

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

WO 2016/162679

PCT/US2014/022815

1/28

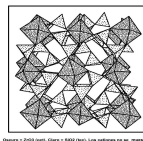


Fig. 1

HOJA SUSTITUTA (REGLA 28)

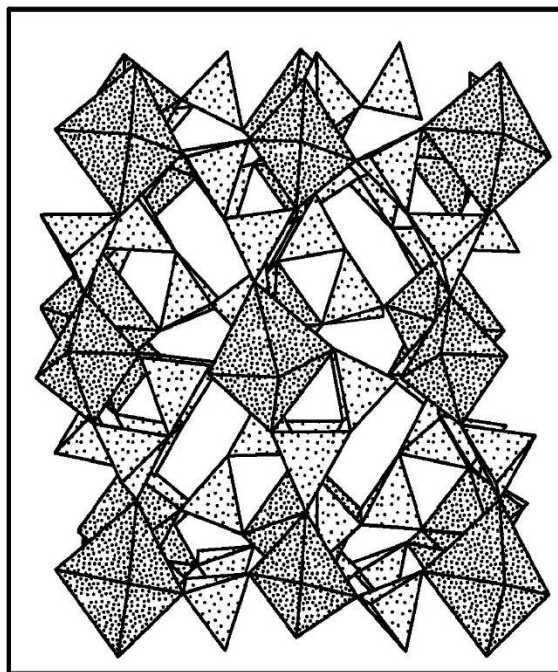
1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO Y DIURÉTICOS PARA LA REDUCCIÓN DE POTASIO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y/O CARDIACA CRONICA			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	ZS PHARMA, INC.	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	508 Wrangler Dr., Ste. 100 Coppell, Texas 75019	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - TEXAS - COPPELL
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT	

Número:		546817687205-	
3	Solicitantes		
Apellidos - Nombres o Razón Social		Tipo	Identificación
1.	ZS PHARMA, INC.	NN	546817687205
4	Datos del Inventor		
Nombre:		Donald Jeffrey KEYSER	Dirección Electrónica: notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		1216 Wyndham Hill Lane Southlake, Texas 76092	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - TEXAS - SOUTHLAKE
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número: -		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica	
5	Inventor(es)		
Apellidos - Nombres		Domicilio	
1.	KEYSER Donald Jeffrey	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
2.	GUILLEM Alvaro F	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	
6	Datos Inventor(es)		
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad
Dirección			
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	TEXAS	SOUTHLAKE
1216 Wyndham Hill Lane Southlake, Texas 76092			

2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	TEXAS	LANTANA	727 Lathrop Street Lantana, Texas 76226
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 66783790-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/032815	Fecha Solicitud:	03/04/2014
Número Publicacion:		WO 2014/165670	Fecha Publicacion:	09/10/2014
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha _
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/808,897	05/04/2013
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/914,362	10/12/2013
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/930,331	22/01/2014
10	Reivindicaciones			

	Número reivindicaciones:	48	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☒ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☒ Artes finales 12 x 12 cm ☒ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☒ Otros Anexos				

1/28



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

Fig. 1

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO Y DIURÉTICOS PARA LA
REDUCCIÓN DE POTASIO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA Y/O CARDIACA CRONICA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional U.S. N°. 61/808,897, presentada el 05 de abril 2013, la solicitud provisional U.S. N°. 61/914,362, presentada el 10 de diciembre 2013, y la Solicitud Provisional U.S. N°. 61/930,331, presentada el 22 de enero 2014, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[002] Campo de la invención

[003] La presente invención se refiere a métodos de terapia de combinación y co-terapia para el tratamiento de enfermedades y/o trastornos asociados con el exceso de niveles de cationes utilizando silicato de zirconio microporoso y compuestos diuréticos. La presente invención se puede utilizar en el tratamiento de diversos trastornos asociados con el exceso de potasio, incluyendo pero no limitados a la hipercalemia. La presente invención también se puede utilizar en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y cardíaca crónica. La invención proporciona una forma segura para reducir los niveles de potasio en pacientes propensos a o en riesgo de desarrollar niveles altos de potasio debido a la utilización de las terapias que incluyen diuréticos. La invención mitiga los efectos sistémicos negativos de este tipo de terapias sin incurrir en el riesgo de hipercalemia. La invención también se refiere al tratamiento de otras condiciones

incluyendo la hiperfosfatemia que puede ocurrir ya sea sola o en conexión con hipercalcemia, enfermedad renal crónica, y/o enfermedad cardíaca crónica.

[004] Descripción del arte relacionado

[005] La hipercalcemia aguda es una condición seria que amenaza la vida como resultado de los niveles de potasio sérico elevados. El potasio es un ion ubicuo, que participa en numerosos procesos en el cuerpo humano. Es el catión intracelular más abundante y es críticamente importante para numerosos procesos fisiológicos, incluyendo el mantenimiento del potencial de membrana celular, la homeostasis del volumen celular, y la transmisión de los potenciales de acción. Sus principales fuentes dietarias son hortalizas (tomates y papas), frutas (naranjas, plátanos) y carne. Los niveles normales de potasio en plasma están 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 la reabsorción activa en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle. Hay excreción activa de potasio en los túbulos distales y los conductos colectores, estos procesos están controlados por la aldosterona.

[006] El aumento de los niveles de potasio extracelular da como resultado la despolarización del potencial de membrana de las células. Esta despolarización abre algunos canales de sodio dependientes de voltaje, pero no suficiente para generar un potencial de acción. Después de un corto período de tiempo, los canales de sodio abiertos se inactivan y se convierten en refractarios, aumentando el umbral para generar un potencial de acción. Esto conduce a un deterioro de los sistemas de órganos neuromusculares, cardíacos y gastrointestinales, y esta alteración es responsable de los síntomas que se observan con hipercalcemia. De mayor preocupación es el efecto sobre el sistema cardíaco, donde el deterioro de

la conducción cardíaca puede conducir a arritmias cardíacas mortales como asistolia o fibrilación ventricular. Debido a la posibilidad de arritmias cardíacas fatales, la hipercalemia representa una emergencia metabólica aguda que se debe corregir inmediatamente.

[007] La hipercalemia se puede desarrollar cuando hay producción excesiva del potasio sérico (ingesta oral, descomposición del tejido). La eliminación inefectivo, que es la causa más común de hipercalemia, puede ser hormonal (como en la deficiencia de aldosterona), farmacológica (tratamiento con inhibidores ACE o bloqueadores de los receptores de angiotensina) o, más comúnmente, debido a la reducción de la función renal o insuficiencia cardíaca avanzada. La causa más común de la hipercalemia es la insuficiencia renal, y hay una estrecha correlación entre el grado de insuficiencia renal y los niveles de potasio sérico ("SK"). Además, un número de diferentes fármacos de uso común causa hipercalemia, tales como los inhibidores de la ACE, bloqueadores de los receptores de angiotensina, diuréticos ahorradores de potasio (e.g., amilorida), los AINEs (como ibuprofeno, naproxeno, celecoxib), heparina y ciertos medicamentos citotóxicos y/o antibióticos (como la ciclosporina y trimetoprim). Por último, los agentes de bloqueo de los receptores beta, digoxina o succinilcolina son otras causas conocidas de hipercalemia. Además, los grados avanzados de la enfermedad cardíaca congestiva, lesiones masivas, quemaduras o hemólisis intravascular causan hipercalemia, como pueden ser la acidosis metabólica, con mayor frecuencia como parte de la cetoacidosis diabética.

[008] Los síntomas de la hipercalemia son un poco inespecíficos y generalmente incluyen malestar general, palpitaciones y debilidad muscular o signos de arritmias cardíacas, tales como palpitaciones, taquicardia o bradicardia mareos/desmayos. A menudo, sin embargo, se detecta la hipercalemia durante el

análisis de sangre de rutina para la detección de un trastorno médico o después que se han desarrollado complicaciones graves, tales como arritmias cardíacas o muerte súbita. El diagnóstico se establece obviamente mediante mediciones S-K.

[009] El tratamiento depende de los niveles de SK. En los casos más leves (SK entre 5-6,5 mmol/l), el tratamiento agudo con una resina que une potasio (Kayexalate®), combinada con asesoramiento dietario (dieta baja en potasio) y, posiblemente, la modificación del tratamiento con medicamentos (si se trata con medicamentos que causan hipercalemia) es el estándar de la atención; si SK está por encima de 6,5 mmol/l o si están presentes las arritmias, es necesaria la disminución urgente del potasio y el monitoreo cercano en un hospital. Típicamente se usan los siguientes tratamientos:

- Kayexalate®, una resina que se une al potasio en el intestino y por lo tanto aumenta la excreción fecal, reduciendo así los niveles de SK. Sin embargo, se ha demostrado que el Kayexalate® causa la obstrucción intestinal y ruptura potencial. Además, la diarrea necesita ser inducida de forma simultánea con el tratamiento. Estos factores han reducido la palatabilidad de tratamiento con Kayexalate®.
- La insulina IV (+ glucosa para prevenir la hipoglicemia), que desplaza el potasio en las células y lejos de la sangre.
- Los suplementos de calcio. El calcio no baja el SK, pero disminuye la excitabilidad del miocardio y por lo tanto estabiliza el miocardio, reduciendo el riesgo de arritmias cardíacas.
- El bicarbonato. El ion bicarbonato estimula un intercambio de K^+ por Na^+ , lo que conduce a la estimulación de sodio-potasio de la ATPasa.
- La diálisis (en casos graves).

[0010] La única modalidad farmacológica comercial que en realidad aumenta la eliminación de potasio del cuerpo es el Kayexalate®; sin embargo, debido a la necesidad de inducir diarrea, el Kayexalate® no se puede administrar en una base crónica, e incluso en el estado agudo, con la necesidad de acompañamiento para inducir diarrea, combinado con solamente una eficacia marginal y un mal olor y sabor, reduciendo su utilidad.

[0011] El uso de silicato de titanio ZS o intercambiadores de iones microporosos para eliminar cationes y aniones tóxicos de la sangre o dializado se describe en las patentes U.S. N°s. 6.579.460; 6.099.737, y 6.332.985, cada una de las cuales se incorpora aquí en su totalidad. Los ejemplos adicionales de intercambiadores microporosos de iones se encuentran en las Patentes U.S. Nos. 6.814.871; 5.891.417; 5.888.472, cada una de los cuales se incorpora aquí en su totalidad.

[0012] Los inventores han encontrado que las composiciones ZS conocidas pueden presentar efectos no deseados cuando se utilizan *in vivo* para la eliminación de potasio en el tratamiento de la hipercalemia. Específicamente, la administración de composiciones ZS de tamices moleculares se ha asociado con una incidencia de inflamación de leucocitos mezclados, mínima la inflamación aguda de la vejiga urinaria y la observación de cristales no identificados en la pelvis renal y en la orina en estudios con animales, así como un aumento de pH de la orina. Además, las composiciones ZS conocidas han tenido problemas con impurezas cristalinas e indeseablemente baja capacidad de intercambio catiónico.

[0013] Los inventores dan a conocer nuevos tamices moleculares ZS para abordar el problema asociado con los tratamientos existentes, hipercalemia y nuevos métodos de tratamiento para la hipercalemia que utilizan estas nuevas

composiciones. Ver solicitud de patente U.S. No. 13/371.080 (Patente U.S. Solicitud de Patente U.S., Pub. No. 2012-0213847 A1). Además, los presentes inventores han dado a conocer nuevos procedimientos para la producción de absorbedores de ZS con una distribución de partículas de tamaño mejorada que se pueden preparar con métodos para evitar y/o reducir la necesidad de detectar cristales ZS. Ver solicitud provisional U.S. N° 61/658.117. Por último, los presentes inventores han divulgado formas de ZS novedosas cargadas de cationes divalentes (e.g., calcio y/o magnesio) que son particularmente beneficiosos para el tratamiento de pacientes con hipocalcemia que están sufriendo de hipercalemia. Ver Solicitud provisional U.S. N° 61/670.415. Las formas de ZS cargadas de calcio descritas en la '415 provisional pueden incluir magnesio en adición o como un sustituto para el calcio. Cada una de estas divulgaciones se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0014] Los inventores divulgaron previamente que la entrega de ZS en el tratamiento de la hipercalemia se puede mejorar mediante el uso de nuevas formas de dosificación. Ver las Solicitudes Provisionales U.S. Nos. 61/716,956 presentada el 22 de octubre de 2012 y 61/800,182 presentada el 15 de marzo de 2013. Particularmente, los inventores han encontrado que las dosis específicas de ZS, cuando se administra a un sujeto que sufre de niveles elevados de potasio, son capaces de reducir significativamente los niveles de potasio sérico en pacientes con hipercalemia hasta los niveles normales. Los inventores también han encontrado que estas dosificaciones específicas son capaces de sostener los niveles de potasio más bajos en pacientes durante un período prolongado de tiempo.

[0015] El papel de la aldosterona en la función renal se ha estudiado ampliamente. Ver Remuzzi *et al.*, "The role of renin-angiotensin-aldosterone

system in the progression of chronic kidney disease", *Kidney Int'l*, Vol. 68 Supp. 99, pp. S57-S65 (2005); Zhang *et al.*, "Aldosterone induces epithelial-mesenchymal transition via ROS of mitochondrial origin", *Am J Physiol Renal Physiol* 293 (2007); Ponda *et al.*, "Aldosterone Antagonism in Chronic Kidney Disease", *Clin J Am Soc Nephrol* 1:668-677 (2006); U. Wenzel, "Aldosterone and Progression of Renal Disease", *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 17:44-50 (2008); Remuzzi *et al.*, "The Aggravating Mechanisms of Aldosterone on Kidney Fibrosis", *J Am Soc Nephrol* 19:1459-1462 (2008); Navaneethan *et al.*, "Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis", *Am Soc Neph* (2008); Briet *et al.*, "Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system", *Nature Reviews: Nephrology* 6:261-273 (2010); R Toto, "Aldosterone blockade in chronic kidney disease: can it improve outcome?" *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 19:444-449 (2010); Turner *et al.*, "Treatment of chronic kidney disease", *Kidney Int'l* 81:351-362 (2012). Como se ha señalado por Turner *et al.*, El reconocimiento de los efectos deletéreos de la aldosterona ha conducido a intentos de bloquear selectivamente utilizando los bloqueadores de los receptores de mineralocorticoides. Un gran número de estudios en animales apoyan este enfoque y estudios en humanos han demostrado una reducción de la proteinuria cuando se añade bloqueo de la aldosterona a un inhibidor de la ACE o ARB. Sin embargo, este enfoque ha llevado con frecuencia a la hipercalemia. Por lo tanto, existe una necesidad de tratar CKD mediante la reducción de los niveles de aldosterona de una manera que conduce a la mejora de la GFR sin la aparición de hipercalemia.

[0016] El papel de la aldosterona en la enfermedad cardiovascular (CVD) se ha estudiado ampliamente. Rocha *et al.*, "Selective Aldosterone Blockade Prevents Angiotensin II/Salt-Induced Vascular Inflammation in the Rat Heart",

Endocrinology 143(12):4828-4836 (2002); Rocha et al., "Aldosterone Induces a Vascular Inflammatory Phenotype in the Rat Heart", Am J Physiol Heart Circ Physiol 283:H1802-H1810 (2002); Briet et al., "Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system", Nature Reviews: Nephrology 6:261-273 (2010); Tomaschitz et al., "Plasma aldosterone levels are associated with increased cardiovascular mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study", European Heart Journal 31:1237-1247 (2010). Cabe destacar que la ECV es bien conocida por ser común y a menudo mortal en individuos con enfermedad renal crónica. Como lo discute por Tomaschitz et al., los niveles de aldosterona en plasma se asocia con el aumento de la morbilidad cardiovascular. En consecuencia, la reducción de los niveles de aldosterona sin efectos secundarios asociados con los aldo-bloqueadores sería deseable en el tratamiento de pacientes diagnosticados con CKD (enfermedad renal crónica) y/o CVD (enfermedad cardiovascular crónica).

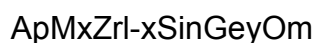
[0017] Los pacientes que sufren de insuficiencia cardiaca moderada a severa y/o insuficiencia renal a menudo se administran con una terapia de combinación de inhibidores de la ACE o ARB y un diurético (e.g., ahorradores de potasio). Se ha demostrado que la administración de esta combinación aumenta el riesgo de desarrollar hipercalemia, especialmente en pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia renal. Hom and Hansten, "Hyperkalemia Due to Drug Interactions", Pharmacy Times, pp. 66-67, enero 2004; Desai "Hyperkalemia Associated with Inhibitors of the Renin-Angiotensin Aldosterone System: Balancing Risk and Benefit", Circulation, 118:1609-1611 (2008). Por lo tanto, hay una necesidad de proporcionar a los pacientes que se encuentran actualmente en esta terapia de combinación con un medio reducir los niveles de potasio en suero sin detener el tratamiento.

RESUMEN DE LAS IMPLEMENTACIONES DE LA INVENCION

[0018] Los presentes inventores han descubierto que la administración de las formas preferidas de silicato de zirconio microporoso está asociado con una tasa de filtración glomerular mejorado y cuando se co-administra con terapias que incluyen diuréticos reduce deseablemente el riesgo de desarrollar hipercalemia. Estos datos demuestran que la CKD y/o CVD se puede tratar mediante la administración de silicato de zirconio microporoso junto con terapias estándar que incluyen diurético de acuerdo con la presente invención.

[0019] En una implementación, la presente invención implica la administración de una dosis adecuada de silicato de zirconio microporoso a un paciente que ha sido diagnosticado con la enfermedad renal crónica. En otra implementación, la presente invención implica la administración de una dosis adecuada de silicato de zirconio microporoso a un paciente que ha sido diagnosticado con la enfermedad cardiovascular o después de un infarto de miocardio. En un aspecto de esta implementación, el paciente es diagnosticado con CKD y CVD.

[0020] La dosificación de la composición puede variar desde aproximadamente 1-20 gramos de ZS, preferiblemente 8-15 gramos, más preferiblemente de 10 gramos. En otra implementación, la composición se administra en un intervalo de dosificación total de aproximadamente 1 a 60 gramos, preferiblemente de 24 a 45 gramos, más preferiblemente de 30 gramos. La composición comprende una estructura microporosa compuesta de unidades octaédricas ZrO_3 y al menos una unidad tetraédrica de SiO_2 y unidades tetraédricas de GeO_2 . Estas estructuras tienen la fórmula empírica:



donde A es un catión intercambiable seleccionado del 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 marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+) y terbio (4+), "p" tiene un valor desde aproximadamente 1 hasta 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 sustituirse por silicio, zirconio o combinaciones de estos. Puesto que las composiciones son esencialmente insolubles en los fluidos corporales (a pH neutro o básico), pueden ser ingeridos por vía oral con el fin de eliminar las toxinas en el sistema gastrointestinal.

[0021] Las composiciones tienen preferiblemente una capacidad de intercambio catiónico elevada, en particular la capacidad de intercambio de potasio. La elevada capacidad de intercambio catiónico se consigue mediante un proceso especializado y la configuración de reactor que levanta y más a fondo suspende los cristales a lo largo de la reacción como se describe en la Solicitud de Patente U.S. N° 13/371.080 (U.S. Solicitud de Patente, Publicación No. 2.012-0213.847 A1). En una implementación de la invención, se han fabricado a escala comercial y han logrado resultados clínicos deseables, las composiciones de cristales ZS-9 mejoradas (i.e., composiciones en las que la forma cristalina predominante es ZS-9) que tuvieron una capacidad de intercambio de potasio mayor que 2,5 meq/g, más preferiblemente entre 2,7 y 3,7 meq/g, más preferiblemente entre 3,05 y 3,35 meq/g de cristales ZS-9 con una capacidad de intercambio de potasio de 3,1 meq/g. Se espera que los cristales ZS-9 con una capacidad de intercambio de potasio de 3,2 meq/g también logren resultados

clínicos deseables y ofrezcan formas de dosificación mejoradas. Los objetivos de 3,1 y 3,2 meq/g se pueden lograr con una tolerancia de $\pm 15\%$, más preferiblemente $\pm 10\%$, y lo más preferido 5%. Las formas de mayor capacidad de ZS-9 son deseables aunque son más difíciles de producir a escala comercial. Tales formas de ZS-9 de mayor capacidad han elevado las capacidades de intercambio a más de 3,5 meq/g, más preferiblemente más de 4,0 meq/g, más preferiblemente entre 4,3 y 4,8 meq/g, incluso más preferiblemente entre 4,4 y 4,7 meq/g, y lo más preferido, aproximadamente 4,5 meq/g de cristales ZS-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el rango de entre 3,7 y 3,9 meq/g y se han producido de acuerdo con el ejemplo 14 a continuación.

[0022] En una implementación, la composición exhibe una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras. Preferiblemente, menos del 5% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, más preferiblemente menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, más preferiblemente menos de 3% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 2% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 1% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 0,5% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras. Lo más preferido es que, ninguna de las partículas o sólo cantidades traza tengan un diámetro de menos de 3 micras.

[0023] Para ciertas aplicaciones es posible que la mediana y el tamaño de partícula promedio sean preferiblemente mayor que 3 micras y las partículas alcanzan un tamaño del orden de 1.000 micras. Preferiblemente, los rangos de la

mediana del tamaño de partícula varía de 5 a 1.000 micras, más preferiblemente 10 a 600 micras, más preferiblemente de 15 a 200 micras, y lo más preferido de 20 a 100 micras.

[0024] En una implementación, la composición que presenta la mediana del tamaño de partícula y la fracción de partículas en la composición que tiene un diámetro inferior a 3 micras descritas anteriormente también exhibe un contenido de sodio inferior a 12% en peso. Preferiblemente, el contenido de sodio está por debajo de 9% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está por debajo de 6% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está por debajo de 3% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está en un intervalo de entre 0,05 a 3% en peso, y lo más preferido 0,01% o menos en peso o tan bajo como sea posible.

[0025] En una implementación, la invención implica administrar a un paciente CKD y/o CVD una dosificación farmacéutica individual, que comprende la composición en forma de cápsula, tableta o forma de polvo. En otra implementación de la invención, el producto farmacéutico se envasa en un kit en una dosificación única e individual suficiente para mantener un nivel sérico de potasio disminuido. La dosificación puede variar de aproximadamente 1 a 60 gramos por día o cualquier número entero en este intervalo. Tales dosificaciones pueden ser cápsulas individuales, comprimidos o forma empacada en polvo de 1.25-20 gramos del ZS, preferiblemente 2,5 a 15 gramos de ZS, más preferiblemente 5-10 gramos de ZS. En otra implementación, el ZS puede ser una sola dosis unitaria de aproximadamente 1,25 a 45 gramos de la cápsula, tableta o paquete en polvo. En otra implementación, el producto puede ser consumido una vez al día, tres veces al día, cada dos días, o semanalmente.

[0026] En una implementación, la invención implica administrar a un paciente CKD y/o CVD una combinación que comprende una terapia que incluye diurético y silicato de zirconio. En otra implementación, el silicato de zirconio puede ser un ZS-9 tal como se describe en el presente documento. En aún otra implementación, el diurético puede ser un diurético asa, un diurético tiazina y/o un diurético ahorrador de potasio. En aún otra implementación, un método para tratar una CKD y/o una CVD comprende la administración de terapias que incluyen diuréticos y un silicato de zirconio de la presente invención. En otra implementación, el tratamiento de la CKD y/o de la CVD usando diuréticos y silicato de zirconio puede comprender además inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0027] La Fig. 1 es un dibujo que muestra la estructura poliédrica del ZS microporoso $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420,71)

[0028] La Fig. 2 muestra la distribución de tamaño de partícula de ZS-9 lote 5332-04310-A, de acuerdo con el Ejemplo 8.

[0029] La Fig. 3 muestra la distribución de tamaño de partícula de ZS-9 lote 5332-15410-A de acuerdo con el Ejemplo 8.

[0030] La Fig. 4 muestra la distribución de tamaño de partícula de ZS-9 lote preclínica de acuerdo con Ejemplo 8.

[0031] La Fig. 5 muestra la distribución de tamaño de partícula de lote 5332-04310A W/O tamizado de acuerdo con el Ejemplo 9.

[0032] La Fig. 6 muestra la distribución de tamaño de partícula de lote 5332-04310A malla 635 de acuerdo con el Ejemplo 9.

[0033] La Fig. 7 muestra la distribución de tamaño de partícula de lote 5332-04310A malla 450 de acuerdo con el Ejemplo 9.

[0034] La Fig. 8 muestra la distribución de tamaño de partícula de lote 5332-04310A malla 325 de acuerdo con el Ejemplo 9.

[0035] La Fig. 9 muestra la distribución de tamaño de partícula de lote 5332-04310A malla 230 de acuerdo con el Ejemplo 9.

[0036] La Fig. 10: diagrama XRD para ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 12.

[0037] La Fig. 11: diagrama FTIR para ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 12.

[0038] La Fig. 12: diagrama XRD para ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 14.

[0039] La Fig. 13: diagrama FTIR para ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 14.

[0040] La Fig. 14: Ejemplo del Cromatograma de la solución blanco

[0041] La Fig. 15: Ejemplo del ensayo del Cromatograma de la solución estándar.

[0042] La Fig. 16: Cromatograma de la muestra de ejemplo.

[0043] La Fig. 17: Recipiente de reacción con arreglo de agitador estándar.

[0044] La Fig. 18: Recipiente de reacción con deflectores para la producción de ZS-9 mejorado.

[0045] La Fig. 19: Detalle de diseño de los deflectores de 200-L recipiente de reacción para la producción de ZS-9 mejorado

[0046] La Fig. 20: Período de Tratamiento de ZS-9 en comparación con placebo más de 48 horas después de ingestión.

[0047] La Fig. 21: Comparación del tiempo de la disminución del K sérico.

[0048] La Fig. 22: Comparación del aumento de K sérico después del tratamiento.

[0049] La Fig. 23: Tasa de excreción de K en orina.

[0050] La Fig. 24: excreción diaria de sodio en orina.

[0051] La Fig. 25: diagrama de XRD para H-ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 20 lotes 5602-26812

[0052] La Fig. 26: diagrama de XRD para H-ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 20 lotes 5602-28312

[0053] La Fig. 27: diagrama de XRD para H-ZS-9 preparados de acuerdo con el Ejemplo 20 lotes 5602-29112

[0054] La Fig. 28: diagrama de XRD para H-ZS-9 preparados de acuerdo con el ejemplo 20 lotes 5602-29812

[0055] La Fig. 29: datos XRD para los cristales ZS producidos de acuerdo con el Ejemplo 20.

[0056] La Fig. 30: datos XRD que muestran las impurezas ZS-8.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS IMPLEMENTACIONES DE LA INVENCION

[0057] Los inventores han descubierto nuevos absorbedores de tamiz molecular ZS que abordan los problemas de efectos adversos en el uso terapéutico de absorbedores de tamiz molecular, por ejemplo, para el tratamiento de la hipercalcemia. Los ZS tienen una estructura marco microporoso compuesta de unidades octaédricas ZrO_2 y unidades tetraédricas ZrO_2 . La Figura 1 es un dibujo poliédrico que muestra la estructura de los ZS microporoso $\text{Na}_{2.19}\text{ZrSi}_{3.01}\text{O}_{9.11} \cdot 2.71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420,71). Los polígonos oscuros representan las unidades de óxido de zirconio octaédrico mientras que los polígonos claros representan las unidades tetraédricas de dióxido de silicio. Los cationes no se representan en la Fig. 1.

[0058] El intercambiador microporoso de la invención tiene una gran capacidad y fuerte afinidad, i.e., selectividad para el potasio o amonio. Están disponibles once tipos de ZS, ZS-1 hasta ZS-11, cada uno de los cuales se ha desarrollado

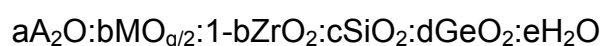
con diferentes afinidades a los iones. Ver, por ejemplo, Patente U.S. Nº. 5.891.417. El UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbedor ZS particularmente efectivo para la absorción de potasio y de amonio. Estos ZS tienen la fórmula empírica:



[0059] donde A es un catión intercambiable seleccionado del 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 marco seleccionado de 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 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, zirconio o combinaciones de los mismos. Se prefiere que x e y sean cero o ambos cercanos a cero, como el germanio y otros metales a menudo están presentes en cantidades traza. Puesto que las composiciones son esencialmente insolubles en los fluidos corporales (a pH neutro o básico), pueden ser ingeridos por vía oral con el fin de eliminar las toxinas en el sistema gastrointestinal. Los inventores de la presente invención han observado que ZS-8 tiene una mayor solubilidad en comparación con otras formas de ZS (i.e., ZS-1-ZS-7 y ZSi-9-ZS-11). La presencia de formas solubles de ZS incluyendo ZS-8 son indeseables ya que las formas solubles de ZS pueden contribuir a los niveles elevados de zirconio y/o silicatos en la orina. Las formas amorfas de ZS también pueden ser sustancialmente solubles. Por lo tanto, es deseable reducir la proporción de material amorfo en la medida de lo posible.

[0060] Los metalatos de zirconio se preparan mediante una cristalización hidrotérmica de una mezcla de reacción preparada mediante la combinación de una fuente reactiva de zirconio, de silicio y/o germanio, opcionalmente uno o más metal M, al menos un metal alcalino y agua. El metal alcalino actúa como un agente de plantilla. Se puede utilizar cualquier compuesto de zirconio, que pueda hidrolizarse a óxido de zirconio o hidróxido de zirconio. Los ejemplos específicos de estos compuestos incluyen alcóxido de zirconio, por ejemplo, n-propóxido de zirconio, hidróxido de zirconio, acetato de zirconio, oxiclورو de zirconio, cloruro de zirconio, fosfato de zirconio y oxinitrato de zirconio. Las fuentes de sílice incluyen sílice coloidal, sílice de combustión y silicato de sodio. Las fuentes de germanio incluyen óxido de germanio, alcóxidos de germanio y tetracloruro de germanio. Las fuentes alcalino incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, haluro de sodio, haluro de potasio, haluro de rubidio, haluro de cesio, ácido etilendiamino tetra-acético sódico (EDTA), EDTA de potasio, EDTA rubidio y EDTA de cesio. Los metales fuentes M incluyen óxidos de metal M, alcóxidos, sales haluro, sales acetato, sales nitrato y sales sulfato. Los ejemplos específicos de las fuentes de 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.

[0061] Generalmente, el proceso hidrotérmico usado para preparar el metalato de zirconio o las composiciones de intercambio iónico de metalato de titanio de esta invención implica formar una mezcla de reacción que en términos de relaciones molares de los óxidos se expresa por la fórmula:



Donde "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 zirconio, de silicio y opcionalmente germanio, metal alcalino y opcional metal M en ningún orden para dar la mezcla deseada. También es necesario que la mezcla tenga un pH básico y preferiblemente un pH de al menos 8. La basicidad de la mezcla se controla mediante la adición de un exceso de hidróxido alcalino y/o compuestos básicos de los otros constituyentes de la mezcla. Después de haber formado la mezcla de reacción, se hace reaccionar a continuación a una temperatura de aproximadamente 100°C-aproximadamente 250°C durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 días en un recipiente de reacción sellado bajo presión autógena. Después del tiempo asignado, la mezcla se filtra para aislar el producto sólido que se lava con agua desionizada, ácido o ácido diluido y se seca. Se pueden utilizar numerosas técnicas de secado incluyendo secado al vacío, secado en bandeja, secado en lecho fluidizado. Por ejemplo, el material filtrado se puede secar en horno de aire bajo vacío.

[0062] Para permitir una pronta referencia, los diferentes tipos de estructura de los tamices moleculares ZS y los tamices moleculares de germanato de zirconio se les ha dado arbitrariamente las designaciones de ZS-1 donde "1" representa un marco tipo de estructura "1". Es decir, uno o más tamices moleculares ZS y/o de germanato de zirconio con diferentes fórmulas empíricas que pueden tener el mismo tipo de estructura.

[0063] Los patrones de rayos X presentados en los siguientes ejemplos se obtuvieron usando técnicas estándar de difracción de polvo de rayos X y reportadas en la Patente U.S. N°. 5.891.417. La fuente de radiación es un tubo de rayos X de alta intensidad que funciona a 45 kV y 35 ARN. El patrón de difracción a partir de la radiación K-alfa del cobre se obtiene mediante técnicas apropiadas basadas en computador. Las muestras de polvo comprimido plano se escanearon de forma continua a los 2° (2θ) por minuto. Se obtuvieron los espaciamentos interplanares (d) en unidades Angstrom de la posición de los picos de difracción expresados como 2θ donde θ es el ángulo de Bragg como se observa a partir de datos digitalizados. Las intensidades se determinaron a partir del área integrada de los picos de difracción después de restar el fondo, " I_0 " es la intensidad de la línea o el pico más fuerte e " I " es la intensidad de cada uno de los otros picos.

[0064] Como se entenderá por los versados en el arte, la determinación del parámetro 2θ está sujeto tanto al error humano como al mecánico, que en combinación puede imponer una incertidumbre de aproximadamente ± 0.4 en cada valor reportado de 2θ . Esta incertidumbre, por supuesto, también se manifiesta en los valores reportados de los espaciados d , que se calculan a partir de los valores de 2θ . Esta imprecisión es general en toda la técnica y no es suficiente para excluir la diferenciación de los presentes materiales cristalinos uno del otro y de las composiciones del arte anterior. En algunos de los patrones de rayos X reportados, las intensidades relativas de las separaciones d se indican mediante las notaciones vs, s, m y w que representan muy fuerte, fuerte, medio, y leve, respectivamente. En términos de $100I/I_0$ las designaciones anteriores se definen como $w = 0-15$; $m = 15-60$; $s = 60-80$ y $vs = 80-100$.

[0065] En ciertos casos, la pureza de un producto sintetizado puede evaluarse con referencia a su patrón de difracción de polvo de rayos X. Así, por ejemplo, si

una muestra se dice que es pura, se pretende sólo que el patrón de rayos X de la muestra sea libre de líneas atribuibles a impurezas cristalinas, no es que no existan materiales amorfos presentes.

[0066] Las composiciones cristalinas de la presente invención pueden caracterizarse por sus patrones de difracción de polvo de rayos X y tal puede tener uno de los patrones de rayos X que contienen los espaciados de intensidades expuestos en las siguientes tablas. El patrón de rayos X para ZS-I, ZS-2, ZS-6, ZS-7, ZS-8, y ZS-11 como se informa en la patente U.S. N°. 5.891.417, es el siguiente:

Tabla 1 – Patrones de difracción por rayos X en polvo ZS	
ZS-1	
d(Å)	I
7.7-8.6	m
6.3-7.0	m
5.5-6.3	s
4.7-5.5	m
3.2-4.0	m
2.6-3.4	vs
ZS-2	
d(Å)	I
5.8-6.6	m
4.2-5.0	w
3.9-4.6	m
2.9-3.7	m
2.5-3.3	vs
2.3-3.0	s
ZS-6	
d(Å)	I
6.1-6.9	m
4.4-5.1	m
3.4-4.2	m
3.3-4.1	m
2.3-3.1	vs
2.2-3.0	w
ZS-7	
d(Å)	I
6.8-7.6	vs
5.6-6.4	m
3.7-4.5	m
3.6-4.4	m
2.6-3.4	s-vs
2.5-3.3	m
2.4-3.2	vs
ZS-8	
d(Å)	I
12.0-13.2	vs
3.9-4.7	m
2.8-3.6	m
2.3-3.1	m
2.2-3.0	w
2.1-2.9	w
ZS-11	
d(Å)	I
6.0-6.8	w-m
5.5-6.3	m
5.4-6.2	vs
5.2-6.0	m
2.7-3.5	s
2.5-3.3	m

[0067] El patrón de difracción de rayos X para la alta pureza, alta KEC ZS-9 como se hizo de acuerdo con el ejemplo 14 en el presente documento (XRD mostrada en la figura 12), tenía las siguientes características de rangos d-espaciamiento e intensidades:

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

[0068] La formación de ZS implica la reacción de silicato de sodio y acetato de zirconio en presencia de hidróxido de sodio y agua. La reacción típicamente se ha realizado en pequeños recipientes de reacción del orden de 1-5 galones. Los recipientes de reacción más pequeños han sido utilizados para producir diversas formas cristalinas de ZS incluyendo ZS-9. Los inventores reconocen que los ZS-9 que se producen en estos reactores más pequeños tenían una capacidad de intercambio catiónico ("CEC") inadecuada o indeseablemente baja.

[0069] Los inventores han descubierto que el uso y la disposición apropiada de una estructura similar a un deflector en relación con el agitador dentro del recipiente de cristalización produce cristales ZS-9 que exhibiendo pureza cristalina (tal como se muestra en los espectros XRD y FTIR) y una capacidad de intercambio de potasio inesperadamente alta. En los reactores de menor escala (5-gal), se colocaron espirales de enfriamiento dentro del reactor para proporcionar una estructura similar as un deflectores. Los espirales de enfriamiento no se utilizaron para el intercambio de calor. Están disponibles varios tipos de espirales de enfriamiento y los diferentes diseños pueden tener algún efecto en los resultados presentados en este documento, pero los inventores usaron espirales tipo serpiente los cuales están a lo largo de la pared interior de la vasija del reactor.

[0070] Los inventores encontraron que la reacción de cristalización utilizada para producir ZS-9 se beneficia particularmente de los deflectores cuando están posicionados correctamente en relación con el agitador. Los inventores produjeron

inicialmente ZS-9 con niveles significativos impurezas ZS-11 indeseables. Ver Figs. 10-11. Se cree que esta reacción incompleta ha sido el resultado de cantidades significativas de sólidos que puedan quedar cerca del fondo del recipiente de reacción. Estos sólidos cerca del fondo del recipiente se mantienen incluso con agitación convencional. Cuando se coloca correctamente, los deflectores y el agitador mejoraron las condiciones de reacción mediante la creación de fuerzas dentro del reactor que levantan los cristales dentro del recipiente permitiendo la transferencia de calor necesaria y la agitación para hacer una forma de ZS-9 de alta pureza. En una implementación, los deflectores en combinación con el agitador pueden ser configurados de tal manera que proporciona la suficiente elevación a lo largo de todo el volumen, independientemente del tamaño del reactor usado. Por ejemplo, si el tamaño del reactor se aumenta (e.g., reactor de 200 litros) y se incrementa el volumen de reacción, los deflectores también se cambian de tamaño para acomodar el nuevo volumen del reactor. Las Figs. 12-13 muestran los espectros XRD y FTIR de cristales ZS-9 de alta pureza. Como se muestra en la Tabla 3 a continuación, estos cristales exhiben niveles significativamente más altos de capacidad de intercambio de potasio ("KEC") que las composiciones ZS-9 menos puras. En una implementación de la invención, se han fabricado a escala comercial y han logrado resultados clínicos deseables los cristales ZS-9 que tuvieron una capacidad de intercambio de potasio entre 2,7 y 3,7 meq/g, más preferiblemente entre 3,05 y 3,35 meq/g de cristales ZS-9 con una capacidad de intercambio de potasio de 3,1 meq/g. Se espera que los cristales ZS-9 con una capacidad de intercambio de potasio de 3,2 meq/g también logren resultados clínicos deseables y ofrezcan formas mejoradas de dosificación. Los objetivos de 3,1 y 3,2 meq/g se pueden lograr con una tolerancia de $\pm 15\%$, más preferiblemente $\pm 10\%$, y lo más preferido 5% . Las formas de mayor capacidad de ZS-9 son deseables aunque son más difíciles de producir a escala comercial. Tales formas de ZS-9 de mayor capacidad

han elevado las capacidades de intercambio a más de 3,5 meq/g, más preferiblemente más de 4,0 meq/g, más preferiblemente entre 4,3 y 4,8 meq/g, incluso más preferiblemente entre 4,4 y 4,7 meq/g, y lo más preferido, aproximadamente 4,5 meq/g de cristales ZS-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el rango de entre 3,7 y 3,9 meq/g y se han producido de acuerdo con el ejemplo 14.

[0071] Otro beneficio inesperado que viene de usar el reactor que tiene un agitador estándar en combinación con deflectores es que se pueden producir cristales ZS de alta pureza cristalina, alta capacidad de intercambio de potasio sin utilizar ningún cristal semilla. Los intentos anteriores de hacer cristales homogéneos que tienen alta pureza cristalina de una sola forma cristalina han utilizado cristales semilla. La capacidad de eliminar el uso de cristales semilla es, por tanto, una mejora inesperada en relación con los procesos del arte anterior.

[0072] Como se ha indicado las composiciones microporosas de esta invención tienen una estructura marco de unidades ZrO_3 octaédricas, al menos una unidad SiO_2 tetraédricas y unidades GeO_2 tetraédricas, y opcionalmente unidades MO_3 octaédricas. Este marco da como resultado una estructura microporosa que tiene un sistema de poros intracristalinos con diámetros de poro uniforme, i.e., los tamaños de poro son cristalográficamente regulares. El diámetro de los poros puede variar considerablemente de aproximadamente 3 angstroms y más grandes.

[0073] Como se sintetiza, las composiciones microporosas de esta invención contendrán algo del agente de moldeo de metal alcalino en los poros. Estos metales se describen como cationes intercambiables, lo que significa que pueden intercambiarse con otros cationes A (secundarios). Generalmente, los cationes

intercambiables A se pueden intercambiar con cationes A' seleccionados de otros cationes de metales alcalinos (K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+), cationes alcalinotérreos (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}), iones hidronio o mezclas de los mismos. Se entiende que el catión A' es diferente del catión A. Los métodos utilizados para intercambiar un catión por otro son bien conocidos por los versados en el arte e implican poner en contacto las composiciones microporosas con una solución que contiene el catión deseado (generalmente en exceso molar) en condiciones de cambio. Típicamente, las condiciones de cambio incluyen una temperatura de aproximadamente 25°C- aproximadamente 100°C y un tiempo de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 2 horas. El uso de agua para los iones de cambio para sustituir los iones de sodio con 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 de la composición específica que se utiliza. Una composición particular es un intercambiador de iones donde el catión A' es una mezcla de Na^+ , Ca^{+2} y iones H^+ .

[0074] Cuando ZS-9 se forma de acuerdo a estos procesos, se puede recuperar en la forma ZS-9. El contenido de sodio de Na-ZS-9 es de aproximadamente 12 a 13% en peso cuando el proceso de fabricación se lleva a cabo a un pH mayor que 9. El Na-ZS-9 es inestable en las concentraciones de ácido clorhídrico (HCl) superiores a 0,2 M a temperatura ambiente, y se someterá a un colapso estructural después de la exposición durante la noche. Mientras ZS-9 es ligeramente estable en 0,2 M de HCl a temperatura ambiente, a 37°C el material pierde rápidamente cristalinidad. A temperatura ambiente, el Na ZS-9 es estable en soluciones de HCl 0.1M y/o un pH de entre aproximadamente 6 a 7. En estas condiciones, el nivel de Na se disminuye de 13% a 2% tras el tratamiento durante la noche.

[0075] La conversión de Na-ZS-9 a H-ZS-9 puede realizarse a través de una combinación de lavado con agua y los procesos de intercambio de iones, i.e., de intercambio iónico utilizando un ácido fuerte diluido, e.g., HCl 0,1M o por lavado con agua. El lavado con agua disminuirá el pH y protona una fracción significativa del ZS, lo que reduce la fracción en peso de Na en el ZS. Puede ser deseable llevar a cabo un intercambio de iones inicial en ácido fuerte usando concentraciones más altas, siempre y cuando la protonación del ZS mantenga efectivamente el pH de la caiga a niveles en los que el ZS se descompone. El intercambio adicional de iones puede llevarse a cabo con el lavado en agua o ácidos diluidos para reducir aún más el nivel de sodio en el ZS. Los ZS hechos de acuerdo con la presente invención presentan un contenido de sodio inferior a 12% en peso. Preferiblemente, el contenido de sodio es inferior a 9% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está por debajo de 6% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está por debajo de 3% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio está en un rango de entre 0.05 a 3 % en peso, y lo más preferido 0,01% o menos en peso o tan bajo como sea posible. Cuando se prepara el ZS protonado (i.e., bajo en sodio) de acuerdo con estas técnicas, la capacidad de intercambio de potasio se reduce con relación a los cristales no protonados. Los ZS preparados de esta manera tienen una capacidad de intercambio de potasio de más de 2,8. En un aspecto preferido, la capacidad de intercambio de potasio está dentro del intervalo de 2,8 a 3,5 meq/g, más preferiblemente dentro del intervalo de 3,05 y 3,35 meq/g, y lo más preferido de aproximadamente 3,2 meq/g. Una capacidad de intercambio de potasio objetivo de alrededor de 3,2 meq/g incluye fluctuaciones menores en la capacidad de intercambio de potasio medida que se espera entre los diferentes lotes de cristales ZS.

[0076] Se ha encontrado que cuando los cristales ZS producidos bajo condiciones óptimas cristalinas son protonados, la protonación puede resultar en una pérdida en la capacidad de intercambio catiónico. Los inventores han descubierto durante la escala del proceso de fabricación para ZS-9 que, cuando las condiciones de cristalización son menos óptimas, la protonación de los cristales producidos ZS resulta en una capacidad de intercambio catiónico aumentado en relación a la forma no protonada. Las condiciones de cristalización menos óptimas resultan por el reto de mantener la agitación a fondo en un recipiente de reacción más grande. Por ejemplo, al aumentar el tamaño del recipiente de reacción desde unos 50 galones a 125 galones, se producen cristales ZS-9 con unas impurezas cristalinas. Sin embargo, la evaluación de los valores de KEC para los cristales H-ZS-9 protonados utilizando el nuevo método proporciona para KEC valores mayores de los esperados de más de 3,1 meq/g, más preferiblemente en el intervalo de 3.2 a 3.5 meq/g.

[0077] El intercambiador de iones en forma de sodio, e.g., Na-ZS-9, es efectivo en la eliminación del exceso de iones de potasio desde el tracto gastrointestinal de un paciente en el tratamiento de la hipercalemia. Cuando la forma de sodio se administra a un paciente, los iones hidronio reemplazan los iones de sodio en el intercambiador que conduce a un aumento no deseado en el pH en el estómago del paciente y el tracto gastrointestinal. A través de los ensayos *in vitro* se tarda aproximadamente veinte minutos en ácido para estabilizar intercambiador de iones de sodio.

[0078] La forma hidronio típicamente tiene una eficacia equivalente como la forma de sodio para eliminar los iones de potasio *in vivo* evitando al mismo tiempo algunas de las desventajas de la forma de sodio en relación 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 reducir los edemas resultantes de los niveles de sodio excesivos, especialmente cuando se utiliza para el tratamiento de enfermedades agudas. Además, los pacientes a quienes se les administran la forma hidronio para tratar condiciones crónicas se beneficiarán de los niveles de sodio inferiores, especialmente los pacientes con riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva. Además, se cree que la forma hidronio tendrá el efecto de evitar un aumento no deseado de pH en la orina del paciente.

[0079] Los presentes inventores han encontrado que las composiciones ZS que carecen de calcio añadido pueden servir para retirar el exceso de calcio a partir de pacientes que hace éstas composiciones útiles en el tratamiento de la hipercalcemia en las patentes hipercalcémicos, así como para el tratamiento de la hipercalcemia. El contenido de calcio de las composiciones preparadas de acuerdo con el proceso descrito en la solicitud provisional U.S. 61/670.415, incorporada por referencia en su totalidad, es típicamente muy baja, i. e., por debajo de 1 ppm. Los presentes inventores han encontrado que el tratamiento de la hipercalcemia con estas composiciones también se asocia con la eliminación de calcio en cantidades significativas del cuerpo del paciente. Por lo tanto, estas composiciones son particularmente útiles para el tratamiento de pacientes hipercalcémicos o pacientes hipercalcémicos que sufren hipercalcemia.

[0080] Las composiciones de la presente invención se pueden preparar mediante pre-carga de las composiciones ZS descritas anteriormente con iones de calcio. La pre-carga de las composiciones con calcio produce como resultado una composición que no absorberá el calcio cuando se administra a pacientes. Como alternativa, las composiciones ZS también pueden ser pre-cargadas con magnesio.

[0081] La pre-carga de ZS con el calcio (y/o magnesio) se lleva a cabo poniendo en contacto el ZS con una solución diluida de iones ya sea calcio o magnesio, que tiene preferiblemente calcio o magnesio en un intervalo de concentración de aproximadamente 10-100 ppm. La etapa de pre-carga puede llevarse a cabo simultáneamente con la etapa de intercambio de iones hidronio con iones de sodio como se discute anteriormente. Alternativamente, la etapa de pre-carga se puede lograr poniendo en contacto los cristales ZS en alguna etapa de su fabricación con una solución que contenga calcio o magnesio. Preferiblemente, las composiciones ZS comprenden niveles de calcio o magnesio que van desde 1 a 100 ppm, preferiblemente de 1 a 30 ppm, y más preferiblemente entre 5 y 25 ppm.

[0082] La pre-carga de ZS no da lugar a una reducción de la capacidad de absorción de potasio, por lo que no quita el uso de estas composiciones en el tratamiento de la hipercalemia. Se cree que debido a su tamaño, los iones de calcio y/o magnesio no penetran completamente los poros del ZS. Más bien, el calcio o magnesio cargado permanece sólo en la superficie del ZS. Este, calcio o magnesio añadido resultan en una composición que no absorbe calcio o magnesio del cuerpo del paciente y por lo tanto se prefiere para uso clínico en el tratamiento de la hipercalemia.

[0083] En otra implementación, los ZS protonados pueden estar relacionados con el intercambiador de aniones hidroxilo cargados tales como óxido de zirconio (OH-ZO), que ayudan en la eliminación de sodio, potasio, amonio, hidrógeno y fosfato. Sin estar ligado a una teoría, el hidrógeno liberado de los ZS protonados y el hidróxido liberado de OH-ZO se combinan para formar agua, disminuyendo así la concentración de "contra-iones" que disminuyen la unión de otros iones. La capacidad de unión de los intercambiadores de cationes y aniones debe

aumentarse mediante la administración de ellos juntos. Los ZS de esta forma son útiles para el tratamiento de muchos tipos diferentes de enfermedades. En una implementación, las composiciones se utilizan para eliminar el sodio, potasio, amonio, hidrogeno y fosfato del intestino del paciente con insuficiencia renal.

[0084] Los Cristales ZS-9 tienen una amplia distribución de tamaño de partícula. Se ha teorizado que las partículas pequeñas, menos de 3 micras de diámetro, podrían potencialmente ser absorbidas en el torrente sanguíneo de un paciente que produce efectos indeseables tales como la acumulación de partículas en el tracto urinario del paciente, y particularmente en los riñones del paciente. El ZS comercialmente disponible se fabrica de tal manera que algunas de las partículas por debajo de 1 micra se filtran. Sin embargo, se ha encontrado que las partículas pequeñas son retenidas en la torta de filtro y que la eliminación de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras requiere el uso de técnicas de detección adicionales.

[0085] Los inventores han encontrado que el tamizado se puede utilizar para eliminar las partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras y que la eliminación de tales partículas es beneficioso para los productos terapéuticos que contienen las composiciones ZS de la invención. Se pueden utilizar muchas técnicas de tamizado de partículas para llevar a cabo los objetivos de la invención, incluyendo el tamizado manual, el tamizado en chorro de aire, cribado o filtrado, flotación o cualquier otro medio conocido de clasificación de partículas. Las composiciones ZS que han sido objeto de técnicas de tamizado presentan una distribución de tamaño de partícula deseado que evita las posibles complicaciones que implican el uso terapéutico de ZS. En general, la distribución del tamaño de partículas no es crítico, siempre y cuando las partículas pequeñas en exceso se eliminen. Las composiciones ZS de la invención presentan un tamaño promedio

de partícula mayor de 3 micras, y menos del 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras. Preferiblemente, menos del 5% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, más preferiblemente menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, más preferiblemente menos de 3% de las partículas en la composición tiene un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 2% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 1% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras, más preferiblemente menos de 0,5% de las partículas en la composición tienen un diámetro de menos de 3 micras. Lo más preferido, ninguna de las partículas o sólo cantidades traza tienen un diámetro de menos de 3 micras. La mediana del tamaño de partícula es preferiblemente mayor que 3 micras y las partículas que alcanzan un tamaño del orden de 1.000 micras son posibles para ciertas aplicaciones. Preferiblemente, la mediana del tamaño de partícula varía de 5 a 1000 micras, más preferiblemente 10 a 600 micras, más preferiblemente de 15 a 200 micras, y lo más preferido 20 a 100 micras.

[0086] El tamizado de partículas puede llevarse a cabo antes, durante, o después de un proceso de intercambio iónico tal como se describe anteriormente con el que el contenido de sodio del material ZS se baja por debajo de 12%. La reducción del contenido de sodio por debajo del 3% puede ocurrir en varios pasos en conjunción con la detección o puede ocurrir enteramente antes o después de la etapa de tamizado. Las partículas que tienen un contenido de sodio por debajo de 3% pueden ser eficaces con o sin tamizado de tamaños de partículas como se describe en el presente documento.

[0087] Además del cribado o tamizado, la distribución del tamaño de partícula deseado puede conseguirse usando una granulación u otra técnica de aglomeración para producir partículas de tamaño apropiado.

[0088] En otra implementación, las composiciones ZS además pueden comprender átomos o moléculas unidas sobre sus superficies a los cristales injertados producidos. Los átomos o moléculas injertadas están unidos a la superficie del ZS, preferiblemente a través de enlaces covalentes estables. En una implementación, un resto organosilicato se injerta en la superficie de la composición ZS a través reacción de grupos activos tales como silanoles ($\equiv\text{Si-OH}$) en la superficie de los cristales. Esto se puede lograr, por ejemplo mediante el uso de solventes apróticos. En otra implementación, un alcoxisilano puede injertarse y requeriría el uso de un alcohol correspondiente para llevar a cabo la reacción. La identificación de los grupos silanol libres en la superficie se puede hacer a través de, por ejemplo, la espectroscopia infrarroja. En otra implementación, si el material de injerto carece de los grupos activos en su superficie, se pueden utilizar lavados ácidos para promover su formación. Después del injerto realizado con éxito, las composiciones ZS además pueden comprender etiquetado de la composición con isótopos radiactivos, tales como, pero no limitado a C o Si. En una implementación alternativa, las composiciones ZS también pueden comprender átomos que no son intercambiables, tales como los isótopos de Zr, Si, u O, que pueden ser útiles en estudios de balance de masas.

[0089] También está dentro del alcance de la invención que estas composiciones de intercambio iónico microporoso se pueden utilizar en forma de polvo o se pueden formar en varias formas por medios bien conocidos por los versados en el arte. Ejemplos de estas diversas formas incluyen píldoras, extruidos, esferas, pellets y partículas de forma irregular. También se contempla

que las diversas formas se pueden envasar en una variedad de recipientes conocidos. Estos pueden incluir cápsulas, bolsas de plástico, bolsas, paquetes, sobres, paquetes de dosis, viales, botellas o cualquier otro dispositivo de transporte que es generalmente conocido para un experto versado en el arte.

[0090] Los cristales microporosos de intercambio iónico de esta invención se pueden combinar con otros materiales para producir una composición que exhibe un efecto deseado. Las composiciones ZS se pueden combinar con los alimentos, medicamentos, dispositivos y composiciones que se utilizan para tratar una variedad de enfermedades. Por ejemplo, las composiciones ZS de la presente invención se pueden combinar con los compuestos que reducen toxinas, tal como carbón de leña, para acelerar la eliminación de la toxina y veneno. En otra implementación, pueden existir los cristales ZS como una combinación de dos o más formas de ZS de ZS-1 a ZS-11. En una implementación, la combinación de ZS puede comprender ZS-9 y ZS-11, más preferiblemente ZS-9 y ZS-7, incluso más preferiblemente ZS-9, ZS-11, y ZS-7. En otra implementación de la presente invención, la composición ZS puede comprender una mezcla o mezcla de ZS-9, en las que ZS-9 está presente en más que al menos 40%, más preferiblemente mayor que al menos 60%, incluso más preferiblemente mayor que o igual 70%, donde el resto puede comprender mezclas de otras formas de cristales ZS (i.e., ZS-1 a ZS-11) u otras formas amorfas. En otra implementación, la mezcla de ZS-9 puede comprender más que aproximadamente entre 50% a 75% cristales ZS-9 y mayor que aproximadamente 25% a aproximadamente 50% cristales ZS-7, siendo el resto otras formas de cristales ZS, en donde el resto de los cristales ZS no incluye cristales ZS-8.

[0091] Como se ha indicado, estas composiciones tienen utilidad particular en la adsorción de varias toxinas a partir de fluidos seleccionados de fluidos

corporales, soluciones de dializado, y sus mezclas. Como se usa en el presente documento, los fluidos corporales se incluyen pero no se limitan a la sangre y los fluidos gastrointestinales. También por corporales se entiende cualquier cuerpo de un mamífero incluyendo pero no limitado a los seres humanos, vacas, cerdos, ovejas, monos, gorilas, caballos, perros, etc. El presente procedimiento es particularmente adecuado para la eliminación de toxinas de un cuerpo humano.

[0092] Los metalatos de zirconio también se pueden conformar en pastillas u otras formas que pueden ser ingeridas oralmente y que recogen toxinas en el fluido gastrointestinal puesto que el intercambiador de iones transita a través de los intestinos y finalmente se excretan. En una implementación, las composiciones ZS se pueden hacer en oblea, píldora, polvo, alimento médico, polvo en suspensión, o una estructura en capas que comprende dos o más ZS. Con el fin de proteger los intercambiadores de iones desde el alto contenido de ácido en el estómago, los artículos conformados pueden estar recubiertos con diversos recubrimientos que no se disolverán en el estómago, pero se disuelven en los intestinos. En una implementación, el ZS puede estar conformado en una forma que posteriormente se recubre con un recubrimiento entérico o incrustado dentro de una tableta de sitio específico, o cápsula para la entrega de sitio específico.

[0093] Como también se ha dicho, aunque las presentes composiciones se sintetizan con una variedad de cationes intercambiables ("A"), se prefiere intercambiar el catión con cationes secundarias (A') que son más compatibles con la sangre o no afectan negativamente la sangre. Por esta razón, los cationes preferidos son sodio, calcio, hidronio y magnesio. Las composiciones preferidas son aquellas que contienen sodio y calcio, sodio y magnesio sodio, iones de calcio y de hidronio, sodio, magnesio y iones hidronio, o sodio-calcio, magnesio e iones hidronio. La cantidad relativa de sodio y de calcio puede variar considerablemente

y depende de la composición microporosa y la concentración de estos iones en la sangre. Como se discute anteriormente, cuando el sodio es el catión intercambiable, es deseable sustituir los iones de sodio con iones hidronio reduciendo de este modo el contenido de sodio de la composición.

[0094] Los cristales ZS como se describe en la solicitud relacionada 13/371.080, que es incorporada por referencia en su totalidad, se han incrementado las capacidades de intercambio catiónico o capacidad de intercambio de potasio. Estos cristales de capacidad incrementada también se pueden usar de acuerdo con la presente invención. Las dosis utilizadas en la formulación de la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención se ajustarán de acuerdo a las capacidades de intercambio catiónico determinadas por los versados en el arte. En consecuencia, la cantidad de cristales utilizados en la formulación variará en función de esta determinación. Debido a su mayor capacidad de intercambio catiónico, se puede requerir menos dosis para lograr el mismo efecto.

[0095] Las composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o condiciones relativas a los niveles elevados de potasio en suero. Estas enfermedades pueden incluir, por ejemplo, enfermedad renal crónica o aguda, hipercalemia crónica, aguda o subaguda. Para aquellos pacientes que sufren de enfermedades o condiciones con niveles de potasio séricos elevados, el producto de la presente invención se administra en dosificaciones específicas que reducen el potasio. La dosis administrada puede variar de aproximadamente 1,25 a 15 gramos (~18-215 mg/Kg/día) de ZS, preferible 8-12 gramos (~100-170 mg/kg/día), más preferiblemente 10 gramos (~140 mg/Kg/día) tres veces al día. En otra implementación, la dosis total administrada de la composición puede variar desde aproximadamente 15-45

gramo (~215-640 mg/Kg/día), preferiblemente 24-36 gramos (~350-520 mg/Kg/día), más preferiblemente 30 gramos (~400 mg/Kg/día). Cuando se administra a un sujeto, la composición de la presente invención es capaz de disminuir los niveles de potasio en suero a niveles casi normales de aproximadamente 3.5-5 mmol/L. Los tamices moleculares del presente producto son capaces de eliminar específicamente potasio sin afectar a otros electrolitos, (i.e., no hipomagnesemia o no hipocalcemia). El uso del presente producto o la composición se lleva a cabo sin la ayuda de laxantes u otras resinas para la eliminación del exceso de potasio en suero.

[0096] La hipercalemia aguda requiere una reducción inmediata de los niveles séricos de potasio a la normalidad o cerca de los niveles normales. Los tamices moleculares de la presente invención que tienen KEC en el rango de aproximadamente 1.3 a 2.5 meq/g serían capaces de reducir los niveles elevados de potasio, dentro del rango normal en un período de aproximadamente 1-8 horas después de la administración. En una implementación, el producto de la presente invención es capaz de reducir los niveles elevados en aproximadamente al menos 1, 2, 4, 6, 8, 10 horas después de la administración. La dosis requerida para reducir los niveles elevados de potasio puede estar en el rango de 5-15 gramos, preferiblemente 8-12 gramos, más preferiblemente 10 gramos. Los tamices moleculares que tienen KEC mayor en el rango de aproximadamente 2.5-4,7 meq/g sería más eficiente en la absorción de potasio. Como resultado, la dosis requerida para reducir los niveles elevados de potasio puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,25-6 gramos. El horario de administración de la dosis puede ser al menos una vez al día, más preferiblemente tres veces al día.

[0097] El tratamiento de la hipercalemia crónica y subaguda requerirán dosis de mantenimiento para mantener los niveles de potasio cerca o dentro de los

niveles normales de potasio sérico. Como tal, la administración del producto de la presente invención será inferior a la prescrita a los pacientes que sufren de hipercalemia aguda. En una implementación, las composiciones que comprenden tamices moleculares que tienen KEC en el rango de aproximadamente 2.5-4.7 meq/g se programarán para una dosis en el rango de aproximadamente 1.5 gramos, preferiblemente 1,25-5 gramos, preferiblemente 2,5-5 gramos, preferiblemente 2-4 gramos, más preferiblemente 2,5 gramos. Las composiciones que comprenden tamices moleculares que tienen un KEC en el rango de aproximadamente 2.5-4.7 meq/g recibirán menos y serán programados para una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,4-2,5 gramos, preferiblemente 0,8-1,6 gramos, preferiblemente 1,25-5 gramos, preferiblemente 2.5-5 gramos, más preferiblemente 1,25 gramos. El cumplimiento en este subgrupo de pacientes es un factor importante en el mantenimiento de los niveles de potasio normales. Como tal, el programa de dosificación será por lo tanto una consideración importante. En una implementación, la dosis debe administrarse a los pacientes al menos tres veces al día, más preferiblemente una vez al día.

[0098] Un aspecto preferido de la invención es el uso de silicato de zirconio microporoso en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y/o enfermedad cardíaca crónica. El uso de terapias que comprenden diuréticos es común en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y/o enfermedad cardíaca crónica. Los intentos anteriores para tratar estas condiciones mediante el uso de las terapias que contienen diuréticos dan lugar a efectos indeseables, como la hipercalemia. Los inventores han observado que la administración de silicato de zirconio microporoso a pacientes que sufren de enfermedad renal crónica y que se administra terapias que incluyen diuréticos, experimentaron una reducción significativa en los niveles de potasio sin los efectos negativos. Estos efectos se observaron negativos cuando se utilizaron las terapias que comprenden diuréticos

en relación con inhibidores del ACE y la terapia ARB. Los inventores también han observado inesperadamente que se consigue la reducción de la aldosterona sistémica mediante la administración de silicato de zirconio microporoso sin los efectos negativos de los bloqueantes de aldosterona.

[0099] Estas observaciones demuestran que el silicato de zirconio de acuerdo con la presente invención será efectivo en el tratamiento de pacientes que sufren de enfermedad renal crónica. La administración de silicato de zirconio microporoso a estos pacientes actualmente en terapias que incluyen diuréticos reduce el riesgo de desarrollar hipercalemia y también reduce la aldosterona sin inducir hipercalemia. El silicato de zirconio puede administrarse solo o en combinación con los tratamientos existentes que incluyen diuréticos o terapia con diuréticos inhibidores de ACE y/o ARB. Dado el mecanismo separado de la acción de silicato de zirconio y la terapia ACE/ARB, se espera que la administración de silicato de zirconio microporoso en combinación con estas terapias para mejore los efectos sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y, además mitigue los efectos negativos de aldosterona sobre la CKD y la CVD. Se espera que los diferentes mecanismos y la capacidad de disminución de aldosterona independiente de los silicato de zirconio microporoso resulten en al menos una interacción aditiva y posiblemente sinérgica entre las terapias combinadas.

[00100] En otra implementación, los diuréticos pueden incluir cualquier diurético seleccionado de las tres clases generales de tiazina o similares a la tiazina, diuréticos de asa, o diuréticos ahorradores de potasio. En una implementación preferida, el diurético es un diurético ahorrador de potasio, tales como espironolactona, eplerenona, canrenona (e.g., canrenoato de potasio), prorenona (e.g., prorenoato de potasio), y mexrenona (mextreoato de potasio), amilorida, triamtereno, o benzamilo. Los siguientes son ejemplos de posibles diuréticos que

se pueden utilizar en combinación con silicato de zirconio microporoso según la invención furosemida, bumetanida, torsemida, ácido etacrínico, etozolina, muzolimina, piretanida, ácido tienílico, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, ciclopentiazida, ciclotiazida, mebutizida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, clopamida, mufrusida, clofenamida, meticrane, xipamida, clorexidona, fenquizona.

[00101] Los siguientes son ejemplos de inhibidores de la ACE que pueden usarse en combinación con silicato de zirconio microporoso según la invención: agentes que contienen sulfhidrilo que incluyen captopril o zofenopril; agentes que contienen dicarboxilato que incluyen enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril; agentes que contienen fosfato que incluyen fosinopril; e inhibidores ACE de origen natural, que incluyen casokininas y lactokininas. Los siguientes son ejemplos de los ARB que se pueden utilizar en combinación con silicato de zirconio microporoso de acuerdo con la presente invención: valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartán, y olmesartán. Las combinaciones de lo anterior son particularmente deseables. Por ejemplo, un método preferido de tratamiento CKD y/o CVD incluye la administración de silicato de zirconio microporoso, ramapril (inhibidor de ACE) y telmisartan (ARB). Por ejemplo, la invención puede implicar la administración de silicato de zirconio microporoso en conjunción con la terapia de combinación de ramapril/telmisartan a un paciente diagnosticado con enfermedad renal crónica. Los inhibidores de la ACE y la ARB pueden administrarse en sus tasas de dosis estándar para el tratamiento de la CKD, y en algunos casos a dosis más bajas dependiendo del grado de sinergia entre los inhibidores de la ACE/ARA-II en combinación con silicato de zirconio microporoso.

[00102] Otro enfoque para el tratamiento de la CKD y/o CVD implica administrar silicato de zirconio microporoso con un antagonista de aldosterona, i.e., un anti-mineralocorticoide. Estos agentes se utilizan a menudo en la terapia adyuvante para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. Sobre la base de las observaciones del inventor con respecto a los efectos de silicato de zirconio microporoso en la aldosterona, la combinación de silicato de zirconio microporoso con un antagonista de aldosterona puede proporcionar una actividad aditiva y/o sinérgica. Los antagonistas de la aldosterona adecuados incluyen espironolactona, eplerenona, canrenona (e.g., canrenoato de potasio), prorenona (por ejemplo, prorenoato de potasio), y mexrenona (mextreoato de potasio). La composición o producto de la presente invención pueden formularse de una manera que sea conveniente para la administración. Por ejemplo, la composición de la presente invención se puede formular como un comprimido, cápsula, polvo, gránulo, cristal, paquete, o cualquier otra forma de dosis que es generalmente conocida por un versado en el arte. Las diversas formas se pueden formular como dosis individuales que comprenden entre 5-15 gramos, preferiblemente 8-12 gramos, o más preferiblemente 10 gramos para múltiples administraciones al día, semanas o meses; o pueden ser formulados como una sola dosificación que comprende entre 15-45 gramos, preferiblemente de 24-36 gramos, o más preferiblemente 30 gramos. En una implementación alternativa, la forma de dosificación individual puede ser al menos mayor que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, o 40 gramos. Si la forma de dosificación es la pastilla, puede ser formulada como un gránulo, o similar a gránulo, o como una forma de liberación extendida. Las cápsulas se pueden formular para la administración tres veces al día, como una pizca, una pizca de liberación prolongada, o un paquete de dosis. Los polvos se pueden formular para la reconstitución, contenida en bolsas de plástico o paquetes. Los versados en el arte reconocerán que la descripción anterior de formas de dosificación no es limitante y que se pueden usar otras formas de

dosificación para sólidos para administrar el producto o la composición de la presente invención.

[00103] Sorprendentemente, la administración de la composición de la presente invención en donde se describe específicamente la dosificación de aproximadamente 10 gramos (~140 mg/kg/día) tres veces al día (i.e., 30 gramos (~ 400 mg/Kg/día) total) es capaz de reducir los niveles de potasio en el suero por una duración prolongada de tiempo. Los inventores han encontrado que cuando el producto o composición de la presente invención se administra en una dosificación aproximadamente de 10 gramos tres veces al día, los efectos de la reducción de los niveles séricos de potasio dentro de los niveles normales se mantienen por 5 días después de 2 días de tratamiento agudo. Se esperaba, sin embargo, que el producto de la presente invención fuera expulsado de una manera relativamente rápida.

[00104] Los ZS de la presente invención pueden ser modificados y/o combinados con otros fármacos o tratamientos si en el sujeto están presentes múltiples condiciones o enfermedades. Por ejemplo, en una implementación, un sujeto puede presentar tanto hipercalemia y la enfermedad renal crónica, en la que se pueden usar composiciones Na-ZS. En otra implementación, las composiciones ZS utilizadas para tratar la enfermedad renal crónica pueden comprender además bicarbonato de sodio en combinación con las formas protonadas del ZS. En otra implementación, los sujetos que presentan hipercalemia y la insuficiencia cardíaca crónica pueden requerir el uso de composiciones ZS protonadas. En otra implementación, el tratamiento de la hipercalemia y la enfermedad cardíaca crónica requerirá no más de 10% de sodio presente en el ZS, más preferiblemente menos de 2% de sodio.

[00105] En otras implementaciones de la invención, los ZS descritos en este documento pueden combinarse adicionalmente con carbón activado. El carbón activado tiene el efecto de atracción de las moléculas orgánicas que circulan en el sistema de un sujeto. Ver, por ejemplo, HSGD Haemosorbents for Medical Device Applications, Nikolaev V.G. Presentation, Londres. Como tal, la combinación de carbón activado con un ZS actuará como un producto de combinación que tiene la capacidad de eliminar tanto el exceso de potasio, y moléculas orgánicas. El carbón activado comprenderá una multiplicidad de poros de adsorción que están en el rango desde aproximadamente 8 angstroms hasta aproximadamente 800 angstroms de diámetro, preferiblemente al menos aproximadamente 50 angstroms de diámetro. Los ZS combinados con carbón activado de la presente invención serán útiles en el tratamiento de muchas enfermedades y/o afecciones que requieren la eliminación de exceso de materiales orgánicos, tales como, pero no limitados a, lípidos, proteínas y toxinas. Por ejemplo, el carbono que contiene composiciones ZS de la presente invención será útil en la eliminación de las pirimidinas, metilguanidinas, guanidinas, ácidos o- hidroxihipuricos, ácidos P- hidroxihippuricos, paratormona, purinas, fenoles, indoles, pesticidas, aminas heterocíclicas cancerígenas, conjugados de ácidos ascórbicos, trihalometanos, dimetilarginina, metilaminas, cloraminas orgánicas, poliaminas, o combinaciones de los mismos. El carbón activado combinado con ZS también será útil en la adsorción de niveles elevados de ácidos biliares, albúmina, amoníaco, creatinina y bilirrubina. Para mejorar aún más la adsorción de carbón activado con ZS revestidos, la composición puede ser además revestida con una capa de albúmina, una capa lipídica, una capa de DNA, una capa de heparina, lo que resulta en una mayor eficacia de adsorción adicional que varían de aproximadamente 12% a aproximadamente 35%.

[00106] El carbón activado y las composiciones ZS serán útiles en el tratamiento de un sujeto que presenta múltiples enfermedades o condiciones, tales como hipercalcemia, esogastritis aguda y crónica, catarro intestinal agudo y crónico, gastritis hiperaguda, diarrea de verano, ictericia catarral, toxicoinfecciones relacionadas con los alimentos, enfermedad renal, disentería, cólera, fiebre tifoidea, transportadores de bacilos intestinales, ardor de estómago, náuseas, hepatitis viral aguda, hepatitis activa crónica y cirrosis, hepatitis concomitante, ictericia mecánica, insuficiencia hepato-renal, coma hepático, o combinaciones de los mismos.

[00107] En otra implementación, las composiciones ZS descritas en este documento se puede usar en una variedad de métodos que comprenden administrar a un sujeto en necesidad de ésta de una composición descrita en el presente documento para eliminar el exceso de los niveles de potasio. En otra implementación de la presente invención, el método puede incluir la administración a un sujeto de una combinación de los ZS descritos en este documento y puede comprender además composiciones adicionales para ayudar en la eliminación de potasio mientras se quita simultáneamente otras sustancias, tales como pero no limitados a toxinas, proteínas, o iones.

[00108] Con el fin de ilustrar más completamente la invención, se exponen los siguientes ejemplos. Es de entenderse que los ejemplos son sólo a modo de ilustración y no pretenden ser una limitación indebida sobre el amplio alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1

[00109] Se prepara una solución mezclando 2058 g de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox™ AS-40), 2210 g de KOH en 7655 g de H₂O. Después de varios minutos de vigorosa agitación se agregaron 1471 g de solución de acetato de zirconio (22.1 % en peso de ZrO₂). Esta mezcla se agita durante 3 minutos y el gel resultante se transfiere a un reactor de acero inoxidable y se hizo reaccionar hidrotérmicamente durante 36 horas a 200°C. El reactor se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se filtra al vacío para aislar los sólidos que se lavan con agua desionizada y se secaron al aire.

[00110] Se analiza el producto de reacción sólido y se encuentra que contiene 21.2 % en peso de Si, 21,5 % en peso de Zr, 20,9 % en peso de K, pérdida por ignición (LOI) 12,8 % en peso. Lo que dio una fórmula de $K_{2.3}ZrSi_{3.2}O_{9.5} \cdot 3.7H_2O$. Este producto se identifica como muestra A.

EJEMPLO 2

[00111] Se prepara una solución mediante la mezcla de 1215 g de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox® AS-40), 837 g de NaOH en 1051 g de H₂O. Después de varios minutos de vigorosa agitación se agregaron 66,9 g de acetato de zirconio (22,1 % en peso de ZrO₂). Esta mezcla se agita durante 3 minutos y el gel resultante se transfiere a un reactor de acero inoxidable y se hizo reaccionar hidrotérmicamente con agitación durante 72 horas a 200°C. El reactor se enfría a temperatura ambiente y la mezcla se filtra al vacío para aislar los sólidos que se lavan con agua desionizada y se secaron al aire.

[00112] Se analiza el producto de reacción sólido y se encuentra que contenía 22,7 % en peso de Si, 24,8 % en peso de Zr, 12,8 % en peso de Na, LOI 13,7 %

peso. Lo que dio una fórmula de $\text{Na}_{2.0}\text{ZrSi}_{3.0}\text{O}_{9.0} \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$. Este producto se identifica como muestra B.

EJEMPLO 3

[00113] Una solución de (60,08 g) de sílice coloidal (DuPont Corp. identificado como Ludox® AS-40) se añade lentamente durante un período de 15 minutos a una solución en agitación de 64,52 g de KOH disuelto en 224 g de H_2O desionizada. Esto fue seguido por la adición de 45,61 g de acetato de zirconio (Aldrich 15-16 % en peso de Zr, en ácido acético diluido). Cuando se completa esta adición, se añade 4,75 g de Nb_2O_5 hidratado (LOI 30 % en peso) y se agita durante 5 minutos adicionales. El gel resultante se transfiere a un reactor autoclave con agitación y se trata hidrotérmicamente durante 1 día a 200°C. Después de este tiempo, el reactor se enfría a temperatura ambiente, la mezcla se filtra a vacío, el sólido se lava con agua desionizada y se seca al aire.

[00114] Se analiza el producto de reacción sólido y se encuentra que contenía 20,3 % en peso de Si, 15,6 % en peso de Zr, 20,2 % en peso de K, 6,60 % en peso de Nb, LOI 9,32 % en peso. Lo que da una fórmula de $\text{K}_{2.14}\text{Zr}_{0.71}\text{Nb}_{0.29}\text{Si}_3\text{O}_{9.2} \cdot 2.32\text{H}_2\text{O}$. La electrónica de Barrido (SEM) de una parte de la muestra, incluyendo EDAX de un cristal, indica la presencia de elementos niobio, zirconio, y marco de silicio. Este producto se identifica como muestra C.

EJEMPLO 4

[00115] A una solución preparada mezclando 141.9 g de gránulos de NaOH en 774.5 g de agua, se añadan 303,8 g de silicato de sodio con agitación. A esta mezcla se añadan gota a gota, 179,9 g de acetato de zirconio (15 % en peso de Zr en una solución de ácido acético al 10%). Después de mezclar a fondo, la mezcla se transfiere a un reactor de Hastalloy™ y se calienta a 200°C, bajo presión

autógena con agitación durante 72 horas. Al final del tiempo de reacción, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, se filtra y el producto sólido se lava con una solución de NaOH 0,001 M y luego se seca a 100°C, durante 16 horas. El análisis por difracción de polvo de rayos x muestra que el producto era puro ZS-11.

EJEMPLO 5

[00116] A un recipiente se añade una solución de 37,6 g de gránulos de NaOH disueltos en 848,5 g de agua y a esta solución se añadan 322,8 g de silicato de sodio con mezclado. A esta mezcla se añadan gota a gota 191,2 g de acetato de zirconio (15 % en peso de Zr en ácido acético al 10%). Después de mezclar a fondo, la mezcla se transfiere a un reactor de Hastalloy™ y el reactor se calienta a 200°C bajo condiciones autógenas con agitación durante 72 horas. Después de enfriar, el producto se filtra, se lava con solución de NaOH 0,001 M y luego se seca a 100°C, durante 16 horas. El análisis de difracción de polvo de rayos X muestra que el producto era ZS-9 (i.e., una composición que es predominantemente la forma cristalina ZS-9).

EJEMPLO 6

[00117] Aproximadamente 57 g (en base no volátil libre, lote 0063-58-30) de Na-ZS-9 se suspende en aproximadamente 25 ml de agua. Gradualmente se añade una solución de HCl 0.1N con agitación suave, y se monitorea el pH con un pH metro. Se añade un total de unos 178 mililitros de HCl 0,1N con agitación, la mezcla se filtra después se enjuaga con 1.2 litros adicionales de HCl 0.1N. El material se filtra, se seca y se lava con agua DI. El pH del material resultante fue de 7,0. El H-ZS-9 en polvo resultante a partir de estos tres lotes de intercambio de iones con HCl 0.1N tiene <12% de Na.

[00118] Como se ilustra en este ejemplo, el intercambio iónico por lotes con un ácido fuerte diluido es capaz de reducir el contenido de sodio de una composición NA-ZS-9 dentro de un intervalo deseado.

EJEMPLO 7

[00119] Aproximadamente 85 gramos (con base no volátil libre, lote 0063-59-26) de Na-ZS-9 se lava con aproximadamente 31 litros de agua DI en incrementos de 2 litros durante 3 días hasta que el pH de la sustancia de enjuague alcanza 7. El material se filtra, se seca y se lava con agua DI. El pH del material resultante fue 7. El H-ZS-9 en polvo resultante de intercambio iónico por lotes y lavado con agua tiene <12% Na.

[00120] Como se ilustra en este ejemplo, el lavado con agua es capaz de reducir el contenido de sodio de una composición NA-ZS-9 dentro de un intervalo deseado.

EJEMPLO 8

[00121] Se analizaron lotes separados de cristales ZS-9 mediante técnicas de difracción de dispersión de luz. La distribución de tamaño de partícula y otros parámetros medidos se muestran en las Figs. 2-4. El d (0.1), d (0.5) y d (0.9) los valores representan los valores de tamaño de 10%, 50% y 90%. La distribución de tamaño de partícula acumulativo se muestra en la Fig. 4-6. Como puede verse a partir de las siguientes figuras, el volumen acumulado de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras varía desde aproximadamente 0,3% a aproximadamente 6%. Además, diferentes lotes de ZS-9 tienen diferentes distribuciones de tamaño de partícula con niveles de variación de partículas que tienen un diámetro de menos de 3 micras.

EJEMPLO 9

[00122] Los cristales de ZS-9 fueron sometidos a tamizado para eliminar las partículas de pequeño diámetro. Se analiza la distribución del tamaño de partícula resultante de los cristales ZS-9 tamizados utilizando tamices de diferente tamaño. Como se ilustra en las figuras siguientes, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras se puede reducir y se elimina usando un tamiz de tamaño de malla apropiado. Sin tamizado, aproximadamente 2,5% de las partículas tenía un diámetro por debajo de 3 micras. Ver Fig. 5. Tras el tamizado con un tamiz de malla 635, la fracción de partículas que tienen un diámetro por debajo 3 micras se redujo a aproximadamente 2,4%. Ver Fig. 6. Tras el tamizado con un tamiz de malla 450, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras se redujo adicionalmente a aproximadamente 2%. Ver Fig. 7. Cuando se utiliza un tamiz de malla 325, la fracción de partículas que tienen un diámetro inferior a 3 micras se reduce aún más hasta aproximadamente 0,14%. Ver Fig. 8. Finalmente, un tamiz de malla 230 reduce la fracción de partículas por debajo de 3 micras a 0%. Ver Fig. 9.

[00123] Las técnicas de detección que se presentan en este ejemplo ilustran que las distribuciones de tamaño de partícula se pueden obtener para ZS-9 que proporcionan poco o nada de partículas por debajo de 3 micras. Se apreciará que ZS-9 de acuerdo con el ejemplo 5 o H-ZS-9 de acuerdo con los Ejemplos 6 y 7 se pueden seleccionar como se enseña en este ejemplo para proporcionar una distribución de tamaño de partícula deseado. Específicamente, las distribuciones de tamaño de partícula, preferidos descritos en este documento pueden obtenerse usando las técnicas en este ejemplo para ambos ZS-9 y H-ZS-9.

EJEMPLO 10

[00124] Se realiza un estudio de toxicidad oral de 14 días de dosis repetida en perro Beagle con recuperación. Este estudio de toxicidad oral compatible con GLP se lleva a cabo en perros beagle para evaluar el potencial de toxicidad oral de ZS-9 cuando se administra a intervalos de 6 h durante un período de 12 h, tres veces al día, en los alimentos, durante al menos 14 días consecutivos. En el estudio principal se administra ZS-9 a 3/perros/sexo/dosis en dosificación de 0 (control), 325, 650 o 1.300 mg/kg/dosis. Se asignaron 2 perros/sexo/dosis adicionales, para el Estudio de Recuperación, recibieron 0 o 1 300 mg/kg/dosis al mismo tiempo que los animales de estudio principales y se mantuvieron fuera del tratamiento durante 10 días adicionales. Se utiliza un factor de corrección de 1,1274 para corregir ZS-9 por el contenido de agua. Se utilizaron los registros de dosis para confirmar la exactitud de la administración de la dosis.

[00125] Durante el periodo de aclimatación (Día -7 al día -1), los perros se entrenaron para comer 3 porciones de Dog Chow húmeda en intervalos de 6 h. Durante el tratamiento la cantidad requerida del artículo de prueba (con base en el peso corporal registrado más recientemente) se mezcla con ~100 g de comida para perros húmeda y se ofrece a los perros a intervalos de 6 h. el alimento seco adicional se ofrece después del consumo de la última dosis diaria. Cada perro recibe la misma cantidad de alimento húmedo para perro. Los pesos corporales se registraron a la llegada y en los días -2, -1, 6, 13 y 20. Las observaciones clínicas se realizaron dos veces al día durante los períodos de aclimatación, tratamiento y recuperación. El consumo de alimento húmedo y seco se mide diariamente durante el periodo de tratamiento. Las muestras de sangre y orina para el análisis de la química sérica, hematología, coagulación y parámetros de uroanálisis se recogieron pre-test (día -1) y el día 13. Los exámenes oftalmológicos se realizaron

antes de la prueba (Día -6/7) y en el día 7 (hembras) o 8 (machos). Las evaluaciones electrocardiográficas se realizaron antes de la prueba (día -1) y el día 11. En la terminación del estudio (Día 14- Estudio Principal y el día 24- Estudio de recuperación), se realizaron exámenes de necropsia, se pesaron según el protocolo especificado de peso de los órganos, y los tejidos seleccionados se examinaron microscópicamente.

[00126] La administración oral de 325, 650 y 1300 mg de ZS-9/kg/dosis con la comida, tres veces al día con intervalos de 6 h durante un período de 12 horas durante 14 días fue bien tolerado. Los signos clínicos se limitan a la observación de material blanco, supuesto para que fuera el artículo de prueba, en las heces de algunos perros en 325 mg/kg/dosis y en todos los animales que recibieron ≥ 650 mg/kg/dosis durante la segunda semana de tratamiento. No se observaron efectos adversos sobre el peso corporal, el cambio de peso corporal, consumo de alimentos, parámetros hematológicos y de coagulación o evaluaciones oftalmoscópicas y ECG.

[00127] No hubo hallazgos macroscópicos asociados con la administración de ZS-9. Microscópicamente, se observa inflamación focal y/o multifocal mínima a media en los riñones de los animales tratados, pero no en los animales de control. Las lesiones tuvieron incidencia similar y la severidad a 650 y 1.300 mg/kg y fueron menos frecuentes y graves en 325 mg/kg. En algunos perros la inflamación fue unilateral en vez de bilateral y en algunos casos fue asociado con la inflamación en la vejiga urinaria y el origen del uréter. En conjunto estas observaciones sugieren que factores distintos de la lesión renal directa, como las alteraciones en la composición de la orina de los perros tratados con ZS-9 pueden haber dado lugar a una mayor susceptibilidad a las infecciones de las vías urinarias subclínicas, aunque no se observaron microorganismos en estos tejidos.

En los animales de recuperación la inflamación fue completamente resuelta en las hembras y en parte resuelta en los machos que sugieren que cualquiera que sea la causa de la inflamación era reversible tras la interrupción de la dosificación.

[00128] El aumento de la incidencia de la inflamación de leucocitos mixta observada en perros beagle tratados con ZS-9 se resume a continuación.

Resumen de la inflamación en los 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
Puntaje de suma de severidad		0	0	2	3	4	9	5	9
		0		5		13		14	
Puntajes medios de gravedad del grupo		0.00		0.83		2.17		2.33	

[00129] Se observa minimal inflamación aguda de la vejiga urinaria y cristales no identificados, también se observaron en la pelvis renal y la orina de las hembras que recibieron dosis de 650 mg/kg/dosis como se resume a continuación

Resumen de cristales observados a 650 mg/kg/dosis			
Animal No.	4420	4421	4422
Cristales no identificados en la orina	+	-	+
Cristal en la pelvis renal	-	+	-
Inflamación aguda en la Vejiga urinaria	+	+	-

[00130] Los cristales no fueron identificados en el grupo de 2 o 4 hembras o en ningún macho tratados con ZS-9.

[00131] En ambos estudios se observa que el pH urinario se eleva en comparación con el control y se postula que el cambio en el pH urinario y/o la composición urinaria afecto la solubilidad del soluto en la orina resultando en la formación de cristales que causan la irritación del tracto urinario y/o aumento de la susceptibilidad a las infecciones del tracto urinario (ITU).

[00132] La descripción de los cristales urinarios (racimos largos de punta fina), junto con el perfil del tamaño de partícula y la insolubilidad del artículo de prueba hacen muy poco probable que estos cristales sean ZS-9.

EJEMPLO 11

[00133] Los cristales de ZS-9 se preparan y se designan "ZS-9 no tamizados". El tamizado de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10 se lleva a cabo sobre una muestra de cristales ZS-9 y la muestra tamizada se designa "ZS-9> 5 µm". Otra muestra de cristales de ZS-9 se somete a un intercambio de iones de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 6 anterior y después se proyectan de conformidad con los procedimientos del Ejemplo 10. Los cristales resultantes ZS-H-9 se designan "ZS-9 +> 5 µm".

[00134] El siguiente estudio de 14 días está diseñado para mostrar el efecto del tamaño de partícula y la forma de partículas en el pH urinario y la presencia de cristales en la orina. Los compuestos anteriores se administran por vía oral a perros beagle mediante mezcla con comida húmeda para perro. El régimen se administra 3 veces al día a intervalos de 6 horas durante un período de 12 horas de la siguiente manera:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Grupo	Mg/kg/dosis*	Hembra
Control	0	3
ZS-9 No tamizado	600	3
ZS-9 > 5µm	600	3
ZS-9 + > 5µm	600	3
ZS-9 No tamizado	100	3
ZS-9 > 5µm	100	3
ZS-9 + > 5µm	100	3
NaHCO ₃	50	3

* Sin corregir por el agua

ZS-9+ = pH Cristal neutro

Total Numero de Perros	24 hembras
Edad	5 meses de edad a la llegada
Aclimatación	≥ 10 días
Formulación del Artículo de prueba	Mezclado con comida húmeda para perro
administración del artículo de prueba	Dentro de los 30 minutos de la administración
Análisis formulación de dosis	Los registros de dosis serán utilizados para confirmar la dosificación. Se registra el peso de cualquier alimento húmedo restante.

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

OBSERVACIONES	
Mortalidad y signos de mala salud o reacción al tratamiento	Dos veces al día (después del tratamiento y por la noche), incluyendo la evaluación de las heces
examen detallado	Durante la aclimatación, semanalmente en el estudio
pesos corporales	Llegada, día -1, día 7 y 14
Consumo de comida	Diariamente (alimento seco y húmedo)
Oftalmoscopia	Ninguno

TOXICOCINÉTICA (PARA EL ANALISIS DE POTENCIAL ZR)	
3 x 1 ml de sangre total/con muestra registradas de peso	Día -1: Pre dosis- Día 13: dosis pre y 4 h después de la segunda dosis

INVESTIGACIONES DE LABORATORIO	
Hematología/Química clínica (ver lista)	Pre-tratamiento y durante las semanas 1 y 2 en el estudio
Análisis de orina (ver lista)	Pre-tratamiento y durante las semanas 1 y 2 en el estudio (Jaula metabólica, muestra de orina para mantenerse fresco)
	Alícuotas de medida restante y retenida congelada para su posible futuro análisis de Zr

PROCEDIMIENTOS TERMINALES	
Necropsia	Todos los animales independientemente del modo de la muerte.
	Todos los tejidos recogidos en NBF (ver lista)
Histopatología	Vías urinarias solamente (del riñón y la vejiga)

Durante este estudio en las hembras, los artículos de prueba, ZS-9 no tamizados, ZS-9> 5 µm, y ZS-9+> 5 µm), se administraron tres veces al día a intervalos de 6 horas durante un período de 12 horas durante 14 días consecutivos a través del consumo de la dieta utilizando un vehículo de alimento húmedo. Los niveles de dosis fueron de 100 o 600 mg/kg/dosis.

Todos los animales sobrevivieron el periodo de administración de 14 días. No hubo prueba de cambios relacionados con el artículo, en la mortalidad, el peso corporal, aumento de peso corporal, peso de los órganos, hallazgos macroscópicos, o en los parámetros de química clínica o gases en sangre. Los hallazgos relacionados con ZS-9 se limitaron a un aumento en la excreción fraccional de sodio y un aumento en el pH urinario en los animales que recibieron ZS-9 tamizado y no tamizado en una dosis de 6000 mg/kg/dosis, y decesos en la excreción fraccionada de potasio y relación de nitrógeno ureico/creatinina en la orina en los animales a dosis de 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizados, ZS-9> 5µm, y ZS-9 +> 5µm.

Los aumentos estadísticamente significativos en el pH urinario en comparación con el control en los animales tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizados y ZS-9> 5 µm, no se observaron en 100 mg/kg/dosis o en animales tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 +> 5 µm. El promedio de pH urinario en estos animales se incrementa de 5,33 a ~7,67 en el día 7 y desde 5.83 a 7.733 el

día 13. La falta de efecto sobre el pH urinario en animales tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 protonadas (ZS-9 $+> 5 \mu\text{m}$) sugiere que el aumento en el pH urinario en los animales tratados con la dosis más alta de sodio cargado ZS-9 (ZS-9 no tamizados y ZS-9 $>5 \mu\text{m}$) era un resultado de la absorción de hidrógeno gastrointestinal.

Todas las diferencias encontradas en el volumen de orina y el peso específico se consideraron dentro de un rango aceptable para la variabilidad biológica normal y/o relacionada con el procedimiento. Hubo algunas variaciones entre los grupos de tratamiento entre los bioquímicos (proteínas, cetonas, etc.) y microscópicas (cristales, células de la sangre, etc.) componentes de la orina, que también fueron considerados dentro de un rango aceptable para la variabilidad biológica y/o relacionada con el procedimiento. No se observaron cristales de fosfato triple (fosfato de amonio-magnesio) en la mayoría de los animales en todos los intervalos de estudio, raramente los cristales de oxalato de calcio dihidratado también se observaron en unos pocos animales. Estos dos tipos de cristales se consideran un hallazgo normal en los perros. No se observaron en los animales patrones que sugieran que cualquiera de los cristales observados fuera relacionado con el tratamiento o el artículo de prueba. No se observaron en los animales cristales no identificados en el sedimento urinario.

En los días 7 y 13 la excreción fraccional de sodio se aumenta en relación con los intervalos de las dosis en todos los grupos, incluyendo los controles. Los animales que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizados, ZS-9 $>5 \mu\text{m}$ y ZS-9 $+>5 \mu\text{m}$, tendían a tener incrementos que eran ligeramente mayores (hasta 116% respecto a los controles) que las observadas en otros grupos de tratamiento o entre los animales de control. Los aumentos observados en estos tres grupos en ocasiones alcanzaron magnitudes que se consideraban

por encima de los rangos esperados y fueron atribuidos al artículo de prueba. No hay diferencias apreciables entre los cambios observados en estos tres grupos que pudieran ser identificados. No hubo diferencia en la excreción fraccional de sodio en animales tratados con 600 mg/kg/dosis de los ZS-9 protonadas. Estos cambios se atribuyeron al artículo de prueba y no se consideraron toxicológicamente adversos.

Se observa una disminución significativa en la excreción fraccional de potasio, en relación con el control, en los animales tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizados, ZS-9 > 5µm, y ZS-9 + > 5µm y 100 mg/kg/dosis ZS-9 > 5µm en los días 7 y 13. La mayor parte de estos valores alcanzaron significación estadística en relación con los controles en los días 7 y 13. Estas disminuciones se atribuyeron al efecto farmacológico del artículo de prueba.

En los días 7 y 13 la relación nitrógeno ureico/creatinina se incrementa ligeramente con respecto a los intervalos de la pre-dosis en todos los grupos, incluidos los controles. Hubo una disminución leve en las proporciones de nitrógeno ureico/creatinina en los días 7 y 13, en los animales que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 µm no tamizados, ZS-9 > 5 µm), y ZS-9 + > 5 µm en relación con los controles (hasta 26%). La mayoría de los cambios observados en estos cuatro grupos alcanza significación estadística en comparación con los controles para los días 7 y 13, aunque los valores medios de grupo no difieren apreciablemente en comparación con sus respectivos valores anteriores a la prueba. Estos hallazgos se consideraron relacionados con el artículo de prueba. Aunque hubo ocasionales diferencias estadísticamente significativas entre otros criterios de valoración, no se identificaron efectos relacionados con el artículo de la prueba en el aclaramiento de creatinina, relación calcio/creatinina, relación magnesio/creatinina o la osmolaridad de la orina en ningún grupo de tratamiento.

Los hallazgos microscópicos relacionados con el artículo de prueba en el riñón se observaron a 600 mg/kg/dosis. Los hallazgos más comunes fueron de mínimo a leve infiltrados de leucocitos mezclados (linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y/o neutrófilos), y mínimo a leve regeneración tubular renal (túbulos ligeramente dilatados revestidos por células epiteliales atenuadas, células epiteliales con núcleo grueso y citoplasma basófilo). Pielitis Mínima (infiltración de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas en la submucosa de la pelvis renal) y degeneración/necrosis tubular renal mínima (túbulos revestidos por células hipereosinófilas, ya sea con núcleo picnótico o cariorreptico y que contiene las células epiteliales desprendidas y/o células inflamatorias en el lumen) se observaron en 1/3 de los perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado y 1/3 de los perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 > 5µm. La pielitis mínima y la infiltración de leucocitos mixta en la uretra o el uréter también presentaron en algunos perros a los que se les dio ZS-9 > 5µm.

Los cambios en el riñón estuvieron en su mayoría presentes en la corteza y ocasionalmente en la médula con una distribución al azar, focal a multifocal (hasta 4 focos). Estos focos eran de tamaño variable, en su mayoría irregular, de vez en cuando lineal (que se extiende desde la corteza exterior a la médula), y participan menos de 5% del parénquima renal en una sección dada. La mayoría de estos focos consiste de mínima a leve infiltración de leucocitos mezclados con mínima a leve regeneración tubular, algunos focos tuvieron solamente mínima a leve regeneración tubular sin el infiltrado de leucocitos mezclados. Algunos de estos focos (dos perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado y un perro que recibe 600 mg/kg/dosis de ZS-9 > 5µm contenía una pequeña cantidad de túbulos con degeneración/necrosis. La pielitis estuvo

presente en cuatro perros (uno que recibe 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado y tres perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9>5µm).

La infiltración de leucocitos mezclados también estaba presente en la submucosa de ambos uréteres en perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9>5µm) y la submucosa de la uretra en los animales que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado, 600 mg/kg/dosis de ZS-9 >5 µm). La incidencia y/o gravedad de los infiltrados de leucocitos mezclados en el parénquima renal fueron mayores en los perros con pielitis en comparación con los perros sin pielitis. La presencia de pielitis y/o infiltrados de leucocitos mezclados en la uretra y los uréteres en algunos perros y el multifocal, la distribución aleatoria de los hallazgos renales con infiltrados inflamatorios son una reminiscencia de una infección ascendente del tracto urinario y sugieren que los hallazgos renales en los 600 mg/kg/dosis son probablemente un efecto indirecto del artículo de prueba.

En los perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado, los riñones en dos de los tres perros se vieron afectados con uno o más de los hallazgos anteriormente mencionados. Todos los tres perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9> 5µm tuvieron lesiones renales incluyendo pielitis e infiltrados de leucocitos mezclados en la submucosa de la uretra o los uréteres. Los perros que recibieron 600 mg/kg/dosis de ZS-9+> 5µm, se presentaron infiltrados de leucocitos mezclado mínimo con la regeneración tubular en solamente el riñón izquierdo en un perro, mientras que otro perro tenía unos pocos focos de regeneración tubular mínimo.

Los hallazgos relacionados con el artículo de prueba (directos o indirectos) no estaban presentes en los perros hembras que recibieron 100 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado (ZS-9, ZS-9> 5µm, ZS-9+> 5µm. Se presentaron

uno o dos focos ocasionales de regeneración tubular mínima en tres de los animales sin una evidencia de infiltración de leucocitos mezclados o degeneración/necrosis tubular. También se presenta de manera similar un foco/focos de regeneración tubular en un perro hembra control. Los focos de regeneración tubular observada en perros hembras que recibieron dosis bajas de ZS-9 no tamizado fueron ligeramente más pequeños y no se asociaron con cualquiera de los infiltrados de leucocitos mezclados o degeneración/necrosis tubular. No hubo evidencia de cristales en ninguna de las secciones examinadas. La mineralización tubular en la papila y lipidosis glomerular son hallazgos de fondo en perros Beagle y no se consideraron relacionados con el artículo de prueba.

El ZS-9 no tamizado, ZS-9> 5µm, y ZS-9 +> 5µm en 600 mg/kg/dosis tuvieron de mínima a leve infiltración de leucocitos mezclados en el riñón, a veces se asocia con una regeneración tubular renal de mínima a leve, y ocasionalmente una degeneración/necrosis tubular renal mínima, infiltrados de leucocitos mezclados mínimos en el uréter y uretra y pielitis mínima en perros dosificados con ZS-9 no tamizado y ZS-9> 5µm.

La falta de aumento del pH urinario en perros tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 +> 5µm junto con la reducción de la incidencia de hallazgos microscópicos en estos perros y los perros tratados con 600 mg/kg/dosis de ZS-9 no tamizado suplementado con potasio sugieren que el pH urinario elevado y/o la eliminación de potasio debido a la acción farmacológica del artículo de prueba, puede tener una mayor susceptibilidad a la lesión de fondo de cristales urinarios y bacterias.

Con base en estos resultados, el nivel-de efecto-no-observable (NOEL) fue 100 mg/kg/dosis ZS-9 no tamizado, ZS-9> 5µm y ZS-9 +> 5µm. El nivel-de efecto-adverso-no-observable (NOAEL) fue establecido para el ZS-9 no tamizado

en 600 mg/kg/dosis, ZS-9 tamizado (ZS-9 > 5 μ m) en 600 mg/kg/dosis, y para el ZS-9 (ZS-9 + > 5 μ m) tamizado y protonado en 600 mg/kg/dosis.

EJEMPLO 12

[00135] los cristales ZS-9 fueron preparados por reacción en un recipiente de cristalización estándar 5-G.

[00136] Los reactivos se preparan como sigue. Un matraz Morton de 22 L se equipa con un agitador superior, termopar, y un embudo de adición equilibrado. El matraz se carga con agua desionizada (3,25 L). Se inicia la agitación a aproximadamente a 100 rpm y se añade hidróxido de sodio (1091 g NaOH) al matraz. El contenido del matraz se calienta exotérmicamente en cuanto se disolvía el hidróxido de sodio. La solución se agita y se enfría a menos de 34°C. Se añade una solución de silicato de sodio (5672,7 g). A esta solución se añade solución de acetato de zirconio (3309,5 g) durante 43 minutos. La suspensión resultante se agita durante otros 22 minutos. Se agregaron los cristales semilla de ZS-9 (223,8 g) al recipiente de reacción y se agita durante aproximadamente 17 minutos.

[00137] La mezcla se transfiere a un recipiente a presión Parr 5-G con la ayuda de agua desionizada (0,5 L). El recipiente tenía paredes lisas y un agitador estándar. El reactor no tenía un serpentín de enfriamiento presente. El recipiente se sella y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 275-325 rpm y se calienta a 185 +/- 10°C durante 4 horas, a continuación, se mantiene en 184-186°C y se remoja durante 72 horas. Finalmente, los reactivos se enfriaron a 80°C durante 12,6 horas. El sólido blanco resultante se filtra con la ayuda de agua desionizada (18L). Los sólidos se lavan con agua desionizada (125 L) hasta que el pH del filtrado de elución fue de menos de 11 (9,73). La torta húmeda se seca a

vacío (25 pulgadas Hg) durante 48 horas a 95-105°C para dar 2577,9 g (107,1%) de ZS-9 como un sólido blanco.

[00138] El diagrama XRD del ZS-9 obtenido en este ejemplo se muestra en la Fig. 10. El diagrama FTIR de este material se muestra en la Fig. 11. Estos espectros XRD y FTIR se caracterizan por la presencia de picos de absorción típicamente asociados con la forma cristalina ZS-11. Además, los picos que están asociados con ZS-9 exhiben significativa difusión debido a las impurezas de cristal (e.g., la presencia de cristales ZS-11 en una composición ZS-9). Por ejemplo, los espectros FTIR muestran una absorción significativa aproximadamente 764 y 955 cm^{-1} . El diagrama XRD para este ejemplo muestra ruido significativo y picos mal definidos a valores 2-teta de 7.5, 32 y 42.5.

EJEMPLO 13

[00139] En este ejemplo se protonan los cristales ZS-9.

[00140] A un recipiente de reacción de 100 L se agrega agua desionizada (15,1 L) con vacío y agitación (de 60-100 rpm). Los cristales ZS-9 (2,7 kg) se añadan al recipiente de 100 L que contenía agua desionizada y se permite la reacción por un período de 5-10 minutos. Se registraron las lecturas de pH inicial.

[00141] En una garrafa de 50 L por separado, se prepara una solución de ácido clorhídrico que comprende las etapas de cargar la garrafa con agua desionizada (48 L) seguido de ácido clorhídrico (600 ml). Para el recipiente de reacción de 100 L, la solución de ácido clorhídrico se carga durante un período de 1,5-2 horas. La solución de ácido clorhídrico se añade a la mezcla de reacción hasta que el pH alcanza un intervalo de aproximadamente 4,45-4,55. La mezcla de reacción se mezcla continuamente durante un período adicional de 30-45 minutos. Si el pH

fuera mayor que 4,7, se agrega la solución de clorhídrico adicional hasta que el pH esté en el intervalo de aproximadamente 4,45-4,55. La reacción se deja en agitación durante un período adicional de 15-30 minutos.

[00142] Los cristales ZS-9 protonados se filtran a través de embudo Buchner equipado con un tamiz de malla de acero inoxidable de 2 micras de aproximadamente 18 pulgadas de diámetro. La torta de filtro formada se enjuaga tres veces con aproximadamente 6 L de agua desionizada para eliminar cualquier exceso de ácido clorhídrico. La torta del filtro que contiene los cristales protonados se seca en un horno al vacío a aproximadamente 95-105°C durante un período de 12-24 horas. El secado se continúa hasta que la diferencia porcentual en la pérdida neta de peso es menos de 2% durante un período superior a 2 horas. Una vez que el producto alcanza la sequedad apropiada, los cristales son muestras para la calidad.

EJEMPLO 14

[00143] Se preparan cristales ZS-9 de alta capacidad de acuerdo con el siguiente ejemplo representativo.

[00144] Los reactivos se preparan como sigue. Un matraz Morton de 22 L se equipa con un agitador superior, termopar, y un embudo de adición equilibrado. El matraz se carga con agua desionizada (8600 g, 477.37 moles). Se inicia la agitación a aproximadamente 145-150 rpm y se agrega hidróxido de sodio (661,0 g, 16,53 moles de NaOH, 8,26 moles de Na₂O) al matraz. El contenido del matraz se calienta exotérmicamente a partir de 24°C-40°C durante un período de 3 minutos mientras se disuelve el hidróxido de sodio. La solución se agita durante una hora para permitir que la reacción exotérmica inicial disminuya. Se añade una

solución de silicato de sodio (5,017 g, 22,53 mol SO_2 , 8,67 moles Na_2O). A esta solución, por medio del embudo de adición, se añade solución de acetato de zirconio (2,080 g, 3,76 moles ZrO_2) durante 30 min. La suspensión resultante se agita durante 30 min adicionales.

[00145] La mezcla se transfiere a un recipiente a presión de 5-G Parr Modelo 4555 con la ayuda de agua desionizada (500 g, 27,75 moles). El reactor se equipa con un serpentín de enfriamiento que tiene una configuración en serpentina para proporcionar una estructura de deflector dentro del reactor adyacente al agitador. El serpentín de enfriamiento no fue cargado con fluido de intercambio de calor, ya que está siendo utilizado en esta reacción simplemente para proporcionar una estructura como deflector adyacente al agitador.

[00146] El recipiente se sella y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 230-235 rpm y se calienta desde 21°C-140-145°C durante 7,5 horas y se mantiene a los 140-145°C durante 10,5 horas, después se calienta a 210-215°C durante 6,5 horas, donde se obtiene la presión máxima de 295-300 psi, después se mantiene a 210-215°C durante 41,5 horas. Posteriormente, el reactor se enfría hasta 45°C durante un período de 4,5 horas. El sólido blanco resultante se filtra con la ayuda de agua desionizada (1,0 kg). Los sólidos se lavan con agua desionizada (40 L) hasta que el pH del filtrado de elución es de menos de 11 (10,54). Una parte representativa de la torta húmeda se seca a vacío (25 pulgadas Hg) durante la noche a 100°C para dar 1,376 g (87,1%) de ZS-9 como un sólido blanco.

[00147] el diagrama XRD del ZS-9 obtenido se muestra en la Fig. 12. El diagrama FTIR de este material se muestra en la Fig. 13. Estos espectros XRD y FTIR, en comparación con aquellos en el Ejemplo 12 (Figs. 10-11), exhiben picos

bien delineados, sin difusión y la ausencia de picos asociados con formas cristalinas distintas de ZS-9 (e.g., picos ZS-11). Este ejemplo ilustra cómo la presencia de una estructura de deflector dentro del reactor mejora drástica e inesperadamente la calidad de los cristales obtenidos de este modo. Aunque no se desea estar limitado por la teoría, los inventores entienden que los deflectores proporcionan una turbulencia añadida que eleva los sólidos (i.e., cristales) y produce una suspensión más uniforme de cristales dentro del recipiente de reacción mientras que la reacción está en curso. Esta mejora de la suspensión permite una reacción más completa para la forma cristalina deseada y reduce la presencia de formas cristalinas no deseadas de ZS en el producto final.

EJEMPLO 15

[00148] El KEC de ZS (ZS-9) se determina de acuerdo con el siguiente protocolo.

[00149] Este método de prueba utiliza un HPLC capaz de introducción un gradiente de solvente y detección de intercambio catiónico. La columna es una IonPac CS12A, Analytical (2 x 250 mm). El caudal es de 0,5 ml/minuto con un tiempo de ejecución de aproximadamente 8 minutos. La temperatura de la columna se fija a 35°C. El volumen de inyección es de 10 µl, y el lavado de la aguja es de 250 µl. La bomba se hace funcionar en modo isocrático y el solvente es agua DI.

[00150] Se prepara un estándar stock pesando con precisión y registrando el peso de alrededor de 383 mg de cloruro de potasio (grado ACS), que se transfiere a un matraz aforado de plástico de 100 ml. El material se disuelve y se diluye hasta el volumen con diluyente seguido de mezcla. El estándar stock tiene una

concentración de K⁺ de 2.000 ppm (2 mg/mL). Las muestras se preparan pesando con exactitud lo registrado, y transfiriendo aproximadamente 112 mg de ZS-9 en un vial plástico de 20 ml. Se pipetea 20,0 ml de la solución estándar stock de potasio de 2,000 ppm en el vial y el recipiente se cierra. Los viales de muestra se colocan en un agitador de accionamiento de muñeca y se sacuden durante al menos 2 horas, pero no más de 4 horas. La solución de preparación de la muestra se filtra a través de un filtro PTFE de 0.45µm en un recipiente plástico. Se transfieren 750 µL de la solución de muestra a un matraz volumétrico de plástico de 100 mL. La muestra se diluye hasta el volumen con agua DI y se mezcla. La concentración inicial de K⁺ es de 15 ppm (1 Spg/mL).

[00151] Las muestras se inyectan en el HPLC. La Fig. 14 muestra un ejemplo del cromatograma de la solución blanco. La Fig. 15 muestra un ejemplo de cromatograma de la solución estándar de ensayo. La Fig. 16 muestra un cromatograma de la muestra a modo de ejemplo. La capacidad de intercambio de potasio se calcula usando la siguiente fórmula:

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

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 Eq en peso. El volumen (L) de estándar en la preparación de muestras es V. El peso de ZS-9 (mg) que se utiliza para la preparación de la muestra es Wt_{spl}. El porcentaje (%) de contenido de agua (LOD) es % de agua.

[00152] Tres muestras de ZS-9 producidos de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 12, i.e., en un reactor sin deflectores (e.g., estructura de serpentín de

enfriamiento interno), se ensayan para determinar la capacidad de intercambio de potasio (KEC) de acuerdo con el procedimiento anteriormente mencionado. Del mismo modo, tres muestras de ZS-9 producidas de acuerdo con el Ejemplo 14 en un reactor que tiene espirales de enfriamiento que sirven como deflectores se prueban de acuerdo con este procedimiento. Los resultados de la Tabla 3 a continuación muestran que el procedimiento del Ejemplo 14 y la presencia de deflectores en el recipiente de cristalización dan como resultado un aumento dramático en la capacidad de intercambio de potasio.

Tabla 3 capacidad de intercambio de potasio (KEC)			
Ejemplo 12 (sin deflectores)		Ejemplo 14 (Con deflectores)	
Lote 5368-10311A	2.3 meq/gm	Lote 2724-9A	3.9 meq/gm
Lote 5368-12211A	1.7 meq/gm	Lote 2724-13D	3.8 meq/gm
Lote 5368-13811A	1.8 meq/gm	Lote 2724-18F	3.8 meq/gm

Los ZS de alta capacidad preparados de acuerdo con el Ejemplo 14 tendrán, después de la protonación utilizando las técnicas del Ejemplo 13, una capacidad de intercambio de potasio ligeramente inferior. Se ha encontrado que los ZS protonados preparadas de esta forma tienen una capacidad de intercambio de potasio de aproximadamente 3,2 meq/g. En consecuencia, se ha encontrado que los ZS de alta capacidad aumentan la capacidad de la forma protonada preparada usando este proceso. Esto demuestra que los ZS protonados se pueden preparar, con una capacidad de intercambio de potasio dentro del rango de 2,8-3,5 meq/g, más preferiblemente dentro del intervalo de 3.05 y 3,35 meq/g, y lo más preferido de aproximadamente 3,2 meq/g.

EJEMPLO 16

[00153] El uso de un serpentín de enfriamiento interno proporciona una estructura de deflector dentro del reactor y solamente es factible para pequeñas

reactores del orden de 5 galones porque los reactores más grandes no pueden ser fácilmente equipados con serpentines de enfriamiento, y por lo general no se utilizan.

[00154] Los inventores han diseñado un reactor para la producción a mayor escala de alta pureza, cristales ZS-9 de alto KEC. Los reactores a gran escala utilizan típicamente una chaqueta para lograr la transferencia de calor a la cámara de reacción en lugar de serpentines en suspensión dentro de la cámara de reacción. Un reactor 100 convencional de 200-L 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 una termopozo 102 y una salida inferior de la válvula 103. Los inventores han diseñado un reactor mejorado 200, Fig. 18, que también tiene un agitador 201, un termopozo 202, y la válvula de salida inferior 203. El reactor mejorado 200 tiene estructuras deflectoras 204 en sus paredes laterales, que en combinación con el agitador 201 proporciona la elevación y suspensión significativa de los cristales durante la reacción y la creación de cristales ZS-9 de alta KEC y alta pureza. El reactor mejorado también puede incluir una chaqueta de enfriamiento o calentamiento para controlar la temperatura de reacción durante la cristalización, además de las estructuras deflectoras 204. Los detalles de un diseño de deflector ejemplar y no limitativo, se muestra en la Fig. 19. Preferiblemente, el reactor tiene un volumen de al menos 20-L, más preferiblemente 200-L o más, o dentro del rango de 200-L a 30000-L. En una implementación alternativa, el diseño del deflector puede estar configurado para extender el... **(en el texto en Inglés no completan la idea)**

EJEMPLO 17

[00155] Se estudiaron varias dosis de ZS-9 en el tratamiento de seres humanos que sufren de hipercalcemia. Un total de 90 sujetos fueron reclutados en

el estudio. En el estudio involucran tres etapas con el aumento de la dosis de los ZS en cada etapa. Los ZS-9 utilizados en estos estudios se prepararon de acuerdo con el Ejemplo 12. Los cristales ZS-9 de una distribución de tamaño apropiado se obtuvieron mediante fraccionamiento de aire para tener una distribución de cristales donde más de o igual a 97% son más grandes que 3 micras. El tamizado es tal que los cristales ZS exhiben una mediana del tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras. Se determinó que los cristales ZS-9 tienen un KEC de aproximadamente 2,3 meq/g. La protonación es tal que los cristales ZS exhiben un contenido de sodio por debajo de 12% en peso. El estudio utilizó 3g de celulosa microcristalina silicificada, que son indistinguibles de ZS como el placebo.

[00156] Cada paciente en el estudio recibió una dosis de 3g bien sea de placebo o ZS tres veces al día con las comidas. Tanto el ZS y el placebo se administraron como un polvo en suspensión en agua que se consumía durante las comidas. Cada etapa del estudio tenía una relación 2:1 entre el número de sujetos en la cohorte ZS y placebo. En la etapa I, 18 pacientes fueron aleatorizados para recibir tres dosis diarias de 0,3 g de ZS o placebo con las comidas. En la etapa II, 36 pacientes fueron aleatorizados para recibir tres dosis diarias de 3 g de ZS o placebo con las comidas. En la etapa III, 36 pacientes fueron aleatorizados para recibir tres dosis diarias de 10 g de ZS o placebo con las comidas. En total hubo 30 pacientes que recibieron placebo y 60 pacientes que recibieron varias dosis de ZS. La dieta fue esencialmente sin restricciones, y a los pacientes se les permitió elegir qué artículos alimenticios deseaban de una variedad de restaurantes locales o la dieta normal de la casa o de la clínica.

[00157] Se estableció el valor de tamizaje de potasio ("K") en el día 0 por la medición de K sérico tres veces a intervalos de 30 minutos y se calculó el

promedio (tiempo de 0,30 y 60 minutos). El nivel K de línea base se calculó como el promedio de estos valores y el K sérico en el día uno justo antes de la ingestión de la primera dosis. Si el valor de tamizaje K era menos de 5,0 meq/l el sujeto no se incluía en el estudio.

[00158] En los días de estudio 1-2, todos los sujetos recibieron el fármaco del estudio 3 veces al día junto con las comidas que empiezan en el desayuno (hubo un retraso de la primera comida hasta 1,5 horas después de la primera dosis en el día 1). Los niveles séricos de K se evaluaron 4 horas después de cada dosis durante 48 horas después de la iniciación del tratamiento. Si los niveles de K se normalizaban, el sujeto se daba de alta de la clínica a las 48 horas sin tratamiento adicional con el farmacológico de estudio. Si los niveles de K todavía estaban elevados ($K > 5,0$ meq/l), los sujetos recibieron otras 24 horas de tratamiento con el fármaco del estudio y luego fueron re-evaluados y dados de alta a las 72 horas o 96 horas. Todos los sujetos recibieron un mínimo de 48 horas de tratamiento con el fármaco en estudio, pero algunos recibieron hasta 96 horas de tratamiento con el fármaco en estudio. La variable principal de eficacia del estudio fue la diferencia en la tasa de cambio en los niveles de potasio durante las primeras 48 horas de tratamiento con el fármaco de estudio entre los sujetos tratados con placebo y los sujetos tratados con ZS. La Tabla 4 proporciona los valores-p de las distintas cohortes en los criterios de evaluación de 24 y 48 horas. Los pacientes que recibieron 300 mg de los tres tiempos ZS día tuvieron diferencias estadísticas en relación con el placebo en algunos de los criterios de evaluación de las 24 y 48 horas. Los pacientes que recibieron 3 gramos de ZS demostraron una diferencia estadística sólo en el período de tiempo 48 horas, lo que sugiere que esta dosificación particular es relativamente efectiva en la reducción de los niveles de potasio en suero. Inesperadamente, los pacientes que recibieron 10 gramos de ZS tres veces al día demostraron la mayor reducción en los niveles de potasio en la

concentración y en la frecuencia. La disminución de potasio fue considerable en magnitud, con una reducción de aproximadamente 0,5 meq/g en la dosis de 3 gramos y aproximadamente una reducción de 0,5-1 meq/g en la dosificación de 10 gramos.

Tabla 4: Criterio de Valoración primaria: Tasa exponencial de potasio sérico (mmol/l) de cambio a partir de las 24 horas y las 48 horas de intención de tratar a la población (criterio de evaluación primaria 48 horas)			
	Cohorte 1 300 mg tid valor-p	Cohorte 2 3 g tid valor-p	Cohorte 3 10 g tid valor-p
24 horas	0.7668	0.0737	0.1301
48 horas	0.4203	0.0480	<0.0001

[00159] Los sujetos fueron seguidos durante un total de 7 días (168 horas) con mediciones K realizadas diariamente. Se recogió la orina 24 horas en el día antes del estudio (día 0) en todos los pacientes, y durante el tiempo que los pacientes ingirieron el producto de prueba. La Tabla 5 proporciona la diferencia en la tasa de cambio en los niveles de potasio en suero durante los 7 días de estudio entre los sujetos tratados con placebo y las diferentes cohortes. Los pacientes que recibieron 300 mg del fármaco no tuvieron ninguna reducción estadísticamente significativa en los niveles de potasio en relación con el placebo durante el período de 7 días. Los pacientes que recibieron 3 gramos del fármaco no tuvieron reducciones estadísticamente significativas en los niveles de potasio después del período inicial de 24 horas. Los pacientes que recibieron 3 gramos del fármaco tuvieron la reducción más significativa estadísticamente en los niveles de potasio en suero durante el transcurso de tiempo de 7 días. Estos datos sugieren que cuando se administra por lo menos 10 gramos de ZS, se consigue una reducción prolongada de potasio, y que una sola dosis (i.e., 1 día) es adecuada para la reducción significativa en los niveles de potasio. También es posible que las dosis

de 3,4, o 5 gramos puedan ser eficaces en la reducción de los niveles de potasio cuando se administra una vez al día.

Tabla 5: Potasio sérico (mmol/L) en la población que se intenta tratar			
	Cohorte 1 300 mg tid T-test no apareado valor-p	Cohorte 2 3 g tid T-test no apareado valor-p	Cohorte 3 10 g tid T-test no apareado valor-p
Línea Base			
Día 1-30 Min Post 1°	0.566	0.604	0.356
Día 1-1 Hr Post 1°	0.875	0.125	0.022
Día 1-2 Hr Post 1°	0.231	0.688	0.160
(alimento del desayuno)			
Día 1-4 Hr Post 1° (alimento del almuerzo)	0.640	0.774	0.232
Día 1-4 Hr Post 2°	0.219	0.415	0.072
Día 1-4 Hr Post 3°	0.603	0.365	0.025
Día 2-0 Hr	0.700	0.026	0.092
Día 2-4 Hr Post 1°	0.675	0.136	<0.001
Día 2-4 Hr Post 2°	0.891	0.044	<0.001
Día 2-4 Hr Post 3°	0.783	0.064	<0.001
Día 2-20 Hr Post 1°	0.822	0.157	<0.001
Día 3-0 Hr	0.914	0.074	<0.001
Día 4-0 Hr	0.756	0.775	<0.001
Día 5-0 Hr	0.404	0.595	0.001
Día 6-0 Hr	0.717	0.321	0.016
Día 7-0 Hr	0.217	0.476	0.065

[00160] La comparación de los grupos de tratamiento no muestra diferencias significativas en ninguno de los parámetros, incluyendo: edad, sexo, peso, nivel de creatinina sérica, tasa de filtración glomerular estimada ("GFR"), niveles de potasio, y causa de la enfermedad renal crónica ("CKD").

[00161] La figura 20 muestra los cambios en el K sérico en las primeras 48 horas después de la ingestión del placebo, el ZS a 0,3 g por dosis (cohorte 1), ZS a 3 g por dosis (cohorte 2) y ZS a 10 g por dosis (Cohorte 3). Las pendientes de K versus el tiempo para los pacientes administrados con ZS fueron significativamente diferentes del placebo para la cohorte 2 (0,5 mEq/L/48 horas, P<0,05) y la cohorte 3 (1 mEq/L/48 horas P<0.0001).

[00162] El tiempo para la normalización de K sérico fue significativamente menor en la Cohorte 3 en comparación con el grupo placebo ($P = 0,040$). Los resultados de los otros grupos de cohortes no fueron significativamente diferentes del placebo. La Figura 21 compara el tiempo para disminuir de K sérico en 0,5 mEq/L para los sujetos administrados con ZS en las dosis de 10 g versus placebo. El tiempo para disminuir el K sérico fue significativamente menor en los sujetos administrados con ZS que en placebo ($P = 0,042$).

[00163] El aumento en el K sérico de 48 horas a 144 horas de estudio también se examinó después de suspender la administración del fármaco en estudio. La tasa de aumento en el K sérico fue aproximadamente proporcional a la tasa de disminución en el K sérico durante la ingestión del fármaco, como se muestra en la Figura 22.

[00164] El análisis de la excreción K en orina de 24 horas demostró que hubo una disminución significativa ($P < 0.002$) de aproximadamente 20 meq/día en la excreción urinaria de K para ZS a la dosis de 10 g, mientras que la excreción sigue siendo la misma o aumenta en todos los demás grupos como se muestra en la Figura 23.

[00165] El análisis de la relación K/creatinina en muestras de orina diarias confirmó las mismas tendencias que en la excreción de K en la orina de 24 horas. La cohorte 3 tuvo una tendencia a la baja en la relación K urinario/creatinina mientras que las otras cohortes se mantuvo constante o aumentada. El análisis separado no indica ningún cambio en el aclaramiento de creatinina o la excreción de creatinina a diario en algunos de los grupos durante el estudio.

[00166] El análisis de las muestras de orina de 24 horas también permite el cálculo de la excreción urinaria de sodio al día. Como se muestra en la Figura 24, la excreción de sodio fue generalmente estable en todos los grupos. La excreción urinaria de sodio parece subir más en la cohorte 1 y en los pacientes de control que en la cohorte 3, aunque no hubo cambios significativos en ningún grupo.

[00167] El Nitrógeno ureico en sangre ("BUN") se probó como una medida del efecto del ZS para unirse al amonio que se genera por la ureasa bacteriana en el intestino. Hubo una reducción estadísticamente significativa relacionada con la dosis en el BUN del día de Estudio 2 al día 7, reflejo del K sérico (valores-p entre 0.035 [Estudio día 2] y <0,001 [Estudio Días 5-7]). Esto también fue acompañado por una reducción en la excreción de urea en la orina.

[00168] Se observa una disminución estadísticamente significativa en el calcio sérico que queda dentro del intervalo normal (de 9,5 mg/dL a 9.05mg/dL) en dosis de 10 g tres veces al día de ZS (valores-p de 0,047 a 0,001 en los días de estudio 2-6, pero los sujetos no desarrollaron hipocalcemia; no hubo cambios significativos en el magnesio sérico, sodio sérico, bicarbonato sérico u otros electrolitos en ningún nivel de dosis de ZS. Hubo una tendencia hacia una reducción de la creatinina sérica, que se convirtió estadísticamente significativa en el día de estudio 6 ($p = 0,048$). No hubo cambios relacionados con las dosis en ninguno de los parámetros renales evaluados, incluyendo el sedimento urinario, la tasa de filtración glomerular estimada ("TFG") o los biomarcadores renales NGAL y KIM-I.

[00169] Este ensayo clínico, que fue aleatorio y de doble ciego, demuestra que la ingestión de cantidades moderadas de ZS disminuye significativamente los niveles de K sérico en pacientes en etapa 3 de CKD. No se dieron agentes

laxantes con el ZS, por lo que la eliminación de K se debió únicamente a la unión de K en el intestino por ZS, más que debido a los efectos de la diarrea.

[00170] LA Terapia con sulfonato de poliestireno de sodio oral ("SPS") causa invariablemente carga de sodio al paciente. El sodio se libera en relación 1:1 de la unión de todos los cationes (K, hidrógeno, calcio, magnesio, etc.). El ZS se carga parcialmente con el sodio y en parte con hidrógeno, para producir un pH fisiológico cerca de (7-8). En este pH de partida, hay poca liberación de sodio y una cierta absorción de hidrógeno durante la unión de K. La excreción urinaria de sodio no aumenta durante la ingestión de ZS y por lo tanto el uso de ZS no debería contribuir a exceso de sodio en los pacientes.

[00171] La rapidez de acción de ZS sobre el K sérico y la eficacia en la disminución de la excreción de K en la orina es sorprendente a la dosis máxima de alrededor de 10 g tres veces al día (alrededor de 30 g al día, o alrededor de 0,4 g/kg/día). Esto también resulta en una caída en el K urinario en el segundo día de aproximadamente el 40% desde el nivel basal. Por tanto, parece que el ZS es al menos tan efectivo en la disminución de las reservas corporales K en los seres humanos como en los animales, y, posiblemente, más aún debido a la alta concentración de K en las heces humanas.

[00172] Otra observación de este ensayo fue la reducción significativa de fosfato (11-12% disminuido) en el transcurso de la prueba. Estos datos implican que el silicato de zirconio microporoso puede utilizarse en el tratamiento de la hiperfosfatemia.

EJEMPLO 18

[00173] El ZS de alta capacidad (ZS-9) se prepara de acuerdo con el Ejemplo 14. El material se protona de acuerdo con las técnicas descritas en el Ejemplo 13. El material ha sido tamizado de tal manera que los cristales ZS exhiben una mediana de tamaño de partícula de más de 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras. Los cristales ZS exhiben un contenido de sodio por debajo de 12% en peso. La forma de dosificación se prepara para la administración a los pacientes a un nivel de 5 g, 10 g y 15 g por comida. El ZS en este ejemplo tiene una capacidad de intercambio de potasio aumentada de más de 2,8. En un aspecto preferido, la capacidad de intercambio de potasio está dentro del intervalo de 2,8-3,5 meq/g, más preferiblemente dentro del intervalo de 3,05 y 3,35 meq/g, y lo más preferido de alrededor de 3,2 meq/g. Una capacidad objetivo de intercambio de potasio de alrededor de 3,2 meq/g incluye fluctuaciones menores en la capacidad de intercambio de potasio medido que se espera entre los diferentes lotes de cristales ZS.

[00174] cuando se administra el ZS-9, de acuerdo con el protocolo establecido en el Ejemplo 17, proporcionará una reducción similar en los niveles séricos de potasio. Debido a que ZS-9 tiene una mejor KEC, la dosificación administrada al sujeto en necesidad del mismo será reducida teniendo en cuenta el aumento de la capacidad de intercambio catiónico. Por lo tanto, a los pacientes que sufren de niveles de potasio elevado por encima del rango normal, se les administrará aproximadamente 1.25, 2.5, 5, y 10 gramos del ZS-9 tres veces al día.

[00175] Otras implementaciones y usos de la invención serán evidentes para los versados en el arte a partir de la consideración de la especificación y la práctica de

la invención descrita en el presente documento. Todas las referencias citadas en este documento, incluyendo todas las aplicaciones de patentes estadounidenses y extranjeras y de patentes, están específicamente y enteramente incorporadas aquí como referencia. Se pretende que la especificación descriptiva y los ejemplos se consideren a modo de ejemplo solamente, con el verdadero alcance y espíritu de la invención indicado por las reivindicaciones siguientes.

EJEMPLO 19

[00176] el ZS (ZS-2) se prepara de acuerdo con técnicas conocidas de las patentes U.S. N°. 6,814,871; 5,891,417, y 5.888.472, discutidos anteriormente. El patrón de difracción de rayos X para el ZS-2 tiene las siguientes características de rangos de espaciamento-d e intensidades:

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

En un aspecto de este ejemplo, los cristales ZS-2 se preparan usando el reactor con los deflectores descritos en el Ejemplo 14. El material se protona de acuerdo con las técnicas descritas en el Ejemplo 13. El material ha sido tamizado de tal manera que los cristales ZS exhiben una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras. Los cristales ZS exhiben un contenido de sodio por debajo de 12% en peso. La forma de dosificación se prepara para la administración a los pacientes a un nivel de 5 g, 10 g y 15 g por comida. Los cristales ZS-2 se

preparados de acuerdo con este ejemplo son beneficiosos para reducir el potasio sérico y pueden ser fabricados utilizando las técnicas alternativas para hacer ZS-2. Estas técnicas de fabricación alternativas pueden proporcionar ventajas en determinadas circunstancias.

EJEMPLO 20

[00177] Se prepararon varios lotes de cristales ZS protonados utilizando el reactor descrito en el Ejemplo 16.

[00178] Los lotes de los cristales ZS se preparan en general de acuerdo con el siguiente ejemplo representativo.

[00179] Los reactivos se preparan como sigue. A un reactor de 200-L, como se muestra en la Fig. 17, se añade silicato de sodio (56,15 kg) y se cargan con agua desionizada (101,18 kg). El hidróxido de sodio (7,36 kg) se añade al reactor y se deja que se disuelva en el reactor con agitación rápida durante un período de más de 10 minutos hasta que no quede completamente disuelto el hidróxido de sodio. El Acetato de zirconio (23 kg) se añade al reactor con agitación continua y se deja agitar durante un periodo de 30 minutos adicionales. Los reactivos se mezclan a una velocidad de 150 rpm con el reactor ajustado a $210^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ durante un período de ≥ 60 horas.

[00180] Después del periodo de reacción, el reactor se enfría a 60°C - 80°C y la suspensión de reactivos se filtra, se lava y se seca durante un período ≥ 4 horas a una temperatura de aproximadamente 100°C . Para preparar los cristales secos para la protonación, se agrega agua desionizada (46 L) para volver a suspender los cristales. Se mezcla una solución de HCl 15% (aproximadamente 5 a 7 kg de

la solución de HCl 15%) con la suspensión durante un período de 25 a 35 minutos. Después de la reacción de protonación, los reactivos una vez más se filtran, se secan y se lavan con aproximadamente ≥ 75 L de agua desionizada.

[00181] Los detalles ejemplares de varios lotes de cristal ZS protonados producidos utilizando el procedimiento descrito anteriormente se presentan en la Tabla 7:

Tabla 7				
Numero Lote	5606-26812-A	5602-28312-A	5602-29112-A	5602-29812-A
Rendimiento kg	16.60	16.65	16.61	16.14
% Rendimiento teórico	95	94.5	94.7	92.2
IP KEC	3.35	2.9	2.46	2.92
XRD más alto	28.9	28.9	28.9	28.9
XRD segundo más alto	15.5	15.5	15.5	15.5
XRD tercero más alto	26.2:13.9	26.1:13.9	26.2:26.2	26.2:26.2
pH	8.3	8.7	8.6	8.9
% $\leq 3 \mu\text{m}$ (2.50)	0.4	1.27	1.52	3.08
% $\leq 3 \mu\text{m}$ (3.00)	1.69	2.77	2.8	6.37
Media D (4,3)	10.6	12.5	12.8	10.1
KEC	3.1	3.0	2.94	3.04

[00182] El diagrama XRD de los H-ZS-9 obtenidos anteriormente, se proporciona en las figuras 25-28. Los diagramas XRD demuestran que H-ZS-9 se puede fabricar en cantidades de lotes comercialmente importantes que tienen la capacidad de intercambio de potasio deseada. El lote 5602-26812-A alcanza la distribución cristalina más uniforme. Se encontró que cuando las condiciones de cristalización producen una distribución de tamaño de partícula altamente uniforme, la etapa de protonación posterior reduce la capacidad de intercambio catiónico de 3,4 a 3,1 meq/g. Por el contrario, los lotes 5602-28312-A, 5602-29112-A y 5602-29812-A muestra una distribución de tamaño de partícula menos uniforme. La distribución de tamaño de partícula menos uniforme resulta del

aumento de la relación de llenado del reactor. Cuando se alcanzan proporciones de llenado 80-90%, las distribuciones de tamaño de partícula se hacen menos uniforme. Inesperadamente, sin embargo, la subsiguiente protonación de estos lotes resulta en un aumento significativo en la capacidad de intercambio de potasio. Debido a que la reacción de acuerdo con la invención se puede ejecutar de una manera que aumenta la capacidad de intercambio de potasio sobre la protonación, se espera que se pueda obtener ZS-9 de mayor capacidad en cantidades comercialmente significativas de lo que se hubiera creído posible.

[00183] La cuantificación de fase para determinar el patrón de difracción de los distintos lotes de muestras de cristal ZS protonadas también se realizó utilizando el método de Rietveld en un Rigaku MiniFlex600. Los procedimientos de fabricación utilizando el reactor 200-L producen la composición de fase descrita en la Tabla 8 y los datos XRD descritos en las figuras 25-29.

Tabla 8: Composición de fase (% en peso) Análisis reitveld				
Numero Lote	ZS-9	ZS-7	ZS-8	Cristales Amorfos
5567-26812-A	61.6	16.0		22.3
5567-28312-A	55.7	21.8		22.5
5567-29112-A	55.7	25.7		18.6
5567-29812-A	66.6	19.1		14.3

[00184] Los patrones de difracción para los lotes producidos proporcionan una mezcla de cristales ZS-9 y ZS-7 en adición a una serie de cristales amorfos. Se encontró que los cristales ZS hechos en el reactor más grande 200 L de acuerdo con los procesos anteriores resultaron en niveles detectables de cristales ZS-8 y niveles más bajos de material amorfo que los producidos previamente. La ausencia de cristales ZS-8 es muy deseable debido a la indeseable solubilidad más alta de los cristales ZS-8 y su contribución operadora a niveles elevados de zirconio en la orina. Específicamente, los niveles de zirconio en la orina son típicamente alrededor de 1 ppb. La administración de silicato de zirconio que contiene impurezas ZS-8 ha conducido a niveles de zirconio en la orina entre 5-50

ppb. La presencia de ZS-8 puede ser confirmada por XRD como se muestra en la Fig. 30. Se espera que los cristales ZS-9 de acuerdo con esta forma de implementación reduzcan los niveles de zirconio en la orina mediante la eliminación de impurezas de ZS-8 solubles y minimicen el contenido amorfo.

EJEMPLO 21

[00185] Se usaron los lotes de cristales de zirconio protonados descritos en el Ejemplo 20 en los estudios para el tratamiento de seres humanos que sufren de hipercalcemia. Las composiciones ZS se caracterizan generalmente por tener una mezcla de ZS-9 y ZS-7, donde está el ZS-9 presente en aproximadamente el 70% y el ZS-7 está presente en aproximadamente 28% (en lo sucesivo ZS-9/ZS-7). Todos los cristales de ZS-9/ZS-7 caracterizados carecen de cantidades detectables de cristales ZS-8. A los sujetos se les administró la composición ZS-9/ZS-7 de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 17. Se proporciona en la Tabla 9 un resumen de los resultados.

Tabla 9: Prueba de la Función renal utilizando las composiciones ZS-9/ZS-7									
ID Sujeto	Prueba de Lab	Día 0	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 9	Día 15	Día 21
009 006 L-D	BUN	64.6	71.3	77.2	80.7	82.5	78.1	64.4	63.7
	Creatinina	2.37	2.38	NA	NA	NA	2.37	2.34	2.40
009-011 CHR	BUN	28.5	27.9	31.7	28.1	28.1	22.2	32.6	36.9
	Creatinina	2.31	2.27	Na	NA	Na	2.21	2.32	2.54
009-014 RWR	BUN	18.6	15.6	16.1	15.6	14.4	156	18.5	18.9
	Creatinina	1.11	1.13	NA	Na	NA	1.23	1.13	1.16
009-017 SMK	BUN	603	61.7	67.1	75.3	75.2	75.9	71.3	74.4
	Creatinina	2.37	2.31	NA	NA	NA	2.31	2.29	2.61
009-019 GLS	BUN	51.4	41.9	44.8	ND	41.4	37.7	46.6	
	Creatinina	3.14	2.71	NA	ND	NA	2.33	2.85	
009-022 JHR	BUN	87.3	103.3	101.6	ND	94.6	85.3	76.4	97.8
	Creatinina	2.40	2.40	NA	ND	NA	2.50	1.93	3.00
009-023 EEF	BUN	42.3	39.5	36.3	39.9	36.5	37.9	37.4	33.5
	Creatinina	2.50	2.48	NA	NA	NA	2.22	2.44	2.39
009-025 DHK	BUN	42.4	43.1	37.9	ND	28.2	25.9	31.3	
	Creatinina	2.35	2.09	NA	ND	NA	1.82	2.05	
009-026 ABL	BUN	24.3	25.5	28.5	ND	27.1	29.1	35.4	
	Creatinina	2.02	2.04	NA	ND	NA	1.99	1.94	
009-028 GMS	BUN	46.9	55						
	Creatinina	4.51	4.61	NA	NA	NA			

[00186] Sorprendentemente, la tasa de filtración glomerular (GFR) para los sujetos a los que se les administró la composición ZS-9/ZS-7 fue inesperadamente más alta en relación con la línea de base de los pacientes. Sin limitarse a ninguna teoría particular, los inventores postulan que las GFR mejoradas y los niveles de creatinina disminuidos (ver Tabla 9 anterior) se deben a la ausencia de las impurezas ZS-8 en la composición ZS-9/ZS-7. Como es conocido generalmente en el arte previo, los cristales ZS-8 se han caracterizado por ser más reactivo y por lo tanto capaz de "lixiviar" en el sistema.

[00187] Este ensayo clínico demuestra que la ingestión de cantidades moderadas de ZS-9/ZS-7 sorprendente e inesperadamente disminuye los niveles de creatinina en los pacientes.

[00188] Además, también se observa una reducción dependiente de la dosis en los niveles de S-creatinina y, por tanto, el aclaramiento de creatinina y el GFR (mejora de la GFR) en el estudio de Fase 2 anterior. Estas observaciones indican un efecto potencialmente beneficioso de ZS sobre la función renal. Esto podría explicarse por una reducción inducida por ZS en los niveles de aldosterona, secundaria a reducciones en SK, ya que es bien sabido que el hiperaldosteronismo crónico tiende a acelerar la progresión de la CKD. Esta explicación se apoya además en el Ejemplo 22, el cual muestra que los niveles de aldosterona pueden ser mediados por la administración de silicato de zirconio microporoso. Además, la reducción en la falta de hipocalemia observada es consistente con la reducción de la aldosterona y el encargado de la reducción de la excreción de potasio en la orina.

[00189] EJEMPLO 22

[00190] En un estudio multisemana con perros (machos y hembras), que involucra niveles de 100, 300, y 1000 mg/kg/dosis (Ver Tabla 10 más adelante), se hicieron varias observaciones importantes. El silicato de zirconio según este ejemplo tenía un contenido de 94% ZS-9, 4% ZS-7 y 2% de silicato de zirconio amorfo.

[00191] Gases en sangre

[00192] En las colecciones de las semanas 2 y 4, ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis tuvieron mínimo aumento (ocasionalmente estadísticamente significativo) en el pH sérico que se asocie con un aumento mínimo en bicarbonato (HCO_3^-) (hasta 1,2 veces), respecto a los controles. Los aumentos mínimos del TCO_2 (hasta 1,2 veces) también estuvieron presentes en estos grupos de tratamiento. También se observaron cambios similares en la colección de la semana 2 en los machos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis + KCl, y en la colección de la semana 4 recogida en las hembras que recibieron 1.000 mg/kg/dosis + KCl. Estos hallazgos no fueron considerados biológicamente relevantes dada la pequeña magnitud de los cambios. Por otra parte, todos los valores se mantuvieron dentro de los rangos esperados.

[00193] Hematología

[00194] No hubo efectos relacionados con el artículo de la prueba entre los parámetros de los criterios de valoración hematológicos en ningún sexo en ningún intervalo, hasta e incluyendo la colección terminal de la semana 4. No hubo diferencias estadísticas ocasionales que no fueran consideradas relacionadas con el artículo de prueba o toxicológicamente significativa debido a su pequeña magnitud, naturaleza esporádica y/o falta de una respuesta a la dosis. Se

consideraron todos los valores promedios e individuales dentro de un rango aceptable para la variación biológica y/o relacionada con el procedimiento.

[00195] Química Clínica

[00196] En las colecciones de las semanas 2 y 4, ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis tuvieron disminuciones leves en potasio (hasta 23%) y el fósforo (hasta 20%), respecto a los controles. Las reducciones en potasio y fósforo se consideraron relacionadas con el artículo de prueba. También hubo una tendencia de reducción mínima de bicarbonato (hasta 1,2 veces) en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis en las colecciones de la semana 2 y la semana 4, en relación con los controles. Las fluctuaciones en bicarbonato tendían a correlacionar con alteraciones entre los datos de gases en sangre y pH de la orina (discutido más adelante). Los aumentos mínimos del bicarbonato también se observaron esporádicamente en otros grupos de tratamiento en la semana 4, incluyendo los machos que recibieron 100 mg/kg/dosis, y las hembras que recibieron 1.000 mg/kg/dosis + KCl y 1.000 mg/kg/dosis SID. El potasio sérico, fósforo y bicarbonato fueron similares a los controles al final del intervalo de recuperación de la semana 7 en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis.

[00197] En colecciones de las semanas 2 y 4, las hembras que recibieron 1.000 mg/kg/dosis tuvieron aumentos progresivos suaves en AST (2,3 veces) y ALT (3,3 veces), en relación con los controles. Estos cambios se debieron a una de los seis individuos en la semana 2 (animal número 732), y dos de seis individuos en la semana 4 (animal número 733 y 736). Las elevaciones de AST y ALT no se correlacionaron con cambios microscópicos en el hígado, y dada la naturaleza esporádica de estos resultados, es poco probable que esté relacionados con el artículo de prueba. En el pre-test, en las colecciones de las semanas 2 y 4, hubo

aumentos progresivos suaves en la fosfatasa alcalina (ALP), aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en los machos que recibieron 100 mg/kg/dosis. Estos cambios se debieron a un individuo (animal número 716), y se consideraron incidentales. La AST, ALT y ALP fueron similares a los controles en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis al final del intervalo de recuperación de la semana 7. Hubo ocasionalmente otras fluctuaciones leves entre los criterios de evaluación de química clínica que no fueron considerados relacionados con el artículo de prueba o toxicológicamente significativos debido a su pequeña magnitud, naturaleza esporádica y/o la falta de una relación dosis-respuesta o hallazgos correlativos. Se consideraron todos los demás valores individuales y promedios dentro de un rango aceptable para una variación biológica y/o relacionada con el procedimiento.

[00198] La aldosterona

[00199] En la colección de la Semana 4, ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis tuvieron leve a moderada disminuciones en la concentración de aldosterona (hasta 67%), relativa a los controles. La disminución de aldosterona sérica fue atribuida a la reducción en la biosíntesis de aldosterona secundaria a la disminución relacionada con el artículo de prueba en el potasio sérico. Las reducciones en la aldosterona produjeron alteraciones en la excreción renal del potasio y el sodio (discutido más adelante), y se correlacionó con cambios microscópicos en la zona glomerulosa de la glándula adrenal (vacuolización intracitoplasmática de lípidos y degeneración quística). Los cambios similares en la aldosterona no se observaron en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis + KCl. En la colección (de recuperación) Semana 7, la aldosterona fue similar a los controles en los machos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis, pero

permaneció moderadamente disminuida en una de tres hembras que recibieron 1.000 mg/kg/dosis (animal número 736).

[00200] Análisis de orina

[00201] En las colecciones de las semanas 2 y 4, ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis y 1000 mg/kg/dosis + KCl tuvieron leve a moderado aumento en el volumen de orina (hasta 3,3 veces) con disminuciones concurrentes en la gravedad específica de la orina. Se consideró que estos cambios están relacionados con el artículo de prueba. Hubo una tendencia de pH de la orina para aumentar ligeramente en estos grupos de tratamiento, que se correlacionaban con alteraciones en bicarbonato sérico. Se consideró que estos cambios están relacionados con el artículo de prueba. El volumen de orina, la gravedad específica y el pH fueron similares a los controles al final del intervalo de recuperación Semana 7 en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis. A pesar de las variaciones menores entre los grupos de tratamiento entre los físicos (apariencia), bioquímicos (proteínas, sangre oculta, etc.), y microscópicos (eritrocitos, etc.) los componentes de la orina, no tuvieron otros efectos relacionados con el artículo de la prueba entre los parámetros de análisis de orina en uno u otro sexo en ningún nivel de dosis. Todos los demás resultados estuvieron dentro de un rango aceptable para la variación biológica y la relacionada con el procedimiento.

[00202] Química de la orina

[00203] Como se ilustra en la siguiente tabla, hubo una tendencia a la disminución para la excreción fraccional de potasio (Fe: K) en la mayoría de los grupos de tratamiento, con respecto a los controles, indicando excreción renal de

potasio reducida. Estos cambios fueron generalmente mínimos en la mayoría, y no se asociaron con cambios significativos en el potasio sérico, con la excepción de ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis, y 1,000 mg/kg/dosis + KCl. Se observaron reducciones severas en FE:K en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis, y se consideraron una respuesta compensatoria a las reducciones en la concentración de potasio sérico. Por el contrario, se observaron aumentos leves en FE:K en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis + KCl. Estos grupos de tratamiento también tuvieron aumentos leves en la excreción fraccional de cloruro (FE:Cl) (hasta 3,2 veces), en relación con los controles. El aumento en FE:K y FE:Cl se considera secundario a la administración de suplementos de KCl.

[00204] En la mayoría de los grupos de tratamiento, hubo leves a moderados incrementos en la excreción fraccional de sodio (FE:Na), en relación con los controles. Estos resultados indicaron un aumento de la excreción renal de sodio, y no se asociaron con cambios significativos en el sodio sérico. Las alteraciones de la aldosterona (discutido anteriormente) contribuyeron probablemente a los efectos de la excreción renal de sodio.

[00205] Hubo también una disminución leve en la osmolaridad de la orina en la semana 2 y la Semana 4, que está correlacionada principalmente con las reducciones de la gravedad específica de la orina, y los aumentos en el volumen de orina. Estos hallazgos son típicos de concentración de la orina reducida (discutido previamente). En las colecciones de las semanas 2 y 4, la excreción urinaria de calcio (relación calcio/creatinina) se incrementa ligeramente (hasta 7.5 veces) en ambos sexos que recibieron 1.000 mg/kg/dosis, en comparación con los controles. Las alteraciones en la excreción de calcio en la orina no dan lugar a efectos notables sobre las concentraciones séricas de calcio. En el intervalo de recuperación en la semana 7, no hubo efectos notables en los criterios de

evaluación de la química de la orina en uno u otro sexo que recibieron 1.000 mg/kg/dosis.

Resumen de los efectos en los parámetros del análisis de la orina *											
Criterio de evaluación	Intervalo	100 mg/kg/dosis (TID)		300 mg/kg/dosis (TID)		100 + KCl mg/kg/dosis (TID)		1000 mg/kg/dosis (TID)		1000 mg/kg/dosis (SID)	
		M	F	M	F	M	F	M	F	M	F
Orina Volumen	Semana 2	-	-	-	-	↑ 2.2	↑2.1	↑2.1	↑2.7 ^b	-	-
	Semana 4	-	-	↑1.3	↑1.4	↑1.4	↑1.5	↑1.6	↑3.3 ^b	-	-
FE: Na	Semana 2	-	-	-	-	↑4.2 ^b	↑3.3 ^b	↑3.8 ^b	↑2.8	↑2.4 ^b	-
	Semana 4	-	-	↑1.8 ^b	-	↑4.4 ^b	↑2.8 ^b	↑3.6 ^b	↑2.7 ^b	↑2.2 ^b	-
FE: K	Semana 2	-	↓ 30 ^b	↑ 23	↑30 ^b	↑1.8 ^b	↑1.5	↓ 95 ^b	↓ 62 ^b	↓29	↓ 43 ^b
	Semana 4	↓25	↓22	-	↓ 20	↑1.9 ^b	↑1.5	↓ 95 ^b	↓ 95 ^b	↓ 28 ^b	↓ 34 ^b
Orina Osmolaridad	Semana 2	-	-	-	-	-	↓ 27 ^b	↓ 52 ^b	↓ 64 ^b	-	-
	Semana 4	-	-	-	-	-	-	↓ 54 ^b	↓ 69 ^b	-	-
^a . Cambios relativos a los controles											
^b . Estadísticamente significativo											
M: Masculino; F: Femenino											
↑: veces de aumento; ↓: Porcentaje de descenso;											
-: No hay cambios significativos											

[00206] **Sangre oculta en heces**

[00207] No se observaron efectos relacionados con el artículo de la prueba definitiva en el análisis de sangre oculta en heces en ningún grupo de tratamiento en las colecciones de recuperación de la semana 4 o Semana 7. Algunos individuos que reciben el artículo de prueba tuvieron una prueba positiva de sangre oculta en heces en la colección de la Semana 4, incluyendo uno de los tres machos con 300 mg/kg/dosis, uno de los tres machos y una de tres hembras con1000 mg/kg/dosis + KCl, dos de seis machos y una de seis hembras con 1000 mg/kg/dosis, y una de los cinco hembras con 000 mg/kg/dosis SID. En el intervalo de recuperación de la semana 7, una de las tres hembras que recibió 0 mg/kg/dosis tuvo una prueba positiva de sangre oculta en heces. Dada la presencia de un resultado positivo en una hembra de control y la falta de hallazgos

correlativos, los resultados positivos en individuos que reciben el artículo de prueba probablemente fueron espurios o relacionados con la dieta.

[00208] La reducción de fósforo observado en este ensayo es notable debido a la pureza de los cristales. Esta reducción de fosfato fue inesperada porque no se pensaba que los cristales de silicato de zirconio (sin contenido amorfo sustancial) pudieran unirse efectivamente a iones fosfato. Estas observaciones demuestran además que la presente invención, en particular los cristales preferidos que tienen muy poco contenido amorfo se puede utilizar con eficacia para tratar hiperfosfatemia, así como otras condiciones donde la hiperfosfatemia puede estar presente, tal como hipercalcemia, enfermedad renal crónica, y/o enfermedad cardíaca crónica.

[00209] Otras implementaciones y usos de la invención serán evidentes para los versados en el arte a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la invención descrita en el presente documento. Todas las referencias citadas en este documento, incluyendo todas las aplicaciones de patentes estadounidenses y extranjeras y de patentes, están específica y enteramente incorporadas aquí como referencia. Se pretende que la especificación descriptiva y los ejemplos se consideren solamente a modo de ejemplo, con el verdadero alcance y espíritu de la invención indicado por las reivindicaciones siguientes.

[00210] Ejemplo 23

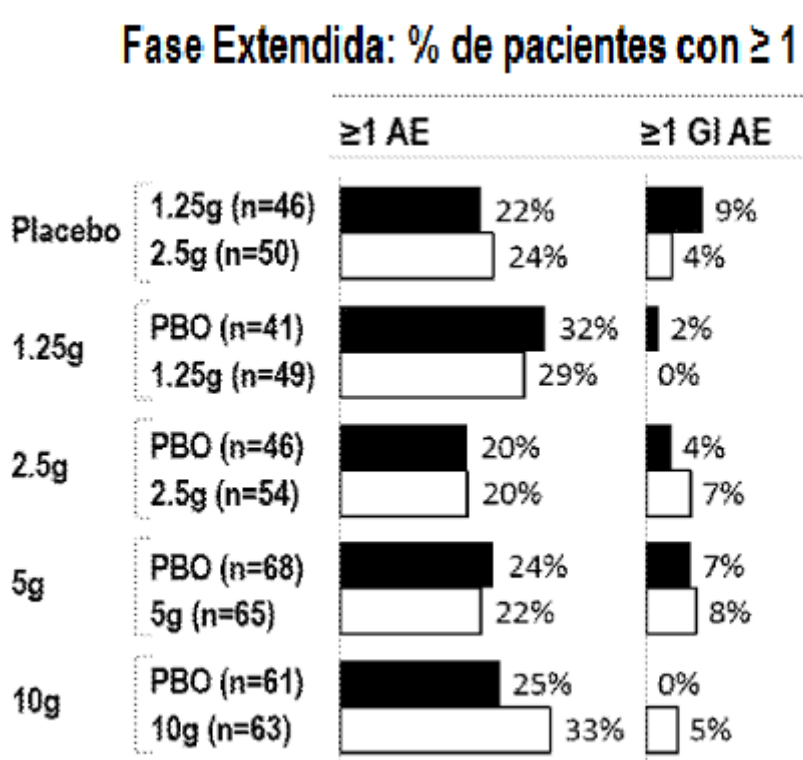
[00211] El uso óptimo de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona cardio y reno-protector (RAASi) se limita en gran medida por la hipercalcemia. El sulfonato poliestireno de sodio (o calcio) (SPS/CPS) con o sin sorbitol, se ha utilizado para el control de la hipercalcemia, pero su eficacia es

incierto y se dice que se ha asociado con eventos adversos potencialmente graves (AA), incluyendo la carga de sodio y la necrosis colónica (Harel 2013; Sterns 2010). Por lo tanto, hay una necesidad de una terapia para la hipercalemia segura, bien tolerada y efectiva. El ZS-9, un intercambiador de cationes no absorbido diseñado específicamente para atrapar el exceso de potasio (K^+), reduce significativamente el K^+ sérico vs el placebo durante 48 horas con una excelente tolerabilidad en pacientes con enfermedad renal crónica (CKD) e hipercalemia (ASH 2013). Aquí mostramos la seguridad de ZS-9 durante un gran ensayo, de dos partes Fase 3 de hipercalemia.

[00212] Los pacientes ($N = 753$) con K^+ sérico 5-6.5 mmol/L fueron aleatorizados (1:1:1:1:1) para ZS-9 (1.25g, 2.5g, 5g o 10 g) o placebo tres veces al día (TID) durante 48 horas (fase aguda), después de lo cual aquellos con $K^+ \leq 4.9$ mmol/L ($n = 542$) fueron ya sea re-aleatorizados 1:1 a la misma dosis de ZS-9 que se le dio durante la fase aguda o placebo una vez al día (QD), o (para los pacientes tratados con placebo) re-aleatorizados para ZS-9 1.25g o 2.5g QD, para el día 3-15 (fase extendida). Se registraron a través del estudio final los AE y los AE graves (SAE).

[00213] En la línea base, la edad promedio fue de 65 años. La CKD, insuficiencia cardíaca o diabetes fue de 60%, 40% y 60% respectivamente. Dos tercios de los pacientes estaban en concomitante RAASi. La proporción de pacientes con ≥ 1 AE y ≥ 1 GI AE en los grupos de dosis ZS-9 no fue significativamente diferente en comparación con el placebo en ninguna de las fases aguda o de tratamiento prolongado. En la fase aguda, la proporción de pacientes con ≥ 1 AE (≥ 1 GI AE) con ZS-9 1.25g, 2.5g, 5g y 10 g fue 16,2%, (4.5%), 9,2% (2,1%), 14,0% (3,8%) y 11,9% (3.5%), respectivamente, vs 10,8% (5.1%) con placebo. La más común ($\geq 2\%$ en cualquier grupo de tratamiento) GI

AE en la fase aguda fueron la diarrea y el estreñimiento. Uno SAE (placebo) se informó durante la fase aguda. La proporción de pacientes con ≥ 1 AE y ≥ 1 GI AE en la fase de tratamiento prolongado se muestra en la figura. El número de pacientes con (SAE) fue bajo y similar para ZS-9 (3, 4, 3, y 0 pacientes cada uno en ZS-9 1.25g, 2.5g, 5g y 10 g, respectivamente) y el placebo (5 pacientes) con el tratamiento extendido.



[00214] El ZS-9 fue bien tolerado durante 2 días de tratamiento agudo, tres veces al día y 12 días adicionales de tratamiento una vez al día. La incidencia de GI AE con ZS-9 no fue significativamente diferente del placebo en ninguna de las fases, incluso en las dosis más altas de ZS-9. No se notificaron reacciones adversas graves con ZS-9 en la fase aguda y el número de pacientes con SAE fue similar vs placebo durante el tratamiento prolongado. Las dosificaciones TID aguda y QD extendida de ZS-9 fueron bien toleradas y parecen ser seguras en estos pacientes de alto riesgo con hipercalcemia, permitiendo potencialmente un uso óptimo de RAASi reno- y cardio-protector en los pacientes que pueden beneficiarse de este tratamiento.

[00215] Ejemplo 24

[00216] Las terapias que afectan los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) aumentando el riesgo de hipercalemia (potasio $[K^+] > 5$ mmol/L). La Hipercalemia a menudo indica discontinuar la terapia RAAS, a pesar de su beneficio comprobado en la enfermedad renal crónica (CKD) y los pacientes con insuficiencia cardíaca. Hay una necesidad insatisfecha de medicamentos seguros, fiables y eficaces que proporcionen reducción de K^+ sostenida. El ZS-9 es un intercambiador de cationes novedoso no absorbido diseñado específicamente para atrapar el exceso de K^+ . Aquí mostramos los cambios en el K sérico $+$ para la dosis más grande de ZS-9 (10g) versus placebo en pacientes estratificados por el uso RAAS de la línea base (i.e., RAAS vs no-RAAS) de un ensayo de fase 3 de ZS-9.

[00217] En la fase aguda, 753 pacientes con $K^+ 5-6,5$ mmol/L fueron aleatorizados (1:1:1:1:1) para ZS-9 (1.25g, 2,5 g, 5 g o 10 g) o placebo dado tres veces al día (TID) con las comidas durante 48 horas. En la fase de eficacia prolongada, 542 pacientes que se convirtieron en normo-calemica (3,5-4,9 mmol/L) fueron re-aleatorizados 1:1 a la misma dosis de ZS-9 recibida durante la fase aguda o placebo y se trataron una vez al día (QD) durante 12 días adicionales. Los inhibidores RAAS se mantuvieron constantes durante todo el estudio.

[00218] En general, el 67% de los pacientes que recibían terapia RAAS al inicio del estudio, de los cuales 66%, 36% y 9%, estaban en un ACE, ARB, o la espironolactona, respectivamente. Al inicio del estudio los valores promedio K^+ fueron 5,3 mmol/L en todos los subgrupos (Tabla 1). Al final de la fase aguda (i.e., 48 horas después de la primera dosis), los pacientes que recibieron 10 g de ZS-9 tuvieron significativamente mayores disminuciones en los niveles de K^+ que los

grupos de pacientes que recibieron placebo, tanto en la RAAS (-0,7 vs -0,2 mmol/L, respectivamente; p<0.001) y no RAAS (-0,7 vs -0,3 mmol/L, respectivamente; p <0.001) (Tabla 1).

Tabla 1: Valores promedio (SD) de K + en la fase aguda (mmol/L)					
		N	RAAS	N	No-RAAS
Placebo	Línea Base	98	5.3 (0.36)	60	5.3 (0.37)
	48 hr	98	5.1 (0.47)	59	5.1 (0.49)
	Δ Línea Base	98	-0.2 (0.42)	59	-0.3 (0.41)
10 g ZS-9	Línea Base	95	5.3 (0.32)	48	5.3 (0.38)
	48 hr	92	4.5 (0.48)	48	4.5 (0.42)
	Δ Línea Base	92	-0.7 (0.49)	48	-0.7 (0.51)
	Valor-P Vs Placebo		<0.001		<0.001

[00219] Los valores de K + de la línea base de eficacia extendida para los pacientes tratados con Zs-9 y los pacientes tratados con placebo fueron similares tanto en los grupos RAAS (4,5 vs 4,4 mmol/L, respectivamente) y los grupos no RAAS (4,6 vs 4,4 mmol/L, respectivamente). En el día 15, el cambio de los niveles de K+ promedio de la línea base de la fase extendida fueron significativamente más pequeños en los pacientes tratados con ZS-9 que en los pacientes tratados con placebo, independientemente de si estaban recibiendo RAAS o no (Tabla 2).

Tabla 2: Valores promedio (SD) de K+ en la fase de eficacia extendida (mmol/L)						
Agudo	Extendido		N	RAAS	N	No-RAAS
10 g ZS-9	Placebo	Línea Base de la fase extendida	39	4.4 (0.36)	22	4.4 (0.34)
		Día 15	38	5.0 (0.53)	20	4.9 (0.43)
		Δ Línea Base	38	0.6 (0.53)	20	0.6 (0.41)
	10 g ZS-9	Línea Base de la fase extendida	43	4.5 (0.46)	20	4.6 (0.43)
		Día 15	42	4.6 (0.49)	19	4.6 (0.57)
		Δ Línea Base	42	0.1(0.54)	19	0.1(0.63)
		Valor-p (vs placebo)		<0.001		0.004

[00220] En la población general, las tasas de eventos adversos no fueron significativamente diferentes en los grupos con ZS-9 10 g y placebo en ambas fases del estudio.

[00221] Estos resultados muestran que ZS-9 fue efectivo en la disminución de K⁺ después de 3 días de tratamiento TID y el mantenimiento de los niveles de K⁺ con dosificación QD en pacientes que reciben terapia RAAS, los resultados son consistentes con aquellos en pacientes sin inhibidores RAAS. El ZS-9 puede llegar a ser un tratamiento importante tanto para corregir la hipercalemia y mantener la normo-calemia de una manera segura y bien tolerada. El ZS-9 puede permitir un uso óptimo de los inhibidores RAAS reno-cardio protectores en los pacientes que pueden beneficiarse de ellos.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de la enfermedad renal crónica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ésta una dosificación farmacéutica individual, que comprende silicato de zirconio de fórmula (1):



donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,

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

"n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,

"y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,

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

2. Un método de tratamiento de la enfermedad renal crónica, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo un diurético y un silicato de zirconio de fórmula (1):



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,
- "x" tiene un valor de 0 a menos de 1,
- "n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,
- "y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,
- "m" tiene un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 36 y $1 \leq n + y \leq 12$.

3. El método de la reivindicación 0, en el que el diurético es un diurético asa, un diurético tiazina, un diurético ahorrador de potasio, o combinaciones de los mismos.

4. El método de la reivindicación 3, en el que los diuréticos ahorradores de potasio se seleccionan de espironolactona, eplerenona, canrenona, amilorida, triamtereno, benzamilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5. El método de la reivindicación 0, en el que el diurético se administra como parte de una terapia en curso para el tratamiento de la enfermedad renal crónica o insuficiencia cardíaca crónica.

6. El método de la reivindicación 5, en donde la terapia en curso incluye el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o el bloqueo de los receptores de angiotensina (ARB).

7. El método de las reivindicaciones 1 ó 0, en el que el silicato de zirconio presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7%

de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido en sodio por debajo de 12% en peso.

8. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que el contenido de sodio es de entre 0,05 a 3% en peso.

9. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que el contenido de sodio es menor que 0,01% en peso.

10. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras.

11. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que menos de 1% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras.

12. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que la mediana del tamaño de partícula varía de 5 a 1.000 micras.

13. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que la mediana del tamaño de partícula oscila entre 20 a 100 micras.

14. El método de la reivindicación 1 o 0, en la que la composición exhibe un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica al menos los siguientes valores de espaciado d:

un primer espaciamiento-d dentro del rango de 2.7-3.5 angstroms que tiene un primer valor de intensidad,

un segundo espaciamento-d dentro del rango de 5.3-6.1 que tiene un segundo valor de intensidad, en el que el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad,

un tercer espaciamento-d dentro del rango de 1,6-2,4 angstroms que tienen un tercer valor de intensidad,

un cuarto espaciamento-d dentro del rango de 2.0-2.8 angstroms que tienen un cuarto valor de intensidad,

y

un quinto espaciamento-d dentro del rango de 5.9-6.7 angstroms que tienen un quinto valor de intensidad,

en el que el tercero, cuarto, y quinto valores de intensidad son cada uno más bajo que el primero y segundo valores de intensidad.

15. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que la dosificación está en el rango de aproximadamente 8-12 g.

16. El método de la reivindicación 15, en el que la dosis es de aproximadamente 10 g.

17. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que el silicato de zirconio exhibe una capacidad de intercambio catiónico mayor que 2,8 meq/g.

18. El método de la reivindicación 17, en el que la capacidad de intercambio de potasio está entre 2,8 y 3,5 meq/g.

19. El método de la reivindicación 17, en el que la composición presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las

partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.

20. El método de la reivindicación 17, en el que la composición exhibe un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica al menos los siguientes valores de espaciado d:

un primer espaciamiento-d dentro del rango de 2.7-3.5 angstroms que tiene un primer valor de intensidad,

un segundo espaciamiento-d dentro del rango de 5.3-6.1 que tiene un segundo valor de intensidad, en el que el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad,

un tercer espaciamiento-d dentro del rango de 1,6-2,4 angstroms que tienen un tercer valor de intensidad,

un cuarto espaciamiento-d dentro del rango de 2.0-2.8 angstroms que tienen un cuarto valor de intensidad,

y

un quinto espaciamiento-d dentro del rango de 5.9-6.7 angstroms que tienen un quinto valor de intensidad,

en el que el tercero, cuarto, y quinto valores de intensidad son cada uno más bajo que el primero y segundo valores de intensidad.

21. El método de la reivindicación 20, en el que la capacidad de intercambio de potasio es mayor que 2,8 meq/g.

22. El método de la reivindicación 20, en el que la capacidad de intercambio de potasio es entre 2,8 y 3,5 meq/g.

23. El método de la reivindicación 20, en el que la capacidad de intercambio de potasio es entre 3,05 y 3,35 meq/g.

24. El método de la reivindicación 23, en el que la composición presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.

25. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que la composición comprende ZS-9 y ZS-7 y carece de cantidades detectables de ZS-8.

26. El método de la reivindicación 25, en el que el ZS-9 tiene un patrón de difracción de rayos X de

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

27. El método de la reivindicación 25, en el que el ZS-7 tiene un patrón de difracción de rayos X de d (Å) I

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

28. El método de la reivindicación 25, en el que el ZS-8 tiene un patrón de difracción de rayos X de d (Å) I

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

29. El método de la reivindicación 25, donde la composición comprende ZS-9 en un porcentaje en peso que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%.

30. El método de la reivindicación 25, donde la composición comprende ZS-7 en un porcentaje en peso que varía de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%.

31. El método de la reivindicación 25, en el que los ZS-9 presentan una mediana de tamaño de partícula de más de 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.

32. El método de la reivindicación 25, en el que el ZS-9 está parcialmente protonado.

33. El método de la reivindicación 32, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio mayor que 3,1 meq/g.

34. El método de la reivindicación 32, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio en el rango de 3,2 a 3.5 meq/g.

35. El método de la reivindicación 32, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio de 3.2 meq/g.

36. El método de la reivindicación 32, en el que el ZS-9 protonado tiene un contenido de sodio de menos de 12%.

37. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que el silicato de zirconio comprende ZS-9 en un porcentaje en peso que varía de aproximadamente 50% a aproximadamente 75%, y ZS-7 en un porcentaje en peso que varía de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%.

38. El método de la reivindicación 1 o 0, en el que el paciente diagnosticado con la enfermedad renal crónica también es diagnosticado con la enfermedad cardíaca crónica.

39. Un método de tratamiento de la enfermedad cardíaca crónica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de ésta una dosificación farmacéutica individual, que comprende silicato de zirconio de fórmula (1):



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,

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

"n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,

"y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,

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

40. Un método para reducir la aldosterona que comprende administrar a un paciente en necesidad de ésta una dosificación farmacéutica individual, que comprende silicato de zirconio de fórmula (1):



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,
- "x" tiene un valor de 0 a menos de 1,
- "n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,
- "y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,
- "m" tiene un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 36 y $1 \leq n + y \leq 12$.

41. Un método para el tratamiento de la hiperfosfatemia que comprende administrar a un paciente en necesidad de ésta una dosificación farmacéutica individual, que comprende silicato de zirconio de fórmula (1):



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,
- "x" tiene un valor de 0 a menos de 1,
- "n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,
- "y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,
- "m" tiene un valor de aproximadamente 3 a aproximadamente 36 y $1 \leq n + y \leq 12$.

42. Un método para tratar la enfermedad renal crónica o la enfermedad cardíaca crónica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de éste un primer agente seleccionado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), y un segundo agente que comprende silicato de zirconio de fórmula (1):



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,

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

"n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,

"y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,

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

43. El método de la reivindicación 42, en el que el primer agente es un inhibidor de ACE seleccionado entre captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril, fosinopril, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

44. El método de la reivindicación 42, en el que el primer agente es un ARB seleccionado de valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartán, olmesartán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45. El método de la reivindicación 1 o 0 que comprende además la administración de un inhibidor de ACE y un ARB.

46. El método de la reivindicación 1 o 0 que comprende además la administración de un telmisartan y ramapril.

47. Un método para tratar la enfermedad renal crónica o la enfermedad cardíaca crónica, que comprende administrar a un paciente en necesidad de éste un primer agente que comprende un antagonista de aldosterona y un segundo agente que comprende silicato de zirconio de fórmula (I)



En donde

A es un 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 marco, donde el metal marco es de 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 aproximadamente 1 a aproximadamente 20,

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

"n" tiene un valor de aproximadamente 1 a aproximadamente 12,

"y" tiene un valor de 0 a aproximadamente 12,

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

48. El método de la reivindicación 37 (¿o 47?), en el que el antagonista de la aldosterona se selecciona de espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona , mexrenona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ZS PHARMA, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/808,897 by virtue of the following:
VIII-3-1(i) v)		an assignment from KEYSER, Donald Jeffrey to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)
VIII-3-1(i) v)		an assignment from GUILLEM, Alvaro F. to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)

76955-58

8/10

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-2	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ZS PHARMA, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/914,362 by virtue of the following:
VIII-3-2(i v)		an assignment from KEYSER, Donald Jeffrey to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)
VIII-3-2(i v)		an assignment from GUILLEM, Alvaro F. to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)

VIII-3-3	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ZS PHARMA, INC. is entitled to claim priority of earlier application No. 61/930,331 by virtue of the following:
VIII-3-3(i v)		an assignment from KEYSER, Donald Jeffrey to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)
VIII-3-3(i v)		an assignment from GUILLEM, Alvaro F. to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ZS PHARMA, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from KEYSER, Donald Jeffrey to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)
VIII-2-1(i v)		an assignment from GUILLEM, Alvaro F. to ZS PHARMA, INC., dated 01 April 2014 (01.04.2014)

(51) International Patent Classification:
A61K 33/24 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2014/032815

(22) International Filing Date:
3 April 2014 (03.04.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/808,897 5 April 2013 (05.04.2013) US
61/914,362 10 December 2013 (10.12.2013) US
61/930,331 22 January 2014 (22.01.2014) US

(71) Applicant: **ZS PHARMA, INC.** [US/US]; 508 Wrangler Dr., Ste. 100, Coppell, Texas 75019 (US).

(72) Inventors: **KEYSER, Donald Jeffrey**; 1216 Wyndham Hill Lane, Southlake, Texas 76092 (US). **GUILLEM, Alvaro F.**; 727 Lathrop Street, Lantana, Texas 76226 (US).

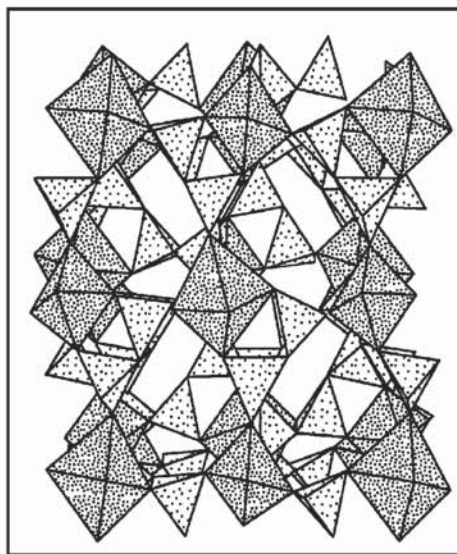
(74) Agents: **VOCKRODT, Jeff B.** et al.; Hunton & Williams LLP, Intellectual Property Department, 2200 Pennsylvania Ave., NW, Washington, District of Columbia 20037 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

[Continued on next page]

(54) Title: MICROPOROUS ZIRCONIUM SILICATE AND DIURETICS FOR THE REDUCTION OF POTASSIUM AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY AND/OR CHRONIC HEART DISEASE



Dark = ZrO₃ (oct), Light = SiO₂ (tet), Cations not shown

Fig. 1

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



EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

112 Co

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

I (we), the undersigned

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

legal representative(s) of

ZS PHARMA, INC.

ZS PHARMA, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

an organization existing under the laws of

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **508 Wrangler Dr., Ste. 100 Coppel, Texas 75019, Estados Unidos de América**

and in present execution of its business activity, domiciled at **508 Wrangler Dr., Ste. 100 Coppel, Texas 75019, United States of America**

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de Barranquilla, y tp. 147463 y/o **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**, identification card No. 22.468.787 of Barranquilla, and tp. 147463 and/or **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Dado y firmado en

Granted and signed at **COPPELL, TX**

a los días de

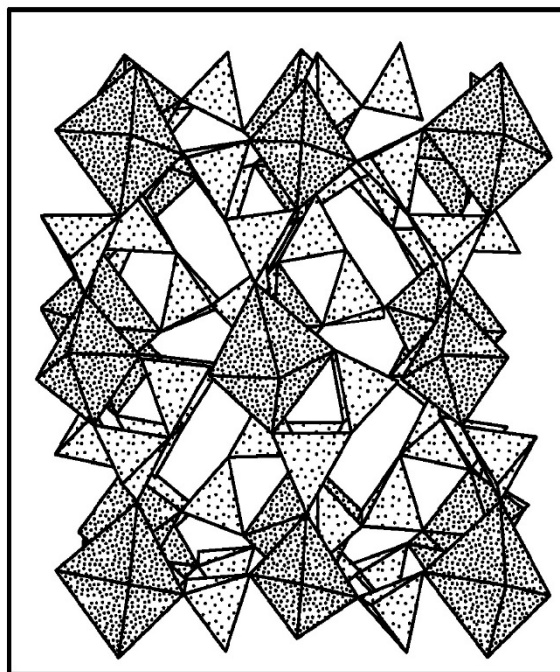
on this **30th** day of **JANUARY** of **2015**

Firma / signature

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos novedosos de uso de silicato de zirconio microporoso para reducir el riesgo de hipercalemia y disminuir los niveles de aldosterona en el tratamiento de la enfermedad crónica del riñón y/o la enfermedad crónica del corazón con terapias que comprenden diuréticos. La invención proporciona una manera segura para reducir el riesgo de hipercalemia y disminuir la aldosterona. La invención también se refiere al tratamiento de otras condiciones que pueden ocurrir ya sea solas o en conexión con la hipercalemia, la enfermedad crónica del riñón, y/o la enfermedad crónica del corazón.

1/28



Oscuro = ZrO₃ (oct), Claro = SiO₂ (tec), Los cationes no se muestran

Fig. 1

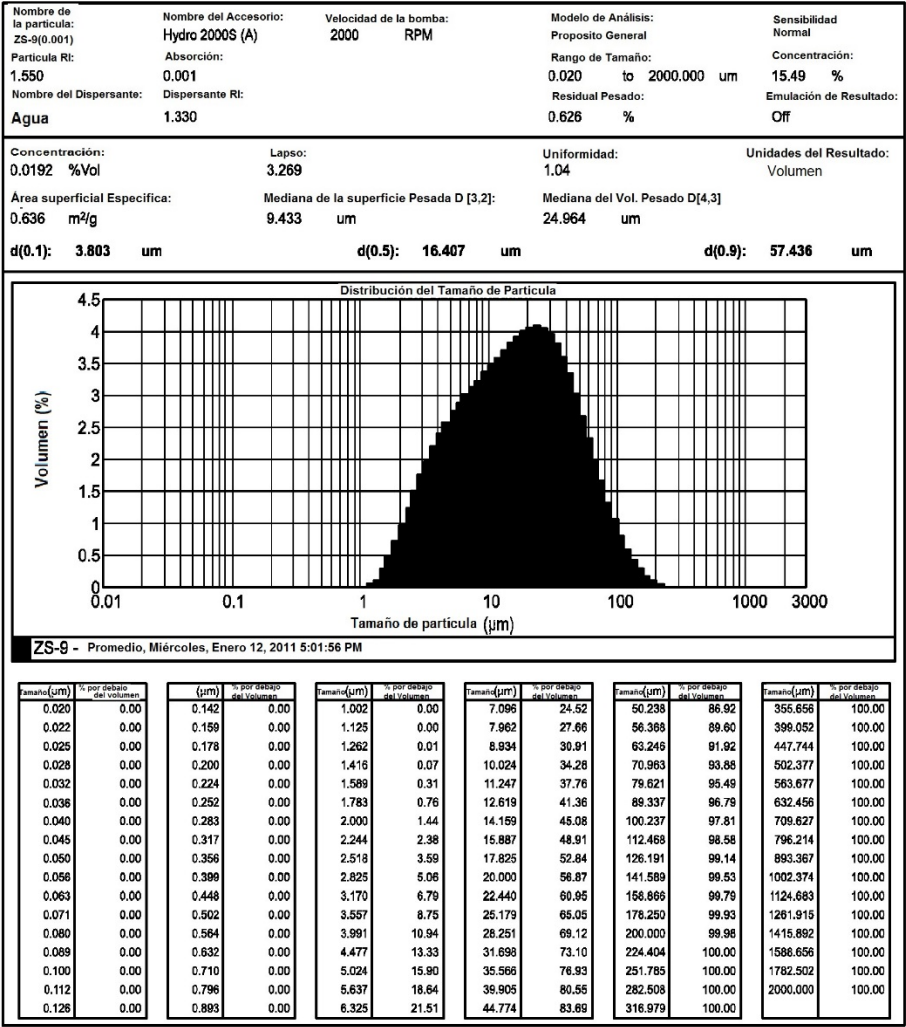


Fig.2 (ZS-9 lote 5332-04310-A)

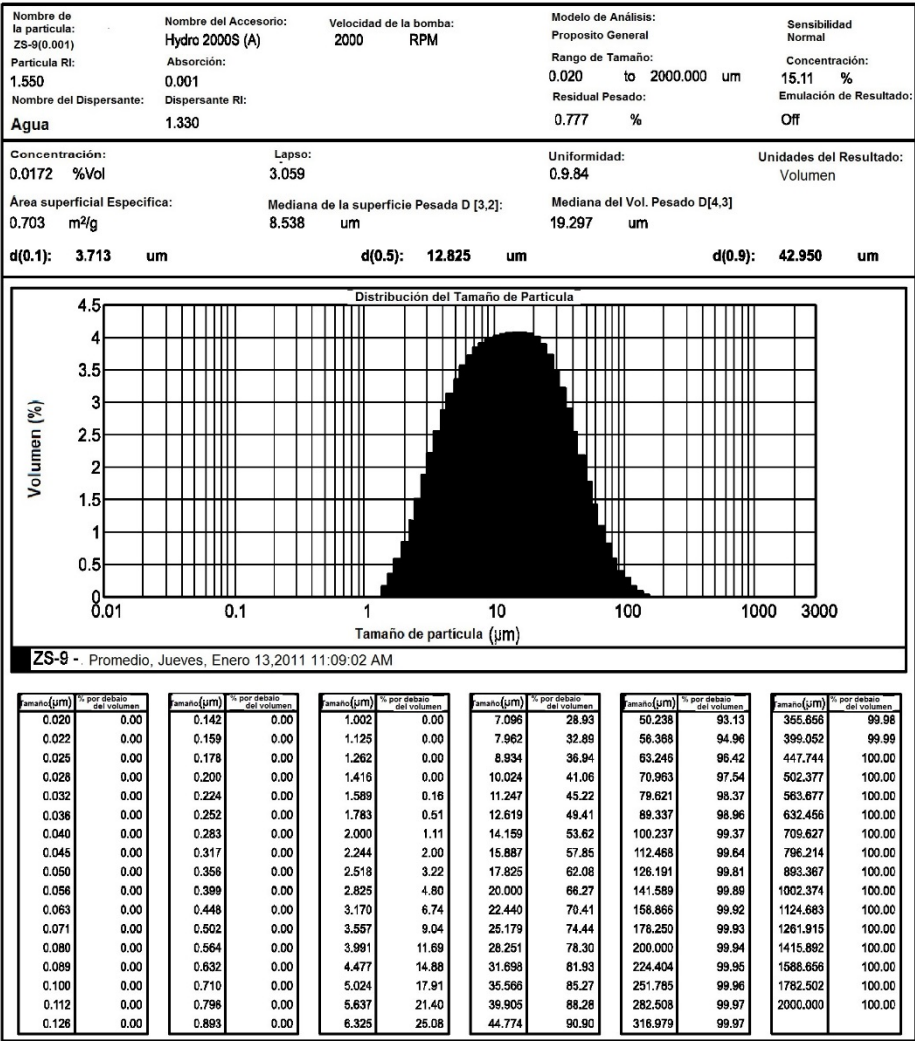


Fig.3 (zs-9 lote 5332-15410-A)

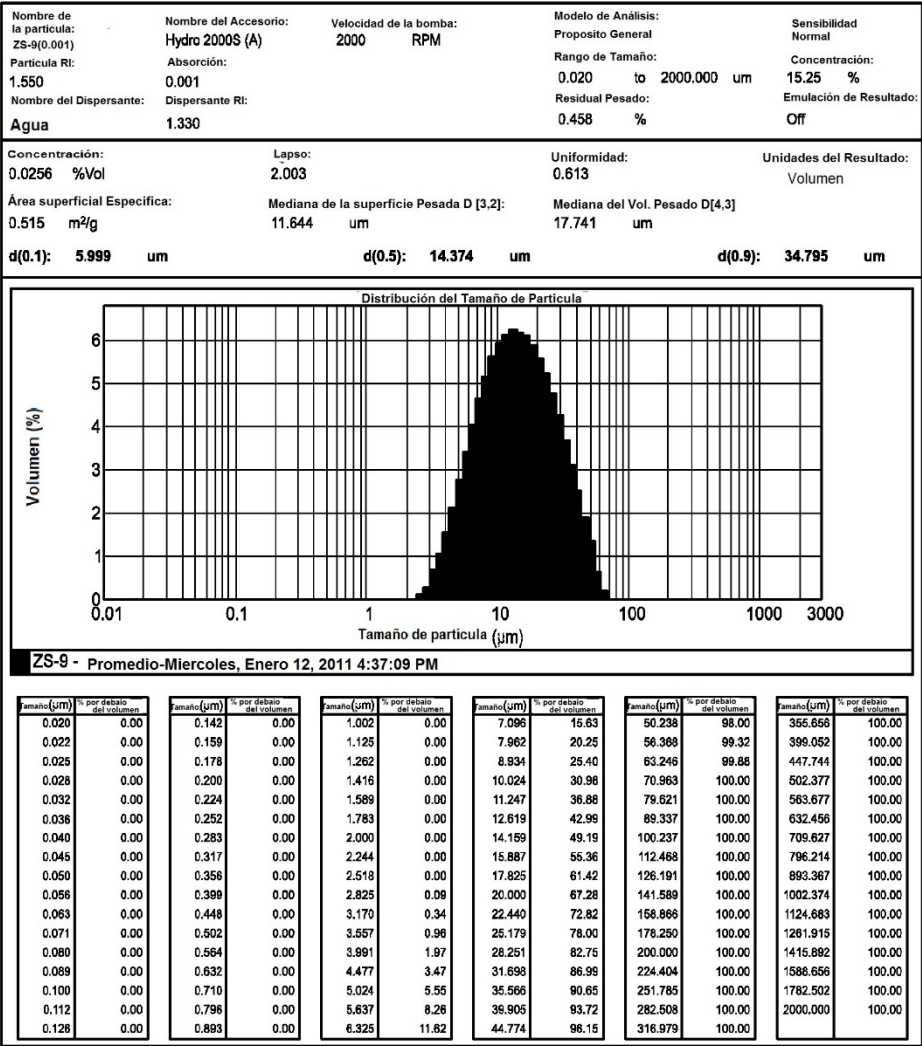


Fig. 4 (ZS-9 lote preclínico)

5/28

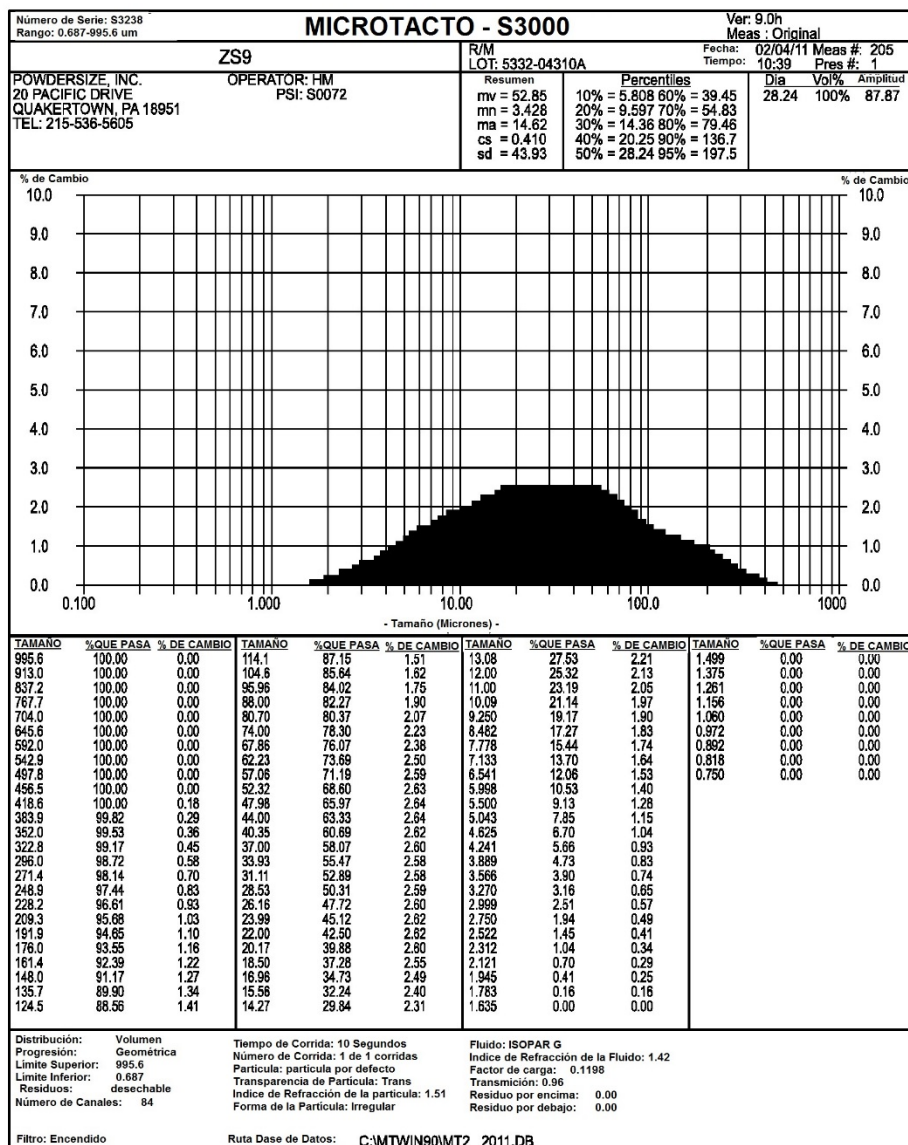
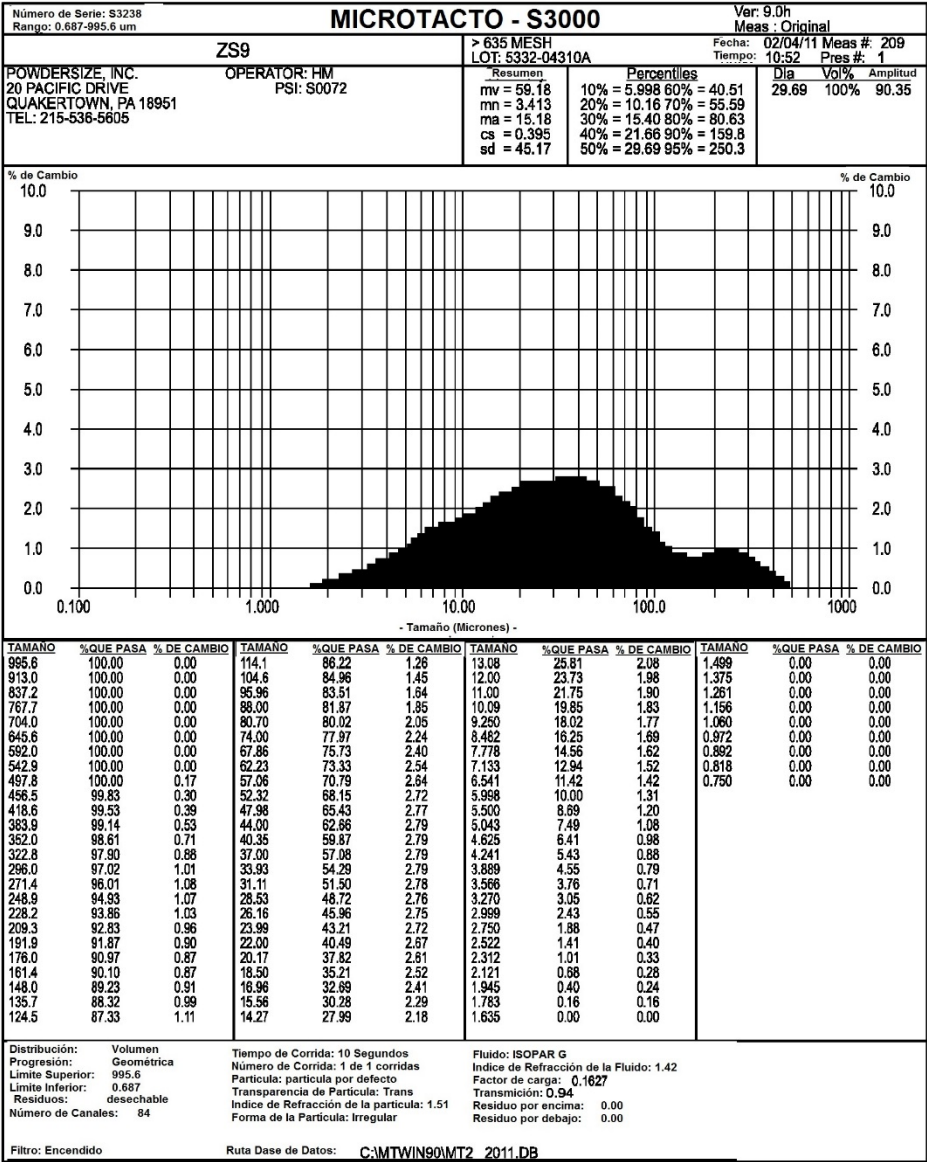


Fig. 5 (lote 5332-04310a terminado w/o)

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

6/28



7/28

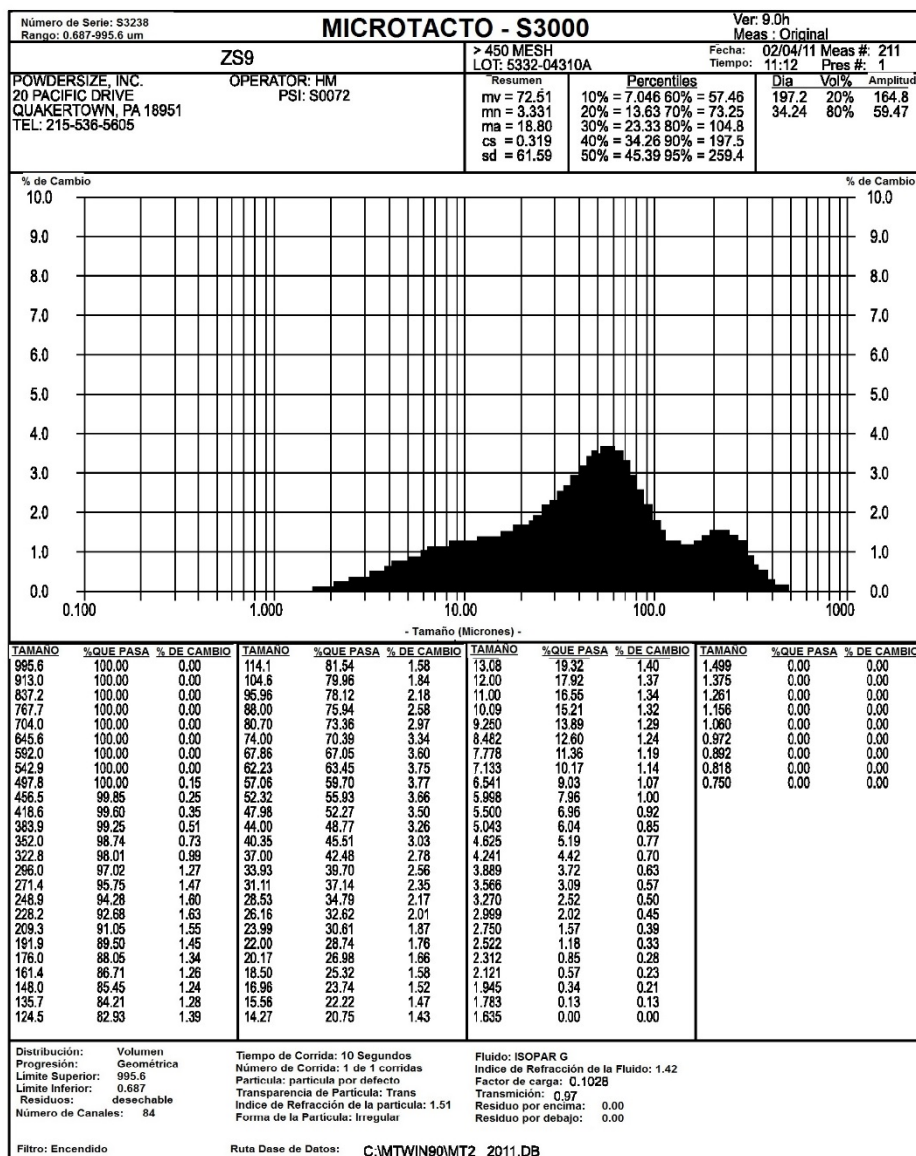


Fig 7 (lote 5332-04310A 450 malla)

8/28

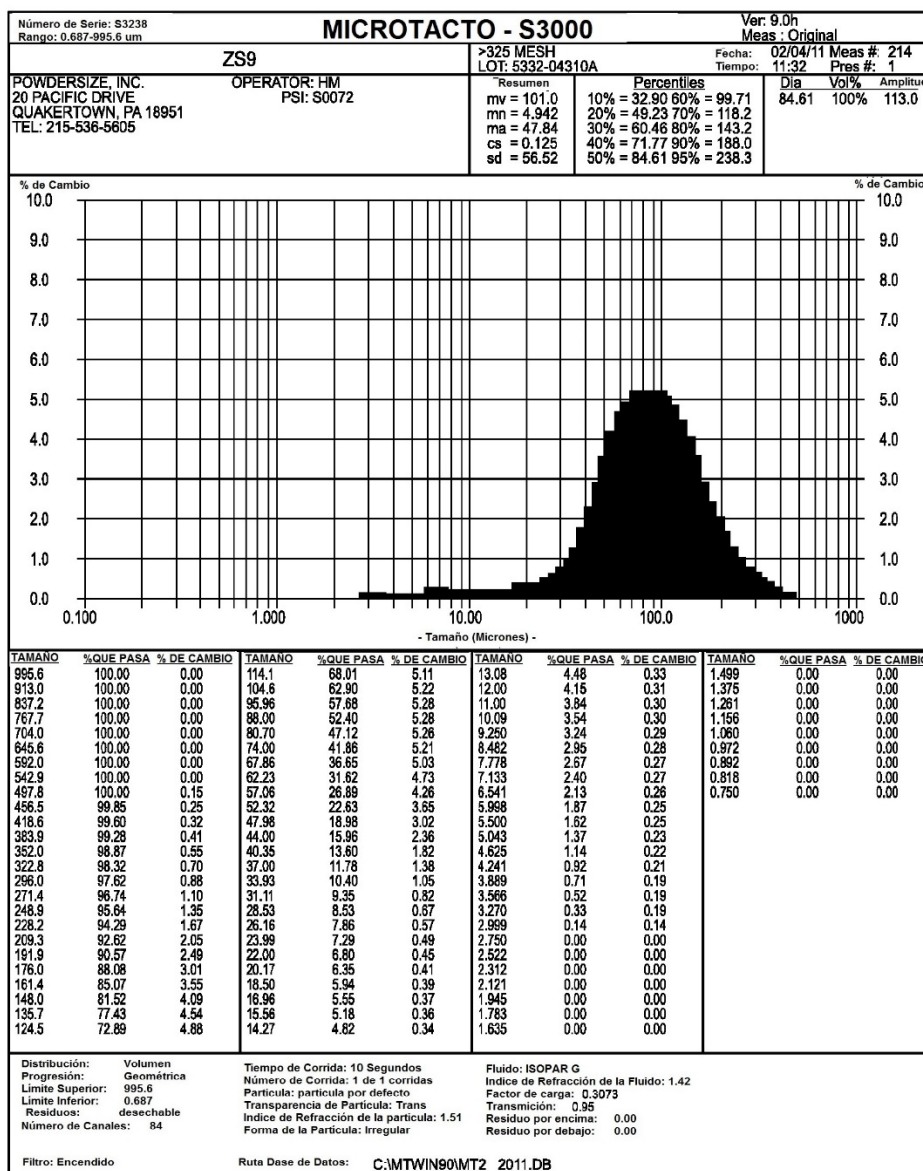


Fig. 8 (lote 5332-04310A 325 malla)

9/28

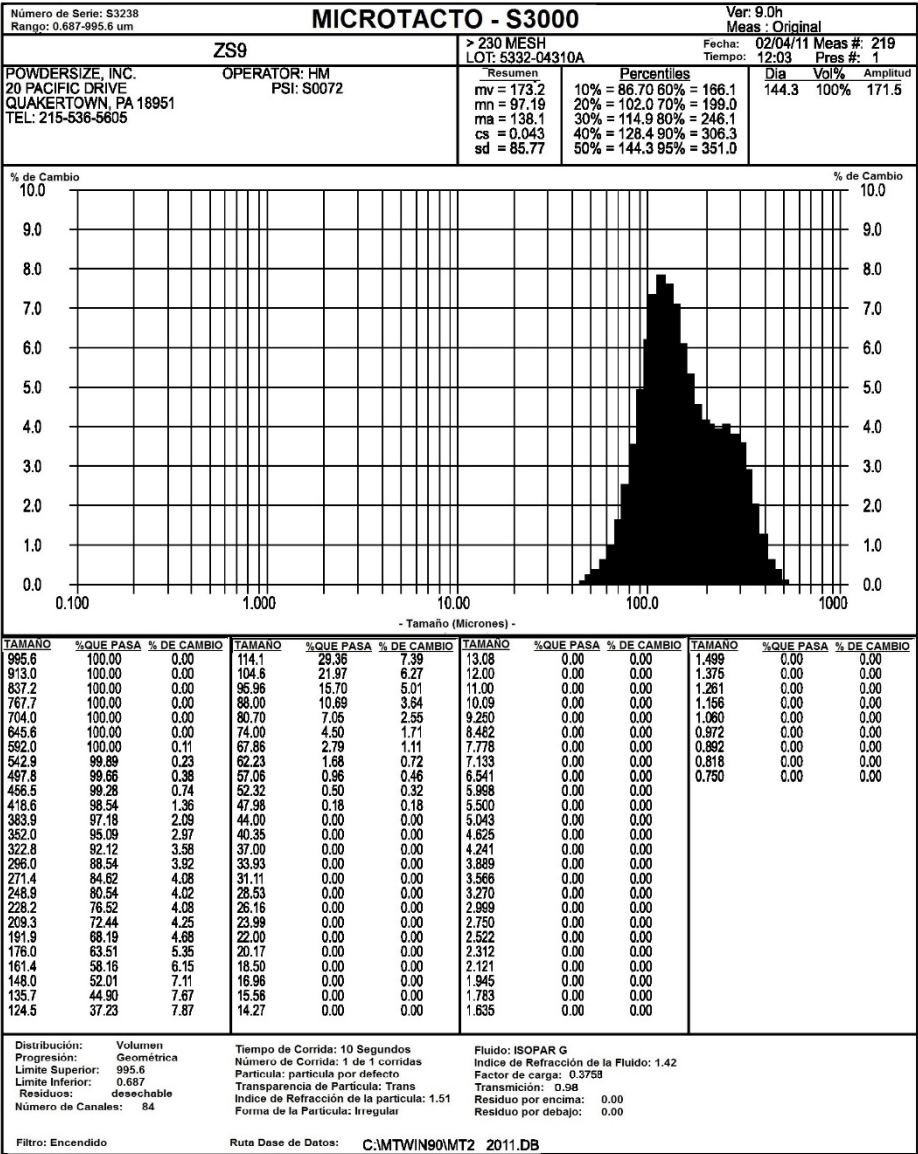


Fig. 9 (lote 5332-04310A 230 malla)

10/28

Corriente

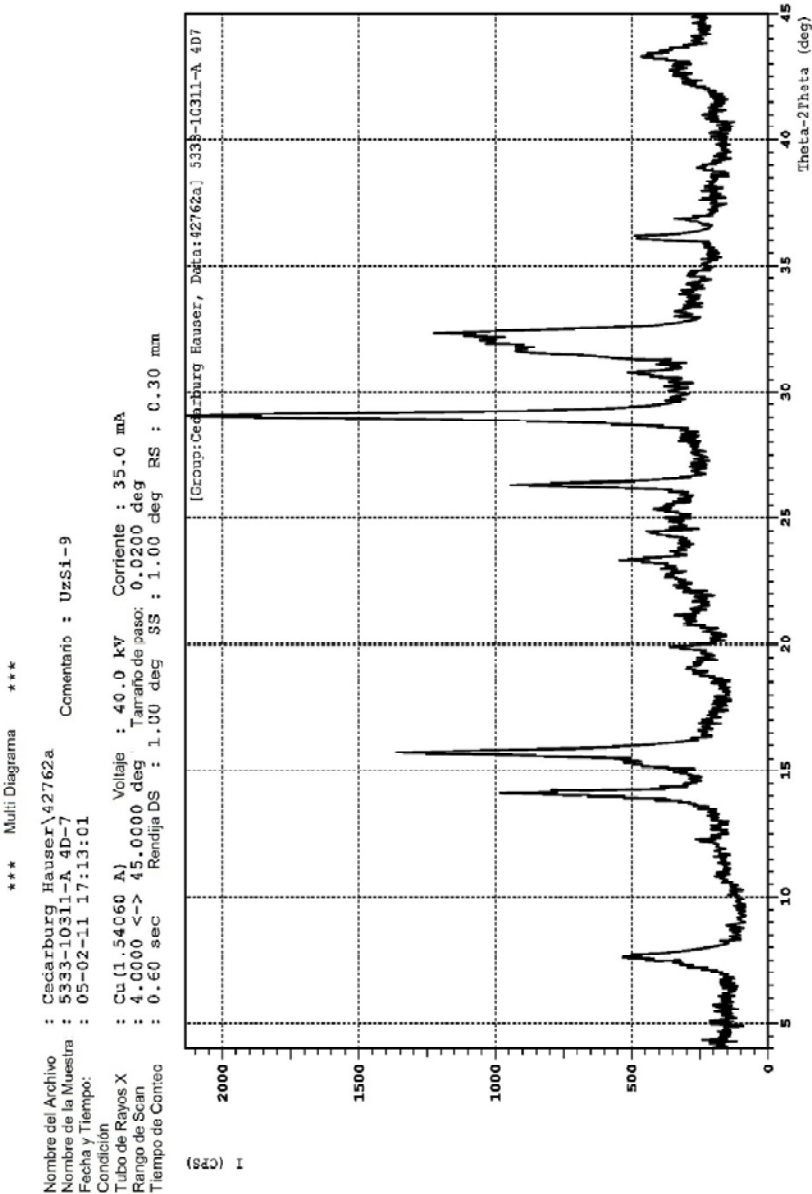


Fig. 10: Diagrama XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el ejemplo12.

11/28

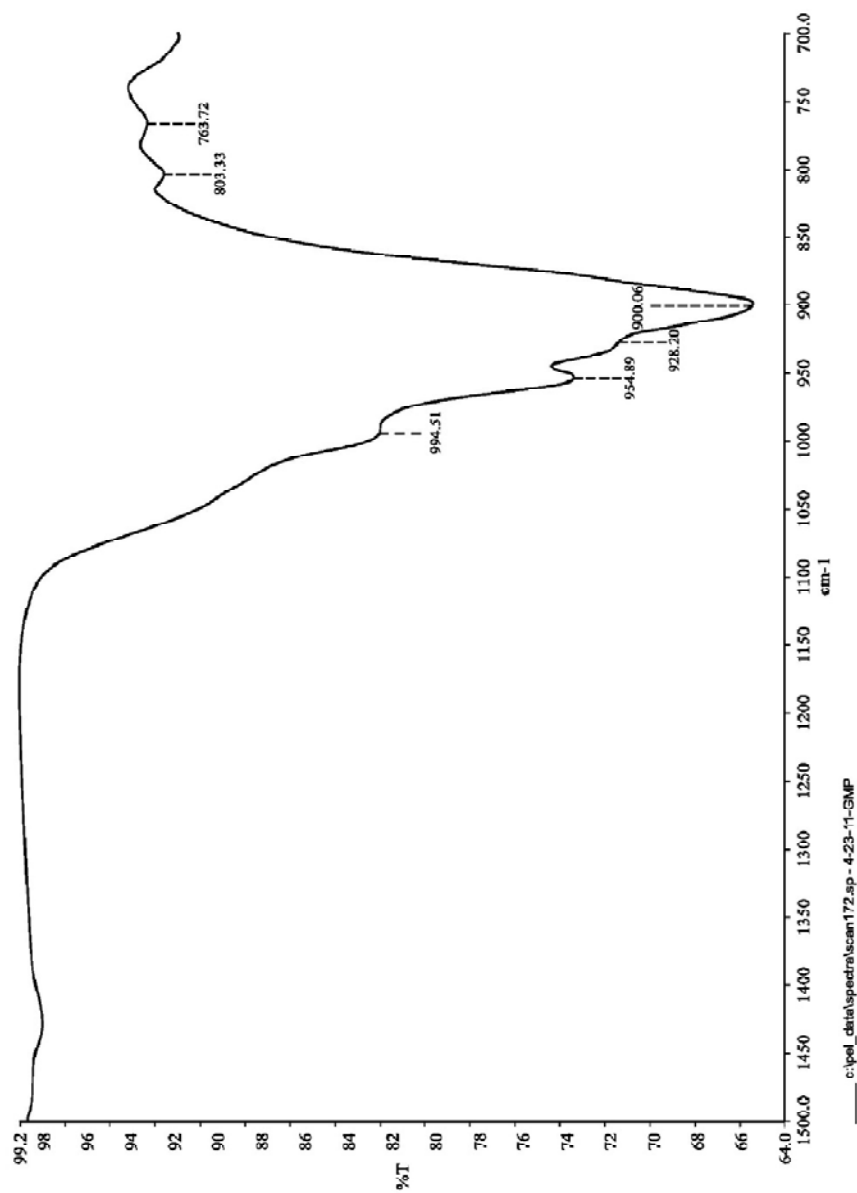


Fig. 11: Diagrama FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el ejemplo 12.

12/28

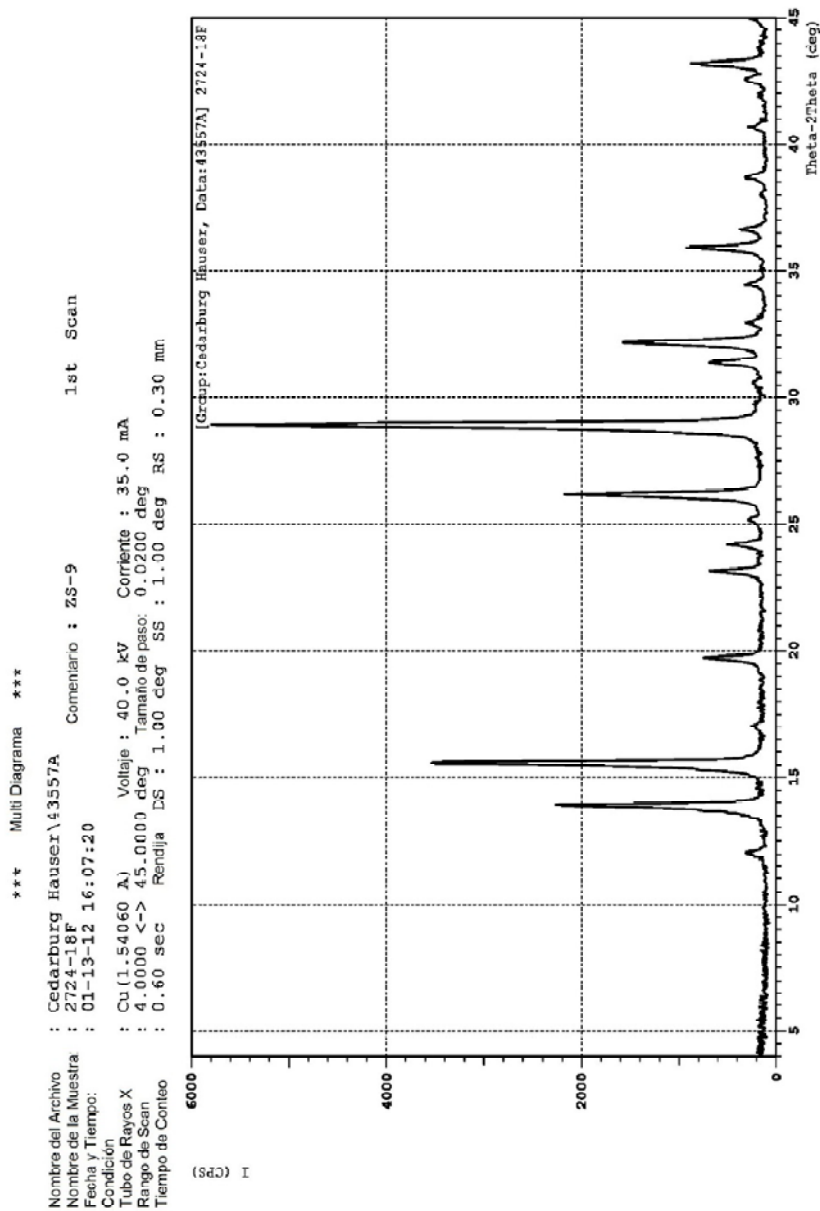


Fig. 12: Diagrama XRD para ZA09 preparado de acuerdo con el Ejemplo 14.

13/28

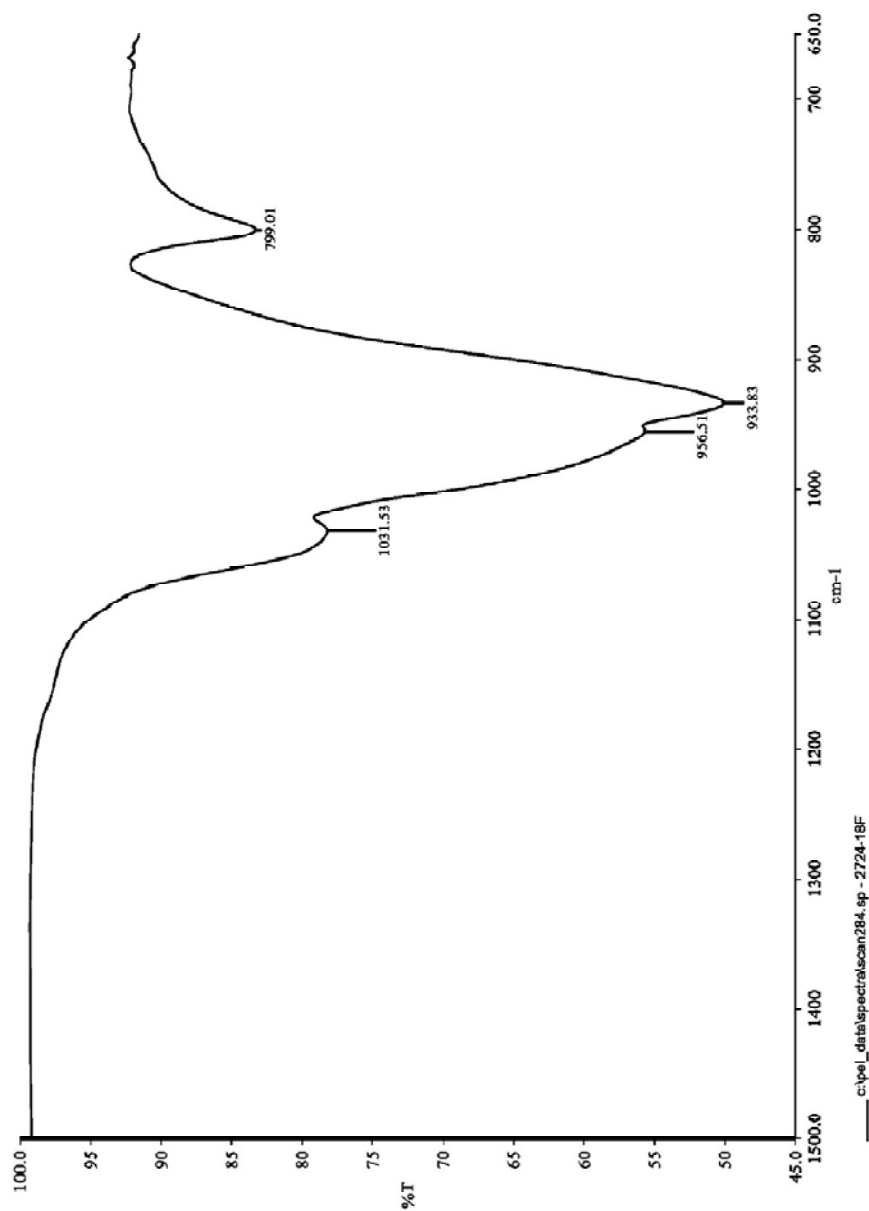


Fig. 13: Diagrama FTIR para ZS09 preparada de acuerdo con el Ejemplo 14.

14/28

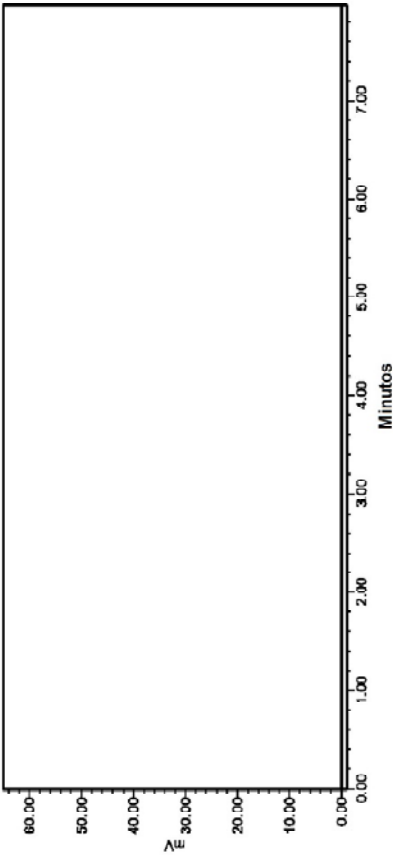


Fig. 14: Ejemplo de Cromatograma de Solución en Blanco.

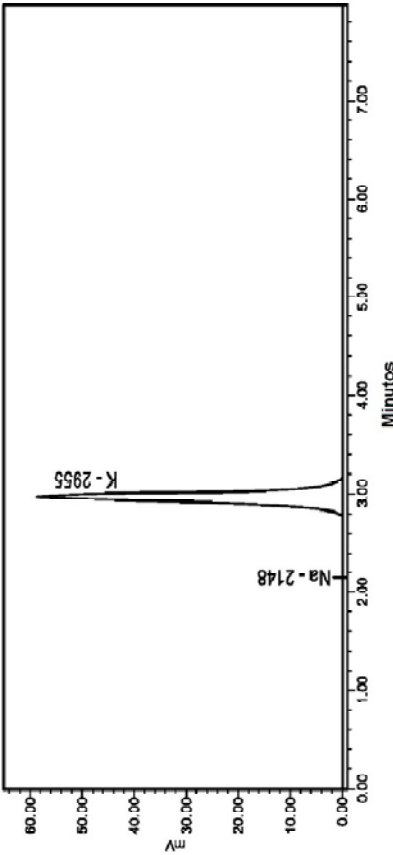


Fig. 15: Ejemplo del ensayo de Cromatograma de Solución Estandar.

15/28

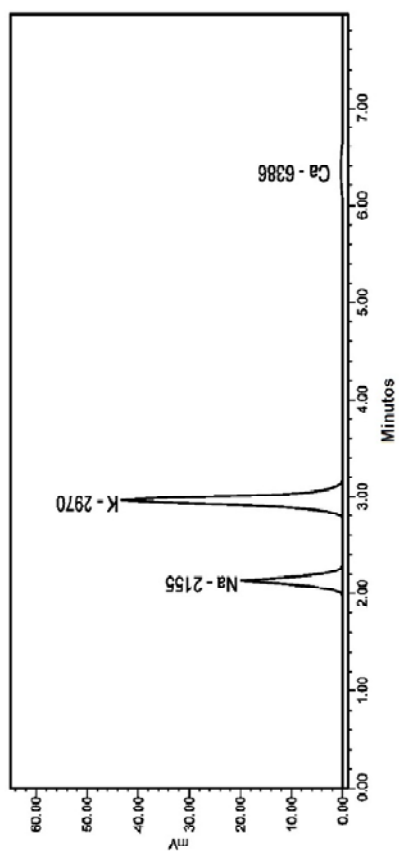


Fig. 16: Cromatograma de la muestra Ejemplar

16/28

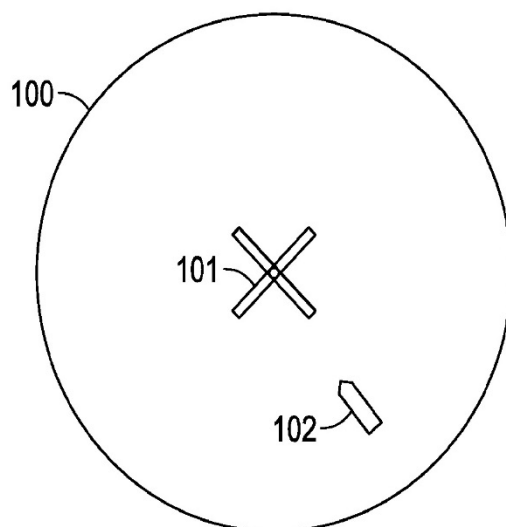
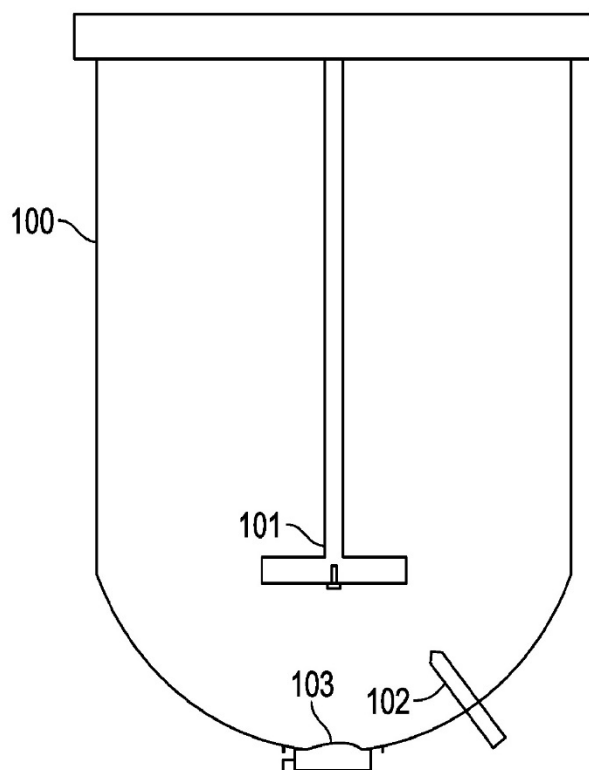
VISTA SUPERIORVISTA LATERAL

Fig. 17: Recipiente de reacción de 200-L con arreglo de agitador estandar

HOJA SUSTITUTA (REGLA 26)

18/28

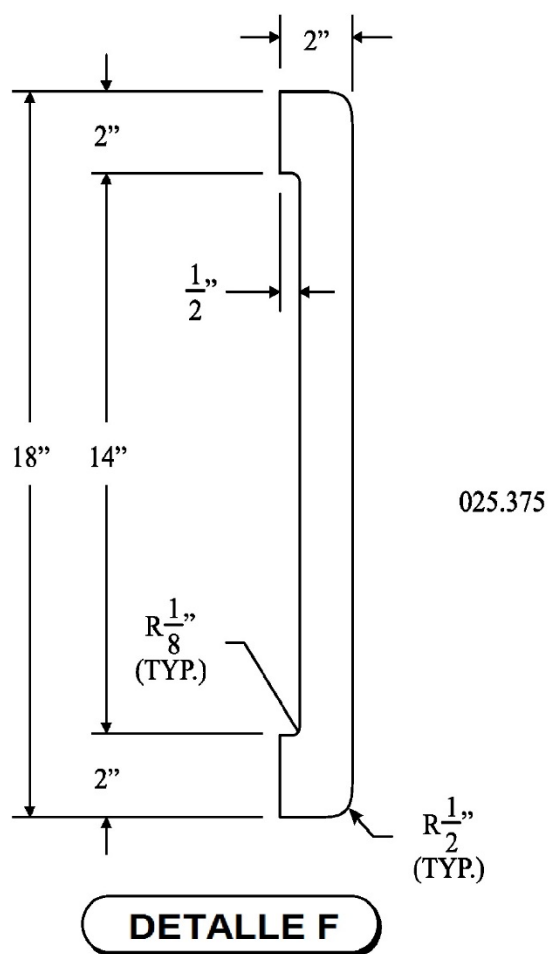


Fig.19: Detalle del diseño del deflector para el recipiente de reacción de 200-L para la producción de ZS-9 mejorado

19/28

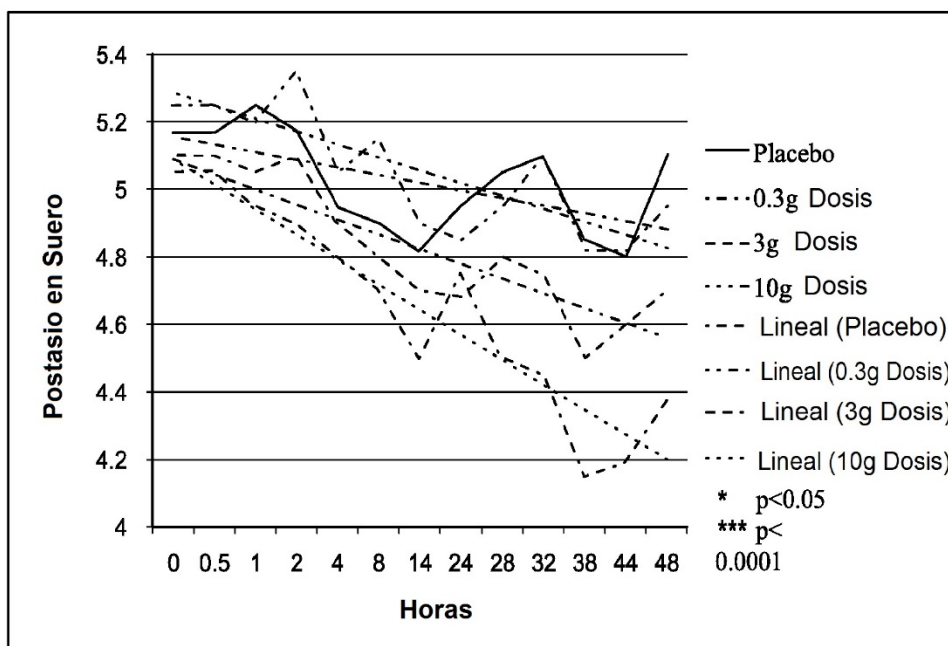


Fig. 20: Niveles de Ken suero en las primeras 48 horas después de la ingestión del placebo o ZS

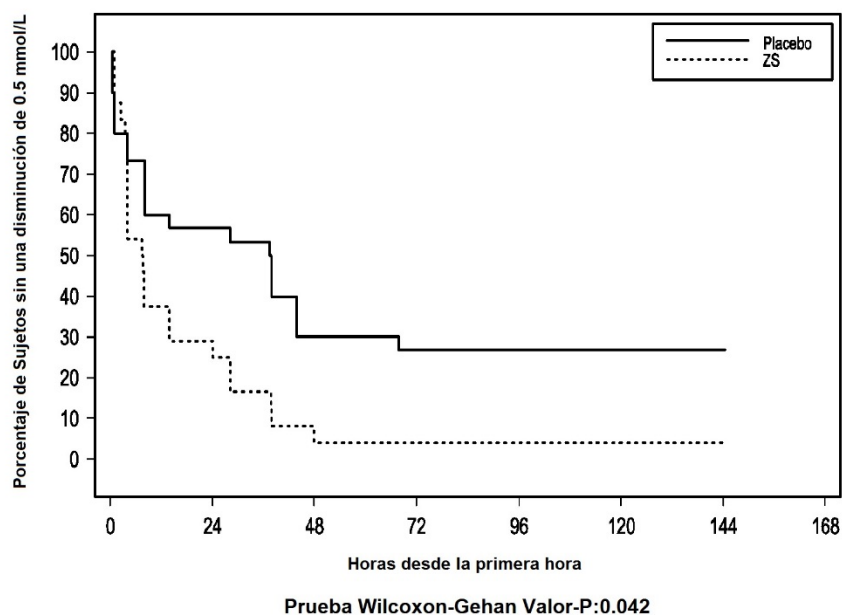


Fig. 21: Tiempo de disminución del K en suero del placebo Vs. ZS en 10 g Tib.

20/28

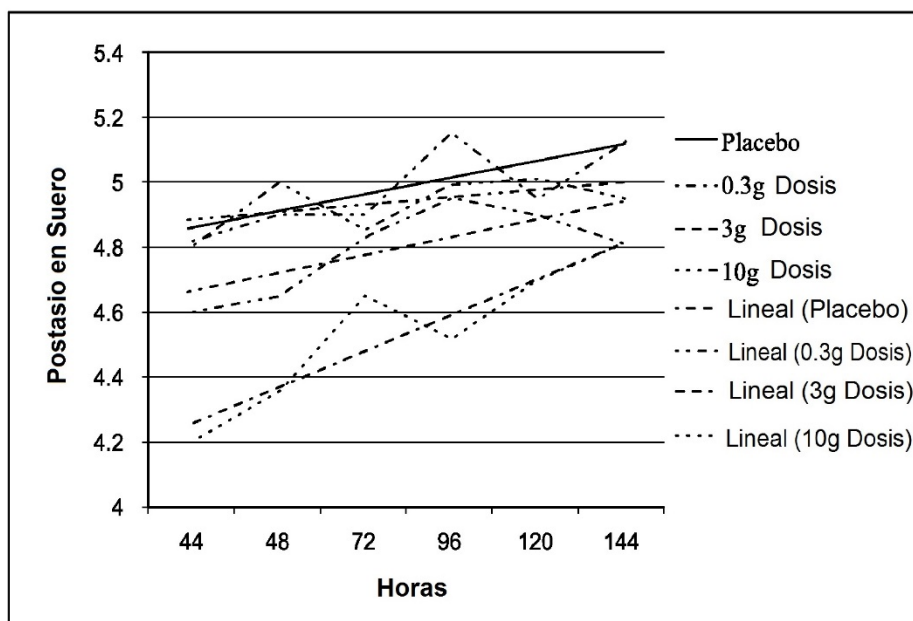


Fig. 22 Tasa de aumento del k en suero siguiente a la administración ZS

21/28

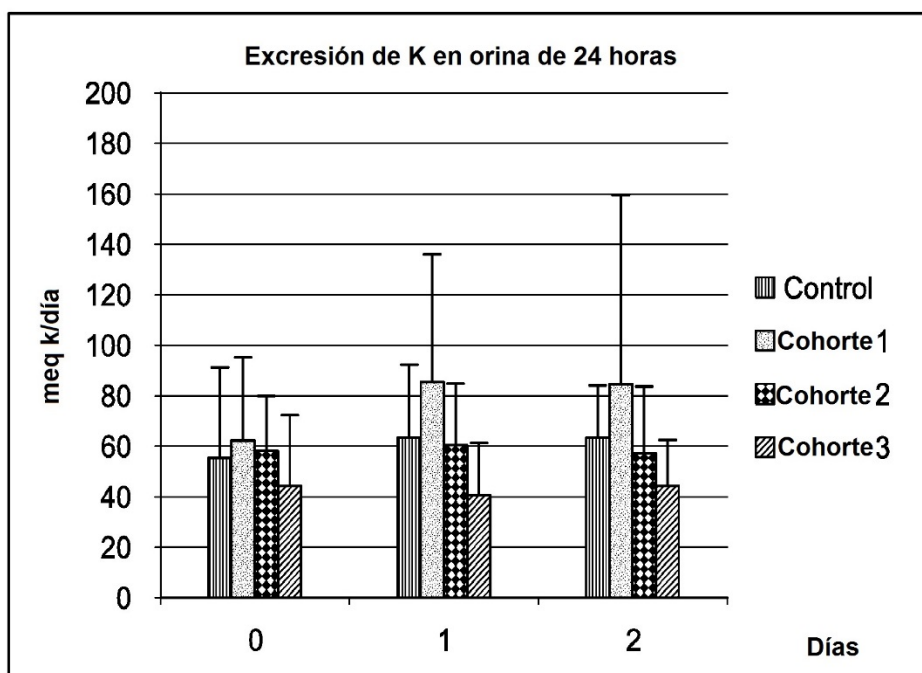


Fig. 23: Tasa de excreción de K en orina

22/28

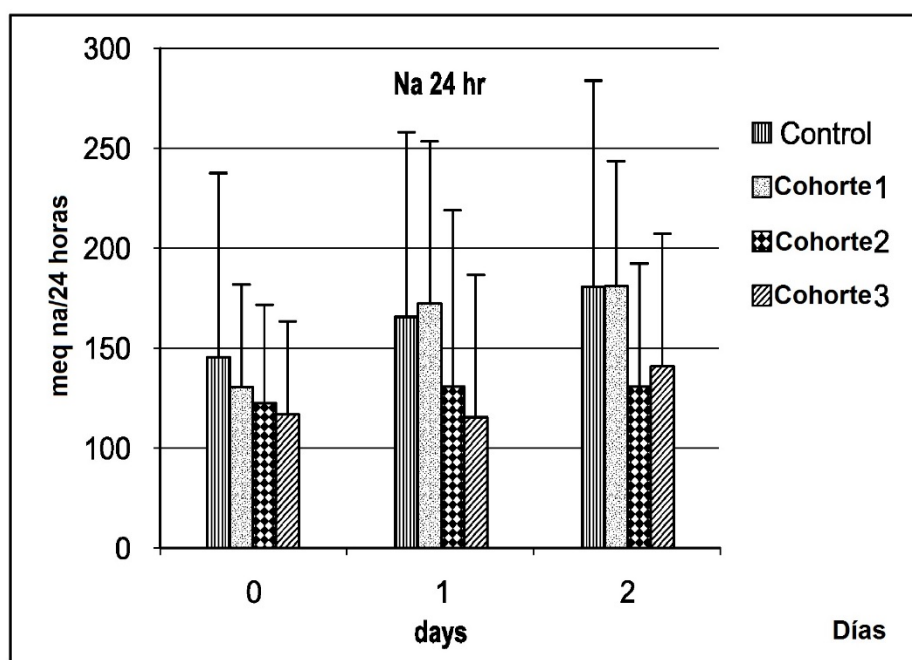


Fig. 24: Excreción diaria de Sodio en orina

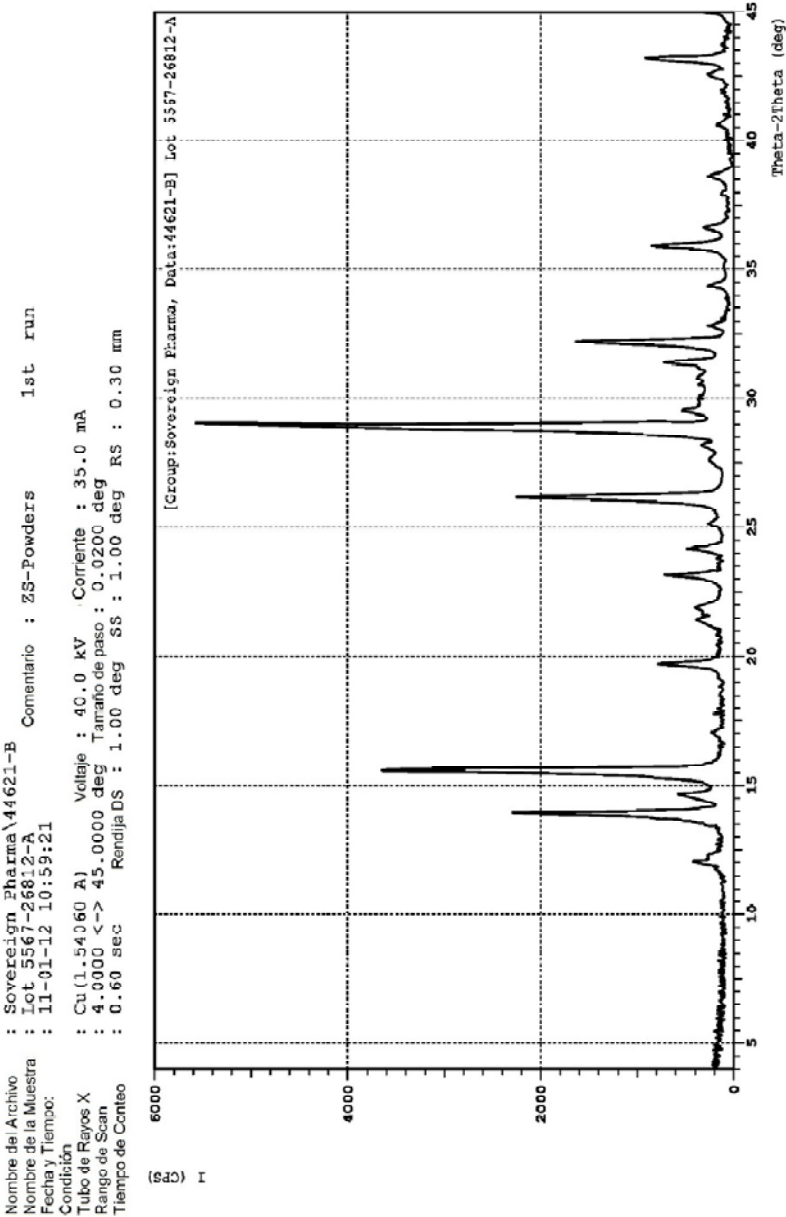


Fig. 25: Diagrama XRD para H-ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 20 Lote 5602-26812

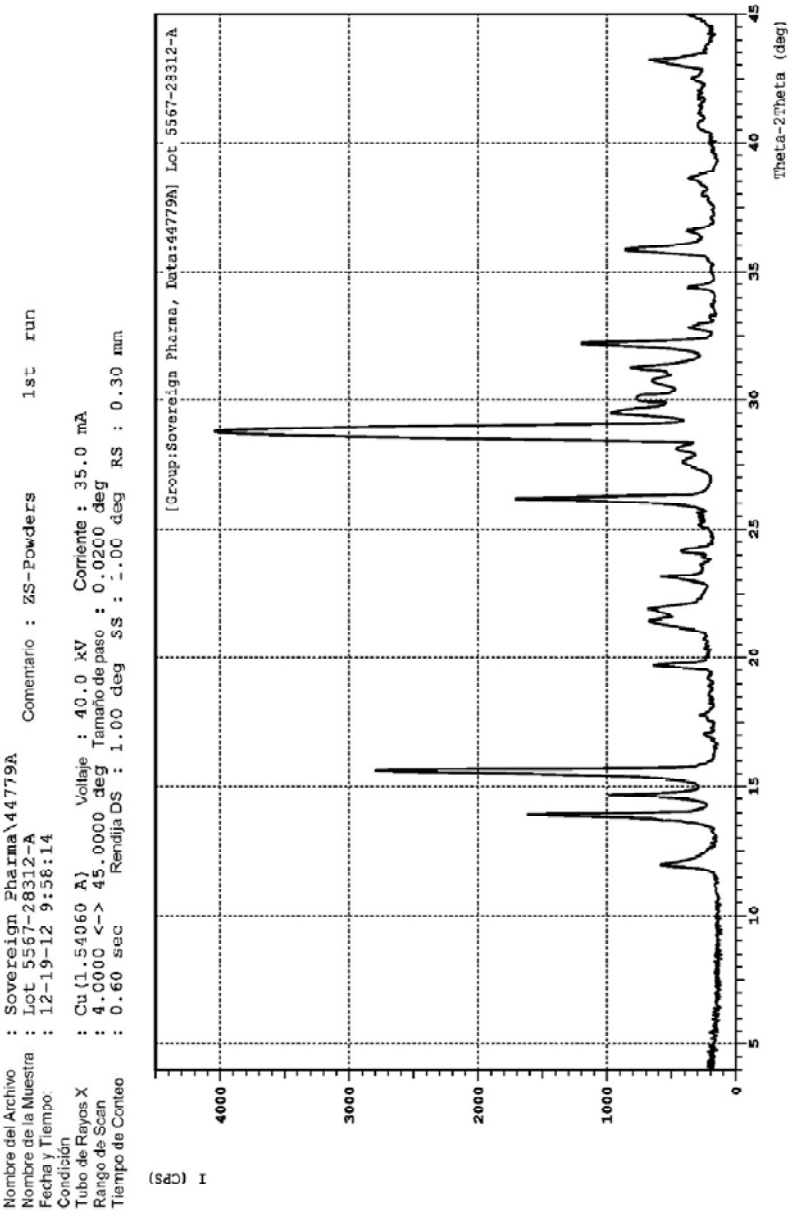


Fig. 26: Diagrama XRD para H-ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 20 lote 5602-28312

Nombre del Archivo : Sovereign Pharma\44779B
Nombre de la Muestra : Lot 5567-2912-A
Fecha y Tiempo : 12-19-12 10:50:11
Comentario : ZS-Powders 1st run
Condición :
Tubo de Rayos X : Cu (1.54060 Å) Voltaje : 40.0 kV Corrente : 35.0 mA
Rango de Scan : 4.0000 <-> 45.0000 deg Tamaño de paso : 0.0200 deg
Tiempo de Conteo : 0.60 sec Rendija DS : 1.00 deg SS : 1.00 deg RS : 0.30 mm

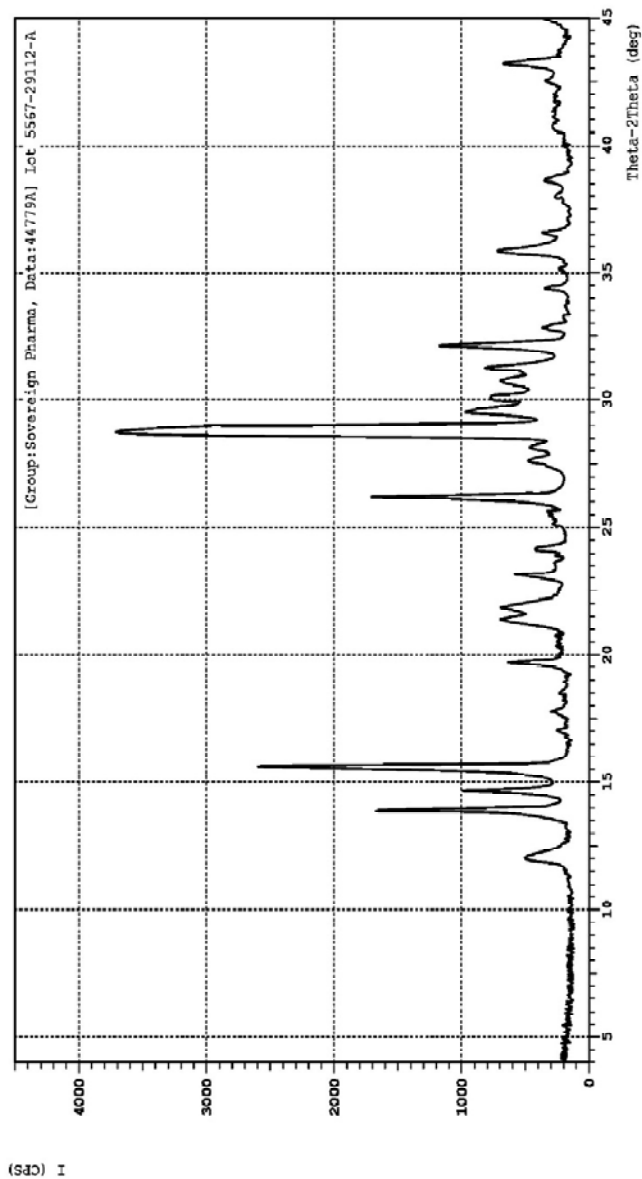


Fig. 27: Diagrama XRD para H-ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 20 lote 5602-29112

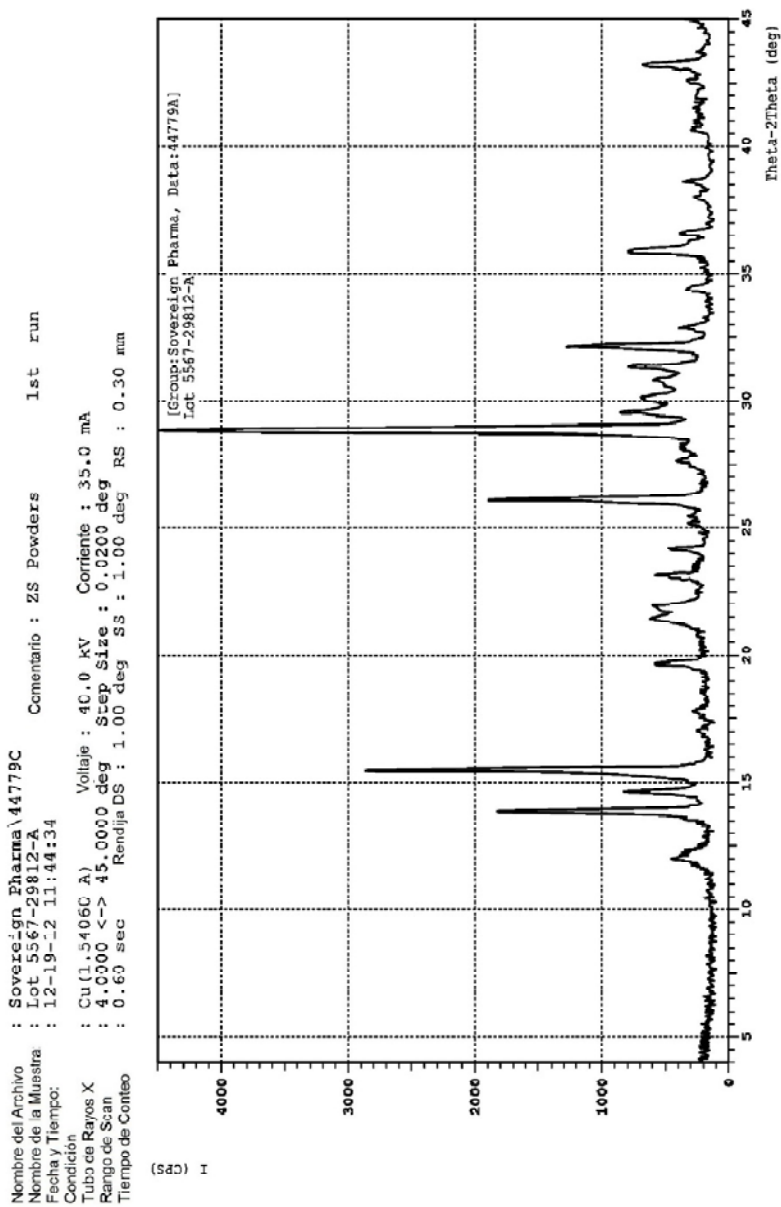


Fig. 28: Diagrama XRD para H-ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 20 lote 5602-29812.

27/28

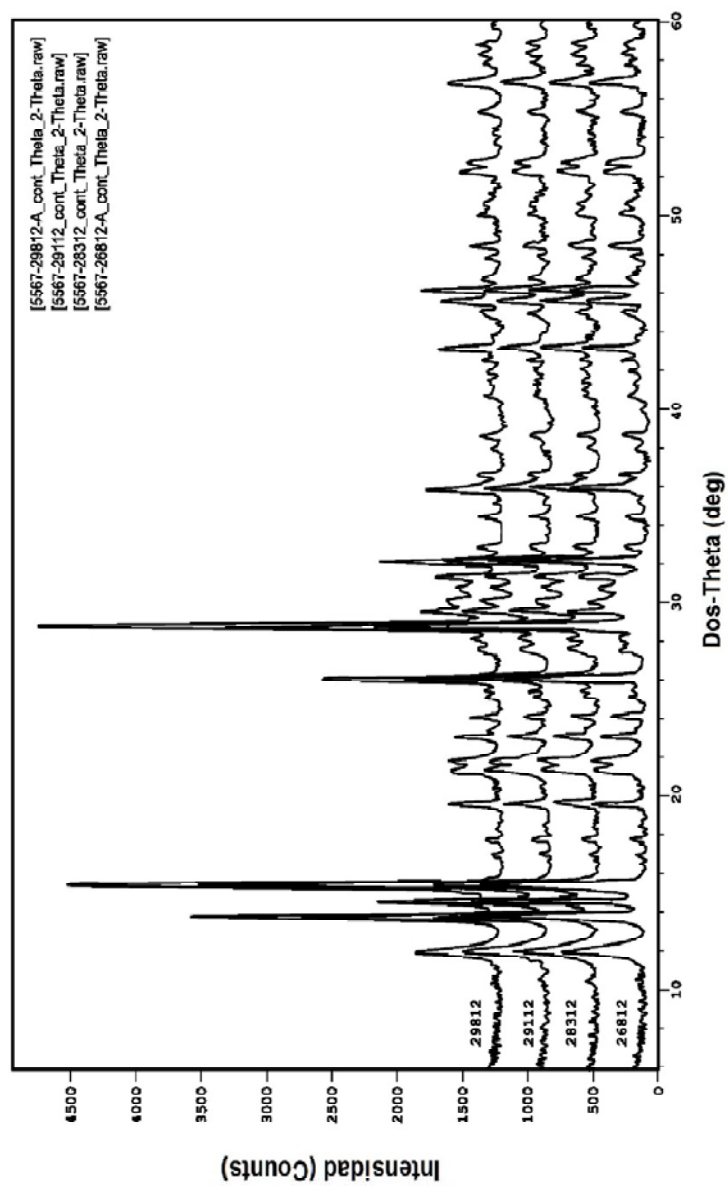


Fig. 29: Datos XRD para cristales ZS producidos de acuerdo con el Ejemplo 20.

28/28

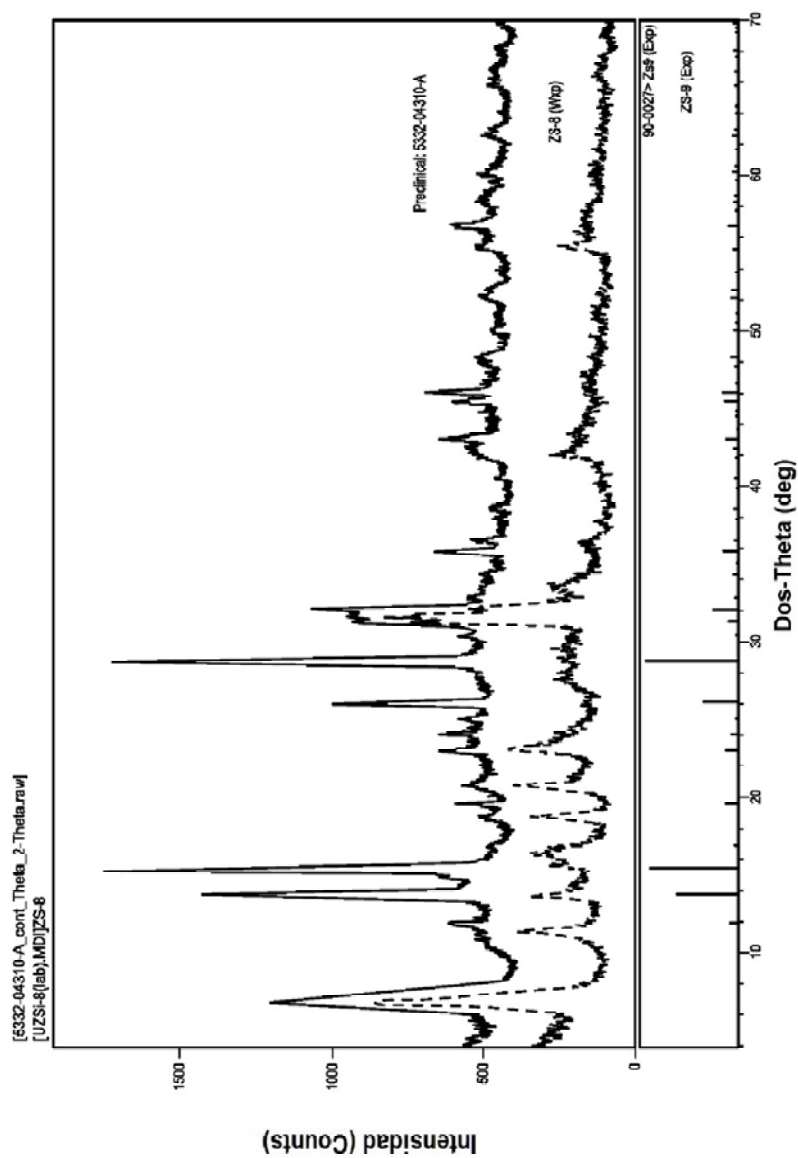


Fig. 30: Datos XRD impurezas ZS-8