

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 004**

51 Int. Cl.:

<b>C07F 7/02</b>	(2006.01) <b>B01J 19/00</b>	(2006.01)
<b>C01B 39/02</b>	(2006.01) <b>B01J 19/18</b>	(2006.01)
<b>C01B 39/46</b>	(2006.01)	
<b>C01B 33/20</b>	(2006.01)	
<b>A61K 33/00</b>	(2006.01)	
<b>A61K 33/24</b>	(2006.01)	
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)	
<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)	
<b>B01J 39/02</b>	(2006.01)	
<b>B01J 39/14</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.02.2012 PCT/US2012/024727**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12109590**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.02.2012 E 12744254 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.11.2018 EP 2673237**

54 Título: **Uso de un silicato de circonio para el tratamiento de hiperpotasemia**

30 Prioridad:

**11.02.2011 US 201161441893 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**12.04.2019**

73 Titular/es:

**ZS PHARMA, INC (100.0%)  
508 Wrangler Dr., Suite 100  
Coppell, TX 75019-7609, US**

72 Inventor/es:

**KEYSER, DONALD JEFFREY y  
GUILLEM, ALVARO F.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 709 004 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Uso de un silicato de circonio para el tratamiento de hiperpotasemia

## 5 Antecedentes de la invención

## (i) Campo de la invención

10 La presente invención se refiere al uso de nuevas composiciones microporosa silicato de circonio para el tratamiento de la hiperpotasemia que se formulan para eliminar toxinas, por ejemplo, iones potasio o iones amonio, del tracto gastrointestinal a una tasa elevada sin causar efectos secundarios indeseables. Las formulaciones preferentes se diseñan para evitar la entrada potencial de partículas en el torrente sanguíneo y el aumento potencial en el pH de la orina en los pacientes. Estas composiciones son particularmente útiles en el tratamiento terapéutico de la hiperpotasemia. También se desvelan composiciones microporosas de silicato de circonio que tienen una mayor pureza y capacidad de intercambio de potasio (KEC), y métodos y aparatos para preparar tales composiciones microporosas de silicato de circonio.

## (i) Descripción de la técnica relacionada

20 La hiperpotasemia aguda es una afección grave que pone en peligro la vida debido a los niveles elevados de potasio en suero. El potasio es un ion ubicuo, implicado en numerosos procesos en el cuerpo humano. Es el catión intracelular más abundante y tiene una importancia fundamental para numerosos procesos fisiológicos, que incluyen mantenimiento del potencial de la membrana celular, homeostasis del volumen celular y transmisión de los potenciales de acción. Sus principales fuentes dietéticas son los vegetales (tomates y patatas), frutas (naranjas, plátanos) y carne. Los niveles normales de potasio en plasma se encuentran entre 3,5-5,0 mmol/l, siendo el riñón el principal regulador de los niveles de potasio. La eliminación renal de potasio es pasiva (a través de los glomérulos) con reabsorción activa en el túbulo proximal y la extremidad ascendente del asa de Henle. Hay una secreción activa de potasio en los túbulos distales y el conducto colector, y ambos procesos están controlados por la aldosterona.

30 El aumento de los niveles de potasio extracelular da como resultado una despolarización del potencial de membrana de las células. Esta despolarización abre algunos canales de sodio dependientes del voltaje, pero no lo suficiente como para generar un potencial de acción. Después de un corto periodo de tiempo, los canales de sodio abiertos se inactivan y se vuelven refractarios, aumentando el umbral para generar un potencial de acción. Esto conduce al deterioro de los sistemas de los órganos neuromuscular, cardiaco y gastrointestinal, y este deterioro es responsable de los síntomas que se observan con la hiperpotasemia. Lo más preocupante es el efecto en el sistema cardiaco, donde el deterioro de la conducción cardiaca puede provocar arritmias cardiacas fatales, tales como fibrilación asistólica o ventricular. Debido al potencial de arritmias cardiacas mortales, la hiperpotasemia representa una emergencia metabólica aguda que se debe corregir de inmediato.

40 La hiperpotasemia se puede desarrollar cuando hay una producción excesiva de potasio en suero (ingesta oral, descomposición del tejido). La eliminación ineficaz, que es la causa más común de hiperpotasemia, puede ser hormonal (tal como en la deficiencia de aldosterona), farmacológica (tratamiento con inhibidores de ACE o bloqueadores de los receptores de angiotensina) o, más comúnmente, debido a una función renal reducida o insuficiencia cardiaca avanzada. La causa más común de la hiperpotasemia es la insuficiencia renal, y existe una estrecha correlación entre el grado de insuficiencia renal y los niveles de potasio en suero (S-K). Además, un número de fármacos de uso común producen hiperpotasemia, tales como inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (por ejemplo, amilorida, espironolactona), AINE (tales como ibuprofeno, naproxeno, celecoxib), heparina y ciertos citotóxicos y/o fármacos antibióticos (tales como ciclosporina y trimetoprim). Por último, los agentes bloqueadores de los receptores beta, digoxina o succinilcolina son otras causas bien conocidas de hiperpotasemia. Además, los grados avanzados de cardiopatía congestiva, lesiones masivas, quemaduras o hemólisis intravascular producen hiperpotasemia, al igual que la acidosis metabólica, con mayor frecuencia como parte de la cetoacidosis diabética.

55 Los síntomas de hiperpotasemia son en cierto modo inespecíficos y generalmente incluyen malestar general, palpitaciones y debilidad muscular o signos de arritmias cardiacas, tales como palpitaciones, bradicardia o mareos/desmayos. Sin embargo, a menudo, la hiperpotasemia se detecta durante los exámenes de sangre de rutina para detectar un trastorno médico o después de que se hayan desarrollado complicaciones graves, tales como arritmias cardiacas o muerte súbita. Evidentemente el diagnóstico se establece mediante mediciones de S-K.

60 El tratamiento depende de los niveles de S-K. En los casos más leves (SK entre 5-6,5 mmol/l), el tratamiento agudo con una resina de unión a potasio (Kayexalate®), combinado con asesoramiento dietético (dieta baja en potasio) y la posible modificación del tratamiento farmacológico (si se trata con fármacos que causan hiperpotasemia) es el patrón de tratamiento; si S-K está por encima de 6,5 mmol/l, o si hay arritmias, se requiere una reducción de emergencia del potasio y una estrecha vigilancia en un hospital. Generalmente se usa en los siguientes tratamientos:

65

- Kayexalate®, una resina que se une al potasio en el intestino y por lo tanto aumenta la secreción fecal, reduciendo de ese modo los niveles de S-K. Sin embargo, se ha mostrado que Kayexalate® causa obstrucción intestinal y ruptura potencial. Además, es necesario inducir diarrea de forma simultánea con el tratamiento. Estos factores han reducido la palatabilidad del tratamiento con Kayexalate®.
- 5 • Insulina IV (+ glucosa para prevenir la hipoglucemia), que desplaza el potasio en las células y lo aleja de la sangre.
- Suplemento de calcio. El calcio no reduce S-K, pero disminuye la excitabilidad del miocardio y por lo tanto estabiliza el miocardio, reduciendo el riesgo de arritmias cardíacas.
- 10 • Bicarbonato. El ion bicarbonato estimulará un intercambio de K<sup>+</sup> por Na<sup>+</sup>, conduciendo de ese modo a la estimulación de la sodio-potasio ATPasa.
- Diálisis (en casos graves).

En la actualidad la única modalidad farmacológica que aumenta la eliminación de potasio del organismo es Kayexalate®; sin embargo, debido a la necesidad de inducir diarrea, Kayexalate® no se puede administrar de un modo crónico, e incluso en el estado agudo, la necesidad de inducir diarrea, en combinación solamente con eficacia marginal y un olor y sabor desagradables, reduce utilidad.

El uso de intercambiadores iónicos microporosos de silicato de circonio o silicato de titanio para eliminar o dializar cationes y aniones tóxicos de la sangre se describe en los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.579.460, 6.099.737, y 6.332.985. Los ejemplos adicionales de intercambiadores iónicos microporosos se encuentran en los documentos de Patente de Estados Unidos N.ºs 6.814.871, 5.891.417, y 5.888.472. El documento WO 02/062356 desvela compuestos y métodos para tratar pacientes que presentan niveles elevados de toxinas en suero, en particular usando sorbentes de silicato de circonio.

25 Borun *et al.*, ("Hydrothermal Synthesis of Sodium Zirconium Silicates and Characterization of Their Properties", Chem. Mater. 1997, 9, 1856-1864) desvela datos con respecto a un número de silicatos de sodio y circonio formados en condiciones hidrotérmicas (180-190 °C).

30 Navascués *et al.*, ("Reconstruction of umbita framework variants by atomistic simulations using XRD and sorption data", Chemical Engineering and Processing, 47, (2008), 1139-1149) desvela la síntesis y caracterización de cristales de Zr-umbita, Sn-umbita y Ti-umbita usando técnicas experimentales y de simulación.

El documento anónimo ("Catapleite Mineral Data", recuperado de Internet: URL:<https://web.archive.org/web/20020811184524/http://www.webmineral.com:80/data/Catapleite.shtml> [recuperado el 06-02-2018]) desvela y caracteriza un cristal de catapleíta.

El documento anónimo ("Mineralienatlas Lexikon - Katapleit", recuperado de Internet: URL:<https://www.mineralienatlas.de/lexikon/index.php/MineralData?minerai=Katapleit> [recuperado el 06-02-2018]) desvela y caracteriza diversos cristales de catapleíta.

40 Los inventores han encontrado que las composiciones conocidas de silicato de circonio pueden presentar efectos indeseables cuando se usan *in vivo* para la eliminación de potasio en el tratamiento de la hiperpotasemia. De forma específica, la administración de composiciones de tamiz molecular de silicato de circonio se ha asociado con una incidencia de inflamación leucocitaria mixta, inflamación mínima aguda de la vejiga urinaria y la observación de cristales no identificados en la pelvis renal y la orina en estudios con animales, así como un aumento del pH la orina. Además, las composiciones de silicato de circonio conocidas han tenido problemas con impurezas cristalinas y una capacidad de intercambio catiónico indeseablemente baja.

50 Los inventores han descubierto nuevos tamices moleculares de silicato de circonio para abordar el problema asociado con los tratamientos de hiperpotasemia existentes, y nuevos métodos de tratamiento para hiperpotasemia usando estas nuevas composiciones.

#### Sumario de la invención

55 La invención se refiere a una composición para uso en el tratamiento de la hiperpotasemia como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los tamices moleculares de silicato de circonio y germanato de circonio tienen una estructura microporosa formada por unidades octaédricas de ZrO<sub>3</sub> y al menos una unidad tetraédrica de SiO<sub>2</sub> y unidades tetraédricas de GeO<sub>2</sub>. Estos tamices moleculares tienen la fórmula empírica:



65 en la que A es un catión intercambiable seleccionado entre ion potasio, ion sodio, ion rubidio, ion cesio, ion calcio, ion magnesio, ion hidronio o mezclas de los mismos, M es al menos un metal de armazón seleccionado entre el grupo que consiste en hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), y

terbio (4+), "p" tiene un valor de 1 a 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de 0 a 12, "y" tiene un valor de 0 a 12, "m" tiene un valor de 3 a 36 y  $1 \leq n + y \leq 12$ . El germanio puede sustituir al silicio, circonio o combinaciones de los mismos. Dado que las composiciones son esencialmente insolubles en los fluidos corporales (a pH neutro o básico), se pueden ingerir por vía oral con el fin de eliminar toxinas en el sistema gastrointestinal.

La composición presenta un tamaño de partícula medio superior a 3 micrómetros y menos de un 7 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros. Preferentemente, menos de un 5 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 4 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 3 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 2 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 1 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 0,5 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros. Más preferentemente, ninguna de las partículas o solamente cantidades traza tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros.

El tamaño de partícula medio y promedio es preferentemente superior a 3 micrómetros y para ciertas aplicaciones son posibles partículas que alcanzan tamaños del orden de 1.000 micrómetros. Preferentemente, el tamaño de partícula medio varía de 5 a 1000 micrómetros, más preferentemente de 10 a 600 micrómetros, más preferentemente de 15 a 200 micrómetros, y lo más preferentemente de 20 a 100 micrómetros.

La composición que presenta el tamaño de partícula medio y fracción de partículas en la composición que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros que se han descrito anteriormente también presenta un contenido de sodio inferior a un 12 % en peso. Preferentemente, el contenido de sodio es inferior a un 9 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio es inferior a un 6 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio es inferior a un 3 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio está en un intervalo entre un 0,05 y un 3 % en peso, y lo más preferentemente un 0,01 % o menos en peso o están bajo como sea posible.

En una realización, la invención implica un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o comprimido.

En una realización, se proporciona un tamiz molecular que tiene una capacidad de intercambio catiónico elevada, en particular capacidad de intercambio de potasio. La capacidad de intercambio catiónico elevada se consigue mediante un proceso especializado y configuración de reactor que eleva y de forma más minuciosa suspende los cristales a través de la reacción. En una realización de la invención, los cristales de UZSi-9 presentaban una capacidad de intercambio de potasio superior a 2,5 mequiv./g, más preferentemente superior a 3,5 mequiv./g, más preferentemente superior a 4,0 mequiv./g, más preferentemente entre 4,3 y 4,8 mequiv./g, incluso más preferentemente entre 4,4 y 4,7 mequiv./g, y lo más preferentemente aproximadamente 4,5 mequiv./g. Los cristales de UZSi-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el intervalo de 3,7-3,9 se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 13 que sigue a continuación.

Las composiciones de la presente invención se usan en el tratamiento de la hiperpotasemia que comprende la administración de la composición a un paciente con necesidad del mismo. La dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hiperpotasemia crónica o aguda. La dosis para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda es más elevada que la que se usa para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica. Para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, la dosis varía preferentemente de aproximadamente 0,7 a 1.500 mg/Kg/día, más preferentemente de aproximadamente 500 a 1.000 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 700 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano variará de aproximadamente 50 mg a 60 g al día, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 30 g al día, más preferentemente de 3 a 9 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 3 g al día. Para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, la dosis varía preferentemente de 0,25 a 100 mg/Kg/día, más preferentemente de 10 a 70 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 50 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en un paciente humano variará de aproximadamente de 0,020 a 10 g al día, más preferentemente de 0,1 a 1 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 0,5 g al día.

Para composiciones de KEC de contenido más elevado, las dosificaciones por lo general sean más bajas debido a al aumento de la eficacia de las composiciones para disminuir los niveles de potasio en un paciente. Para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, la dosis varía preferentemente de aproximadamente 0,7 a 800 mg/Kg/día, más preferentemente de aproximadamente de 280 a 500 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 390 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano variará de aproximadamente 50 mg a 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 30 g al día, más preferentemente de 3 a 9 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 3 g al día. Para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, la dosis varía preferentemente de 0,25 a 55 mg/Kg/día, más preferentemente de 5 a 40 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 30 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en un

paciente humano variará de aproximadamente de 0,020 a 5 g al día, más preferentemente de 0,05 a 0,7 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 0,5 g al día.

5 Las composiciones de la invención se pueden preparar sometiendo una composición de silicato de circonio como se ha descrito anteriormente a tamizado o una combinación de procesos de tamizado de intercambio iónico como se describe adicionalmente en el presente documento.

Breve descripción de las figuras

10 La Fig. 1 es una figura poliédrica que muestra la estructura de silicato de circonio microporoso  $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11}\cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$  (PM 420,71)  
 La Fig. 2 muestra la distribución del tamaño de partícula del lote 5332-04310-A de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.  
 15 La Fig. 3 muestra la distribución del tamaño de partícula del lote 5332-15410-A de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.  
 La Fig. 4 muestra la distribución del tamaño de partícula del lote preclínico de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.  
 La Fig. 5 muestra la distribución del tamaño de partícula del lote 5332-04310A con o sin tamizado de acuerdo con el Ejemplo 9.  
 20 La Fig. 6 muestra la distribución del tamaño de partícula de la malla 635 del lote 5332-04310A de acuerdo con el Ejemplo 9.  
 La Fig. 7 muestra la distribución del tamaño de partícula de la malla 450 del lote 5332-04310A de acuerdo con el Ejemplo 9.  
 La Fig. 8 muestra la distribución del tamaño de partícula de la malla 325 del lote 5332-04310A de acuerdo con el Ejemplo 9.  
 25 La Fig. 9 muestra la distribución del tamaño de partícula de la malla 230 del lote 5332-04310A de acuerdo con el Ejemplo 9.  
 La Fig. 10: representación de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.  
 La Fig. 11: representación de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.  
 La Fig. 12: representación de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.  
 30 La Fig. 13: representación de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.  
 La Fig. 14: Ejemplo del Cromatograma de la Solución Blanco  
 La Fig. 15: Ejemplo del Cromatograma de la Solución Convencional de Ensayo.  
 La Fig. 16: Cromatograma de la Muestra a modo de Ejemplo.  
 La Fig. 17: Recipiente de reacción con colocación de agitador convencional.  
 35 La Fig. 18: Recipiente de reacción con tabiques deflectores para producción de ZS-9 mejorado  
 La Fig. 19: Detalle del diseño del tabique deflector al recipiente de reacción de 200 l para producción de ZS-9 mejorado.

40 Descripción detallada de la invención

Los inventores han descubierto nuevos absorbentes de tamiz molecular de silicato de circonio que abordan los problemas de los efectos adversos en el uso terapéutico de absorbentes de tamiz molecular, por ejemplo, para el tratamiento de hiperpotasemia. El silicato de circonio tiene una estructura de armazón microporoso formado por unidades octaédricas de  $\text{ZrO}_2$  y unidades tetraédricas de  $\text{SiO}_2$ . La Figura 1 es una figura poliédrica que muestra la estructura de silicato de circonio microporoso  $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11}\cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$  (PM 420,71). Los polígonos de color oscuro representan las unidades octaédricas de óxido de circonio mientras que los polígonos de color claro representan las unidades tetraédricas del dióxido de silicio. Los cationes no se representan en la Fig. 1.

El intercambiador microporoso de la invención tiene una gran capacidad y una fuerte afinidad, es decir, selectividad, hacia el potasio o el amonio. Hay disponibilidad de once tipos de silicato de circonio, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno con diversas afinidades con respecto a iones que se han desarrollado. Véase por ejemplo, documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.891.417. UZSi-9 (conocido de otro modo como ZS-9) es un absorbente de silicato de circonio particularmente eficaz para absorber potasio de amonio. Estos silicatos de circonio tienen la fórmula empírica:



en la que A es un catión intercambiable seleccionado entre ion potasio, ion sodio, ion rubidio, ion cesio, ion calcio, ion magnesio, ion hidronio o mezclas de los mismos, M es al menos un metal de armazón seleccionado entre el grupo que consiste en hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), and terbio (4+), "p" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de aproximadamente 0 a aproximadamente 12, "y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12, "m" tiene un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 36 y  $1 \leq n + y \leq 12$ . El germanio puede sustituir al silicio, circonio o combinaciones de los mismos. Es preferente que x es y sean cero o que ambos se aproximen a cero, ya que el germanio y otros metales a menudo están presentes en cantidades traza. Dado que las composiciones son esencialmente insolubles en fluidos corporales (a pH neutro o básico), se pueden ingerir por vía oral con el fin de eliminar toxinas del sistema gastrointestinal.

Los metalatos de circonio se preparan mediante una cristalización hidrotérmica de una mezcla de reacción preparada por combinación de una fuente reactiva de circonio, silicio y/o germanio, opcionalmente uno o más metales M, al menos un metal alcalino y agua. El metal alcalino actúa como un agente de templado. Se puede usar cualquier compuesto de circonio, que se pueda hidrolizar a óxido de circonio o hidróxido de circonio. Los ejemplos específicos de estos compuestos incluyen alcóxido de circonio, por ejemplo, n-propóxido de circonio, hidróxido de circonio, acetato de circonio, oxiclورو de circonio, de circonio cloruro, fosfato de circonio y oxinitrato de circonio. Las fuentes de sílice incluyen sílice coloidal, sílice ahumada y silicato sódico. Las fuentes de germanio incluyen óxido de germanio, alcóxidos de germanio y tetracloruro de germanio. Las fuentes de álcali incluyen hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, haluro sódico, haluro potásico, haluro de rubidio, haluro de cesio, ácido etilendiamin tetraacético (EDTA), EDTA potásico, EDTA de rubidio, y EDTA de cesio. Las fuentes de metales M incluyen los óxidos, alcóxido, sales de haluro, sales de acetato, sales de nitrato y sales de sulfato del metal M. Los ejemplos específicos de las fuentes del metal M incluyen, pero no se limitan a, alcóxidos de titanio, tetracloruro de titanio, tricloruro de titanio, dióxido de titanio, tetracloruro de estaño, isopropóxido de estaño, isopropóxido de niobio, óxido de niobio hidratado, isopropóxido de hafnio, cloruro de hafnio, oxiclورو de hafnio, cloruro de cerio, óxido de cerio y sulfato de cerio.

Generalmente, el proceso hidrotérmico usado para preparar las composiciones de intercambio iónico de metalato de circonio o metalato de titanio de la presente invención implica la formación de una mezcla de reacción que, en términos de proporciones molares de los óxidos, se expresa con las fórmulas:



en la que "a" tiene un valor de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 40, "b" tiene un valor de aproximadamente 0 a aproximadamente 1, "q" es la valencia de M, "c" tiene un valor de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30, "d" tiene un valor de aproximadamente 0 a aproximadamente 30 y "e" tiene un valor de 10 a aproximadamente 3000. La mezcla de reacción se prepara mezclando las fuentes deseadas de circonio, silicio y opcionalmente germanio, metal alcalino y metal M opcional en cualquier orden para dar la mezcla deseada. También es necesario que la mezcla tenga un pH básico y preferentemente un pH de al menos 8. La basicidad de la mezcla se controla mediante la adición de por exceso de hidroxilo de álcali y/o compuestos básicos de los otros componentes de la mezcla. Una vez que se ha formado la mezcla de reacción, a continuación se hace reaccionar a una temperatura de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 250 °C durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días en un recipiente de reacción sellado compresión autógena. Después del tiempo asignado, la mezcla se filtra para aislar el producto sólido que se lava con agua desionizada, ácido o ácido diluido se seca. Se pueden usar numerosas técnicas de secado que incluyen secado a vacío, secado en bandeja, secado de lecho fluidizado. Por ejemplo, el material filtrado se puede secar al horno en aire al vacío.

Para permitir una referencia rápida, a los diferentes tipos de estructura de tamices moleculares de silicato de circonio y tamices moleculares de germanato de circonio se les han dado designaciones arbitrarias de UZSI-1 en las que "1" representa un armazón de tipo de estructura "1". Es decir, uno o más tamices moleculares de silicato de circonio y/o germanato de circonio con diferentes fórmulas empíricas pueden tener el mismo tipo de estructura.

Los patrones de rayos X presentados en los siguientes ejemplos se obtuvieron usando técnicas convencionales de difracción de rayos X con el método de polvo y se informaron en el documento Patente de Estados Unidos N.º 5.891.417. La fuente de radiación era un tubo de rayos X de alta intensidad que funcionaba a 45 Kv y 35 ma. El patrón de difracción de la radiación K-alfa de cobre se obtuvo mediante técnicas informáticas apropiadas. Se hizo un barrido de las muestras de polvo comprimido plana continuamente a 2° (2θ) por minuto. Los espaciados interplanares (d) en unidades Angstrom se obtuvieron a partir de la posición de los picos de difracción expresados como 2 θ en los que θ es el ángulo de Bragg tal como se observa a partir de datos digitalizados. Las intensidades se determinan a partir del área integrada de picos de difracción después de restar el fondo, siendo "I<sub>o</sub>" la intensidad de la línea o pico más fuerte, e "I" siendo la intensidad de cada uno de los otros picos.

Como entenderán las personas con experiencia en la materia, la determinación del parámetro 2θ está sujeta a errores tanto humanos como mecánicos, que en combinación pueden imponer una incertidumbre de aproximadamente ± 0,4 en cada valor informado de 2θ. Esta incertidumbre, por supuesto, también se manifiesta en los valores informados de los espaciados d, que se calculan a partir de los valores de θ. Esta imprecisión es general en toda la técnica y no es suficiente para excluir la diferenciación de los presentes materiales cristalinos entre sí y de las composiciones de la técnica anterior. En algunos de los patrones de rayos X informados, las intensidades relativas de los espaciados d se indican mediante las notaciones vs, s, m y w que representan muy fuerte, fuerte, medio y débil, respectivamente. En términos de 100 x I/I<sub>o</sub>, las denominaciones anteriores se definen como w = 0-15; m = 15-60; s = 60-80 y vs = 80-100.

En algunos casos, la pureza de un producto sintetizado se puede evaluar con referencia a su patrón de difracción de rayos X con el método de polvo. Por lo tanto, por ejemplo, si se dice que una muestra es pura, solo se pretende que

el patrón de rayos X de la muestra esté libre de líneas que se puedan atribuir a las impurezas cristalinas, no que no haya materiales amorfos presentes.

Las composiciones cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar por sus patrones de difracción de rayos X con el método de polvo y tales pueden tener uno de los patrones de rayos X que contienen los espaciados d e intensidades que se presentan en las siguientes Tablas. El patrón de rayos X para ZS-11 como se informa en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 5.891.417, es como sigue a continuación:

5

Tabla 1 - UZSi-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

10 El patrón de rayos X para ZS-9 de KEC elevado, de alta pureza que se preparó de acuerdo con el Ejemplo 13 del presente documento (el XRD se muestra en la Fig. 13), presentaba los siguientes intervalos e intensidades de espaciado d característicos:

Tabla 2 - UZSi-11	
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 La formación of silicato de circonio implica la reacción de silicato sódico y acetato de circonio en presencia de hidróxido sódico y agua. La reacción generalmente se ha realizado en recipientes de reacción pequeños del orden de 3,8-18,9 l (1-5 Galones). Los recipientes de reacción más pequeños se han usado para producir diversas formas cristalinas de silicato de circonio que incluyen ZS-9. Los inventores reconocieron que el ZS-9 que se estaba produciendo en estos reactores más pequeños presentaba una capacidad de intercambio catiónico inadecuada o indeseablemente baja (CEC).

20

Los inventores han descubierto que el uso y la colocación apropiada de una estructura similar a un tabique deflector en relación con el agitador dentro del recipiente de cristalización produce un producto de cristal de UZSi-9 que presenta pureza cristalina (tal como se muestra mediante espectros de XRD y FTIR) y una capacidad de intercambio de potasio inesperadamente elevada. En reactores de escala más pequeña (18,9 l (5-gal)), las bobinas de refrigeración se colocaron dentro del reactor para proporcionar una estructura similar a un tabique deflector. Las bobinas de refrigeración no se usaron para intercambio de calor. Hay disponibilidad de varios tipos de bobinas de refrigeración y los diferentes diseños pueden tener un cierto efecto en los resultados que se presentan en el presente documento, pero los inventores usaron bobinas de tipo serpentin que se enrollan a lo largo de la pared interna del recipiente de reacción.

30

Los inventores encontraron que la reacción de cristalización usada para producir UZSi-9 se ve beneficiada particularmente con los tabiques deflectores cuando se colocaban de forma apropiada con respecto al agitador. Los inventores inicialmente produjeron UZSi-9 con niveles significativos de impureza de UZSi-11 no deseada. Véanse las Figs. 10-11. Se cree que esta reacción incompleta resulta de cantidades significativas de sólidos que permanecen cerca del fondo del recipiente de reacción. Estos sólidos cerca del fondo del recipiente permanecen incluso con agitación convencional. Cuando se colocan de forma apropiada, los tabiques deflectores y el agitado mejoraban las condiciones de reacción creando fuerzas dentro del reactor que elevaban los cristales dentro del recipiente permitiendo la transferencia de calor y agitación necesarias para preparar una forma de UZSi-9 de pureza elevada. Las Figs. 11-12 muestran espectros de XRD y FTIR de cristales de UZSi-9 de alta pureza. Como se muestra en la Tabla 3 que sigue a continuación, estos cristales presentan niveles significativamente más elevados de capacidad de intercambio de potasio (KEC) que las composiciones de ZS-9 menos puras. En una realización de la invención, los cristales de UZSi-9 presentaban una capacidad de intercambio de potasio superior a 2,5 mequiv./g, más preferentemente superior a 3,5 mequiv./g, más preferentemente superior a 4,0 mequiv./g, más preferentemente entre 4,3 y 4,8 mequiv./g, incluso más preferentemente entre 4,4 y 4,7 mequiv./g, y lo más preferentemente aproximadamente 4,5 mequiv./g. Los cristales de UZSi-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el intervalo de 3,7-3,9 se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 13 que sigue a continuación.

35

40

45

Otro beneficio inesperado que se obtuvo al usar el reactor que tenía un agitador convencional en combinación con tabiques deflectores es que los cristales de ZS-9 de alta capacidad de intercambio de potasio, de pureza cristalina

50

elevada, se pudieron producir sin usar cristales de semilla. Los intentos anteriores para preparar cristales homogéneos que tenían una alta pureza cristalina de una forma cristalina única han usado cristales de semilla. La capacidad para eliminar el uso de cristales de semilla fue, por lo tanto, una mejora inesperada con respecto a procesos de la técnica anterior.

Como se ha indicado, las composiciones microporosas de la presente invención tienen una estructura de armazón de unidades octaédricas de  $ZrO_3$ , al menos una de unidades tetraédricas de  $SiO_2$  y unidades tetraédricas de  $GeO_2$ , y opcionalmente unidades octaédricas de  $MO_3$ . Este armazón da como resultado una estructura microporosa que tiene un sistema de poros intracristalinos con diámetros de poros uniformes, es decir, los tamaños de poro son cristalográficamente regulares. El diámetro de los poros puede variar considerablemente de aproximadamente 3 angstroms y tamaños superiores.

Tal como se sintetizan, las composiciones microporosas de la presente invención contendrán una cierta cantidad del agente de templado de metal alcalino en los poros. Estos metales se describen como cationes intercambiables, lo que significa que se pueden intercambiar por otros cationes A' (secundarios). Generalmente, los cationes intercambiables A se pueden intercambiar por los cationes A' seleccionados de otros cationes de metales alcalinos ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ), cationes alcalinotérreos ( $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Ba^{2+}$ ), ion hidronio o mezclas de los mismos. Se entiende que el catión A' es diferente del catión A. Los métodos usados para intercambiar un catión por otro se conocen bien en la técnica e implican la puesta en contacto de las composiciones microporosas con una solución que contiene el catión deseado (generalmente en exceso molar) en condiciones de intercambio. Por lo general, las condiciones de intercambio incluyen una temperatura de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 100 °C y un tiempo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 2 horas. El uso de agua para intercambiar iones para reemplazar iones sodio por iones hidronio puede requerir más tiempo, del orden de ocho a diez horas. El catión particular (o mezcla de los mismos) que está presente en el producto final dependerá del uso particular y la composición específica que se esté usando. Una composición particular es un intercambiador iónico en el que el catión A' es una mezcla de iones  $Na^+$ ,  $Ca^{+2}$  and  $H^+$ .

Cuando se forma ZS-9 de acuerdo con estos procesos, se puede recuperar en la forma Na-ZS-9. El contenido de sodio de Na-ZS-9 es aproximadamente de un 12 a un 13 % en peso cuando el proceso de fabricación se realiza a un pH superior a 9. El Na-ZS-9 es inestable en concentraciones de ácido clorhídrico (HCl) que superen a 0,2 M a temperatura ambiente, y sufrirá un colapso estructural después de una exposición de una noche. Aunque ZS-9 es ligeramente estable en HCl 0,2 M a temperatura ambiente, a 37 °C el material pierde rápidamente la cristalinidad. A temperatura ambiente, el Na-ZS-9 es estable en soluciones de HCl 0,1 M y/o a pH entre aproximadamente 6 y 7. En estas condiciones, el nivel de Na disminuye de un 13 % a un 2 % después de un tratamiento durante una noche.

La conversión de Na-ZS-9 en H-ZS-9 se puede realizar a través de una combinación de procesos de lavado con agua e intercambio iónico, es decir, intercambio iónico usando un ácido fuerte diluido, por ejemplo, HCl 0,1 M o mediante lavado con agua. El lavado con agua disminuirá el pH y protonará una fracción significativa del silicato de circonio, disminuyendo de ese modo la fracción de peso de Na en el silicato de circonio. Puede ser deseable realizar un intercambio iónico inicial en ácido fuerte usando concentraciones más altas, siempre y cuando la protonación del silicato de circonio impida de manera eficaz que el pH caiga a niveles en los que se descompone el silicato de circonio. Se puede realizar un intercambio iónico adicional con el lavado en agua o ácidos diluidos para reducir aún más el nivel de sodio en el silicato de circonio. El silicato de circonio preparado de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de sodio inferior a un 12 % en peso. Preferentemente, el contenido de sodio es inferior a un 9 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio es inferior a un 6 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio es inferior a un 3 % en peso, más preferentemente el contenido de sodio está en el intervalo entre un 0,05 y un 3 % en peso, y lo más preferentemente 0,01 % o menos en peso o tan bajo como sea posible.

El intercambiador iónico en la forma de sodio, por ejemplo, Na-ZS-9, es eficaz para eliminar el exceso de iones potasio del tracto gastrointestinal de un paciente en el tratamiento de la hiperpotasemia. Cuando la forma de sodio se administra a un paciente, los iones hidronio reemplazan los iones sodio en el intercambiador, lo que conduce a un aumento no deseado del pH en el estómago y el tracto gastrointestinal del paciente. A través de ensayos *in vitro*, son necesarios aproximadamente veinte minutos en ácido para estabilizar el intercambiador de ion sodio.

La forma de hidronio generalmente tiene una eficacia equivalente a la forma de sodio para eliminar iones de potasio *in vivo*, al tiempo que se evitan algunas de las desventajas de la forma de sodio relacionadas con los cambios de pH en el cuerpo del paciente. Por ejemplo, la forma hidrogenada tiene la ventaja de evitar la liberación excesiva de sodio en el cuerpo después de la administración. Esto puede mitigar el edema resultante de los niveles excesivos de sodio, en particular cuando se usa para tratar afecciones agudas. Además, los pacientes a los que se les administra la forma de hidronio para tratar enfermedades crónicas se beneficiarán de los niveles más bajos de sodio, especialmente los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además, se cree que la forma de hidronio tendrá el efecto de evitar un aumento indeseable de pH en la orina del paciente.

Los cristales de ZS-9 tienen una amplia distribución de tamaño de partícula. Se ha teorizado que las partículas pequeñas, de menos de 3 micrómetros de diámetro, podrían ser absorbidas en el torrente sanguíneo de un paciente y provocar efectos indeseables, tales como la acumulación de partículas en el tracto urinario del paciente, y en

particular en los riñones del paciente. Los silicatos de circonio disponibles en el mercado se fabrican de manera que algunas de las partículas por debajo de 1 micrómetro se retiran por filtración. Sin embargo, se ha encontrado que las partículas pequeñas se retienen en la torta de filtro y que la eliminación de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros requiere el uso de técnicas de tamizado adicionales.

Los inventores han encontrado que el tamizado se puede usar para eliminar partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros y que la eliminación de tales partículas es beneficiosa para los productos terapéuticos que contienen las composiciones de silicato de circonio de la invención. Se pueden usar muchas técnicas para tamizado de partículas para conseguir los objetivos de la invención, incluyendo tamizado a mano, tamizado con chorro de aire, cribado o filtración, flotamiento o cualquier otro medio conocido de clasificación de partículas. Las composiciones de silicato de circonio que se han sometido a técnicas de tamizado presentan una distribución del tamaño de partícula deseado que evita complicaciones potenciales que implican al uso terapéutico del silicato de circonio. En general, la distribución del tamaño de partículas no es crítica, siempre y cuando se eliminen las partículas con tamaños excesivamente pequeños. Las composiciones de silicato de circonio de la invención presentan un tamaño de partícula medio superior a 3 micrómetros, e inferior a un 7 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros. Preferentemente, menos de un 5 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 4 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 3 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 2 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 1 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, más preferentemente menos de un 0,5 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros. Más preferentemente, ninguna de las partículas o solamente cantidades traza tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros. El tamaño de partícula medio es preferentemente superior a 3 micrómetros y las partículas que alcanzan tamaños del orden de 1.000 micrómetros son posibles para ciertas aplicaciones. Preferentemente, el tamaño de partícula medio varía de 5 a 1000 micrómetros, más preferentemente de 10 a 600 micrómetros, más preferentemente de 15 a 200 micrómetros, y lo más preferentemente de 20 a 100 micrómetros.

El tamizado de la partícula se puede realizar antes, durante o después de un proceso de intercambio iónico tal como se ha descrito anteriormente de modo que el contenido de sodio del material de silicato de circonio se reduce por debajo de un 12 %. La disminución del contenido de sodio por debajo de un 3 % se puede producir durante varias etapas en conjunto con el tamizado o se pueden producir totalmente antes o después de la etapa de tamizado. Las partículas que tienen un contenido de sodio inferior a un 3 % pueden ser eficaces con o sin tamizado de los tamaños de las partículas como se describe en el presente documento.

Además de tamizado o cribado, la distribución del tamaño de partícula deseada se puede conseguir usando una granulación u otra técnica de aglomeración para producir partículas con tamaños apropiados.

Además dentro del alcance de la invención también están estas composiciones microporosas de intercambio iónico que se pueden usar en forma de polvo que se pueden formar dándoles diversas formas con medios bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de estas diversas formas incluyen píldoras, fracciones extruidas, esferas, microgránulos y partículas con formas irregulares.

Como se ha indicado, estas composiciones tienen utilidad en particular para la adsorción de diversas toxinas de fluidos seleccionados entre fluidos corporales, soluciones dializadas, y mezclas de los mismos. Como se usa en el presente documento, los fluidos corporales incluirán, pero no se limitarán a, sangre y fluidos gastrointestinales. Además como corporal se hace referencia a cualquier cuerpo de mamífero que incluye, pero no se limita, seres humanos, vacas, cerdos, ovejas, monos, gorilas, caballos, perros, etc. El presente proceso es particularmente adecuado para eliminar toxinas de un cuerpo humano.

Los metalatos de circonio también se pueden formar en píldoras u otras formas que se puedan ingerir por vía oral y recoger toxinas en el fluido gastrointestinal a medida que el intercambiador iónico se desplaza a través de los intestinos y por último se secreta. Con el fin de proteger los intercambiadores iónicos del contenido ácido elevado en el estómago, los artículos conformados se pueden revestir con diversos revestimientos que no se disolverán en el estómago, pero que se disolverán en los intestinos.

Como ya se ha indicado también, aunque las presentes composiciones se sintetizan con una diversidad de cationes intercambiables ("A"), es preferente intercambiar el catión por cationes secundarios (A') que son más compatibles con la sangre o no afectan a la sangre de forma adversa. Por esta razón, los cationes preferentes son sodio, calcio, hidronio y magnesio. Las composiciones preferentes son las que contienen iones sodio y calcio o sodio, calcio e hidronio. La cantidad relativa de sodio y calcio puede variar considerablemente y depende de la composición microporosa y la concentración de estos iones en la sangre. Como se ha analizado anteriormente, cuando el catión intercambiable es el sodio, es deseable sustituir los iones sodio por iones hidronio reduciendo de este modo el contenido de sodio de la composición.

Las composiciones de la presente invención se usan en el tratamiento de la hiperpotasemia que comprende la administración de la composición un paciente con necesidad de la misma. La dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hiperpotasemia crónica o aguda. La dosis para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda es más elevada que para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica. Para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, la dosis varía preferentemente de aproximadamente 0,7 a 1.500 mg/Kg/día, más preferentemente de aproximadamente 500 a 1.000 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 700 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano variará de aproximadamente 50 mg a 60 g al día, más preferentemente de aproximadamente 1 mg a 30 g al día, más preferentemente de 3 a 9 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 3 g al día. Para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, la dosis varía preferentemente de 0,25 a 100 mg/Kg/día, más preferentemente de 10 a 70 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 50 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en un paciente humano variará de aproximadamente de 0,020 a 10 g al día, más preferentemente de 0,1 a 1 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 0,5 g al día.

Para composiciones de KEC más elevadas, las dosificaciones generalmente serán menores debido al aumento de la eficacia de las composiciones para disminuir los niveles de potasio en un paciente. Para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, la dosis varía preferentemente de aproximadamente de 0,7 a 800 mg/Kg/día, más preferentemente de aproximadamente de 280 a 500 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 390 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano variará de aproximadamente 50 mg a 33 g al día, más preferentemente de aproximadamente de 1 mg a 30 g al día, más preferentemente de 3 a 9 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 3 g al día. Para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica, la dosis varía preferentemente de 0,25 a 55 mg/Kg/día, más preferentemente de 5 a 40 mg/Kg/día, y lo más preferentemente aproximadamente 30 mg/Kg/día. Una dosis diaria habitual para el tratamiento de la hiperpotasemia crónica en un paciente humano variará de aproximadamente de 0,020 a 5 g al día, más preferentemente de 0,05 a 0,7 g al día, y lo más preferentemente aproximadamente 0,5 g al día.

Con el fin de ilustrar la invención de forma más completa, se establecen los siguientes ejemplos. Se debe observar que los ejemplos son solamente a modo de ilustración y no pretenden ser una limitación indebida del amplio alcance de la invención tal como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Una solución se preparó mezclando 2058 g de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox™ AS-40), 2210 g de KOH en 7655 g de H<sub>2</sub>O. Después de varios minutos de agitación vigorosa se añadieron 1471 g de una solución de acetato de circonio (22,1 % en peso de ZrO<sub>2</sub>). Esta mezcla se agitó durante un periodo adicional de 3 minutos y el gel resultante se transfirió a un reactor de acero inoxidable y se hizo reaccionar por vía hidrotérmica durante 36 horas a 200 °C. El reactor se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a vacío para aislar sólidos que se lavaron con agua desionizada y se secaron al aire.

El producto de reacción sólido se analizó y se encontró que contenía un 21,2 % en peso de Si, un 21,5 % en peso de Zr, K 20,9 % en peso de K, pérdida durante la ignición (LOI) de un 12,8 % en peso, que proporcionó una fórmula de K<sub>2,3</sub>ZrSi<sub>3,2</sub>O<sub>9,5</sub>\*3,7H<sub>2</sub>O. Este producto se identificó como muestra A.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 2

Una solución se preparó mezclando 121,5 g de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox® AS-40), 83,7 g de NaOH en 1051 g de H<sub>2</sub>O. Después de varios minutos de agitación vigorosa se añadieron 66,9 g una solución de acetato de circonio (22,1 % en peso de ZrO<sub>2</sub>). Esto se agitó durante un periodo adicional de 3 minutos y el gel resultante se transfirió a un reactor de acero inoxidable y se hizo reaccionar por vía hidrotérmica con agitación durante 72 horas a 200 °C. El reactor se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a vacío para aislar sólidos que se lavaron con agua desionizada y se secaron al aire.

El producto de reacción sólido se analizó y se encontró que contenía un 22,7 % en peso de Si, un 24,8 % en peso de Zr, un 12,8 % en peso de Na, LOI de un 13,7 % en peso, que proporciona una fórmula Na<sub>2,0</sub>ZrSi<sub>3,0</sub>O<sub>9,0</sub> \*3,5H<sub>2</sub>O. Este producto se identificó como muestra B.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 3

Una solución (60,08 g) de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox® AS-40) se añadió lentamente durante un periodo de 15 minutos a una solución en agitación de 64,52 g de KOH disuelto en 224 g de H<sub>2</sub>O desionizada. Esto fue seguido por la adición de 45,61 g de acetato de circonio (Aldrich, un 15-16 % en peso de Zr, en ácido acético diluido). Cuando se completó esta adición, se añadieron 4,75 g de Nb<sub>2</sub>O<sub>5</sub> hidratado (30 % en peso de LOI) y se agitó durante un periodo adicional de 5 minutos. El gel resultante se transfirió a un reactor autoclave agitado y se trató por vía hidrotérmica durante 1 día a 200 °C. Después de este tiempo, el reactor se enfrió a

temperatura ambiente, la mezcla se filtró a vacío, el sólido se lavó con agua desionizada y se secó al aire. El producto de reacción sólido se analizó y se encontró que contenía un 20,3 % en peso de Si, un 15,6 % en peso de Zr, un 20,2 % en peso de K, un 6,60 % en peso de Nb, LOI de un 9,32 % en peso, que proporciona una fórmula de  $K_{2,14}Zr_{0,71}Nb_{0,29}Si_3O_{9,2} \cdot 2,32H_2O$ . El barrido electrónico (SEM) de una parte de la muestra, incluyendo EDAX de un cristal, indicó la presencia de elementos de armazón de niobio, circonio, y silicio. Este producto se identificó como muestra C.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 4

A una solución preparada mezclando 141,9 g de microgránulos de NaOH en 774,5 g de agua, se añadieron 303,8 g de silicato sódico con agitación. A esta mezcla se añadieron gota a gota, 179,9 g de acetato de circonio (15 % de Zr en una solución de ácido acético al 10 %). Después de una mezcla minuciosa, la mezcla se transfirió a un reactor Hastalloy™ y se calentó a 200 °C bajo presión autógena con agitación durante 72 horas. Al final del tiempo de reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el producto sólido se lavó con una solución de NaOH 0,001 M y a continuación se secó a 100 °C durante 16 horas. El análisis de difracción de rayos X con el método de polvo mostró que el producto era ZS-11 puro.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 5

A un recipiente se añadió una solución de 37,6 g de microgránulos de NaOH disueltos en 848,5 g de agua y a esta solución se añadieron 322,8 g de silicato sódico con mezcla. A esta mezcla se añadieron gota a gota 191,2 g de acetato de circonio (15 % de Zr en ácido acético al 10 %). Después de una mezcla minuciosa, la mezcla se transfirió a un reactor Hastalloy™ y el reactor se calentó a 200 °C en condiciones autógenas con agitación durante 72 horas. Después de la refrigeración, el producto se filtró, se lavó con una solución de NaOH 0,001 M y a continuación se secó a 100 °C durante 16 horas. El análisis de difracción de rayos X con el método de polvo mostró que el producto era ZS-9.

#### EJEMPLO 6

Aproximadamente 57 g (base libre no volátil, lote 0063-58-30) de Na-ZS-9 se suspendieron en aproximadamente 25 ml de agua. Una solución de HCl 0,1 N se añadió gradualmente, con agitación suave, y el pH se monitorizó con un medidor de pH. Se añadió un total de aproximadamente 178 mililitros de HCl 0,1 N con agitación, la mezcla se filtró y a continuación se aclaró adicionalmente con unos lavados adicionales de 1,2 litros de HCl 0,1 N. El material se filtró, se secó y se lavó con agua DI. El pH del material resultante fue 7,0. El polvo de H-ZS-9 que resultó de este intercambio iónico en tres lotes con HCl 0,1 N tiene < 12 % de Na.

Como se ilustra en este ejemplo, el intercambio iónico discontinuo con un ácido fuerte diluido es capaz de reducir el contenido de sodio de una composición de NA-ZS-9 dentro de un intervalo deseado.

#### EJEMPLO 7

Aproximadamente 85 gramos (base libre no volátil, lote 0063-59-26) de Na-ZS-9 se lavaron con aproximadamente 31 litros de agua DI a incrementos de 2 litros durante 3 días hasta que el pH de la fracción aclarada alcanzó 7. El material se filtró, se secó y se lavó con agua DI. El pH del material resultante fue 7. El polvo de H-ZS-9 que resultó del intercambio iónico discontinuo y el lavado con agua tiene < 12 % de Na.

Como se ilustra en este ejemplo, el lavado con agua es capaz de reducir el contenido de sodio de una composición de NA-ZS-9 dentro de un intervalo deseado.

#### EJEMPLO 8

Se analizaron lotes separados de cristales de ZS-9 usando técnicas de difracción por dispersión de luz. La distribución del tamaño de partícula y otros parámetros medidos se muestran en las Figs. 2-4. Los valores  $d(0,1)$ ,  $d(0,5)$ , and  $d(0,9)$  representan los valores de tamaño de un 10 %, un 50 %, y un 90 %. La distribución de tamaño de partícula acumulativa se muestra en la Fig. 4-6. Como se puede observar a partir de las siguientes figuras, el volumen acumulativo de las partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros varía de aproximadamente un 0,3 % a un aproximadamente 6 %. Además, diferentes lotes de ZS-9 tienen diferentes distribuciones de tamaño de partícula con niveles variables de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros.

#### EJEMPLO 9

Los cristales de ZS-9 se sometieron a tamizado para eliminar partículas de pequeño diámetro. La distribución del tamaño de partícula resultante de los cristales de ZS-9 tamizado los usando diferentes tamaños de trámites se analizó. Como se ilustra en las siguientes figuras, la fracción de partículas que tenían un diámetro inferior a 3 micrómetros se puede reducir y eliminar usando un tamiz con un tamaño de malla apropiado. Sin tamizado, aproximadamente un 2,5 % por ciento de las partículas tenía un diámetro inferior a 3 micrómetros. Véase la Fig. 5.

Después de tamizado con un tamiz de malla 635, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros se redujo a aproximadamente un 2,4 %. Véase la Fig. 6. Después de tamizado con un tamiz de malla 450, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros se redujo adicionalmente a aproximadamente un 2 %. Véase la Fig. 7. Cuando se usa un tamiz de malla 325, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros se reduce adicionalmente a aproximadamente un 0,14 %. Véase la Fig. 8. Por último, un tamiz de malla 230 reduce la fracción de partículas con un diámetro inferior a 3 micrómetros a un 0 %. Véase la Fig. 9.

Las técnicas de tamizado que se presentan en este ejemplo ilustran que para ZS-9 se pueden obtener distribuciones de tamaño de partícula que proporcionan pocas partículas o ninguna partícula con un diámetro inferior a 3 micrómetros. Se observará que ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 5 o H-ZS-9 de acuerdo con los Ejemplos 6 y 7 se pueden tramitar cómo se enseña en este ejemplo para proporcionar una distribución de tamaño de partícula deseada. De forma específica, las distribuciones de tamaño de partícula preferentes que se desvelan en el presente documento se pueden obtener usando las técnicas en este ejemplo tanto para ZS-9 como para H-ZS-9.

#### EJEMPLO 10

Se realizó un estudio de toxicidad oral de dosis con repetición a los 14 Días en perros Beagle con Recuperación. Este estudio de toxicidad oral de acuerdo con GLP se realizó en perros Beagle para evaluar la toxicidad para el potencial de ZS-9 cuando se administraba a intervalos de 6 h durante un periodo de 12 h, tres veces al día, en alimento, durante al menos 14 días consecutivos. En el Estudio Principal, ZS-9 se administró a 3/perros/sexo/dosis a dosificaciones de 0 (control), 325, 650 o 1300 mg/kg/dosis. 2 perros/sexo/dosis adicionales, asignados al Estudio de Recuperación, recibieron 0 o 1300 mg/kg/dosis de forma simultánea con los animales del estudio Principal y se mantuvieron fuera del tratamiento durante un periodo adicional de 10 días. Un factor de corrección de 1,1274 se usó para corregir ZS-9 para contenido de agua. Los registros de las dosis se usaron para confirmar la precisión de la administración de la dosis.

Durante el periodo de aclimatación (Día -7 a Día -1) los perros entrenaron para que comieran 3 porciones de comida para perro húmeda a intervalos de 6 h. Durante el tratamiento, la cantidad necesaria de artículo de ensayo (basada en el peso corporal registrado más recientemente) se mezcló con ~100 g de comida para perro húmeda y se le ofreció a los perros a intervalos de 6 h. Además se ofreció comida seca después del consumo de la última dosis diaria. Cada error recibió la misma cantidad de pienso para perro húmedo. Los pesos corporales se registraron en el momento de la llegada y en los Días -2, -1, 6, 13 y 20. se realizaron observaciones clínicas dos veces al día durante los periodos de aclimatación, tratamiento recuperación. El consumo de alimento húmedo y seco se midió diariamente durante el periodo de tratamiento. Las muestras de sangre y orina para análisis de parámetros de química de suero, hematología, coagulación y análisis de orina se recogieron antes del ensayo (Día -1) y Día 13. Se realizaron exámenes oftalmológicos antes del ensayo (Día -6/7) y en el Día 7 (hembras) u 8 (machos). Se realizaron evaluaciones electrocardiográficas antes del ensayo (Día -1) y en el Día 11. Al final del estudio (Día 14- Estudio Principal y Día 24- Estudio de Recuperación), se realizaron exámenes de necropsia, los pesos de los órganos especificados de acuerdo con el protocolo se pesaron, y los tejidos seleccionados se examinaron por vía microscópica.

La administración oral de 325, 650 y 1300 mg de ZS-9/kg/dosis con el alimento, tres veces al día a intervalos de 6 h durante un periodo de 12 horas durante 14 días se toleró bien. Los signos clínicos se limitaron a la observación de material de color blanco, que supuestamente era el artículo de ensayo, en las heces de algunos perros en el grupo de 325 mg/kg/dosis y en todos los animales que recibieron  $\geq$  650 mg/kg/dosis durante la segunda semana de tratamiento. No se produjeron efectos adversos en el peso corporal, cambio de peso corporal, consumo de alimento, parámetros de hematología y coagulación u oftalmostópicos y de ECG.

No se produjeron hallazgos macroscópico su asociados con la administración de ZS-9. Por vía microscópica, se observó una inflamación mínima con respecto a la focal moderada y/o multifocal en los riñones de animales tratados pero no en los animales de Control. Las lesiones presentaban una incidencia y gravedad similar a 650 y 1300 mg/kg y eran menos frecuentes y graves a 325 mg/kg. En algunos perros, la inflamación era unilateral en lugar de bilateral y en algunos casos estaba asociada con la inflamación de la vejiga urinaria y origen del uréter. Tomadas en conjunto estas observaciones sugieren que otros factores distintos a la lesión renal directa, tales como alteraciones en la composición de la orina de perros tratados con ZS-9 pueden haber dado como resultado un aumento de la susceptibilidad a infecciones urinarias subclínicas, aunque en estos tejidos no se observaron microorganismos. En los animales en recuperación, la inflamación se resolvió completamente en las hembras y se resolvió parcialmente en los machos, lo que sugiere que sea cual sea la causa de la inflamación, era reversible después de parar la dosificación. El aumento de la incidencia de inflamación leucocitaria mixta observada en perros Beagle tratados con ZS-9 se resume a continuación.

Resumen de Inflamación en Riñones									
Necropsia Terminal (TN): Día 14									
Dosis		0 mg/kg		325 mg/kg		650 mg/kg		1.300 mg/kg	
Sexo		M	F	M	F	M	F	M	F
Número de Animales		3	3	3	3	3	3	3	3
Riñón Izquierdo	Incidencia	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	mínima	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3
	leve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
Riñón Derecho	Incidencia	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	mínima	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	leve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3
Ambos Riñones	Incidencia	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	mínima	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	leve	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6
Suma de Puntuaciones de Gravedad		0	0	2	3	4	9	5	9
		0		5		13		14	
Media de Puntuaciones de Gravedad del Grupo		0,00		0,83		2,17		2,33	

Como se resume a continuación también se observaron inflamación aguda mínima de la vejiga urinaria y cristales sin identificar en la pelvis renal y orina de hembras dosificadas a 650 mg/kg/dosis como se resume a continuación

5

Sumario de Cristales observados a la dosis de 650 mg/kg/dosis			
Animal N.º	4420	4421	4422
Cristales sin identificar en orina	+	-	+
Cristales en pelvis renal	-	+	-
Inflamación aguda de la vejiga urinaria	+	+	-

Los cristales no se identificaron en el grupo 2 o 4 de hembras o en cualquiera de los machos tratados con ZS-9.

10 En ambos estudios, se observó que el pH de la orina era elevado en comparación con el control y se postuló que el cambio en el pH de la orina y/o composición urinaria afectaba a la solubilidad del soluto de la orina dando como resultado la formación de cristales que causaban irritación del tracto urinario y/o aumento de la susceptibilidad a infecciones del tracto urinario (UTIs).

15 La descripción de los cristales urinarios (grupos puntiagudos largos y delgados) acoplada con el perfil de tamaño de partícula y solubilidad del artículo de ensayo hacían improbable que estos cristales fueran de ZS-9.

EJEMPLO 11

20 Los cristales de ZS-9 se preparan y se denominan "ZS-9 Sin tamizar". El tamizado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10 se realiza sobre una muestra de cristales de ZS-9 y la muestra tamizada se denomina "ZS-9 > 5 µm". Otra muestra de Cristales de ZS-9 se somete a un intercambio iónico de acuerdo con los

procedimientos del Ejemplo 6 que se ha mencionado anteriormente a continuación se tamiza de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10. Los cristales de H-ZS-9 resultantes se denominan "ZS-9 + > 5 µm".

5 El siguiente estudio de 14 días se diseña para mostrar el efecto del tamaño de partícula y la forma de la partícula en el pH de la orina y presencia de cristales en la orina. Los compuestos que se han mencionado anteriormente se administran a perros Beagle por vía oral mezclados con alimento húmedo para perro. El régimen se administra 3 veces al día a intervalos de 6 horas durante un periodo de 12 horas de la siguiente manera:

10 DISEÑO DEL ESTUDIO

Grupo	mg/kg/dosis*	Hembra
Control	0	3
ZS-9 Sin tamizar	750	3
ZS-9 > 5 µm	750	3
ZS-9 + > 5 µm	750	3
ZS-9 Sin tamizar	100	3
ZS-9 > 5 µm	100	3
ZS-9 + > 5 µm	100	3
NaHCO <sub>3</sub>	50	3

\* sin corregir para agua  
ZS-9+ = cristal a pH neutro

Número total de perros	24 hembras
Edad	5 meses de edad en el momento de la llegada
Aclimatación	≥ 10 días
Formulación del Artículo de Ensayo	Mixto con comida para perro húmeda
Administración del Artículo de Ensayo	Dentro de los 30 minutos de administración
Análisis de Formulación de Dosis	Los registros de la dosis se usarán para confirmar la dosificación. Se registrará el peso de cualquier alimento húmedo restante.

La siguiente tabla destaca las observaciones, evaluación toxicocinética, investigación de laboratorio (hematología, análisis de orina), y procedimientos terminales.

15	Observaciones	
	Mortalidad y Signos de enfermedad y salud o reacción al tratamiento	Dos veces al día (después del tratamiento y por la tarde) incluyendo evaluación de heces
	Examen Detallado	Duración de la aclimatación, semanalmente en el estudio
	Pesos Corporales	Llegada, Día -1, Día 7 y 14
	Consumo de Alimentos	Diariamente (Alimento Húmedo y Seco)
	Oftalmoscopia	Ninguna
20	Toxicocinética (para análisis de Zr potencial)	
	3 X 1 ml de sangre completa/muestra con los presos de la muestra registrados	Día -1: Antes de la dosis Día 13: Antes de la dosis y 4 h después de la 2ª dosis
	Investigaciones de Laboratorio	
	Hematología/Química clínica (véase el listado)	Tratamiento previo y durante las Semanas 1 y 2 en el estudio
	Análisis de orina (véase el listado)	Tratamiento previo y durante las Semanas 1 y 2 en el estudio (Jaula metabólica, muestra de orina que se debe mantener fría) Alícuotas de orina restante y que se mantienen congeladas para posible análisis de Zr en el futuro
25	Procedimientos Terminales	
	Necropsia	Todos los animales independientemente del modo de muerte. Todos los tejidos recogidos en NBF (véase el listado)

Estos ensayos muestran que los silicatos de circonio de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de hiperpotasemia.

## 5 EJEMPLO 12

Los cristales de UZSi-9 se prepararon por reacción en un recipiente de cristalización de 18,9 l (5 G) convencional.

10 Los reactivos se prepararon como sigue a continuación. Un matraz Morton de 22 l se equipó con un agitador en la parte superior, termopar, y un embudo de adición equilibrado. El matraz se cargó con agua desionizada (3,25 l). La agitación comenzó a aproximadamente 100 rpm y se añadió hidróxido sódico (1091 g de NaOH) al matraz. Los contenidos del matraz produjeron una reacción exotérmica a medida que el hidróxido sódico se disolvía. La solución se agitó y se enfrió a menos de 34 °C. Se añadió una solución de silicato sódico (5672,7 g). A esta solución se añadió una solución de acetato de circonio (3309,5 g) durante 43 minutos. La suspensión resultante se agitó durante  
15 otros 22 minutos. Los cristales semilla de ZS-9 (223,8 g) se añadieron al recipiente de reacción y se agitó durante aproximadamente 17 minutos.

20 La mezcla se transfirió a un recipiente de presión Parr de 18,9 l (5 G) con la ayuda de agua desionizada (0,5 l). El recipiente tenía paredes lisas y un agitador convencional. El reactor no tenía una bobina de refrigeración. El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 275-325 rpm y se calentó a 185 +/- 10 °C durante 4 horas, a continuación se mantuvo a 184-186 °C y se empapó durante 72 horas. Por último, los reactivos se enfriaron a continuación a 80 °C durante 12,6 horas. El sólido de color blanco resultante se filtró con la ayuda de agua desionizada (18 l). Los sólidos se lavaron con agua desionizada (125 l) hasta que el pH del filtrado de elución era inferior a 11 (9,73). La torta húmeda se secó al vacío ((84,7 kPa) (25 pulgadas de Hg)) durante 48  
25 horas a 95-105 °C para dar 2577,9 g (107,1 %) de ZS-9 en forma de un sólido de color blanco.

30 La representación de XRD del ZS-9 obtenido en este ejemplo se muestra en la Fig. 10. La representación de FTIR de este material se muestra en la Fig. 11. Estos espectros de XRD y FTIR se caracterizan por la presencia de picos de absorción asociados generalmente con la forma cristalina ZS-11. Además, los picos que se asocian con ZS-9 presentan una extensión significativa debido a las complejidades del cristal (por ejemplo, la presencia de cristales de ZS-11 en una composición de ZS-9). Por ejemplo, los espectros de FTIR muestran una solución significativa a aproximadamente 764 y 955 cm<sup>-1</sup>. La representación de XRD para este ejemplo presenta un ruido significativo y picos poco definidos a los valores 2-theta de 7,5, 32, y 42,5.

## 35 EJEMPLO 13

Se prepararon cristales de UZSi-9 de alta capacidad se prepararon de acuerdo con el siguiente ejemplo representativo.

40 Los reactivos se prepararon como sigue a continuación. Un matraz Morton de 22 l se equipó con un agitador en la parte superior, termopar, y un embudo de adición equilibrado. El matraz se cargó con agua desionizada (8.600 g, 477,37 moles). La agitación comenzó a aproximadamente 145-150 rpm y se añadió hidróxido sódico (661,0 g, 16,53 moles de NaOH, 8,26 moles de Na<sub>2</sub>O) al matraz. Los contenidos del matraz produjeron una reacción exotérmica de 24 °C a 40 °C durante un periodo de 3 minutos a medida que el hidróxido sódico se disolvía. La solución se agitó durante una hora para permitir que la exotérmica inicial disminuyera. Se añadió una solución de silicato sódico (5,017 g, 22,53 moles de SO<sub>2</sub>, 8,67 moles de Na<sub>2</sub>O). A esta solución, por medio del embudo de adición, se añadió una solución de acetato de circonio (2,080 g, 3,76 moles de ZrO<sub>2</sub>) durante 30 min. La suspensión resultante se agitó durante un periodo adicional de 30 min.

50 La mezcla se transfirió a un recipiente de presión Parr, Modelo 4555, de 18,9 l (5 G) con la ayuda de agua desionizada (500 g, 27,75 moles). El reactor se equipó con una bobina de refrigeración que tenía una configuración de serpentín para proporcionar una estructura similar a un tabique deflector dentro del reactor adyacente al agitador. La bobina de refrigeración no se cargó con fluido intercambio de calor ya que se estaba usando en esta reacción simplemente para proporcionar una estructura similar a un tabique deflector adyacente al agitador.

55 El recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 230-235 rpm y se calentó de 21 °C a -145 °C durante 7,5 horas y se mantuvo a 140-145 °C durante 10,5 horas, a continuación se calentó a 210-215 °C durante 6,5 horas cuando se obtuvo la presión máxima de 2,03-2,07 MPa (295-300 psi), a continuación se mantuvo a 210-215 °C durante 4 1,5 horas. Posteriormente, el reactor se enfrió a 45 °C durante un periodo de 4,5 horas. El sólido de color blanco resultante se filtró con la ayuda de agua desionizada (1,0 KG). Los sólidos se lavaron con agua desionizada (40 l) hasta que el pH de la fracción filtrada de elución era inferior a 11 (10,54). Una parte representativa de la torta húmeda se secó al vacío ((84,7 kPa) (25 pulgadas de Hg)) durante una noche a 100 °C para dar 1,376 g (87,1 %) de ZS-9 en forma de un sólido de color blanco.

65

La representación de XRD del ZS-9 obtenido se muestra en la Fig. 12. La representación de FTIR de este material se muestra en la Fig. 13. Estos espectros de XRD y FTIR, cuando se comparan con los del Ejemplo 12 (Figs. 10-11), presentaban picos bien delimitados sin extensión y la ausencia de picos asociados con formas cristalinas distintas a ZS-9 (por ejemplo, picos de ZS-11). Este ejemplo ilustra cómo la presencia de una estructura similar a un tabique deflector dentro del reactor mejora de forma radical e inesperada la calidad de los cristales obtenidos de ese modo. Aunque no se desea quedar ligado a la teoría, los inventores entienden que los tabiques deflectores proporcionan triculencia añadida que eleva los sólidos (es decir, cristales) y da como resultado una suspensión más uniforme de cristales dentro del recipiente de reacción mientras que la reacción está en desarrollo. Esta suspensión mejorada permite una reacción más completa a la forma cristalina deseada y reduce la presencia de formas cristalinas no deseadas de silicato de circonio en el producto final.

#### EJEMPLO 14

La capacidad de intercambio de potasio (KEC) del silicato de circonio (ZS-9) se determinó de acuerdo con el siguiente protocolo.

Este método de ensayo usó una HPLC capaz de introducción de gradiente de disolvente y detección de intercambio catiónico. La columna era una columna IonPac CS12A, Analytical (2 x 250 mm). El caudal fue 0,5 ml/minuto con un tiempo de desarrollo de aproximadamente 8 minutos. La temperatura de la columna se ajustó a 35 °C. El volumen de eyección fue 10 µl y el lavado de aguja fue de 250 µl. La bomba funcionaba en modo Isocrático y el disolvente fue agua DI.

Una solución de reserva convencional se preparó pesando de forma precisa y registrando el peso de aproximadamente 383 mg de cloruro potásico (calidad para ACS), que se transfirió a un matraz volumétrico de plástico de 100-ml. El material se disolvió y se diluyó hasta volumen con diluyente seguido de mezcla. La solución de reserva convencional tenía una concentración de K<sup>+</sup> de 2000 ppm (2 mg/ml). Las muestras se prepararon pensando de forma precisa, registrando y transfiriendo aproximadamente 112 mg de ZS-9 en un matraz de plástico de 20 ml. 20,0 ml de la solución de reserva convencional de potasio de 2000 ppm se pipeteó en el vial y el recipiente se cerró. Los viales con la muestra se colocaron sobre un agitador de acción con la muñeca y se agitaron durante al menos 2 horas pero no más de 4 horas. La solución de precipitación de la muestra se filtró a través de un filtro de PTFE de 0,45 µm en un recipiente de plástico. 750 µl de la solución de muestra se transfirieron a un matraz volumétrico de plástico de 100 ml. La muestra se diluyó a volumen con agua DI y se mezcló. La concentración inicial de K<sup>+</sup> fue 15 ppm (1 Spg/ml).

Las muestras se inyectaron en el aparato de HPLC. La Fig. 14 muestra un ejemplo el cromatograma de la solución blanco. La Fig. 15 muestra un ejemplo del cromatograma de la solución convencional de ensayo. La Fig. 16 muestra un cromatograma de la muestra a modo de ejemplo. La capacidad de intercambio de potasio se calculó usando la siguiente fórmula:

$$KEC = \frac{(IC - FC) \times V}{p. Eq} \div \left( Wt_{SPL} \times \frac{(100\% - \% \text{ de agua})}{100\%} \times \frac{1 g}{1000 mg} \right)$$

KEC es la capacidad de intercambio de potasio en mEq/g. La concentración inicial de potasio (ppm) es IC. La concentración final de potasio (ppm) es FC. El peso equivalente (peso atómico/Valencia) es p. Eq. El volumen (l) de patrón en la preparación de la muestra es V. El peso de ZS-9 (mg) usado para la preparación de la muestra es P<sub>spl</sub>. El porcentaje (%) de contenido de agua (LOD) es % de agua.

Tres muestras de ZS-9 producido de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 12, es decir, en un reactor sin tabiques deflectores (por ejemplo, estructura de bobina de refrigeración interna), se sometieron a ensayo para capacidad de intercambio de potasio (KEC) de acuerdo con el procedimiento que se ha mencionado anteriormente. De forma análoga, tres muestras de ZS-9 producidas de acuerdo con el Ejemplo 13 un reactor con bobinas de refrigeración que servían como tabiques deflectores se sometieron a ensayo de acuerdo con este procedimiento. Los resultados en la Tabla 3 que sigue a continuación muestran que el procedimiento del Ejemplo 13 y la presencia de tabiques deflectores dentro del recipiente de cristalización dio como resultado un aumento espectacular de la capacidad de intercambio de potasio.

Tabla 3 Capacidad de Intercambio de Potasio (KEC)			
Ejemplo 12 (Sin tabiques deflectores)		Ejemplo 13 (Con tabiques deflectores)	
Lote 5368-10311A	2,3 mequiv./g	Lote 2724-9A	3,9 mequiv./g
Lote 5368-12211A	1,7 mequiv./g	Lote 2724-13D	3,8 mequiv./g
Lote 5368-13811A	1,8 mequiv./g	Lote 2724-18F	3,8 mequiv./g

## EJEMPLO 15

- 5 El uso de una bobina de refrigeración interna para proporcionar una estructura similar a la de un bate de deflector dentro del reactor solamente es posible para pequeños reactores del orden de 18,9 l (5 galones) porque los de mayor tamaño no se pueden equipar fácilmente, y por lo general no pueden usar, bobinas de refrigeración.

10 Los inventores han diseñado un reactor para producción a mayor escala de cristales de ZS-9 de alto contenido KEC, de alta pureza. Generalmente los reactores a gran escala usan una camisa para conseguir transferencia de calor a la cámara de reacción en lugar de bobinas suspendidas dentro de la cámara de reacción. Un reactor de 200 l convencional, 100, se muestra en la Fig. 17. El reactor 100 tiene paredes lisas y un agitador 101 que se extiende en el centro de la cámara de reacción. El reactor 100 también tiene un termopar 102 y una válvula de salida en la parte inferior 103. Los inventores han diseñado un reactor 200 mejorado, Fig. 18, que también tiene un agitador 201, termopar 202, y válvula de salida en la parte inferior 203. El reactor 200 mejorado tiene estructuras de tabique deflector 204 en sus paredes laterales, que en combinación con el agitador 201 proporcionan una elevación significativa y suspensión de los cristales durante la reacción y la creación de cristales de ZS-9 de alto contenido de KEC, de alta pureza. El reactor mejorado también puede incluir una camisa de refrigeración o calentamiento para controlar la temperatura de la reacción durante la cristalización además de las estructuras de tabique deflector 204.

15 20 Los detalles de un diseño de tabique deflector a modo de ejemplo y no limitante se muestra en la Fig. 19. Preferentemente el reactor tiene un volumen de al menos 20 l, más preferentemente 200 l o más, o dentro del intervalo de 200 l a 30.000 l.

25 Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solamente a modo de ejemplo, con el alcance real de la invención indicado con las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en el tratamiento de hiperpotasemia, en la que la composición es una composición de intercambio catiónico que comprende un silicato de circonio de fórmula (I):



en la que

A es un ion sodio, ion rubidio, ion cesio, ion calcio, ion magnesio, ion hidronio o mezclas de los mismos, M es al menos un metal de armazón, en el que el metal de armazón es hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), terbio (4+) o mezclas de los mismos,

"p" tiene un valor de 1 a 20,

"x" tiene un valor de 0 a menos de 1,

"n" tiene un valor  $0 < n \leq 12$ ,

"y" tiene un valor de 0 a 12,

"m" tiene un valor de 3 a 36 y  $1 \leq n + y \leq 12$ ,

en la que la composición presenta un tamaño de partícula medio superior a 3 micrómetros y menos de un 7 % de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micrómetros, y la composición presenta un contenido de sodio inferior a un 12 % en peso.

2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido de sodio es inferior a un 6 % en peso.

3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido de sodio está entre un 0,05 y un 3 % en peso.

4. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el contenido de sodio es inferior a un 0,01 % en peso.

5. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tamaño de partícula medio varía de 5 a 1000 micrómetros.

6. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el tamaño de partícula medio varía de 20 a 100 micrómetros,

7. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición presenta un espectro de difracción de rayos X con el método de polvo generado usando una fuente de radiación K-alfa de cobre que indica al menos los siguientes valores de espaciado d:

un primer espaciado d dentro del intervalo de 2,7-3,5 angstroms que tiene un primer valor de intensidad,

un segundo espaciado d dentro del intervalo de 5,3-6,1 que tiene un segundo valor de intensidad, en el que el segundo valor de intensidad es inferior al primer valor de intensidad,

un tercer espaciado d dentro del intervalo de 1,6-2,4 angstroms que tiene un tercer valor de intensidad,

un cuarto espaciado d dentro del intervalo de 2,0-2,8 angstroms que tiene un cuarto valor de intensidad, y

un quinto espaciado d dentro del intervalo de 5,9-6,7 angstroms que tiene un quinto valor de intensidad, en el que el tercer, cuarto, y quinto valores de intensidad son cada uno menores que el primer y segundo valores de intensidad.

8. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición está en forma de cápsula o comprimido.

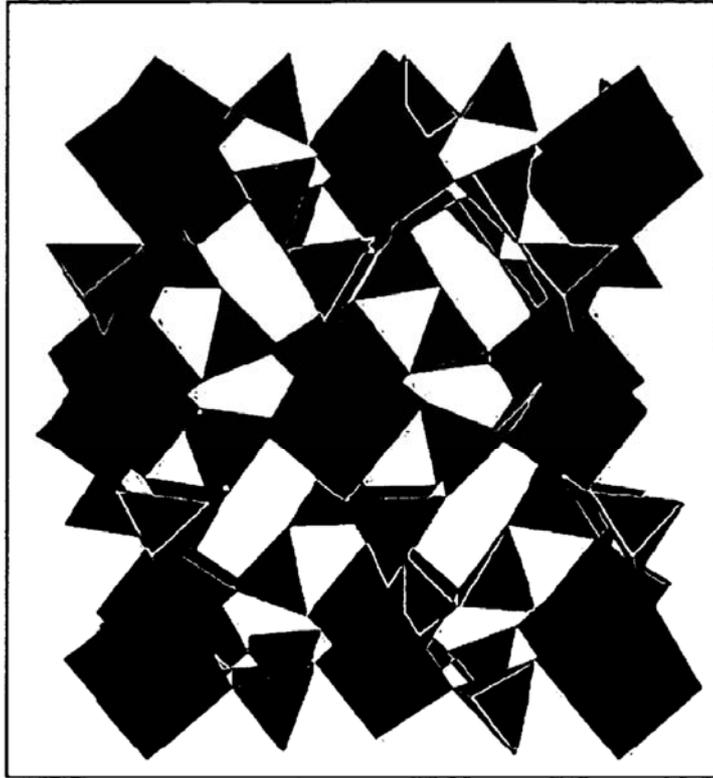
9. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente padece hiperpotasemia aguda.

10. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que al paciente se le va a administrar una dosis de 0,7 a 1.500 mg/Kg/día.

11. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente padece hiperpotasemia crónica.

12. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que al paciente se le va a administrar una dosis de 0,25 a 100 mg/Kg/día.

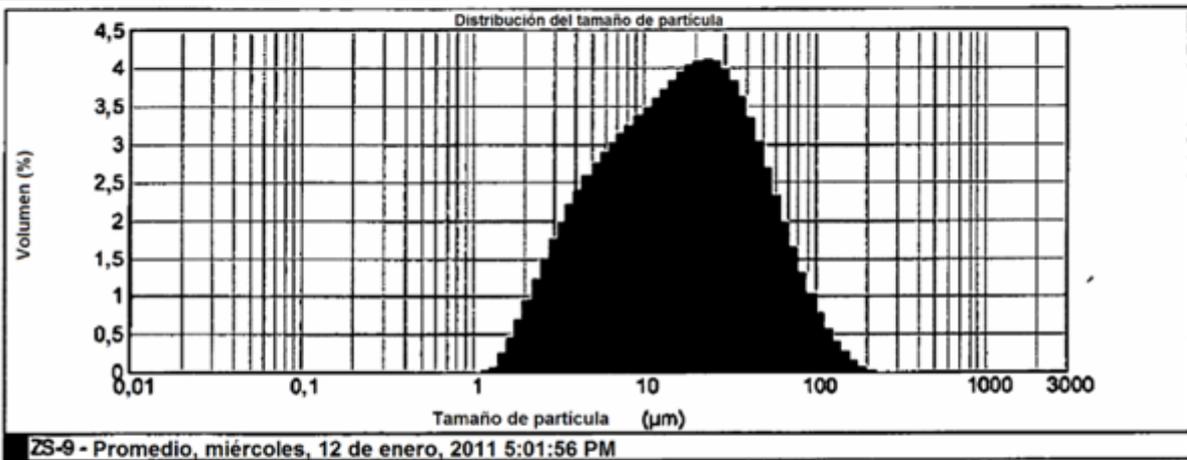
13. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente presenta riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva.



Oscuro =  $ZrO_3$  (oct), Claro =  $SiO_2$  (tet), Los cationes no se muestran

Fig. 1

Nombre de la partícula: <b>ZS-9(0,001)</b>	Nombre Auxiliar: <b>Hydro 2000S (A)</b>	Velocidad de la Bomba: <b>2000 RPM</b>	Modelo de Análisis: <b>Finalidad General</b>	Sensibilidad: <b>Normal</b>
RI de la partícula: <b>1,550</b>	Absorción: <b>0,001</b>		Intervalo de Tamaños: <b>0,020 a 2000,000 um</b>	Oscurecimiento: <b>15,49 %</b>
Nombre del Dispersante: <b>Agua</b>	RI del Dispersante: <b>1,330</b>		Residual Ponderado: <b>0,626 %</b>	Emulación del resultado: <b>Apagado:</b>
Concentración: <b>0,0182 %Vol</b>	Duración: <b>3,269</b>		Uniformidad: <b>1,04</b>	Unidades de los resultados: <b>Volumen</b>
Área Superficial Específica: <b>0,636 m²/g</b>	Media Ponderada de la Superficie <b>D[3,2]:</b> <b>9,433 um</b>		Media Ponderada del Vol. <b>D[4,3]:</b> <b>24,964 um</b>	
<b>d(0,1): 3,803 um</b>	<b>d(0,5): 16,407 um</b>		<b>d(0,9): 57,435 um</b>	

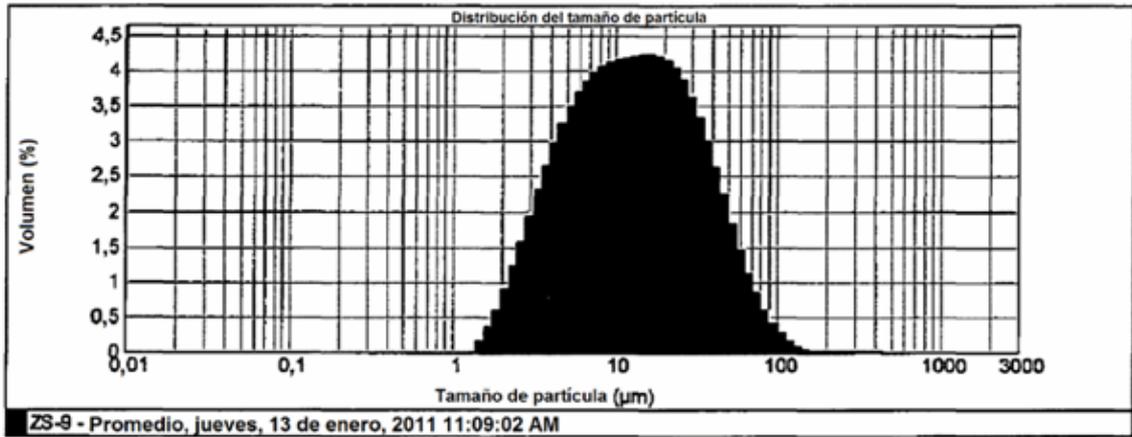


Tamaño(µm)	Vol. bajo %										
0,020	0,00	0,142	0,00	1,022	0,00	7,096	24,52	50,238	86,82	355,656	100,00
0,022	0,00	0,159	0,00	1,125	0,00	7,862	27,56	56,368	89,60	396,052	100,00
0,025	0,00	0,178	0,00	1,262	0,01	8,934	30,91	63,246	91,82	447,744	100,00
0,028	0,00	0,200	0,00	1,416	0,07	10,024	34,28	70,963	93,68	502,377	100,00
0,032	0,00	0,224	0,00	1,589	0,31	11,247	37,76	78,621	95,49	563,677	100,00
0,036	0,00	0,252	0,00	1,783	0,76	12,619	41,36	86,337	96,76	632,458	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	52,94	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	158,888	99,76	1124,683	100,00
0,071	0,00	0,502	0,00	3,567	8,73	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	99,88	1415,892	100,00
0,089	0,00	0,632	0,00	4,477	13,33	31,698	73,10	224,404	100,00	1588,658	100,00
0,100	0,00	0,710	0,00	5,024	16,00	35,688	76,93	261,785	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	83,89	310,979	100,00		

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

ES 2 709 004 T3

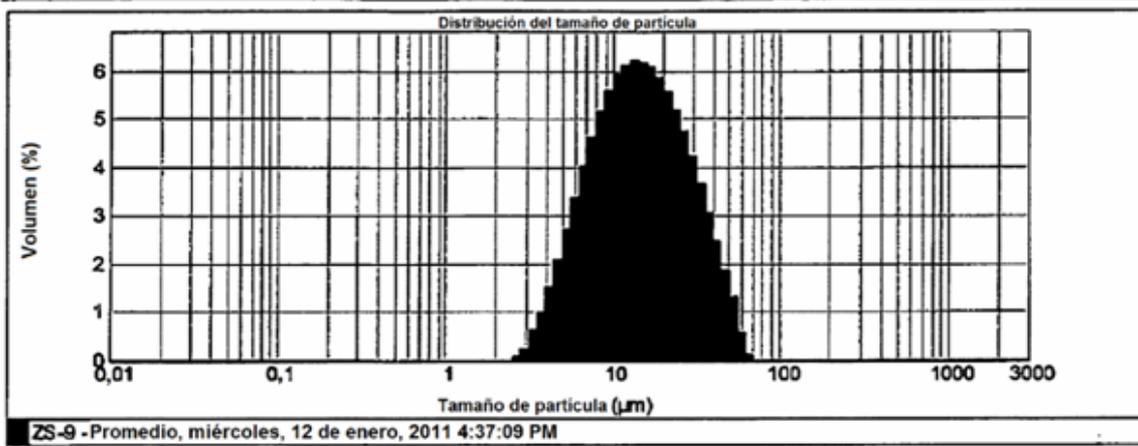
Nombre de la partícula: <b>ZS-9(0,001)</b>	Nombre Auxiliar: <b>Hydro 2000S (A)</b>	Velocidad de la Bomba: <b>2000 RPM</b>	Modelo de Análisis: <b>Finalidad General</b>	Sensibilidad: <b>Normal</b>
RI de la partícula: <b>1,550</b>	Absorción: <b>0,001</b>		Intervalo de Tamaños: <b>0,020 a 2000,000 um</b>	Oscurecimiento: <b>15,11 %</b>
Nombre del Dispersante: <b>Agua</b>	RI del Dispersante: <b>1,330</b>		Residual Ponderado: <b>0,777 %</b>	Emulación del resultado: <b>Apagado:</b>
Concentración: <b>0,0172 %Vol</b>	Duración: <b>3,059</b>		Uniformidad: <b>0,984</b>	Unidades de los resultados: <b>Volumen</b>
Área Superficial Específica: <b>0,703 m²/g</b>	Media Ponderada de la Superficie <b>D[3,2]:</b> <b>8,538 um</b>		Media Ponderada del Vol <b>D[4,3]:</b> <b>19,297 um</b>	
<b>d(0,1): 3,713 um</b>		<b>d(0,5): 12,825 um</b>		<b>d(0,9): 42,850 um</b>



Tamaño (µm)	Vol. bajo %										
0,020	0,00	0,142	0,00	1,002	0,00	7,698	28,93	50,238	93,13	355,659	99,98
0,022	0,00	0,159	0,00	1,125	0,00	7,982	32,89	56,968	94,06	390,062	99,99
0,025	0,00	0,178	0,00	1,262	0,00	8,634	36,94	63,246	96,42	447,744	100,00
0,028	0,00	0,200	0,00	1,419	0,00	10,024	41,06	70,963	97,54	592,377	100,00
0,032	0,00	0,224	0,00	1,589	0,16	11,247	48,22	79,621	98,37	683,677	100,00
0,036	0,00	0,252	0,00	1,783	0,51	12,619	49,41	89,337	98,96	632,458	100,00
0,040	0,00	0,283	0,00	2,000	1,11	14,159	53,62	100,237	99,37	706,627	100,00
0,045	0,00	0,317	0,00	2,244	2,00	15,687	57,85	112,468	99,04	796,214	100,00
0,050	0,00	0,356	0,00	2,518	3,22	17,825	62,08	126,191	99,81	893,387	100,00
0,056	0,00	0,399	0,00	2,825	4,80	20,000	66,27	141,689	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	1261,813	100,00
0,080	0,00	0,564	0,00	3,991	11,69	28,251	78,30	200,000	99,94	1415,692	100,00
0,089	0,00	0,632	0,00	4,477	14,68	31,698	81,93	224,404	99,95	1586,658	100,00
0,100	0,00	0,710	0,00	5,024	17,91	35,688	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	90,50	316,979	99,97		

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

Nombre de la partícula: <b>ZS-9(0,001)</b>	Nombre Auxiliar: <b>Hydro 2000S (A)</b>	Velocidad de la Bomba: <b>2000 RPM</b>	Modelo de Análisis: <b>Finalidad General</b>	Sensibilidad: <b>Normal</b>
RI de la partícula: <b>1,550</b>	Absorción: <b>0,001</b>		Intervalo de Tamaños: <b>0,020 a 2000,000 um</b>	Oscurcimiento: <b>15,25 %</b>
Nombre del Dispersante: <b>Agua</b>	RI del Dispersante: <b>1,330</b>		Residual Ponderado: <b>0,458 %</b>	Emulación del resultado: <b>Apagado:</b>
Concentración: <b>0,0256 %Vol</b>	Duración: <b>2,003</b>	Uniformidad: <b>0,613</b>	Unidades de los resultados <b>Volumen</b>	
Área Superficial Específica: <b>0,515 m<sup>2</sup>/g</b>	Media Ponderada de la Superficie <b>D[3,2]:</b> <b>11,844 um</b>	Media Ponderada del Vol. <b>D[4,3]:</b> <b>17,741 um</b>		
<b>d(0,1): 5,999 um</b>	<b>d(0,5): 14,374 um</b>	<b>d(0,9): 34,795 um</b>		



Tamaño (µm)	Vol. bajo %										
0,020	0,00	0,142	0,00	1,002	0,00	7,098	15,83	50,238	98,00	355,658	100,00
0,022	0,00	0,169	0,00	1,125	0,00	7,982	20,25	56,365	99,32	399,652	100,00
0,025	0,00	0,178	0,00	1,262	0,00	8,834	25,40	63,246	99,88	447,744	100,00
0,028	0,00	0,200	0,00	1,418	0,00	10,028	30,98	70,963	100,00	502,377	100,00
0,032	0,00	0,224	0,00	1,589	0,00	11,247	38,88	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	632,458	100,00
0,040	0,00	0,283	0,00	2,000	0,00	14,169	49,19	100,237	100,00	709,827	100,00
0,045	0,00	0,317	0,00	2,264	0,00	15,887	55,35	112,468	100,00	798,214	100,00
0,050	0,00	0,356	0,00	2,518	0,00	17,825	61,42	126,191	100,00	893,387	100,00
0,056	0,00	0,399	0,00	2,825	0,09	20,000	67,38	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	1124,583	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	3,981	1,97	28,251	82,75	200,000	100,00	1413,892	100,00
0,089	0,00	0,632	0,00	4,477	3,47	31,688	86,99	224,404	100,00	1588,658	100,00
0,100	0,00	0,710	0,00	5,024	5,55	35,588	90,85	251,785	100,00	1782,502	100,00
0,112	0,00	0,796	0,00	5,637	8,26	39,805	93,72	282,508	100,00	2000,000	100,00
0,125	0,00	0,893	0,00	6,323	11,82	44,774	95,16	318,979	100,00		

Fig. 4 (ZS-9 lote preclínico)

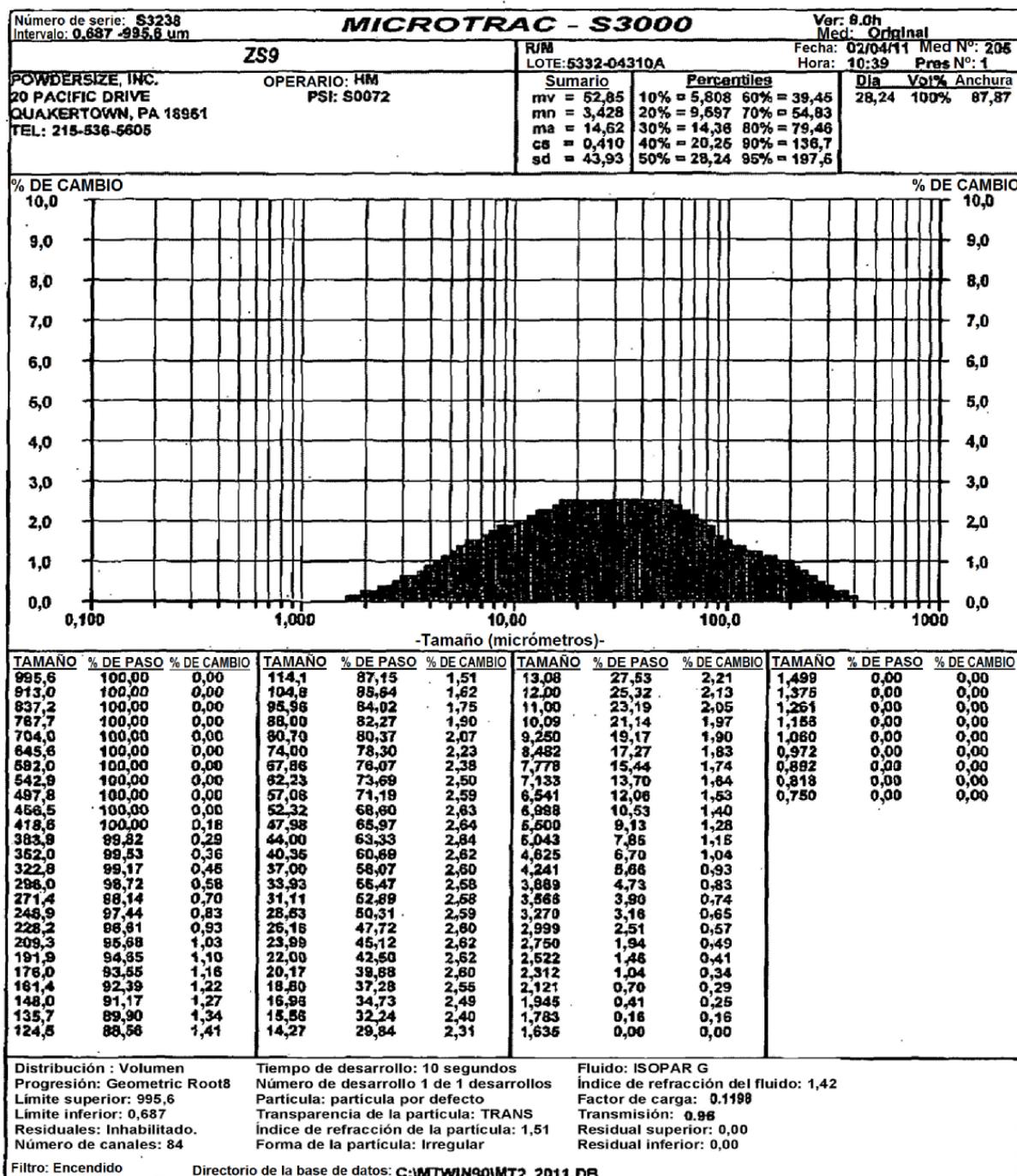


Fig. 5 (Lote 5332-04310A sin identificación sistemática)

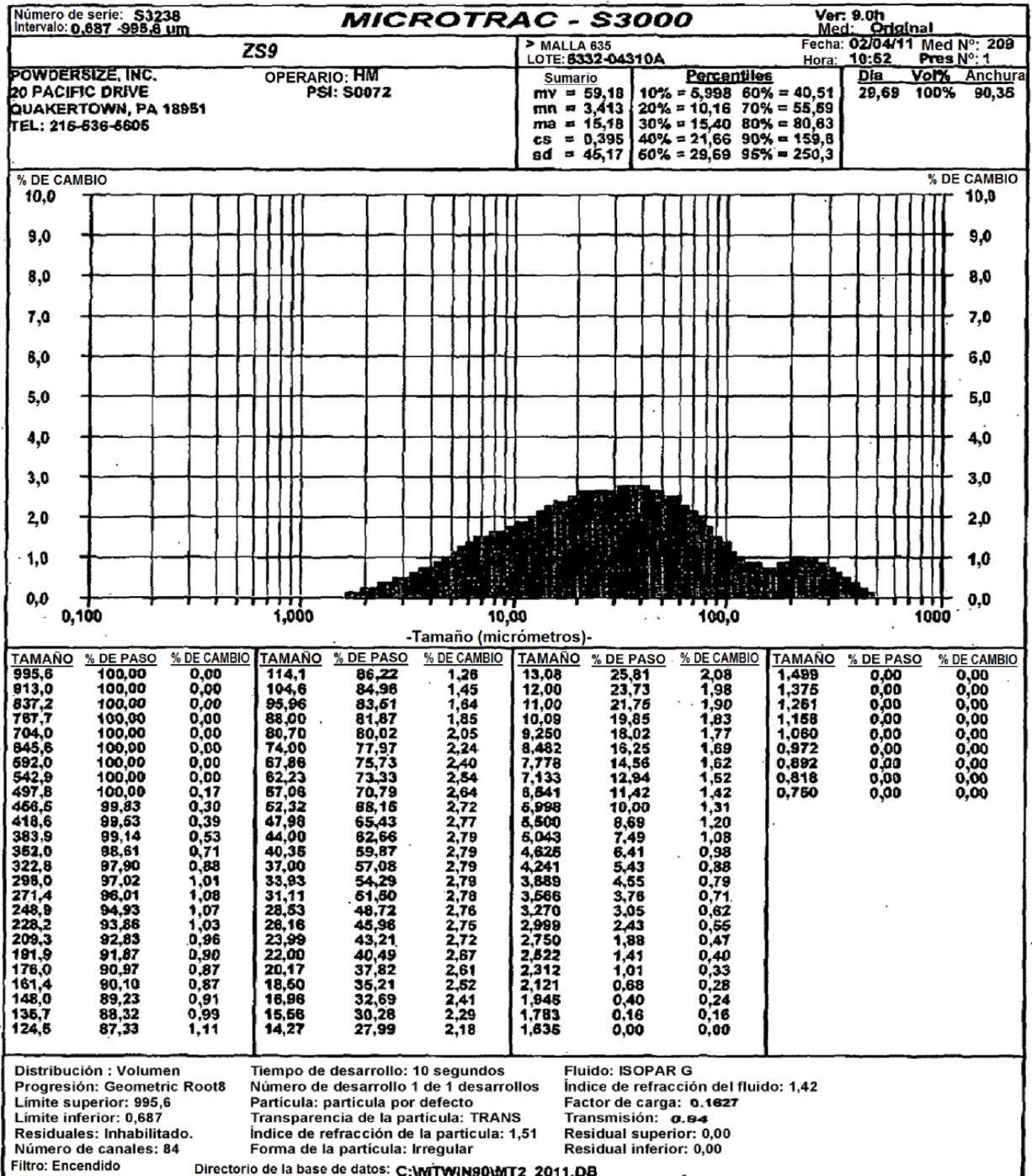


Fig. 6 (Lote 5332-04310A Malla 635)

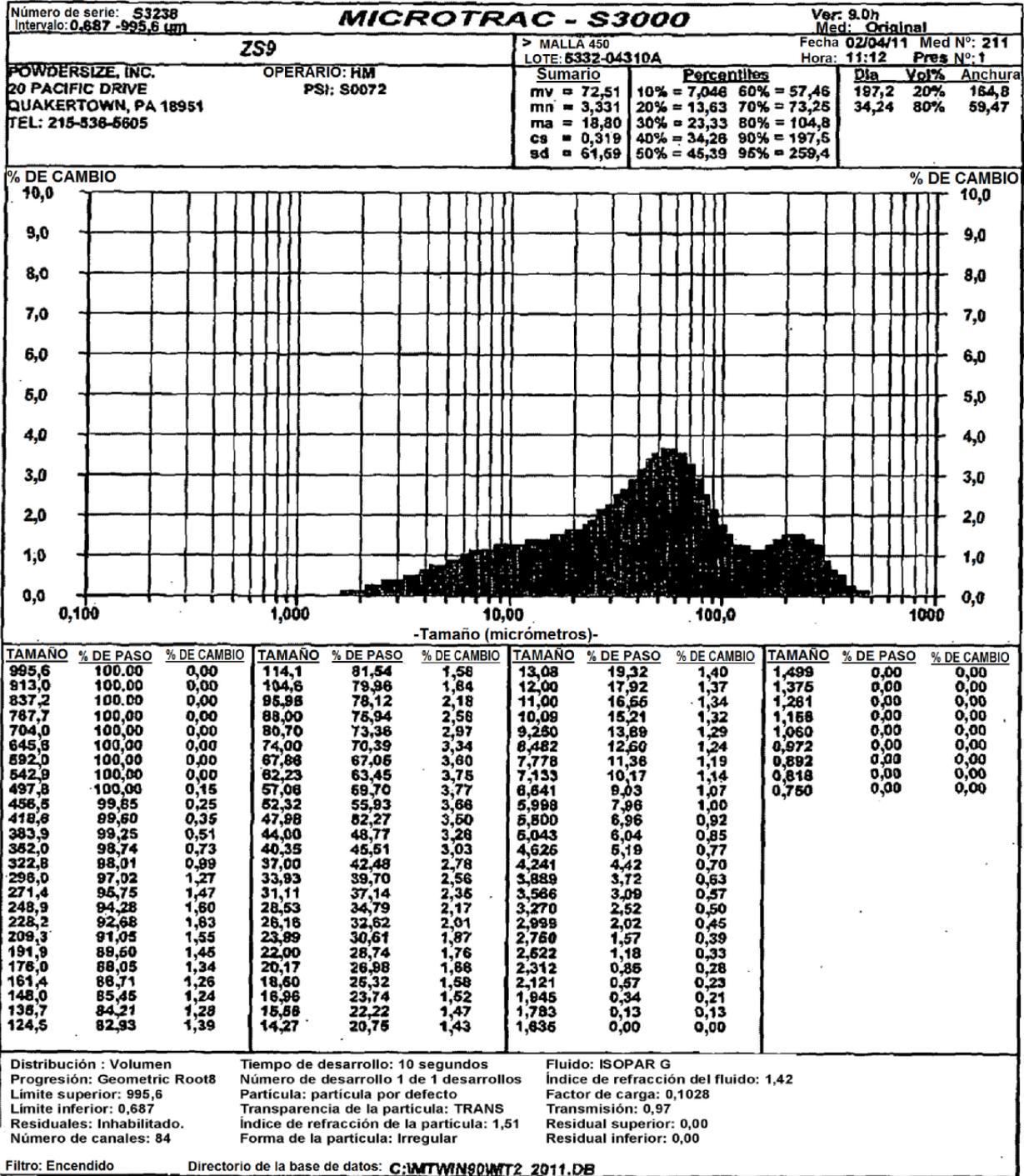


Fig. 7 (Lote 5332-04310A Malla 450)

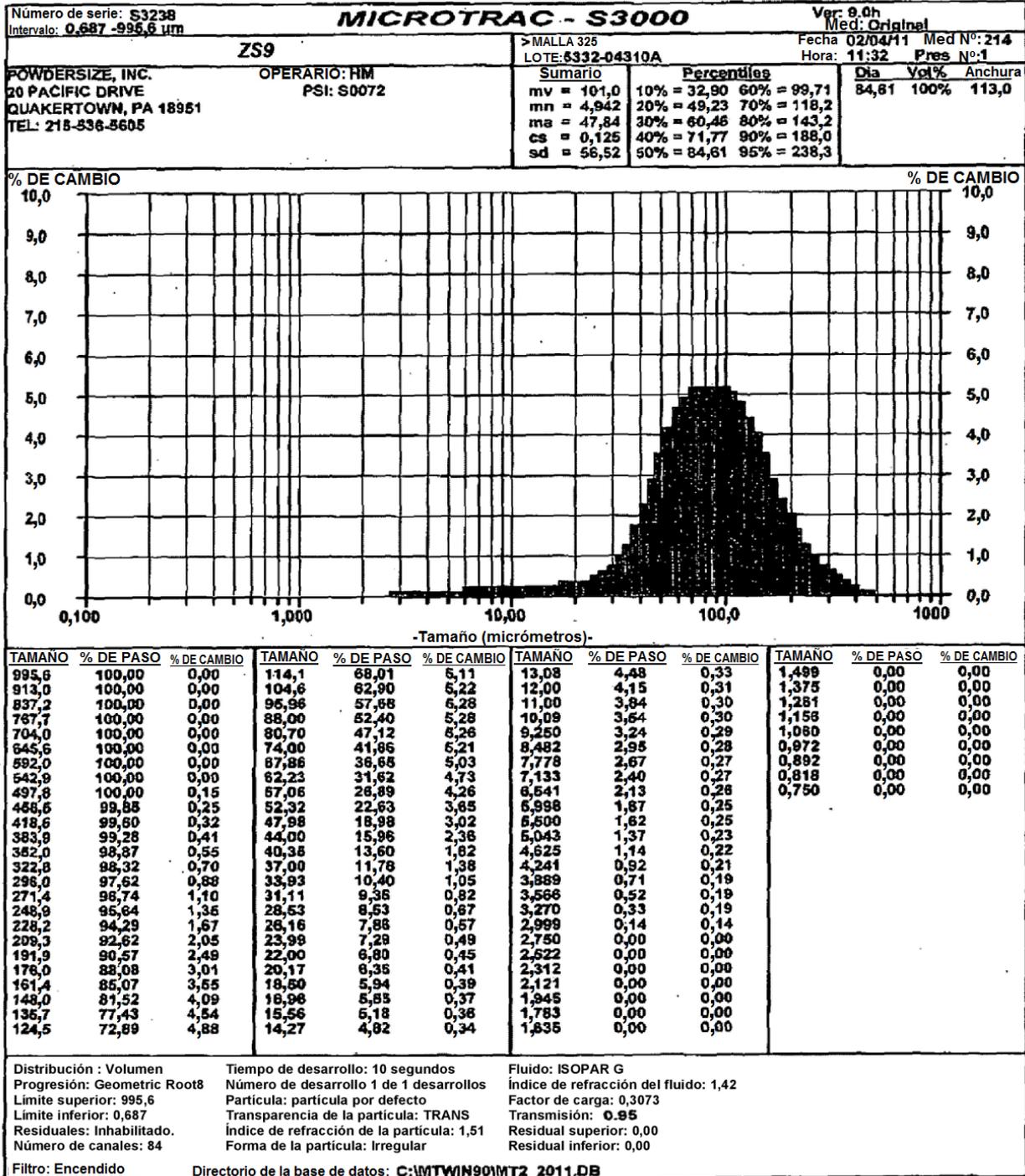


Fig. 8 (Lote 5332-04310A Malla 325)

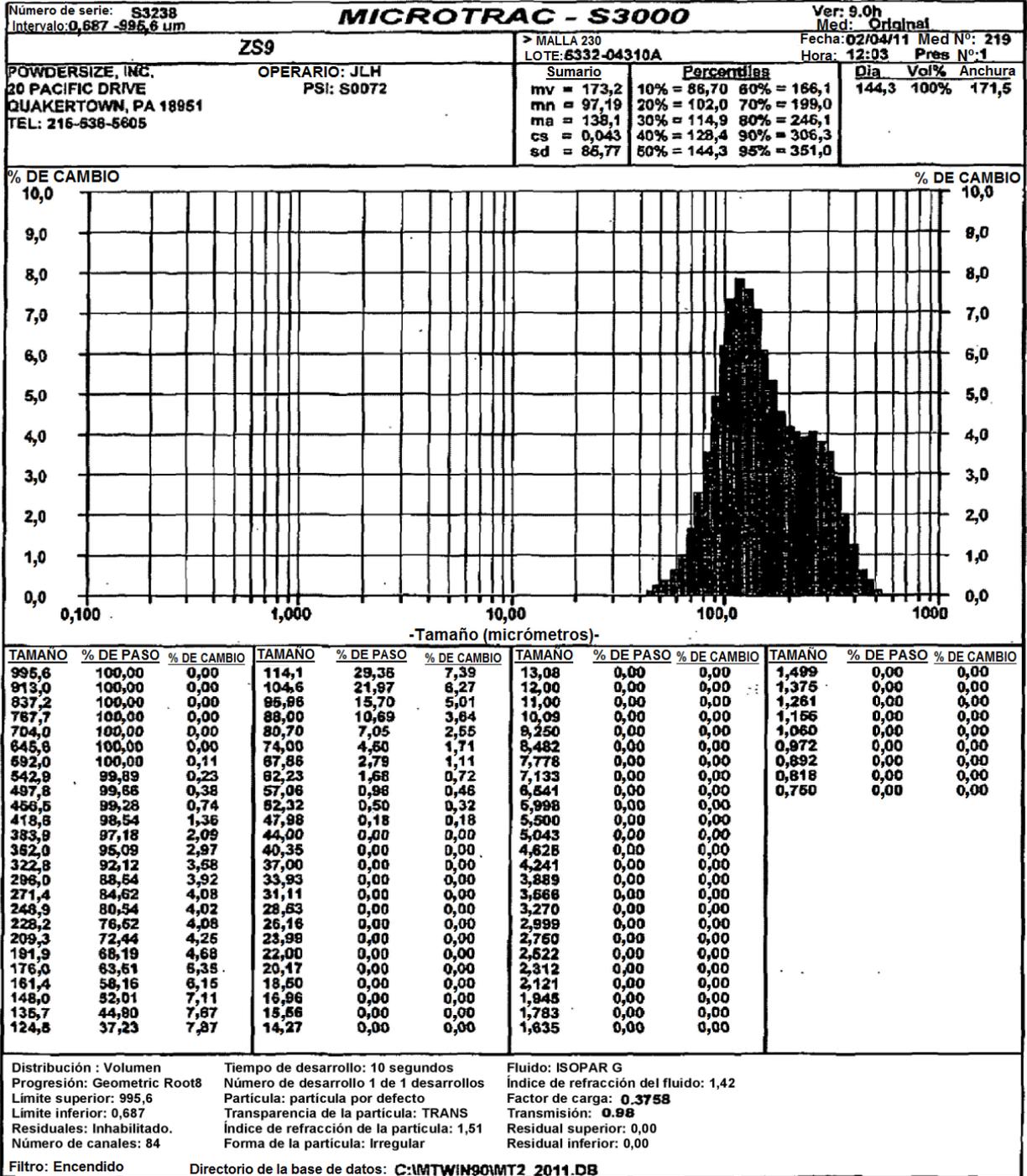


Fig. 9 (Lote 5332-04310A Malla 230)

\*\*\* Representación múltiple \*\*\*

Nombre del archivo : Cedarburg Hauser\42762a  
 Nombre de la muestra : 5333-10311-A 4D-7  
 Fecha y hora : 02-05-11 17:13:01  
 Comentario : Uz51-9

Condición : Cu (1,54060 Å) Voltaje : 40,0 kV Corriente : 35,0 mA  
 Tubo de rayos X : 4,0000 <-> 45,0000 grados Tamaño de Paso : 0,0200 grados  
 Intervalo de barrido : 0,60 s DS la rendija : 1,00 grados SS : 1,00 deg RS : 0,30 mm  
 Tiempo de recuento

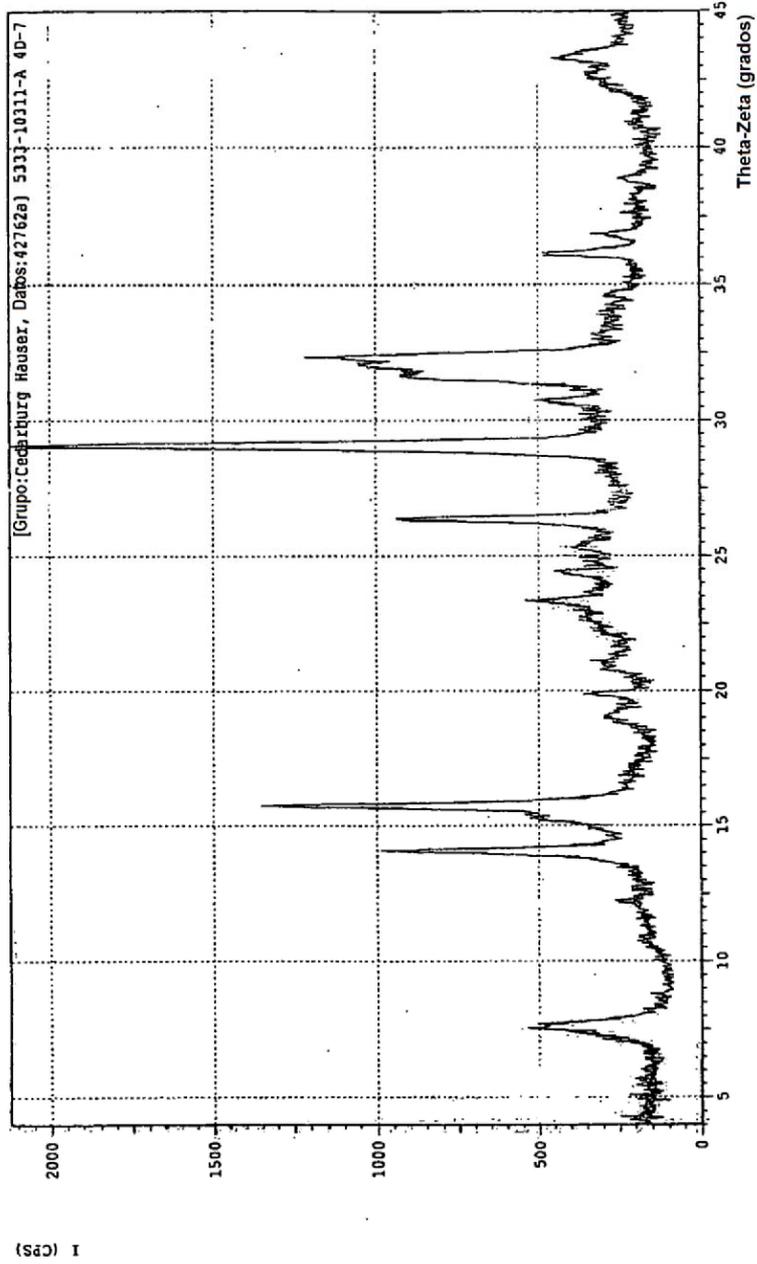


Fig. 10: Representación de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12

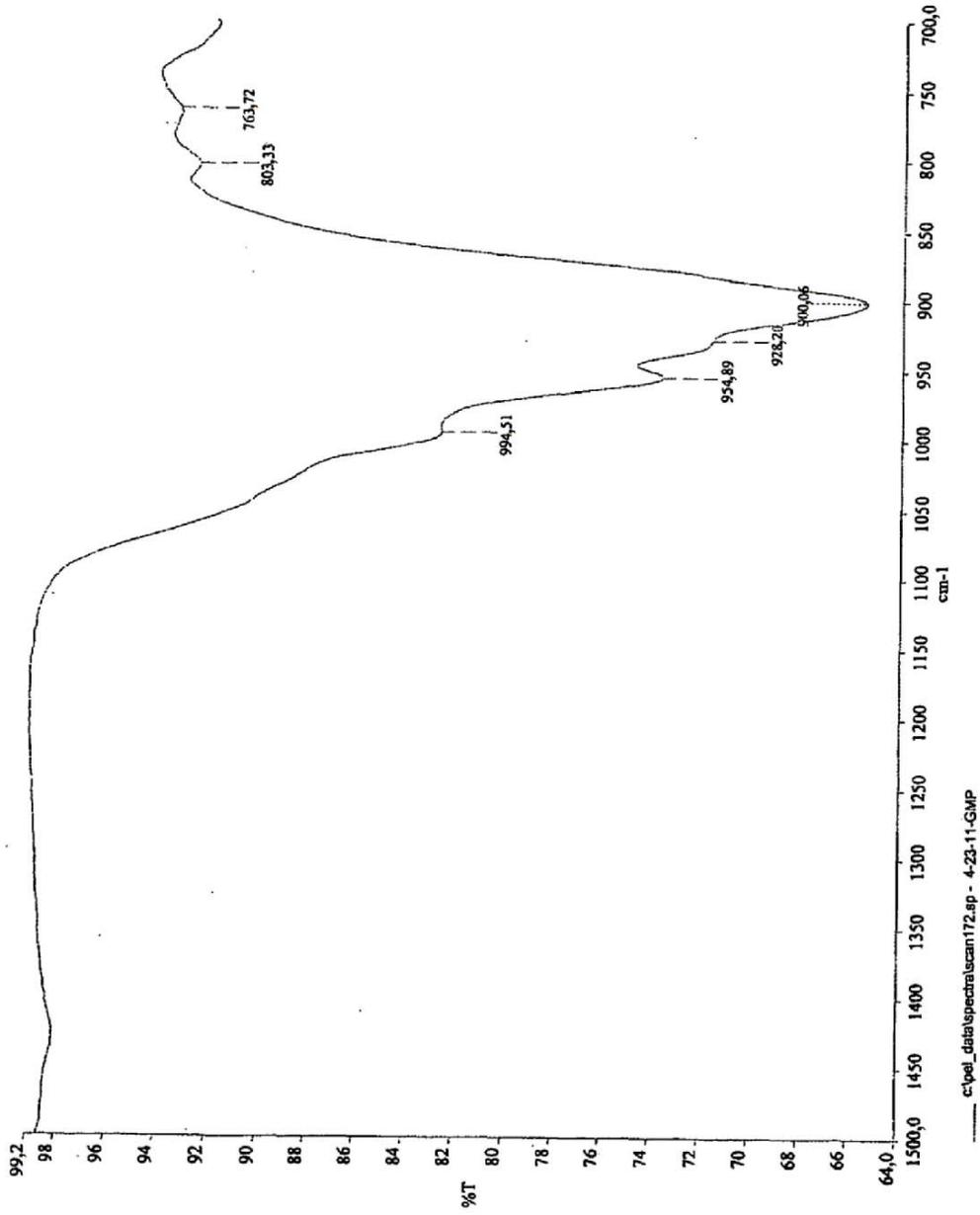


Fig. 11: Representación de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

\*\*\* Representación múltiple \*\*\*

Nombre del archivo : Cedarburg Hauser\43557A  
 Nombre de la muestra : 2724-18F  
 Fecha y hora : 13-01-12 16:07:20  
 Condición :  
 Tubo de rayos X : Cu(1,54060 Å)  
 Voltaje : 40,0 kV Corriente : 35,0 mA  
 Intervalo de barrido : 4,0000 <-> 45,0000 grados Tamaño de Paso : 0,0200 grados  
 Tiempo de recuento : 0,60 s DS la rendija : 1,00 grados SS : 1,00 deg RS : 0,30 mm

1st Scan

Comentario : ZS-9

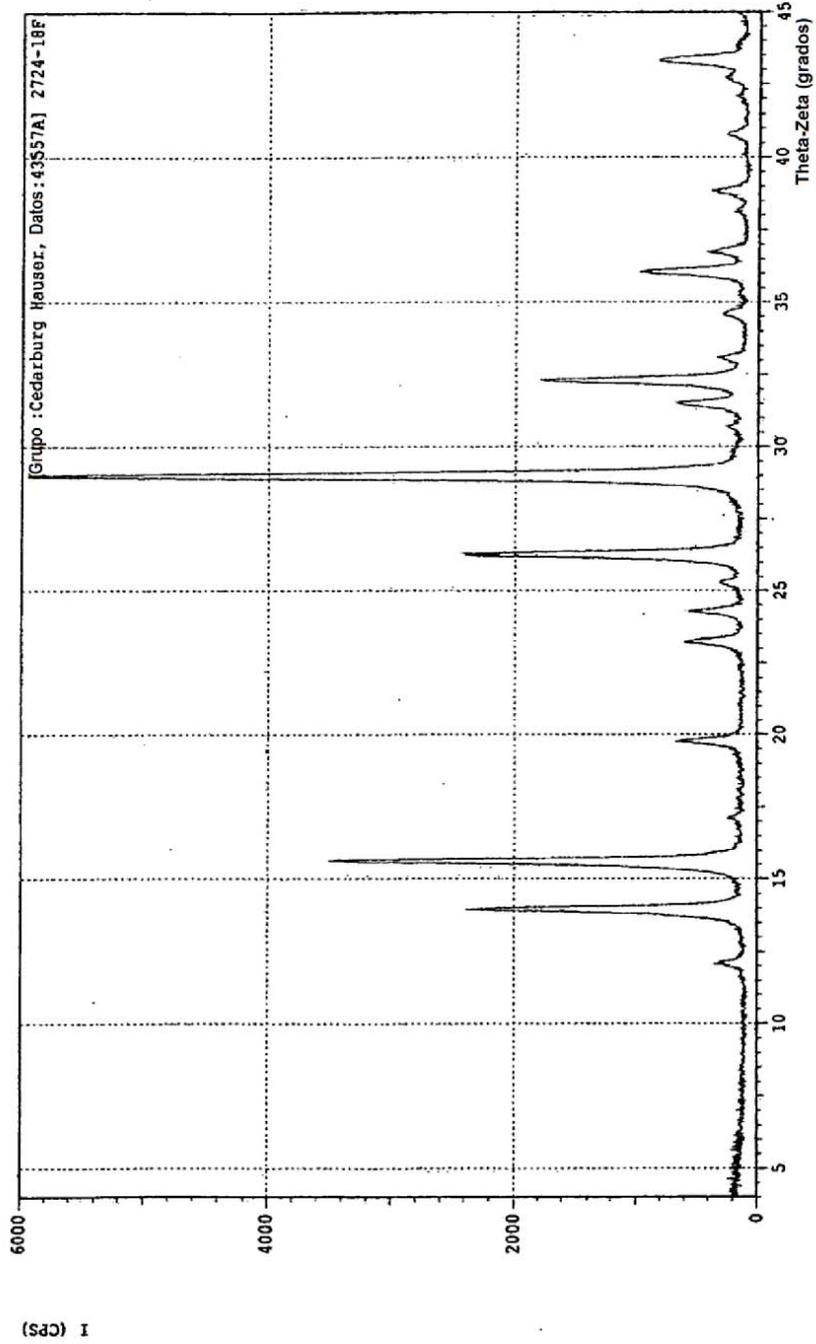


Fig. 12: Representación de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

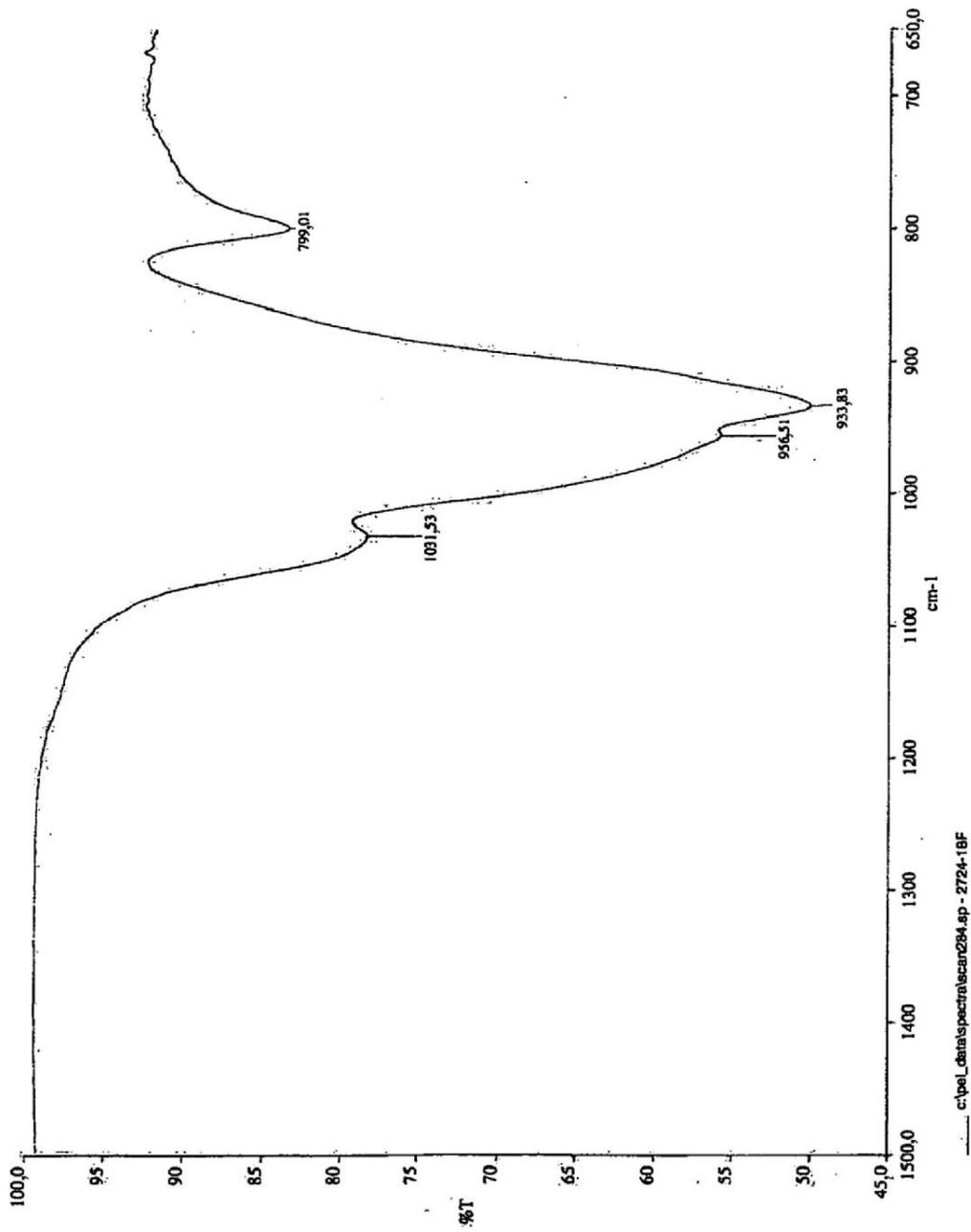


Fig. 13: Representación de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

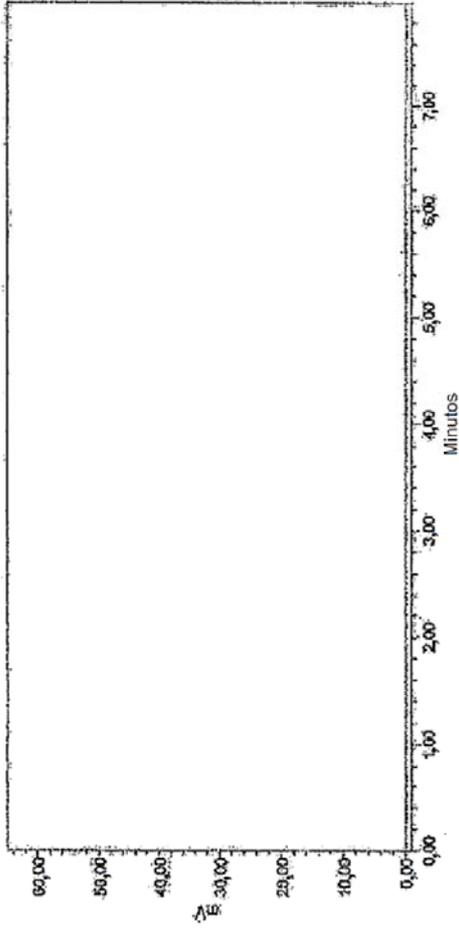


Fig. 14: Ejemplo del Cromatograma de la Solución Blanco

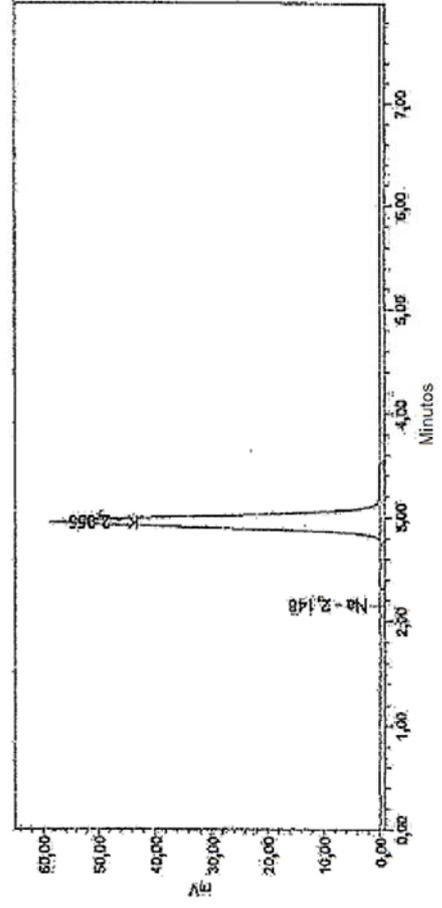


Fig. 15: Ejemplo del Cromatograma de la Solución Patrón del Ensayo

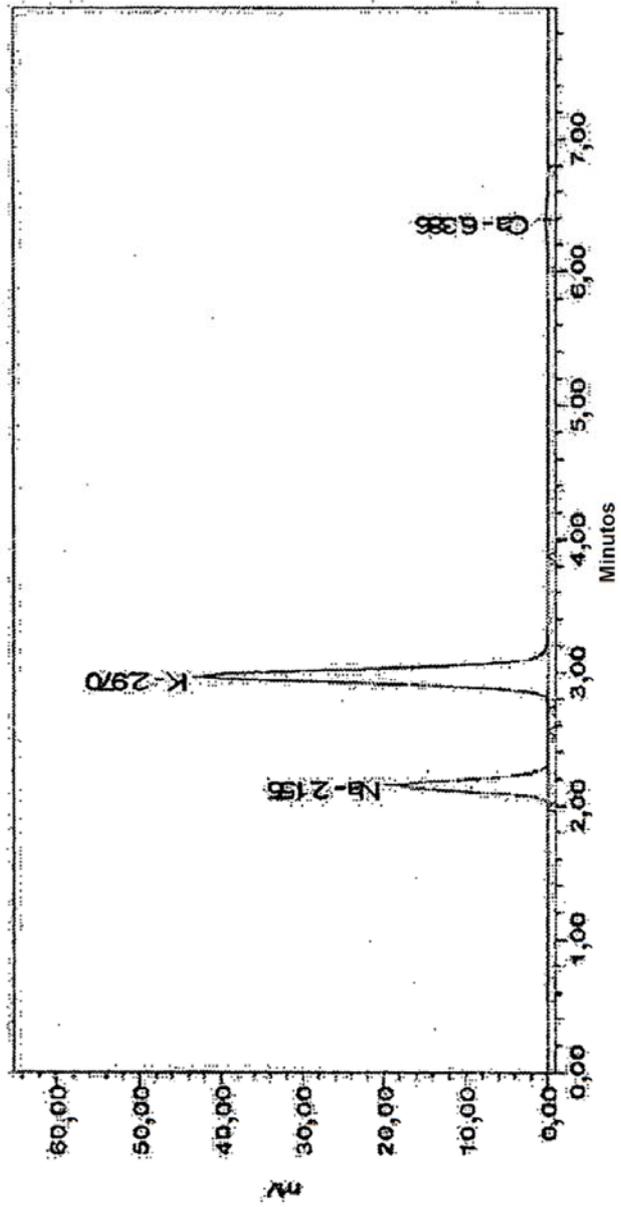
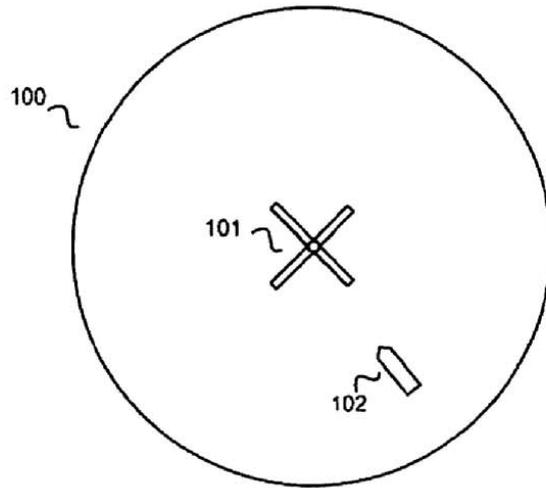


Fig. 16: Cromatograma de la Muestra a Modo de Ejemplo

VISTA SUPERIOR



VISTA LATERAL

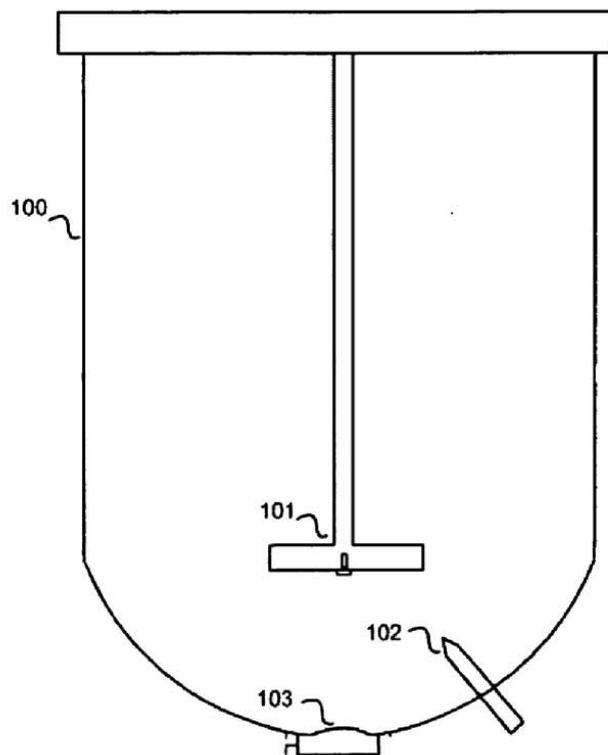
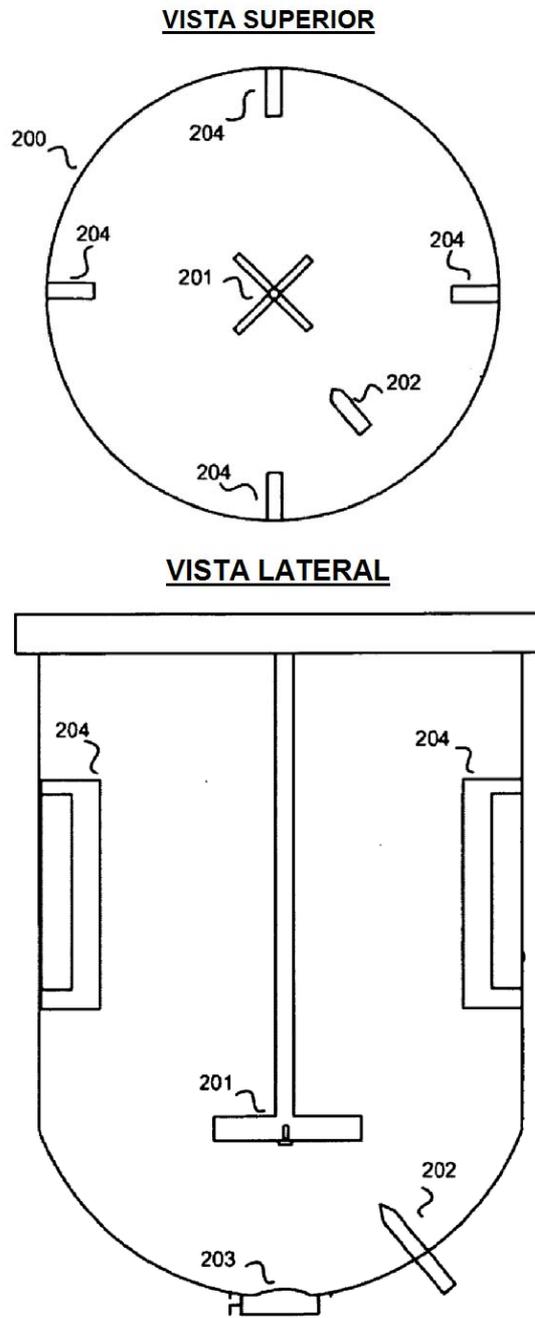


Fig.17: Recipiente de reacción de 200 l con disposición de agitador convencional.



**Fig 18: Recipiente de reacción de 200 l con tabiques deflectores para producción de ZS-9 mejorado**

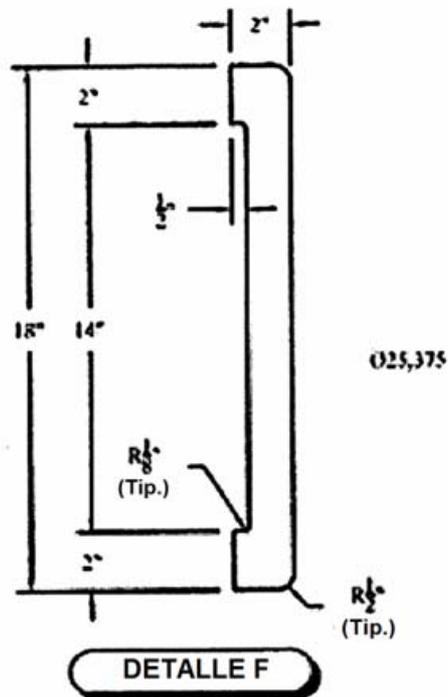


Fig 19: Detalle del diseño del tabique deflector para recipiente de reacción de 200 l para producción de ZS-9 mejorado