201521746

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201521746 A

(43)公開日： 中華民國 104 (2015) 年 06 月 16 日

(21)申請案號：103112757 (22)申請日： 中華民國 103 (2014) 年 04 月 07 日

(51)Int. Cl.： *A61K33/24 (2006.01)* *A61K45/06 (2006.01)*
A61P13/12 (2006.01)

(30)優先權：2013/04/05 美國 61/808,897
2013/12/10 美國 61/914,362
2014/01/22 美國 61/930,331

(71)申請人：Ｚ Ｓ 製藥股份有限公司 (美國) ZS PHARMA, INC. (US)
美國

(72)發明人：凱瑟 唐納 傑佛瑞 KEYSER, DONALD JEFFREY (US)；吉蘭 阿爾瓦羅 F GUILLEM, ALVARO F (US)

(74)代理人：楊長峯；李國光；張仲謙

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：48 項 圖式數：30 共 110 頁

(54)名稱

用於減少鉀及治療慢性腎病及/或慢性心臟病之微孔矽酸鋯與利尿劑

MICROPOROUS ZIRCONIUM SILICATE AND DIURETICS FOR THE REDUCTION OF POTASSIUM AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY AND/OR CHRONIC HEART DISEASE

(57)摘要

本發明係關於利用微孔矽酸鋯減少高血鉀症之風險並降低以包含利尿劑之療法治療慢性腎病及/或慢性心臟病之醛固酮水平。本發明提供減少高血鉀症之風險並降低醛固酮之安全方法。本發明亦關於治療可能單獨或與高血鉀症、慢性腎病、及/或慢性心臟病一起發生之其他症狀。

The present invention relates to novel methods of using microporous zirconium silicate to reduce the risk of hyperkalemia and to lower aldosterone levels in the treatment of chronic kidney disease and/or chronic heart disease with therapies comprising diuretics. The invention provides a safe way to reduce the risk of hyperkalemia and to lower aldosterone . The invention also relates to treatment of other conditions that can occur either alone or in connection with hyperkalemia, chronic kidney disease, and/or chronic heart disease.

觀察	
治療之死亡率和患病或反應的徵兆	包含糞便評估一天兩次(治療後及傍晚)
詳細檢查	適應期間，每周研究
體重	到達、-1 天、第 7 天及第 14 天
食物消耗	每天(濕及乾糧)
眼底鏡檢查	無

毒代動力學 (用於潛在 Z_R 分析)	
3 X 1 ml 全血/樣品與紀錄之樣品重	第 -1 天:前劑量 第 13 天: 前劑量及 2nd 劑量後 4 小時

實驗室檢查	
血液/臨床化學 (見表)	治療前及研究之第 1 週及第 2 週期間
尿液分析 (見表 t)	治療前及研究之第 1 週及第 2 週期間 (代謝籠，尿液樣本必須保持陰涼)
	對未來可能之 Zr 分析等分剩餘尿並冷凍保存

終端程序	
屍體剖檢	不考慮死亡模式之所有動物 收集至 NBF 之所有組織 (見表)
組織病理學	只有尿路(腎與膀胱)

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於減少鉀及治療慢性腎病及/或慢性心臟病之微孔矽酸鋯與利尿劑

【英文發明名稱】MICROPOROUS ZIRCONIUM SILICATE AND DIURETICS FOR THE REDUCTION OF POTASSIUM AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY AND/OR CHRONIC HEART DISEASE

【技術領域】

【0001】 本申請案主張於 2013 年 4 月 5 日提出之美國臨時案 61/808,897 號、於 2013 年 12 月 10 日提出之美國臨時案 61/914,362 號及於 2014 年 1 月 22 日提出之美國臨時案 61/930,331 之優先權，其所有揭露藉參照整合於此。

【0002】 本發明係關於利用微孔矽酸鋯及利尿劑化合物之用於與過量陽離子水平相關之疾病或異常之聯合治療與協同治療(co-therapy)方法。本發明可用於包含但不限於高血鉀症之與過量鉀相關之各種疾病之治療。本發明亦可用於慢性腎病及慢性心臟病之治療。本發明提供降低因爲使用包含利尿劑之治療而容易發生或處於發展高鉀水平風險之病人中之鉀水平之安全的方法。本發明減輕使用此種方法之負系統性影響而無誘發高血鉀症之風險。本發明亦關於治療包含高血磷症之可能單獨或與高血鉀症、慢性腎病、及/或慢性心臟病一起發生之其他症狀。

【先前技術】

【0003】 急性高血鉀係由提高之血清鉀濃度導致之嚴重威脅生命之情形。鉀爲無所不在的離子，包含於人體的許多系統中。其爲最豐富的細胞內陽離子，且對於包含維持細胞膜電位、細胞容積的動態平衡及動作電位的傳輸之許多生理系統而言極爲重要。其主要的飲食來源爲蔬菜(番茄及馬鈴薯)、水果(橘子、香蕉)及肉。以腎爲主要鉀濃度調節器時，正常血漿中之鉀濃度爲於 3.5-5.0 mmol/L 之間。鉀的腎消除以近區小管及亨利式環(the loop of Henle)的上升支(ascending limb)中之主動重吸收而被動(通過腎小球)。其爲皆由醛固酮(aldosterone)控制之系統之遠端小管及集合管中的鉀的主動排泄。

【0004】 增加之細胞外鉀離子濃度導致細胞膜電位的去極化。此去離子化開啓一些電壓門控鈉離子通道，但不足以產生動作電位。於短周期之時間後，開啓之鈉離子通道不活躍且變得難以控制，增加產生動作電位之門檻。此導致神經肌肉-、心臟-及腸胃道器官系統之損害，且此損害爲形成高血鉀可見症狀之原因。最大的顧慮爲對心臟系統的影響，其中對心臟系統的損害可導致致命的心律失常，像是心博停止或心室顫動。因爲致命心律失常之可能，高血鉀代表須立即治療之急性代謝緊急事件。

【0005】 當血清鉀過量產生(誤服、組織分解)時可能發展高血鉀。最常見的導致高血鉀原因之無效消除可能爲荷爾蒙(如醛固酮缺乏症)、藥物(以 ACE-抑制劑治療或血管收縮素受體阻滯劑)或更常見的爲因爲衰退之腎功能或進一步之心臟衰竭。高血鉀最常見之致因爲腎功能不全，且其與腎功能衰竭及血清鉀(S-K)之濃度密切相關。另外，許多不同常用之藥物導致高血鉀，像是 ACE-抑制劑、血管收縮

素受體阻滯劑、保鉀利尿劑(例如，阿米洛利)、NSAID(像是布洛芬、萘普生、塞來昔布)、肝素和某些細胞毒素及/或抗生素藥物(像是環孢素及甲氧苄啶)。最後，β-受體阻斷劑、地高辛或琥珀膽鹼爲其他廣爲人知之高血鉀致因。另外，進一步程度之充血性心臟病、大規模的傷害、燒傷或血管內溶血導致高血鉀，像是可爲通常作爲糖尿病酮症酸中毒之一部分之代謝性酸中毒。

【0006】 高血鉀的症狀有些非特異性且通常包含全身乏力、心悸及肌肉無力或心律失常之徵兆，像是心悸、布雷迪-心動過速或頭暈/昏厥。然而，通常高血鉀在用於醫療疾病之血異常規篩檢期間或是在發展之併發症，像是心律失常或突然死亡之嚴重後被診斷出。診斷由S-K測量明顯地建立。

【0007】 治療取決於S-K濃度。於較輕微的情況下(S-K介於5-6.5 mmol/l)，以鉀結合樹脂(凱鉀力寧散®(kayexalate®)結合飲食建議(低鉀飲食)及藥物治療之可能修改之緊急治療爲看護之標準；若S-K高於6.5 mmol/l或出現心律失常，則要求緊急降低鉀並於醫院環境下密切監督。以下爲常用之治療：

●凱鉀力寧散®，結合腸中之鉀之樹脂並因此增加排便，從而減少S-K濃度。然而，凱鉀力寧散®顯示會造成腸梗阻及潛在的破裂。另外，需要於治療同時誘導腹瀉。此些因素減少以凱鉀力寧散®治療之適口性。

●胰島素IV(+葡萄糖以防止低血糖)，其將鉀移至細胞並遠離血液。

●補鈣。鈣不低於S-K濃度，但其減少心肌的興奮性並因此穩定心肌，減少心律失常的風險。

●碳酸氫鹽。碳酸氫鹽離子將促進 K+與 Na+的交換，因此導致鈉-鉀泵的促進。

●透析(於嚴重的情形下)。

【0008】 唯一實際上增加來自身體之鉀消除之市售藥物方式爲凱鉀力寧散®，然而因爲需要誘導腹瀉，凱鉀力寧散®無法於長期基礎上使用，且縱然於急性狀況下使用，伴隨誘導腹瀉之需求，結合僅有輕微之功效及臭氣味及滋味，減少其實用性。

【0009】 使用 ZS 或鈦矽酸鹽微孔離子交換劑自移身體除毒性陽離子及陰離子或透析描述於美國專利號 6,579,460、6,099,737 及 6,332,985 中，其所有內容皆整合於此。微孔離子交換劑其他範例被發現於美國專利號 6,814,871、5,891,417 及 5,888,472，其所有內容皆整合於此。

【0010】 本發明已發現已知之 ZS 組成物當於高血鉀之治療中，用於體內移除鉀時，可能展現不想要之作用。特別是，ZS 分子篩組成物之施予已與混合之白細胞炎症、極小急性膀胱炎症及在動物研究中，於腎盂與尿液中不明結晶之觀測之發生率結合，同時增加尿液中之 PH 值。另外，已知之 ZS 組成物對於晶體雜質及不想要之低陽離子交換容量上有問題。

【0011】 本發明揭露新型 ZS 分子篩以處理關於現存高血鉀治療之問題，及利用此些新型組成物之高血鉀治療之新穎方法。參見美國專利申請號 13/371,080(美國專利申請公開號 2012-0213847 A1)。另外，本發明人已揭露可以避免及/或減少篩選 ZS 結晶需求之方法製備具有粒子尺寸分布之 ZS 吸收劑之新穎製造過程。參見美國臨時申請

案 61/658,117。最後，本發明人揭露特別有助於治療受苦於高血鉀之具有低血鈣症之病人之 ZS 載體形式之新穎之二價陽離子(例如鈣或鎂)。參見鎂果臨時申請案 61/670,415 號。揭露於'415 臨時案中之 ZS 之鈣載體形式可另外包含鎂或包含鎂以作爲鈣之替代。此些揭露藉由參照全部整合於此。

【0012】 發明人先前揭露高血鉀治療中 ZS 之傳遞可藉由使用新穎之給藥形式而改進，參見於 2012 年 10 月 22 日與 2013 年 3 月 15 日提出之美國臨時案 Nos. 61/716,956 與 61/800,182。特別是，發明人發現，當給藥於受苦於提高濃度之鉀之目標主體時，ZS 之特定給藥形式能夠明顯的降低具有高血鉀病人之血清鉀濃度至正常濃度。發明人亦發現特定劑量能夠維持病人中之鉀濃度降低一延長期限之時間。

【0013】 醛固酮在腎功能中之角色已被廣泛研究。參見 Remuzzi 等人，"腎素-血管收縮素-醛固酮系統在慢性腎病之進展中的角色(The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease) ," Kidney Int'l, Vol. 68 Supp. 99, pp. S57-S65 (2005)；Zhang 等人，"醛固酮透過粒線體來源之 ROS 誘導上皮-間質轉化(Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin)," Am J Physiol Renal Physiol 293 (2007)；Ponda 等人， "在慢性腎病中之醛固酮拮抗(Aldosterone Antagonism in Chronic Kidney Disease)," Clin J Am Soc Nephol 1:668-677 (2006)；U. Wenzel，"醛固酮與腎病的進展(Aldosterone and Progression of Renal Disease)," Current Opinion in Nephrology and Hypertension 17:44-50 (2008)；Remuzzi 等人，"腎纖維化上之醛固酮的加重機制(The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis)," J Am

Soc Nephrol 19:1459-1462 (2008)；Navaneethan 等人，“預防慢性腎病進展之醛固酮拮抗：系統回顧與薈萃分析(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：在腎及心血管系統上之效用(Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system),” Nature Reviews: Nephrology 6:261-273 (2010)；R Toto，“在慢性腎病中之醛固酮拮抗劑：其可改善結果嗎？(Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome?)” Current Opinion in Nephrology and Hypertension 19:444-449 (2010)；Turner 等人，“慢性腎病的治療(Treatment of chronic kidney disease),” Kidney Int'l 81:351-362 (2012)。正如 Turner 等人所指出的，醛固酮之有害影響的認識導致企圖使用鹽皮質激素受體阻斷劑以選擇性地阻擋其。大量的動物研究支持此方法，且人體研究已顯示當醛固酮拮抗劑加入 ACE 抑製劑或 ARB 時蛋白尿之減少。然而，此方法經常導致高血鉀症。因此，存在有藉由以導致增進 GFR 而不發生高血鉀症之方法降低醛固酮水平來治療 CKD 之需求。

【0014】 醛固酮在心血管疾病(CVD)中之角色已被廣泛研究。Rocha 等人，“選擇性醛固酮拮抗劑預防大鼠心藏中之血管收縮素 II 及鹽誘導血管炎症(Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart),” Endocrinology 143(12):4828-4836 (2002)；Rocha 等人，“醛固酮誘導大鼠心藏中之血管炎症表型(Aldosterone Induces a Vascular Inflammatory Phenotype in the Rat Heart),” Am J Phsiol Heat Circ Physiol 283:H1802-H1810 (2002)；Briet 等人，“醛固酮：在腎及心血管系統上之影響(Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular

system)," Nature Reviews: Nephrology 6:261-273 (2010)；Tomaschitz 等人，"血漿醛固酮水平與增加之心血管疾病死亡率有關：Ludwigshafen 風險與心血管健康(LURIC)研究(Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiocascular Health (LURIC) study)," European Heart Journal 31:1237-1247 (2010)。值得注意的是，CVD 係已知爲常見且對於具有 CKD 之人通常爲致命的。如 Tomachitz 等人所討論的，血漿醛固酮水平與增加之心血管死亡率有關。據此，期望在診斷具有 CKD 及/或 CVD 之病人的治療上減少醛固酮水平而無與醛(aldo)阻滯劑相關之副作用。

【0015】 患有中度至重度心臟衰竭和/或腎衰竭之患者經常施用 ACE 抑製劑或 ARB 和利尿劑(例如，保鉀型)的聯合治療。此聯合之施予已顯示增加發展高血鉀症之風險，特別係對於具有糖尿病及腎功能不全之病人。Horn 與 Hansten，"藥物相互作用所致之高血鉀症(Hyperkalemia Due to Drug Interactions)," Pharmacy Times, pp. 66–67, January 2004；Desai "與腎素-血管收縮素-醛固酮系統抑制劑相關之高血鉀症：平衡風險與利益(Hyperkalemia Associated with Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: Balancing Risk and Benefit)," Circulation, 118:1609–1611 (2008)。因此，有提供當前處於此種聯合治療之患者降低血鉀水平而不終止治療之方法之需求。

【發明內容】

【0016】 本發明人已發現微孔矽酸鋯較佳形式之施予與增進 GER 相關，且當與包含利尿劑之治療共同施予時，減少發展高血鉀症

之風險。資料證實 CKD 及/或 CVD 可根據本發明，藉由隨著包含利尿劑之標準治療施予矽酸鋯來治療。

【0017】 於一實施例中，本發明涉及施予適合劑量之矽酸鋯給被診斷爲具有慢性腎病的病人。於另一實施例中，本發明涉及施予適合劑量之矽酸鋯給被診斷爲具有心血管疾病或心肌梗塞後的病人。於本實施例的一態樣中，患者被診斷爲具有 CKD 及 CVD。

【0018】 組成物之劑量可於範圍約 1-20 克之 ZS，較佳的爲約 8-15 克，更佳的爲約 10 克。於其他實施例中，組成物以範圍於約 1-60 克，較佳的爲約 24-45 克，更佳的爲約 30 克之總劑量給藥。

【0019】 組成物包含由 ZrO_2 八面體單元與 SiO_2 四面體單元及 GeO_2 四面體單元中至少其一組成之微孔結構。此些結構具有實驗式:

$$A_PM_XZr_{1-X}Si_nGe_yO_m$$

其中 A 爲選自鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物之可交換陽離子，M 爲選自由鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)及鋱(4+)組成之群組中之至少一骨架金屬，“p”具有約 1 至約 20 的值，“x”具有 0 至小於 1 的值，“n”具有約 0 至約 12 的值，“y”具有約 0 至約 12 的值，“m”具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。鍺可替代矽、鋯或其結合物。因爲組成物基本上不溶於體液(於中性或鹼性 PH 值)，其可口服攝入以移除於腸胃道系統中之毒素。

【0020】 組成物較佳地具有升高之陽離子交換容量，特別是鉀離子交換容量。升高之陽離子交換容量藉由專門的製程及升抬並更加充分使結晶懸浮於整個反應之反應器結構，如美國申請案 13/371,080 中

所述(美國專利申請號 2012-0213847 A1)。於本發明之一實施例中，改良之 ZS-9 結晶組成物(即其中主要結晶形式爲 ZS-9 之組成物)具有大於約 2.5meq/g 之鉀離子交換容量，較佳的於 2.7 及 3.7 meq/g 間之鉀離子交換容量，較佳地於 3.05 及 3.35 meq/g 間。具有 3.1 meq/g 之鉀離子交換容量之 ZS-9 已以商業規模製造且已達到理想之臨床效果。預期具有 3.2 meq/g 之鉀離子交換容量之 ZS-9 結晶亦達到理想之臨床效果並提供改良之給藥方案。3.1 及 3.2 meq/g 之目標可以±15%之容許誤差達成，較佳爲±10%，最佳爲±5%。高容量形式之 ZS-9 爲理想的，雖然其更加難以商業規模生產。此些較高容量形式之 ZS-9 具有大於 3.5 meq/g 之提高之交換容量，較佳的大於 4.0 meq/g，更佳的介於 4.3 及 4.8 meq/g 之間，進一步更加的介於 4.4 及 4.7 meq/g 之間且最佳的爲約 4.5 meq/g。具有 3.7 及 3.9 meq/g 間之範圍之鉀離子交換容量之 ZS-9 結晶係根據以下範例 14 產生。

【0021】 於一實施例中，組成物展現大於 3 微米之中值粒徑，且組成物中小於 7%之粒子具有小於 3 微米之直徑。較佳的爲組成物中小於 5%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 4%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 3%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 2%之粒子具有小於 3 微米之直徑，進一步更佳的係組成物中小於 1%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 0.5%之粒子具有小於 3 微米之直徑。最佳的係沒有粒子或只有微量具有小於 3 微米之直徑。

【0022】 中間及平均粒子尺寸較佳的大於 3 微米且達到 1000 微米量級尺寸之粒子於某些應用中亦爲可能。較佳的係中值粒徑於 5 至 1000 微米之範圍，更佳的係 10 至 600 微米，更佳的係 15 至 200 微

米而最佳的係 20 至 100 微米。

【0023】 於一實施例中，展現中值粒徑及組成物中具有小於上述 3 微米直徑之粒子比例之組成物亦展現低於 12%重量之鈉含量。較佳的鈉含量低於 9%重量，更佳的鈉含量低於 6%重量，更佳的鈉含量低於 3%重量，更佳的鈉含量於 0.05 至 3%重量之範圍內，且最佳的係 0.01%重量或更少或盡可能的低。

【0024】 於一實施例中，發明涉及施予 CKD 及/或 CVD 患者含有膠囊、片劑或粉末形式中之成分之個別醫藥劑量。於發明之其他實施例中，醫藥產品係包裹於足以維持低血清鉀濃度之個別單位劑量之藥劑盒中。劑量可於約 1-60 克或本文中之任何整數或整數區間之範圍內。像是劑量可爲 1.25-20 克之 ZS，較佳的爲 2.5-15 克 ZS，更佳的爲 5-10 克 ZS 之個別膠囊、片劑、裝袋之粉末。於其他實施例中，ZS 可爲約 1.25-45 克膠囊、片劑、裝袋之粉末之單一個別單元劑量。於其他實施例中，產品之消耗可爲一天一次、一天三次、每兩天或每週。

【0025】 於一實施例中，發明涉及施予 CKD 及/或 CVD 病患含有包含利尿劑及矽酸鋯之治療之組成物。於另一實施例中，矽酸鋯可爲本文所述之 ZS-9。在再一實施例中，利尿劑可爲亨利氏環利尿劑(loop diuretic)、噻嗪類利尿劑(thiazine diuretic)及/或保鉀利尿劑(potassium sparing diuretic)。在又一實施例中，治療 CKD 及/或 CVD 的方法包含施予含有利尿劑及本發明之矽酸鋯之治療。在另一實施例中，使用利尿劑及矽酸鋯之 CKD 及/或 CVD 的治療可進一步包含血管收縮素轉化酶抑制劑(ACE)或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)。

【圖式簡單說明】

【0026】 第 1 圖係爲呈現微孔 ZS Na2.19ZrSi3.01O9.11 · 2.71H2O(MW 420.71)之結構之多面體圖。

【0027】 第 2 圖係爲根據範例 8 之 ZS-9 批次(lot) 5332-04310-A 之粒子尺寸分布。

【0028】 第 3 圖係爲根據範例 8 之 ZS-9 批次 5332-15410-A 之粒子尺寸分布。

【0029】 第 4 圖係爲根據範例 8 之 ZS-9 臨床批次之粒子尺寸分布。

【0030】 第 5 圖係爲根據範例 9 之批次 5332-04310-A w/o 篩選之粒子尺寸分布。

【0031】 第 6 圖係爲根據範例 9 之批次 5332-04310-A 635 網孔之粒子尺寸分布。

【0032】 第 7 圖係爲根據範例 9 之批次 5332-04310-A 450 網孔之粒子尺寸分布。

【0033】 第 8 圖係爲根據範例 9 之批次 5332-04310-A 325 網孔之粒子尺寸分布。

【0034】 第 9 圖係爲根據範例 9 之批次 5332-04310-A 230 網孔之粒子尺寸分布。

【0035】 第 10 圖係爲根據範例 12 製備之 ZS-9 之 XRD 圖。

【0036】 第 11 圖係爲根據範例 12 製備之 ZS-9 之 FTIR 譜。

【0037】 第 12 圖係爲根據範例 14 製備之 ZS-9 之 XRD 圖。

【0038】 第 13 圖係爲根據範例 14 製備之 ZS-9 之 FTIR 譜。

【0039】 第 14 圖係爲空白溶液色譜圖(Blanck Solution Chromatogram)之範例。

【0040】 第 15 圖係爲檢測標準溶液色譜圖(Assay Standard Solution Chromatogram)之範例。

【0041】 第 16 圖係爲樣本色譜圖之範例。

【0042】 第 17 圖係爲有標準攪拌器裝置之反應容器。

【0043】 第 18 圖係爲有用於增強 ZS-9 製造之擋板之反應容器。

【0044】 第 19 圖係爲用於增強 ZS-9 製造之 200-L 反應容器之擋板設計之細節。

【0045】 第 20 圖係爲於攝入超過 48 小時後對照安慰劑之 ZS-9 之治療週期。

【0046】 第 21 圖係爲血清 K 減少之時間之對照。

【0047】 第 22 圖係爲以下治療之血清 K 增加之對照。

【0048】 第 23 圖係爲尿液中 K 排出之速率。

【0049】 第 24 圖係爲每日尿鈉排泄。

【0050】 第 25 圖係爲根據範例 20 批量 5602-26812 製備之 H-ZS-9 之 XRD 圖。

【0051】 第 26 圖係爲根據範例 20 批量 5602-28312 製備之

H-ZS-9 之 XRD 圖。

【0052】 第 27 圖係爲根據範例 20 批量 5602-29112 製備之 H-ZS-9 之 XRD 圖。

【0053】 第 28 圖係爲根據範例 20 批量 5602-29812 製備之 H-ZS-9 之 XRD 圖。

【0054】 第 29 圖係爲根據範例 20 製造之 ZS 結晶之 XRD 資料。

【0055】 第 30 圖係爲呈現 ZS-8 雜質之 XRD 資料。

【實施方式】

【0056】 發明人已揭露處理於使用分子篩吸收劑之治療，例如用於高血鉀之治療中不利影響之問題之新穎 ZS 分子篩吸收劑。ZS 具有由 ZrO_2 八面體單元與 SiO_2 四面體單元組成之微孔骨架結構。第 1 圖係爲呈現微孔 ZS Na2.19ZrSi3.01O9.11·2.71H2O(MW 420.71)之結構之多面體圖。黑多邊形描繪八面體氧化鋯單元同時淺色多邊形描繪四面體二氧化矽單元。陽離子不繪示於第 1 圖中。

【0057】 本發明之微孔交換劑對於鉀或銨具有大容量及強親和性，即選擇性。已發展各對離子具有不同之親和力之可用之十一種類型之 ZS，ZS-1 至 ZS-11。參見，例如美國專利號 5,891,417。UZSi-9(或者已知之 ZS-9)爲特別有效之用於吸收鉀及銨之 ZS 吸收劑。此些 ZS 具有實驗式：

$$A_PM_XZr_{1-X}Si_nGe_yO_m \quad (I)$$

【0058】 其中 A 爲選自鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離

子、鎂離子、水合氫離子或其混合物之可交換陽離子，M 爲選自由鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)及鋱(4+)組成之群組中之至少一骨架金屬，“p”具有約 1 至約 20 的值，“x”具有 0 至小於 1 的值，“n”具有約 0 至約 12 的值，“y”具有約 0 至約 12 的值，“m”具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。鍺可替代矽、鋯或其結合物。因鍺及其他金屬通常以微量存在，較佳爲 x 及 y 爲 0 或皆接近 0。因爲組成物基本上不溶於體液(於中性或鹼性 PH 值)，其可口服攝入以移除於腸胃道系統中之毒素。本發明之發明人注意到 ZS-8 相較於其他形式之 ZS(即 ZS-1- ZS-7 及 ZSi-9- ZS-11)具有增加之可溶性。包含 ZS-8 之可溶形式之 ZS 的出現係非期望的，因爲 ZS 之可溶形式可能促進提升尿液中鋯及/或矽酸鹽之濃度。ZS 之非晶形式亦可爲實質上可溶。因此，期望減少非晶材料之比例至確切可行之範圍。

【0059】 鋯金屬鹽係藉由以結合鋯、矽及/或鍺之反應源、可選之一或多個 M 金屬、至少一鹼減金屬及水製備之反應混合物之水熱法結晶製備。鹼金屬作爲模板試劑。可使用任何可水解爲氧化鋯或氫氧化鋯之鋯化合物。此些化合物之具體範例包含醇鹽鋯，例如正丙氧基鋯(zirconium n-propoxide)、氫氧化鋯、醋酸鋯、氧氯化鋯、氯化鋯、磷酸鋯及硝酸氧鋯。這些二氧化矽的來源包含膠體二氧化矽、氣相二氧化矽及矽酸鈉。鍺的來源包含氧化鍺、醇鹽鍺及四氯化鍺。鹼的來源包含氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銫、氫氧化銣、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銫、碳酸銣、二乙胺四乙酸鈉鹽(sodium ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA)、鉀 EDTA、銫 EDTA 及銣 EDTA。M 金屬的來源包含 M 金屬氧化物、醇鹽、鹵鹽、醋酸鹽、硝酸鹽及硫酸鹽。M 金屬來源之特定範例包含，但不限於醇鹽鈦、四氯化鈦、三氯化鈦、二氧化鈦、四氯化錫異丙醇錫、異丙醇鈮、水合氧化鈮、異丙醇鉿、

氯化鈴、氯氧化鈴、氯化鈰、氧化鈰及硫酸鈰。

【0060】 一般而言，使用水熱法處理以製備本發明之鋯金屬鹽或鈦金屬鹽離子交換組成物包含形成其中氧化物之莫耳比方面係由以下式子表示之反應混合物：

$$aA_2O:bMO_{q/2}:1\text{-}bZrO_2:cSiO_2:dGeO_2:eH_2O$$

其中“a”具有約 0.25 至約 40 的值，“b”具有約 0 至約 1 的值，“q”爲 M 之價數，“c”具有約 0. 5 至約 30 的值，“d”具有約 0 至約 30 的值，“e”具有約 10 至約 3000 的值。反應混合物係由以任何順序混合所需之鋯、矽來源及可選之鍺、鹼金屬及可選之 M 金屬而提供所需之混合物。此亦需要混合物具有鹼性 PH 值，且較佳之 PH 爲至少 8。混合物的鹼性係藉由加入過量之氫氧化鹼及/或混合物之其他成分之鹼性化合物控制。形成之反應混合物接著在自生壓力下，於密封之反應容器中以約 100℃至約 250℃之溫度反應約 1 至約 30 天之週期。於分配時間後，過濾混合物以分離以去離子水、酸或稀酸清洗之固體產物並乾燥。可使用許多乾燥技巧，例如真空乾燥、盤式乾燥、流化床乾燥。舉例而言，過濾之材料可以於真空下之空氣中被烘乾。

【0061】 遵循現成的參考資料，ZS 分子篩及鋯鍺分子篩的不同結構類型已被賦予 ZS-1 之任意稱號，其中“1”表示骨架結構類型“1”。即具有不同實驗式之一或多個 ZS 及/或鋯鍺分子篩可具有相同之結構類型。

【0062】 呈現於以下範例中之 X 射線圖樣係使用標準 X 射線粉末繞射技術而獲得並匯報於美國專利號 5,891,417。輻射來源爲以 45 Kv 及 35ma 操作之高強度 X 射線管。來自銅 K-α 輻射之繞射圖樣係由相應地以電腦爲基礎之技術所獲得。扁平壓縮粉末樣本以每分鐘 2

°(20)掃描。自表示爲 2θ 之繞射峰的位置獲得以埃爲單位之晶面間距(d)，其中θ爲當自數字化資料觀察時之布拉格角。強度係由剪去背景後之繞射峰之積分面積判定，“I_0”爲最強的線或峰之強度，而“I”爲各個其他峰之強度。

【0063】 如同將爲領域內之通常知識者所知，參數 2θ 的判定受到人類與機器錯誤的影響，其組合可能對於每個匯報之 2θ 值施予約 ±0.4 之不確定性。當然，此不確定性亦表現於自θ計算之 d-間距之匯報值。此不精確在常見於整個領域中，且不足以排除現存結晶材料彼此間及與先前技術之組成物間之差異。於一些匯報之 X 射線圖樣中，d-間距之相對強度藉由分別表示非常強、強、中等、弱之符號 vs、s、m 及 w 標示。於 $100xI/I_0$，上述標號定義爲 w＝0-15；m＝15-60；s＝60-80 且 vs＝80-100。

【0064】 在一些例子中，合成產物之純度可參照其 X 射線粉末繞射圖樣評估。因此，舉例而言，若樣本被認爲是純的，則預期只有樣本之 X 射線圖樣而無結晶雜質造成之線，而並不是說無非晶材料存在。

【0065】 本發明之結晶組成物可藉由其 X 射線粉末繞射圖樣表示其特徵，且此可具有包含描述於下表中之 d-間距及強度之 X 射線圖樣。ZS-1、ZS-2、ZS-6、ZS-7、ZS-8 及 ZS-11 之 X 射線圖樣如同匯報於美國專利號 5,891,417，匯報於下：

表 1－ZS X 射線粉末繞射圖樣	
ZS-1	
d(埃)	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(埃)	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
ZS-6	
d(埃)	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(埃)	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(埃)	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(埃)	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

【0066】 如根據本文之範例 14(顯示於第 12 圖之 XRD)所製之高純度高 KEC 之 ZS-9 之 X 射線繞射圖樣，具有以下特徵 d-間距範圍及強度：

表 2 - ZS-9	
d(埃)	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

【0067】 ZS 之形成包含在氫氧化鈉集水的存在下矽酸鈉與乙酸鋯之反應。反應通常在 1-5 加侖之小反應容器中進行。較小之反應容器已用於製造包含 ZS-9 之 ZS 之各種結晶。發明人理解於此些小反應器中製造之 ZS-9 具有不足或不理想之低陽離子交換容量(CEC)。

【0068】 發明人發現結晶容器中板狀結構之使用及相對於攪拌器之適當定位產生展現結晶純度(如藉由 XRD 及 FTIR 所示)及不可預期之高鉀離子交換容量之 ZS-9 結晶產物。於較小規模之反應器(5 加侖)中，冷卻盤管定位於反應器中以提供板狀結構。冷卻盤管不用於熱交換。可用許多類型之冷卻盤管且不同之設計對於此處所出現之結果可具有一些影響，然而發明人使用沿著反應器之內壁蜿蜒之蛇管式盤管。

【0069】 發明人發現當擋板相對於攪拌器適當地定位時，用以產生 ZS-9 之結晶反應自檔板特別地受惠。發明人一開始產生具有顯著濃度之不想要之 ZS-11 雜質之 ZS-9。參見第 10 圖至第 11 圖。此不完全反應被認爲係由於顯著量之固體殘留於接近反應容器底部所造成。即使具有傳統之攪拌，此些接近容器底部之固體仍殘留。當適當定位時，擋板及攪拌器藉由製造舉起容器中之結晶之力於反應器中增進反應條件，允許必要之熱交換及攪拌以製成高純度形式之 ZS-9。於一實施例中，可設置擋板與攪拌器結合，使其不考慮所用反應器之尺寸，於整個容器各處提供足夠之舉力。舉例而言，若反應器尺寸增大(例如 200 升反應器)且反應容量增加，擋板將調整大小以容納新反應器容量。第 12 圖至第 13 圖顯示高純度 ZS-9 結晶之 XRD 及 FTIR 譜譜。如以下表 3 所示，此結晶相較於較不純之 ZS-9 組成物展現較高程度之鉀離子交換容量(KEC)。於本發明之實施例中，ZS-9 結晶具有 2.7 及 3.7 meq/g 間之鉀離子交換容量，較佳的於 3.05 及 3.35 meq/g 間。具有 3.1 meq/g 之鉀離子交換容量之 ZS-9 已以商業規模製造且已達到理想之臨床效果。預期具有 3.2 meq/g 之鉀離子交換容量之 ZS-9 結晶亦達到理想之臨床效果並提供改良之給藥方案。3.1 及 3.2 meq/g 之目標可以±15%之容許誤差達成，較佳爲±10%，最佳爲±5%。高容量形式之 ZS-9 爲理想的，雖然其更加難以商業規模生產。此些較高容量形式之 ZS-9 具有大於 3.5 meq/g 之提高之交換容量，較佳的大於 4.0 meq/g，更佳的介於 4.3 及 4.8 meq/g 之間，進一步更加的介於 4.4 及 4.7 meq/g 之間且最佳的爲約 4.5 meq/g。具有 3.7 及 3.9 meq/g 間之範圍之鉀離子交換容量之 ZS-9 結晶係根據以下範例 14 產生。

【0070】 另一個來自於使用具有與擋板結合之標準攪拌器之反應器之不可預期之好處在於高結晶純度，高鉀離子交換容量 ZS-9 結

晶可無須利用任何晶種地生產。在製造具有單一結晶形式之高結晶純度之均質結晶之先前嘗試利用晶種。因此相對於前案製程，免去使用晶種之能力爲不可預期之改良。

【0071】 如所述之本發明之微孔組成物具有八面體 ZrO_3 單元、四面體 SiO_2 單元及四面體 GeO_2 單元之至少之一及可選之八面體 MO_3 單元之骨架結構。此骨架導致具有具均勻細孔徑之晶體內孔系統，即孔的尺寸晶體學上一致之微孔結構。孔徑可自約 3 埃及更大地大幅變化。

【0072】 於合成時，本發明之微孔組成物將包含一些鹼金屬模板劑於孔隙中。此些金屬被描述作爲可交換陽離子，意即其可與其他(二級)A'陽離子交換。一般而言，A 可交換陽離子可與選自其他鹼金屬陽離子(K^+、Na^+、Rb^+、Cs^+)、鹼土族陽離子(Mg^{2+}、Ca^{2+}、Sr^{2+}、Ba^{2+})、氫離子或其混合物之 A'陽離子交換。應理解的是，A'陽離子不同於 A 陽離子。用以交換一陽離子與另一陽離子之方法與領域中爲習知且包含於交換條件下以含有所需之陽離子(通常於過剩莫耳)之溶液接觸微孔組成物。通常來說，交換條件包含於約 25℃至約 100℃之溫度及約 20 分鐘至約 2 小時之時間。使用水以交換離子，以水合氫離子取代鈉離子可能需要更多時間，需要 8 至 10 小時。存在於最終產物之特定陽離子(或其混合物)將取決於特定用途及所用之具體組成物。一具體組成物爲其中 A'陽離子爲 Na^+、Ca^{+2} 及 H^+離子之混合物之離子交換劑。

【0073】 當 ZS-9 根據此些製程形成時，其可以 Na-ZS-9 形式回收。當於 PH 值大於 9 下進行此製造製程時，Na-ZS-9 之鈉含量約爲 12%至 13%重量。Na-ZS-9 於室溫下濃度超過 0.2M 之鹽酸(HCl)中不

穩定，且將於暴露整夜後經歷結構崩潰。同時，ZS-9 在室溫之 0.2M 鹽酸中稍微穩定，於 37℃材料迅速失去結晶性。於室溫下，於 0.1M 鹽酸及/或約爲 6 至 7 間之 PH 值之溶液中之 Na-ZS-9 係穩定的。於此些條件下，經由整夜的處理，鈉濃度自 13%減至 2%。

【0074】 Na-ZS-9 至 H-ZS-9 之轉變可透過水洗與離子交換製程，即使用稀強酸，例如 0.1M 之鹽酸之離子交換或以水清洗而完成。以水清洗將減低 ZS 之 PH 值並質子化 ZS 之可見部分，從而降低 ZS 中鈉之部分。只要 ZS 之質子化將有效地保持 PH 值下降到 ZS 分解之程度，於使用較高濃度之強酸中執行初始離子交換可能爲理想的。額外之離子交換可以於水或稀酸中清洗以進一步減少 ZS 中之鈉濃度而完成。根據本發明製造之 ZS 呈現低於 12%重量之鈉含量。較佳的是低於 9%重量之鈉含量，更佳的是低於 6%重量之鈉含量，進一步更佳的是低於 3%重量之鈉含量，較佳的是於 0.05%至 3%重量範圍內之鈉含量，而最佳的是 0.01%重量或更低或盡可能的低。當質子化之 ZS 系根據此些技術製備時，鉀離子交換容量相對於未質子化結晶下降。以此方法製備之 ZS 具有大於 2.8 之鉀離子交換容量。於較佳的態樣中，鉀離子交換容量係於 2.8 至 3.5 meq/g 之範圍中，更佳的爲 3.05 至 3.35 meq/g 之範圍中，且最佳的爲約 3.2 meq/g。約 3.2 meq/g 之鉀離子交換容量目標包含預期於不同批量之 ZS 結晶間測量之鉀離子交換容量中之小波動。

【0075】 已發現當於最佳結晶化條件下產生之 ZS 結晶被質子化時，質子化可造成陽離子交換容量之損失。發明人發現於結晶化條件低於最佳條件之 ZS-9 之擴大規模之製造製程中，產生之 ZS 結晶之質子化相對於未質子化形式產生了增加之陽離子交換容量。次優之結晶

條件對於在維持較大反應容器之充分攪拌上造成了挑戰。舉例而言，當反應容器之尺寸自 50 加侖增至 125 加侖時，將產生具有結晶化雜質之 ZS-9 結晶。然而，利用此新方法提供之質子化 H-ZS-9 結晶之 KEC 評估較大於 3.1 meq/g，較佳的於 3.2 至 3.5 meq/g 之範圍內之預期 KEC 評估大。

【0076】 鉀形式，例如 Na-ZS-9 之離子交換劑於高血鉀治療之自病患之腸胃道移除過量鉀離子上有效。當鈉形式施加於病人時，水合氫離子取代交換劑上之鈉離子導致病患胃及腸胃道中之 PH 值不想要的提升。通過體外測試，其需耗費約 20 分鐘於酸中以穩定鈉離子交換劑。

【0077】 水合形式在移除體內之鉀離子上通常具有與鈉形式相等之效用，同時避免涉及病患體內 PH 值改變之鈉形式的一些缺點。舉例而言，氫化形式具有避免於給藥時過度釋放體內之鈉之優點。此可減輕因爲過量之鈉濃度導致之水腫，特別是當用於治療急性狀況時。另外，給予水合形式以治療長期狀況之病患將受益於較低之鈉濃度，特別是有充血性心臟衰竭風險之病患。另外，相信水合形式將具有避免病患尿液中之 PH 值不想要的增加之效用。

【0078】 本發明人發現缺少添加鈣之 ZS 組成物可用於提取來自病患之過量的鈣，其使此些組成物於高血鈣症病患之高血鉀治療上爲有用，同時用於高血鈣之治療。根據全文藉由參照整合於此之美國臨時案 61/670,415 中描述之製程製備之組成物之鈣含量通常是非常的低，即低於 1 ppm。本發明人發現以此些組成物之高血鉀治療亦與自病患身體移除顯著量之鈣相關聯。因此，此些組成物在高血鈣病患或受苦於高血鉀之高血鈣病患上特別有用。

【0079】 本發明之組成物可藉由以鈣離子預先載入上述之 ZS 組成物而製備。以鈣離子預先載入之組成物導致組成物於施予病患時不吸收鈣。作爲替代，亦可以鎂預先載入 ZS。

【0080】 以鈣(及/或鎂)預先載入 ZS 係藉由使 ZS 與鈣或鎂離子任一之稀溶液，較佳的具有約 10-100 ppm 範圍之濃度之鈣或鎂，接觸而完成。預先載入步驟可與以上討論之水合氫離子與鈉離子交換之步驟同時完成。或者，預先載入步驟可藉由於其製造之任何階段使 ZS 結晶與含鈣或鎂之溶液接觸而完成。較佳的是，ZS 組成物包含鉀或鎂濃度於 1 至 100 ppm 範圍，較佳的爲 1 至 30 ppm，而進一步較佳的爲 5 至 25 ppm。

【0081】 預先載入之 ZS 不造成鉀吸收容量之減低，且因此不減損此些組成物於高血鉀治療上之應用。相信因爲其尺寸，鈣及/或鎂離子無法完全地穿透 ZS 之孔隙。而是載入之鈣或鎂僅維持於 ZS 之表面。此添加之鈣或鎂造成不自病患身體吸收鈣或鎂之組成物且因此在高血鉀治療之臨床應用上爲首選。

【0082】 於其他實施例中，質子化 ZS 可與有助於移除鈉、鉀、銨、氫和磷酸鹽，像是氧化鋯(OH-ZO)之羥基加載陰離子交換劑連結。不受理論所侷限，自質子化 ZS 釋放之氫及自 OH-ZO 釋放之氫氧化物結合以形成水，從而減少削弱其他離子結合之“抗衡離子(counter-ions)”之濃度。陽離子與陰離子交換劑之鍵結能力應藉由一起施用而增加。此種形式之 ZS 對於許多類型糖尿病之治療爲有用。於一實施例中，組成物被用以自腸道及自具有腎衰竭之病患移除鈉、鉀、銨、氫及磷酸鹽。

【0083】 ZS-9 結晶具有寬的粒子尺寸分布。有理論認爲直徑小於

3 微米之小粒子可有被吸收至病人之血液中導致像是粒子累積於病患之尿道，特別是病患之腎臟之不想要之效果之潛在可能。商業上可得之 ZS 係以過濾掉小於 1 微米之部分粒子之方法獲得。然而，發現小粒子殘留於濾餅上且除去具有小於 3 微米之直徑之粒子需要使用另外之篩選技術。

【0084】 發明人發現篩選可用以移除具有小於 3 微米直徑之粒子，且此些粒子之移除對於包含本發明 ZS 組成物之治療產物有所助益。可使用許多用於篩選粒子之技術來達成本發明之目標，包含手工篩選、氣流噴射篩選、篩分或過濾、浮篩或任何其他已知之粒子分類方式。作爲接受篩選技術主體之 ZS 組成物呈現避免涉及使用 ZS 治療之潛在併發症之期望之粒子尺寸分布。一般而言，只要移除過小之粒子，粒子之尺寸分布不重要。本發明之 ZS 組成物展現大於 3 微米之中值粒徑，且組成物中小於 7%之粒子具有小於 3 微米之直徑。較佳的爲組成物中小於 5%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 4%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 3%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 2%之粒子具有小於 3 微米之直徑，進一步更佳的係組成物中小於 1%之粒子具有小於 3 微米之直徑，更佳的係組成物中小於 0.5%之粒子具有小於 3 微米之直徑。最佳的係沒有粒子或只有微量具有小於 3 微米之直徑。中值粒徑較佳的大於 3 微米且達到 1000 微米量級尺寸之粒子於某些應用中亦爲可能。較佳的係中值粒徑於 5 至 1000 微米之範圍，更佳的係 10 至 600 微米，更佳的係 15 至 200 微米而最佳的係 20 至 100 微米。

【0085】 粒子篩選可於像是以上所述據此以將 ZS 材料之鈉含量

降低至 12%以下之離子交換製程前、期間或後進行。鈉離子含量降低至低於 3%可經過結合篩選之許多步驟發生或可完全發生於篩選步驟前或後。以或不以本文所述之粒子尺寸篩選之具有低於 3%之鈉含量之粒子可爲有效的。

【0086】 除了篩選或篩分以外，所需之粒子尺寸分布可使用造粒或其他結塊技術以產生適當尺寸之粒子。

【0087】 於其他實施例中，ZS 組成物可進一步包含附著於其表面之原子或分子以產生接枝晶體(grafted crystals)。接枝原子或分子附著於 ZS 之表面，較佳的係通過穩定共價鍵。於一實施例中，有機矽酸鹽部分透過像是結晶表面上之矽醇基(≡Si–O-H)之反應活性基團接枝於 ZS 組成物之表面上。舉例而言，此可藉由使用非質子溶劑完成。於其他實施例中，可接枝烷氧基矽烷且將需要使用相應的醇以進行反應。識別表面上之游離矽烷醇基團可透過例如紅外光譜法進行。於其他實施例中，若接枝之材料缺乏活性基團於其表面，酸洗可用以促進其形成。成功接枝後，ZS 組成物可進一步包含標記具有放射性同位素，例如但不限於 C 或 Si 之組成物。於另一實施例中，ZS 組成物可亦包含不可交換原子，像是可用於質量平衡之研究中之 Zr、Si 或 O 之同位素。

【0088】 亦於本發明範疇內的是，此些微孔離子交換組成物可以粉末形式使用或藉由領域內習知之方法形成各種形狀。各種形狀之範例包含丸狀、擠出物、球狀、丸狀和不規則形狀的粒子。亦可預見的是各種形式可以各種已知容器包裹。此可能包括膠囊、塑膠袋、包裝袋、包、小袋、劑量包、小瓶、瓶或領域內之技術人員通常知悉之任何其他裝載裝置。

【0089】 本發明之微孔離子交換結晶可與其他材料結合以產生佔顯所需效用之組成物。ZS 組成物可與用以治療各種疾病之食物、藥物、裝置及組成物結合。舉例而言，本發明之 ZS 組成物可與毒素減少化合物，像是木炭結合以加速毒素與毒物之去除。於其他實施中，ZS 結晶可作爲 ZS-1 至 ZS-11 之二或多種 ZS 形式之組合存在。於一實施例中，ZS 之組合可包含 ZS-9 及 ZS-11，較佳的是 ZS-9 及 ZS-7，進一步較佳的是 ZS-9、ZS-11 及 ZS-7。於本發明之其他實施例中，ZS 組合可包含 ZS-9 之混合或混合物，其中 ZS-9 存在大於至少 40%，較佳的是大於至少 60%，進一步較佳的是大於或等於 70%，其中剩餘之部分可包含其他形式之 ZS 結晶(即 ZS-1 至 ZS-11) 或其他非晶形式之混合物。於其他實施例中，ZS-9 之混合可包含大於約 50%至 75%間之 ZS-9 結晶及大於約 25%至 50%之 ZS-7 結晶與爲 ZS 結晶之其他形式之剩餘部分，其中剩餘之 ZS 結晶不包含 ZS-8 結晶。

【0090】 如所述，組成物於自體液、透析液及其混合物中吸收各種毒素上具有特殊用途。如用於本文中，體液將包含但不限於血液及腸胃液。同時身體意指包含但不限於人、牛、豬、羊、猴、大猩猩、馬、狗等任何哺乳動物體。本發明發方法特別適合用於自人體移除毒素。

【0091】 鋯金屬鹽也可製成丸劑或可口服攝入的其它形狀且作爲離子交換劑傳輸通過腸道提取胃腸液中之毒素並最終排出。於一實施例中，ZS 組成物可製成包含二或更多 ZS 之晶片、丸劑、散劑、醫療食品、懸浮粉末或層狀結構。爲了保護離子交換劑免於胃中之高酸含量，成形制品可以將不溶於胃中但但溶於腸內之各種塗料塗層。於一實施例中， ZS 可塑形爲隨後以腸溶包衣塗覆或嵌入定點片劑之形

式或用於定點釋藥(site specific delivery)之膠囊。

【0092】 如亦已於上所描述，儘管本發明組成物係以各種可交換之陽離子(A)合成，其較佳的係以與血液更兼容或對血液不產生不利影響之二級陽離子(A')交換陽離子。基於此理由，較佳之陽離子爲鈉、鈣、水合氫離子和鎂。較佳之組成物爲包含鈉和鈣；鈉和鎂鈉；鈣和水合氫離子；鈉、鎂、和水合氫離子；鈣鈉、鎂、和水合氫離子。鈉及鈣的相對量可以有很大的不同並取決於微孔組成物及血液中此些離子之濃度。如以上所討論，當鈉爲可交換陽離子時，理想的是以水合離子取代鈉離子，從而減少組成物之鈉含量。

【0093】 ZS 結晶如其全部內容藉由參照整合於此之美國申請案 13/371,080 中所描述，具有增加之陽離子交換容量或是鉀離子交換容量。此增加容量之結晶亦可根據本發明使用。用於配製根據本發明之醫藥組成物之劑量將根據由領域內之通常知識者判定之陽離子交換容量調整。據此，用於配方中之結晶量將以此判定爲基礎而變化。因爲其較高之陽離子交換容量，可需較少之劑量以達成相同之效用。

【0094】 本發明之組成物可用於治療涉及升高之血清鉀濃度之疾病或狀況。此些疾病可包含例如長期或急性腎臟疾病；長期、急性或亞急性高血鉀。對於受苦於具有升高之血清鉀濃度之疾病或狀況之病患而言，本發明以特定鉀減少劑量施予。施予之劑量可爲約 1.25-15 克(～18-215 mg/Kg/day)範圍內之 ZS、較佳的爲 8-12 克(～100-170 mg/Kg/day)、更佳的爲 10 克(～140 mg/Kg/day)，一天三次。於其他實施例中，組成物之總施予劑量可爲約 15-45 克(～215-640 mg/Kg/day)範圍內、較佳的爲 24-36 克(～350-520mg/Kg/day)、更佳的爲 30 克(～400 mg/Kg/day)。當施予一主體時，本發明之組成物能夠將且血清鉀

濃度降低至接近約 3.5–5 mmol/L 之正常濃度。本產品之分子篩能夠特定地移除鉀而不影響其他電解質(即無低血鎂或無低血鈣)。本產品或組成物之用途係在無瀉藥或其他樹脂之輔助下完成以移除過量之血清鉀。

【0095】 急性高血鉀需要立即降低血清鉀之濃度至正常或接近正常之濃度。具有約 1.3-2.5 meq/g 範圍內 KEC 之本發明之分子篩將能夠於給藥後約 1-8 小時之期間降低升高濃度之鉀至正常範圍內。於一實施例中，本發明產物能夠於給藥後約至少 1、2、4、6、8、10 小時降低升高之濃度。減少升高之鉀濃度所需之劑量可於約 5-15 克之範圍內，較佳的爲約 8-12 克，更佳的爲約 10 克。具有約 2.5-4.7 meq/g 範圍內之較高 KEC 之分子篩於吸收鉀上將更有效率。因此，減少升高之鉀濃度所需之劑量可於約 1.25-6 克之範圍內。施予劑量之時間表可爲至少一天一次，更加的爲一天三次。

【0096】 長期及亞急性高血鉀治療將需要維持劑量以保持鉀濃度接近正常血清鉀濃度或於正常血清鉀濃度中。因此，本發明產品之施予將低於給予受苦於急性血鉀之病患之處方。於一實施例中，包含具有約 2.5-4.7 meq/g 範圍內 KEC 之分子篩之組成物將安排劑量於約 1-5 克之範圍內，較佳的爲約 1.25-5 克，較佳的爲約 2.5-5 克，較佳的爲約 2-4 克，更佳的爲約 2.5 克。將接受較少之包含具有約 2.5-4.7 meq/g 範圍內 KEC 之分子篩之組成物，且將安排劑量於約 0.4-2.5 克之範圍內，較佳的爲約 0.8-1.6 克，較佳的爲約 1.25-5 克，較佳的爲約 2.5-5 克，更佳的爲約 1.25 克。遵循此子集之患者爲維持正常鉀濃度之重要因素。從而，給藥方案將因此爲重要考量。於一實施例中，劑量將給予病患至少一天三次，較佳的是一天一次。

【0097】 本發明一較好的態樣爲微孔矽酸鋯於慢性腎病及/或慢性心臟病之治療中之使用。包含利尿劑之治療之使用常發生於慢性腎病及/或慢性心臟病的治療中。先前嚐試藉由使用包含利尿劑之治療此些症狀導致像是高血鉀症之不想要的作用。發明人觀察到對患有慢性腎病的患者施予微孔矽酸鋯並施予包含利尿劑之治療，經歷明顯鉀水平之減少而無副作用。此些副作用在包含利尿劑之治療與 ACE 抑制劑與 ARB 治療一起使用時被觀察到。發明人亦意外地觀察到透過施予微孔矽酸鋯而達到全身性醛固酮之減少，而無醛固酮阻滯劑之副作用。

【0098】 此些觀察證實根據本發明之矽酸鋯於患有慢性腎病之病患之治療中將係有效的。對於當前在包含利尿劑之治療的患者施予微孔矽酸鋯減少發展高血鉀症之風險且亦減少醛固酮而不引發高血鉀症。矽酸鋯可單獨施予或與包含利尿劑或利尿劑與 ACE 抑制劑及/或 ARB 治療之現存治療結合施予。鑑於矽酸鋯與 ACE/ARB 治療作用之獨立機制，與此些治療結合之矽酸鋯之施予預期改良對腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)的影響並進一步緩和於 CKD 與 CVD 上醛固酮之副作用。不同之機制與微孔矽酸鋯之獨立醛固酮降低能力預期造成結合之治療間至少附加及可能之協同作用。

【0099】 在其他實施例中，利尿劑可包含選自噻嗪或噻嗪類、亨利氏環利尿劑、或保鉀利尿劑之三種通用類別之任何利尿劑。於一較佳實施例中，利尿劑爲保鉀利尿劑，像是螺內酯(spironolactone)、依普利酮(eplerenone)、坎利酮(canrenone)(例如，坎利酸鉀(canrenoate potassium))、丙利酮(prorenone)(例如，丙利酸鉀(prorenoate potassium))、及孕甲酯丙酸酮(mexrenone)(孕甲酯丙酸鉀(mextreoate

potassium))、阿米洛利(amiloride)、氨苯蝶啶(triamterene)、或苯紮明(benzamil)。以下爲可與根據本發明之矽酸鋯結合使用之可能利尿劑之實例：呋塞米(furosemide)、布美他尼(bumetanide)、托拉塞米(torsemide)、依他尼酸(etacrynic acid)、依託唑啉(etozoline)、莫唑胺(muzolimine)、吡咯他尼(piretanide)、替尼酸(tienilic acid)、苄氟噻嗪(bendroflumethiazide)、氯噻嗪(chlorthiazide)、氫氯噻嗪(hydrochlorthiazide)、氫氟噻嗪(hydroflumethiazide)、環戊噻嗪(cyclopenthiazide)、環噻嗪(cyclothiazide)、美布噻嗪(mebutizide)、氫氟甲噻嗪(hydroflumethiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide)、聚噻嗪(polythiazide)、三氯噻嗪(trichlormethiazide)、氯噻酮(chlorthalidone)、吲達帕胺(indapamide)、美托拉宗(metolazone)、喹噻酮(quinethazone)、氯帕胺(clopamide)、mufruside、氯非那胺(clofenamide)、美替克侖(meticrane)、希帕胺(xipamide)、氯己定(clorexidone)、芬喹唑(fenquizone)。

【0100】 以下爲可與根據本發明之矽酸鋯結合使用之 ACE 抑制劑之實例：包含卡托普利(captopril)或佐芬普利(zofenopril)之含巯基藥劑；包含依那普利(enalapril)、雷米普利(ramipril)、喹那普利(quinapril)、培哚普利(perindopril)、賴諾普利(lisinopril)、苯那普利(benazepril)、咪達普利(imidapril)、佐芬普利(zofenopril)、群多普利(trandolapril)之含二羧酸藥劑；包含福辛普利(fosinopril)之含磷酸鹽藥劑及包含卡索基尼(casokinins)與乳糖基尼(lactokinins)之自然產生之 ACE 抑制劑。以下爲可與根據本發明之矽酸鋯結合使用之 ARB 之實例：纈沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、氯沙坦(losartan)、厄貝沙坦(irbesartan)、阿齊沙坦(azilsartan)、及奧美沙坦(olmesartan)。上述組成物爲特別可取的。舉例而言，治療 CKD 及/或 CVD 之較佳

之方法包含微孔矽酸鋯、雷米普利(ramapril)(ACE 抑制劑)及替米沙坦(telmisartan) (ARB)之施予。舉例而言，本發明可涉及與雷米普利/替米沙坦之聯合治療結合之微孔矽酸鋯對診斷具有慢性腎病患者之施予。ACE 抑制劑及 ARB 可以其用於治療 CKD 之標準劑量率，且於一些情況下根據與微孔矽酸鋯結合之 ACE 抑制劑/ARB 間之協同效應施予。

【0101】 治療 CKD 及/或 CVD 的其他方法涉及與醛固酮拮抗劑，即抗鹽皮質素(anti-mineralocorticoid)一起施予微孔矽酸鋯。此些藥劑通常用於治療慢性心臟衰竭之輔助治療。基於發明人關於在醛固酮上微孔矽酸鋯之效用之觀察，爲了附加及/或協同活性，可提供微孔矽酸鋯與醛固酮拮抗劑之組合。適合之醛固酮拮抗劑包含螺內酯、依普利酮、坎利酮(例如，坎利酸鉀)、丙利酮(例如，丙利酸鉀)、及孕甲酯丙酸酮(孕甲酯丙酸鉀)。本發明之組成物或產品可以方便施予之方式配置。舉例而言，本發明之組成物可製成片劑、膠囊、粉末、顆粒、晶體、小包或領域內之習知技術者通常知悉之任何劑量形式。各種形式可被製成包含 5-15 克間，較佳的爲約 8-12 克，更佳的爲約 10 克之個別劑量以每日、周或月地多次給藥；或可配製爲包含 15-45 克間，較佳的爲約 24-36 克或更佳的爲約 30 克之單一劑量。於其他實施例中，個別劑量形式可爲至少大於約 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30 或 40 克。若劑量形式爲片劑，其可配製爲顆粒劑、顆粒狀或作爲緩釋劑型。膠囊可被配置作爲用於一天三次之給藥之散置、延滯釋放散置或劑量包。粉末可配製以溶解，包含於塑膠袋或小包中。領域內之通常知識者將認知到不受限於上述劑量形式且固體之其他形式亦可用以施予本發明之產品或組成物。

【0102】 令人驚訝的是，以約 10 克(～140 mg/Kg/day)之具體描述之劑量一天三次(即 30 克(～400 mg/Kg/day))地施予本發明之組成物能夠減少血清中之鉀濃度一段延長期限之時間。發明人發現當本發明之產品或組成物以約 10 克的劑量一天三次地施予時，降低且血清鉀濃度至正常範圍中之效用於緊急治療之兩天後維持 5 天。然而，預期本發明之產品將以相對快速之方法被排出。

【0103】 若主體出現多重狀況或疾病，本發明之 ZS 可以其他藥物或治療修飾及/或與其他藥物或治療結合。舉例而言，於一實施例中，主體可能存在有高血鉀及慢性腎臟疾病，其中可使用 Na-ZS 組成物。於另一實施例中，用以治療慢性腎臟病之 ZS 組成物可進一步包含與 ZS 之質子化形式結合之碳酸氫鈉。於其他實施例中，出現高血鉀及慢性心臟衰竭之主體可能需要使用質子化 ZS 組成物。於其他實施例中，高血鉀與慢性心臟病之治療將需要不多於 10%之鈉，較佳的爲 2%之鈉存在於 ZS 中。

【0104】 於本發明之其他實施例中，本文所述之 ZS 可進一步與活性碳結合。活性碳具有吸引於主體系統內循環之有機分子之效用。參見例如用於醫療裝置應用之 HSGD 溶血吸附劑(HSGD Haemosorbents)，Nikolaev V.G. Presentation, London。因此，活性碳與 ZS 之結合將作爲具有移除過量鉀及有機分子之能力之組合產品。活性碳將包含約 8 埃至約 800 埃直徑之範圍內，較佳的爲至少約 50 埃直徑之多個吸收孔。本發明結合活性碳之 ZS 將對於有移除過量有機分子，例如但不限於脂質、蛋白質和毒素需求之許多疾病及/或狀況之治療有用。舉例而言，包含本發明之 ZS 組成物之碳對於嘧啶類、甲基胍類、胍類、鄰-羥基馬尿酸、對-羥基馬尿酸、甲狀旁腺素、嘌

吟類、酚類、吲哚類、農藥、致癌的雜環胺類、抗壞血酸之共軛物、三鹵甲烷類、二甲基精氨酸、甲胺類、有機氯胺類、聚胺類或其組合之移除中有用。與 ZS 結合之活性碳於吸收提高濃度之膽汁酸、白蛋白、氨、肌酐和膽紅素亦爲有用。爲進一步增進具有塗層 ZS 之活性碳之吸附，組成物可進一步以造成約 12%至約 35%範圍內之額外吸附效果之白蛋白層、脂質層、DNA 層、肝素層塗層。

【0105】 活性碳及 ZS 組成物將於出現像是高血鉀、急性和慢性胃粘膜炎、急性和慢性腸炎、胃酸過多之胃炎、夏季腹瀉、卡他性黃疸、食品相關之毒性感染、腎臟病、痢疾、霍亂、傷寒、腸桿菌載體、燒心、噁心、急性病毒性肝炎、慢性活動性肝炎和肝硬化、併發肝炎、機械性黃疸、肝-腎功能衰竭、肝昏迷或其組合多重疾病或狀況之主體治療中爲有用。

【0106】 於其他實施例中，本文所述之 ZS 組成物可用於包含施予需要之主體本文所述之組成物以移除過量之鉀濃度之各種方法。於本發明之其他實施例中，方法可包含施予本文所述之 ZS 結合物且可進一步包含添加之組成物以輔助鉀之移除同時同步地移除其他物質，例如但不限於自主體移除毒素、蛋白質或離子。

【0107】 爲了更加充分地說明本發明，闡述以下範例。將理解的是範例僅係藉以說明之方式而非意圖作爲附隨申請專利範圍中所闡述之本發明之廣闊範疇之不當限制。

範例 1

【0108】 藉由混合 2058 克膠體二氧化矽(杜邦公司視爲 Ludox™ AS-40)、2210 克 KOH 於 7655 克 H_2O 中以製備溶液。幾分鐘之劇烈攪拌後，加入 1471 克的醋酸鋯溶液(22.1 wt.%的 ZrO2)。此混合物再

攪拌 3 分鐘，並將所得凝膠轉移到不銹鋼反應器中，且在 200℃進行水熱反應 36 小時。將反應器冷卻至室溫，並將混合物真空過濾，以分離用去離子水洗滌並在空氣中乾燥之固體。

【0109】 分析固體反應產物，並發現其含有 21.2 wt %的 Si、21.5 wt %的 Zr、K 20.9 wt %的 K，燒失量(LOI)12.8 wt %，其給予 $K_{2.3}ZrSi_{3.2}O_{9.5}*3.7H_2O$ 的化學式。此產品被視爲樣品 A。

範例 2

【0110】 藉由混合 121.5 克膠體二氧化矽(杜邦公司視爲 Ludox®AS-40)、83.7 克 NaOH 於 1051 克 H_2O 中以製備溶液。幾分鐘之劇烈攪拌後，加入 66.9 克的醋酸鋯溶液(22.1 wt.%的 ZrO2)。此混合物再攪拌 3 分鐘，並將所得凝膠轉移到不銹鋼反應器中，且在 200℃進行水熱反應並攪拌 72 小時。將反應器冷卻至室溫，並將混合物真空過濾，以分離用去離子水洗滌並在空氣中乾燥之固體。

【0111】 分析固體反應產物，並發現其含有 22.7 wt. %的 Si、24.8 wt. %的 Zr、12.8 wt. %的 Na，LOI 13.7 wt. %，其給予 $Na_{2.0}ZrSi_{3.0}O_{9.0}*3.5H_2O$ 的化學式。此產品被視爲樣品 B。

範例 3

【0112】 以 15 分鐘之期間緩慢加入膠態二氧化矽溶液(60.08 克)(杜邦公司視爲 Ludox®AS-40)至 64.52 克 KOH 溶於 224 克去離子水的攪拌溶液中。隨後加入 45.61 克鋯酸酯(Aldrich 公司 15-16 wt.%的 Zr，在稀乙酸中)。當此添加完成後，加入 4.75 克含水的 Nb_2O_5(30 wt.%的 LOI)並再攪拌 5 分鐘。將所得凝膠轉移到攪拌的高壓釜反應器中，並以 200℃水熱處理 1 天。此時間之後，將反應器冷卻至室溫，將混合物真空過濾，將固體用去離子水洗滌並在空氣中乾燥。

【0113】 分析固體反應產物，並發現其含有 20.3 wt. %的 Si、15.6 wt. %的 Zr、20.2 wt. %的 K、6.60 wt. %的 Nb，LOI 9.32 wt. %，其給予 $K_{2.14}Zr_{0.71}Nb_{0.29}Si_3O_{9.2}*2.32H_2O$ 的化學式。電子掃描(SEM)樣品之部分，包含結晶之 EDAX，表示存在鈮、鋯和矽骨架元件。此產品被視爲樣品 C。

範例 4

【0114】 藉由混合 141.9 克 NaOH 顆粒於 774.5 克水的溶液中製備溶液，其中加入 303.8 克矽酸鈉並攪拌。向此混合物中逐滴加入 179.9 克的乙酸鋯(10%乙酸溶液中之 15%的 Zr)。經過徹底混合後，將混合物轉移至哈氏合金(Hastalloy™)反應器，並於自生壓力下加熱至 200℃並攪拌 72 小時。在反應時間結束時，將混合物冷卻至室溫，過濾且固體產物用 0.001 M NaOH 溶液洗滌，然後在 100℃下乾燥 16 小時。用 X-射線粉末繞射分析表明，該產品是純 ZS-11。

範例 5

【0115】 朝容器中加入 37.6 克 NaOH 顆粒溶解在 848.5 克水之溶液中，並朝此溶液加入 322.8 克矽酸鈉並混合。向此混合物中滴加 191.2 克的乙酸鋯(10%的乙酸中之 15%的 Zr)。徹底混合後，將混合物轉移到一個哈氏合金反應器，反應器在自生條件下加熱至 200℃並攪拌 72 小時。冷卻後，過濾產物，用 0.001 M NaOH 溶液洗滌，然後在 100℃下乾燥 16 小時。用 X-射線粉末繞射分析表明該產物爲 ZS-9(即，主要是 ZS-9 的結晶形式之組成物)。

範例 6

【0116】 約 57 克(非揮發性游離基礎，批次 0063-58-30)的 Na-ZS-9 懸浮於約 25 毫升之水中。 逐漸加入 0.1N HCl 溶液，並輕輕

攪拌，並且用 pH 計監測 pH 值。加入總共約 178 毫升的 0.1N HCl 並攪拌，過濾混合物，然後再進一步以額外之 1.2 升 0.1N 鹽酸洗滌。過濾該物質，乾燥並用 DI 水洗滌。所得材料的 pH 值爲 7.0。在 H-ZS-9 粉末自此三分批之離子交換及以<12%的 Na 之 0.1NHCl 產生。

【0117】 如本範例中所說明，以稀強酸之分批的離子交換能夠減少 NA-ZS-9 組成物的鈉含量至所需範圍內。

範例 7

【0118】 約 85 克(非揮發性游離基礎，批次 0063-59-26)的 Na-ZS-9 以 31 升的 DI 水，以 2 升的增量 3 天，直至清洗液的 pH 值達到 7。過濾該物質，乾燥，並用 DI 水洗滌。所得材料的 pH 爲 7。自分批離子交換和水沖洗所得之 H-ZS-9 粉末具有<12%的 Na。

【0119】 如本範例中所說明，水洗能夠減少 NA-ZS-9 組成物的鈉含量至所需範圍內。

範例 8

【0120】 採用光散射繞射技術分析個別批量的 ZS-9 晶體。粒子尺寸分布和其他測量參數顯示於第 2 圖至第 4 圖。d(0.1)、d(0.5)及 d(0.9)表示 10%、50%及 90%尺寸值。累積粒子尺寸分布顯示於第 4 圖至第 6 圖。可自以下圖表中察覺，粒子之累積體積具有低於 3 微米約 0.3%至約 6%範圍之直徑。另外，不同之 ZS-9 批量具有以具有小於 3 微米直徑之粒子變換程度之不同粒子尺寸分布。

範例 9

【0121】 ZS- 9 的晶體爲篩選以去除小直徑粒子的主體。分析使用不同尺寸篩選所得的 ZS- 9 結晶之粒子尺寸分布。如以下附圖中所

示，具有直徑小於 3 微米的粒子的比例可降低，並使用合適的網目尺寸篩網消除。未經篩分，約 2.5 %百分比的粒子具有小於 3 微米的直徑。參見第 5 圖。經由以 635 網目篩網篩選，具有小於 3 微米直徑的粒子比例減少至約 2.4%。參見第 6 圖。經由以 450 網目篩網篩選，具有小於 3 微米直徑的粒子比例進一步減少到約 2%。參見第 7 圖。經由以 325 網目篩網篩選的情形下，具有小於 3 微米直徑的粒子比例進一步降低至約 0.14%。參見第 8 圖。最後，230 網目篩網減少低於 3 微米粒子的比例至 0%。參見第 9 圖。

【0122】 在此示例中呈現的篩選技術說明，可獲得提供少量或無粒子低於 3 微米之 ZS-9 之粒子尺寸分布。將意識到的是，根據範例 5 之 ZS-9 或根據範例 6 和範例 7 之 H-ZS-9 可如同此範例中所教示地篩選，以提供所需的粒子尺寸分布。具體地講，本文揭露之較佳的粒子尺寸分布可使用於 ZS-9 和 H-ZS-9 範例中使用之技術來獲得。

範例 10

【0123】 進行對小獵犬之 14 天重複劑量口服毒性試驗與回覆(Recovery)。對小獵犬進行此符合 GLP 標準的口服毒性研究，以評估當以 6 小時間隔、12 小時期間、1 日 3 次、在食品中、至少連續 14 天服用時，ZS-9 的潛在口服毒性。在主要研究中，ZS-9 以劑量爲 0(對照組)、325、650 或 1300 mg/kg/dose 施加於 3/dogs/sex/dose。另外的 2 dogs/sex/dos，分配給回復研究，與主要研究動物同時接受 0 或 1300 mg/kg/dose，並另外維持中斷治療 10 天。1.1274 的修正係數是用來修正 ZS-9 的水含量。劑量記錄被用來確認劑量給藥的精確性。

【0124】 在適應期(第-7 天至第-1 天)狗被訓練在 6 小時間隔吃 3 部分的濕狗糧。在治療過程中，所需量之待測物質(根據最近紀錄的

體重)混合～100 克濕狗糧，並以 6 小時間隔提供給狗。隨著上次每日劑量的消耗提供其他的乾糧。每隻狗接受數量之濕狗糧。記錄在到達及第-2 天、第-1 天、第 6 天、第 13 天和第 20 天體重。在適應期、治療和恢復期間進行每天兩次臨床觀察。在治療期間每天測量乾及濕兩種飼料的消耗。收集測試前(-1 天)和第 13 天之血液和尿液樣品以供血清化學分析、血液學、凝血和尿分析參數。於測試前(第-6/7 天)和第 7 天(雌性)或第 8 天(雄性) 進行眼科檢查。於測試前(第-1 天)和第 11 天進行心電圖評估。於研究結束(第 14 天-主要研究和第 24 天-恢復研究)，執行剖檢，對協議指定之器官重量進行稱重，並對選定之組織進行顯微鏡檢查。

【0125】 良好的容許以 6 小時間隔、在 12 小時期間 14 天，一天三次口服給予之 325、650 和 1300 mg ZS-9/kg/dose 與食物。臨床症狀侷限於治療的第二週期間在於 325 mg/kg/dose 之一些狗及接受≥650 mg/kg/dose 的所有動物的糞便中假定爲試驗品之白色材料的觀測。對體重、體重變化、攝食量、血液學和凝血參數或眼底鏡及 ECG 評估無不良影響。

【0126】 無肉眼可見之涉及 ZS-9 之給藥。在顯微鏡下，治療的動物的腎臟中觀察到最小的輕度局灶性和/或多灶性炎症，但在對照組動物無。在 650 和 1300 mg/kg，病變有相似的發病率和嚴重程度，並在 325 mg/kg 不太頻繁和嚴重。在一些狗之中，炎症是單邊而非雙邊且在某些情況下與膀胱和輸尿管起源的炎症相關。齊聚這些觀察表明除了直接傷腎外之因素，如以 ZS-9-治療的狗的尿液成分中之改變可能造成增加亞臨床尿路感染的易感性，即使在這些組織中沒有觀察到微生物。在恢復動物中，此些炎症在雌性中完全解決，在雄性中部

分解決，意味無論炎症的原因，其隨著停止給藥而可逆。

【0127】 以 ZS-9 治療之小獵犬中觀察到之混合白細胞炎症之升高的發病率總結如下。

腎臟中炎症的總結									
終端剖檢(TN): 14 天									
劑量		0 mg/kg		325 mg/kg		650 mg/kg		1,300 mg/kg	
性別		M	F	M	F	M	F	M	F
動物數量		3	3	3	3	3	3	3	3
左腎	發生率	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	最小	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3
	輕微	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
右腎	發生率	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	最小	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	輕微	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3
兩腎	發生率	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	最小	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	輕微	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6
嚴重度評分總合		0	0	2	3	4	9	5	9
		0		5		13		14	
嚴重度評分的平均群組		0.00		0.83		2.17		2.33	

【0128】 在於劑量爲 650 mg/kg/dose 之雌性的腎盂及尿中亦觀察到如下總結之最少的急性膀胱炎和不明結晶。

於 650 mg/kg/dose 觀察到之結晶總結			
動物編號	4420	4421	4422
血液中不明結晶	+	–	+
腎盂中結晶	–	+	–
急性膀胱炎	+	+	–

【0129】 在群組 2 或 4 之雌性或 ZS-9 治療之雄性中結晶未被鑑定。

【0130】 於兩實驗中注意到，與對照組相比，尿液 pH 值提高且其假設尿液 pH 值中之改變及/或影響尿溶質溶解度的尿液成分造成導致尿路刺激症狀和/或增加尿路感染(UTIs)易感性之結晶形成。

【0131】 與粒子尺寸資料結合之尿結晶(長的細尖簇)和測試品之不溶性使這些結晶不太可能是 ZS-9。

範例 11

【0132】 製備 ZS-9 的晶體和特定“未篩選之 Z S-9”。對 ZS-9 結晶樣品進行根據範例 10 之程序之篩選，且篩選之樣品被特定爲“ZS-9> 5 微米”。ZS-9 結晶體的其他範例經歷以上範例 6 之程序之離子交換接著根據範例 10 之程序篩選。所得之 H-ZS-9 結晶被特定爲“ZS-9+>5 微米”。

【0133】 以下 14 天研究設計以顯示尿液 pH 值上之粒子尺寸及粒子形式與存在於尿液中之結晶之影響。以上化合物藉由與濕狗糧混合，口服地施予小獵犬。方案係以 6 小時間隔 12 小時期間以以下方式一天三次施予：

研究設計

群組	mg/kg/dose*	雌性
對照組	0	3
未篩選之 ZS-9	600	3
ZS-9 >5μm	600	3
ZS-9 + >5μm	600	3
未篩選之 ZS-9	100	3
ZS-9 >5μm	100	3
ZS-9 + >5μm	100	3
$NaHCO_3$	50	3

* 對水未修正

ZS-9+ = pH 中性結晶

狗的總數	24 雌性

年齡	快 5 個月
適應期	≥ 10 天
測試品配方	與濕狗糧混合
測試品施予	於給藥之 30 分鐘內
劑量配方分析	使用劑量紀錄以確認劑量。將記錄任何剩餘濕狗糧之重量。

【0134】 下表概述此觀察、毒代動力學評價、實驗室檢查(血液學、尿分析)以及終端程序。

觀察	
治療之死亡率和患病或反應的徵兆	包含糞便評估一天兩次(治療後及傍晚)
詳細檢查	適應期間，每周研究
體重	到達、-1 天、第 7 天及第 14 天
食物消耗	每天(濕及乾糧)
眼底鏡檢查	無

毒代動力學 (用於潛在 Z_R 分析)	
3 X 1 ml 全血/樣品與紀錄之樣品重	第 -1 天:前劑量 第 13 天: 前劑量及 2nd 劑量後 4 小時

實驗室檢查	
血液/臨床化學 (見表)	治療前及研究之第 1 週及第 2 週期間
尿液分析 (見表 t)	治療前及研究之第 1 週及第 2 週期間 (代謝籠，尿液樣本必須保持陰涼)
	對未來可能之 Zr 分析等分剩餘尿並冷凍保存

終端程序	
屍體剖檢	不考慮死亡模式之所有動物 收集至 NBF 之所有組織 (見表)
組織病理學	只有尿路(腎與膀胱)

【0135】 研究期間，於雌性狗中，測試品未篩選之 ZS-9、ZS-9 >5μm 及 ZS-9 + >5μm 以 6 小時間隔 12 小時間，連續 14 天一天三次給藥利用濕糧載體從飲食中攝取。劑量濃度為 100 或 600 mg/kg/dose。

【0136】 所有動物存活過 14 天給藥週期。於死亡率、體重、體

重增加、器官重量，肉眼所見或在臨床化學或血氣參數中無測試品相關的變化。ZS-9 相關的發現侷制於鈉排泄比例之增加和接受 6000 mg/kg/dose 劑量之篩選或未篩選 ZS-9 之動物中尿液 pH 值之增加，並鉀排泄比例之減少和以 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm 給藥之動物尿中尿素氮/肌酸酐比值。

【0137】 相較於對照組，以 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9 及 ZS-9> 5μm 治療之動物之尿液 pH 值令人滿意地明顯增加，其於 100mg/kg/dose 與以 600mg/kg/dose 之 ZS-9 +> 5μm 治療之動物中未觀察到。此些動物之尿液 pH 值於第 7 天自 5.33 增至~7.67，且於第 13 天自 5.83 增至~7.733。以 600mg/kg/dose 之質子化 ZS-9(ZS-9 +> 5μm) 治療之動物之尿液 pH 值上缺乏效果表示以較高劑量之鈉載入 ZS-9(未篩選之 ZS-9 及 ZS-9> 5μm)治療之動物尿液 pH 值之增加爲腸胃道氫吸收之結果。

【0138】 在尿量及比重發現之所有差異被認爲係在正常的生理和/或手術相關變異之可接受範圍內。在生化(蛋白質、酮等)和顯微鏡(晶體、血細胞等)中之治療組尿液成分間之部分變化也被認爲是在生物和/或操作相關的變化可接受的範圍內。在所有研究間隔，於多數動物中觀察到三聯磷酸鹽結晶(磷酸銨鎂)，於一些動物中亦觀察到少量二水草酸鈣晶體。於狗身上這兩種晶體類型被認爲是一個正常的發現。沒有觀察到圖案明，任何動物中觀察到的晶體的爲與治療或測試物相關。任何動物的尿沉澱中觀察到無不明結晶。

【0139】 於第 7 天及第 13 天，鈉排出比例於包含對照組之所有群組中相對於劑量前間隔爲增加。接受 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm 之動物傾向具有稍微大於(相對於對

照組高達 116%)於其他治療組或對照組動物間所觀察到的增加。於此三群組中觀察到之增加偶爾達到被認爲係預期範圍以上之幅度且其歸因於測試品。於此三群組觀察到之改變間無明顯差異可辨識。以 600mg/kg/dose 質子化之 ZS-9 治療之動物之鈉排泄比例沒有不同。此些改變歸因於測試品且不考慮毒理學上的不利。

【0140】 相對於對照組，以 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm 及 100mg/kg/dose ZS-9> 5μm 治療之動物於第 7 天及第 13 天觀察到明顯減少之鉀排泄比例。相對於對照組，大多數這些值在第 7 天及第 13 天達到統計學上意義。這些減少歸因於測試品的藥理作用。

【0141】 在第 7 天及第 13 天，包含對照組之所有群組中，相對於劑量前間隔，尿素氮/肌酐比值相對輕微增加。相對於對照組，接受 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm 之動物在第 7 天及第 13 天之尿素氮/肌酐比值和略減(高達 26%)。雖然與其個別測試前之值相比，群組平均值無明顯不同，相較於對照組，第 7 天及第 13 天之四組中觀察到的多數變化達到統計學意義。這些發現被認爲與測試品有關。雖然於其他終點之間偶爾有統計學顯著差異，於任何治療組中，無肌酐清除率、鈣/肌酐比值、鎂/肌酐比值、或尿滲透壓之測試品相關的影響被確認。

【0142】 關於在腎臟中顯微鏡下所見之測試品係在 600mg/kg/dose 觀察。最常見的發現是最小的至輕微混合之白細胞浸潤(淋巴細胞、漿細胞、巨噬細胞和/或嗜中性粒細胞)，以及最小的至輕微腎小管再生(由減毒的上皮細胞、具豐滿核之上皮細胞和胞漿嗜鹼性稍擴大腎小管內襯)。最小腎盂炎(在腎盂粘膜下層之中性粒細

胞、淋巴細胞和漿細胞浸潤)和最小的腎小管變性/壞死(藉由具有固縮或核破裂之嗜酸細胞和包含在脫落的上皮細胞和/或炎性細胞於管腔內之小管內襯)，在接受 600 mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9 之 1/3 的狗及接受 600 mg/kg/dose ZS-9> 5μm 之 1/3 的狗中觀察到。在尿道或輸尿管中之最小腎盂炎和混合白細胞浸潤也存在於給予 ZS-9>5μm 的一些狗之中。

【0143】 腎臟中之改變多數出現在大腦皮層且偶爾隨機在髓質，病灶至多灶點(最多 4 個病灶)分布。此些灶點爲可變化之尺寸，多數不規律，偶爾線性(從外皮質延伸到髓質)，並在給定的部分涉及低於 5%的腎薄壁組織。大多數病灶由最小至輕微的白細胞混合最小至輕微之腎小管再生之浸潤組成，部分病灶只有最小至輕微之腎小管再生，而不混合白細胞浸潤。此些病灶中的一些(給予 600 mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9 的兩條狗及給予 600 mg/kg/dose ZS-9> 5μm 的一條狗)包含少量變性/壞死之小管。腎盂炎存在於四條狗中(給予 600 mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9 的一條狗及給予 600 mg/kg/dose ZS-9> 5μm 的三條狗)。

【0144】 混合白細胞的浸潤也存在於給予 600 mg/kg/dose ZS-9>5μm 之狗的兩側輸尿管的粘膜下層中和給予 600 mg/kg/dose 未篩選 ZS-9、600 mg/kg/dose ZS-9>5μm 的動物之尿道粘膜下層。相較於沒有腎盂炎的狗，有腎盂炎的狗中在腎薄壁組織混合白細胞浸潤的發病率和/或嚴重性較高。於一些狗中，尿道及輸尿管中腎盂炎和/或混合白細胞浸潤的存在及多灶性，具有炎性浸潤的腎臟發現之隨機分布，讓人聯想到上行尿路感染，並提出在 600 mg/kg/dose 之腎臟發現可能係測試品的間接影響。

【0145】 在給予 600 mg/kg/dose 未篩選 ZS-9 的狗中，三條狗中的兩條之腎臟被一或多個以上提到之發現影響。給予 600 mg/kg/dose ZS-9>5μm 之所有三條狗包含在尿道或輸尿管的粘膜下層具有腎盂炎和混合白細胞浸潤之腎臟病變。給予 600 mg/kg/dose ZS-9+>5μm 之狗中，在一條狗中僅在左腎臟中存在最小混合白血球浸潤與腎小管再生，而另一條狗具有最小腎小管再生之少許病灶。

【0146】 測試品相關發現(直接或間接)不存在於給予 100 mg/kg/dose 未篩選 ZS-9(ZS-9、ZS-9>5μm、ZS-9+>5μm)的母狗中。偶然的病灶或兩個最小腎小管再生出現於三隻動物中而無混合白細胞浸潤或腎小管變性/壞死的證據。腎小管再生之相似病灶/灶點亦出現於對照組母狗上。於給予較少劑量之未篩選 ZS-9 之母狗中觀察到腎小管再生之灶點稍微較小且不與混合白細胞浸潤或腎小管變性/壞死相關聯。任何測試部分中無結晶之證據。在乳頭和腎小球脂質沉積中之腎小管礦化爲小獵犬中之背景研究，並不被認爲與測試品相關。

【0147】 600mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm 於腎臟中具有最小至輕微混合白細胞浸潤有時候與最小至輕微腎小管再生及偶發之最小腎小管變性/壞死相關聯，輸尿管及/或尿道中之混合白細胞浸潤及最小腎盂炎於施予未篩選之 ZS-9 及 ZS-9> 5μm 之狗中。

【0148】 以 600mg/kg/dose ZS-9 +> 5μm 治療之狗中無增加之尿液 pH 值結合此些狗中顯微鏡研究減少之發病率且以 600mg/kg/dose 補充有鉀之未篩選之 ZS-9 治療之狗表示因爲測試品之藥理學作用升高之尿液 pH 值及/或鉀之移除，對於來自尿液結晶體和細菌的背景損傷可具有增加的易感性。

【0149】 基於此些結果，無作用劑量(no-observable-effect-level (NOEL))爲 100mg/kg/dose 未篩選之 ZS-9、ZS-9> 5μm 和 ZS-9 +> 5μm。未察覺到不良效應之劑量(no-observable-adverse-effect-level (NOAEL))認定爲未篩選之 ZS-9 爲 600mg/kg/dose，篩選之 ZS-9(ZS-9> 5μm)爲 600mg/kg/dose 及篩選及質子化之 ZS-9(ZS-9 +> 5μm)爲 600mg/kg/dose。

範例 12

【0150】 ZS-9 結晶，通過在標準的 5-G 的結晶容器的反應來製備。

【0151】 反應物如下製備。22-L 莫頓燒瓶配備有頂置式攪拌器、熱電偶和平衡加料漏斗。在燒瓶中加入去離子水(3.25 升)。以約 100 rpm 開始攪拌且將氫氧化鈉(090 克 NaOH)加入燒瓶中。當氫氧化鈉溶解時燒瓶內容物放熱。將溶液攪拌並冷卻至低於 34℃。加入矽酸鈉溶液(5672.7 克)。向此溶液中加入乙酸鋯溶液(3309.5 克)超過 43 分鐘。將所得懸浮液再攪拌 22 分鐘。將 ZS-9 的晶種(223.8 克)加入到反應容器中，並攪拌約 17 分鐘。

【0152】 將混合物以去離子水(0.5 升)的幫助轉移到 5-G 的 Parr 壓力容器中。容器具有光滑的牆壁和標準的攪拌器。反應器不存在冷卻盤管。將容器密封，並以約 275-325 rpm 攪拌反應混合物，並加熱至 185+ / - 10℃ 4 小時，然後保持在 184-186℃並浸泡 72 小時。最後，該反應物，然後冷卻至 80℃ 12.6 小時。將所得白色固體以去離子水(18 升)的幫助過濾。將固體用去離子水(125 升)清洗直到洗提濾液的 pH 小於 11(9.73)。將濕濾餅在 95-105℃下真空(25 英寸汞柱)乾燥 48 小時，以得到爲白色固體之 2577.9 克 ZS-9(107.1%)。

【0153】 在本實施例中得到的 ZS-9 的 XRD 圖顯示於第 10 圖。此材料的 FTIR 譜顯示於第 11 圖。這些 XRD 和 FTIR 譜譜藉由通常與 ZS-11 結晶形式相關聯的吸收峰的出現而特徵化。此外，與 ZS-9 相關聯的峰表現出因晶體雜質導致的顯著擴散(如出現於 ZS-9 組成物中之 ZS-11 結晶)。舉例而言，FTIR 譜顯示了於 764 和第 955 cm^{-1} 周圍之顯著吸收。本範例之 XRD 圖在 7.5，32 和 42.5 的 2θ 值顯示明顯的雜訊和不明確界定的峰。

範例 13

【0154】 此範例中 ZS-9 結晶被質子化。

【0155】 以真空和攪拌(60-100 rpm)向 100L 反應容器裝入去離子水(15.1 升)。將 ZS-9 結晶(2.7 公斤)加入含有去離子水的 100 升容器中，並使其反應 5-10 分鐘之期間。記錄初始 pH 讀數。

【0156】 在一個單獨的 50 升大玻璃瓶中，製備鹽酸溶液包括：裝入去離子水(48 升)，然後加入鹽酸(600 毫升)至大玻璃瓶之步驟。向 100 升的反應容器以 1.5-2 小時期間裝入鹽酸溶液。將鹽酸溶液加入到反應混合物中，直到 pH 值達到約 4.45-4 .55 之範圍再。將反應混合物不斷混合 30-45 分鐘。如果 pH 值大於 4.7，加入額外之鹽酸溶液直到 pH 爲約 4.45-4 .55 的範圍內。再將反應物攪拌 15-30 分鐘。

【0157】 將質子化 ZS-9 的結晶通過具有約 18 英寸直徑的 2 微米不銹鋼網篩之布氏漏斗過濾。所形成的濾餅以約 6 升去離子水沖洗三次，以除去任何過量的鹽酸。含有質子化結晶的濾餅在真空烘箱中以約 95-105℃ 乾燥 12 至 24 小時之期間。烘乾繼續進行，直到在淨重量損失的百分比差值在大於之 2 小時期間不超過 2%。一旦產品達到適當乾燥，所得結晶是樣品質量。

範例 14

【0158】 高容量 ZS-9 結晶係依據以下代表性範例製備。

【0159】 反應物製備如下。22-L 莫頓燒瓶配備有頂置式攪拌器，熱電偶、和平衡加料漏斗。在燒瓶中加入去離子水(8,600 克，477.37 moles)。以約 145-150 rpm 開始攪拌混合物並加入氫氧化鈉(661.0 克，16.53 moles 的 NaOH，8.26 moles Na2O)到燒瓶中。將燒瓶內容物從以 3 分鐘之期間，24℃升溫至 40℃，同時溶解氫氧化鈉。將溶液攪拌 1 小時，以允許初始放熱消退。加入矽酸鈉溶液(5,017 克，22.53 moles SO 2，8.67 moles Na2O)溶液。向此溶液中，通過加料漏斗的裝置中，在 30 分鐘內加入乙酸鋯溶液(2,080 克，3.76 moles 二氧化鋯)。將所得懸浮液再攪拌 30 分鐘。

【0160】 將混合物以去離子水的輔助(500 克，27.75 moles)，轉移到 5-G Parr 壓力容器型號 4555。反應器裝有具有蜿蜒結構的冷卻盤管以相鄰攪拌器提供板狀結構於反應器中內。在冷卻盤管不裝入熱交換流體，因爲其用於此反應中僅係提供相鄰攪拌器的板狀結構。

【0161】 將容器密封，且將反應混合物以約 230-235 rpm 攪拌並加熱從 21℃到 140-145℃ 7.5 小時並在 140-145℃下保持 10.5 小時，然後加熱到 210 - 215℃ 6.5 小時，其中獲得 295-300 psi 的最大壓力，然後在 210-215℃下保持 41.5 小時。隨後，以 4.5 小時之期間將反應器冷卻至 45℃。將所得白色固體以去離子水(1.0 公斤)的幫助過濾。將固體用去離子水洗滌(40L)，直到洗提濾液的 pH 小於 11(10.54)。濕濾餅的代表性部分以 100℃在真空(25 英寸汞柱)乾燥整夜，以得到爲白色固體之 1376 克 ZS-9(87.1%)。

【0162】 所得之 ZS-9 之 XRD 圖顯示於第 12 圖。此材料之 FTIR 譜顯示於第 13 圖。與範例 12(第 10 圖至第 11 圖)相比時，此些 XRD 與 FTIR 譜譜呈現無擴散之明確界定之波峰，且無與除了 ZS-9 以外之其他結晶形式相關的峰(如 ZS-11 峰)。此範例說明了反應器內板狀結構的出現如何大幅地和出乎意料地改善了此些所得結晶的質量。儘管不希望被理論所束縛，發明人明白於反應進行中，擋板提供舉起固體(即晶體)之額外湍流，並導致反應容器中的結晶更均勻的懸浮。此改進的懸浮允許對於所需結晶形式之更完全的反應，並減少在最終產品中不想要的 ZS 結晶形式的存在。

範例 15

【0163】 ZS(ZS-9)之 KEC 依據以下計畫判定。

【0164】 此種使用 HPLC 之測試方法有溶劑梯度引進和陽離子交換檢測之能力。管柱(column)爲 IonPac CS12A，分析(2x250 毫米)。流速爲 0.5 毫升/分鐘，具有約 8 分鐘的運行時間。管柱溫度設定爲 35℃。進樣量爲 10μL 和清洗進樣針爲 250μL。泵是在等度模式下操作，且溶劑是 DI 水。

【0165】 A 儲存標準液係藉由準確稱取和記錄約爲 383 毫克重的氯化鉀(ACS 級)所製備，其被轉移到 100 毫升的塑料容量瓶。溶解該材料並以稀釋劑稀釋至一定體積後混合。儲存標準液有 2000ppm(2mg/mL)的 K +濃度。樣品經準確稱量、記錄和轉移約 112 毫克的 ZS-9 到 20 毫升的塑料瓶製備。20.0 毫升的 2000ppm 鉀儲存標準液溶液用吸管移入小瓶中並將該容器封閉。樣品瓶放到手腕式振盪器上，並搖晃至少 2 小時，但不超過 4 小時。樣品製備溶液通過 0.45 pm 的 PTFE 過濾器過濾到塑料容器中。將 750 PL 中的樣品溶液

轉移到 100 毫升塑料容量瓶中。將樣品以 DI 水稀釋至一定體積並混合。初始的 K +濃度爲 15ppm(1 SpgImL)。

【0166】 將樣品注射到 HPLC 中。第 14 圖顯示空白溶液色譜圖的範例。第 15 圖顯示檢測標準溶液色譜圖的範例。第 16 圖顯示樣品的色譜圖之範例。鉀離子交換容量是使用下列公式計算：

$$KEC = \frac{\frac{(IC - FC) \times V}{Eq\ wt.}}{Wt_{SPL} \times \frac{(100\% - \%水)}{100\%} \times \frac{1g}{1000mg}}$$

KEC 於 mEq/g 中之鉀離子交換容量。鉀之初始濃度(ppm)爲 IC。鉀之最終濃度(ppm)爲 FC。當量重爲(原子量/價數)爲 Eq wt。樣品製備中標準液量(升)爲 V。用於樣品製備之 ZS-9 重(毫克)爲 Wt_{spl}。水含量之百分比(%)爲%水。

【0167】 根據範例 12 之程序，即在沒有擋板(例如，內部冷卻盤管結構)製造之 ZS-9 的三個樣品，根據上述程序測試鉀離子交換容量(KEC)。同樣地，根據範例 14 製造之 ZS-9 的三個樣品在具有用作擋板之冷卻盤管的反應器中根據此程序測試。在表 3 之結果表明，範例 14 的程序及結晶器內的擋板的存在導致鉀離子交換容量的顯著增加。

表 3 P 鉀離子交換容量(KEC)			
範例 12 (無擋板)		範例 14 (有擋板)	
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

根據範例 14 製備之高容量 ZS，經由使用範例 13 之技術質子化，將具有稍微較低之鉀離子交換容量。發現以此方法製備之質子化 ZS 具有約 3.2 meq/g 之鉀離子交換容量。據此，發現高容量 ZS 增加使用此程序製備之質子化容量。此表明質子化 ZS 可被製備具有 2.8-3.5 meq/g

範圍中之鉀離子交換容量，較佳的爲 3.05-3.35 meq/g，而最佳的爲 3.2 meq/g。

範例 16

【0168】 使用內部冷卻盤管以提供板狀結構於反應器內只有對 5-加侖量級的小反應器爲可行，因爲較大的反應器不能輕易地以冷卻盤管舉起，且通常不使用冷卻盤管。

【0169】 發明人已設計用於高純度、高 KEC 之 ZS-9 結晶之大規模製造之反應器。大規模反應器通常使用用於實現熱交換之夾套於反應室中，而不是懸浮在反應室內之線圈。常規的 200 -L 反應器 100 顯示於第 17 圖。反應器 100 具有光滑壁面和延伸到反應室中心的攪拌器 101。反應器 100 也具有熱電偶套管 102 和底部出口閥 103。本發明人已設計了一種改進的反應器 200，第 18 圖，其亦具有攪拌器 201、熱電偶套管 202 和底部出口閥 203。改良的反應器 200 具有擋板結構 204 在其側壁面上，其與攪拌器 201 的組合提供反應期間結晶的顯著舉起和懸浮以及創造高純度、高 KEC ZS- 9 結晶。改良的反應器除了擋板結構 204 以外亦可包於結晶期間用於控制反應溫度的冷卻或加熱夾套。示例性且非限制性的擋板設計的細節示於第 19 圖。較佳的爲反應器具有至少 20 升的體積，更佳的爲 200 升或更多，或者進一步於 200 升至 30000 升的範圍內。

範例 17

【0170】 於患高鉀血之人類主體的治療中研究 ZS-9 的幾個劑量。共有 90 個主體入選本研究。這項研究涉及每個階段 ZS 的劑量升級的三個階段。在這些研究中所用的 ZS-9 系根據範例 12 製備。適當

尺寸分布的 ZS-9 的結晶係藉由空氣分級獲得，以得到具有其中大於或等於 97%之結晶之分布大於 3 微米。篩選是使 ZS 結晶呈現大於 3 微米，並且在組成物中小於 7%的粒子直徑小於 3 微米的中值粒徑。ZS-9 結晶被判定具有約 2.3 meq/g 之 KEC。質子化使 ZS 結晶呈現低於 12%重量之鈉含量。研究利用無法與 ZS 區分之 3 克矽化微晶纖維素作爲安慰劑。

【0171】 在研究中每例患者分別接受 3 克劑量的安慰劑或 ZS，一天三次隨餐服用。ZS 和安慰劑皆以在進餐時飲用之水中懸浮的粉末給藥。研究的每個階段在 ZS 群體和安慰劑中之主體間之數量有 2:1 的比例。在第一階段，18 個病患隨機分配接受三天劑量爲 0.3g 隨餐服用之 ZS 或安慰劑。在第二階段，36 個病患隨機分配接受三天 3 克隨餐服用之 ZS 或安慰劑。在第三階段，36 個病患隨機分配接受三天劑量 10 克隨餐服用之 ZS 或安慰劑。總共有 30 個病患接受安慰劑且 60 個病患接受各種劑量之 ZS。飲食基本上不受限制，並且患者被允許從各種當地餐廳或標準的室內減肥診所選擇他們希望的食物。

【0172】 鉀(“K”)的篩選值通過以 30 分鐘的間隔測定血清 K + 三次，並計算平均值(時間爲 0、30 和 60 分鐘) 於第 0 天建立。臨首次劑量攝入前，計算基線鉀素濃度作爲這些值的平均值和第一天的血清 K +。如果篩查 K 值小於 5.0 meq/l，則主體不被納入研究。

【0173】 於研究第 1-2 天，所有主體從早餐開始隨餐接受研究藥物，每天 3 次(第一餐延遲到第 1 天第一次給藥後 1.5 小時)。治療開始後，於每劑量後 4 小時評估血清鉀濃度 48 小時。如果 K 濃度趨於正常，主體以 48 小時無進一步研究藥物治療從診所出院。如果 K 濃度仍升高(K> 5.0 meq/l)，主體接受另外 24 小時的研究藥物治療，然

後重新進行評估，並於 72 小時或者 96 小時出院。所有主體均接受至少 48 小時的研究藥物治療，但也有少數接受長達 96 小時的研究藥物治療。該項研究的主要療效終點是在最初 48 小時安慰劑治療主體和 ZS 治療主體之間的研究藥物治療中鉀濃度的變化速率的差異。表 4 提供了各種群體在 24 和 48 小時終點的 p 值。接受一天三次 300 毫克的 ZS 的病患相對於 24 小時或 48 小時終點之安慰劑不具有統計學差異。接受 3 克 ZS 的患者僅於 48 小時時間期間表現出統計學差異，這表明這個特定的劑量在降低血清鉀濃度上相對有效。沒想到，接受一天三次 10 克 ZS 的那些病人，在濃度和速度兩者展示了鉀濃度的最大下降幅度。鉀減少相當大的幅度，具有在約 3 克劑量約 0.5 meq/g 的減少，及在 10 克劑量約 0.5-1 meq/g 的減少。

表 4: 主要終點: 意圖治療群體來自 24 小時及 48 小時(主要終點於 48 小時)變化之血清鉀(mmol/l)指數率

	群體 1 300 mg 一天三次 (tid) *p*-值	群體 2 3 g 一天三次 *p*-值	群體 3 10 g 一天三次 *p*-值
24 小時	0.7668	0.0737	0.1301
48 小時	0.4203	0.0480	<0.0001

【0174】 主體接著以每天進行 K 測量追蹤共 7 天(168 小時)。所有病患，只要病患攝入測試品，在研究的前一天(第 0 天)進行 24 小時的尿液收集。表 5 提供安慰劑治療的主體和不同主體之間於研究的 7 天血清鉀濃度變化速度的差異。接受 300 毫克藥物的病患在 7 天期間，相對於安慰劑無統計學顯著減少之鉀濃度。接受 3 克藥物的病患在初始的 24 小時期間後，無統計學顯著減少之鉀濃度。接受 3 克藥物的病患在 7 天時間過程中具有最統計學顯著減少之且血清鉀濃

度。這些數據表明，給予至少 10 克 ZS 時，達長鉀減少的延長，而單一的(即 1 天)劑量是適合顯著減少鉀濃度。其也有可能，當給予 3、4 或 5 克劑量一天一次可有效地減少鉀濃度。

表 5: 意圖治療群體隨時間之血清鉀 (mmol/l)

	群體 1 300 mg 一天三次 非配對 t 檢驗 p-值	群體 2 3 gm 一天三次 非配對 t 檢驗 p-值	群體 3 10 gm 一天三次 非配對 t 檢驗 p-值
基線			
1 天-30 分鐘 1st 後	0.566	0.604	0.356
1 天-1 小時 1st 後	0.875	0.125	0.022
1 天-2 小時 1st 後 (吃早餐)	0.231	0.688	0.160
1 天-4 小時 Post 1st 後 (吃午餐)	0.640	0.774	0.232
1 天-4 小時 2nd 後	0.219	0.415	0.072
1 天-4 小時 Post 3rd 後	0.603	0.365	0.025
2 天-0 小時	0.700	0.026	0.092
2 天- 4 小時 1st 後	0.675	0.136	<0.001
2 天- 4 小時 2nd 後	0.891	0.044	<0.001
2 天- 4 小時 3rd 後	0.783	0.064	<0.001
2 天-20 小時 1st 後	0.822	0.157	<0.001
3 天-0 小時	0.914	0.074	<0.001
4 天-0 小時	0.756	0.775	<0.001
5 天-0 小時	0.404	0.595	0.001
6 天-0 小時	0.717	0.321	0.016

7 天-0 小時	0.217	0.476	0.065

【0175】 治療組之比較證明，於包括：年齡、性別、體重、血清肌酐濃度、估計腎小球濾過率(“GFR”)、鉀濃度和慢性腎臟病的病因(“CKD”)的任何參數中無顯著差異。

【0176】 第 20 圖顯示在攝入安慰劑、每劑量 0.3 克 ZS(群體 1)、每劑量 3 克 ZS(群體 2)、每劑量 10 克 ZS(群體 3)的最初 48 小時後血清鉀的變化。施予 ZS 的患者的鉀相對於時間之斜率明顯不同於群體 2(0.5 meq/L/48 小時，P <0.05)和群體 3(1 meq/L/48 小時，P <0.0001)之安慰劑。

【0177】 群體 3 血清鉀正常化的時間明顯少於與安慰劑組(P=0.040)。其他群組的結果與安慰劑均無顯著差異。第 21 圖比較施予 10 克劑量 ZS 相對於安慰劑，降低血清鉀 0.5 meq/L 的時間。相較於安慰劑，在給予 ZS 之主體中，血清 K 下降時間明顯較短(P = 0.042)。

【0178】 自研究之 48 小時至 144 小時血清 K 的增加，於中斷研究藥物的給藥後也受到審查。血清鉀的增加率爲大致正比於藥物攝取期間血清鉀的降低率，如第 22 圖。

【0179】 24 小時尿 K +排出分析表明，於 10 克劑量的 ZS，尿 K 排泄有約 20 meq/day 之明顯減少(P<0.002)，同時所有其他群組排泄保持不變或增加，如第 23 圖所示。

【0180】 每天尿樣中 K /肌酐比值的分析證實與 24h 尿 K +排泄相同的趨勢。 群體 3 於尿 K/肌酐比值具有下降趨勢，而其他群體保持不變或有所增加。獨立的分析表明在研究期間，任何群體中之肌酐清

除率或每日肌酐排泄沒有改變。

【0181】 24 小時尿液樣本的分析亦允許每天尿鈉排泄。如第 24 圖所示，在所有群組中鈉排泄量大致穩定。雖然於任何群組中無明顯變化，相較於群體 3 尿，群體 1 及對照組病患中出現了上漲較多之鈉排泄量。

【0182】 測試尿素氮(“BUN”)作爲 ZS 結合藉由腸道中細菌尿素酶產生銨的效果的測度。從研究第 2 天到研究第 7 天，BUN 有與劑量相關且統計學顯著之減少，反應血清 K(0.035 之間[研究第 2 天]和<0.001[研究第 5-7 天] p 值)。這也伴隨尿液尿素之排泄減少。

【0183】 在一天三次 10 克劑量 ZS(於研究第 2-6 天，p-值從 0.047 到 0.001)，有仍然是在正常範圍內(從 9.5mg/dL 到 9.05mg/dL)之血清鈣之統計學顯著減少，但沒有主體發展成低鈣血;在任何劑量的 ZS 沒有血清鎂、血清鈉、血碳酸氫鹽或其他任何電解質有顯著的變化。血肌酐有下降的趨勢，其在研究第 6 天變得統計學顯著(P = 0.048)。在包括尿沉渣、評估腎小球濾過率(“GFR”)或腎功能標誌物 NGAL 和 KIM-1 任何其他評估腎參數沒有劑量相關的變化。

【0184】 此隨機和雙盲的臨床試驗證明了攝取中等量的 ZS 顯著降低具有第 3 階段的 CKD 之病患之血清鉀濃度。沒有瀉藥劑和 ZS 一起給予，所以鉀的移除純粹是基於在腸道中通過 ZS 對 K 的結合而不是由於腹瀉的作用。

【0185】 口服的聚苯乙烯磺酸鈉(“SPS”)治療總是導致鈉負載於病患。鈉以與所有陽離子(K、氫、鈣、鎂等)的結合 1:1 的比例釋放。ZS 部分地載入鈉和部分地載入氫，以產生近生理 pH(7 至 8)。在這個

起始 pH 值，於 K 之結合期間有鈉的少量釋放及氫的一些吸收。於 ZS 的攝取期間尿鈉排泄不會增加，因而 ZS 的使用應不造成病患體中過量的鈉。

【0186】 一天三次約 10 克的最大劑量(約每天 30 克或約 0.4 g/kg/day)，在血清 K 上 ZS 行動的快速性及減少尿液中 K 排出的有效性上係令人驚訝的。這也導致尿 K 於第二天從基線濃度下降了約 40%。因此，看來如同動物中，ZS 至少在減少儲存於人類中之體內 K 爲有效，且由於在人的糞便中之高 K 濃度，而更有可能如此。

【0187】 來自此試驗之其他觀察爲在整個試驗過程中磷酸鹽的明顯減少(低 11-12%)。此數據表示微孔矽酸鋯可用於高血磷症之治療。

範例 18

【0188】 高容量 ZS(ZS-9)係根據範例 14 製備。本材料根據描述於範例 13 之技術質子化。材料經過篩選使 ZS 結晶展現大於 3 微米且組成物中之粒子小於 7%具有小於 3 微米直徑之中值粒徑。ZS 結晶展現低於 12%重量之鈉含量。劑量形式以每餐施予病人 5 克、10 克及 15 克之濃度製備。此範例中之 ZS 具有大於 2.8 之提升之鉀離子交換容量。於較佳之態樣中，鉀離子交換容量於 2.8 至 3.5 meq/g 之範圍內，更佳的是於 3.05 至 3.35 meq/g 之範圍內，而最佳的是約 3.2 meq/g。約 3.2 meq/g 之鉀離子交換容量之目標包含預期於不同批量之 ZS 結晶間測量之鉀離子交換容量之小幅波動。

【0189】 當根據於範例 17 中建立之計畫給藥時，ZS-9 將爲了相似之鉀血清濃度減少而提供。因爲 ZS-9 具有提升之 KEC，考量到提升之陽離子交換容量，施予至有需求之主體的劑量將減低。因此，受

苦於血清鉀濃度升高超出正常範圍之病患將施予一天三次之 1.25、2.5、5 及 10 克之 ZS-9。

【0190】 考量揭露於本文中發明之說明書及實踐，本發明之其他實施及使用對於領域內之通常知識者將爲顯而易見。所有於此列舉之參照，包含所有美國及外國專利及專利申請案，皆藉由參照具體且完全地在此整合於本文中。意圖在使說明書和實施例被認爲僅是示例性，具有由以下權利要求所指示的本發明的真正範圍和精神。

範例 19

【0191】 根據於上討論之美國專利號 6,814,871、5,891,417 及 5,888,472 之已知技術，製備 ZS(ZS-2)。ZS-2 之 x 射線繞設圖樣具有以下特徵化 d-間距範圍及強度：

表 6 - ZS-2	
d(埃)	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

於本範例之一態樣中，ZS-2 結晶係使用範例 14 中描述之具擋板之反應器製備。該材料根據範例 13 描述之技術質子化。經過篩選使 ZS 結晶展現大於 3 微米且組成物中之粒子小於 7%具有小於 3 微米直徑之中值粒徑。ZS 結晶展現低於 12%重量之鈉含量。劑量形式以每餐施予病人 5 克、10 克及 15 克之濃度製備。根據此範例製備之 ZS-2 結晶有助於減少血清鉀且可使用用於製造 ZS-2 之替代技術製造。此替代製造技術在某些情況下可提供好處。

範例 20

【0192】 使用描述於範例 16 中之反應器製備許多批量之質子化 ZS 結晶。

【0193】 質子化 ZS 結晶之批量通常係根據以下代表性範例製造。

【0194】 反應物製備如下。如第 17 圖所示，於 200-L 反應器中加入矽酸鈉(56.15 公斤)並裝入去離子水(101.18 公斤)。加入氫氧化鈉(7.36 公斤)到反應器中，並使其在出現大於 10 分鐘期間之快速攪拌中溶解在反應器中，直到有氫氧化鈉完全溶解。連續攪拌的存在下加入鋯乙酸乙酯(23 公斤)到該反應器中，並攪拌 30 分鐘期間。將反應物以 150rpm 的速率混合且反應器設定爲 210℃±5℃≥60 小時之期間。

【0195】 反應期間後，將反應器冷卻至 60℃-80℃，並將反應物的淤漿過濾、洗滌和以約 100℃的溫度乾燥≥4 小時之期間。爲製備用於質子化的乾燥結晶，裝入去離子水(46 升)以使結晶重新淤漿。15%的 HCl(約 5-7 公斤 15%的 HCl 溶液)與淤漿液混合 25 至 35 分鐘之期間。質子化反應後，反應物再次過濾乾燥，並用約≥75 升之去離子水清洗。

【0196】 利用上述製程製造之許多質子化 ZS 結晶批量之例示性細節顯示於表 7：

表 7

批次號碼	5602-26812-A	5602-28312-A	5602-29112-A	5602-29812-A
產量 (kg)	16.60	16.65	16.61	16.14
%理論產量	95	94.5	94.7	92.2
IP KEC	3.35	2.9	2.46	2.92
最高 XRD	28.9	28.9	28.9	28.9
第 2 高 XRD	15.5	15.5	15.5	15.5

第三高 XRD	26.2 : 13.9	26.1 : 13.9	26.2 :26.2	26.2 : 26.2
pH	8.3	8.7	8.6	8.9
% < 3um (2.50)	0.4	1.27	1.52	3.08
% < 3um (3.00)	1.69	2.77	2.8	6.37
中間 D(4,3)	10.6	12.5	12.8	10.1
KEC	3.1	3.0	2.94	3.04

【0197】 以上獲得之 H-ZS-9 之 XRD 圖提供於第 25 圖至第 28 圖。此些 XRD 圖表明 H-ZS-9 可以具有期望的鉀離子交換容量之商業上顯著批次數量來製造。批次 5602-26812-A 達到最均勻的結晶分布。發現當結晶條件導致高度均勻的粒子尺寸分布時，隨後之質子化步驟將陽離子交換容量從 3.4 降低至 3.1 meq/g。與此相反，批次 5602-28312-A、5602-29112-A 和 5602-29812-A 表現不太均勻的粒子尺寸分布。不太均勻的粒子尺寸分布是由於增加了反應器的填充比例所導致。當填料的比例達到 80-90%，粒子尺寸分布變得較不均勻。然而，沒想到此些批次的後續質子化導致鉀離子交換容量顯著增加。因爲根據本發明的反應可以經由質子化增加鉀離子交換容量的方式進行，因此預計相較於其他，較高容量之 ZS-9 可在商業上顯著數量地獲得將被認爲係可能的。

【0198】 用以確定質子化 ZS 結晶樣品的不同批次之繞射圖樣之相位量化也利用 Rietveld 法在 Rigaku MiniFlex600 中進行。使用 200-L 反應器的製造方法生產之相組成描述於表 8 且 XRD 資料描述於第 25 圖至第 29 圖。

表 8: 經由 Reitveld 之相組成 (wt%)				
批次號碼	ZS-9	ZS-7	ZS-8	非晶結晶

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

【0199】 繞射圖案用於除了一系列非晶結晶外，批量生產提供之 ZS-9 和 ZS-7 結晶混合物。發現相較於以前的方法，在依據上述方法之較大的 200 升反應器中製備的 ZS 結晶導致無可檢測到之濃度之 ZS-8 結晶和較低濃度的非晶形結晶。因爲不想要的較高溶解度之 ZS-8 結晶及隨之而來造成的尿中鋯濃度的升高，高度希望 ZS-8 結晶消失。具體地講，尿中鋯濃度通常約爲 1ppb。施予包含 ZS-8 雜質矽酸鋯導致尿中鋯含量爲 5 至 50 ppb 之間。 ZS-8 的存在可以通過如第 30 圖所示之 X 射線繞射確認。根據本實施例的 ZS-9 結晶預期通過消除可溶性 ZS-8 的雜質及最小化非晶含量降低尿中鋯濃度。

範例 21

【0200】 範例 20 中描述的質子化的鋯結晶的批量用於研究中以治療受苦於高血鉀之人類主體。 ZS 的組成物一般特徵化爲具有 ZS-9 和 ZS-7 的混合物，其中 ZS-9 存在於約 70%和 ZS-7 存在於約 28%(以下稱 ZS-9/ZS-7)。所有的特徵化之 ZS-9/ZS-7 結晶缺乏可檢測量之 ZS-8 結晶。主體根據範例 17 中描述的方法給予 ZS-9/ZS-7 組成物。結果的總結提供於表 9。

表 9: 使用 ZS-9/ZS-7 組成物之腎臟測試

主體 ID	實驗室測試	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	BUN	64.6	71.3	77.2	80.7	82.5	78.1	64.4	63.7
L-D	Creat	2.37	2.38	NA	NA	NA	2.37	2.34	2.40
009-011	BUN	28.5	27.9	31.7	28.1	28.1	22.2	32.6	36.9
CHR	Creat	2.31	2.27	NA	NA	NA	2.21	2.32	2.54
009-014	BUN	18.6	15.6	16.1	15.6	14.4	15.6	18.5	18.9

RWR	Creat	1.11	1.13	NA	NA	NA	1.23	1.13	1.16
009-017	BUN	60.3	61.7	67.1	75.3	75.2	75.9	71.3	74.4
SMK	Creat	2.37	2.31	NA	NA	NA	2.31	2.29	
009-019	BUN	51.4	41.9	44.8	ND	41.4	37.7	46.6	
GLS	Creat	3.14	2.71	NA	ND	NA	2.33	2.85	
009-022	BUN	87.3	103.3	101.6	ND	94.6	85.3	76.4	97.8
JHR	Creat	2.40	2.40	NA	ND	NA	2.50	1.93	
009-023	BUN	42.3	39.5	36.3	39.9	36.5	37.9	37.4	33.5
EEF	Creat	2.50	2.48	NA	NA	NA	2.22	2.44	2.39
009-025	BUN	42.4	43.1	37.9	ND	28.2	25.9	31.3	
DHK	Creat	2.35	2.09	NA	ND	NA	1.82	2.05	
009-026	BUN	24.3	25.5	28.5	ND	27.1	29.1	35.4	
ABL	Creat	2.02	2.04	NA	ND	NA	1.99	1.94	
009-028	BUN	46.9	55						
GMS	Creat	4.51	4.61	NA	NA	NA			

【0201】 出人意料的是，施予 ZS-9/ZS-7 組成物主體之腎小球濾過率(GFR)相對於病人的基線意外地高。不受任何特定的理論束縛，發明人斷定，改進的 GFRs 和降低的肌酐濃度(見上表 9)是由於 ZS-9/ZS-7 組成物中無 ZS-8 雜質。如於前案中通常知悉者，ZS-8 結晶已被特徵化爲更具反應性，且從而能夠”溶出(leach)”到系統中。

【0202】 此臨床試驗表明，攝入適度量的 ZS-9/ZS-7 令人驚訝和出乎意料地減少病患之肌酐水平。

【0203】 另外，S-肌酐水平中劑量相關的降低並因此亦可觀察到在以上階段 2 研究中肌酐清除率及 GFR (GFR 的改善)。此些觀察表示在腎功能上 ZS 之潛在益處。此可藉由眾所周知，當慢性醛固酮增多症傾向加快 CKD 惡化時，引起醛固酮水平減少、次要地減少 S-K 之 ZS 來解釋。此解釋進一步藉由顯示醛固酮水平可藉由施予微孔矽酸鋯介導之範例 22 支持。另外，減少觀察到之低血鉀症之缺乏與醛

固酮之減少與隨之而來的尿液中甲排泄之減少一致 。

【0204】 範例 22

【0205】 在涉及 100、300、及 1000 mg/kg/dose 水平(參見以下表 10)之多星期的狗研究中(雄性與雌性)，做出了許多重要的觀察。根據次範例之矽酸鋯具有 94% ZS-9、4% ZS-7、及 2% 非晶形矽酸鋯之含量。

【0206】 血氣

【0207】 於第 2 週及第 4 週之收集，相對於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別皆在血清 Ph 中具有最小(偶爾爲統計學上明顯的)增加，其與碳酸氫鹽(HCO3)之最小增加(高達 1.2-倍)有關。tCO2 之最小增加(高達 1.2-倍)亦出現在此些治療組中。類似的變化亦在接受 1000 mg/kg/dose + KCl 之雄性中之第 2 週，及在接受 1000 mg/kg/dose + KCl 之雌性中之第 4 週被注意到。此些發現不考慮生物相關之特定小幅度變化。另外，所有值保持在預期範圍內。

【0208】 血液學

【0209】 於上至並包含於第 4 週之終點收集，在任何間隔之兩種性別中之血液學終點參數間皆無測試樣品相關影響。存在有因其微小之規模、偶發之性質、及缺乏劑量響應而不認爲係測試樣品相關或具毒理學上意義之偶爾統計學上之差異。所有平均及個別值皆被認爲在生物學及/或操作相關變化之可接受範圍內。

【0210】 臨床化學

【0211】 在第 2 週及第 4 週的收集，相較於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別之鉀(高達 23%)及磷(高達 20%)皆略減。鉀及

磷的減少被認爲係測試樣品相關的。在第 2 週及第 4 週的收集，相較於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別皆亦存在有碳酸氫鹽略有增加(高達 1.2-倍)之傾向。碳酸氫鹽的變化傾向與血氣及尿液 pH 中之變化相關(討論於下)。碳酸氫鹽的小幅增加亦偶爾在於第 4 週之包含接收 100 mg/kg/dose 之雄性及接收 1000 mg/kg/dose + KCl 與 1000 mg/kg/dose SID 之雌性之其他治療組中觀察到。於接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別中，在第 7 週恢復間隔末，血清鉀、磷及碳酸氫鹽與對照組相似。

【0212】 在第 2 週及第 4 週之收集，相對於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之雌性之輕微地逐步增加 AST(2.3-倍)及 ALT (3.3-倍)。此些變化佔在第 2 週六個個體中的一個(動物編號 732)，及在第 4 週六個個體中的兩個(動物編號 733 及 736)。AST 及 ALT 的提升不與肺中之微觀變化相關聯，且鑑於此些發現之零星變化，其不太可能係測試樣品相關的。在預測試中，第 2 週及第 4 週之收集，接受 100 mg/kg/dose 之雄性之鹼性磷酸酶(ALP)、穀草轉氨酶(AST)、及谷丙轉氨酶(ALT)輕微地逐步增加。此些改變佔一個個體(動物編號 716)，且被認爲是偶然。於第 7 週恢復間隔末，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別中 AST、ALT 及 ALP 與對照組相似。此爲因其微小之規模、偶發之性質、及缺乏劑量響應或相關發現而不認爲係測試樣品相關或具毒理學上意義之臨床化學間之偶而其他輕微變化。所有其他個別及平均值皆被認爲在生物學及/或操作相關變化之可接受範圍內。

【0213】 醛固酮

【0214】 在第 4 週之收集，相對於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別皆於醛固酮之濃度有輕微至中度的減少(高達 67%)。血清

醛固酮的減少被歸因於醛固酮合成之減少低於血清鉀中測試樣品相關的減少。醛固酮之減少導致腎鉀和鈉排泄的改變(討論於下)，且與腎上腺球狀帶(細胞質內脂質空泡形成與囊腫變性)中之微觀變化有關。在接受 1000 mg/kg/dose + KCl 的兩種性別中皆未觀察到醛固酮類似的變化。在第 7 週(恢復)收集，在接受 1000 mg/kg/dose 雄性之醛固酮與對這組類似，且在三個接受 1000 mg/kg/dose 之雌性中的一個(動物編號 736)維持中度的減少。

【0215】 尿液分析

【0216】 在第 2 週及第 4 週之收集，接受 1000 mg/kg/dose 與 1000 mg/kg/dose + KCl 之兩種性別皆在尿液量有輕微至中度的增加（高達 3.3-倍），同時減少尿比重。此些變化被認爲係試驗樣品相關的。於此些治療組中存在有尿液 Ph 輕微增加之傾向，祈雨血清碳酸氫鹽之變化相關聯。此些變化被認爲係試驗樣品相關的。在接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別，於第 7 週恢復間隔末，尿液量、比重及 Ph 與對照組相似。儘管治療組間於物理（外觀）、生物化學（蛋白質、隱血等）、和微觀（紅血球等）尿中成分中有微小變化，於任何劑量水平之兩種性別中之尿液分析參數中皆無其他試驗樣品相關影響。所有其他發現皆於生物及程序相關變化之可接受範圍內。

【0217】 尿液化學

【0218】 如下表中所述，相對於對照組，於大部分的治療組中存在有鉀的排泄分率(Fe: K)減少的傾向，表示腎臟鉀排泄減少。此些改變通常是輕微的，且除了接受 1000 mg/kg/dose 及 1000 mg/kg/dose + KCl 之兩中性別外，與血清鉀有意義之變化無關。在接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別中觀察到 FE: K 之大量減少，且被認爲係減少

血清鉀濃度之代償反應(compensatory response)。 相反地，在接受 1000 mg/kg/dose + KCl 的兩種性別中皆觀察到 FE: K 的輕微增加。相對於對照組，此些治療組在氯的排泄分率(FE: Cl)亦有輕微的增加(高達 3.2-倍)。FE: K 與 FE: Cl 的增加被認爲低於 KCl 的補充。

【0219】 相對於對照組，在大部分的治療組中，鈉的排泄分率(FE: Na)輕度至中度地增加。此些發現表示腎臟鈉排泄的增加，且與血清鈉有意義的變化無關。醛固酮之變化(先前討論)可能造成腎臟鈉排泄的影響。

【0220】 第 2 週及第 4 週之尿滲透壓亦輕微降低，其主要與尿比重之減少與尿液量的增加相關聯。此些發現係典型的尿液濃度減少(先前所討論的)。在第 2 週及第 4 週之收集，相對於對照組，接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別之尿鈣排泄(鈣/肌酐比值)皆輕微增加(高達 7.5-倍)。尿鈣排泄之變化不對血清鈣濃度造成明顯影響。在第 7 週恢復間隔，於接受 1000 mg/kg/dose 之兩種性別之尿液化學終點上皆無顯著的影響。

對尿分析參數[a]影響之總結											
		100 mg/kg/dose (TID)		300 mg/kg/dose (TID)		1000 + KCl mg/kg/dose (TID)		1000 mg/kg/dose (TID)		1000 mg/kg/dose (SID)	
終點	間隔	M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
尿液量	第 2 週	-	-	-	-	↑2.2	↑2.1	↑2.1	↑2.7[b]	-	-
	第 4 週	-	-	↑1.3	↑1.4	↑1.4	↑1.5	↑1.6	↑3.3[b]	-	-
FE: Na	第 2 週	-	-	-	-	↑4.2[b]	↑3.3[b]	↑3.8[b]	↑2.8	↑2.4[b]	-
	第 4 週	-	-	↑1.8[b]	-	↑4.4[b]	↑2.8[b]	↑3.6[b]	↑2.7[b]	↑2.2[b]	-
FE: K	第 2 週	-	↓30[b]	↓23	↓30[b]	↑1.8[b]	↑1.5	↓95[b]	↓96[b]	↓29	↓43[b]
	第 4 週	↓25	↓22	-	↓20	↑1.9[b]	↑1.5	↓95[b]	↓95	↓28[b]	↓34[b]
尿滲透壓	第 2 週	-	-	-	-	-	↓27[b]	↓52[b]	↓64[b]	-	-
	第 4 週	-	-	-	-	-	-	↓54[b]	↓69[b]	-	-

[a]：相對於對照組之變化

[b]：統計學上明顯

M：雄性； F：雌性

↑： 增加倍數； ↓：減少百分比；

-：無有意義的變化

【0221】 糞便潛血

【0222】 在第 4 週或第 7 週恢復收集之任何治療組中之糞便潛血分析上沒有觀察到明確的測試樣品相關效果。接受測試樣品的一些個體在第 4 週收集中具有糞便潛血陽性測試，包含於 300 mg/kg/dose 劑量之三個雄性中的一個、於 1000 mg/kg/dose + KCl 的三個雄性中的

一個及三個雌性中的一個、於 1000 mg/kg/dose 的六個雌性中的兩個、及於 1000 mg/kg/dose SID 的五個雌性中的一個。在第 7 週恢復間隔，接受 0 mg/kg/dose 的三個雌性中的一個具有陽性糞便潛血測試。鑑於在對照組雌性中出現陽性結果及相關研究的缺乏，接受測試樣品的個體中之陽性結果可能是假性或是與飲食有關的。

【0223】 於本試驗中觀察到的磷的減少因爲其結晶的純度而值得關注。磷的減少係令人意外的，因爲以前沒有想過矽酸鋯結晶(無大量(substantial)非晶含量)能夠有效率的結合磷酸根離子。此些觀察進一步驗證本發明，特別係具有非常小非晶含量之優選結晶可被有效地用來治療高血磷症及可能出現高血磷症之其他狀況，例如高血鉀症、慢性腎病、及/或慢性心臟病。

【0224】 藉由考量本文揭露的本發明的說明書和實踐，本發明的其它實施方式和使用對於領域內之通常知識者將是顯而易見的。本文引用的所有參考文獻，包括所有的美國和外國專利和專利申請案，具體且完全通過引用併入本文。意圖爲說明書和實施例被認爲僅是示例性，具有由以下申請專利範圍所表示的本發明的真正範圍和精神。

【0225】 範例 23

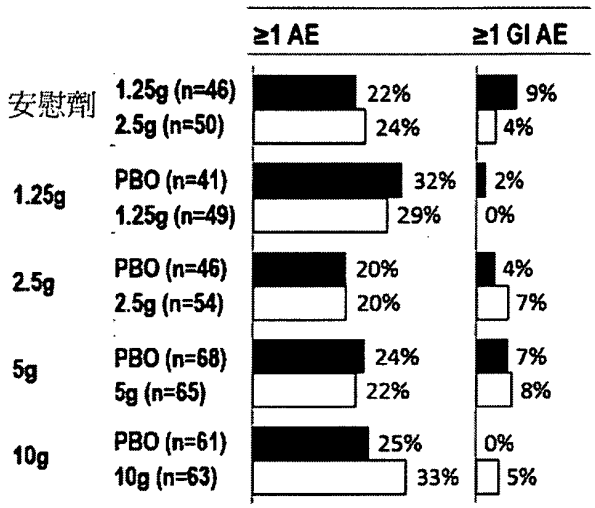
【0226】 心血管-及腎臟保護(reno-protective)腎素血管收縮素醛固酮系統抑制劑(RAASi)的最佳化使用方法受到高血鉀症很大的限制。有或無山梨糖醇之(sorbitol)苯乙烯磺酸鈉(或鈣)(SPS/CPS)被用來控制高血鉀症，但其效果尚不確定且據說與潛在嚴重不良反應(AEs)相關聯，包含鈉負荷與結腸壞死(Harel 2013; Sterns 2010)。因此，存在有安全、良好耐受性及有效的高血鉀治療之需求。設計以專門捕獲過量之鉀離子 (K+)，特別係減少血清 K+之非吸收性陽離子交換器

ZS-9 與安慰劑相比，超過 48 小時，在具有慢性腎病(CKD)與高血鉀症之病患中具有良好之耐受性 (Ash 2013)。於此我們報告在大、兩部分階段 3 高血鉀症試驗期間，ZS-9 之安全性。

【0227】 具有血清 K+ 5-6.5 mmol/L 之病患(N=753)隨機(1:1:1:1:1)爲 48 hr (急性期)一天三次(TID)ZS-9 (1.25g、2.5g、5g 或 10g)或安慰劑，其後，具有 K+ ≤4.9 mmol/L (n=542)的再次 1:1 隨機爲在急性階段相同劑量之 ZS-9 或安慰劑一天一次(QD)，或(對於安慰劑治療之病患)再次隨機爲 ZS-9 1.25g 或 2.5g QD 3-15 天 (延伸階段)。AEs 及嚴重 AEs(SAEs)透過研究端紀錄。

【0228】 在基線，平均年齡爲 65 yr.， CKD、心臟衰竭或糖尿病分別爲 60%、40%及 60%。三分之二的病患伴隨 RAASi。在 ZS-9 劑量群組，具有≥1 AE 及≥1 GI AE 的病患比例相較於安慰劑在急性或延伸治療階段無明顯區別。在急性階段，相較於使用安慰劑之 10.8% (5.1%)，使用 ZS-9 1.25g、2.5g、5g 及 10g，具有≥1 AE (≥1 GI AE)之病患比例分別爲 16.2%、(4.5%)、9.2% (2.1%)、14.0% (3.8%)、及 11.9% (3.5%)。在急性階段最常見(於任何治療群組≥2%)之 GI AEs 爲腹瀉及便秘。在急性階段期間報告一個 SAE (安慰劑)。延伸治療階段中具有≥1 AE 及≥1 GI AE 病患比例顯示於圖中。具有 SAEs 的病患數量很低且對於具有延伸治療之 ZS-9 (各於 ZS-9 1.25g、2.5g、5g 及 10g 上分別 3、4、3、及 0 病患)及安慰劑(5 病患)而言爲相似的。

延伸階段：具有≧1 AE 之病患之%



【0229】 急性的 2 天、一天三次的治療及 12 個額外天數的一天一次治療期間，ZS-9 的耐受性良好。包含最高劑量之 ZS-9，使用 ZS-9 之 GI AEs 的發生率在任何階段與安慰劑皆無明顯區別。在急性階段使用 ZS-9，無 SAE 報告，且在延伸期間，具有 SAEs 病患之數量與 ZS-9 與安慰劑相比爲相似的。ZS-9 之急性 TID 及延伸 QD 劑量亦爲良好之耐受性且似乎在具有高血鉀症之高風險病患中爲安全的，因此可能允許在可能自此種治療受益之病患中之腎臟-及心血管-保護 RAASi 的最佳化使用。

【0230】 範例 24

【0231】 影響腎素血管收縮素醛固酮(RAAS)系統的治療增加高血鉀症(鉀 [K+] >5 mmol/L)之風險。高血鉀症通常提示 RAAS 中斷治療，儘管其已證實在慢性腎病(CKD)及心臟衰竭病人中之益處。存在有持續提供 K+還原之安全、可靠及有效之藥物之尚未滿足之需求。ZS-9 爲設計以專門捕獲過量 K+之新穎、非吸收性陽離子交換器。於此我們報告在藉由從 ZS-9 之階段 3 試驗使用基線 RAAS (即 RAAS vs

non-RAAS)分層之病患中，最大劑量 ZS-9 (10g)相較於安慰劑於血清 K+中之變化。

【0232】 在急性階段，具有 K+ 5-6.5 mmol/L 之 753 個病患隨機(1:1:1:1:1)爲 ZS-9 (1.25g、2.5g、5g 或 10g) 或安慰劑一天三次(TID)的與餐點一起給予 48 小時。在延伸藥效階段中，變成正常鉀型之(normokalaemic)542 個病患再次隨機 1:1 爲在急性階段期間接受之 ZS-9 的相同劑量或安慰劑並一天一次(QD)治療 12 個額外天數。RAAS 抑制劑在整個研究中保持恆定。

【0233】 整體上，67% 的病患接受在基線之 RAAS 治療，其中 66%、36%、及 9%分別爲 ACE、ARB、或螺內酯。於所有子群(表 1)中，在基線平均 K+值爲 5.3 mmol/L。在急性階段末(即，第一次劑量 48 小時後)，於 RAAS (分別爲-0.7 vs -0.2 mmol/L,; p<0.001)及 non-RAAS (分別爲-0.7 vs -0.3 mmol/L; p<0.001)群組中，接受 10g ZS-9 的病患與接受安慰劑之病患相比，在 K+水平具有明顯較大之減少(表 1)。

表 1: 平均 (SD) 急性階段 K^+ 值 (mmol/L)

		N	RAAS	N	Non-RAAS
安慰劑	基線	98	5.3 (0.36)	60	5.3 (0.37)
	48 hr	98	5.1 (0.47)	59	5.1 (0.49)
	Δ 基線	98	-0.2 (0.42)	59	-0.3 (0.41)
10g ZS-9	基線	95	5.3 (0.32)	48	5.3 (0.38)
	48 hr	92	4.5 (0.48)	48	4.5 (0.42)
	Δ 基線	92	-0.7 (0.49)	48	-0.7 (0.51)
	P-值 (vs 安慰劑)		<0.001		<0.001

【0234】 ZS-9-治療與安慰劑-治療病患之延伸藥效階段基線 K+值在 RAAS (分別爲 4.5 vs 4.4 mmol/L)及 non-RAAS 群組(分別爲 4.6 vs 4.4 mmol/l)中皆相似。於 15 天，不論其是否接受 RAAS 與否，相較於安慰劑-治療病患，於 ZS-9-治療病患中自延伸階段基線平均 K+

水平之變化明顯較小(表 2)。

表 2: 平均 (SD) 延伸藥效階段 K^+值 (mmol/L)						
急性	延伸		N	RAAS	N	Non-RAAS
10g ZS-9	安慰劑	延伸階段基線	39	4.4 (0.36)	22	4.4 (0.34)
		15 天	38	5.0 (0.53)	20	4.9 (0.43)
		Δ 基線	38	0.6 (0.53)	20	0.6 (0.41)
	10g ZS-9	延伸階段基線	43	4.5 (0.46)	20	4.6 (0.43)
		15 天	42	4.6 (0.49)	19	4.6 (0.57)
		Δ 基線	42	0.1 (0.54)	19	0.1 (0.63)
		P-值 (vs 安慰劑)		<0.001		0.004

【0235】 在所有人中，在研究之兩階段中，ZS-9 10g 及安慰劑群組發生不良反應之比例無明顯不同。

【0236】 此些結果顯示於 TID 治療 3 天後，ZS-9 在減少 K+ 方面有效果，並於接受 RAAS 治療之病患中以 QD 劑量維持 K+水平，結果與無 RAAS 抑制劑的病患一致。ZS-9 可變成用於以安全及良好耐受性之方法矯正高血鉀症且重要的是保持正常鉀型之重要治療。ZS-9 可允許心血管-及腎藏-保護 RAAS 抑制劑於自其受益之病患上之最佳化使用。

【符號說明】

100、200：反應器

101、201：攪拌器

102、202：熱電偶套管

103、203：底部出口閥

204：擋板結構

201521746 專利案號：103112757

申請日：103.4.7

201521746 【發明摘要】 IPC分類：

【中文發明名稱】用於減少鉀及治療慢性腎病及/或慢性心臟病之微孔矽酸鋯與利尿劑

A61K33/24 (2006.01)
A61K45/06 (2006.01)
A61P13/12 (2006.01)

【英文發明名稱】MICROPOROUS ZIRCONIUM SILICATE AND DIURETICS FOR THE REDUCTION OF POTASSIUM AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY AND/OR CHRONIC HEART DISEASE

【中文】

本發明係關於利用微孔矽酸鋯減少高血鉀症之風險並降低以包含利尿劑之療法治療慢性腎病及/或慢性心臟病之醛固酮水平。本發明提供減少高血鉀症之風險並降低醛固酮之安全方法。本發明亦關於治療可能單獨或與高血鉀症、慢性腎病、及/或慢性心臟病一起發生之其他症狀。

【英文】

The present invention relates to novel methods of using microporous zirconium silicate to reduce the risk of hyperkalemia and to lower aldosterone levels in the treatment of chronic kidney disease and/or chronic heart disease with therapies comprising diuretics. The invention provides a safe way to reduce the risk of hyperkalemia and to lower aldosterone . The invention also relates to treatment of other conditions that can occur either alone or in connection with hyperkalemia, chronic kidney disease, and/or chronic heart disease.

【指定代表圖】：第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】：

無

【特徵化學式】：

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種治療慢性腎病之方法，其包含施予需要其之病患包含化學式(I)之矽酸鋯之個別藥物劑量：

$$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m \quad (I)$$

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈾(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第2項】一種治療慢性腎病之方法，其包含施予需要其之病患一利尿劑及化學式(I)之矽酸鋯：

$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈾

(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第3項】 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該利尿劑爲亨利氏環利尿劑、噻嗪類利尿劑、保鉀利尿劑或其組合。

【第4項】 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中保鉀利尿劑係選自螺內酯、依普利酮、坎利酮、阿米洛利、氨苯蝶啶、苯紮明或其藥學上可接受之鹽類。

【第5項】 如申請專利範圍第 2 項所述之方法，其中該利尿劑係作爲用於慢性腎病及慢性心臟衰竭治療之一持續治療中的一部分施予。

【第6項】 如申請專利範圍第 5 項所述之方法，該持續治療包含以血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)來治療。

【第7項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中矽酸鋯展現大於 3 微米之中值粒徑，且在組成物中少於 7%的粒子具有小於 3 微米的直徑，且組成物展現低於 12%重量之鈉含量。

【第8項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中鈉含量係在 0.05 至 3%重量之間。

【第9項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中鈉含量係少於 0.01%重量。

【第10項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中在組成物中少於 4%的粒子具有小於 3 微米的直徑。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中在組成物中少於 1%的粒子具有小於 3 微米的直徑。

【第12項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中中值粒徑範圍係從 5 至 1000 微米。

【第13項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中中值粒徑範圍係從 20 至 100 微米。

【第14項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中組成物展現表示至少以下 d-間距值之 X 射線粉末繞射光譜：

在 2.7-3.5 埃範圍內之一第一 d-間距具有一第一強度值，

在 5.3-6.1 範圍內之一第二 d-間距具有一第二強度值，其中該第二強度值小於該第一強度值，

在 1.6-2.4 埃範圍內之一第三 d-間距具有一第三強度值，

在 2.0-2.8 埃範圍內之一第四 d-間距具有一第四強度值，以及

在 5.9-6.7 埃範圍內之一第五 d-間距具有一第五強度

值，其中該第三強度值、該第四強度值、及該第五強度值各低於該第一強度值及該第二強度。

【第15項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中劑量係在約 8-12g 的範圍內。

【第16項】 如申請專利範圍第 15 項所述之方法，其中劑量爲約 10g。

【第17項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中矽酸鋯展現大於 2.8 meq/g 之陽離子交換能力。

【第18項】 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中鉀離子交換能力係在 2.8 及 3.5 meq/g 之間。

【第19項】 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中組成物展現大於 3 微米之中值粒徑，且在組成物中少於 7% 的粒子具有小於 3 微米的直徑，且組成物展現低於 12%重量之鈉含量。

【第20項】 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中組成物展現表示至少以下 d-間距值之 X 射線粉末繞射光譜：

在 2.7-3.5 埃範圍內之一第一 d-間距具有一第一強度值，

在 5.3-6.1 範圍內之一第二 d-間距具有一第二強度值，其中該第二強度值小於該第一強度值，

在 1.6-2.4 埃範圍內之一第三 d-間距具有一第三強度值，

在 2.0-2.8 埃範圍內之一第四 d-間距具有一第四強度值，以及

在 5.9-6.7 埃範圍內之一第五 d-間距具有一第五強度值，其中該第三強度值、該第四強度值、及該第五強度值各低於該第一強度值及該第二強度。

【第21項】 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中鉀離子交換能力係大於 2.8 meq/g。

【第22項】 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中鉀離子交換能力係在 2.8 及 3.5 meq/g 之間。

【第23項】 如申請專利範圍第 20 項所述之方法，其中鉀離子交換能力係在 3.05 及 3.35 meq/g 之間。

【第24項】 如申請專利範圍第 23 項所述之方法，其中組成物展現大於 3 微米之中值粒徑，且在組成物中少於 7% 的粒子具有小於 3 微米的直徑，且組成物展現低於 12%重量之鈉含量。

【第25項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中組成物包含 ZS-9 與 ZS-7 並缺少可檢測量之 ZS-8。

【第26項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中 ZS-9 具有之 X 射線繞射圖樣爲：

d(埃)	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

【第27項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中 ZS-7 具有之 X 射線繞射圖樣爲：

d(埃)	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

。

【第28項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中 ZS-8 具有之 X 射線繞射圖樣爲：

d(埃)	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

。

【第29項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中組成物包含重量百分比範圍爲約 50%至約 75%之 ZS-9。

【第30項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中組成物包含重量百分比範圍爲約 25%至約 50%之 ZS-7。

【第31項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中 ZS-9 展現大於 3 微米之中值粒徑，且組成物中小於 7%之粒子具有小於 3 微米之直徑，且組成物展現低於 12%重量之鈉含量。

【第32項】 如申請專利範圍第 25 項所述之方法，其中 ZS-9 被部分質子化。

【第33項】 如申請專利範圍第 32 項所述之方法，其中質子化之 ZS-9 具有大於 3.1 meq/g 之鉀離子交換率。

【第34項】 如申請專利範圍第 32 項所述之方法，其中質子化之 ZS-9 具有範圍爲 3.2meq/g 至 3.5 meq/g 之鉀離子交換率。

【第35項】 如申請專利範圍第 32 項所述之方法，其中質子化之 ZS-9 具有 3.2meq/g 之鉀離子交換率。

【第36項】 如申請專利範圍第 32 項所述之方法，其中質子化之 ZS-9 具有少於 12%之鈉含量。

【第37項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中矽酸鋯組成物包含重量百分比範圍爲約 50%至約 75%之 ZS-9 以及重量百分比範圍爲約 25%至約 50%之 ZS-7。

【第38項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，其中被診斷有慢性腎病之病患亦被診斷有慢性心臟病。

【第39項】 一種治療慢性心臟病之方法，其包含施予需要其之病患包含化學式(I)之矽酸鋯之個別藥物劑量：

$$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m \quad (I)$$

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈦(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第40項】一種減少醛固酮之方法，其包含施予需要其之病患包含化學式(I)之矽酸鋯之個別藥物劑量：

$$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m \quad (I)$$

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈦(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第41項】 一種治療高血磷症之方法，其包含施予需要其之病患包含化學式(I)之矽酸鋯之個別藥物劑量：

$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鋱(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第42項】 一種治療慢性腎病或慢性心臟病之方法，其包含施予需要其之病患選自血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑(ARB)之一第一藥劑及包含化學式(I)之矽酸鋯之個別藥物劑量：

$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂

離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈦(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第43項】 如申請專利範圍第 42 項所述之方法，其中該第一藥劑爲選自卡托普利、佐芬普利、依那普利、雷米普利、喹那普利、培哚普利、賴諾普利、苯那普利、咪達普利、佐芬普利、群多普利、福辛普利或其藥學上可接受之鹽類之 ACE 抑制劑。

【第44項】 如申請專利範圍第 42 項所述之方法，其中該第一藥劑爲選自纈沙坦、替米沙坦、氯沙坦、厄貝沙坦、阿齊沙坦、奧美沙坦或其藥學上可接受之鹽類之 ARB。

【第45項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，進一步包含 ACE 抑制劑及 ARB。

【第46項】 如申請專利範圍第 1 項或第 2 項所述之方法，進一步包含施予替米沙坦及雷米普利。

【第47項】 一種治療慢性腎病或慢性心臟病之方法，其包含施予需要其之病患包含醛固酮拮抗劑之一第一藥劑

及包含化學式 (I)之矽酸鋯之一第二藥劑：

$A_pM_xZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)

其中

A 爲鉀離子、鈉離子、銣離子、銫離子、鈣離子、鎂離子、水合氫離子或其混合物，

M 爲至少一骨架金屬，其中該骨架金屬爲鉿(4+)、錫(4+)、鈮(5+)、鈦(4+)、鈰(4+)、鍺(4+)、鐠(4+)、鈦(4+)或其混合物，

「p」具有約 1 至約 20 的值，

「x」具有 0 至小於 1 的值，

「n」具有約 0 至約 12 的值，

「y」具有約 0 至約 12 的值，

「m」具有約 3 至約 36 的值，且 $1 \leqq n+y \leqq 12$。

【第48項】 如申請專利範圍第 37 項所述之方法，其中醛固酮拮抗劑係選自螺內酯、依普利酮、坎利酮、丙利酮、孕甲酯丙酸酮或其藥學上可接受之鹽類。