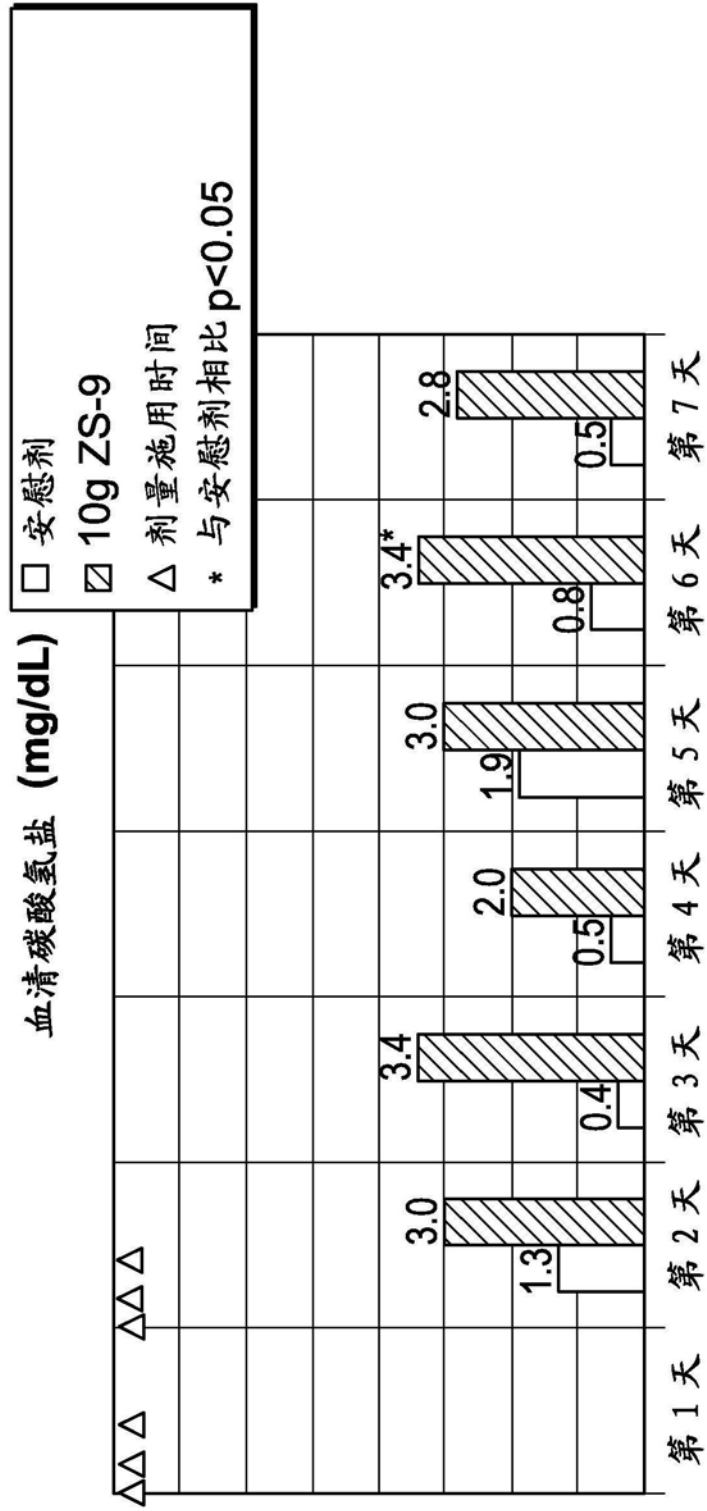


图42

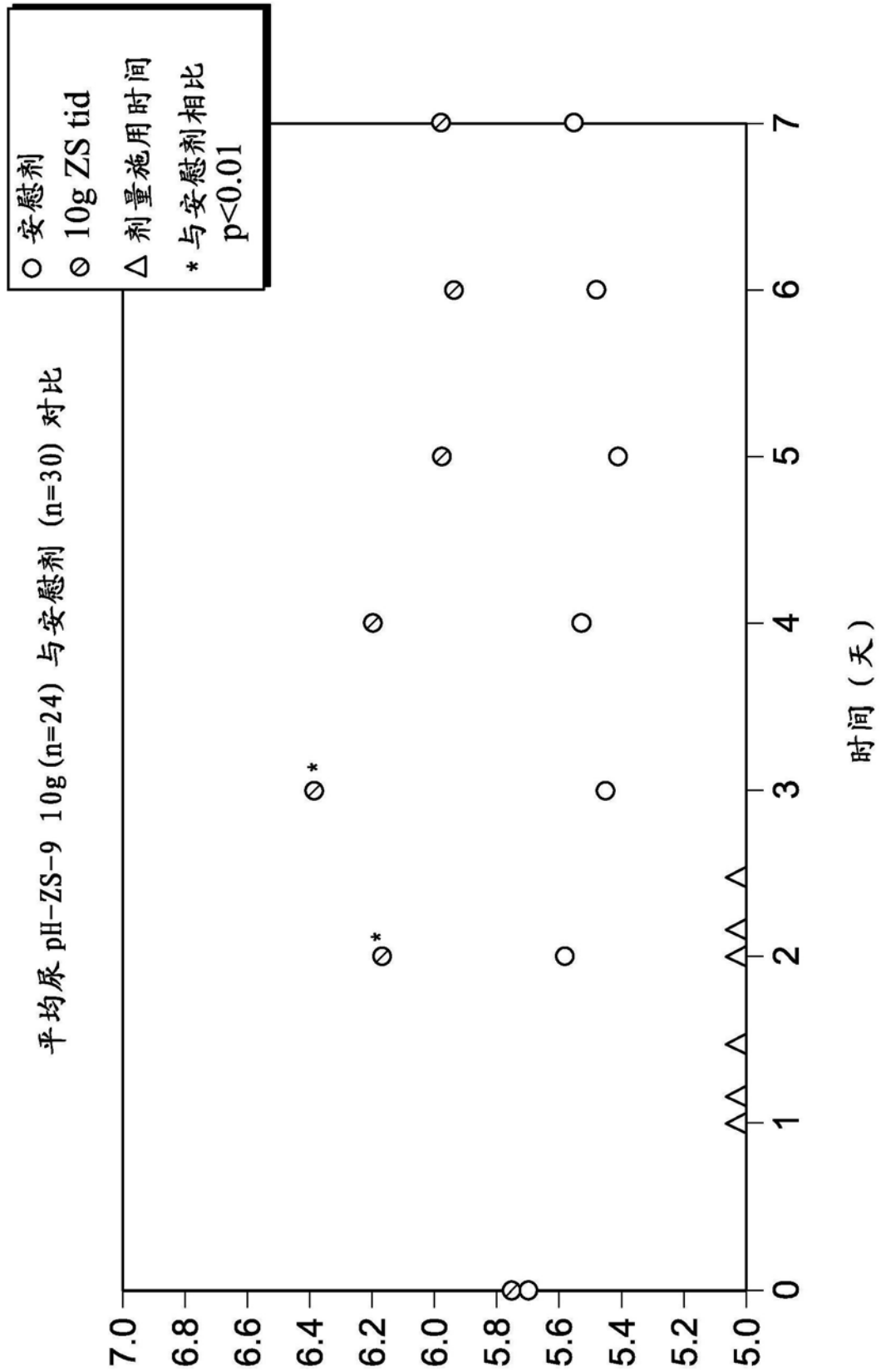


图43

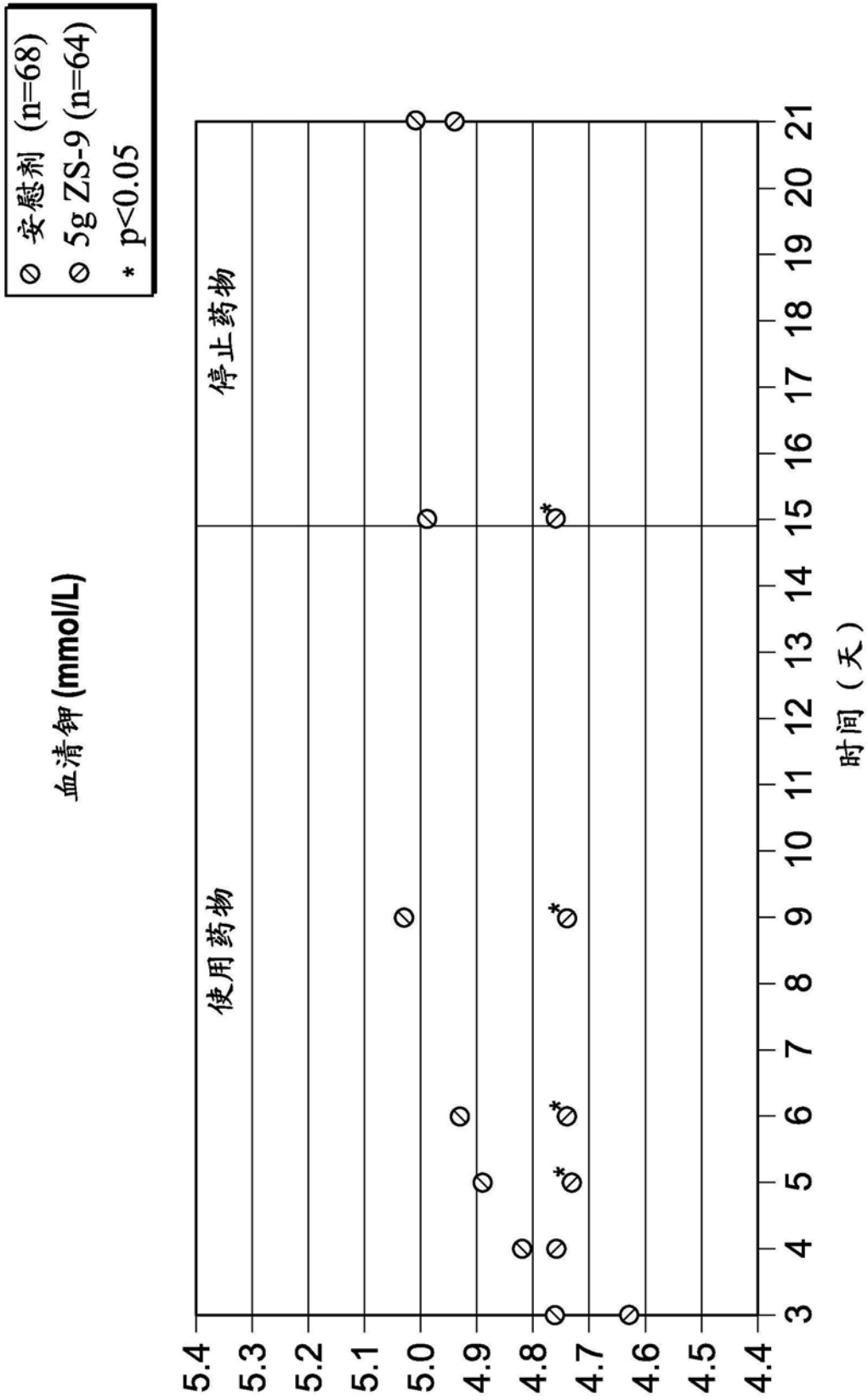


图44

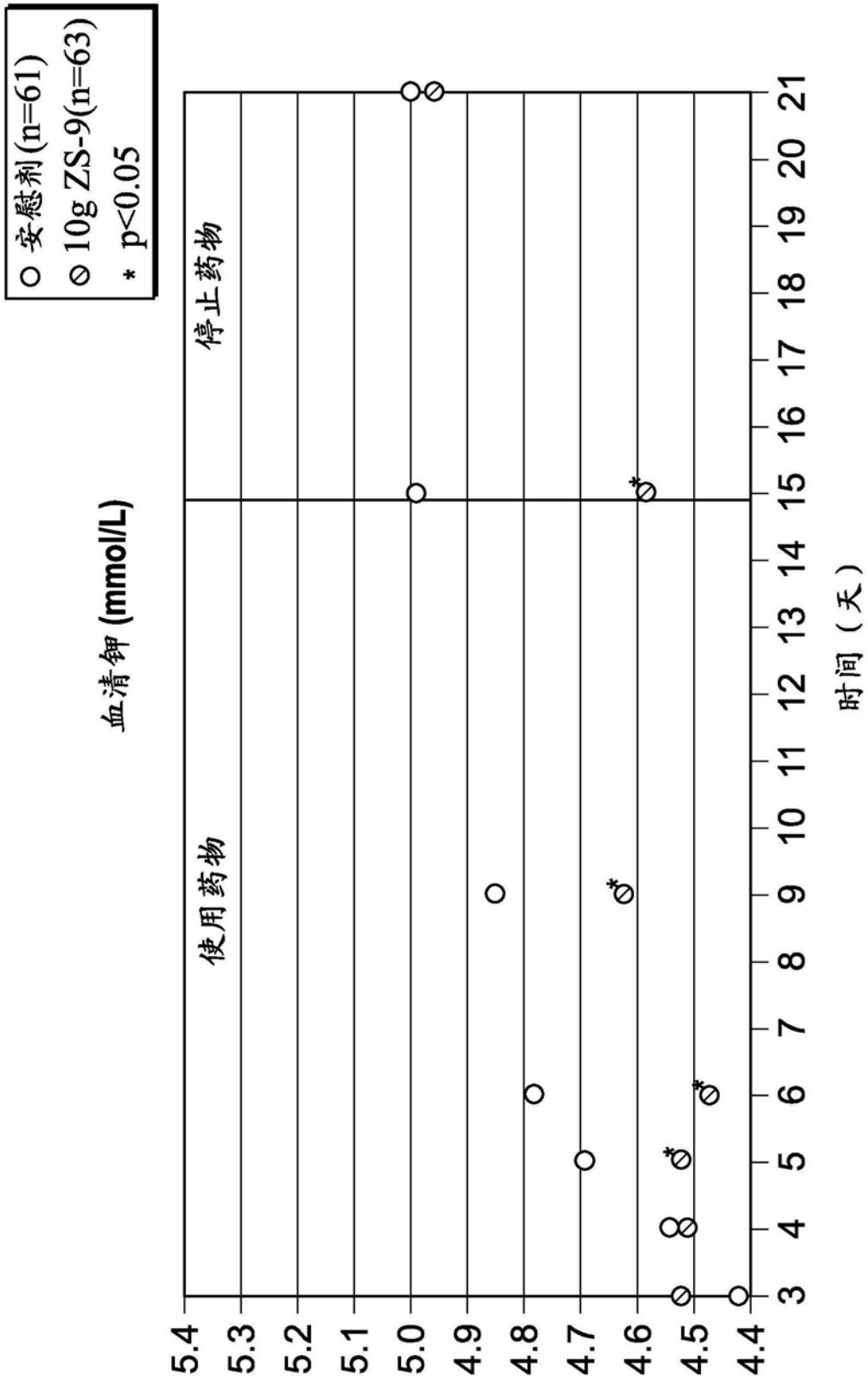


图45

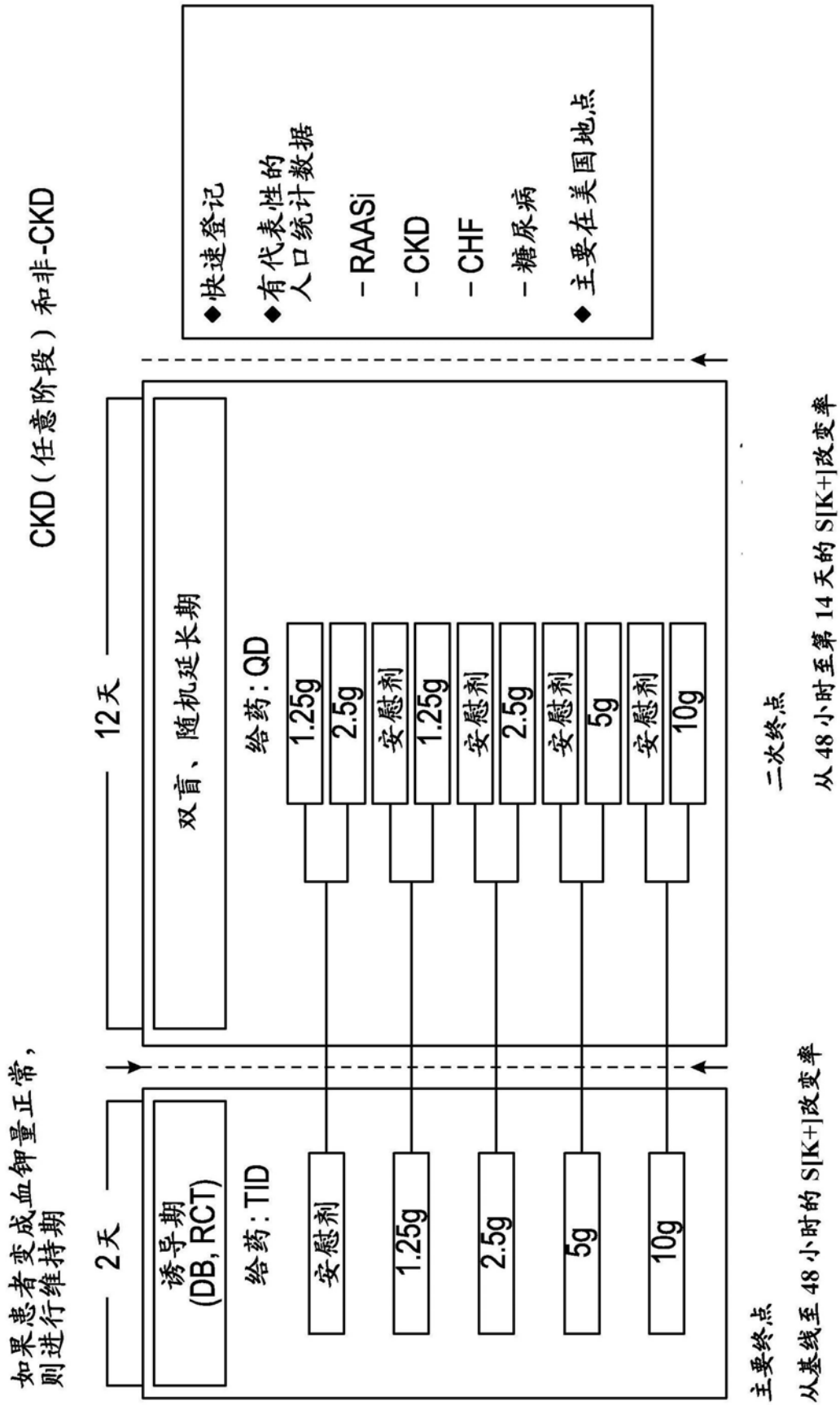


图46

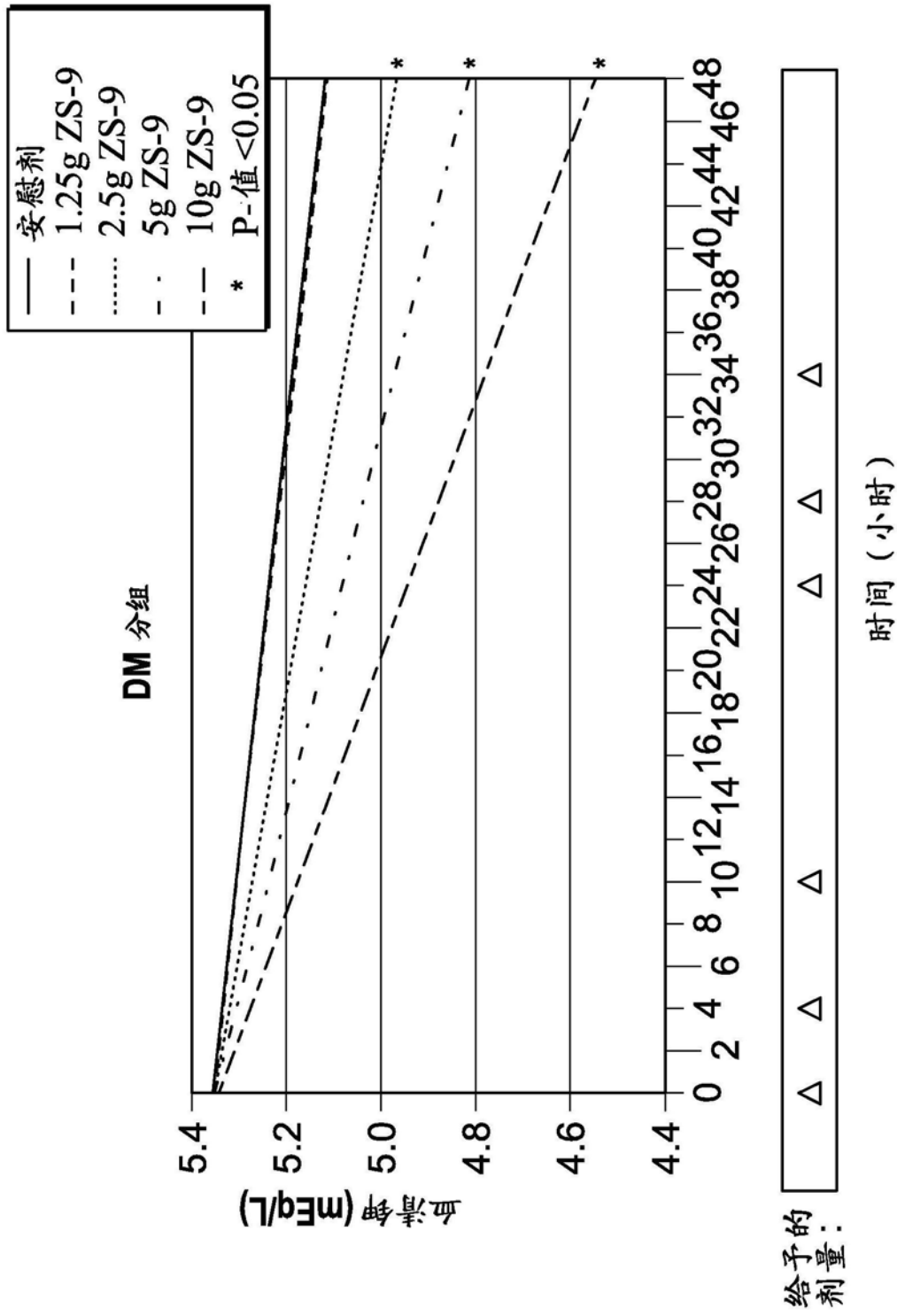


图47A

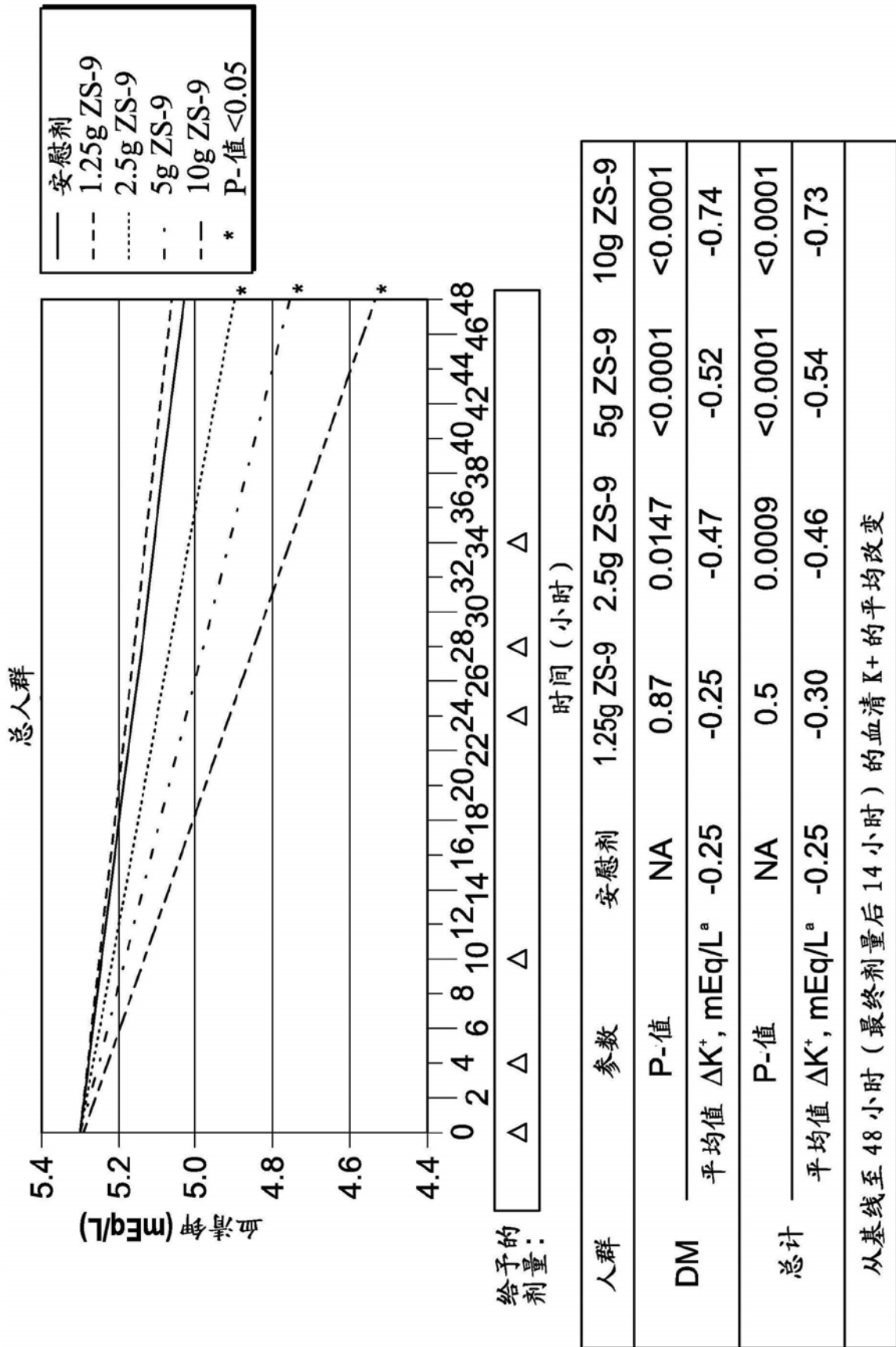


图47B

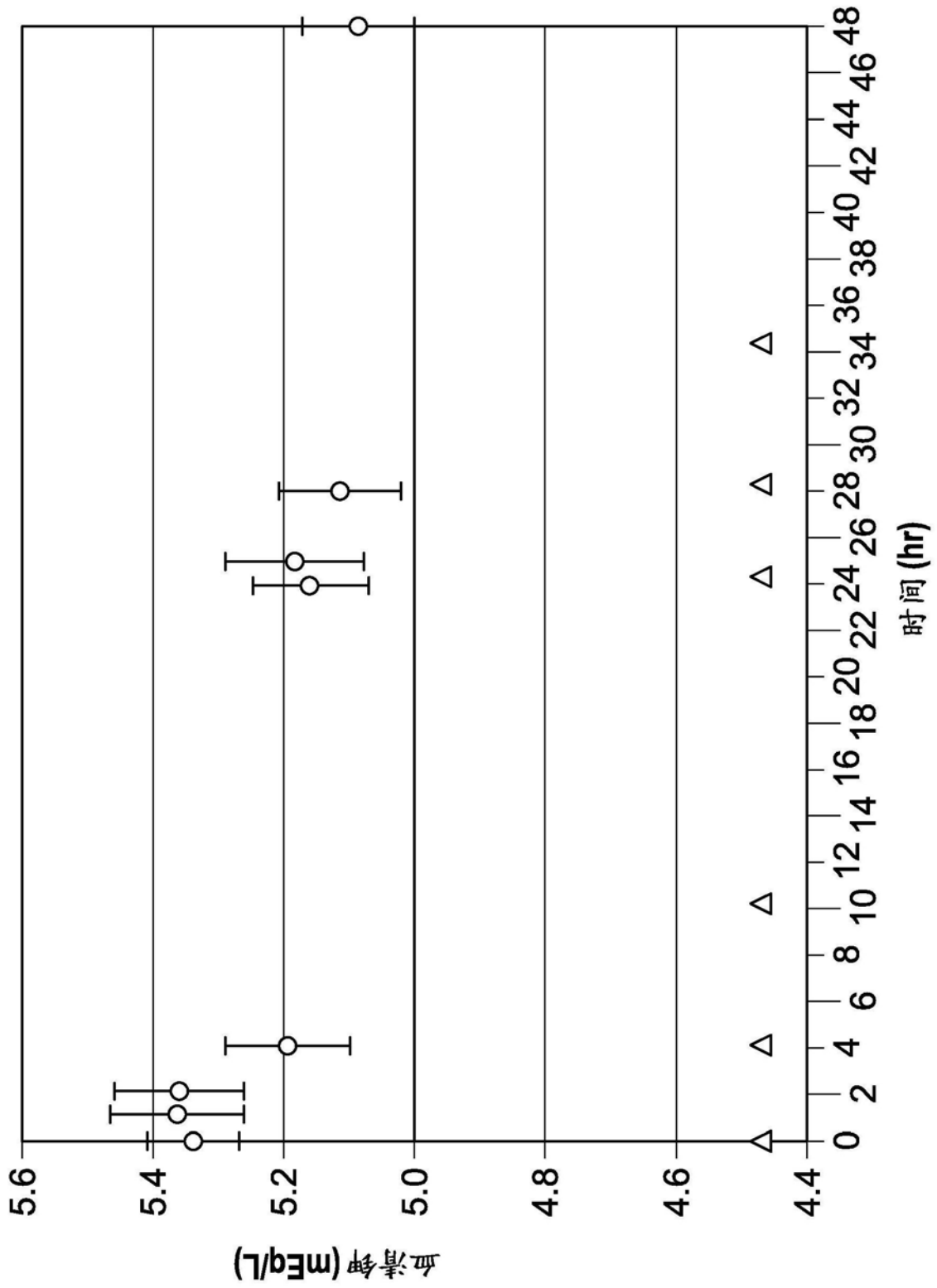


图48A

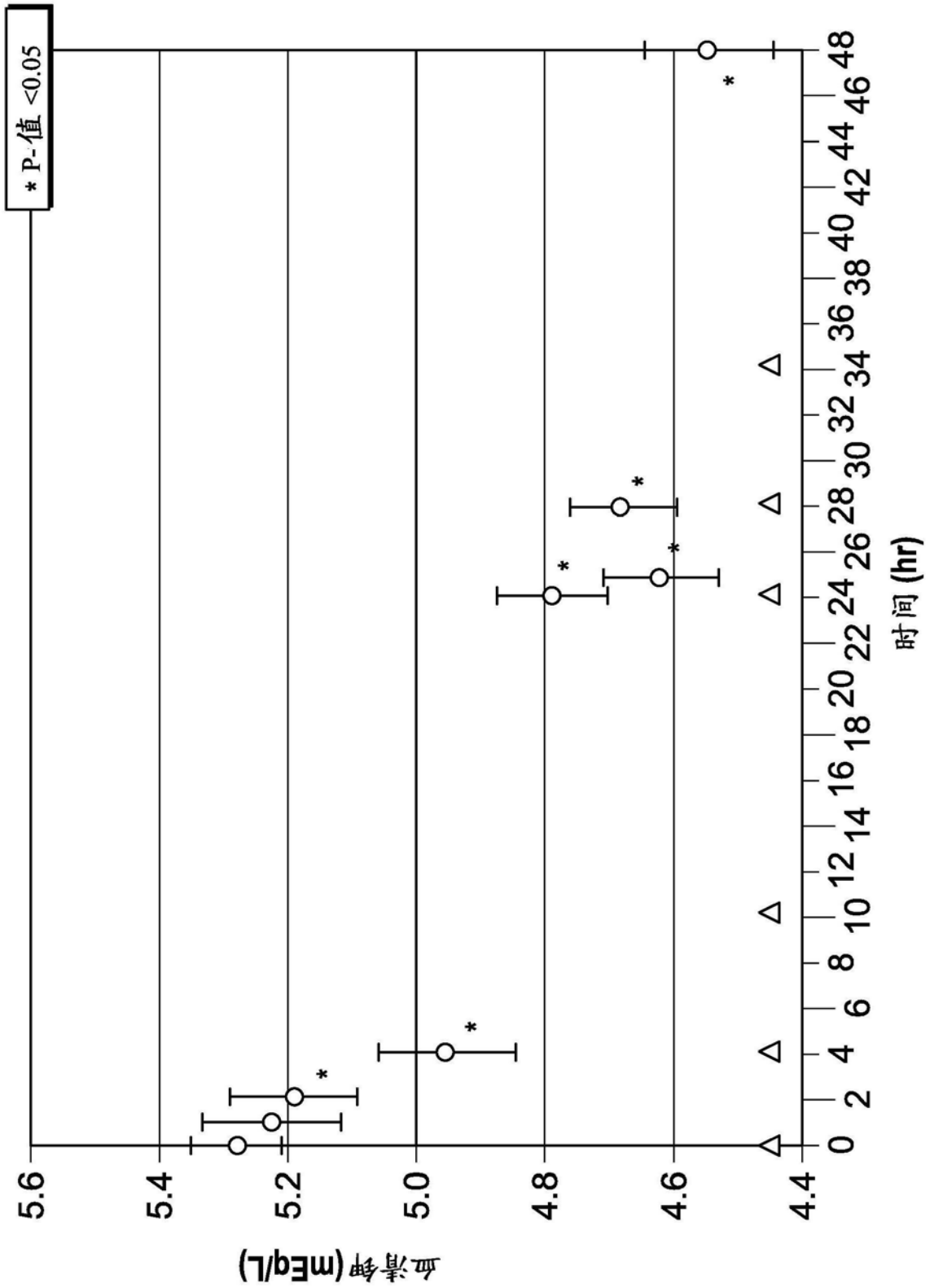


图48B

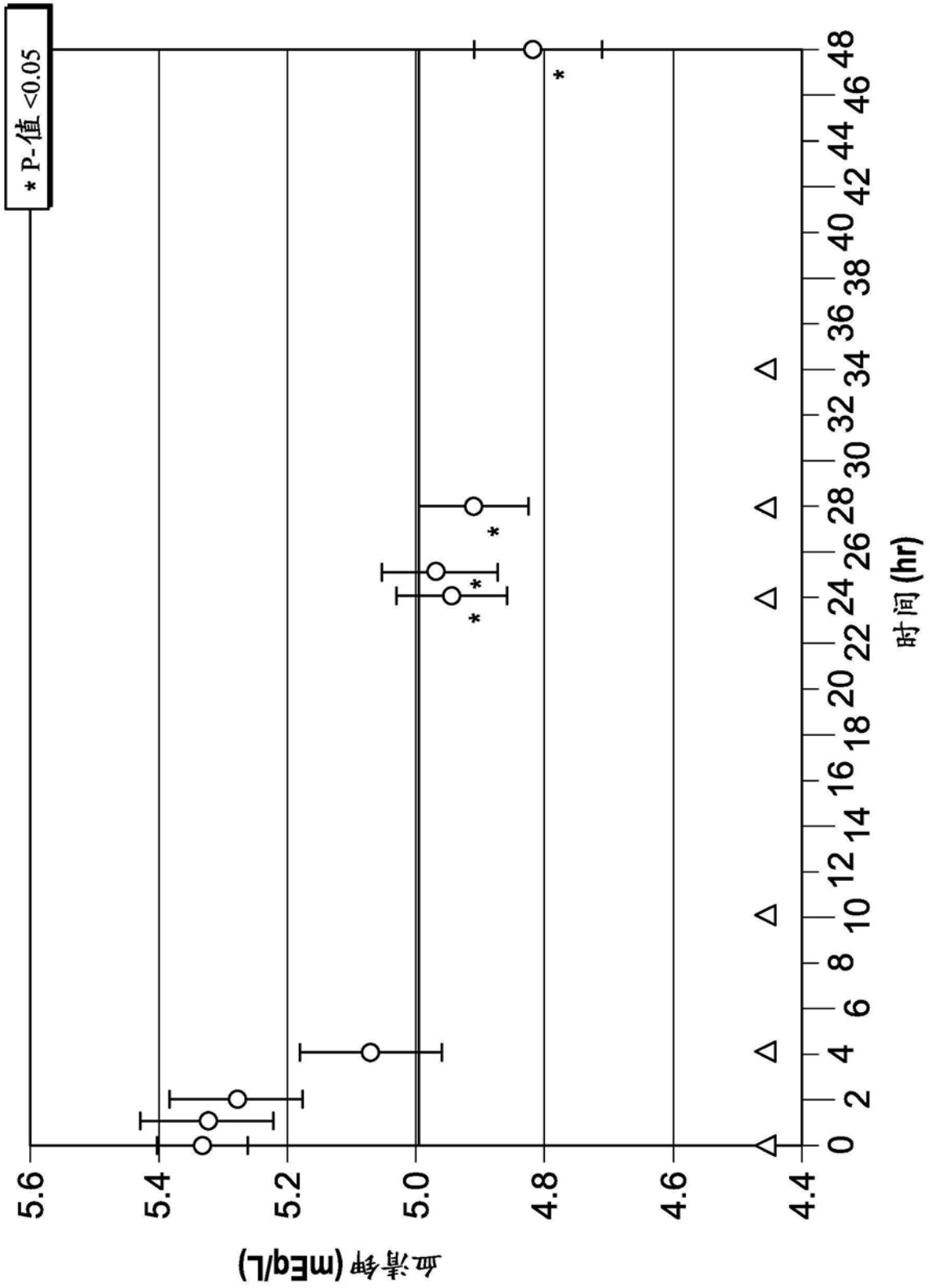


图48C

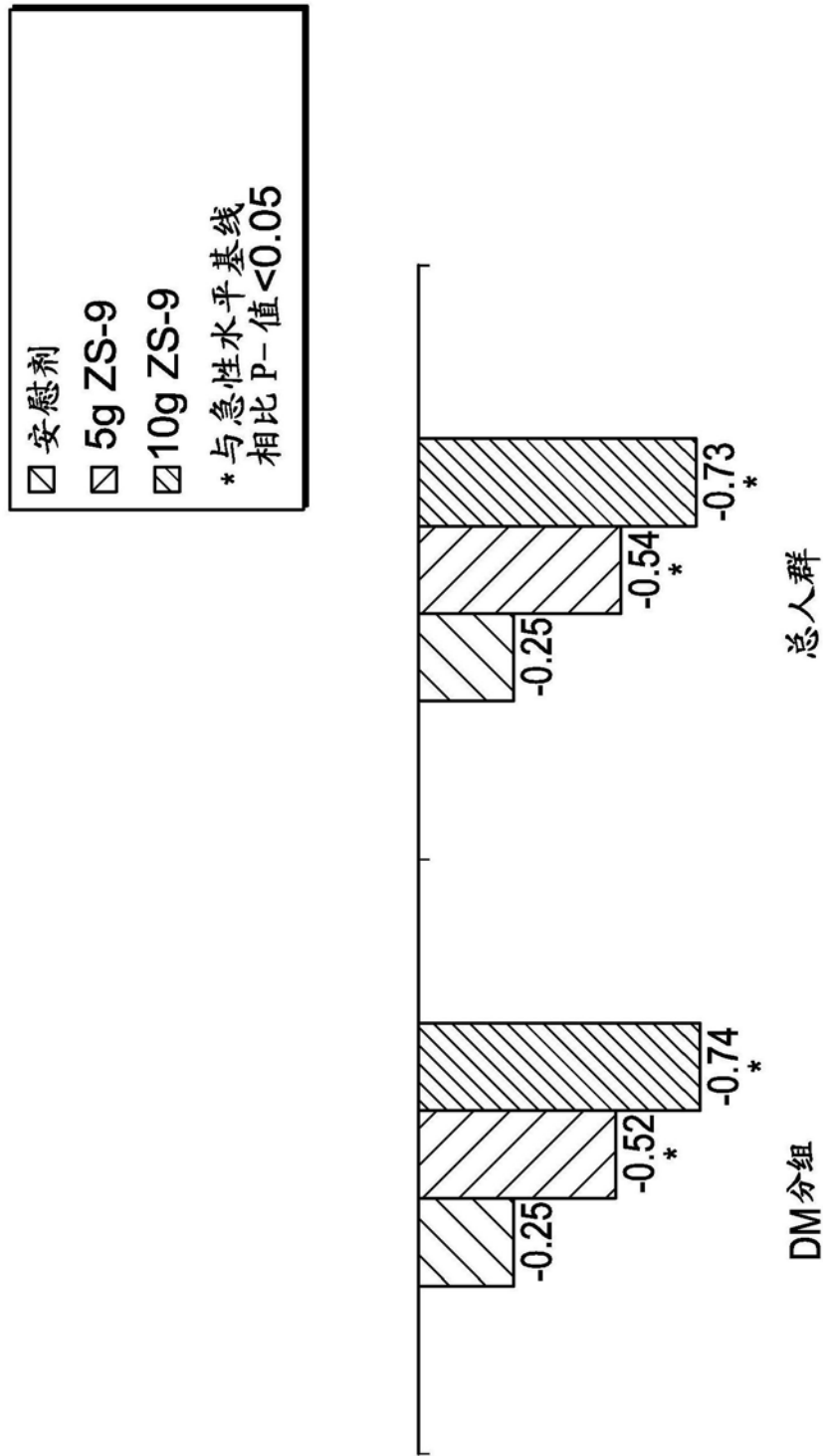


图49

具有 AEs 的患者百分比

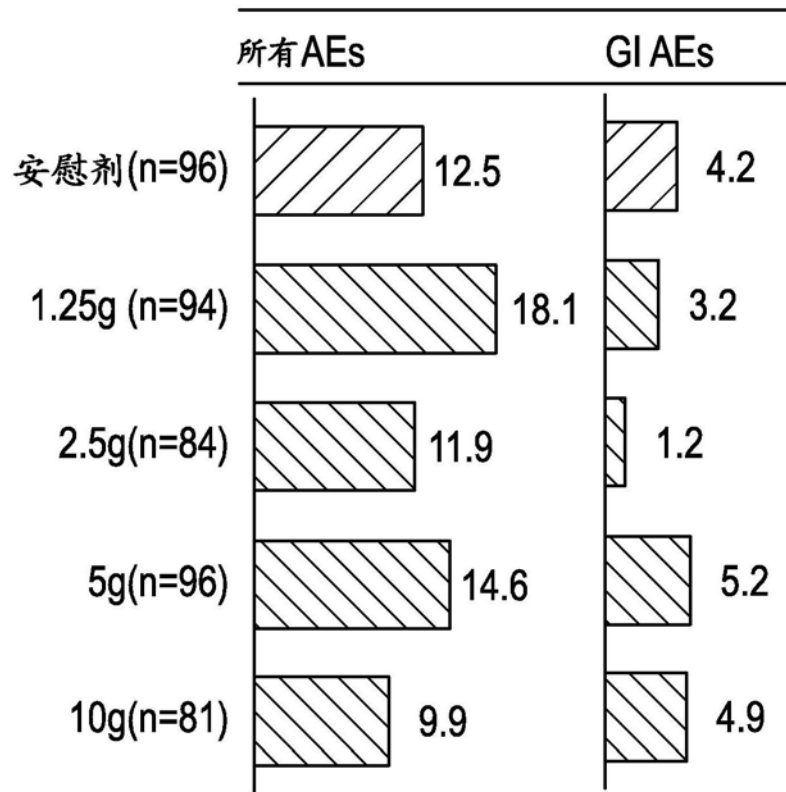


图50

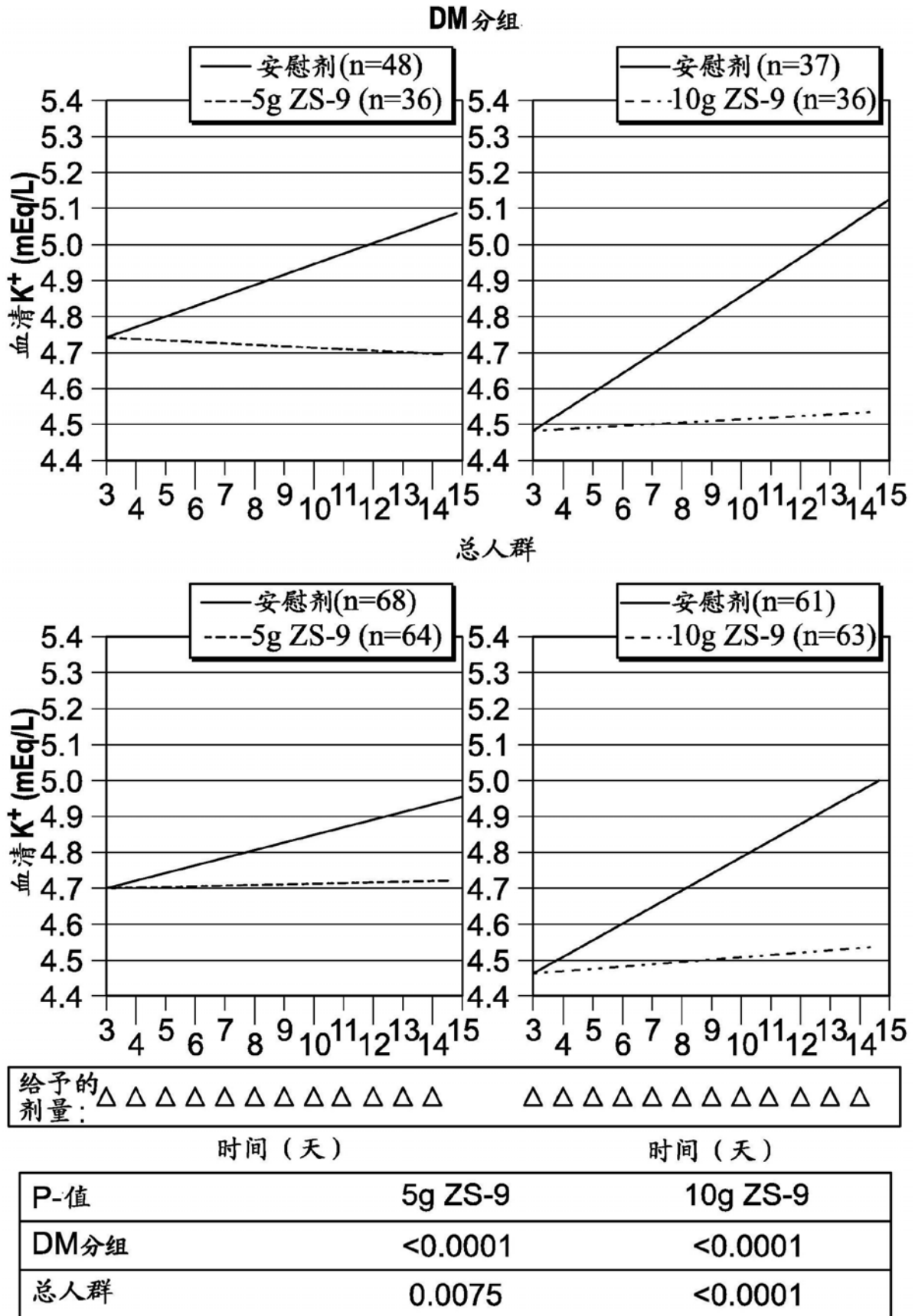


图51

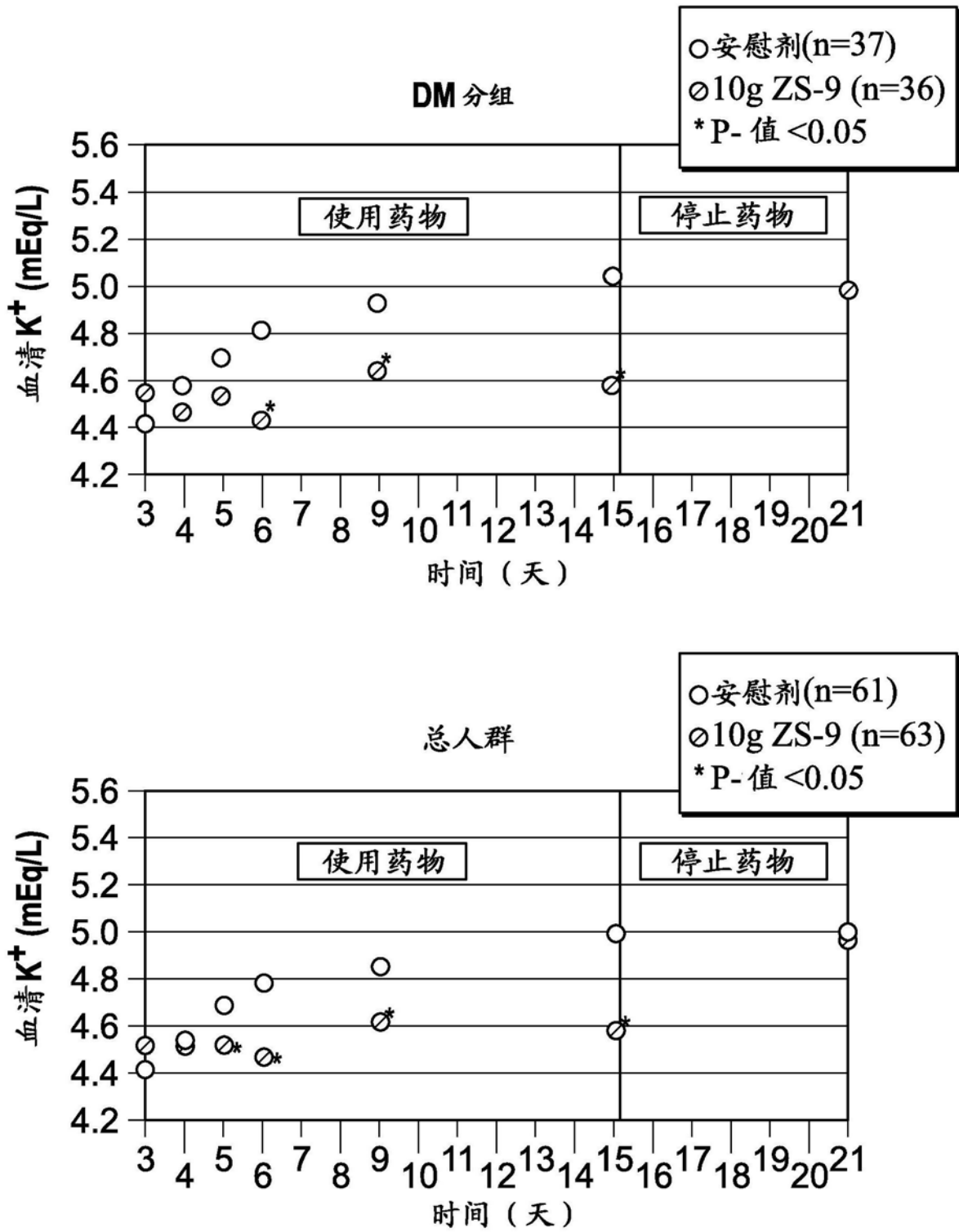


图52

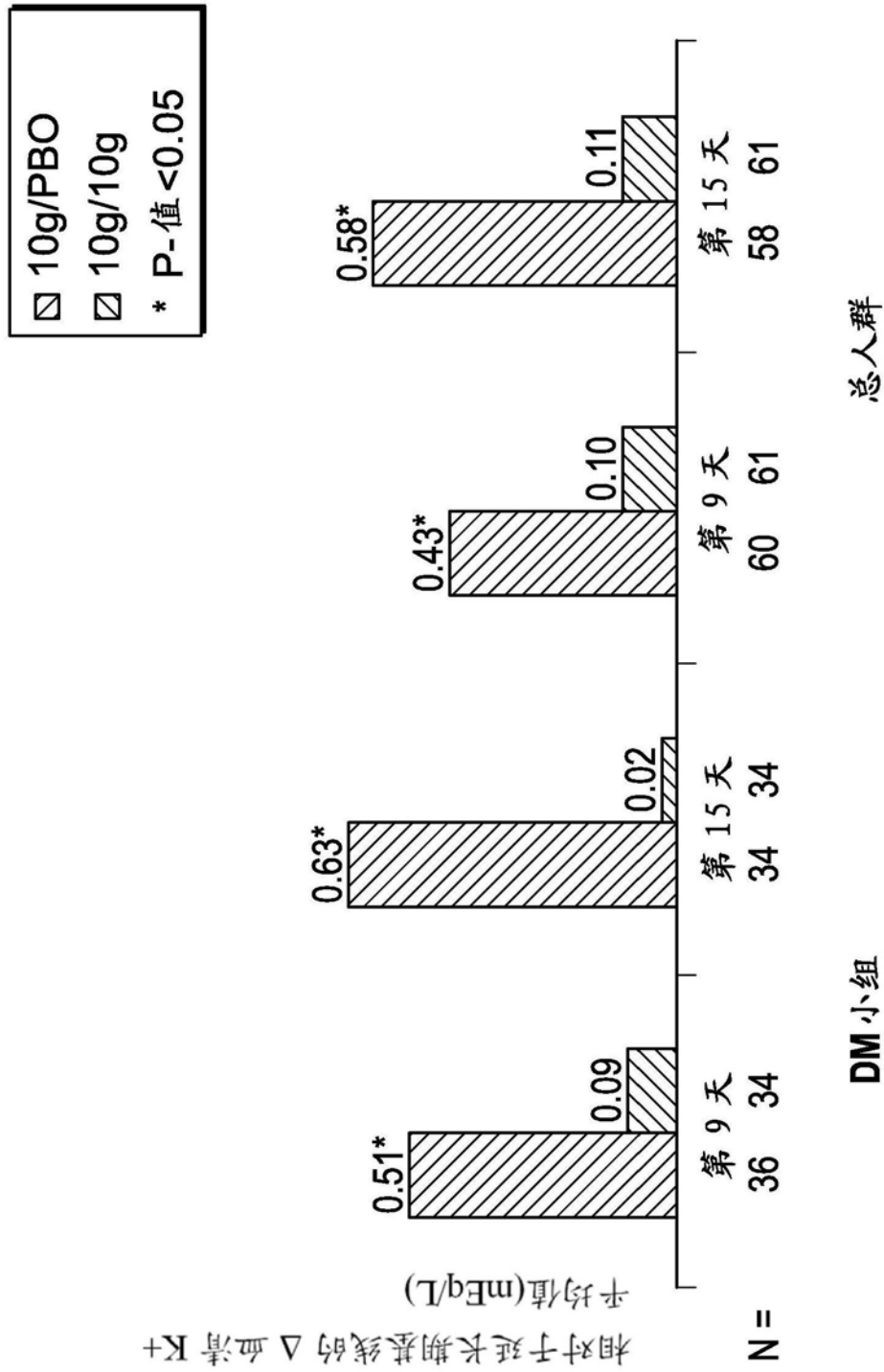


图53

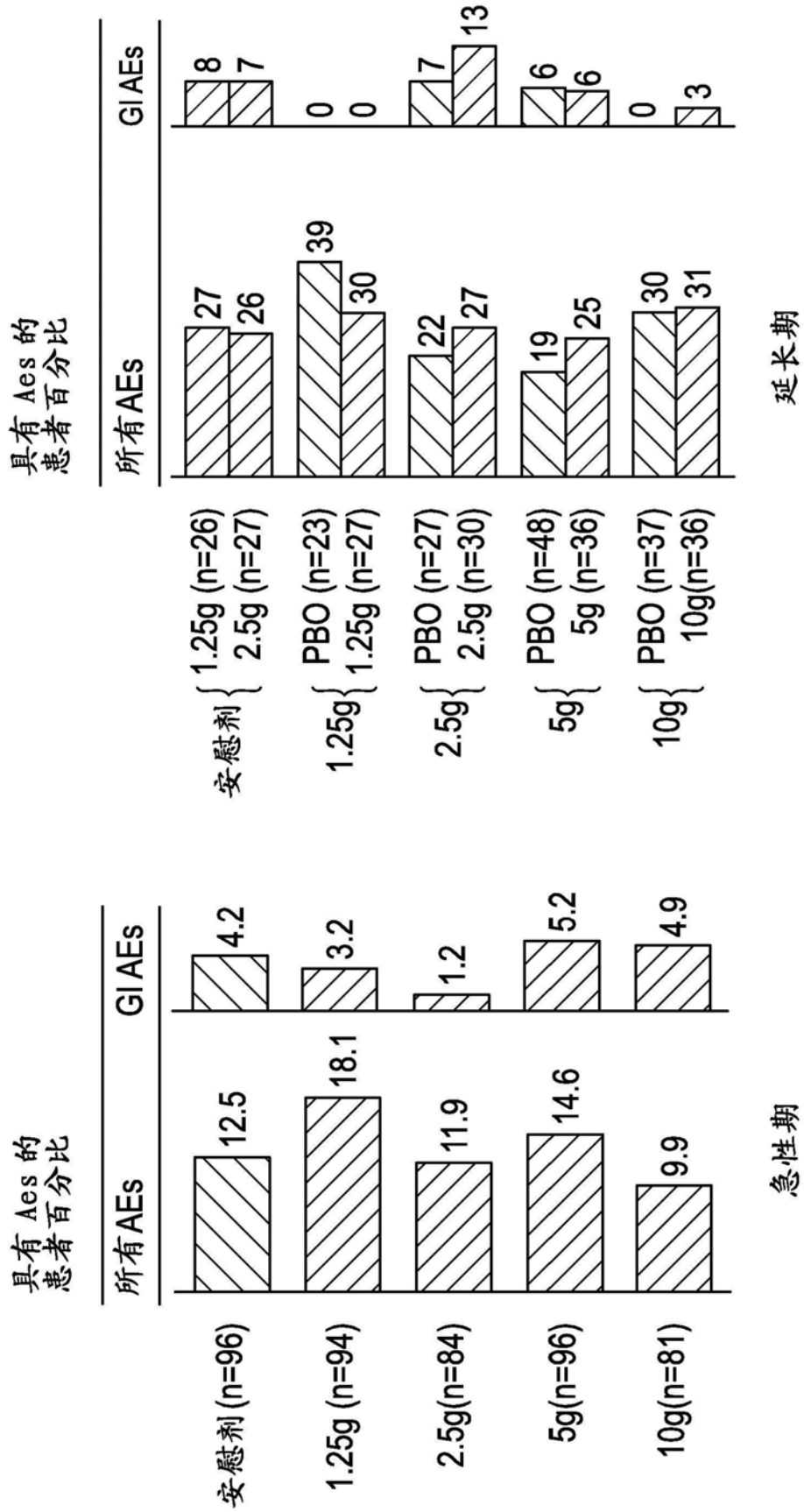


图54

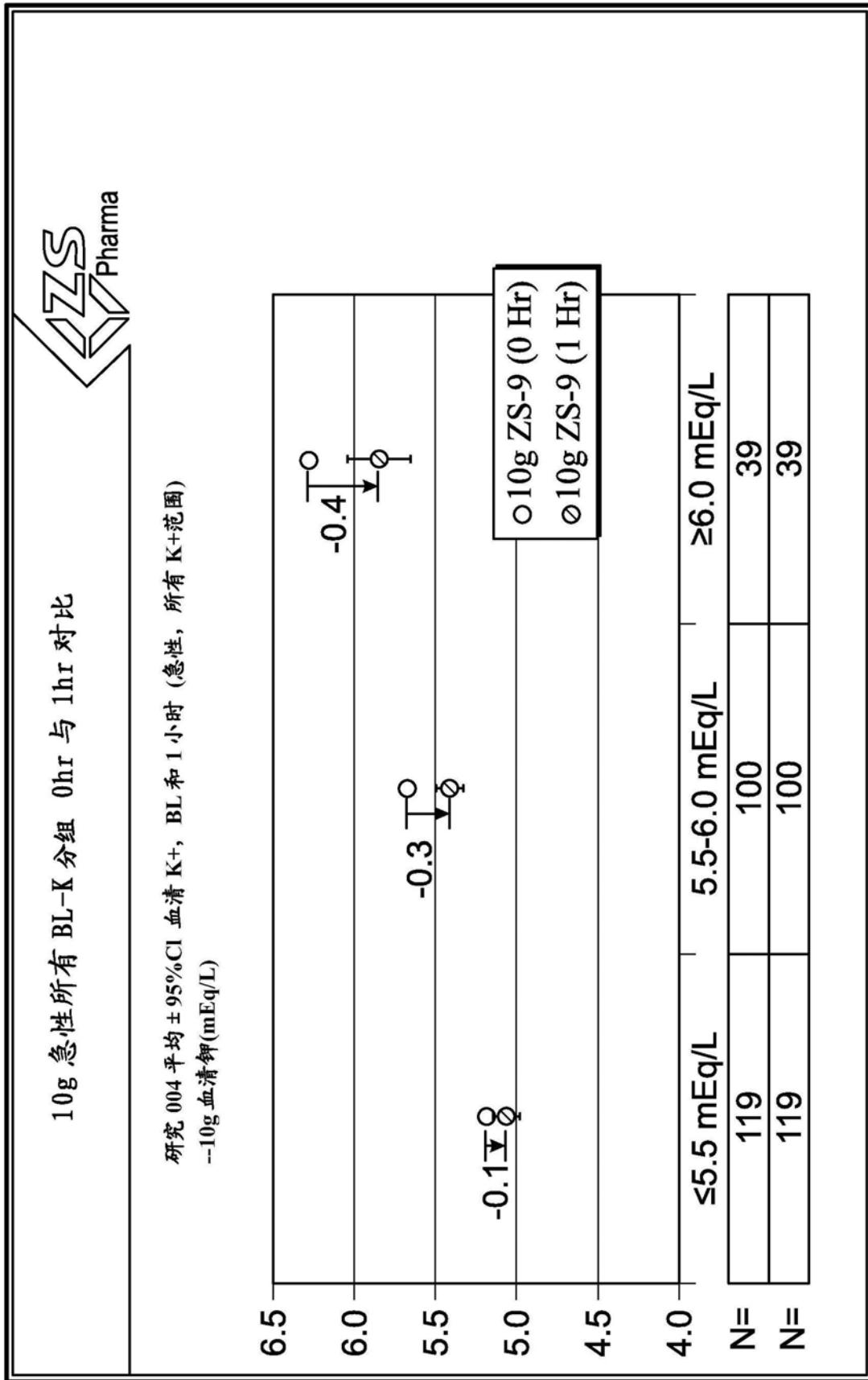


图56

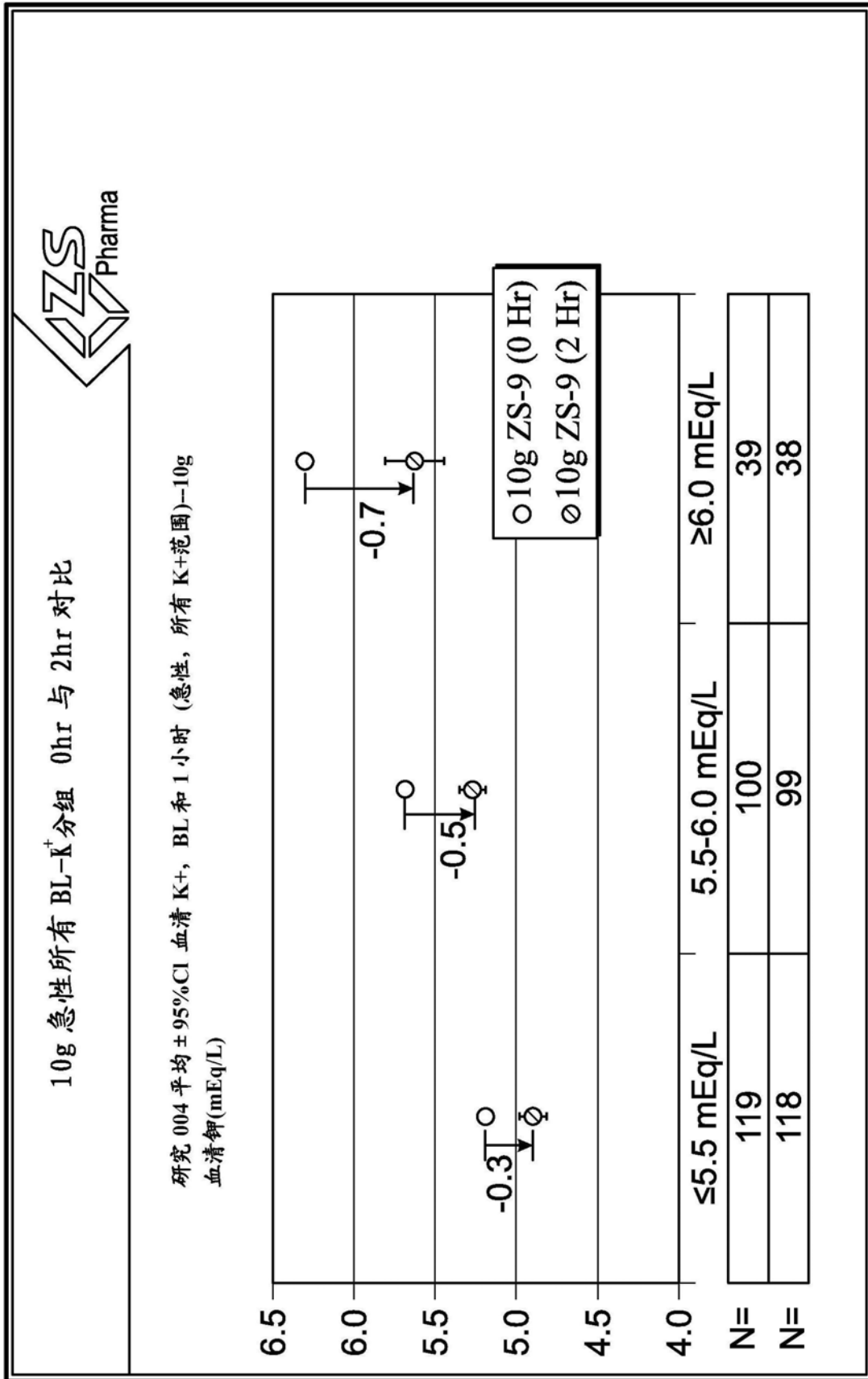


图57

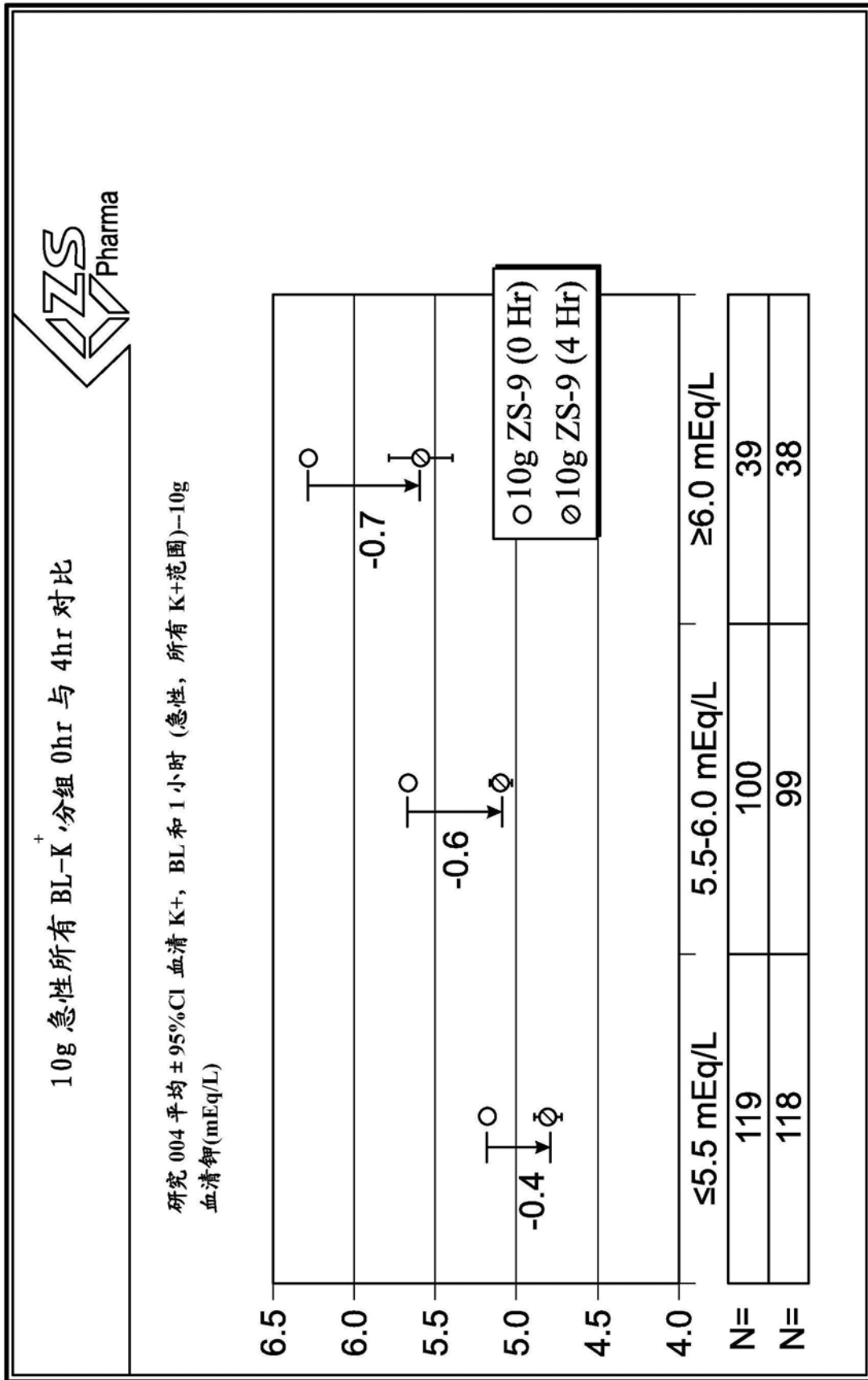


图58

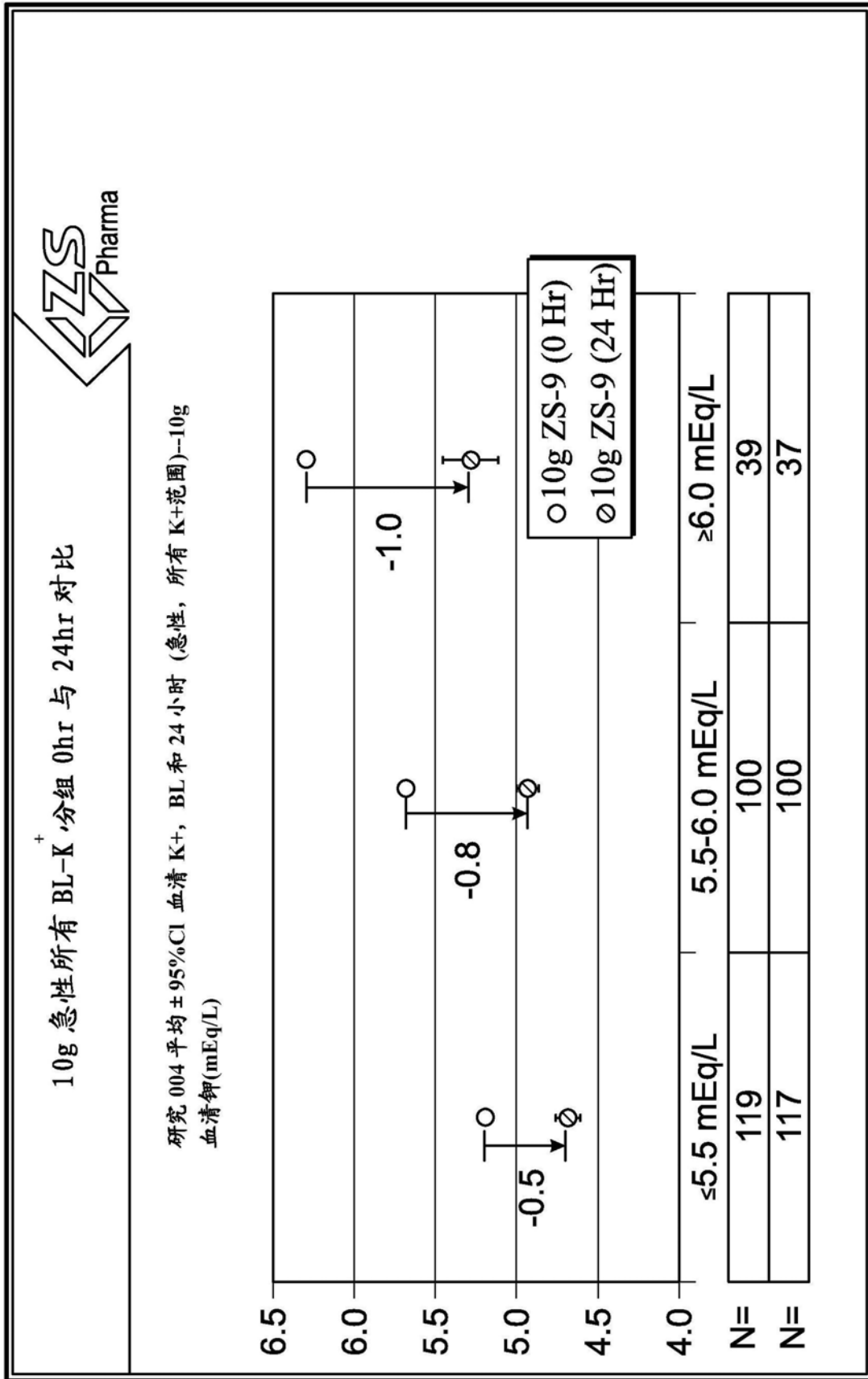


图59

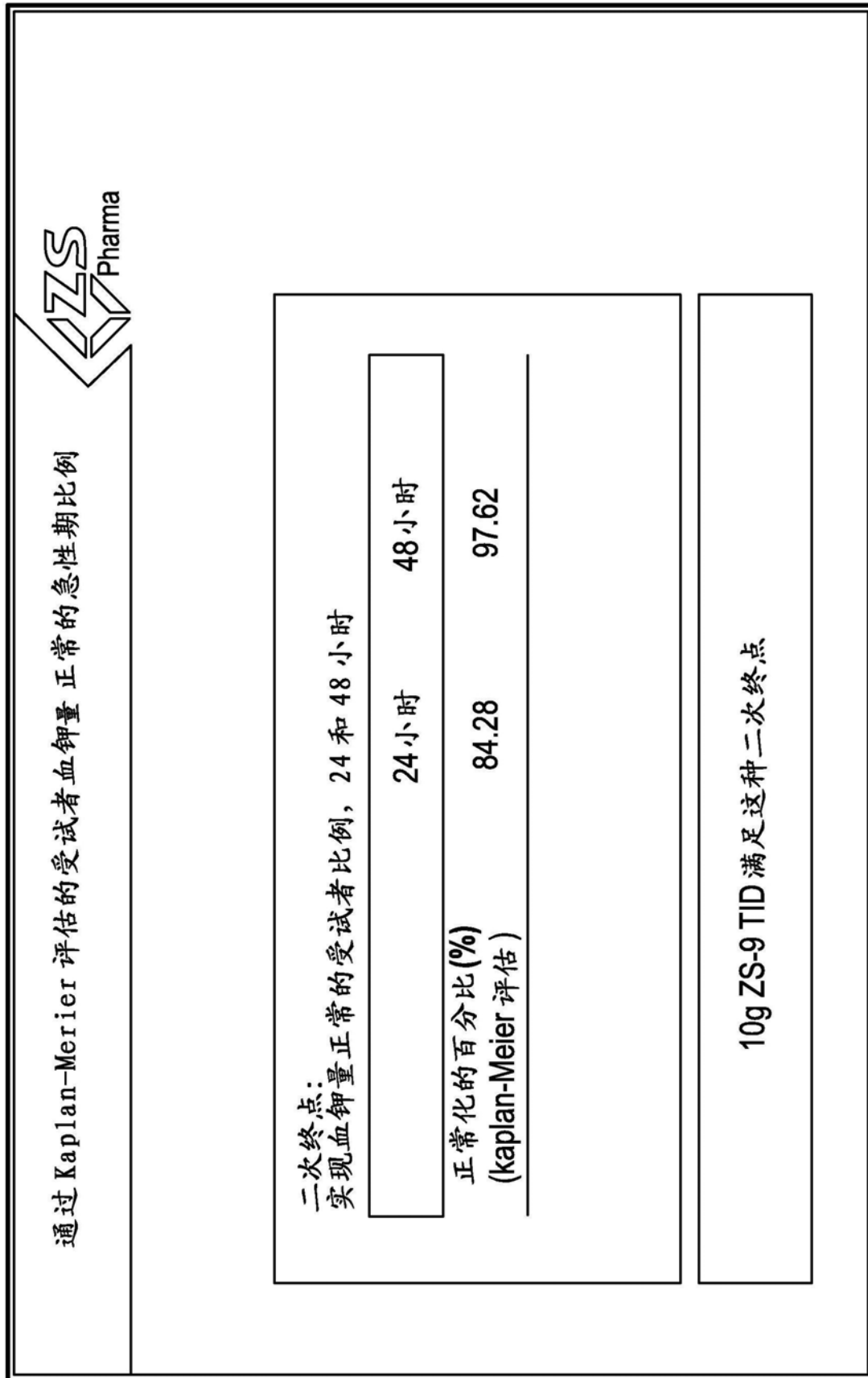


图60

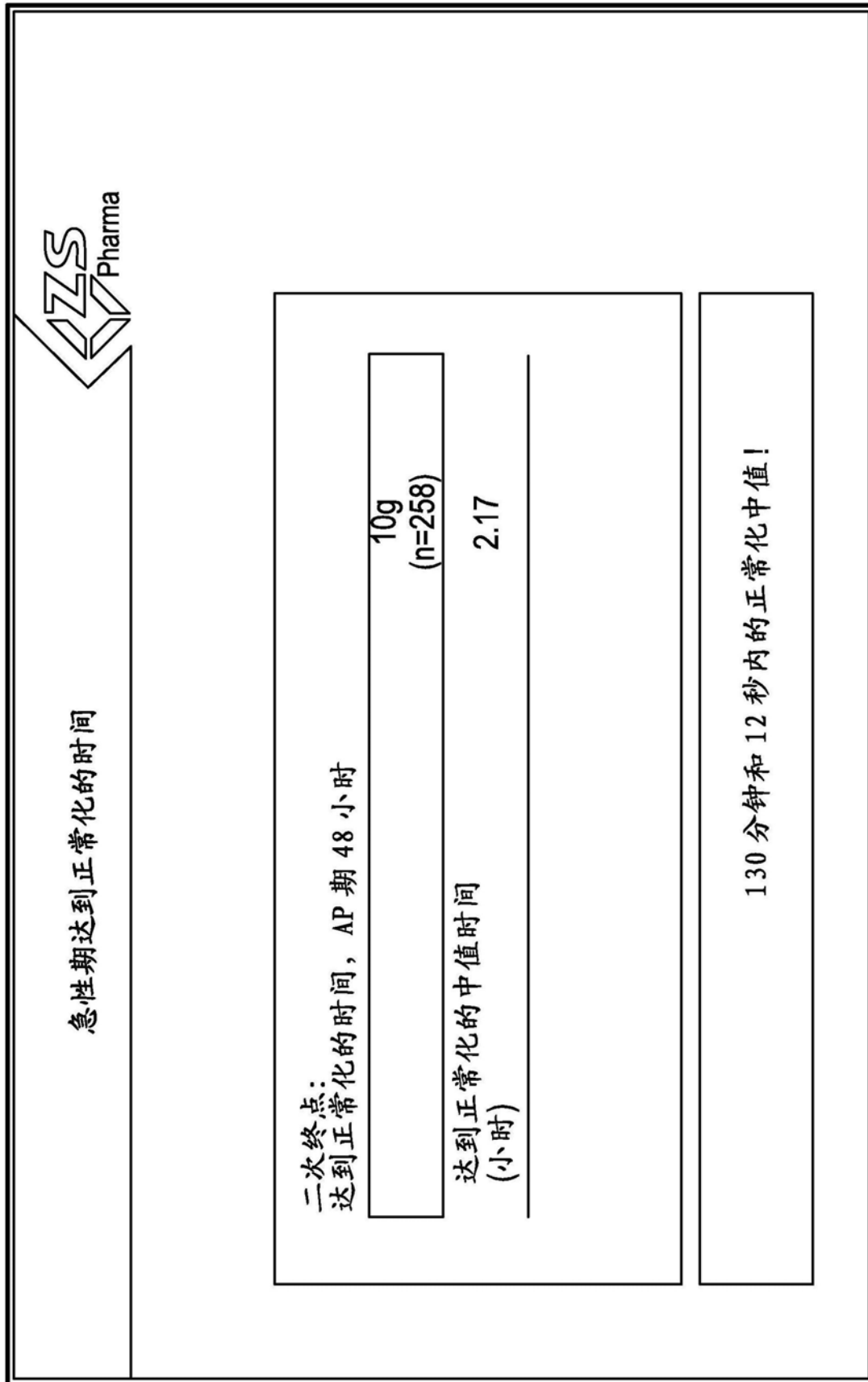


图61

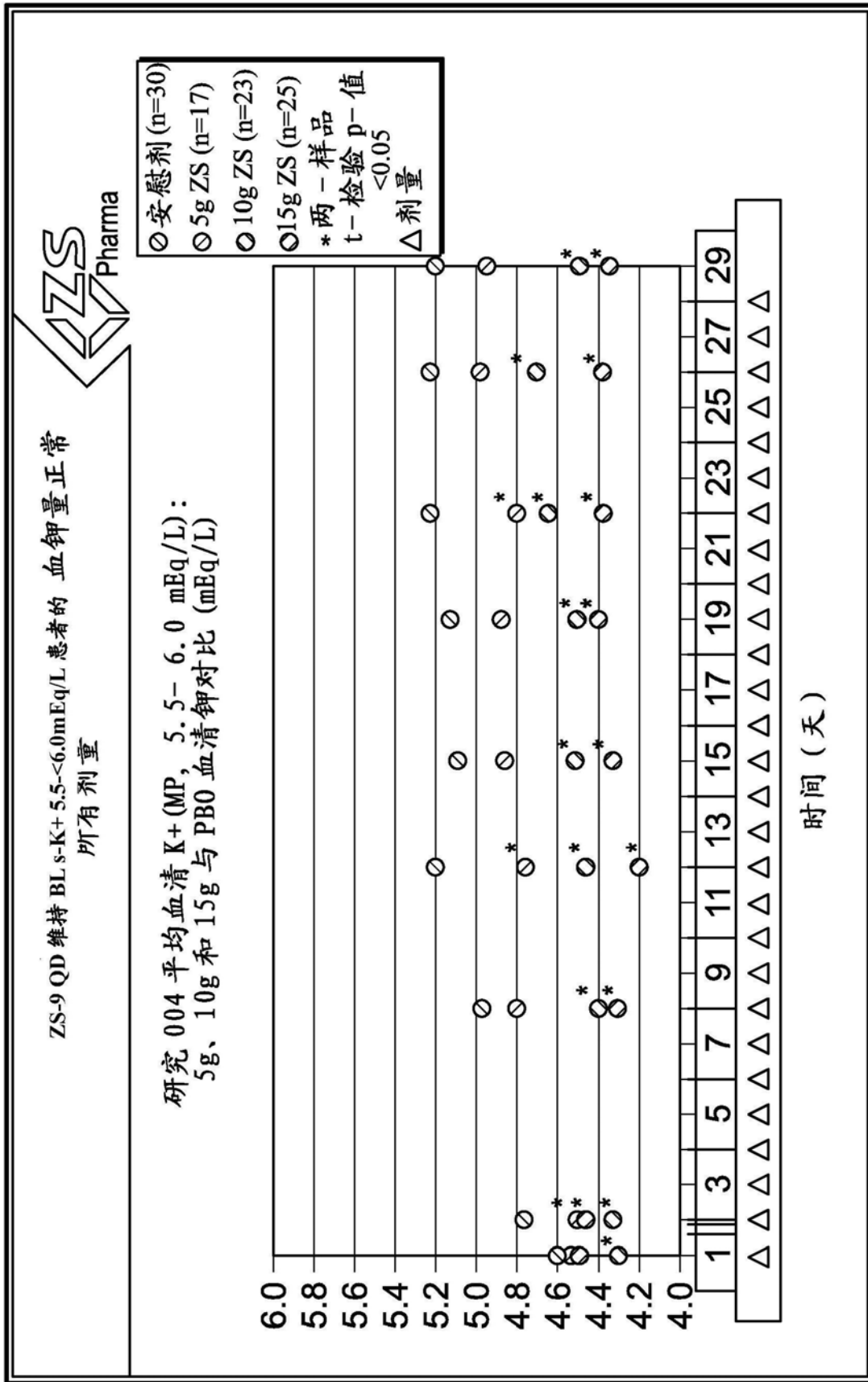


图62

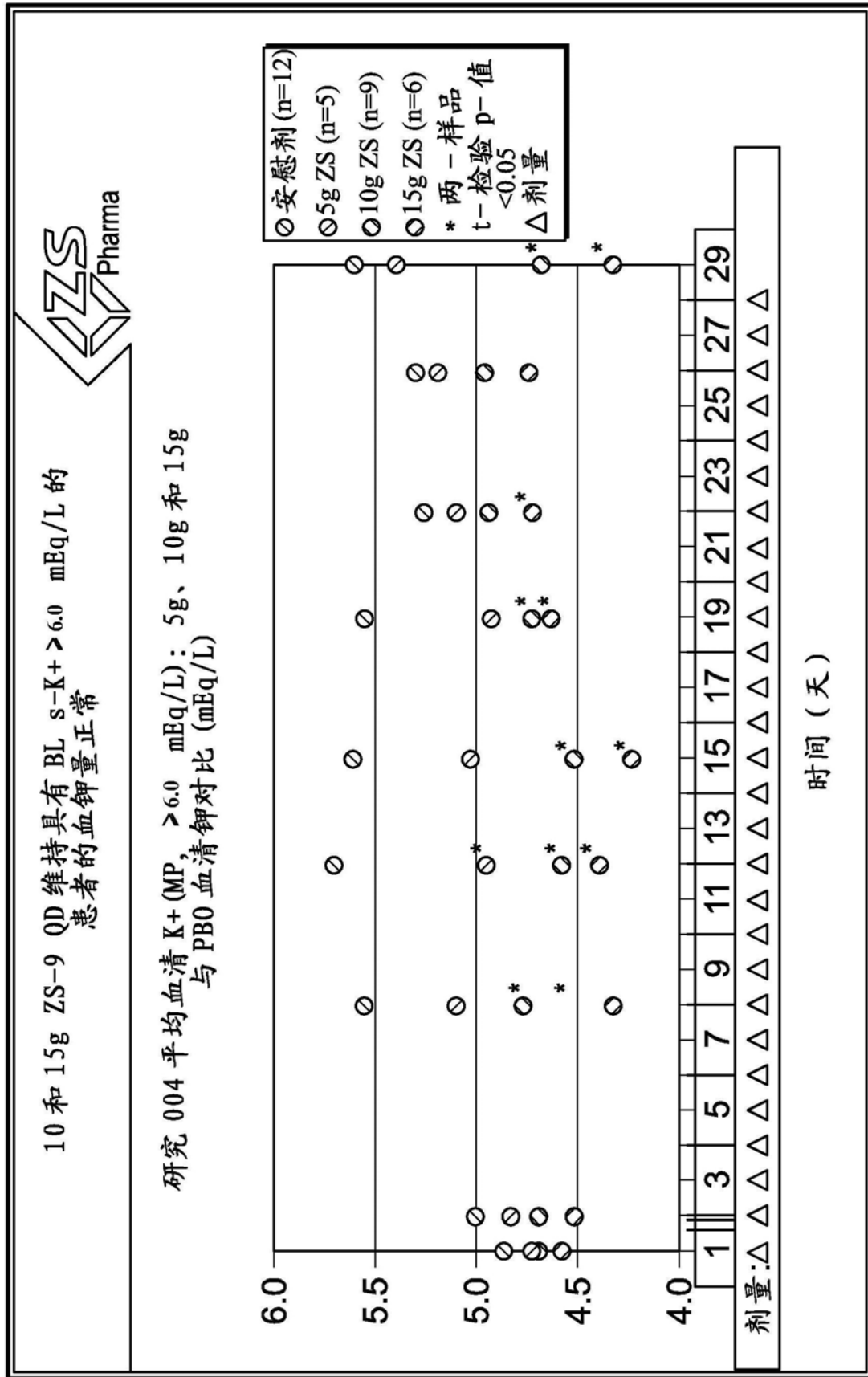


图63

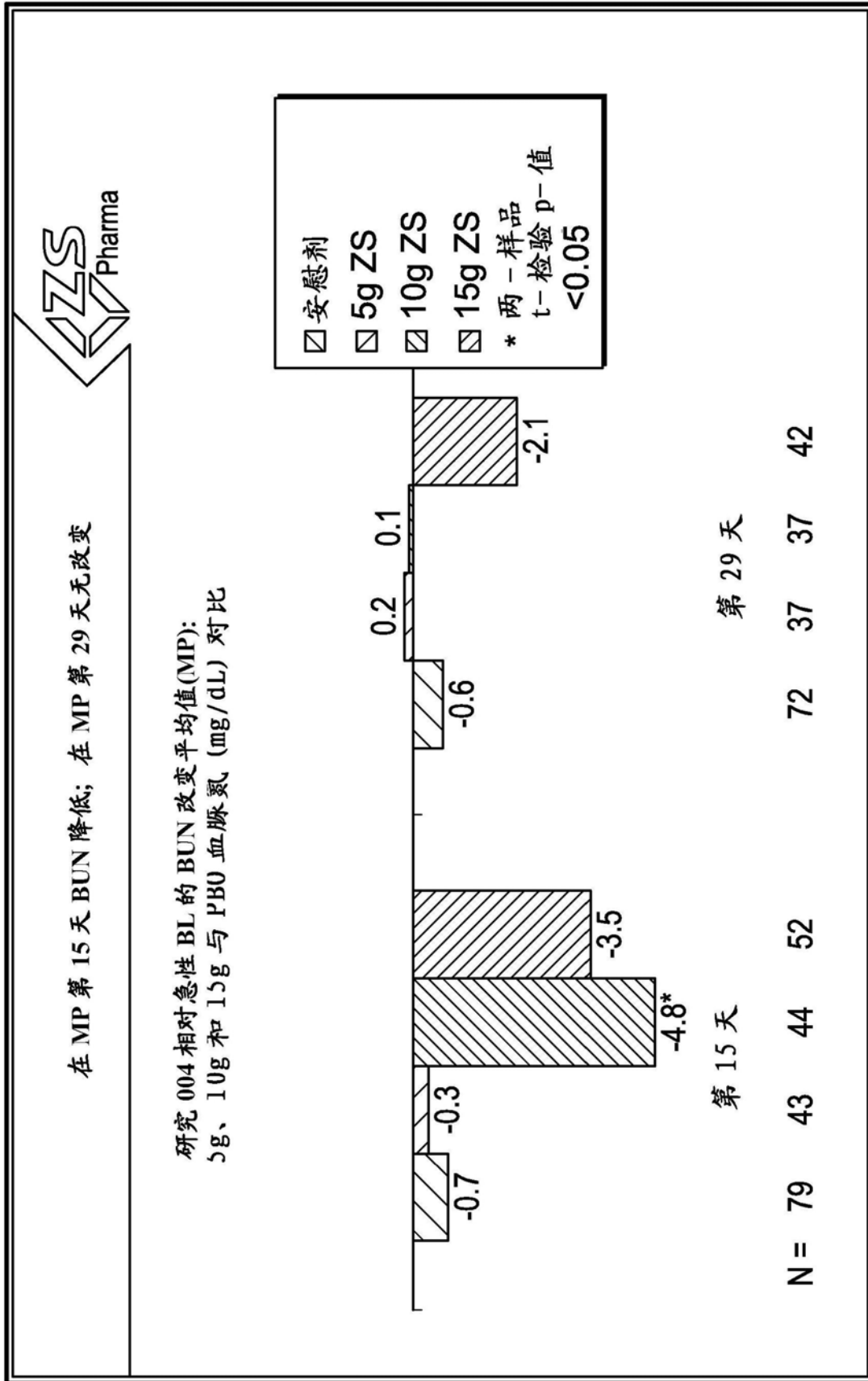


图64

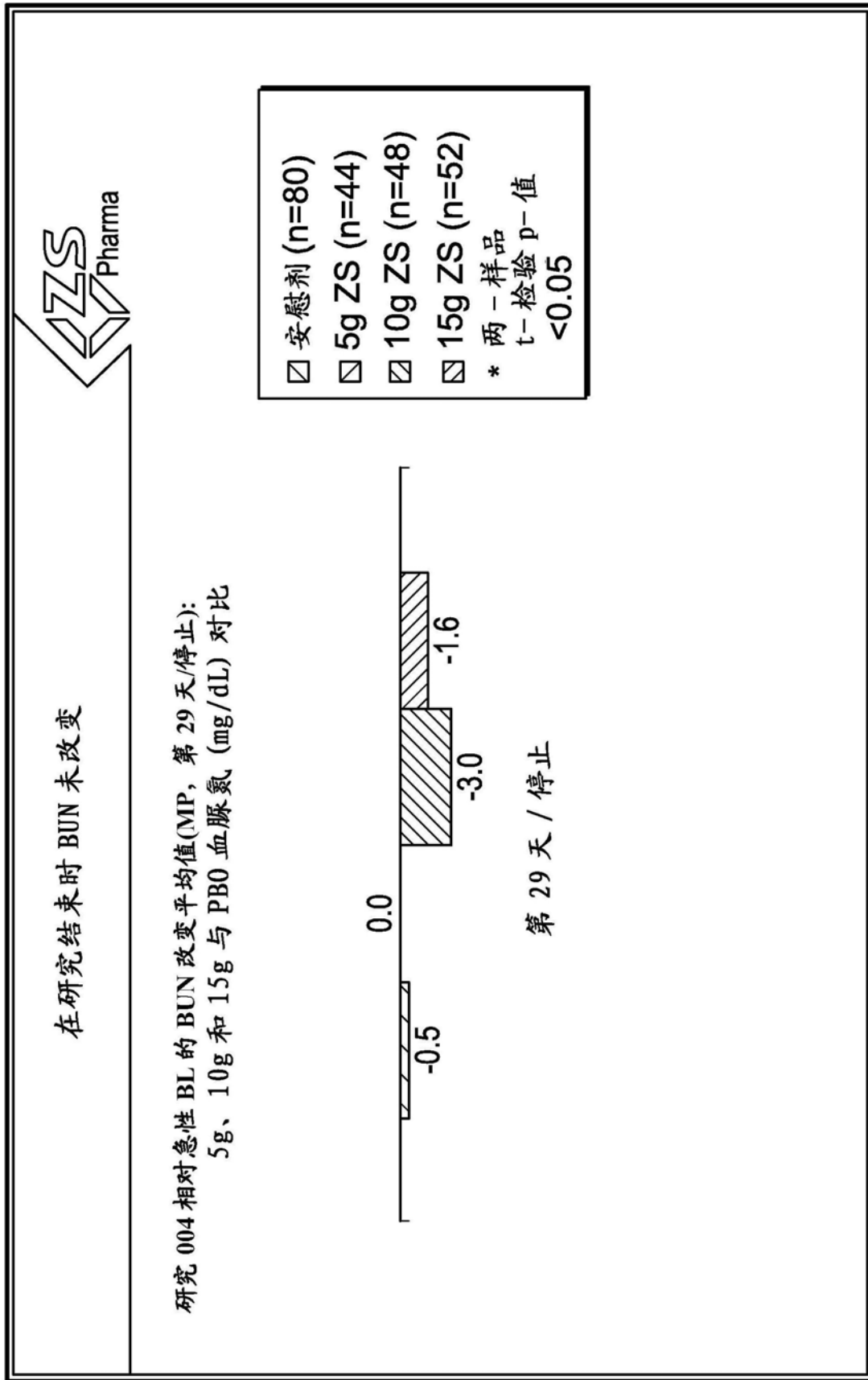


图65

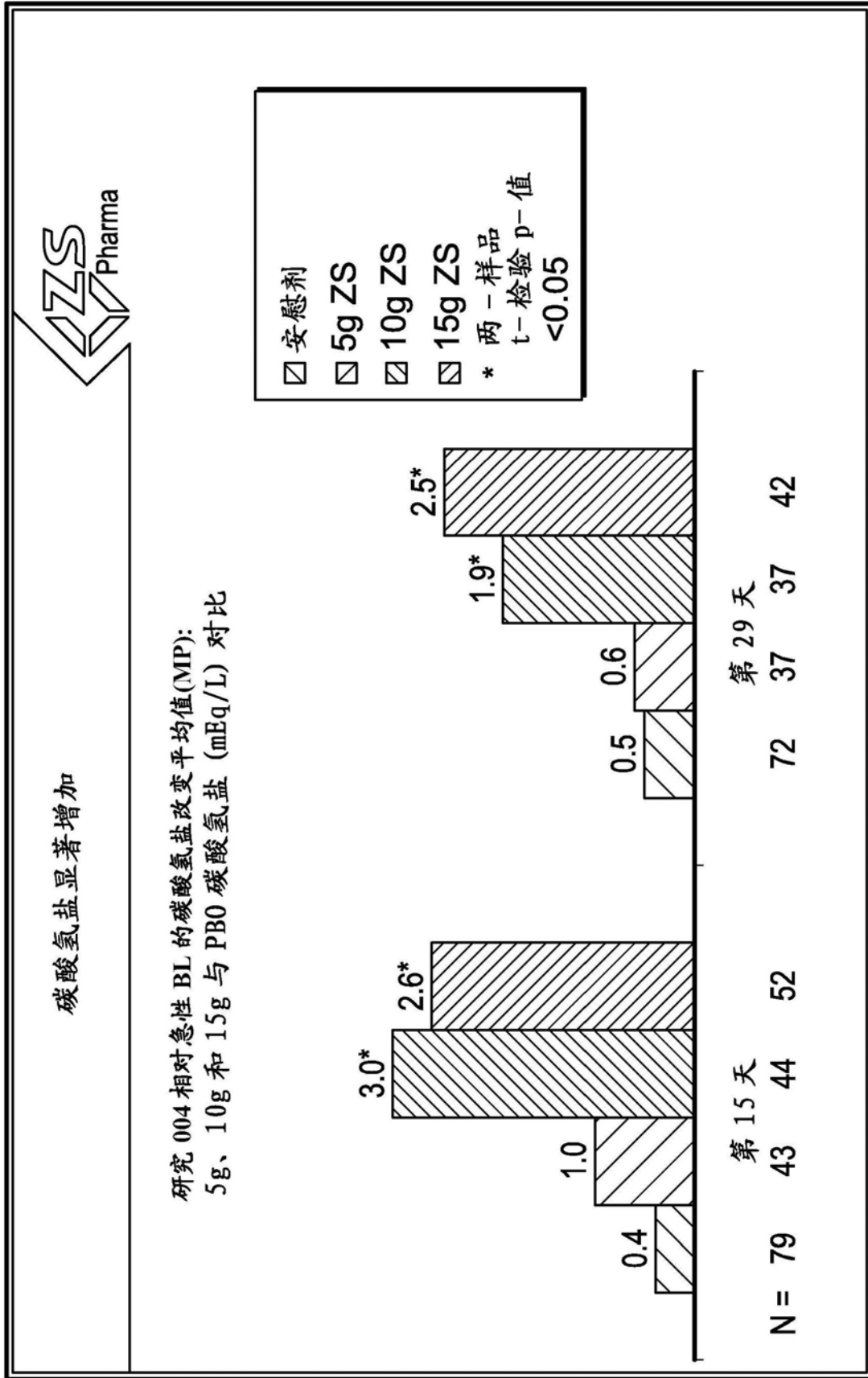


图66

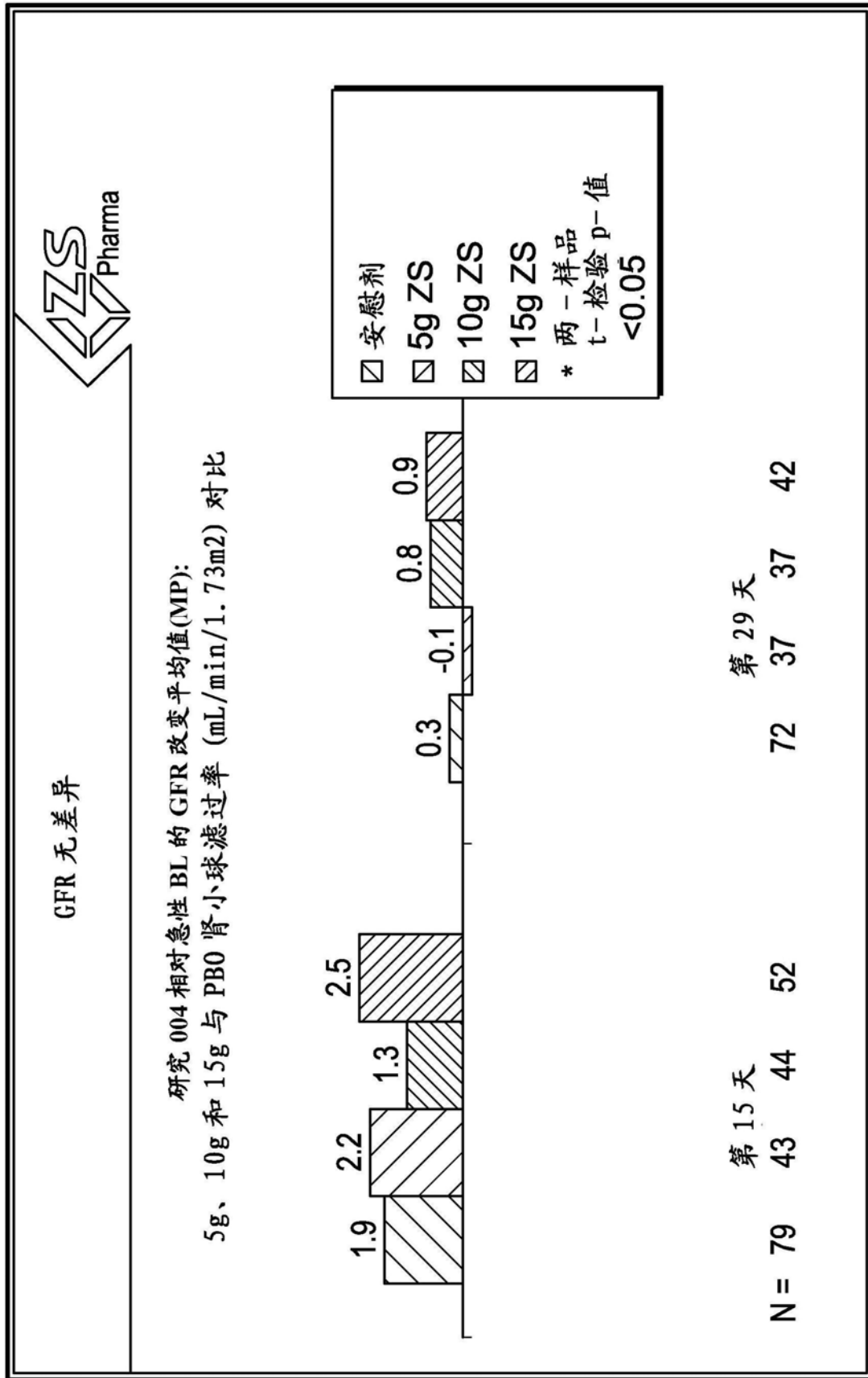


图67

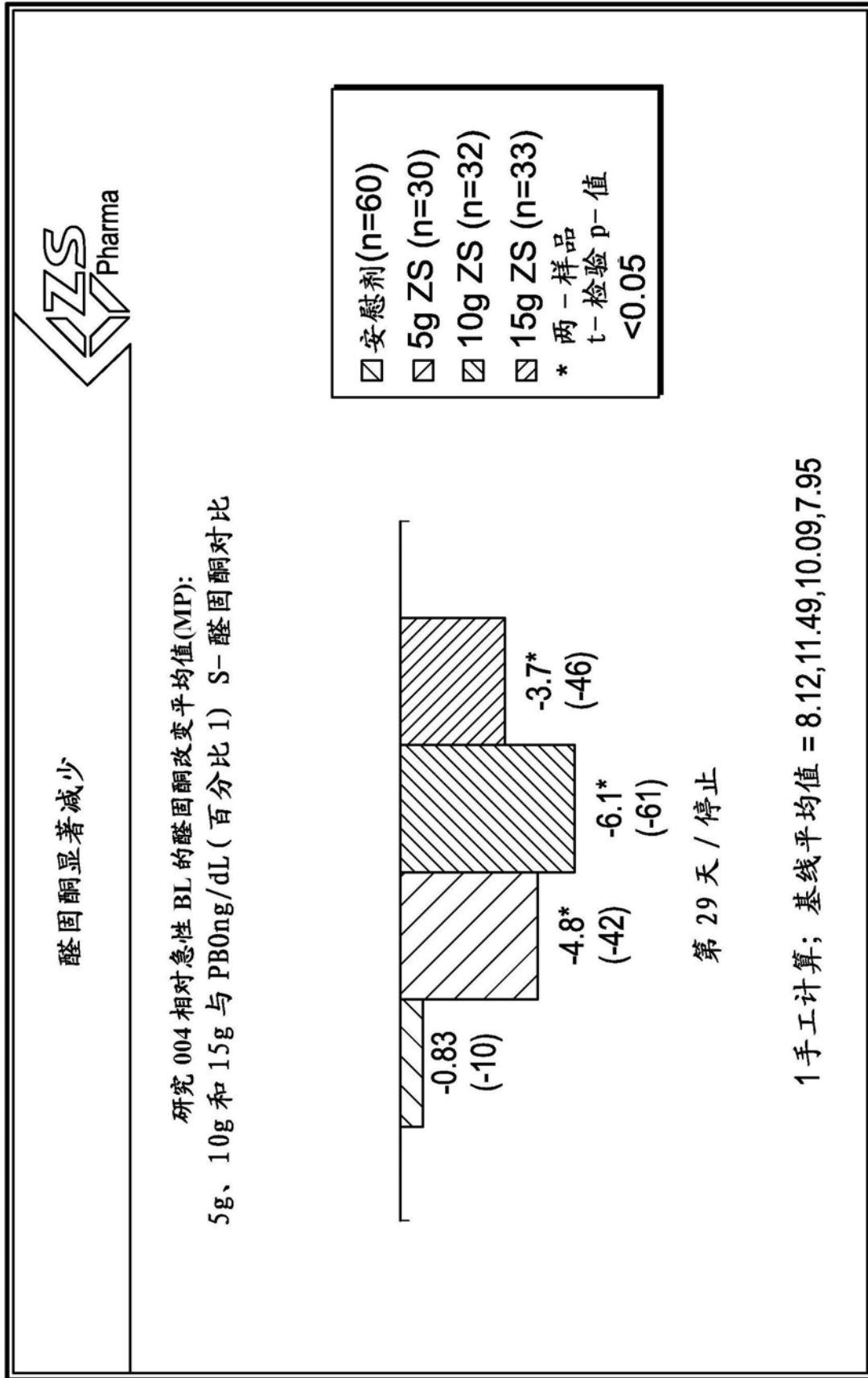


图68

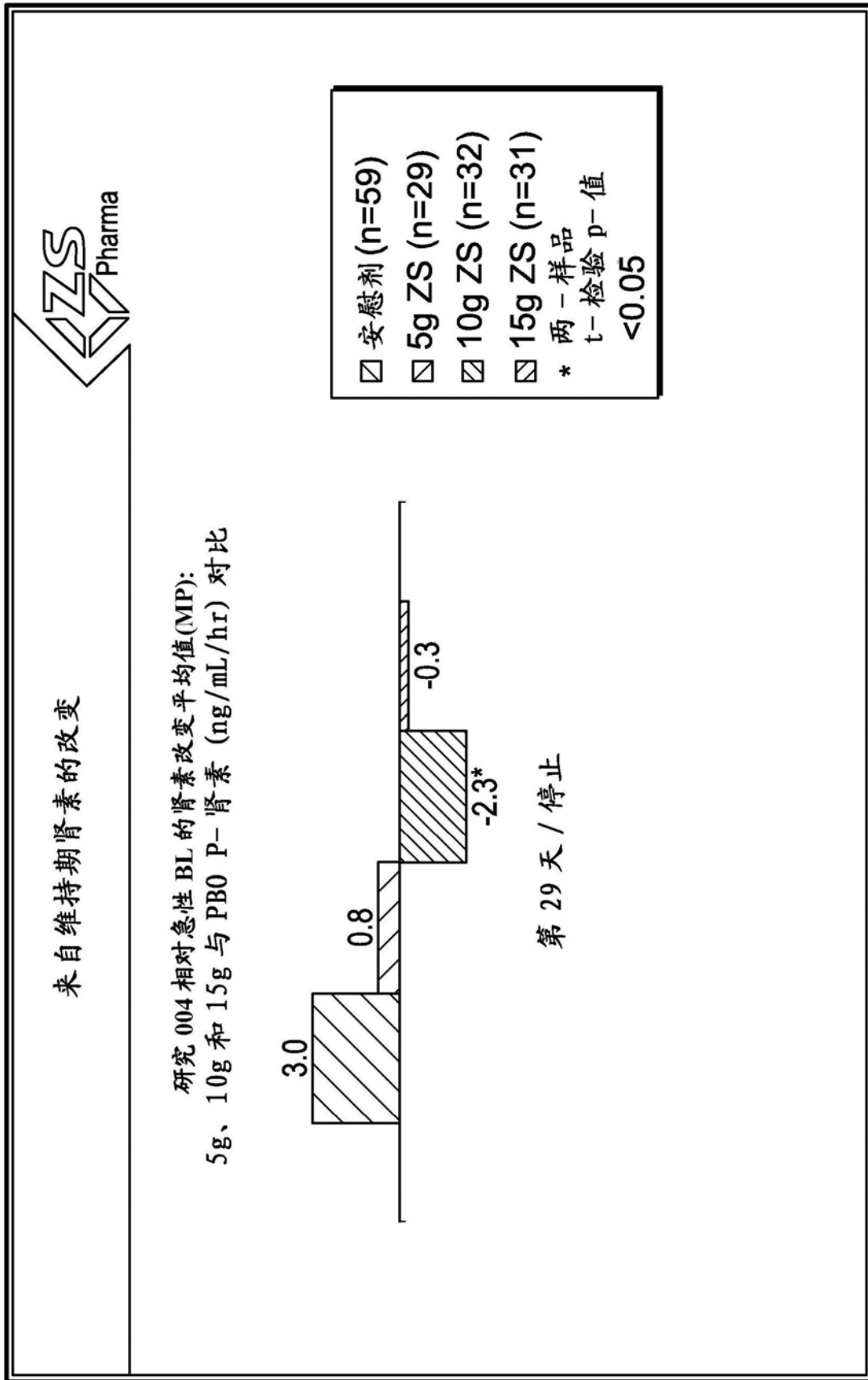


图69

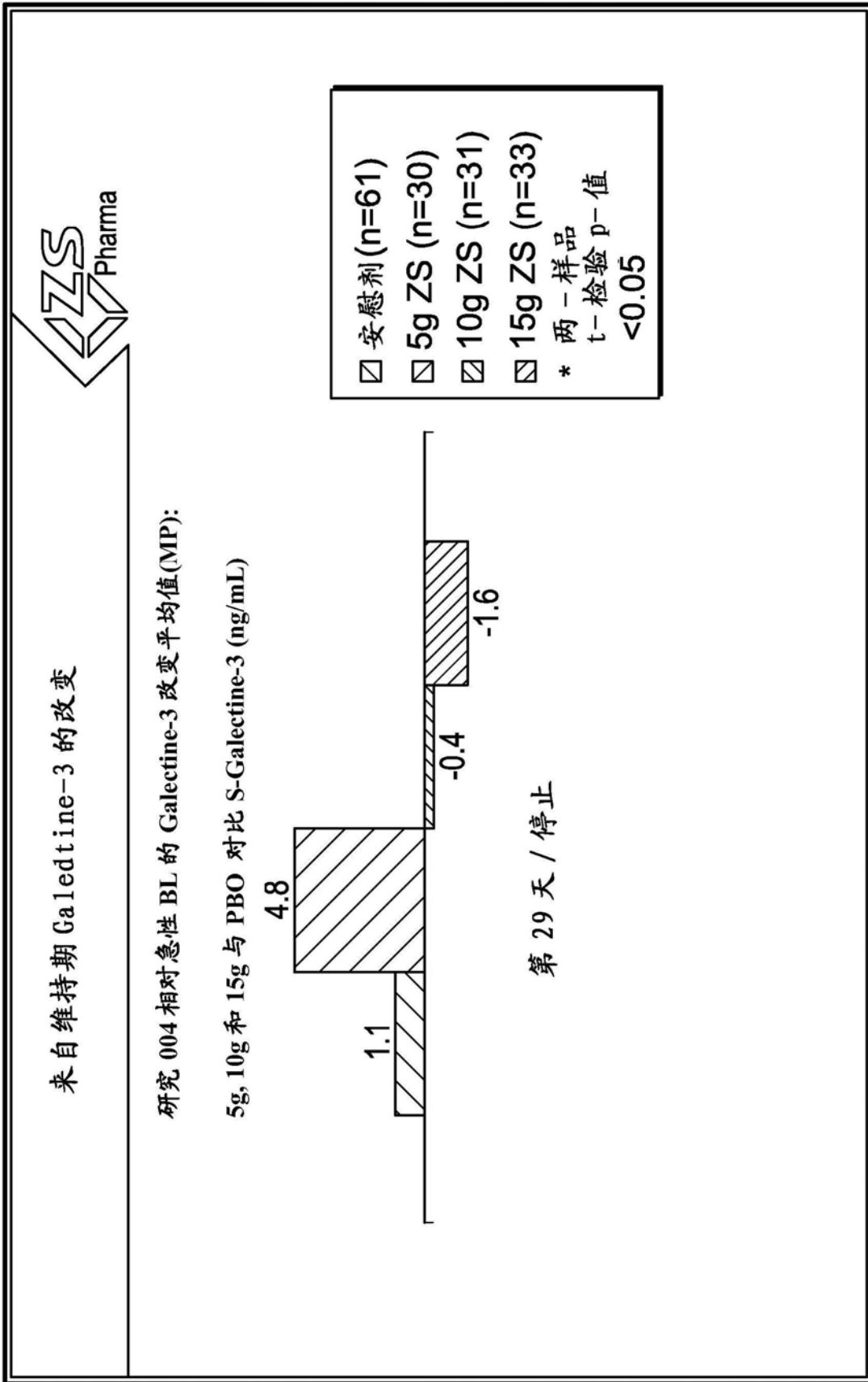


图70

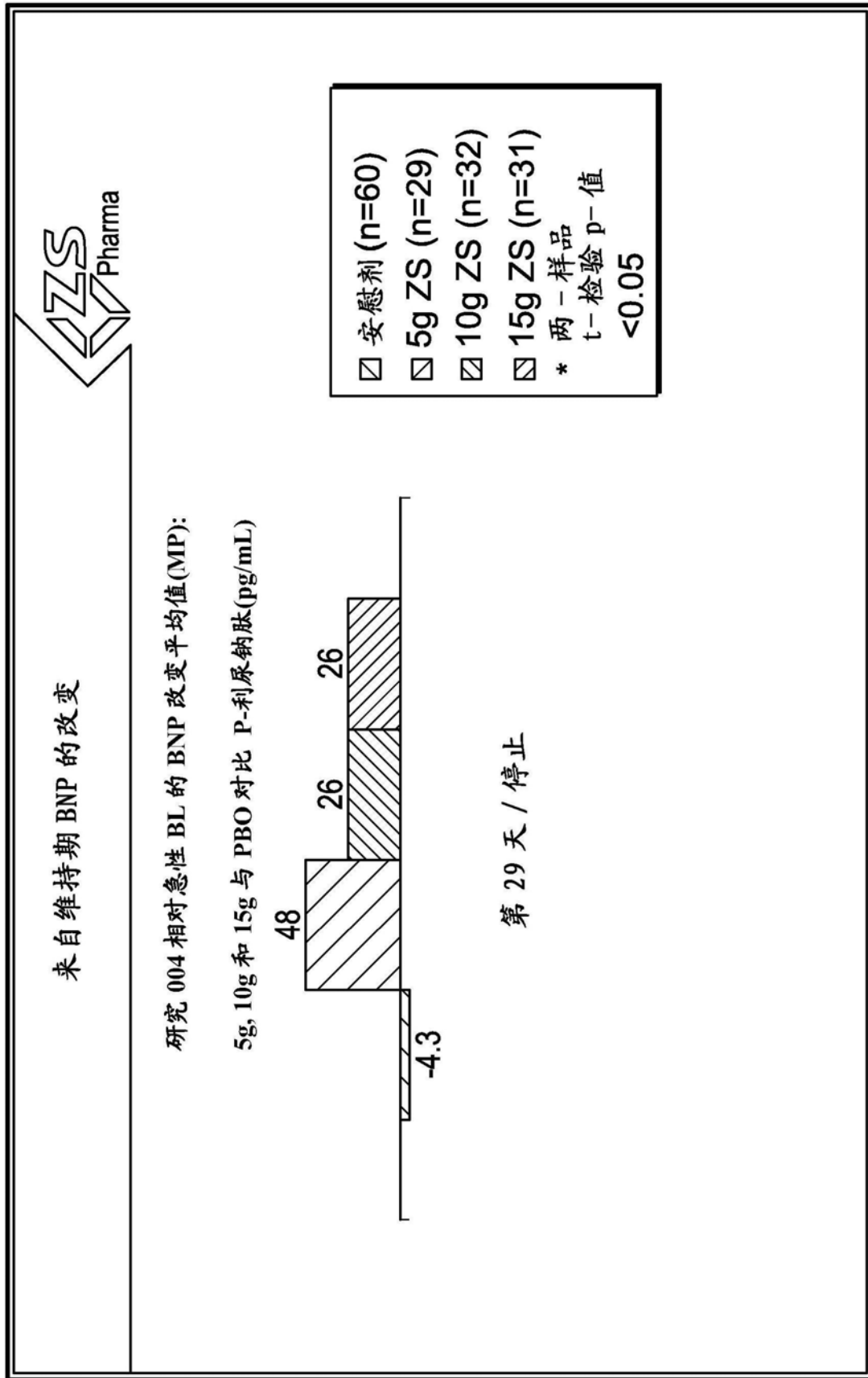


图71

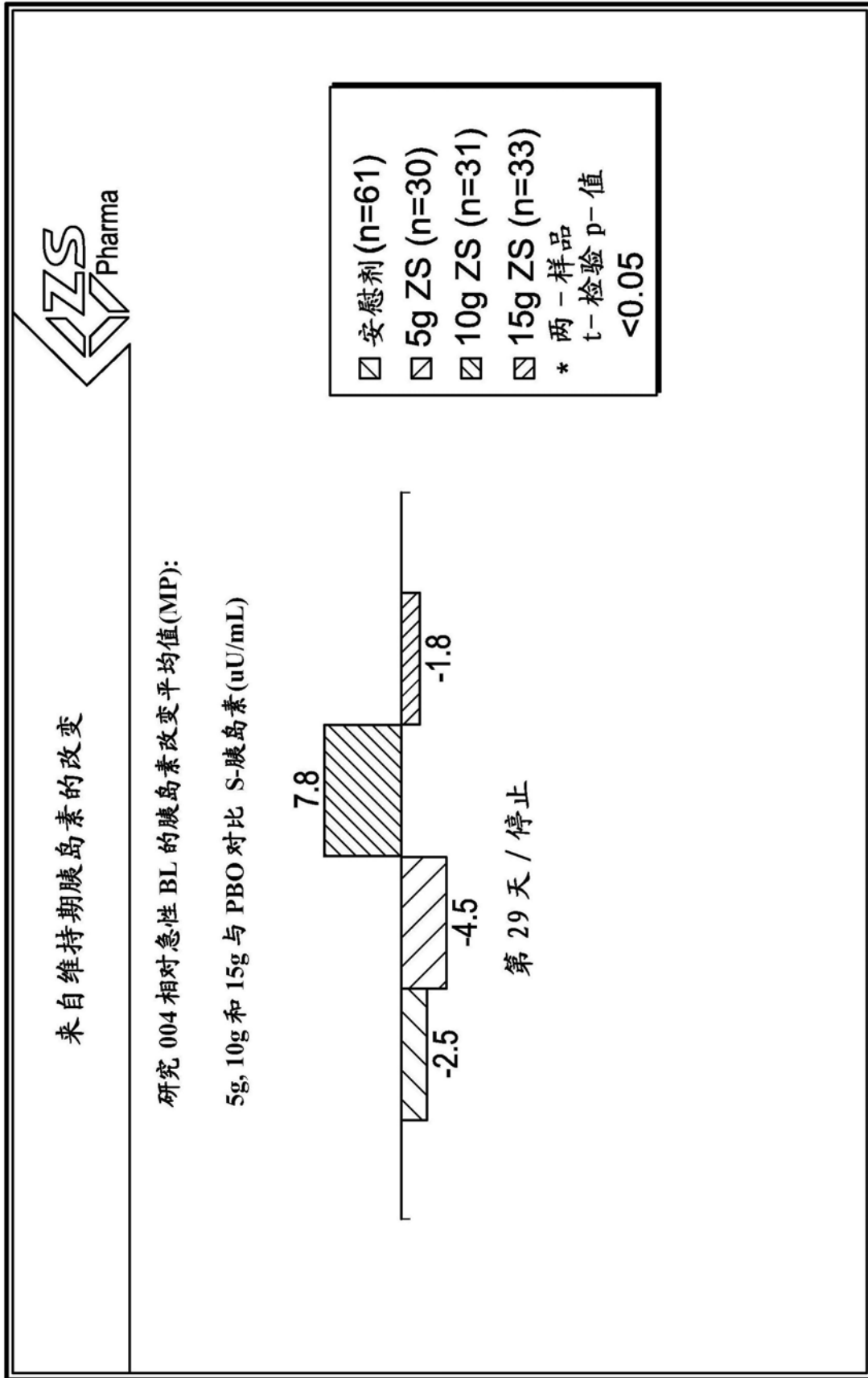


图72

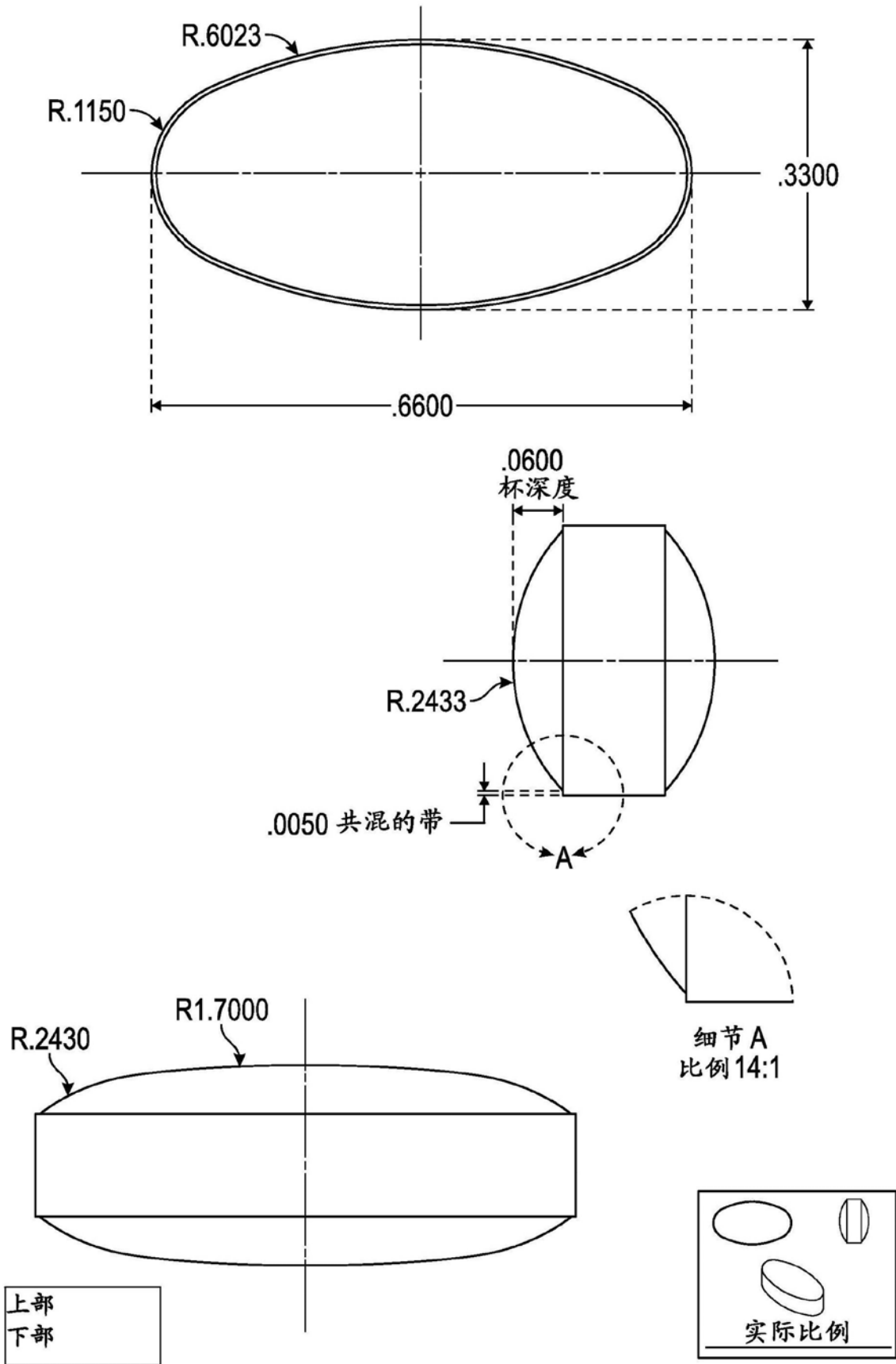


图73

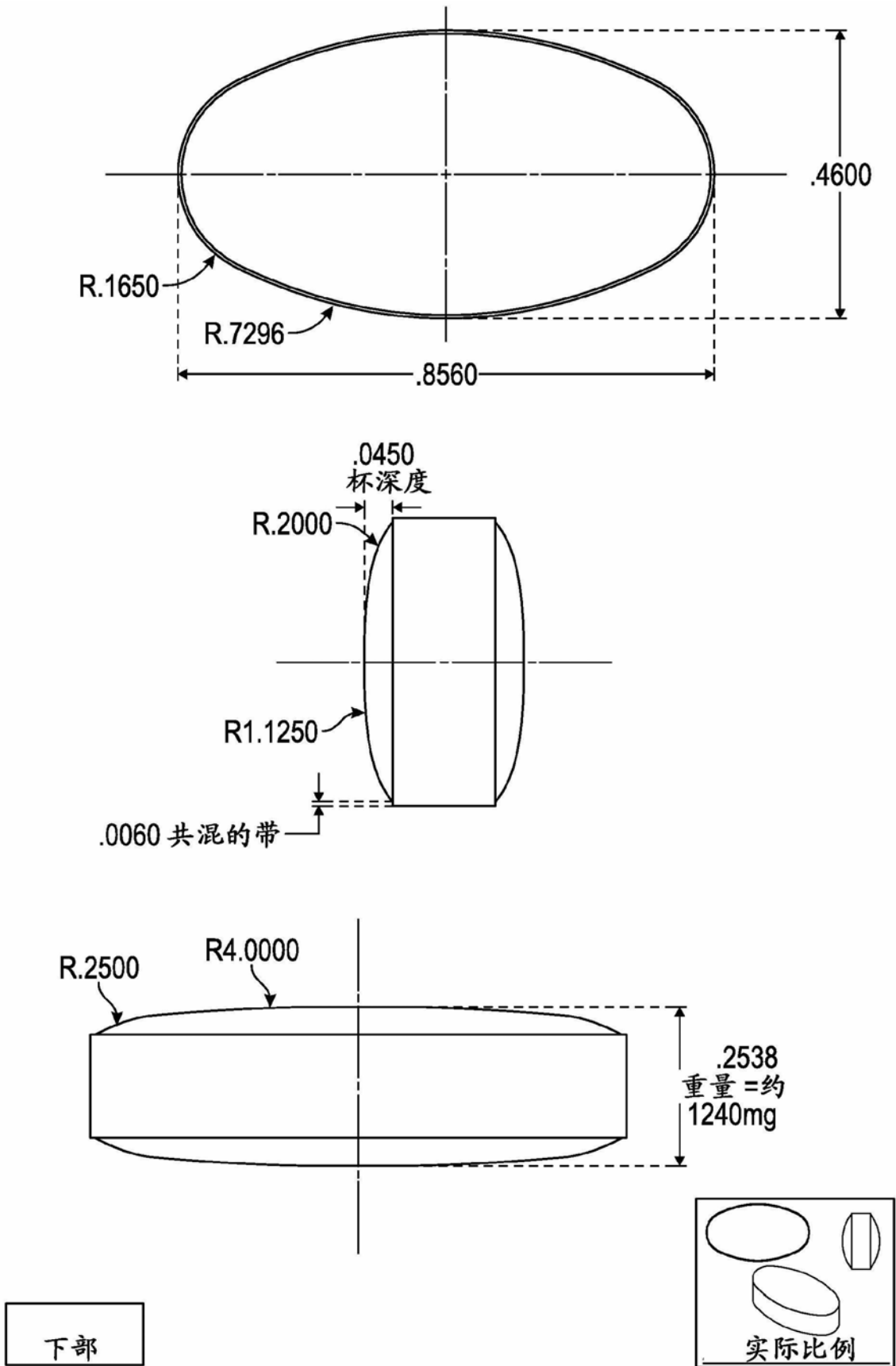


图74