

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091273** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.02.03

(51) Int. Cl. *C07F 7/02* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.10.10

(54) **КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ СИЛИКАТА ЦИРКОНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 14/883,428

(32) 2015.10.14

(33) US

(62) 201890875; 2016.10.10

(71) Заявитель:
ЗС ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Кейзер Дональд Джеффри, Гиллем
Альваро Ф. (US)

(74) Представитель:

Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям на основе силиката циркония, характеризующимся содержанием свинца, которое составляет менее 0,6 ppm, и к способам изготовления силиката циркония при объемах реактора, превышающих 200 л, с содержанием свинца менее 1,1 ppm. Значения содержания свинца в силикате циркония согласно настоящему изобретению находятся на уровнях, которые считаются приемлемыми для длительного использования, с учетом требований дозирования для силиката циркония.

A1

202091273

202091273

A1

КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ СИЛИКАТА ЦИРКОНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Данная заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент США № 14/883428 под названием "КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ СИЛИКАТА ЦИРКОНИЯ ДЛЯ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ" (EXTENDED USE ZIRCONIUM SILICATE COMPOSITIONS AND METHODS OF USE THEREOF), поданной 14 октября 2015 года, которая полностью включена посредством ссылки в данный документ во всей своей полноте.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

(i) Область техники изобретения

Настоящее изобретение относится к новым микропористым композициям на основе силиката циркония, которые составлены для удаления токсинов, например, ионов калия или ионов аммония, из желудочно-кишечного тракта при повышенной скорости, не вызывая нежелательных побочных эффектов. Композиции изготавливают с требуемыми характеристиками для длительного введения с целью лечения или предупреждения рецидива или возникновения определенных состояний, т. е. гиперкалиемии.

(i) Описание предшествующего уровня техники

Острая гиперкалиемия представляет собой серьезное угрожающее жизни состояние, вызванное повышенными уровнями калия в сыворотке крови. Калий представляет собой универсальный ион, вовлеченный во многочисленные процессы в организме человека. Это самый распространенный внутриклеточный катион и он является критически важным для многих физиологических процессов, включая поддержание клеточного мембранного потенциала, гомеостаз объема клеток и передачу потенциалов действия. Основными его источниками питания являются овощи (томаты и картофель), фрукты (апельсины, бананы) и мясо. Нормальные уровни калия в плазме крови составляют 3,5-5,0 ммоль/л, а почка является основным регулятором уровней калия. Выведение калия почками является пассивным (через клубочки) с активной реабсорбцией в проксимальном канальце и восходящем колоне петли Хенле. Существует активное выделение калия в дистальных канальцах и собирательной трубке, оба из которых контролируются альдостероном.

Повышенные внеклеточные уровни калия приводят к деполяризации мембранного потенциала клеток. Эта деполяризация открывает некоторые потенциалозависимые натриевые каналы, но этого недостаточно для создания потенциала действия. Через короткий промежуток времени открытые натриевые каналы инактивируются и не поддаются лечению, увеличивая пороговое значение для создания потенциала действия. Это приводит к нарушению нервно-мышечной, сердечной и желудочно-кишечной системы органов, и это нарушение отвечает за симптомы, наблюдаемые при гиперкалиемии. Наибольшую озабоченность вызывает влияние на сердечную систему, когда нарушение сердечной проводимости может привести к смертельной аритмии сердца, такой как асистолия или фибрилляция желудочков. Из-за возможности смертельной аритмии сердца гиперкалиемия представляет собой острую метаболическую чрезвычайную ситуацию, которая должна быть немедленно исправлена.

Гиперкалиемия может развиваться, когда происходит чрезмерное производство калия в сыворотке крови (пероральный прием внутрь, отторжение ткани). Неэффективное выведение, которое является наиболее распространенной причиной гиперкалиемии, может быть гормональным (как при дефиците альдостерона), фармакологическим (при лечении ингибиторами АСЕ или блокаторами рецепторов ангиотензина) или, чаще, возникает из-за сниженной функции почек или прогрессирующей сердечной недостаточности. Наиболее распространенной причиной гиперкалиемии является почечная недостаточность, и существует тесная корреляция между степенью почечной недостаточности и уровнями калия в сыворотке крови (S-K). Кроме того, ряд различных широко используемых лекарственных средств вызывают гиперкалиемию, таких как ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина, умеренные калиевые диуретики (например, амилорид, спиронолактон), NSAID (такие как ибупрофен, напроксен, целекоксиб), гепарин и некоторые цитотоксические и/или антибиотические лекарственные средства (такие как циклоспорин и триметоприм). Наконец, блокаторы бета-рецептора, дигоксин или сукцинилхолин являются другими известными причинами гиперкалиемии. Кроме того, повышенные степени застойной сердечной недостаточности, массивные травмы, ожоги или внутрисосудистый гемолиз вызывают гиперкалиемию, как и метаболический ацидоз, чаще всего как часть диабетического кетоацидоза.

Симптомы гиперкалиемии несколько неспецифичны и обычно включают недомогание, учащенное сердцебиение и мышечную слабость или признаки аритмии сердца, такие как учащенное сердцебиение, брадикардия или головокружение/обморок. Зачастую, однако, гиперкалиемия обнаруживается во время

рутинных скрининговых анализов крови на выявление медицинского расстройства или после серьезных осложнений, таких как аритмия сердца или внезапная смерть. Диагноз, очевидно, устанавливается с помощью измерений S-K.

Лечение зависит от уровней S-K. В более мягких случаях (S-K в диапазоне 5-6,5 ммоль/л) неотложное лечение калийсвязывающей смолой (Kayexalate®) в сочетании с диетическим питанием (диета с низким содержанием калия) и, возможно, модификацией лечения лекарственными средствами (при лечении лекарственными средствами, вызывающими гиперкалиемию) представляет собой стандартную процедуру ухода за больным; если S-K превышает 6,5 ммоль/л или если присутствует аритмия, то предусмотрено чрезвычайное снижение калия и постоянное наблюдение в условиях стационара. Обычно используются следующие средства для лечения:

Kayexalate®, смола, которая связывает калий в кишечнике и, следовательно, увеличивает выведение с калом, тем самым снижая уровни S-K. Однако, как показано, Kayexalate® вызывает непроходимость кишечника и потенциальный разрыв. Кроме того, диарею необходимо одновременно индуцировать с лечением. Эти факторы снизили привлекательность лечения с помощью Kayexalate®.

Инсулин IV (+ глюкоза для предотвращения гипогликемии), который переносит калий в клетки и подальше от крови.

Добавление кальция. Кальций не снижает уровни S-K, но уменьшает возбудимость миокарда и, следовательно, стабилизирует миокард, снижая риск аритмии сердца.

Бикарбонат. Ион бикарбоната будет стимулировать обмен K^+ на Na^+ , таким образом приводя к стимуляции АТФазы натрия-калия, диализу (в тяжелых случаях).

Единственным фармакологическим способом, который действительно увеличивает выведение калия из организма, является Kayexalate®; однако, из-за необходимости индуцирования диареи, Kayexalate® нельзя вводить при хронической форме, и даже в неотложной ситуации необходимость индуцирования диареи в сочетании с только предельной эффективностью и неприятным запахом и вкусом снижает его полезность.

Применение микропористых ионообменников на основе силиката циркония или силиката титана для удаления токсичных катионов и анионов из крови или диализата описано в патентах США №№ 6579460, 6099737, 6332985 и заявке на патент США № 2004/0105895, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте. Дополнительные примеры микропористых ионообменников приведены в патентах США №№ 6814871, 5891417 и 5888472, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что известные композиции на основе силиката циркония могут проявлять нежелательные эффекты в случае применения *in vivo* для удаления калия при лечении гиперкалиемии. В частности, авторы настоящего изобретения обнаружили, что введение молекулярно-ситовых композиций на основе силиката циркония связано с частотой смешанного воспаления лейкоцитов, минимальным острым воспалением мочевого пузыря и наблюдением неопознанных кристаллов в области почечной лоханки и в моче при исследованиях на животных, а также увеличением рН мочи. Авторы настоящего изобретения решили эти проблемы путем контроля размера частиц и содержания натрия в композициях на основе силиката циркония. См. патенты США №№ 8802152 и 8808750, каждый из которых включен в данный документ во всей своей полноте.

Кроме того, известные композиции на основе силиката циркония имели проблемы с кристаллическими примесями и нежелательно низкой способностью к катионному обмену. Уменьшение более растворимых форм силиката циркония важно для уменьшения или устранения системного поглощения циркония или силиката циркония. Авторы настоящего изобретения решили эту проблему путем контроля условий производства таким образом, чтобы фактически исключить ZS-8 из композиции, что в результате привело к невыявленным уровням ZS-8. См. патент США № 8877255.

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что некоторые композиции на основе силиката циркония пригодны для длительного применения, например, при лечении состояний, связанных с повышенными уровнями калия в сыворотке крови. Применение композиций на основе силиката циркония в длительных режимах лечения требует тщательного контроля примесей, особенно свинца, в композиции. Например, FDA устанавливает критерии приемлемости свинца в композициях для длительного применения 5 микрограммов в день. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что силикаты циркония, полученные с использованием известных способов в промышленных количествах, содержат приблизительно от 1 до 1,1 ppm или больше свинца. Даже когда силикат циркония получали в более мелких партиях с более высокой степенью чистоты (т. е. с использованием чистых для анализа исходных материалов, доступных от Sigma-Aldrich), обнаруживали, что уровень свинца составлял 0,6 ppm или больше. Поскольку при лечении силикатом циркония используют дозы в диапазоне от 5 до 45 граммов в день, необходимо снижение уровня свинца. Настоящее изобретение относится к композициям на основе силиката циркония, характеризующимся содержанием свинца в приемлемом диапазоне, обусловленном суточными дозами силиката циркония.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к катионообменным композициям, содержащим силикат циркония формулы (I),



где

A представляет собой ион калия, ион натрия, ион рубидия, ион цезия, ион кальция, ион магния, ион гидрония или их смеси,

M представляет собой по меньшей мере один металл, участвующий в образовании каркаса, где металл, участвующий в образовании каркаса, представляет собой гафний (4+), олово (4+), ниобий (5+), титан (4+), церий (4+), германий (4+), празеодим (4+), тербий (4+) или их смеси,

"p" характеризуется значением от приблизительно 1 до приблизительно 20,

"x" характеризуется значением от 0 до менее 1,

"n" характеризуется значением от приблизительно 0 до приблизительно 12,

"y" характеризуется значением от 0 до приблизительно 12,

"m" характеризуется значением от приблизительно 3 до приблизительно 36 и $1 \leq p + y \leq 12$,

где композиция характеризуется содержанием свинца менее 0,6 ppm. Предпочтительно, содержание свинца находится в диапазоне от 0,1 до 0,6 ppm, более предпочтительно – от 0,3 до 0,5 ppm и наиболее предпочтительно – от 0,3 до 0,45 ppm. В одном варианте осуществления содержание свинца составляет 0,38 ppm. Настоящее изобретение также относится к изготовлению силиката циркония при реакционных объемах, равных или составляющих более 200 л, где содержание свинца составляет менее 1,1 ppm. В этом варианте осуществления содержание свинца находится в диапазоне от 0,1 до 1,1 ppm, более предпочтительно – от 0,3 до 0,5 ppm и наиболее предпочтительно – от 0,3 до 0,45 ppm.

В дополнение к наличию необходимого уровня примеси свинца, композиция может обладать одним или несколькими свойствами, которые обеспечивают ее пригодность в качестве проглатываемой ионной ловушки для перорального применения. В одном аспекте композиция на основе силиката циркония может обладать способностью к обмену калия, превышающей 2,3 мэкв/г, предпочтительно – в диапазоне от 2,3 до 3,5 мэкв/г, более предпочтительно – в диапазоне от 3,05 до 3,35 мэкв/г и наиболее предпочтительно – приблизительно 3,2 мэкв/г. В одном варианте осуществления 7% частиц в композиции характеризуются диаметром менее 3 микрон. В других вариантах осуществления менее

0,5% частиц в композиции характеризуются диаметром менее 1 микрона. Предпочтительно, содержание натрия составляет менее 12% по весу и более предпочтительно – 9% или меньше по весу. Силикат циркония предпочтительно характеризуется дифрактограммой XRD, имеющей два наиболее высоких пика, наблюдающихся при приблизительно 15,5 и 28,9, с наиболее высоким пиком, наблюдающимся при 28,9. Материал предпочтительно представляет собой ZS-9, или преимущественно ZS-9, характеризующийся значением pH, находящимся в диапазоне от 7 до 9, и способностью к связыванию калия от 2,7 до 3,7 мэкв/г и наиболее предпочтительно – приблизительно 3,5.

Настоящее изобретение также относится к способам введения вышеуказанных композиций на основе силиката циркония. В одном предпочтительном варианте осуществления композиции на основе силиката циркония вводят в течение периода более 5 последовательных дней.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 представлено многогранное изображение, на котором показана структура силиката циркония $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11} \cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420,71)

На фиг. 2 показано схематическое изображение реакционного сосуда с перегородками для производства силиката циркония.

На фиг. 3 показана схема технологического оборудования, используемого для производства силиката циркония.

На фиг. 4 показано распределение частиц по размеру силиката циркония, полученного согласно примеру 3.

На фиг. 5 показан график XRD для силиката циркония, полученного согласно примеру 3.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения обнаружили новые молекулярно-ситовые поглотители на основе силиката циркония, которые решают потребность в композициях для длительного применения, характеризующихся низким профилем примесей. Композиции на основе силиката циркония отвечают критериям эффективности ранее описанных композиций на основе силиката циркония, но также характеризуется сниженным содержанием примесей, в частности свинца, что обеспечивает пригодность композиций для длительного применения.

Авторы настоящего изобретения разработали реактор для крупномасштабного производства кристаллов ZS-9 высокой чистоты с высокой КЕС. См. патенты США №№ 8802152; 8808750 и 8877255. Реактор 200 имеет конструкции 204 с перегородками на своих боковых стенках, которые в сочетании с мешалкой 201 обеспечивают существенный подъем и смешивание кристаллов во время реакции и создание кристаллов ZS-9 высокой чистоты с высокой КЕС. **Фиг. 2.** Усовершенствованный реактор может также содержать охлаждающую или нагревательную рубашку для регулирования температуры реакции во время кристаллизации в дополнение к конструкциям 204 с перегородками. Предпочтительно, реактор имеет объем, составляющий по меньшей мере 20 л, более предпочтительно – 200 л, 500 л, 2000 л или 5000 л, и в диапазоне от 200 л до 30000 л.

Технологический поток для производства силиката циркония показан на **Фиг. 3.** В реактор добавляют источник силиката. В способах из предшествующего уровня техники, обеспечивающих возможность изготовления силиката циркония, имеющего необходимые характеристики для перорального введения, использовали силикат натрия в качестве источника силиката. В этом способе также использовали 50% раствор NaOH, воду и ацетат циркония, которые загружали в реактор, показанный на фиг. 3. Также показана сушилка, в которую подают сырой продукт, представляющий собой силикат циркония. Силикат циркония очищают, протонируют и сушат в сушилке для получения необходимого силиката циркония вместе с водными отходами.

Как описано в примере 2 ниже, источником силиката является коллоидный диоксид кремния (Ludox®), а не силикат натрия. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что замена силиката натрия в известных способах изготовления высококачественных силикатов циркония неэффективна. Настоящее изобретение основано на том, что авторы настоящего изобретения обнаружили, что реактор не следует первоначально загружать коллоидным диоксидом кремния, а вместо этого его следует добавлять к предварительно смешанному гидроксиду натрия и воде. Кроме того, скорость перемешивания должна быть увеличена после добавления коллоидного диоксида кремния в течение по меньшей мере двадцати минут для того, чтобы разорвать связи диоксида кремния и получить хорошо смешанный раствор. Дополнительные аспекты способа согласно настоящему изобретению могут быть понятны со ссылкой на пример 2 ниже.

Силикат циркония согласно настоящему изобретению характеризуется содержанием свинца менее 1 ppm. Более предпочтительно, содержание свинца находится в диапазоне от 0,1 до 0,8 ppm, более предпочтительно – от 0,3 до 0,6 ppm и наиболее

предпочтительно – от 0,3 до 0,45 ppm. В одном варианте осуществления содержание свинца составляет 0,38 ppm.

Сравнительный пример 1

Кристаллы ZS-9 высокой емкости получали в соответствии со следующим иллюстративным примером.

Реагенты получали следующим образом. 22-литровую колбу Мортонa оборудовали верхней мешалкой, термопарой и уравновешенной капельной воронкой. В колбу загружали деионизированную воду (8600 г, 477,37 моль). Перемешивание инициировали при приблизительно 145-150 об./мин. и в колбу добавляли гидроксид натрия (661,0 г, 16,53 моль NaOH, 8,26 моль Na₂O). Содержимое колбы подвергали экзотермии от 24°C до 40°C в течение периода 3 минуты при растворении гидроксида натрия. Раствор перемешивали в течение часа для обеспечения ослабления начального экзотермического эффекта. Добавляли раствор силиката натрия (5017 г, 22,53 моль SO₂, 8,67 моль Na₂O). Силикат натрия был доступен от Sigma-Aldrich К этому раствору с помощью капельной воронки добавляли раствор ацетата циркония (2080 г, 3,76 моль ZrO₂) в течение 30 мин. Полученную суспензию перемешивали в течение дополнительных 30 мин.

Смесь переносили в сосуд под давлением 5-G Part Model 4555 с помощью деионизированной воды (500 г, 27,75 моль). Реактор оснащали охлаждающей катушкой, имеющей конфигурацию "серпантин", чтобы обеспечить подобную перегородке конструкцию внутри реактора, расположенную рядом с мешалкой. Охлаждающую катушку не заряжали жидким теплоносителем, поскольку ее использовали в этой реакции только для обеспечения подобной перегородке конструкции, расположенной рядом с мешалкой.

Сосуд герметизировали и реакционную смесь перемешивали при приблизительно 230-235 об./мин. и нагревали от 21°C до 140-145°C в течение 7,5 ч. и выдерживали при 140-145°C в течение 10,5 часов, затем нагревали до 210-215°C в течение 6,5 часов, когда получали максимальное давление 295-300 фунтов на квадратный дюйм, затем выдерживали при 210-215°C в течение 4 1,5 часов. Затем реактор охлаждали до 45°C в течение периода 4,5 часов. Полученное белое твердое вещество фильтровали с помощью деионизированной воды (1,0 кг). Твердые вещества промывали деионизированной водой (40 л) до тех пор, пока pH элюирующего фильтрата не составлял менее 11 (10,54). Репрезентативную часть влажного осадка высушивали в вакууме (25 дюймов ртутного столба) в течение ночи при 100°C с получением 1376 г (87,1%) ZS-9 в виде белого твердого вещества.

Как описано в патенте '152, конкретная конфигурация реактора и условия способа в этом примере продемонстрировали, что может быть достигнута более высокая емкость силикатов циркония. Например, достигали значений емкости в диапазоне от 3,8-3,9 мэкв/г по сравнению со способами из предшествующего уровня техники, где достигали только значений емкости в диапазоне 1,7-2,3 мэкв/г.

Однако, авторы настоящего изобретения обнаружили, что материал, полученный в соответствии с этим примером, характеризуется содержанием свинца 0,6 ppm. Содержание свинца определяли с использованием масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS). Образцы получали с 0,1 г взвешенной части, смешанной с 0,5 мл фтористоводородной кислоты, 2 мл азотной кислоты, 1 мл соляной кислоты и 1 мл очищенной воды. Образец расщепляли с использованием микроволновой системы с закрытым сосудом при максимальной температуре 200°C до полного растворения материала. После охлаждения добавляли внутренний стандартный раствор и разбавляли очищенной водой до 50 г полученных растворов для ICP-MS.

Основной вклад свинца в продукт, представляющий собой силикат циркония, происходит от реагентов ацетата циркония и силиката натрия. Этот пример иллюстрирует, что даже когда в качестве реагентов используются чистые для анализа материалы (силикат натрия, ацетат циркония), уровень свинца может превышать допустимый уровень.

Пример 2

Этот пример иллюстрирует производство силиката циркония из реакции силиката натрия и ацетата циркония в реакторе объемом 500 л. Силикат натрия (148,8 кг) и воду (100,1 кг) добавляли в реактор объемом 500 л и перемешивали со скоростью 200 об./мин. Добавляли гидроксид натрия (37,7 кг) и добавляли оставшуюся воду (100,2 кг). Скорость перемешивания снижали до 80 об./мин. и добавляли ацетат циркония (62,0 кг) вместе с водой (49,4 кг) и обеспечивали перемешивание в реакторе в течение 25-35 минут. Реактор нагревали для осуществления реакции материалов при температуре $210 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение 48 часов при 140 об./мин. Полученный материал протонировали до pH от 4,75 до 5,25 и сушили до содержания влаги $\leq 5,0\%$.

Композиция, характеризовалась средневзвешенным по объему значением 21,8 микрон и средневзвешенным по поверхности значением 13,56 микрон. Материал содержал менее 0,05% ее объема при 1 микрон и менее 1,41% при 3 микрон. Полученный в результате материал демонстрирует характерный график XRD для ZS-9. Присутствуют невыявленные уровни ZS-8, о чем свидетельствует отсутствие отклика в пределах 5-10 2-

тета. Как описано в предшествующих патентах авторов настоящего изобретения, этот материал, характеризующийся сниженным количеством мелких частиц и не содержащий растворимых форм силиката циркония (ZS-8), является подходящим для перорального введения, например, при лечении гиперкалиемии.

Однако, авторы настоящего изобретения обнаружили, что материал, полученный в соответствии с этим примером, характеризуется уровнями свинца, которые выше подходящего уровня с учетом требуемого дозирования лекарственного средства. См. таблицу 2 ниже. В частности, обнаружили, что полученный в результате продукт характеризовался уровнем свинца 1,0 ppm. Основной вклад свинца в продукт, представляющий собой силикат циркония, происходит от реагентов ацетата циркония (0,28 ppm) и силиката натрия (0,38 ppm). Формы ацетата циркония, характеризующиеся более низкими уровнями свинца, недоступны в промышленном масштабе. Хотя обнаружили, что другие формы силиката, коллоидного диоксида кремния характеризовались невыявленными уровнями свинца, коллоидный диоксид кремния не является подходящим в вышеуказанном способе для осуществления реакции с ацетатом циркония с образованием силиката циркония. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что уровень свинца в конечном продукте имел тенденцию к повышению, когда уровень свинца в реагентах не регулировался, что может иметь место с поставщиками сыпучих веществ этих реагентов. Аналогичные уровни свинца порядка 1-1,1 ppm наблюдали, когда реакцию проводили в масштабе реактора объемом 200 л и 500 л.

Пример 3

Этот пример иллюстрирует производство силиката циркония в результате реакции коллоидного диоксида кремния и ацетата циркония в реакторе объемом 500 л. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что для реакции коллоидного диоксида кремния с ацетатом циркония способ должен включать дополнительные стадии и различные скорости перемешивания. Например, для способа с коллоидным диоксидом кремния необходима стадия увеличенного перемешивания (200 об./мин.) в течение 20 минут для разрыва связей диоксида кремния и получения хорошо перемешанного раствора. Авторы настоящего изобретения обнаружили, что посредством данного способа уровень свинца можно было снизить до менее 1 ppm, и, как показано ниже, можно было снизить до 0,38 ppm в реакторе объемом 500 л.

Гидроксид натрия (97,2 кг) смешивали с 84,5 кг воды и перемешивали при 150 об./мин. при добавлении 108,8 кг коллоидного диоксида кремния (Ludox®).

Перемешивание продолжали с той же скоростью при использовании 10,5 кг воды для промывания коллоидного диоксида кремния, поступающего по линии подачи в реактор. После загрузки коллоидного диоксида кремния в реактор, скорость перемешивания повышали до 200 об./мин. в течение по меньшей мере 20 минут для разрыва связей диоксида кремния и получения хорошо перемешанного раствора. Скорость перемешивания снижали до 100 об./мин. при добавлении дополнительных 52,9 кг воды, а затем скорость увеличивали до 200 об./мин. в течение по меньшей мере еще пяти минут.

Затем скорость перемешивания снижали до 150 об./мин. при добавлении в течение периода приблизительно 30 минут 81,0 кг ацетата циркония. Добавляли воду (62,8 кг) и перемешивание продолжали в течение приблизительно 30 минут перед нагреванием.

Реактор нагревали до 210°C как можно быстрее при перемешивании со скоростью 150 об./мин. Реактор поддерживали при $210 \pm 5^\circ\text{C}$ в течение по меньшей мере 36 часов. По завершении материал протонировали дважды до значения рН в диапазоне от 4,75 до 5,25. Материал высушивали до содержания влаги менее 5% путем нагревания при 160°C в течение 30 минут.

Распределение частиц по размеру полученного в результате силиката циркония, полученного в соответствии с этим примером, показано на фиг. 4. Композиция показала распределение частиц по размеру приблизительно 2% менее 3 микрон. На графике XRD показаны характеристики для ZS-9, в том числе, что два наиболее высоких пика наблюдаются при приблизительно 15,5 и 28,9, причем наиболее высокий пик наблюдается при приблизительно 28,9. Присутствуют невыявленные уровни ZS-8, о чем свидетельствует отсутствие отклика в пределах 5-10 2-тета. См. фиг. 5. Полученный в результате силикат циркония представлял собой белый свободнотекущий порошок, фактически не содержащий дебриса и частиц. Спектры FTIR демонстрировали полосы при приблизительно от 799 до 917 cm^{-1} , которые соответствовали ранее приемлемым партиям. Соответствующие спектры FTIR показаны в предыдущих патентах авторов настоящего изобретения. рН полученного в результате материала составлял 9. Измеренная способность к связыванию калия составляла 3,5 мэкв/г. Содержание циркония составляло приблизительно 21,7%, содержание кремния составляло приблизительно 17%, и содержание натрия составляло приблизительно 7,3%. Содержание влаги в конечном продукте составляло 5%.

Уровень свинца в конечном продукте, полученном вышеуказанным способом с использованием коллоидного диоксида кремния, составлял 0,38 ppm, что является подходящим уровнем для длительного введения этой композиции.

Другие варианты осуществления и области применения настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники с учетом описания и практического применения настоящего изобретения, раскрытого в данном документе. Все приведенные в данном документе ссылки, включая все патенты США и зарубежные патенты и заявки на патент, конкретно и полностью включены в данный документ посредством ссылки. Предполагается, что описание и примеры будут рассматриваться лишь как иллюстративные, при этом истинные объем и сущность настоящего изобретения указаны в следующей формуле изобретения.

Таблица 2 анализа							
		500 л процесс w/ NaAc – Пример 2			Пример 3		
	Критерии приемлемости (ppm)	Ацетат циркония	Силикат натрия	Силикат циркония	Ацетат циркония	Коллоидный диоксид кремния	Силикат циркония
Мышьяк	1,5	ND	ND	ND	ND	0,06	ND
Кадмий	0,5	0,05	ND	ND	0,05	ND	ND
Медь	300	ND	0,09	0,57	0,05	0,08	0,19
Иридий	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Свинец	0,5	0,28	0,38	1,00	0,13	ND	0,38
Ртуть	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Молибден	300	0,45	0,37	0,46	0,42	ND	1,2
Никель	20	ND	ND	2,79	ND	ND	2,56
Палладий	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Платина	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Родий	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Рутений	10	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Ванадий	10	ND	ND	ND	ND	0,33	ND

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

к ответу на уведомление от 27.07.2020 по заявке № 202091273/26

1. Катионообменная композиция, содержащая силикат циркония формулы (I),



где

A представляет собой ион натрия или ион гидрония или их смеси,

"p" имеет значение от 1 до 20,

"m" имеет значение от 3 до 36,

где силикат циркония представляет собой ZS-9 и характеризуется содержанием свинца менее 0,6 ppm, и при этом способность к связыванию калия составляет от 2,7 до 3,7 мэкв/г.

2. Катионообменная композиция по п. 1, где содержание свинца находится в диапазоне от 0,1 до 0,5 ppm.

3. Катионообменная композиция по п. 1, где содержание свинца находится в диапазоне от 0,3 до 0,5 ppm.

4. Катионообменная композиция по п. 1, где содержание свинца находится в диапазоне от 0,3 до 0,45 ppm.

5. Катионообменная композиция по п. 1, где менее 7% частиц силиката циркония имеет диаметр менее 3 микрон.

6. Катионообменная композиция по п. 1, где менее 0,5% частиц силиката циркония имеет диаметр менее 1 микрона.

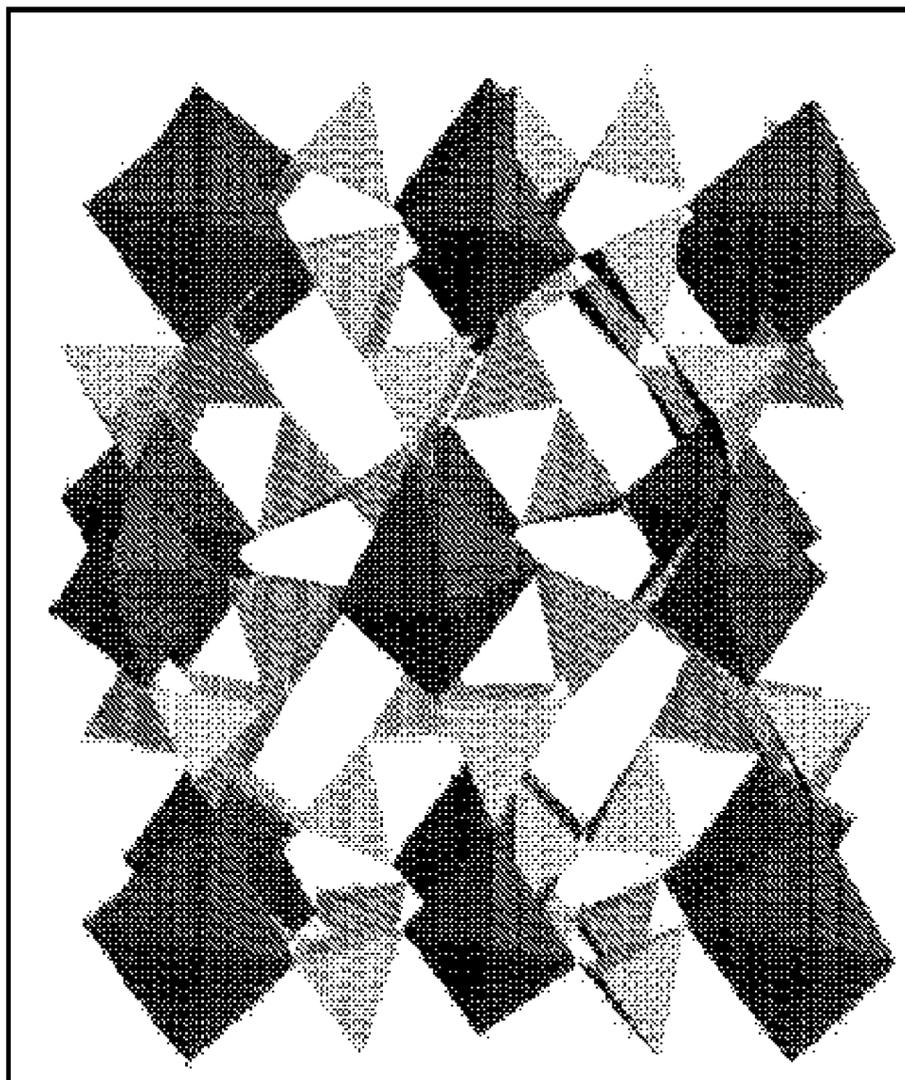
7. Катионообменная композиция по п. 1, где менее 7% частиц силиката циркония имеет диаметр менее 3 микрон, и содержание натрия составляет менее 12%.

8. Катионообменная композиция по п. 1, где менее 7% частиц силиката циркония имеет диаметр менее 3 микрон, и содержание натрия составляет 9% или менее.

9. Катионообменная композиция по п. 1, где значение pH находится в диапазоне от 7 до 9.

10. Катионообменная композиция по п. 1, где способность к связыванию калия составляет приблизительно 3,5.

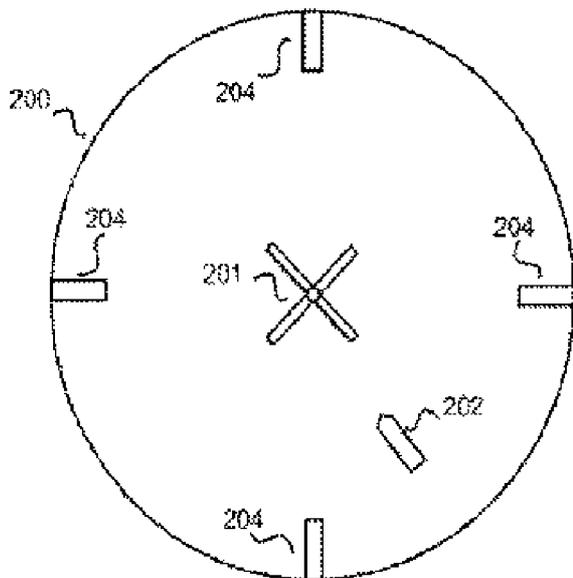
11. Применение катионообменной композиции по любому из пп. 1-10 в лечении гиперкалиемии.



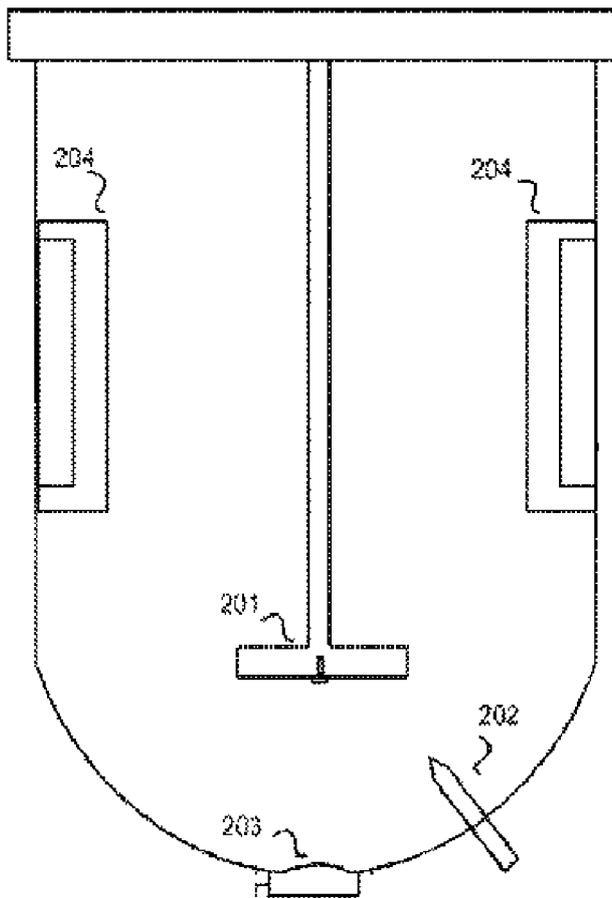
Темный = ZrO_3 (окт.), светлый = SiO_2 (тет.), катионы не показаны

Фиг. 1

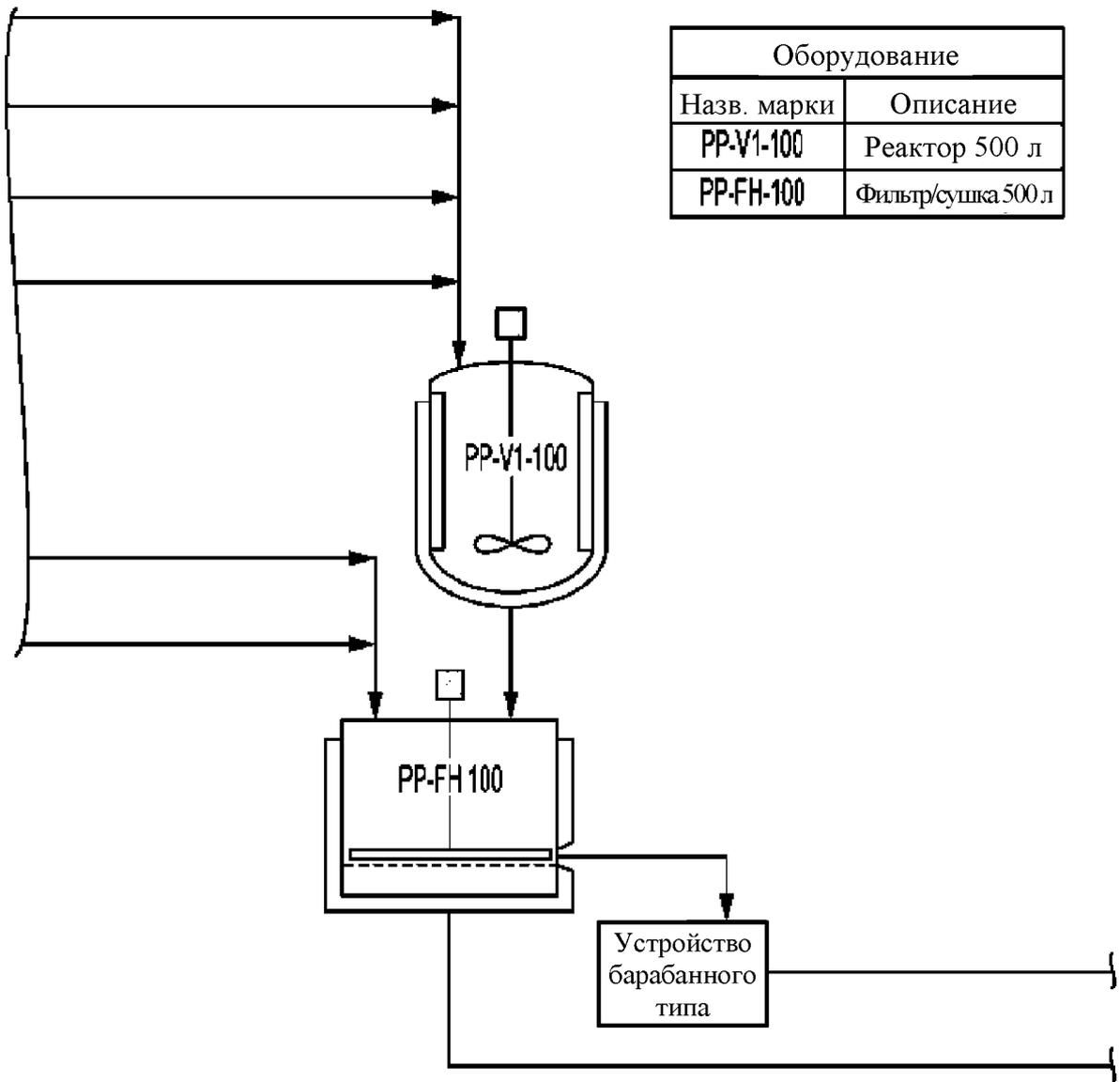
ВИД СВЕРХУ



ВИД СБОКУ



Фиг. 2



Фиг. 3

Серия графиков

Название файла: ZS Pharma\47295A

Название образца: ZS140049-Composite Комментарий: ZS Powder

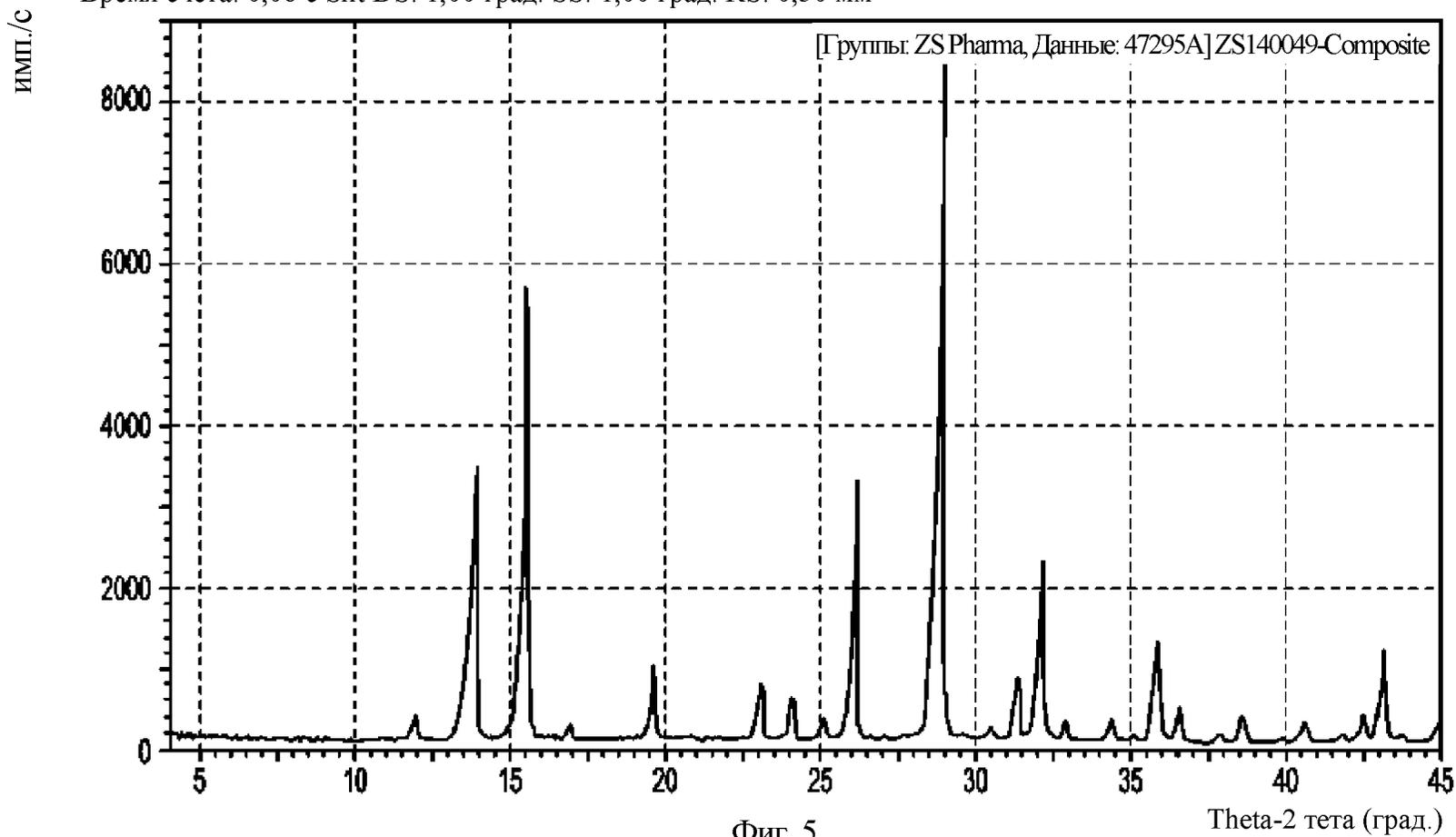
Дата и время: 10-08-14 12:51:51

Состояние

Рентгеновская трубка: Cu(1.54060 Å) Напряжение: 40,0 кВ Ток: 35,0 мА

Диапазон сканирования: 4,0000 <-> 45,0000 град. Размер шага: 0,0200 град

Время счета: 0,06 с Slit DS: 1,00 град. SS: 1,00 град. RS: 0,30 мм



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 037148-00809	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 16/56286	International filing date (<i>day/month/year</i>) 10 October 2016 (10.10.2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 14 October 2015 (14.10.2015)	
Applicant ZS PHARMA, INC.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed.
 a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

- the text is approved as submitted by the applicant.
 the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- the text is approved as submitted by the applicant.
 the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
 as suggested by the applicant.
 as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
 as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/56286

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See Supplemental box

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
 - The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
 - No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 16/56286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07F 7/02 (2017.01)
CPC - C01B 33/20, A61K 33/24, C01B 39/46, C01P 2004/61
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8) - C07F 7/02 (2017.01)
CPC - C01B 33/20, A61K 33/24, C01B 39/46, C01P 2004/61

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PatBase, Google Scholar; Search terms: cation exchange composition zirconium silicate lead content concentration capacity diameter sodium hafnium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/0302175 A1 (Keyser et al.) 09 October 2014 (09.10.2014); entire document	1-31
A	US 2012/0213847 A1 (Keyser et al.) 23 August 2012 (23.08.2012); entire document	1-31
A	WO 2015/070019 A1 (Zs Pharma, Inc.) 14 May 2015 (14.05.2015); entire document	1-31
A	US 2014/0113002 A1 (Keyser et al.) 24 April 2014 (24.04.2014); entire document	1-31
A	US 2014/0105971 A1 (Keyser et al.) 17 April 2014 (17.04.2014); entire document	1-31
A	WO 2015/089174 A1 (Zs Pharma, Inc.) 18 June 2015 (18.06.2015); entire document	1-31

Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 January 2017

Date of mailing of the international search report
07 FEB 2017

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:
Lee W. Young
PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 16/56286

--- Continuation of Box III Lack of Unity ---

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-26, 31 drawn to a cation exchange composition comprising a zirconium silicate of formula (I) and the method for treatment of hyperkalemia comprising administering to a patient in need thereof a zirconium silicate

Group II: Claims 27-30, drawn to a method of making zirconium silicate comprising adding colloidal silica to a reactor, the reactor having a volume of at least 200-L, reacting the colloidal silica with zirconium acetate to form zirconium silicate; wherein the zirconium silicate has a lead content of less than 1.1 ppm.

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I requires cation exchange composition comprising a zirconium silicate of formula (I) and the method for treatment of hyperkalemia comprising administering to a patient in need thereof a zirconium silicate, not required by groups II

Group II requires a method of making zirconium silicate comprising adding colloidal silica to a reactor, the reactor having a volume of at least 200-L, reacting the colloidal silica with zirconium acetate to form zirconium silicate; wherein the zirconium silicate has a lead content of less than 1.1 ppm, not required by groups I.

Shared Common Features

Groups I and II share the technical feature of a composition comprising zirconium silicate. However, this shared technical feature does not represent a contribution over prior art, because the shared technical feature is anticipated by US 2014/0044785 A1 to Keyser et al. (hereinafter 'Keyser'). Keyser teaches composition comprising zirconium silicate (abstract; para [0019]-[0020])

As the technical features were known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the groups.

Groups I and II therefore lack unity under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.