

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2673237

DAL TITOLO:

“USO DI UN SILICATO DI ZIRCONIO PER IL TRATTAMENTO DI
IPERKALIEMIA”

*** **

Descrizione

STATO DELL'ARTE DELL'INVENZIONE

(i) Campo dell'invenzione

La presente invenzione riguarda l'uso di nuove composizioni di silicato di zirconio microporose per il trattamento di iperkaliemia che sono formulate per rimuovere tossine, per es., ioni potassio o ioni ammonio, dal tratto gastrointestinale a una velocità elevata senza causare effetti collaterali indesiderati. Le formulazioni preferite sono progettate per evitare il potenziale ingresso di particelle nel flusso sanguigno e il potenziale aumento del pH di urina nei pazienti. Queste composizioni sono particolarmente utili nel trattamento terapeutico dell'iperkaliemia. Sono divulgate anche composizioni di silicato di zirconio microporose aventi capacità di purezza e scambio di potassio (KEC), e metodi e apparecchi per realizzare tali composizioni di silicato di zirconio microporose.

(i) Descrizione dell'arte correlata

L'iperkaliemia acuta è una grave patologia che mette in pericolo la vita che deriva da livelli di potassio sierico elevati. Il potassio è uno ione ubiquitario, coinvolto in numerosi processi nel corpo umano. È il

catione intracellulare più abbondante ed è significativamente importante per numerosi processi fisiologici, incluso il mantenimento del potenziale di membrana cellulare, l'omeostasi del volume cellulare e la trasmissione di potenziali d'azione. Le sue principali fonti alimentari sono verdure (pomodori e patate), frutta (arance, banane) e carne. I livelli di potassio normali nel plasma sono tra 3,5-5,0 mmol/l con il rene che è il regolatore principale dei livelli di potassio. L'eliminazione renale di potassio è passiva (attraverso i glomeruli) con riassorbimento attivo nel tubulo prossimale e nell'arto ascendente dell'ansa di Henle. Vi è escrezione attiva di potassio nei tubuli distali e nel condotto di raccolta, entrambi i quali processi sono controllati da aldosterone.

Livelli di potassio extracellulari aumentati determinano la depolarizzazione del potenziale di membrana delle cellule. Questa depolarizzazione apre alcuni canali del sodio voltaggio-dipendenti, ma non abbastanza da generare un potenziale di azione. Dopo un breve periodo di tempo, i canali del sodio aperti si inattivano e diventano refrattari, aumentando la soglia per generare un potenziale di azione. Ciò porta alla compromissione dei sistemi degli organi neuromuscolare, cardiaco e gastrointestinale, e questa compromissione è responsabile dei sintomi osservati con iperkaliemia. Di grande preoccupazione è l'effetto sul sistema cardiaco, dove la compromissione della conduzione cardiaca può portare ad aritmie cardiache mortali come l'asistolia o la fibrillazione ventricolare. A causa del potenziale di aritmie cardiache mortali, l'iperkaliemia rappresenta un'emergenza metabolica acuta che

deve essere immediatamente corretta.

L'iperkaliemia può svilupparsi quando vi è una produzione eccessiva di potassio sierico (assunzione orale, degradazione tissutale). L'eliminazione inefficace, che è la causa più comune di iperkaliemia, può essere ormonale (come in caso di deficit di aldosterone), farmacologica (trattamento con ACE-inibitori o antagonisti del recettore per l'angiotensina) o, più comunemente, a causa di ridotta funzione renale o insufficienza cardiaca avanzata. La causa più comune di iperkaliemia è l'insufficienza renale, e vi è una stretta correlazione tra il grado di insufficienza renale e i livelli di potassio sierico (S-K). In aggiunta, numerosi farmaci comunemente usati causano iperkaliemia, come ACE-inibitori, antagonisti del recettore per l'angiotensina, diuretici risparmiatori di potassio (ad esempio amiloride, spironolattone), FANS (come ibuprofene, naprossene, celecoxib), eparina e determinati farmaci citotossici e/o antibiotici (come ciclosporina e trimetoprim). Infine, agenti antagonisti del recettore beta, digossina o succinilcolina sono altre cause ben note di iperkaliemia. Inoltre, gradi avanzati di cardiopatia congestizia, lesioni massicce, ustioni o emolisi intravascolare causano iperkaliemia, come può essere l'acidosi metabolica, più spesso come parte di chetoacidosi diabetica.

I sintomi dell'iperkaliemia sono alquanto non specifici e generalmente includono malessere, palpitazioni e debolezza muscolare o segni di aritmie cardiache, come palpitazioni, braditachicardia o capogiri/svenimenti. Spesso, tuttavia, l'iperkaliemia viene rilevata

durante le analisi del sangue per lo screening di routine per un disturbo medico o dopo che si sono sviluppate gravi complicazioni, come aritmie cardiache o morte improvvisa. La diagnosi è ovviamente stabilita mediante le misurazioni di S-K.

Il trattamento dipende dai livelli di S-K. In casi più lievi (S-K tra 5-6,5 mmol/l), il trattamento acuto con una resina legante potassio (Kayexalate®), combinato con consulenza alimentare (dieta a basso tenore di potassio) ed eventualmente modifica del trattamento farmacologico (se trattato con farmaci che causano iperkaliemia) è lo standard di cura; se S-K è superiore a 6,5 mmol/l o se sono presenti aritmie, vengono indicati l'abbassamento di emergenza del potassio e lo stretto monitoraggio in un contesto ospedaliero. Sono tipicamente usati i seguenti trattamenti:

- Kayexalate®, una resina che lega il potassio nell'intestino e quindi aumenta l'escrezione fecale, riducendo così i livelli di S-K. Tuttavia, è stato dimostrato che Kayexalate® causa ostruzione intestinale ed ernia potenziale. Inoltre, deve essere indotta simultaneamente diarrea con il trattamento. Questi fattori hanno ridotto la palatabilità del trattamento con Kayexalate®.
- Insulina IV (+ glucosio per prevenire l'ipoglicemia), che sposta il potassio nelle cellule e lontano dal sangue.
- Integrazione di calcio. Il calcio non abbassa l'S-K, ma diminuisce l'eccitabilità miocardica e quindi stabilizza il miocardio, riducendo il rischio di aritmie cardiache.

- Bicarbonato. Lo ione bicarbonato stimolerà uno scambio di K^+ con Na^+ , portando così alla stimolazione dell'ATPasi sodio-potassio.

- Dialisi (in casi gravi).

L'unica modalità farmacologica che aumenta effettivamente l'eliminazione di potassio dal corpo è Kayexalate®; tuttavia, a causa della necessità di indurre diarrea, Kayexalate® non può essere somministrato su base cronica, e neanche nel contesto acuto, la necessità di indurre diarrea, combinata con efficacia solo marginale e un cattivo odore e gusto, riduce la sua utilità.

L'uso di scambiatori ionici microporosi di silicato di zirconio o silicato di titanio per rimuovere cationi e anioni tossici da sangue o dialisato è descritto nei brevetti statunitensi n. 6,579,460, 6,099,737, e 6,332,985. Esempi aggiuntivi di scambiatori ionici microporosi si trovano nei brevetti statunitensi n. 6,814,871, 5,891,417, e 5,888,472. WO 02/062356 divulga composti e metodi per trattare pazienti che presentano livelli elevati di tossine sieriche, in particolare usando assorbenti di silicato di zirconio.

Borun et al ("Hydrothermal Synthesis of Sodium Zirconium Silicates and Characterization of Their Properties", Chem. Mater. 1997, 9, 1856-1864) divulga dati su numerosi silicati di zirconio di sodio formati in presenza di condizioni idrotermiche (180-190°C).

Navascués et al ("Reconstruction of umbite framework variants by atomistic simulations using XRD and sorption data", Chemical

Engineering and Processing, 47, (2008), 1139-1149) divulga la sintesi e la caratterizzazione di cristalli di Zr-umbite, Sn-umbite e Ti-umbite usando tecniche sperimentali e di simulazione.

Anonimo ("Catapleiite Mineral Data", recuperato da Internet: URL:<https://web.archive.org/web/20020811184524/http://www.webmineral.com:80/data/Catapleiite.shtml> [recuperato il 06-02-2018]) divulga e caratterizza un cristallo di catapleiite.

Anonimo ("Mineralienatlas Lexikon - Katapleit", recuperato da Internet:

URL:<https://www.mineralienatlas.de/lexikon/index.php/MineralData?minerali=Katapleit> [recuperato il 06-02-2018]) divulga e caratterizza vari cristalli di catapleiite.

Gli inventori hanno constatato che composizioni di silicato di zirconio note possono presentare effetti indesiderabili quando utilizzati *in vivo* per la rimozione di potassio nel trattamento di iperkaliemia. Nello specifico, la somministrazione di composizioni di setaccio molecolare di silicato di zirconio è stata associata a un'incidenza di infiammazione leucocitaria mista, infiammazione della vescica urinaria acuta minima e l'osservazione di cristalli non identificati nella pelvi renale e nell'urina in studi su animali, nonché un aumento del pH dell'urina. Inoltre, composizioni di silicato di zirconio note hanno avuto problemi con impurità cristalline e capacità di scambio cationico indesiderabilmente bassa.

Gli inventori hanno scoperto nuovi setacci molecolari di silicato

di zirconio per far fronte al problema associati a trattamenti con iperkaliemia esistenti, e nuovi metodi di trattamento per iperkaliemia utilizzando queste nuove composizioni.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

L'invenzione riguarda una composizione per uso nel trattamento di iperkaliemia come definito nelle rivendicazioni allegate.

Setacci molecolari di silicato di zirconio e germanato di zirconio hanno una struttura microporosa composta da unità ottaedrali di ZrO_3 e almeno un'unità tetraedrale di SiO_2 e unità tetraedrali di GeO_2 . Questi setacci molecolari hanno la formula empirica:



in cui A è un catione scambiabile selezionato tra ione potassio, ione sodio, ione rubidio, ione cesio, ione calcio, ione magnesio, ione idronio o loro miscele, M è almeno un metallo strutturale selezionato dal gruppo costituito da afnio (4+), stagno (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), e terbio (4+), "p" ha un valore da 1 a 20, "x" ha un valore da 1 a 20, "y" ha un valore da 0 a 12, "m" ha un valore da 3 a 36 e $1 \leq n + y \leq 12$. Il germanio può sostituire il silicio, lo zirconio o loro combinazioni. Poiché le composizioni sono essenzialmente insolubili in fluidi corporei (a pH neutro o basico), esse possono essere ingerite per via orale al fine di rimuovere le tossine nel sistema gastrointestinale.

La composizione presenta una dimensione particellare mediana

superiore a 3 micron e meno del 7% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron. Preferibilmente meno del 5% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 4% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 3% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 2% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno dell'1% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno dello 0,5% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron. In modo massimamente preferibile, nessuna delle particelle o solo quantità in tracce ha un diametro inferiore a 3 micron.

La dimensione particellare mediana e media è preferibilmente maggiore di 3 micron e le particelle che raggiungono una dimensione dell'ordine di 1.000 micron sono possibili per alcune applicazioni. Preferibilmente, la dimensione particellare mediana varia da 5 a 1000 micron, più preferibilmente da 10 a 600 micron, più preferibilmente da 15 a 200 micron, e in modo massimamente preferite da 20 a 100 micron.

La composizione che presenta la dimensione particellare mediana e la frazione di particelle nella composizione avente un diametro inferiore a 3 micron descritto sopra presenta anche un contenuto di sodio inferiore al 12% in peso. Preferibilmente, il contenuto

di sodio è inferiore al 9% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è inferiore al 6% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è inferiore al 3% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è in un intervallo tra lo 0,05 e il 3% in peso, e in modo massimamente preferibile lo 0,01% o meno in peso o il più basso possibile.

In una forma di realizzazione, l'invenzione coinvolge un prodotto farmaceutico comprendente la composizione sotto forma di capsula o compressa.

In una forma di realizzazione, viene fornito un setaccio molecolare che ha una capacità di scambio cationico elevata, in particolare capacità di scambio di potassio. L'elevata capacità di scambio cationico è ottenuta mediante un processo specializzato e una configurazione di reattore che solleva e sospende più accuratamente i cristalli durante la reazione. In una forma di realizzazione dell'invenzione, i cristalli di UZSi-9 avevano una capacità di scambio di potassio superiore a 2,5 meq/g, più preferibilmente superiore a 3,5 meq/g, più preferibilmente superiore a 4,0 meq/g, più preferibilmente tra 4,3 e 4,8 meq/g, ancora più preferibilmente tra 4,4 e 4,7 meq/g, e in modo massimamente preferibile circa 4,5 meq/g. Cristalli di UZSi-9 aventi una capacità di scambio di potassio nell'intervallo di 3,7-3,9 sono stati prodotti secondo l'Esempio 13 di seguito.

Le composizioni della presente invenzione sono usate nel trattamento di iperkaliemia comprendente la somministrazione della composizione a un paziente che ne ha bisogno. La dose somministrata

può variare, a seconda che il trattamento sia per iperkaliemia cronica o acuta. La dose per trattare iperkaliemia acuta è superiore a quella per il trattamento di iperkaliemia cronica. Per il trattamento di iperkaliemia acuta, la dose varia preferibilmente da circa 0,7 a 1.500 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da circa 500 a 1.000 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 700 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia acuta, in base alla capacità di scambio di potassio, in un paziente umano varierà da circa 50 mg a 60 g al giorno, più preferibilmente da circa 1 mg a 30 g al giorno, più preferibilmente da 3 a 9 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 3 g al giorno. Per il trattamento di iperkaliemia cronica, la dose varia preferibilmente da 0,25 a 100 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da 10 a 70 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 50 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia cronica in un paziente umano varierà da circa 0,020 a 10 g al giorno, più preferibilmente da 0,1 a 1 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 0,5 g al giorno.

Per composizioni KEC superiori, i dosaggi saranno tipicamente inferiori a causa dell'efficacia aumentata delle composizioni per ridurre i livelli di potassio in un paziente. Per il trattamento di iperkaliemia acuta, la dose varia preferibilmente da circa 0,7 a 800 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da circa 280 a 500 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 390 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia acuta, in base alla capacità di

scambio di potassio, in un paziente umano varierà da circa 50 mg a 33 g al giorno, più preferibilmente da circa 1 mg a 30 g al giorno, più preferibilmente da 3 a 9 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 3 g al giorno. Per il trattamento di iperkaliemia cronica, la dose varia preferibilmente da 0,25 a 55 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da 5 a 40 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 30 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia cronica in un paziente umano varierà da circa 0,020 a 5 g al giorno, più preferibilmente da 0,05 a 0,7 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 0,5 g al giorno.

Le composizioni dell'invenzione possono essere preparate sottoponendo una composizione di silicato di zirconio come descritto sopra allo screening o una combinazione di processi di screening e scambio ionico come ulteriormente descritto nel presente documento.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Fig. 1 è un disegno poliedrale che mostra la struttura di silicato di zirconio microporoso $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11} \cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420,71)

La Fig. 2 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-04310-A di ZS-9 secondo l'Esempio 8.

La Fig. 3 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-15410-A di ZS-9 secondo l'Esempio 8.

La Fig. 4 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto preclinico di ZS-9 secondo l'Esempio 8.

La Fig. 5 mostra la distribuzione della dimensione particellare

del lotto 5332-04310A s. screening secondo l'Esempio 9.

La Fig. 6 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-04310A mesh 635 secondo l'Esempio 9.

La Fig. 7 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-04310A mesh 450 secondo l'Esempio 9.

La Fig. 8 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-04310A mesh 325 secondo l'Esempio 9.

La Fig. 9 mostra la distribuzione della dimensione particellare del lotto 5332-04310A mesh 230 secondo l'Esempio 9.

Fig. 10: grafico XRD per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 12.

Fig. 11: grafico FTIR per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 12.

Fig. 12: grafico XRD per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 13.

Fig. 13: grafico FTIR per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 13.

Fig. 14: esempio del cromatogramma della soluzione in bianco

Fig. 15: esempio del cromatogramma della soluzione standard del saggio.

Fig. 16: cromatogramma di campione esemplificativo.

Fig. 17: recipiente di reazione con disposizione di agitatore standard.

Fig. 18: recipiente di reazione con diaframmi per la produzione di ZS-9 potenziato

Fig. 19: dettaglio di configurazione dei diaframmi per il recipiente di reazione da 200 L per la produzione di ZS-9 potenziato

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

Gli inventori hanno scoperto nuovi assorbitori di setacci molecolari di silicato di zirconio che fanno fronte ai problemi legati agli effetti avversi nell'uso terapeutico degli assorbitori di setacci molecolari, *per es.*, per il trattamento di iperkaliemia. Il silicato di zirconio ha un assetto strutturale microporoso composto da unità ottaedrali di ZrO_2 e unità tetraedrali di SiO_2 . La Figura 1 è un disegno poliedrale che mostra la struttura di silicato di zirconio microporoso $Na_{2,19}ZrSi_{3,01}O_{9,11} \cdot 2,71H_2O$ (MW 420,71). I poligoni scuri raffigurano le unità di ossido di zirconio ottaedrali mentre i poligoni leggeri chiari le unità di biossido di silicio tetraedrali. I cationi non sono raffigurati nella Fig. 1.

Lo scambiatore microporoso dell'invenzione ha un'elevata capacità e una forte affinità, *vale a dire*, selettività, per potassio o ammonio. Sono disponibili undici tipi di silicato di zirconio, sono stati sviluppati da UZSi-1 a UZSi-11, ciascuno avente varie affinità con gli ioni. *Si veda ad es.*, il brevetto statunitense n. 5,891,417. UZSi-9 (altrimenti noto come ZS-9) è un assorbitore di silicato di zirconio particolarmente efficace per assorbire potassio e ammonio. Questi silicati di zirconio hanno la formula empirica:



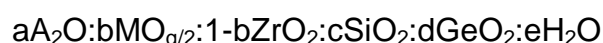
in cui A è un catione scambiabile selezionato tra ione potassio, ione sodio, ione rubidio, ione cesio, ione calcio, ione magnesio, ione idronio o loro miscele, M è almeno un metallo strutturale selezionato dal gruppo costituito da afnio (4+), stagno (4+), niobio (5+), titanio (4+),

cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), e terbio (4+), “p” ha un valore da circa 1 a circa 20, “p” ha un valore da circa 1 a circa 20, “x” ha un valore da 0 a meno di 1, “n” ha un valore da 0 a circa 12, “y” ha un valore da 0 a 12, “m” ha un valore da circa 3 a circa 36 e $1 \leq n + y \leq 12$. Il germanio può sostituire il silicio, lo zirconio o loro combinazioni. Si preferisce che x e y siano zero o entrambi vicini a zero, poiché germanio e altri metalli sono spesso presenti in quantità in tracce. Poiché le composizioni sono essenzialmente insolubili in fluidi corporei (a pH neutro o basico), esse possono essere ingerite per via orale al fine di rimuovere le tossine nel sistema gastrointestinale.

I metallati di zirconio sono preparati mediante una cristallizzazione idrotermica di una miscela di reazione preparata combinando una fonte reattiva di zirconio, silicio e/o germanio, facoltativamente uno o più metalli M, almeno un metallo alcalino e acqua. Il metallo alcalino funge da templating agent. Può essere utilizzato qualsiasi composto di zirconio, il quale può essere idrolizzato in ossido di zirconio o idrossido di zirconio. Esempi specifici di questi composti includono alcossido di zirconio, *per es.*, n-propossido di zirconio, idrossido di zirconio, acetato di zirconio, ossicloruro di zirconio, cloruro di zirconio, fosfato di zirconio e ossinitrato di zirconio. Le fonti di silice includono silice colloidale, silice fumata e silicato di sodio. Le fonti di germanio includono ossido di germanio, alcossidi di germanio e tetracloruro di germanio. Fonti alcaline includono idrossido di potassio, idrossido di sodio, idrossido di rubidio, idrossido di cesio, carbonato di

sodio, carbonato di potassio, carbonato di rubidio, carbonato di cesio, alogenuro di sodio, alogenuro di potassio, alogenuro di rubidio, acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) di sodio, EDTA di potassio, EDTA di rubidio ed EDTA di cesio. Le fonti di metalli M includono gli ossidi di metallo M, alcossidi, sali alogenuri, sali acetati, sali nitrati e sali solfati. Esempi specifici delle fonti di metalli M includono, ma non sono limitati a, alcossidi di titanio, tetracloruro di titanio, triclورو di titanio, diossido di titanio, tetracloruro di stagno, isopropossido di stagno, isopropossido di niobio, ossido di niobio idrato, isopropossido di afnio, cloruro di afnio, ossicloruro di afnio, ossicloruro di afnio, cloruro di cerio, ossido di cerio e solfato di cerio.

Generalmente, il processo idrotermico usato per preparare le composizioni a scambio ionico di metallato di zirconio o metallato di titanio di questa invenzione comporta formare una miscela di reazione che in termini di rapporti molarli degli ossidi è espressa dalle formule:



dove "a" ha un valore da circa 0,25 a circa 40, "b" ha un valore da circa 0 a circa 1, "q" è la valenza di M, "c" ha un valore da circa 0,5 a circa 30, "d" ha un valore da circa 0 a circa 30 ed "e" ha un valore da 10 a circa 3000. La miscela di reazione viene preparata miscelando le fonti desiderate di zirconio, silicio e facoltativamente germanio, metallo alcalino e metallo M facoltativo in qualsiasi ordine per fornire la miscela desiderata. È anche necessario che la miscela abbia un pH basico e preferibilmente un pH di almeno 8. La basicità della miscela è

controllata aggiungendo idrossido alcalino in eccesso e/o composti basici degli altri costituenti della miscela. Avendo formato la miscela di reazione, questa viene successivamente fatta reagire a una temperatura da circa 100 °C a circa 250 °C per un periodo da circa 1 a circa 30 giorni in un recipiente di reazione chiuso a tenuta sotto pressione autogena. Dopo il tempo assegnato, la miscela viene filtrata per isolare il prodotto solido che viene lavato con acqua deionizzata, acido o acido diluito ed essiccato. Possono essere utilizzate numerose tecniche di essiccazione incluse essiccazione sottovuoto, essiccazione ad arelle, essiccazione a letto fluidizzato. Per esempio, il materiale filtrato può essere essiccato in forno all'aria sottovuoto.

Per consentire un riferimento immediato, i diversi tipi di struttura dei setacci molecolari di silicato di zirconio e dei setacci molecolari di germanato di zirconio sono stati date designazioni arbitrarie di UZSi-1 dove l'“1” rappresenta un assetto strutturale di tipo “1”. Vale a dire, uno o più setacci molecolari di silicato di zirconio e/o setacci molecolari di germanato di zirconio con diverse formule empiriche possono avere lo stesso tipo di struttura.

I pattern a raggi X presentati nei seguenti esempi sono stati ottenuti usando tecniche standard di diffrazione di raggi X su polveri e riportati nel brevetto statunitense n. 5,891,417. La fonte di radiazione era un tubo a raggi X ad alta intensità azionato a 45 Kv e 35 ma. Il pattern di diffrazione dalla radiazione K-alfa del rame è stato ottenuto mediante tecniche basate su computer appropriate. Campioni di

polvere compressa piatta sono stati scansionati in modo continuo a 2° (2θ) al minuto. Le spaziatore interplanari (d) in unità Angstrom sono state ottenute dalla posizione dei picchi di diffrazione espressi come 2θ dove θ è l'angolo di Bragg come osservato da dati digitalizzati. Le intensità sono state determinate dall'area integrata dei picchi di diffrazione dopo aver sottratto il rumore di fondo, " I_0 " essendo l'intensità della linea o picco più forte, e " I " essendo l'intensità di ciascuno degli altri picchi.

Come sarà compreso dai tecnici del ramo, la determinazione del parametro 2θ è soggetta a errore sia umano che meccanico, il che in combinazione può imporre un'incertezza di circa $\pm 0,4$ su ciascun valore riportato di 2θ . Questa incertezza è ovviamente anche manifestata nei valori riportati delle spaziatore d , i quali sono calcolati dai valori θ . Questa imprecisione è generale in ogni parte dell'arte e non è sufficiente a precludere la differenziazione dei presenti materiali cristallini l'uno dall'altro e dalle composizioni dell'arte antecedente. In alcuni dei pattern a raggi X riportati, le relative intensità delle spaziatore d sono indicate dalle notazioni vs, s, m e w che rappresentano, rispettivamente, molto forte, forte, media e debole. In termini di $100 \times I/I_0$, le designazioni di cui sopra sono definite come $w=0-15$; $m=15-60$; $s=60-80$ and $vs=80-100$.

In determinati casi la purezza di un prodotto sintetizzato può essere valutata con riferimento al suo pattern di diffrazione di raggi X su polveri. Pertanto, per esempio, se si afferma che un campione è puro,

si intende solo che il pattern a raggi X del campione è privo di linee attribuibili a impurità cristalline, non che non vi sono materiali amorfi presenti.

Le composizioni cristalline della presente invenzione possono essere caratterizzate dai loro pattern di diffrazione di raggi X su polveri e in quanto tali possono avere uno dei pattern a raggi X contenenti le spaziature d e le intensità esposte nelle seguenti Tabelle. Il pattern a raggi X per ZS-11 come riportato nel brevetto statunitense n. 5,891,417, è come segue:

Tabella 1 - UZSi-11	
d(Å)	I
6,0-6,8	w-m
5,5-6,3	m
5,4-6,2	vs
5,2-6,0	m
2,7-3,5	s
2,5-3,3	m

Il pattern di diffrazione di raggi X per ZS-9 KEC di elevata purezza, come realizzato secondo l'Esempio 13 nel presente documento (XRD mostrato nella Fig. 13), aveva le seguenti caratteristiche di intervalli e intensità di spaziature d:

Tabella 2 - UZSi-9	
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

La formazione di silicato di zirconio comporta la reazione di silicato di sodio e acetato di zirconio in presenza di idrossido di sodio e acqua. La reazione è stata tipicamente condotta in piccoli recipienti di reazione dell'ordine di 1-5 Galloni. I recipienti di reazione più piccoli sono stati usati per produrre varie forme cristalline di silicato di zirconio includenti ZS-9. Gli inventori hanno riconosciuto che ZS-9 che viene prodotto in questi reattori più piccoli aveva una capacità di scambio cationico inadeguata o indesiderabilmente bassa (CEC).

Gli inventori hanno scoperto che l'uso e il corretto posizionamento di una struttura a diaframmi rispetto all'agitatore all'interno del recipiente di cristallizzazione produce un prodotto cristallino UZSi-9 che presenta purezza cristallina (come mostrato dagli spettri XRD e FTIR) e una capacità di scambio di potassio inaspettatamente elevata. In reattori su scala inferiore (5-gal), bobine di raffreddamento sono state posizionate all'interno del reattore per fornire una struttura a diaframmi. Le bobine di raffreddamento non sono state usate per lo scambio termico. Sono disponibili vari tipi di bobine di raffreddamento e le diverse configurazioni possono avere un determinato effetto sui risultati presentati nel presente documento, ma

gli inventori hanno usato bobine di tipo a serpentina che si snodano lungo la parete interna del recipiente di reazione.

Gli inventori hanno constatato che la reazione di cristallizzazione usata per produrre UZSi-9 ha beneficiato particolarmente dai diaframmi quando sono posizionati correttamente rispetto all'agitatore. Gli inventori hanno prodotto inizialmente UZSi-9 con livelli significativi di impurità di UZSi-11 indesiderabile. Si vedano le Figg. 10-11. Si ritiene che questa reazione incompleta sia risultata da quantità significative di solidi rimanenti vicino al fondo del recipiente di reazione. Questi solidi vicino al fondo del recipiente rimangono anche con agitazione convenzionale. Quando posizionati correttamente, i diaframmi e l'agitatore hanno migliorato le condizioni di reazione creando forze all'interno del reattore che sollevano i cristalli all'interno del recipiente consentendo il trasferimento di calore necessario e l'agitazione per realizzare una forma di elevata purezza di UZSi-9. Le Figg. 11-12 mostrano spettri XRD e FTIR di cristalli di UZSi-9 di elevata purezza. Come mostrato nella Tabella 3 di seguito, questi cristalli presentano livelli significativamente più elevati di capacità di scambio di potassio (KEC) rispetto alle composizioni di ZS-9 meno pure. In una forma di realizzazione dell'invenzione, i cristalli di UZSi-9 avevano una capacità di scambio di potassio superiore a 2,5 meq/g, più preferibilmente superiore a 3,5 meq/g, più preferibilmente superiore a 4,0 meq/g, più preferibilmente tra 4,3 e 4,8 meq/g, ancora più preferibilmente tra 4,4 e 4,7 meq/g, e in modo massimamente

preferibile circa 4,5 meq/g. Cristalli di UZSi-9 aventi una capacità di scambio di potassio nell'intervallo di 3,7-3,9 sono stati prodotti secondo l'Esempio 13 di seguito.

Un altro beneficio inatteso che è emerso dall'uso del reattore avente un agitatore standard in combinazione con diaframmi è che i cristalli di ZS-9 a capacità di scambio di potassio elevata e di elevata purezza cristallina possono essere prodotti senza utilizzare alcun germe di cristallizzazione. Tentativi precedenti di realizzare cristalli omogenei aventi elevata purezza cristallina di una singola forma cristallina hanno utilizzato germi di cristallizzazione. La capacità di eliminare l'uso di germi di cristallizzazione è stata quindi un miglioramento inaspettato rispetto ai processi dell'arte antecedente.

Come indicato, le composizioni microporose di questa invenzione hanno un assetto strutturale di unità ZrO_3 ottaedrali, almeno una delle unità SiO_2 tetraedrali e unità GeO_2 tetraedrali, e facoltativamente unità MO_3 ottaedrali. Questo assetto determina una struttura microporosa avente un sistema di pori intracristallini con diametri pori uniformi, *vale a dire*, le dimensioni dei pori sono cristallograficamente regolari. Il diametro dei pori può variare considerevolmente da circa 3 angstrom e superiore.

Come sintetizzato, le composizioni microporose di questa invenzione conteranno parte del templating agent dei metalli alcalini nei pori. Questi metalli sono descritti come cationi scambiabili, il che significa che possono essere scambiati con altri cationi A' (secondari).

Generalmente, i cationi scambiabili A possono essere scambiati con cationi A' selezionati tra altri cationi di metalli alcalini (K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+), cationi alcalino-terrosi (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}), ione idronio o loro miscele. Resta inteso che il catione A' è diverso dal catione A. I metodi usati per scambiare un catione per un altro sono ben noti nell'arte e comportano far entrare a contatto le composizioni microporose con una soluzione contenente il catione desiderato (solitamente in eccesso molare) in presenza di condizioni di scambio. Tipicamente, le condizioni di scambio includono una temperatura da circa $25^{\circ}C$ a circa $100^{\circ}C$ e un tempo da circa 20 minuti a circa 2 ore. L'uso di acqua per scambiare ioni per sostituire ioni sodio con ioni idronio può richiedere più tempo, nell'ordine da otto a dieci ore. Il catione particolare (o una miscela dello stesso) che è presente nel prodotto finale dipenderà dal particolare uso e dalla specifica composizione che viene usata. Una particolare composizione è uno scambiatore ionico dove il catione A' è una miscela di ioni Na^+ , Ca^{+2} and H^+ .

Quando ZS-9 viene formato secondo questi processi, può essere recuperato nella forma Na-ZS-9. Il contenuto di sodio di Na-ZS-9 è approssimativamente dal 12 al 13% in peso quando il processo di fabbricazione è eseguito a pH superiore a 9. Na-ZS-9 è instabile in concentrazioni di acido cloridrico (HCl) che supera 0,2 M a temperatura ambiente, e sarà soggetto a collasso strutturale dopo esposizione notturna. Mentre ZS-9 è leggermente stabile in 0,2 M di HCl a temperatura ambiente, a $37^{\circ}C$ il materiale perde rapidamente

cristallinità. A temperatura ambiente, Na-ZS-9 è stabile in soluzioni di 0,1 M di HCl e/o un pH compreso tra circa 6 e 7. In queste condizioni, il livello di Na è diminuito dal 13% al 2% con il trattamento notturno.

La conversione di Na-ZS-9 in H-ZS-9 può essere realizzata attraverso una combinazione di processi di lavaggio con acqua e scambio ionico, *per es.*, scambio ionico usando acido forte diluito, *per es.*, 0,1 M di HCl o mediante lavaggio con acqua. Il lavaggio con acqua diminuirà il pH e protonerà una frazione significativa del silicato di zirconio, riducendo in tal modo la frazione in peso di Na nel silicato di zirconio. Può essere desiderabile eseguire uno scambio ionico iniziale in acido forte usando concentrazioni più elevate, purché la protonazione del silicato di zirconio impedisca efficacemente che il pH scenda a livelli a cui il silicato di zirconio si decompone. Uno scambio ionico aggiuntivo può essere realizzato con lavaggio in acqua o acidi diluiti per ridurre ulteriormente il livello di sodio nel silicato di zirconio. Il silicato di zirconio realizzato secondo la presente invenzione presenta un contenuto di sodio inferiore al 12% in peso. Preferibilmente, il contenuto di sodio è inferiore al 9% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è inferiore al 6% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è inferiore al 3% in peso, più preferibilmente il contenuto di sodio è in un intervallo tra lo 0,05 e il 3% in peso, e in modo massimamente preferibile lo 0,01% o meno in peso o il più basso possibile.

Lo scambiatore ionico sotto forma di sodio, *per es.*, Na-ZS-9, è efficace nella rimozione di ioni potassio in eccesso dal tratto

gastrointestinale di un paziente nel trattamento di iperkaliemia. Quando la forma di sodio è somministrata a un paziente, gli ioni idronio sostituiscono ioni sodio sullo scambiatore portando a un aumento indesiderato del pH nello stomaco e nel tratto gastrointestinale del paziente. Attraverso test *in vitro* occorrono approssimativamente venti minuti in acido per stabilizzare lo scambiatore ionico di sodio.

La forma di idronio tipicamente ha efficacia equivalente come forma di sodio per rimuovere ioni potassio *in vivo* evitando al contempo alcuni degli svantaggi della forma di sodio correlati a variazioni di pH nel corpo del paziente. Per esempio, la forma idrogenata ha il vantaggio di evitare un rilascio eccessivo di sodio nell'organismo subito dopo la somministrazione. Questo può attenuare l'edema derivante da livelli di sodio eccessivi, in particolare quando usati per trattare condizioni acute. Inoltre, il paziente a cui viene somministrata la forma di idronio per trattare condizioni croniche beneficerà dei livelli di sodio inferiori, in particolare pazienti a rischio di insufficienza cardiaca congestizia. Inoltre, si ritiene che la forma di idronio avrà l'effetto di evitare un aumento indesiderato del pH nell'urina del paziente.

I cristalli di ZS-9 hanno un'ampia distribuzione della dimensione particellare. È stato teorizzato che particelle di piccole dimensioni, inferiori a 3 micron di diametro, possono potenzialmente essere assorbite nel flusso sanguigno di un paziente determinando effetti indesiderati come l'accumulo di particelle nel tratto urinario del paziente, e in particolare nei reni del paziente. I silicati di zirconio disponibili in

commercio sono fabbricati in modo che alcune delle particelle inferiori a 1 micron siano filtrate. Tuttavia, è stato constatato che le particelle di piccole dimensioni sono trattenute nel residuo di filtrazione e che l'eliminazione di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron richiede l'uso di tecniche di screening aggiuntive.

Gli inventori hanno constatato che lo screening può essere usato per rimuovere particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron e che la rimozione di tali particelle è vantaggiosa per prodotti terapeutici contenenti le composizioni di silicato di zirconio dell'invenzione. Molte tecniche per lo screening delle particelle possono essere usate per realizzare gli obiettivi dell'invenzione, inclusi screening manuale, screening a getto d'aria, vagliatura o filtrazione, galleggiamento o qualsiasi altro mezzo noto per la classificazione delle particelle. Le composizioni di silicato di zirconio che sono state sottoposte a tecniche di screening presentano una distribuzione della dimensione particellare desiderata che evita potenziali complicazioni che comportano l'uso terapeutico di silicato di zirconio. In generale, la distribuzione dimensionale delle particelle non è fondamentale, purché vengano rimosse particelle di dimensioni eccessivamente piccole. Le composizioni di silicato di zirconio dell'invenzione presentano una dimensione particellare mediana superiore a 3 micron, e meno del 7% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron. Preferibilmente meno del 5% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 4% delle

particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 3% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno del 2% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno dell'1% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, più preferibilmente meno dello 0,5% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron. In modo massimamente preferibile, nessuna delle particelle o solo quantità in tracce ha un diametro inferiore a 3 micron. La dimensione particellare mediana è preferibilmente maggiore di 3 micron e le particelle che raggiungono una dimensione dell'ordine di 1.000 micron sono possibili per alcune applicazioni. Preferibilmente, la dimensione particellare mediana varia da 5 a 1000 micron, più preferibilmente da 10 a 600 micron, più preferibilmente da 15 a 200 micron, e in modo massimamente preferite da 20 a 100 micron.

Lo screening delle particelle può essere condotto prima, durante o dopo un processo di scambio ionico come descritto sopra per cui il contenuto di sodio del materiale di silicato di zirconio è abbassato al di sotto del 12%. L'abbassamento del contenuto di sodio al di sotto del 3% può avvenire in varie fasi unitamente allo screening o può verificarsi interamente prima o dopo la fase di screening. Le particelle aventi un contenuto di sodio inferiore al 3% possono essere efficaci con o senza lo screening delle dimensioni particellari come descritto nel presente documento.

Oltre allo screening o al setacciamento, la distribuzione della dimensione particellare desiderata può essere ottenuta usando una granulazione o altra tecnica di agglomerazione per produrre particelle appropriatamente dimensionate.

Rientra nella portata dell'invenzione anche che queste composizioni a scambio ionico microporoso possano essere usate sotto forma di polvere o possono essere formate in varie forme mediante mezzi ben noti nell'arte. Esempi di queste varie forme includono pillole, estrusi, sfere, pellet e particelle dalle forme irregolari.

Come indicato, queste composizioni hanno particolare utilità nell'adsorbire varie tossine da fluidi selezionati tra fluidi corporei, soluzioni di dialisato, e loro miscele. Come usati nel presente documento, fluidi corporei includeranno ma non saranno limitati a sangue e fluidi gastrointestinali. Per corporei si intende anche qualsiasi corpo mammifero inclusi ma non limitati ad esseri umani, mucche, maiali, pecore, scimmie, gorilla, cavalli, cani, ecc. Il presente processo è particolarmente adatto per rimuovere tossine da un corpo umano.

I metallati di zirconio possono anche essere formati in pillole o altre forme che possono essere ingerite per via orale e raccogliere tossine nel fluido gastrointestinale mentre lo scambiatore ionico transita attraverso l'intestino e viene infine espulso. Al fine di proteggere gli scambiatori ionici dall'elevato contenuto di acidi nello stomaco, gli articoli sagomati possono essere rivestiti con vari rivestimenti che non si dissolvono nello stomaco, ma si dissolvono nell'intestino.

Come è stato anche affermato, sebbene le presenti composizioni siano sintetizzate con una varietà di cationi scambiabili ("A"), si preferisce scambiare il catione con cationi secondari (A') che sono più compatibili con il sangue o non influenzano negativamente il sangue. Per questo motivo, cationi preferiti sono sodio, calcio, idronio e magnesio. Composizioni preferite sono quelle contenenti ioni sodio e calcio o sodio, calcio e idronio. La relativa quantità di sodio e calcio può variare considerevolmente e dipende dalla composizione microporosa e dalla concentrazione di questi ioni nel sangue. Come discusso sopra, quando il sodio è il catione scambiabile, è desiderabile sostituire gli ioni sodio con ioni idronio riducendo in tal modo il contenuto di sodio della composizione.

Le composizioni della presente invenzione sono usate nel trattamento di iperkaliemia comprendente la somministrazione della composizione a un paziente che ne ha bisogno. La dose somministrata può variare, a seconda che il trattamento sia per iperkaliemia cronica o acuta. La dose per trattare iperkaliemia acuta è superiore a quella per il trattamento di iperkaliemia cronica. Per il trattamento di iperkaliemia acuta, la dose varia preferibilmente da circa 0,7 a 1.500 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da circa 500 a 1.000 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 700 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia acuta, in base alla capacità di scambio di potassio, in un paziente umano varierà da circa 50 mg a 60 g al giorno, più preferibilmente da circa 1 mg a 30 g al giorno, più

preferibilmente da 3 a 9 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 3 g al giorno. Per il trattamento di iperkaliemia cronica, la dose varia preferibilmente da 0,25 a 100 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da 10 a 70 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 50 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia cronica in un paziente umano varierà da circa 0,020 a 10 g al giorno, più preferibilmente da 0,1 a 1 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 0,5 g al giorno.

Per composizioni KEC superiori, i dosaggi saranno tipicamente inferiori a causa dell'efficacia aumentata delle composizioni per ridurre i livelli di potassio in un paziente. Per il trattamento di iperkaliemia acuta, la dose varia preferibilmente da circa 0,7 a 800 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da circa 280 a 500 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 390 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia acuta, in base alla capacità di scambio di potassio, in un paziente umano varierà da circa 50 mg a 33 g al giorno, più preferibilmente da circa 1 mg a 30 g al giorno, più preferibilmente da 3 a 9 g al giorno, e in modo massimamente preferibile circa 3 g al giorno. Per il trattamento di iperkaliemia cronica, la dose varia preferibilmente da 0,25 a 55 mg/Kg/giorno, più preferibilmente da 5 a 40 mg/Kg/giorno, e in modo massimamente preferibile circa 30 mg/Kg/giorno. Una dose giornaliera tipica per il trattamento di iperkaliemia cronica in un paziente umano varierà da circa 0,020 a 5 g al giorno, più preferibilmente da 0,05 a 0,7 g al giorno,

e in modo massimamente preferibile circa 0,5 g al giorno.

Al fine di illustrare in modo più completo l'invenzione, sono esposti i seguenti esempi. Va compreso che gli esempi sono solo a titolo illustrativo e non sono intesi come limitazione indebita dell'ampia portata dell'invenzione come esposto nelle rivendicazioni allegate.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 1

Una soluzione è stata preparata miscelando 2058 g di silice colloidale (DuPont Corp. identificato come Ludox™ AS-40), 2210 g di KOH in 7655 g di H₂O. Dopo diversi minuti di agitazione vigorosa, sono stati aggiunti 1471 g di una soluzione di acetato di zirconio (22,1% in peso di ZrO₂). Questa miscela è stata agitata per altri 3 minuti e il gel risultante è stato trasferito in un reattore in acciaio inossidabile e fatto reagire idrotermicamente per 36 ore a 200°C. Il reattore è stato raffreddato a temperatura ambiente e la miscela è stata filtrata sottovuoto per isolare solidi che sono stati lavati con acqua deionizzata ed essiccati all'aria.

Il prodotto di reazione solido è stato analizzato ed è stato constatato che contiene il 21,2% in peso di Si, il 21,5% in peso di Zr, il 20,9% in peso di K, perdita per calcinazione (LOI) al 12,8% in peso, il che ha dato una formula di $K_{2,3}ZrSi_{3,2}O_{9,5} \cdot 3,7H_2O$. Questo prodotto è stato identificato come campione A.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 2

Una soluzione è stata preparata miscelando 121,5 g di silice colloidale (DuPont Corp. identificata come Ludox® AS-40), 83,7 g di

NaOH in 1051 g di H₂ O. Dopo diversi minuti di agitazione vigorosa, sono stati aggiunti 66,9 g di soluzione di acetato di zirconio (22,1% in peso di ZrO₂). Questa è stata agitata per altri 3 minuti e il gel risultante è stato trasferito in un reattore in acciaio inossidabile e fatto reagire idrotermicamente con agitazione per 72 ore a 200°C. Il reattore è stato raffreddato a temperatura ambiente e la miscela è stata filtrata sottovuoto per isolare solidi che sono stati lavati con acqua deionizzata ed essiccati all'aria.

Il prodotto di reazione solido è stato analizzato ed è stato constatato che contiene il 22,7% in peso di Si, il 24,8% in peso di Zr, il 12,8% in peso di Na, LOI al 13,7% in peso, il che ha dato una formula di Na_{2,0}ZrSi_{3,0}O_{9,0} *3,5H₂O. Questo prodotto è stato identificato come campione B.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 3

Una soluzione (60,08 g) di silice colloidale (DuPont Corp identificata come Ludox® AS-40) è stata aggiunta lentamente per un periodo di 15 minuti a una soluzione in agitazione di 64,52 g di KOH disciolto in 224 g di H₂O deionizzata. Ciò è stato seguito dall'aggiunta di 45,61 g di acetato di zirconio (Aldrich, il 15-16% in peso di Zr, in acido acetico diluito). Quando questa aggiunta era completa, sono stati aggiunti 4,75 g di Nb₂ O₅ (il 30% in peso di LOI) e agitati per altri 5 minuti. Il gel risultante è stato trasferito in un reattore ad autoclave agitato e trattato termicamente per 1 giorno a 200°C. Dopo questo tempo, il reattore è stato raffreddato a temperatura ambiente, la miscela

è stata filtrata sottovuoto, il solido lavato con acqua deionizzata ed essiccato all'aria.

Il prodotto di reazione solido è stato analizzato ed è stato constatato che contiene il 20,3% in peso di Si, il 15,6% in peso di Zr, il 20,2% in peso di K, il 6,60% in peso di Nb, LOI al 9,32% in peso, il che dà una formula di $K_{2,14}Zr_{0,71}Nb_{0,29}Si_3O_{9,2} \cdot 2,32H_2O$. Il microscopio elettronico a scansione (SEM) di una porzione del campione, incluso EDAX di un cristallo, indicava la presenza di elementi strutturali di niobio, zirconio e silicio. Questo prodotto è stato identificato come campione C.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 4

A una soluzione preparata miscelando 141,9 g di pellet di NaOH in 774,5 g di acqua, sono stati aggiunti 303,8 g di silicato di sodio con agitazione. A questa miscela sono stati aggiunti goccia a goccia 179,9 g di acetato di zirconio (il 15% di Zr in una soluzione di acido acetico al 10%). Dopo accurata miscelazione, la miscela è stata trasferita in un reattore Hastalloy™ e riscaldata a 200°C sotto pressione autogena con agitazione per 72 ore. Al termine del tempo di reazione, la miscela è stata raffreddata a temperatura ambiente, filtrata e il prodotto solido è stato lavato con 0,001 M di una soluzione di NaOH e poi essiccato a 100°C per 16 ore. L'analisi mediante diffrazione di raggi X su polveri ha mostrato che il prodotto era ZS-11 puro.

ESEMPIO DI RIFERIMENTO 5

A un contenitore è stata aggiunta una soluzione di 37,6 g di

pellet di NaOH disciolta in 848,5 g di acqua e a questa soluzione sono stati aggiunti 322,8 g di silicato di sodio con miscelazione. A questa miscela sono stati aggiunti goccia a goccia 191,2 g di acetato di zirconio (il 15% di Zr in acido acetico al 10%). Dopo accurata miscelazione, la miscela è stata trasferita in un reattore Hastalloy™ e il reattore è stato riscaldato a 200°C in presenza di condizioni autogene con agitazione per 72 ore. Subito dopo il raffreddamento, il prodotto è stato filtrato, lavato con 0,001 M di soluzione di NaOH e poi essiccato a 100°C per 16 ore. L'analisi di diffrazione di raggi X su polveri ha mostrato che il prodotto era ZS-9.

ESEMPIO 6

Circa 57 g (base priva di composti volatili, lotto 0063-58-30) di Na-ZS-9 sono stati sospesi in circa 25 mL di acqua. Una soluzione di 0,1 N di HCl è stata aggiunta gradualmente, con agitazione delicata, e il pH monitorato con un misuratore di pH. Un totale di circa 178 millilitri di 0,1 N di HCl è stato aggiunto con agitazione, la miscela filtrata poi ulteriormente sciacquata con ulteriori 1,2 litri di lavaggi con 0,1 N di HCl. Il materiale è stato filtrato, essiccato e lavato con acqua DI. Il pH del materiale risultante era 7,0. La polvere di H-ZS-9 risultante da questo scambio ionico a tre lotti con 0,1 N di HCl ha < 12% Na.

Come illustrato in questo esempio, lo scambio ionico a lotti con un acido forte diluito è in grado di ridurre il contenuto di sodio di una composizione di NA-ZS-9 all'interno di un intervallo desiderato.

ESEMPIO 7

Circa 85 grammi (base priva di composti non volatili, lotto 0063-59-26) di Na-ZS-9 sono stati lavati con circa 31 litri di acqua DI a incrementi di 2 litri in 3 giorni fino a quando il pH del liquido di lavaggio non ha raggiunto 7. Il materiale è stato filtrato, essiccato e lavato con acqua DI. Il pH del materiale risultante era 7. La polvere di H-ZS-9 risultante dallo scambio ionico a lotti e dal lavaggio con acqua ha < 12% Na.

Come illustrato in questo esempio, il lavaggio con acqua è in grado di ridurre il contenuto di sodio di una composizione di NA-ZS-9 all'interno di un intervallo desiderato.

ESEMPIO 8

Lotti separati di cristalli di ZS-9 sono stati analizzati usando tecniche di diffrazione di luce diffusa. La distribuzione della dimensione particellare e altri parametri misurati sono mostrati nelle Figg. 2-4. I valori $d(0,1)$, $d(0,5)$ e $d(0,9)$ rappresentano i valori dimensionali del 10%, 50% e 90%. La distribuzione della dimensione particellare cumulativa è mostrata nella Fig. 4-6. Come si può vedere dalle seguenti figure, il volume cumulativo di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron varia da circa lo 0,3% a circa il 6%. Inoltre, diversi lotti di ZS-9 hanno diverse distribuzioni della dimensione particellare con livelli variabili di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron.

ESEMPIO 9

I cristalli di ZS-9 sono stati sottoposti a screening per rimuovere particelle di piccolo diametro. La distribuzione della dimensione

particellare risultante dei cristalli di ZS-9 sottoposti a screening usando differenti schermi di dimensioni diverse è stata analizzata. Come illustrato nelle figure seguenti, la frazione di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron può essere abbassata ed eliminata usando uno schermo con dimensione di mesh appropriata. Senza screening, circa il 2,5% delle particelle aveva un diametro inferiore a 3 micron. *Si veda* la Fig. 5. Subito dopo lo screening con uno schermo con mesh 635, la frazione di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron è stata ridotta a circa il 2,4%. *Si veda* la Fig. 6. Subito dopo lo screening con uno schermo con mesh 450, la frazione di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron è stata ridotta ulteriormente a circa il 2%. *Si veda* la Fig. 7. Quando si utilizza uno schermo con mesh 325 mesh, la frazione di particelle aventi un diametro inferiore a 3 micron è ulteriormente ridotta a circa lo 0,14%. *Si veda* la Fig. 8. Infine, uno schermo con mesh 230 riduce la frazione di particelle al di sotto di 3 micron fino allo 0%. *Si veda* la Fig. 9.

Le tecniche di screening presentate in questo esempio illustrano che per ZS-9 possono essere ottenute distribuzioni della dimensione particellare che forniscono un numero ridotto di particelle o nessuna particella inferiore a 3 micron. Si riconoscerà che ZS-9 secondo l'Esempio 5 o H-ZS-9 secondo gli Esempi 6 e 7 può essere sottoposto a screening come insegnato in questo esempio per fornire una distribuzione della dimensione particellare desiderata. Nello specifico, le distribuzioni della dimensione particellare preferite

divulgate nel presente documento possono essere ottenute usando le tecniche in questo esempio per entrambi ZS-9 e H-ZS-9.

ESEMPIO 10

È stato condotto uno studio di tossicità orale a dose ripetuta a 14 giorni in cani Beagle con recupero. Questo studio di tossicità orale conforme a GLP è stato eseguito in cani beagle per valutare la potenziale tossicità orale di ZS-9 quando somministrato a intervalli di 6 h per un periodo di 12 h, tre volte al giorno, in alimenti, per almeno 14 giorni consecutivi. Nello Studio principale ZS-9 è stato somministrato a 3/cani/sexo/dose a dosaggi di 0 (controllo), 325, 650 o 1300 mg/kg/dose. Ulteriori 2 cani/sexo/dose, assegnati allo Studio di recupero, hanno ricevuto 0 o 1300 mg/kg/dose contemporaneamente agli animali dello Studio principale e sono stati esclusi dal trattamento per altri 10 giorni. Un fattore di correzione di 1,1274 è stato usato per correggere ZS-9 per il contenuto di acqua. Registri di dose sono stati usati per confermare l'accuratezza della somministrazione della dose.

Durante il periodo di acclimatazione (dal Giorno -7 al Giorno -1) i cani sono stati addestrati per mangiare 3 porzioni di cibo per cani umido a intervalli di 6 ore. Durante il trattamento la quantità richiesta di articolo di test (in base al peso corporeo registrato più recentemente) è stata miscelata con ~100 g di cibo per cani umido e offerta ai cani a intervalli di 6 ore. Cibo secco aggiuntivo è stato offerto dopo il consumo dell'ultima dose giornaliera. Ciascun cane ha ricevuto la stessa quantità di cibo per cani umido. I pesi corporei sono stati registrati all'arrivo e i

Giorni -2, -1, 6, 13 e 20. Le osservazioni cliniche sono state eseguite due volte al giorno durante i periodi di acclimatazione, trattamento e recupero. Il consumo di cibo umido e secco è stato misurato giornalmente durante il periodo di trattamento. Campioni di sangue e urina per l'analisi di parametri di chimica sierica, ematologia, coagulazione e urinalisi sono stati raccolti in fase di pretest (Giorno -1) e il Giorno 13. Esami oftalmologici sono stati eseguiti in fase di pretest (Giorno -6/7) e il Giorno 7 (femmine) o 8 (maschi). Sono state eseguite valutazioni elettrocardiografiche (Giorno -1) e il Giorno 11. Al termine dello studio (Giorno 14- Studio Principale e Giorno 24- Studio di recupero), sono stati eseguiti esami autoptici, i pesi di organi specificati nel protocollo sono stati pesati, e tessuti selezionati sono stati esaminati microscopicamente.

La somministrazione orale di 325, 650 e 1300 mg di ZS-9/kg/dose con cibo, tre volte al giorno a intervalli di 6 h per un periodo di 12 ore per 14 giorni è stata ben tollerata. I segni clinici erano limitati all'osservazione di materiale bianco, presunto essere articolo di test, nelle feci di alcuni cani a 325 mg/kg/dose e in tutti gli animali che ricevevano ≥ 650 mg/kg/dose durante la seconda settimana di trattamento. Non vi erano effetti avversi su peso corporeo, variazione di peso corporeo, consumo di cibo, ematologia e parametri di coagulazione o valutazioni oftalmoscopiche ed ECG.

Non vi erano risultati macroscopici associati alla somministrazione di ZS-9. Microscopicamente, è stata osservata

infiammazione focale e/o multifocale da minima a lieve nei reni degli animali trattati ma non negli Animali di controllo. Le lesioni avevano incidenza e gravità simili a 650 e 1300 mg/kg ed erano meno frequenti e gravi a 325 mg/kg. In alcuni cani l'infiammazione era unilaterale anziché bilaterale e in alcuni casi era associata a infiammazione nella vescica urinaria e all'origine dell'uretere. Insieme, queste osservazioni suggeriscono che fattori diversi dalla lesione renale diretta, come alterazioni della composizione dell'urina dei cani trattati con ZS-9, possono aver determinato una suscettibilità aumentata alle infezioni subcliniche del tratto urinario, sebbene non si osservassero microorganismi in questi tessuti. Negli animali di recupero l'infiammazione è stata completamente risolta nelle femmine e parzialmente risolta nei maschi suggerendo che a prescindere dalla causa dell'infiammazione questa era reversibile dopo la cessazione del dosaggio. L'incidenza aumentata di infiammazione leucocitaria mista osservata nei cani Beagle trattati con ZS-9 è riassunta di seguito.

Riassunto dell'infiammazione nei reni									
Autopsia terminale (TN): giorno 14									
Dose		0 mg/kg		325 mg/kg		650 mg/kg		1.300 mg/kg	
Sesso		M	F	M	F	M	F	M	F
Numero di animali		3	3	3	3	3	3	3	3
Rene sinistro	Incidenza	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	minima	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3

	lieve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
Rene destro	Incidenza	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	minima	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	lieve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3
Entrambi i reni	Incidenza	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	minima	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	lieve	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6
Somma dei punteggi di gravità	0	0	2	3	4	9	5	9	
	0		5		13		14		
Punteggi medi di gravità del gruppo	0,00		0,83		2,17		2,33		

Infiammazione della vescica urinaria acuta minima e cristalli non identificati sono stati osservati anche nella pelvi renale e nelle urine di femmine sottoposte a dosaggi di 650 mg/kg/dose come riassunto di seguito

Sommario dei cristalli osservati a 650 mg/kg/dose			
Animale n.	4420	4421	4422
Cristalli non identificati nell'urina	+	-	+
Cristalli nella pelvi renale	-	+	-
Infiammazione acuta della vescica urinaria	+	+	-

Non sono stati identificati cristalli nelle femmine del gruppo 2 o 4 o in qualsiasi maschio trattato con ZS-9.

In entrambi gli studi è stato notato che il pH urinario era elevato rispetto al controllo ed è stato ipotizzato che la variazione del pH urinario e/o della composizione urinaria influenzasse la solubilità del soluto dell'urina determinando la formazione di cristalli che ha causato l'irritazione del tratto urinario e/o la suscettibilità aumentata alle infezioni del tratto urinario (UTI).

La descrizione dei cristalli urinari (lungi cluster appuntiti sottili) accoppiati con il profilo dimensionale particellare e l'insolubilità dell'articolo di test rendono molto improbabile che questi cristalli siano di ZS-9.

ESEMPIO 11

I cristalli di ZS-9 vengono preparati e designati "ZS-9 non sottoposto a screening". Lo screening secondo le procedure dell'Esempio 10 viene condotto su un campione di cristalli di ZS-9 e il campione sottoposto a screening viene designato "ZS-9 > 5 µm". Un altro campione di Cristalli di ZS-9 è sottoposto a uno scambio ionico secondo le procedure dell'Esempio 6 di cui sopra e viene poi sottoposto a screening secondo le procedure dell'Esempio 10. I cristalli di H-ZS-9 risultanti sono designati "ZS-9 + > 5 µm".

Il seguente studio di 14 giorni è progettato per mostrare l'effetto della dimensione particellare e della forma particellare sul pH urinario e sulla presenza di cristalli nell'urina. I composti di cui sopra sono

somministrati a beagle per via orale mediante miscelazione con cibo per cani umido. Il regime è somministrato 3 volte al giorno a intervalli di 6 h per un periodo di 12 h nel modo seguente:

DISEGNO DI STUDIO

Gruppo	mg/kg/dose*	Femmina
Controllo	0	3
ZS-9 non sottoposto a screening	750	3
ZS-9 > 5 µm	750	3
ZS-9 + > 5 µm	750	3
ZS-9 non sottoposto a screening	100	3
ZS-9 > 5 µm	100	3
ZS-9 + > 5 µm	100	3
NaHCO ₃	50	3

* non corretta per acqua

ZS-9+ = cristallo a pH neutro

Numero totale di cani	24 femmine
Età	5 mesi di età all'arrivo
Acclimatazione	≥ 10 giorni
Formulazione dell'articolo di test	Miscelato con cibo per cani umido
Somministrazione dell'articolo di test	Entro 30 minuti dalla somministrazione

Analisi della formulazione della dose I registri di dose saranno usati per confermare il dosaggio. Il peso di eventuale cibo umido rimanente sarà registrato.

La seguente tabella delinea le osservazioni, la valutazione tossicocinetica, le indagini di laboratorio (ematologia, urinalisi) e le procedure terminali.

Osservazioni

Mortalità e segni di cattiva salute o reazione al trattamento	Due volte al giorno (dopo il trattamento e la sera) inclusa la valutazione delle feci
Esame dettagliato	Durante l'acclimatazione, settimanalmente nel corso dello studio
Pesi corporei	Arrivo, Giorno -1, Giorno 7 e 14
Consumo di cibo	Giornaliero (cibo umido e secco)
Oftalmoscopia	Nessuna

Tossicocinetica (per potenziale analisi di Zr)

3 X 1 ml di sangue intero/campione con pesi del campione registrati	Giorno -1: Pre-dose Giorno 13: Pre-dose e 4 h dopo la 2 ^a dose
---	--

Indagini di laboratorio

Ematologia/chimica clinica (si veda l'elenco)	Pretrattamento e durante le Settimane 1 e 2 nel corso dello studio
--	--

Urinalisi (si veda l'elenco) Pretrattamento e durante le Settimane 1 e 2 nel corso dello studio (gabbia metabolica, campione di urine da mantenere in luogo fresco)
Urina rimanente aliquotata e conservata per possibile analisi futura di Zr

Procedure terminali

Autopsia Tutti gli animali indipendentemente dalla modalità di morte.
Tutti i tessuti raccolti nell'NBF (si veda l'elenco)

Istopatologia Solo tratto urinario (rene e vescica)

Questi test mostrano che i silicati di zirconio della presente invenzione sono particolarmente adatti per il trattamento di iperkaliemia.

ESEMPIO 12

Cristalli di UZSi-9 sono stati preparati mediante reazione in un recipiente di cristallizzazione da 5 G standard.

I reagenti sono stati preparati come segue. Un pallone di Morton da 22 L era dotato da un agitatore ad asta, termocoppia, e un imbuto gocciolatore equilibrato. Il pallone è stato caricato con acqua deionizzata (3,25 L). L'agitazione è stata avviata a circa 100 giri/min ed è stato aggiunto idrossido di sodio (1091 g di NaOH) al pallone. Il contenuto del pallone ha subito una reazione esotermica man mano che l'idrossido di sodio si è disciolto. La soluzione è stata agitata e

raffreddata a meno di 34°C. È stata aggiunta una soluzione di silicato di sodio (5672,7 g). A questa soluzione è stata aggiunta una soluzione di acetato di zirconio (3309,5 g) per 43 minuti. La sospensione risultante è stata agitata per altri 22 minuti. I germi di cristallizzazione di ZS-9 (223,8 g) sono stati aggiunti al recipiente di reazione e agitati per circa 17 minuti.

La miscela è stata trasferita in un recipiente a pressione di Parr da 5 G con l'ausilio di acqua deionizzata (0,5 L). Il recipiente aveva pareti lisce e un agitatore standard. Il reattore non aveva una bobina di raffreddamento presente. Il recipiente è stato chiuso a tenuta e la miscela di reazione è stata agitata a circa 275-325 giri/min e riscaldata a 185+/- 10°C per 4 h, poi mantenuta a 184-186°C e immersa per 72 h. Infine, i reagenti sono stati poi raffreddati a 80°C per 12,6 h. Il solido bianco risultante è stato filtrato con l'ausilio di acqua deionizzata (18 L). I solidi sono stati lavati con acqua deionizzata (125 L) fino a quando il pH del filtrato di eluizione non era inferiore a 11 (9,73). Il residuo umido è stato essiccato *sottovuoto* (25 pollici Hg) per 48 ore a 95-105°C per fornire 2577,9 g (il 107,1%) di ZS-9 come solido bianco.

Il grafico XRD del ZS-9 ottenuto in questo esempio è mostrato nella Fig. 10. Il grafico FTIR di questo materiale è mostrato nella Fig. 11. Questi spettri XRD e FTIR sono caratterizzati dalla presenza di picchi di assorbimento tipicamente associati alla forma cristallina di ZS-11. In aggiunta, i picchi che sono associati a ZS-9 mostrano una diffusione significativa dovuta a impurità cristalline (ad esempio la presenza di

cristalli di ZS-11 in una composizione di ZS-9). Per esempio, gli spettri FTIR mostrano un assorbimento significativo attorno a 764 e 955 cm^{-1} . Il grafico XRD per questo esempio mostra un rumore significativo e picchi scarsamente definiti a valori 2-theta di 7,5, 32 e 42,5.

ESEMPIO 13

Cristalli di UZSi-9 a capacità elevata sono stati preparati secondo il seguente esempio rappresentativo.

I reagenti sono stati preparati come segue. Un pallone di Morton da 22 L era dotato da un agitatore ad asta, termocoppia, e un imbuto gocciolatore equilibrato. Il pallone è stato caricato con acqua deionizzata (8,600 g, 477,37 moli). L'agitazione è stata avviata a circa 145-150 giri/min e idrossido di sodio (661,0 g, 16,53 moli di NaOH, 8,26 moli di Na₂O) è stato aggiunto al pallone. Il contenuto di pallone ha subito una reazione esotermica da 24°C a 40°C per un periodo di 3 minuti man mano che l'idrossido di sodio si è disciolto. La soluzione è stata agitata per un'ora per consentire di diminuire l'esotermia iniziale. È stata aggiunta una soluzione di silicato di sodio (5,017 g, 22,53 moli di SiO₂, 8,67 moli di Na₂O). A questa soluzione, per mezzo dell'imbuto gocciolatore, è stata aggiunta una soluzione di acetato di zirconio (2,080 g, 3,76 moli di ZrO₂) per 30 min. La sospensione risultante è stata agitata per altri 30 min.

La miscela è stata trasferita in un recipiente a pressione di Parr da 5 G Modello 4555 con l'ausilio di acqua deionizzata (500 g, 27,75 moli). Il reattore è stato dotato di una bobina di raffreddamento avente

una configurazione a serpentina per fornire una struttura a diaframmi all'interno del reattore adiacente all'agitatore. La bobina di raffreddamento non è stata caricata con fluido di scambio termico poiché veniva usata in questa reazione semplicemente per fornire una struttura a diaframmi adiacente all'agitatore.

Il recipiente è stato chiuso a tenuta e la miscela di reazione è stata agitata a circa 230-235 giri/min e riscaldata da 21°C a 140-145°C per 7,5 ore e mantenuta a 140-145°C per 10,5 ore, poi riscaldata a 210-215°C per 6,5 ore dove è stata ottenuta la pressione massima di 295-300 psi, poi mantenuta a 210-215°C per 4 1,5 ore. Successivamente, il reattore è stato raffreddato a 45°C per un periodo di 4,5 ore. Il solido bianco risultante è stato filtrato con l'ausilio di acqua deionizzata (1,0 KG). I solidi sono stati lavati con acqua deionizzata (40 L) fino a quando il pH del filtrato di eluizione non era inferiore a 11 (10,54). Una porzione rappresentativa del residuo umido è stata essiccata sottovuoto (25 pollici Hg) per tutta la notte a 100°C per fornire 1,376 g (l'87,1%) di ZS-9 come solido bianco.

Il grafico XRD dello ZS-9 ottenuto è mostrato nella Fig. 12. Il grafico FTIR di questo materiale è mostrato nella Fig. 13. Questi spettri XRD e FTIR, rispetto a quelli per l'Esempio 12 (Figg. 10-11), mostravano picchi ben delineati senza diffusione e l'assenza di picchi associati a forme cristalline diverse da ZS-9 (ad esempio, picchi di ZS-11). Questo esempio illustra come la presenza di una struttura a diaframmi all'interno del reattore migliori drasticamente e

inaspettatamente la qualità dei cristalli così ottenuti. Sebbene non si desidera essere vincolati dalla teoria, gli inventori comprendono che i diaframmi forniscono turbolenza aggiunta che solleva i solidi (vale a dire, cristalli) e determina una sospensione più uniforme di cristalli all'interno del recipiente di reazione mentre la reazione è in corso. Questa sospensione migliorata permette una reazione più completa alla forma cristallina desiderata e riduce la presenza di forme cristalline indesiderate di silicato di zirconio nel prodotto finale.

ESEMPIO 14

La capacità di scambio di potassio (KEC) di silicato di zirconio (ZS-9) è stata determinata secondo il seguente protocollo.

Questo metodo di test ha usato una HPLC capace di introduzione di solvente a gradiente e rilevamento di scambio cationico. La colonna era una IonPac CS12A, analitica (2 x 250 mm). La portata era 0,5 mL/minuto con un tempo di esecuzione di approssimativamente 8 minuti. La temperatura della colonna è stata impostata a 35°C. Il volume di iniezione era 10 µL e il lavaggio dell'ago era 250 µL. La pompa è stata azionata in modalità Isocratica e il solvente era acqua DI.

Uno standard madre è stato preparato pesando accuratamente e registrando il peso di circa 383 mg di cloruro di potassio (grado ACS), il quale è stato trasferito in un pallone volumetrico in plastica da 100 mL. Il materiale è stato disciolto e diluito in volume con diluente e poi miscelato. Lo standard madre aveva una concentrazione di K⁺ di 2000 ppm (2 mg/mL). I campioni sono stati preparati pesando accuratamente,

registrando e trasferendo circa 112 mg di ZS-9 in una fiala di plastica da 20 mL. 20,0 mL della soluzione standard madre di potassio di 2000 ppm sono stati pipettati nella fiala e il contenitore è stato chiuso. Le fiale per campioni sono state poste su uno scuotitore ad azione manuale e sono state agitate per almeno 2 ore ma non per più di 4 ore. La soluzione di preparazione del campione è stata filtrata attraverso un filtro in PTFE da 0,45 µm in un contenitore di plastica. 750 µL della soluzione di campione sono stati trasferiti in un pallone volumetrico di plastica da 100 mL. Il campione è stato diluito in volume con acqua DI e miscelato. La concentrazione di K⁺ iniziale era 15 ppm (1 Spg/mL).

I campioni sono stati iniettati nella HPLC. La Fig. 14 mostra un esempio del cromatogramma della soluzione in bianco. La Fig. 15 mostra un esempio del cromatogramma della soluzione standard di saggio. La Fig. 16 mostra un cromatogramma di campione esemplificativo. La capacità di scambio di potassio è stata calcolata usando la seguente formula:

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

“Water” = Acqua

KEC è la capacità di scambio di potassio in mEq/g. La concentrazione iniziale di potassio (ppm) è IC. La concentrazione finale di potassio (ppm) è FC. Il peso equivalente (peso atomico/valenza) è Eq wt. Il volume (L) dello standard nella preparazione del campione è V. Il peso di ZS-9 (mg) usato per la preparazione del campione è Wt_{spl}. La

percentuale (%) di contenuto di acqua (LOD) è % in acqua.

Tre campioni di ZS-9 prodotti secondo le procedure dell'Esempio 12, vale a dire, in un reattore senza diaframmi (per esempio, struttura a bobina di raffreddamento interna), sono stati testati per la capacità di scambio di potassio (KEC) secondo la procedura di cui sopra. Analogamente, tre campioni di ZS-9 prodotti secondo l'Esempio 13 in un reattore avente bobine di raffreddamento fungenti da diaframmi sono stati testati secondo questa procedura. I risultati nella Tabella 3 di seguito mostrano che la procedura dell'Esempio 13 e la presenza di diaframmi all'interno del recipiente di cristallizzazione hanno determinato un aumento drastico della capacità di scambio di potassio.

Tabella 3 Capacità di scambio di potassio (KEC)			
Esempio 12 (senza diaframmi)		Esempio 13 (con diaframmi)	
Lotto 5368-10311A	2,3 meq/gm	Lotto 2724-9A	3,9 meq/gm
Lotto 5368-12211A	1,7 meq/gm	Lotto 2724-13D	3,8 meq/gm
Lotto 5368-13811A	1,8 meq/gm	Lotto 2724-18F	3,8 meq/gm

ESEMPIO 15

L'uso di una bobina di raffreddamento interna per fornire una struttura a diaframmi all'interno del reattore è fattibile solo per reattori di polle dimensioni dell'ordine di 5 galloni poiché i reattori di dimensioni più grandi non possono essere facilmente equipaggiati con, e tipicamente non utilizzano, bobine di raffreddamento.

Gli inventori hanno progettato un reattore per produzione su

larga scala di cristalli di ZS-9 KEC di elevata purezza. I reattori su larga scala utilizzano tipicamente una camicia per ottenere il trasferimento di calore alla camera di reazione anziché bobine sospese all'interno della camera di reazione. Un reattore da 200 L convenzionale 100 è mostrato nella Fig. 17. Il reattore 100 ha pareti lisce e un agitatore 101 che si estende nel centro della camera di reazione. Il reattore 100 ha anche un pozzetto 102 e una valvola d'uscita inferiore 103. Gli inventori hanno progettato un reattore migliorato 200, Fig. 18, che ha anche un agitatore 201, un pozzetto 202 e una valvola d'uscita inferiore 203. Il reattore migliorato 200 ha strutture di diaframmi 204 sulle sue pareti laterali, le quali in combinazione con l'agitatore 201 forniscono un sollevamento e una sospensione significativi dei cristalli durante la reazione e la creazione di cristalli di ZS-9 KEC di elevata purezza. Il reattore migliorato può anche includere una camicia di raffreddamento o riscaldamento per controllare la temperatura di reazione durante la cristallizzazione oltre alle strutture di diaframmi 204. I dettagli di una configurazione di diaframmi esemplificativa e non limitativa sono mostrati nella Fig. 19. Preferibilmente, il reattore ha un volume di almeno 20 L, più preferibilmente 200 L o superiore, o nell'intervallo da 200 L a 30.000 L.

Si intende che la descrizione e gli esempi sono considerati solo esemplificativi, con la vera portata dell'invenzione indicata dalle seguenti rivendicazioni.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione per uso nel trattamento di iperkaliemia, in cui la composizione è una composizione a scambio cationico comprendente un silicato di zirconio di formula (I):



dove

A è uno ione sodio, ione rubidio, ione cesio, ione calcio, ione magnesio, ione idronio o loro miscele,

M è almeno un metallo strutturale, in cui il metallo strutturale è afnio (4+), stagno (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), terbio (4+) o loro miscele,

“p” ha un valore da 1 a 20,

“x” ha un valore da 0 a meno di 1,

“n” ha un valore $0 < n \leq 12$,

“y” ha un valore da 0 a 12,

“m” ha un valore da 3 a 36 e $1 \leq n + y \leq 12$,

in cui la composizione presenta una dimensione particellare mediana superiore a 3 micron e meno del 7% delle particelle nella composizione ha un diametro inferiore a 3 micron, e la composizione presenta un contenuto di sodio inferiore al 12% in peso.

2. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il contenuto di sodio è inferiore allo 6% in peso.

3. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il contenuto di sodio è tra lo 0,05 e il 3% in peso

4. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il contenuto di sodio è inferiore allo 0,01% in peso.

5. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui la dimensione particellare mediana varia da 5 a 1000 micron.

6. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui la dimensione particellare mediana varia da 20 a 100 micron,

7. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui la composizione presenta uno spettro di diffrazione di raggi X su polveri generato usando una fonte di radiazione K-alfa del rame indicante almeno i seguenti valori di spaziature d:

una prima spaziatura d nell'intervallo di 2,7-3,5 angstrom avente un primo valore di intensità,

una seconda spaziatura d nell'intervallo di 5,3-6,1 avente un secondo valore di intensità, in cui il secondo valore di intensità è inferiore al primo valore di intensità,

una terza spaziatura d nell'intervallo di 1,6-2,4 angstrom avente un terzo valore di intensità,

una quarta spaziatura d all'interno dell'intervallo di 2,0-2,8 angstrom avente un quarto valore di intensità, e

una quinta spaziatura d all'interno dell'intervallo di 5,9-6,7 angstrom avente un quinto valore di intensità, in cui i valori di intensità terzo, quarto e quinto sono ciascuno inferiore ai valori di intensità primo e secondo.

8. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui

la composizione è sotto forma di capsula o compressa.

9. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il paziente è affetto da iperkaliemia acuta.

10. Composizione per uso secondo la rivendicazione 9, in cui al paziente deve essere somministrata una dose da 0,7 a 1.500 mg/Kg/giorno.

11. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il paziente è affetto da iperkaliemia cronica.

12. Composizione per uso secondo la rivendicazione 11, in cui al paziente deve essere somministrata una dose da 0,25 a 100 mg/Kg/giorno.

13. Composizione per uso secondo la rivendicazione 1, in cui il paziente è a rischio di insufficienza cardiaca congestizia.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLA 1/18

Figura 1

“Dark = ZrO₃ (oct), Light: SiO₂ (tet), Cations not shown” = “Scuri = ZrO₃ (ott), chiari: SiO₂ (tet), cationi non mostrati”

TAVOLA 2/18

Figura 2

“Particle name” = Nome particella

“Particle RI” = IR particella

“Dispersant name” = Nome disperdente

“Water” = Acqua

“Accessory name” = Nome accessorio

“Absorption” = Assorbimento

“Dispersant RI” = IR disperdente

“Pump Speed” = Velocità pompa

“RPM” = GIRI/MIN

“Analysis model” = Modello di analisi

“General purpose” = Impiego generico

“Size range” = Intervallo dimensioni

“0.020 to 2000.000 um” = da 0,020 a 2000,000 um

“Weighted Residual” = Residuo ponderato

“Sensitivity” = Sensibilità

“Normal” = Normale

“Obscuration” = Oscuramento

“Result Emulation” = Emulazione risultato

“Off” = Disattiva

“Concentration” = Concentrazione

“Specific Surface Area” = Area superficie specifica

“Span” = Larghezza

“Surface Weighted Mean D[3,2]” = Media ponderata superficie D[3,2]

“Uniformity” = Uniformità

“VoL Weighted Mean D[4,3]” = Media ponderata VoL D[4,3]

“Result units” = Unità risultato

“Particle size distribution” = Distribuzione dimensione particellare

“Particle Size” = Dimensione particellare

“ZS-9 -Average, Wednesday, January 12, 2011 4:37:09 PM” = ZS-9 -

media, mercoledì 12 gennaio 2011 17:01:56

“Size” = Dimensione

“Vol Under %” = Vol. inferiore alla percentuale

“ZS-9 lot 5332-04310-A” = lotto 5332-04310-A di ZS-9

TAVOLA 3/18

Figura 3

“Particle name” = Nome particella

“Particle RI” = IR particella

“Dispersant name” = Nome disperdente

“Water” = Acqua

“Accessory name” = Nome accessorio

“Absorption” = Assorbimento

“Dispersant RI” = IR disperdente

“Pump Speed” = Velocità pompa

“RPM” = GIRI/MIN

“Analysis model” = Modello di analisi

“General purpose” = Impiego generico

“Size range” = Intervallo dimensioni

“0.020 to 2000.000 um” = da 0,020 a 2000,000 um

“Weighted Residual” = Residuo ponderato

“Sensitivity” = Sensibilità

“Normal” = Normale

“Obscuration” = Oscuramento

“Result Emulation” = Emulazione risultato

“Off” = Disattiva

“Concentration” = Concentrazione

“Specific Surface Area” = Area superficie specifica

“Span” = Larghezza

“Surface Weighted Mean D[3,2]” = Media ponderata superficie D[3,2]

“Uniformity” = Uniformità

“VoL Weighted Mean D[4,3]” = Media ponderata VoL D[4,3]

“Result units” = Unità risultato

“Particle size distribution” = Distribuzione dimensione particellare

“Particle Size” = Dimensione particellare

“ZS-9 -Average, Thursday, January 13, 2011 11:09:02 AM” = ZS-9 -media,

giovedì 13 gennaio 2011 11:09:02

“Size” = Dimensione

“Vol Under %” = Vol. inferiore alla percentuale

“ZS-9 lot 5332-15410-A” = lotto 5332-04310-A di ZS-9

TAVOLA 4/18

Figura 4

“Particle name” = Nome particella

“Particle RI” = IR particella

“Dispersant name” = Nome disperdente

“Water” = Acqua

“Accessory name” = Nome accessorio

“Absorption” = Assorbimento

“Dispersant RI” = IR disperdente

“Pump Speed” = Velocità pompa

“RPM” = GIRI/MIN

“Analysis model” = Modello di analisi

“General purpose” = Impiego generico

“Size range” = Intervallo dimensioni

“0.020 to 2000.000 um” = da 0,020 a 2000,000 um

“Weighted Residual” = Residuo ponderato

“Sensitivity” = Sensibilità

“Normal” = Normale

“Obscuration” = Oscuramento

“Result Emulation” = Emulazione risultato

“Off” = Disattiva

“Concentration” = Concentrazione

“Specific Surface Area” = Area superficie specifica

“Span” = Larghezza

“Surface Weighted Mean D[3,2]” = Media ponderata superficie D[3,2]

“Uniformity” = Uniformità

“VoL Weighted Mean D[4,3]” = Media ponderata VoL D[4,3]

“Result units” = Unità risultato

“Particle size distribution” = Distribuzione dimensione particellare

“Particle Size” = Dimensione particellare

“ZS-9 -Average, Wednesday, January 12, 2011 4:37:09 PM” = ZS-9 -

media, mercoledì 12 gennaio 2011 16:37:09

“Size” = Dimensione

“Vol Under %” = Vol. inferiore alla percentuale

“ZS-9 preclinical lot” = lotto preclinico di ZS-9

TAVOLA 5/18

Figura 5

“Serial Number” = Numero di serie

“Range” = Intervallo

“Meas: Original” = Misuraz.: originale

“LOT” = LOTTO

“Date” = Data

“Meas #” = Misuraz. n.

“Time” = Ora

“Pres #” = Pres. n.

“OPERATOR” = OPERATORE

“Summary” = Riassunto

“Percentiles” = Percentili

“Dia” = Diam.

“Width” = Larghezza

“%CHAN” = %CANALE

“Size (microns)” = Dimensione (micron)

“SIZE” = DIMENSIONE

“%PASS” = %PASSANTE

“Distribution: Volume” = Distribuzione: volume

“Progression: Geometric Root8” = Progressione: radice geometrica8

“Upper Edge” = Bordo superiore

“Lower Edge” = Bordo inferiore

“Residuals: Disabled” = Residui: disattivati

“Number Of Channels” = Numero di canali

“Filter: On” = Filtro: attivo

“Run Time: 10 seconds” = Tempo di esecuzione: 10 secondi

“Run Number: 1 of 1 runs” = Numero di esecuzioni: esecuzione 1 di 1

“Particle: DefaultParticle” = Particella: particella predefinita

“Particle Transparency: Trans” = Trasparenza particella: trasp.

“Particle Refractive Index” = Indice di rifrazione particella

“Particle Shape: Irregular” = Forma particella: irregolare

“Database Path” = Percorso database

“Fluid” = Fluido

“Fluid Refractive Index” = Indice di rifrazione fluido

“Loading Factor” = Fattore di caricamento

“Transmission” = Trasmissione

“Above Residual” = Superiore al residuo

“Below Residual” = Inferiore al residuo

“lot 5332-04310A w/o screening” = lotto 5332-04310A s. screening

TAVOLA 6/18

Figura 6

“Serial Number” = Numero di serie

“Range” = Intervallo

“Meas: Original” = Misuraz.: originale

“LOT” = LOTTO

“Date” = Data

“Meas #” = Misuraz. n.

“Time” = Ora

“Pres #” = Pres. n.

“OPERATOR” = OPERATORE

“Summary” = Riassunto

“Percentiles” = Percentili

“Dia” = Diam.

“Width” = Larghezza

“%CHAN” = %CANALE

“Size (microns)” = Dimensione (micron)

“SIZE” = DIMENSIONE

“%PASS” = %PASSANTE

“Distribution: Volume” = Distribuzione: volume

“Progression: Geometric Root8” = Progressione: radice geometrica8

“Upper Edge” = Bordo superiore

“Lower Edge” = Bordo inferiore

“Residuals: Disabled” = Residui: disattivato

“Number Of Channels” = Numero di canali

“Filter: On” = Filtro: attivo

“Run Time: 10 seconds” = Tempo di esecuzione: 10 secondi

“Run Number: 1 of 1 runs” = Numero di esecuzioni: esecuzione 1 di 1

“Particle: DefaultParticle” = Particella: particella predefinita

“Particle Transparency: Trans” = Trasparenza particella: trasp.

“Particle Refractive Index” = Indice di rifrazione particella

“Particle Shape: Irregular” = Forma particella: irregolare

“Database Path” = Percorso database

“Fluid” = Fluido

“Fluid Refractive Index” = Indice di rifrazione fluido

“Loading Factor” = Fattore di caricamento

“Transmission” = Trasmissione

“Above Residual” = Superiore al residuo

“Below Residual” = Inferiore al residuo

“lot 5332-04310A 635 mesh” = lotto 5332-04310A mesh 635

TAVOLA 7/18

Figura 7

“Serial Number” = Numero di serie

“Range” = Intervallo

“Meas: Original” = Misuraz.: originale

“LOT” = LOTTO

“Date” = Data

“Meas #” = Misuraz. n.

“Time” = Ora

“Pres #” = Pres. n.

“OPERATOR” = OPERATORE

“Summary” = Riassunto

“Percentiles” = Percentili

“Dia” = Diam.

“Width” = Larghezza

“%CHAN” = %CANALE

“Size (microns)” = Dimensione (micron)

“SIZE” = DIMENSIONE

“%PASS” = %PASSANTE

“Distribution: Volume” = Distribuzione: volume

“Progression: Geometric Root8” = Progressione: radice geometrica8

“Upper Edge” = Bordo superiore

“Lower Edge” = Bordo inferiore

“Residuals: Disabled” = Residui: disattivato

“Number Of Channels” = Numero di canali

“Filter: On” = Filtro: attivo

“Run Time: 10 seconds” = Tempo di esecuzione: 10 secondi

“Run Number: 1 of 1 runs” = Numero di esecuzioni: esecuzione 1 di 1

“Particle: DefaultParticle” = Particella: particella predefinita

“Particle Transparency: Trans” = Trasparenza particella: trasp.

“Particle Refractive Index” = Indice di rifrazione particella

“Particle Shape: Irregular” = Forma particella: irregolare

“Database Path” = Percorso database

“Fluid” = Fluido

“Fluid Refractive Index” = Indice di rifrazione fluido

“Loading Factor” = Fattore di caricamento

“Transmission” = Trasmissione

“Above Residual” = Superiore al residuo

“Below Residual” = Inferiore al residuo

“lot 5332-04310A 450 mesh” = lotto 5332-04310A mesh 450

TAVOLA 8/18

Figura 8

“Serial Number” = Numero di serie

“Range” = Intervallo

“Meas: Original” = Misuraz.: originale

“LOT” = LOTTO

“Date” = Data

“Meas #” = Misuraz. n.

“Time” = Ora

“Pres #” = Pres. n.

“OPERATOR” = OPERATORE

“Summary” = Riassunto

“Percentiles” = Percentili

“Dia” = Diam.

“Width” = Larghezza

“%CHAN” = %CANALE

“Size (microns)” = Dimensione (micron)

“SIZE” = DIMENSIONE

“%PASS” = %PASSANTE

“Distribution: Volume” = Distribuzione: volume

“Progression: Geometric Root8” = Progressione: radice geometrica8
“Upper Edge” = Bordo superiore
“Lower Edge” = Bordo inferiore
“Residuals: Disabled” = Residui: disattivato
“Number Of Channels” = Numero di canali
“Filter: On” = Filtro: attivo
“Run Time: 10 seconds” = Tempo di esecuzione: 10 secondi
“Run Number: 1 of 1 runs” = Numero di esecuzioni: esecuzione 1 di 1
“Particle: DefaultParticle” = Particella: particella predefinita
“Particle Transparency: Trans” = Trasparenza particella: trasp.
“Particle Refractive Index” = Indice di rifrazione particella
“Particle Shape: Irregular” = Forma particella: irregolare
“Database Path” = Percorso database
“Fluid” = Fluido
“Fluid Refractive Index” = Indice di rifrazione fluido
“Loading Factor” = Fattore di caricamento
“Transmission” = Trasmissione
“Above Residual” = Superiore al residuo
“Below Residual” = Inferiore al residuo
“lot 5332-04310A 325 mesh” = lotto 5332-04310A mesh 325

TAVOLA 9/18

Figura 9

“Serial Number” = Numero di serie
“Range” = Intervallo
“Meas: Original” = Misuraz.: originale

“LOT” = LOTTO

“Date” = Data

“Meas #” = Misuraz. n.

“Time” = Ora

“Pres #” = Pres. n.

“OPERATOR” = OPERATORE

“Summary” = Riassunto

“Percentiles” = Percentili

“Dia” = Diam.

“Width” = Larghezza

“%CHAN” = %CANALE

“Size (microns)” = Dimensione (micron)

“SIZE” = DIMENSIONE

“%PASS” = %PASSANTE

“Distribution: Volume” = Distribuzione: volume

“Progression: Geometric Root8” = Progressione: radice geometrica8

“Upper Edge” = Bordo superiore

“Lower Edge” = Bordo inferiore

“Residuals: Disabled” = Residui: disattivato

“Number Of Channels” = Numero di canali

“Filter: On” = Filtro: attivo

“Run Time: 10 seconds” = Tempo di esecuzione: 10 secondi

“Run Number: 1 of 1 runs” = Numero di esecuzioni: esecuzione 1 di 1

“Particle: DefaultParticle” = Particella: particella predefinita

“Particle Transparency: Trans” = Trasparenza particella: trasp.

“Particle Refractive Index” = Indice di rifrazione particella

“Particle Shape: Irregular” = Forma particella: irregolare

“Database Path” = Percorso database

“Fluid” = Fluido

“Fluid Refractive Index” = Indice di rifrazione fluido

“Loading Factor” = Fattore di caricamento

“Transmission” = Trasmissione

“Above Residual” = Superiore al residuo

“Below Residual” = Inferiore al residuo

“lot 5332-04310A 230 mesh” = lotto 5332-04310A mesh 230

TAVOLA 10/18

Figura 10

“File Name” = Nome file

“Sample Name” = Nome campione

“Comment” = Commento

“Date & Time” = Data e ora

“Condition” = Condizione

“X-ray Tube” = Tubo a raggi X

“Voltage” = Tensione

“Current” = Corrente

“Scan Range” = Intervallo scansione

“Step Size” = Dimensione gradino

“Count Time” = Tempo di conteggio

“Slit” = Fenditura

“deg” = gradi

“Group” = Gruppo

“Data” = Dati

“XRD plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 12” = Grafico

XRD per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 12

TAVOLA 11/18

Figura 11

“FTIR plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 12” = Grafico

FTIR per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 12

TAVOLA 12/18

Figura 12

“File Name” = Nome file

“Sample Name” = Nome campione

“Comment” = Commento

“1st Scan” = 1a scansione

“Date & Time” = Data e ora

“Condition” = Condizione

“X-ray Tube” = Tubo a raggi X

“Voltage” = Tensione

“Current” = Corrente

“Scan Range” = Intervallo scansione

“Step Size” = Dimensione gradino

“Count Time” = Tempo di conteggio

“Slit” = Fenditura

“deg” = gradi

“Group” = Gruppo

“Data” = Dati

“XRD plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 13” = Grafico
XRD per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 13

TAVOLA 13/18

Figura 13

“FTIR plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 13” = Grafico
FTIR per ZS-9 preparato secondo l'Esempio 13

TAVOLA 14/18

Figura 14

“Minutes” = Minuti

“Example of the Blank Solution Chromatogram” = Esempio del
cromatogramma della soluzione in bianco

Figura 15

“Minutes” = Minuti

“Example of the Assay Standard Solution Chromatogram” = Esempio del
cromatogramma della soluzione standard del saggio

TAVOLA 15/18

Figura 16

“Minutes” = Minuti

“Exemplary Sample Chromatogram” = Cromatogramma di campione
esemplificativo

TAVOLA 16/18

Figura 17

“TOP VIEW” = VISTA DALL'ALTO

“SIDE VIEW” = VISTA LATERALE

“200-L reaction vessel with standard agitator arrangement” = Recipiente di reazione da 200 L con disposizione di agitatore standard

TAVOLA 17/18

Figura 18

“TOP VIEW” = VISTA DALL’ALTO

“SIDE VIEW” = VISTA LATERALE

“200-L reaction vessel with baffles for production of enhanced ZS-9” = Recipiente di reazione da 200 L con diaframmi per la produzione di ZS-9 potenziato

TAVOLA 18/18

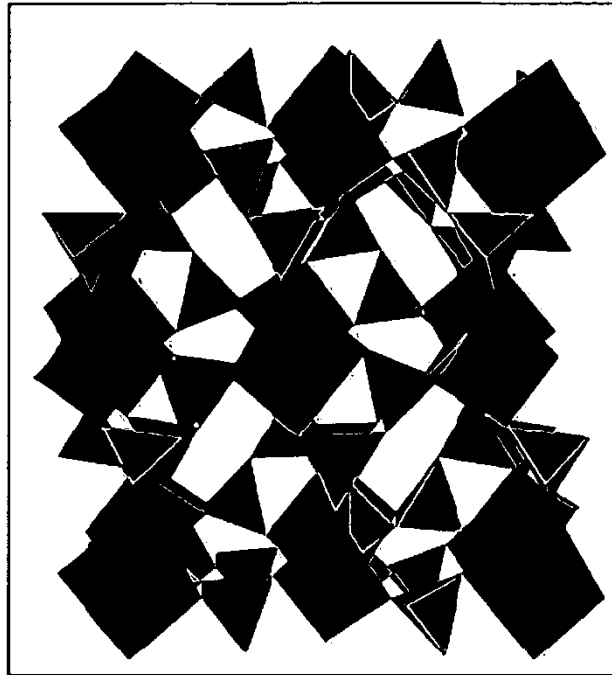
Figura 19

“DETAIL F” = DETTAGLIO F

“Detail of baffle design for 200-L reaction vessel for production of enhanced ZS-9” = Dettaglio di configurazione dei diaframmi per recipiente di reazione da 200 L per la produzione di ZS-9 potenziato

*** **

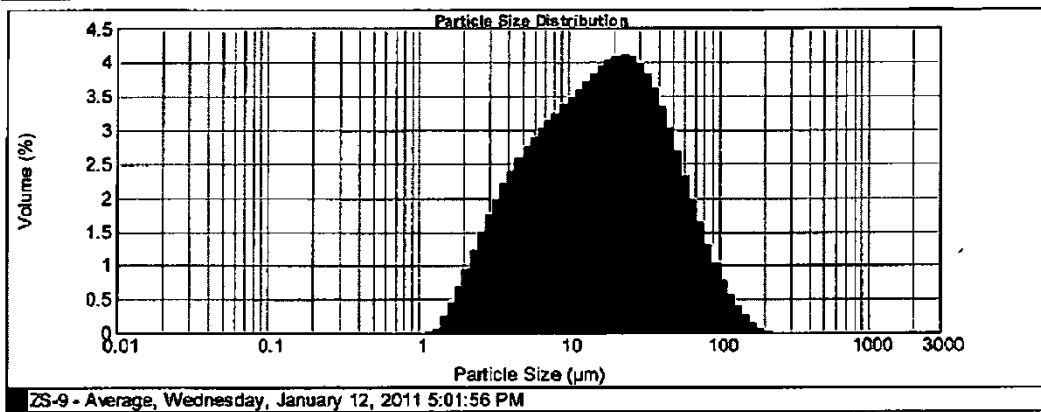
Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.



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

Fig. 1

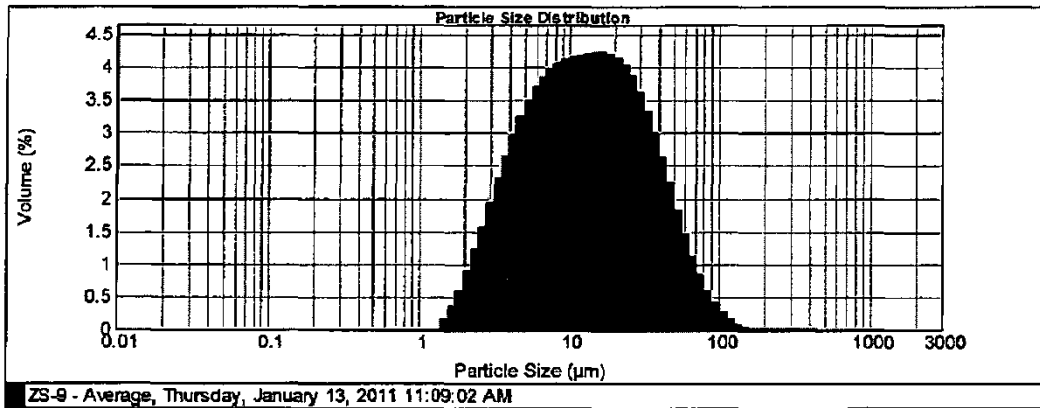
Particle Name: ZS-9(0.001)	Accessory Name: Hydro 2000S (A)	Pump Speed: 2000 RPM	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.550	Absorption: 0.001		Size range: 0.020 to 2000.000 um	Obscuration: 15.49 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330		Weighted Residual: 0.626 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0192 %Vol	Span : 3.269	Uniformity: 1.04	Result units: Volume	
Specific Surface Area: 0.636 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 9.433 um	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 24.964 um		
d(0.1): 3.603 um	d(0.5): 16.407 um	d(0.9): 57.436 um		



Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %	Size (µm)	Vol Under %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.096	24.52	50.238	86.82	355.656	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.962	27.59	56.368	89.60	399.052	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.01	8.934	30.91	63.246	91.82	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.418	0.07	10.024	34.28	70.963	93.66	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.31	11.247	37.76	79.621	95.46	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.76	12.619	41.39	89.337	96.76	632.458	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	1.44	14.159	45.08	100.237	97.81	709.627	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	2.38	15.987	48.91	112.488	98.58	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	3.56	17.828	52.84	126.191	99.14	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	5.06	20.000	56.87	141.589	99.53	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	6.79	22.440	60.95	158.868	99.76	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	8.75	25.179	65.05	178.250	99.93	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	10.84	28.251	69.12	200.000	99.98	1415.692	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	13.33	31.698	73.10	224.404	100.00	1588.658	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	16.80	35.588	78.03	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.637	18.64	39.905	80.33	282.508	100.00	2000.000	100.00
0.125	0.00	0.893	0.00	6.328	21.51	44.774	83.89	319.979	100.00		

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

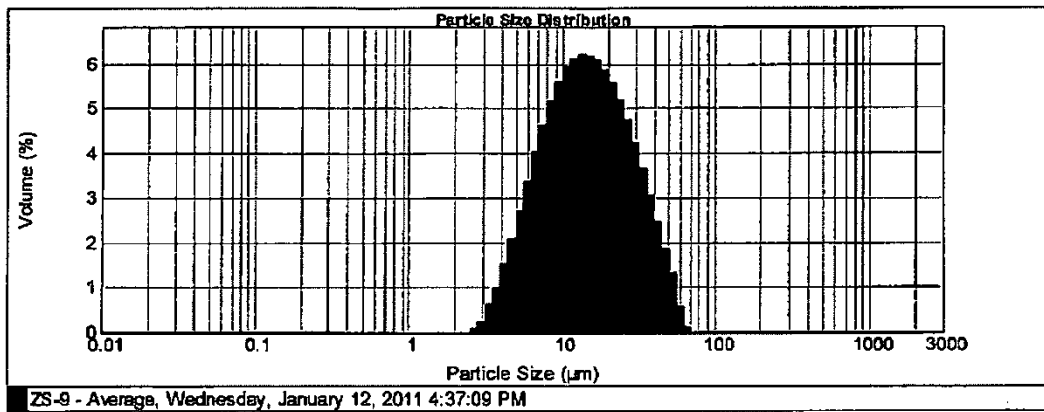
Particle Name: ZS-9(0.001)	Accessory Name: Hydro 2000S (A)	Pump Speed: 2000 RPM	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.550	Absorption: 0.001		Size range: 0.020 to 2000.000 μ m	Obscuration: 15.11 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330		Weighted Residual: 0.777 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0172 %Vol	Span : 3.059		Uniformity: 0.984	Result units: Volume
Specific Surface Area: 0.703 m ² /g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 8.538 μ m		Vol. Weighted Mean D[4,3]: 19.297 μ m	
d(0.1): 3.715 μ m		d(0.5): 12.825 μ m		d(0.9): 42.950 μ m



Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %	Size (μm)	Vol Under %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.098	28.93	50.238	93.13	355.056	99.98
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.982	32.89	56.989	94.89	399.062	99.99
0.025	0.00	0.178	0.00	1.282	0.00	8.834	36.94	63.246	96.42	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.418	0.00	10.024	41.08	70.983	97.54	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.16	11.247	48.22	79.821	98.37	563.877	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.51	12.618	49.41	89.337	98.96	632.455	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	1.11	14.159	53.62	100.237	99.37	709.827	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	2.00	15.887	57.85	112.488	99.84	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	3.22	17.825	62.08	126.191	99.81	893.387	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	4.80	20.000	66.27	141.889	99.89	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	6.74	22.440	70.41	158.956	99.92	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	9.04	25.179	74.44	178.250	99.93	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	11.69	28.251	78.30	200.000	99.94	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	14.68	31.698	81.93	224.404	99.95	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	17.91	35.688	85.27	251.786	99.96	1782.602	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.637	21.40	39.805	88.28	282.508	99.97	2000.000	100.00
0.125	0.00	0.893	0.00	6.325	25.08	44.774	90.50	316.979	99.97		

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

Particle Name: ZS-9(0.001)	Accessory Name: Hydro 2000S (A)	Pump Speed: 2000 RPM	Analysis model: General purpose	Sensitivity: Normal
Particle RI: 1.550	Absorption: 0.001		Size range: 0.020 to 2000.000 μ m	Obscuration: 15.25 %
Dispersant Name: Water	Dispersant RI: 1.330		Weighted Residual: 0.458 %	Result Emulation: Off
Concentration: 0.0258 %Vol	Span : 2.003	Uniformity: 0.613	Result units: Volume	
Specific Surface Area: 0.515 m^2/g	Surface Weighted Mean D[3,2]: 11.644 μ m	Vol. Weighted Mean D[4,3]: 17.741 μ m		
d(0.1): 5.999 μ m	d(0.5): 14.374 μ m	d(0.9): 34.795 μ m		



Size (μ m)	Vol Under %	Size (μ m)	Vol Under %	Size (μ m)	Vol Under %	Size (μ m)	Vol Under %	Size (μ m)	Vol Under %	Size (μ m)	Vol Under %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.098	15.83	50.238	98.00	355.658	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.982	20.25	56.388	99.32	399.052	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.00	8.994	26.40	63.248	99.88	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.418	0.00	10.024	30.98	70.968	100.00	502.577	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.00	11.247	36.88	79.621	100.00	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.00	12.619	42.99	89.337	100.00	632.456	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	0.00	14.158	49.19	100.237	100.00	709.827	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	0.00	15.887	55.38	112.466	100.00	798.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	0.00	17.825	61.42	126.191	100.00	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	0.09	20.000	67.28	141.589	100.00	1002.874	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	0.34	22.440	72.82	158.866	100.00	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	0.86	25.179	78.00	178.250	100.00	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	1.97	28.231	82.75	200.000	100.00	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	3.47	31.688	86.99	224.404	100.00	1588.858	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	5.55	35.588	90.65	251.785	100.00	1782.602	100.00
0.112	0.00	0.786	0.00	5.637	8.28	39.805	93.72	282.508	100.00	2000.000	100.00
0.128	0.00	0.893	0.00	6.323	11.62	44.774	96.18	318.379	100.00		

Fig. 4 (ZS-9 preclinical lot)

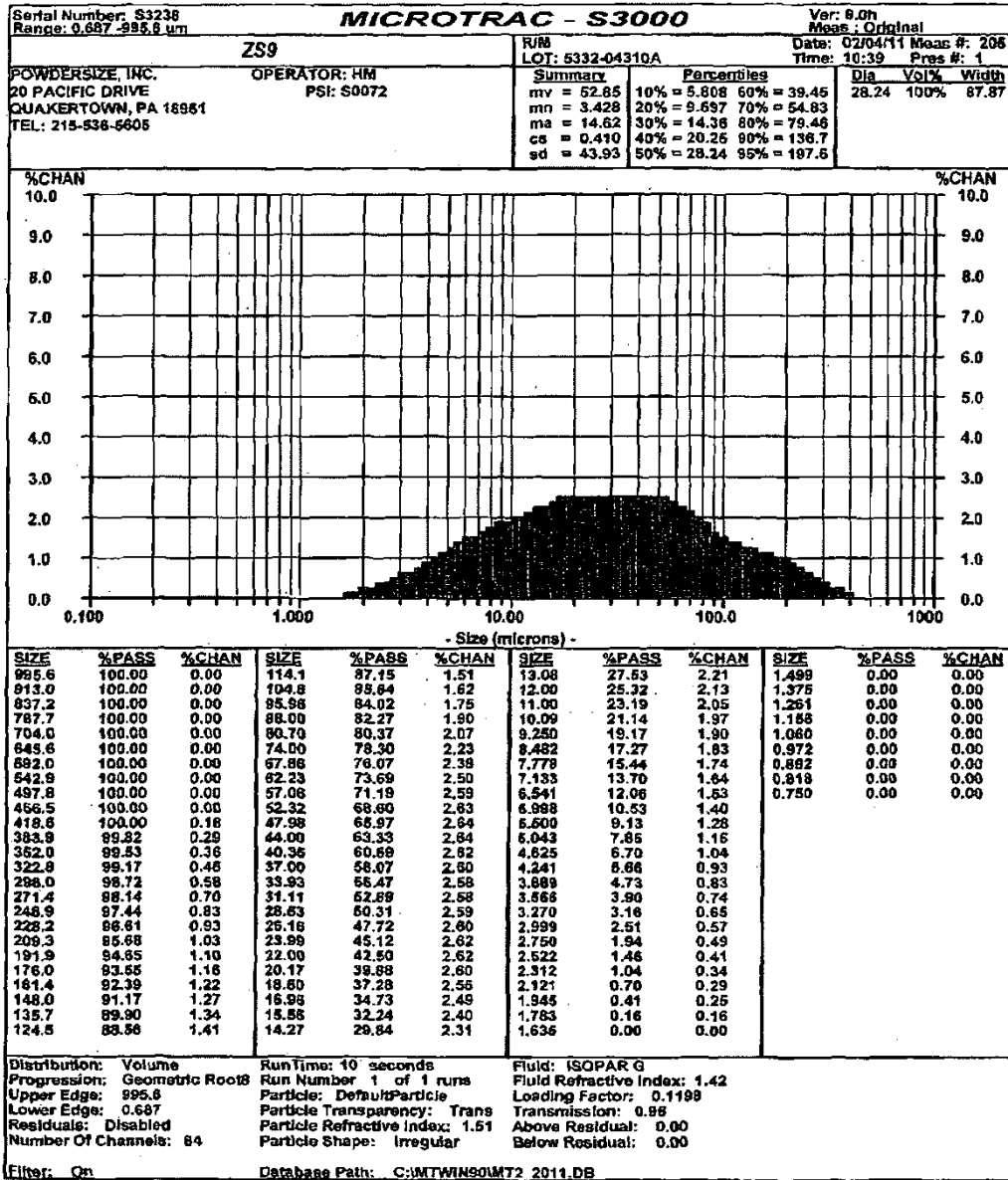


Fig. 5 (lot 5332-04310A w/o screening)

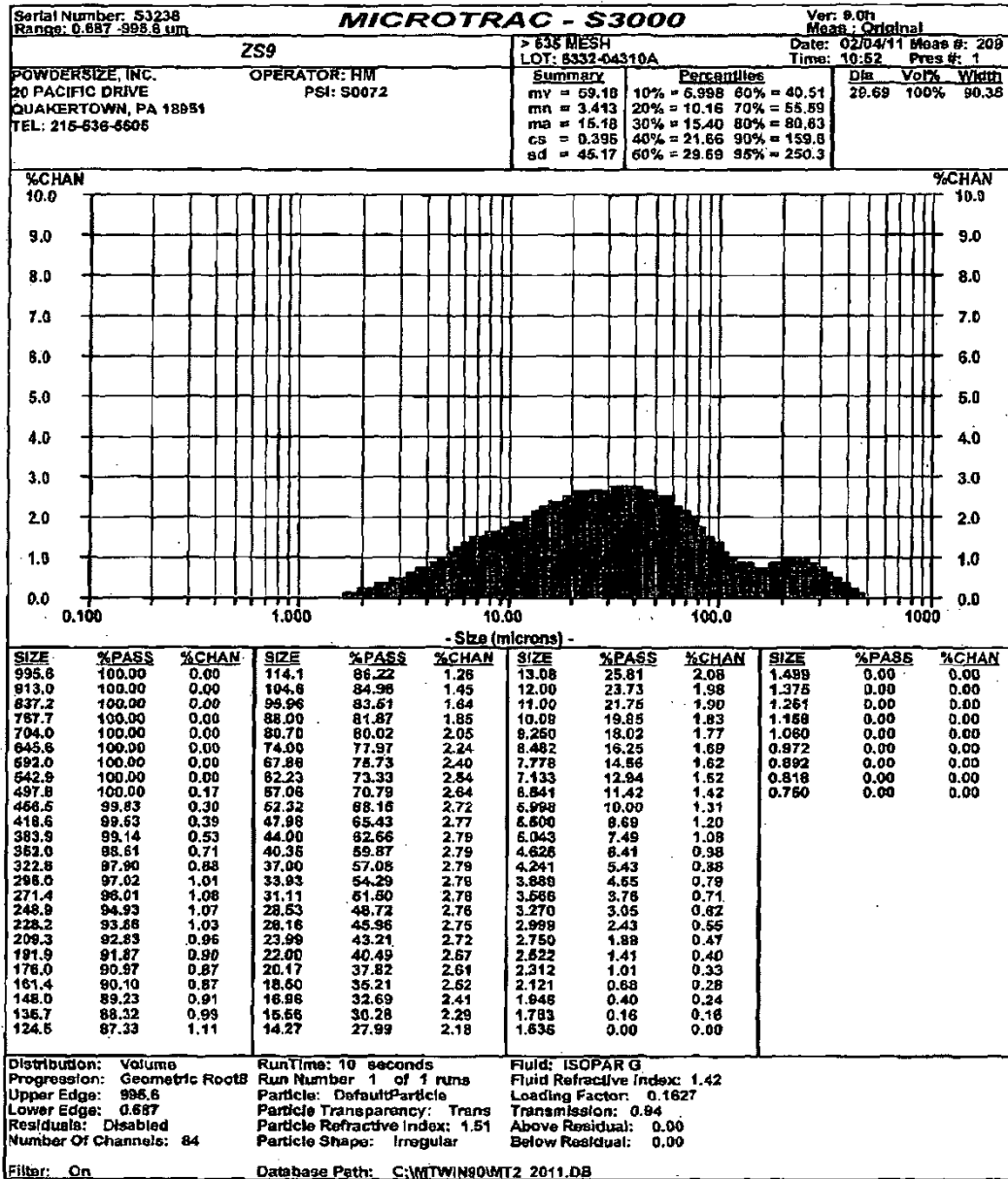


Fig. 6 (lot 5332-04310A 635 mesh)

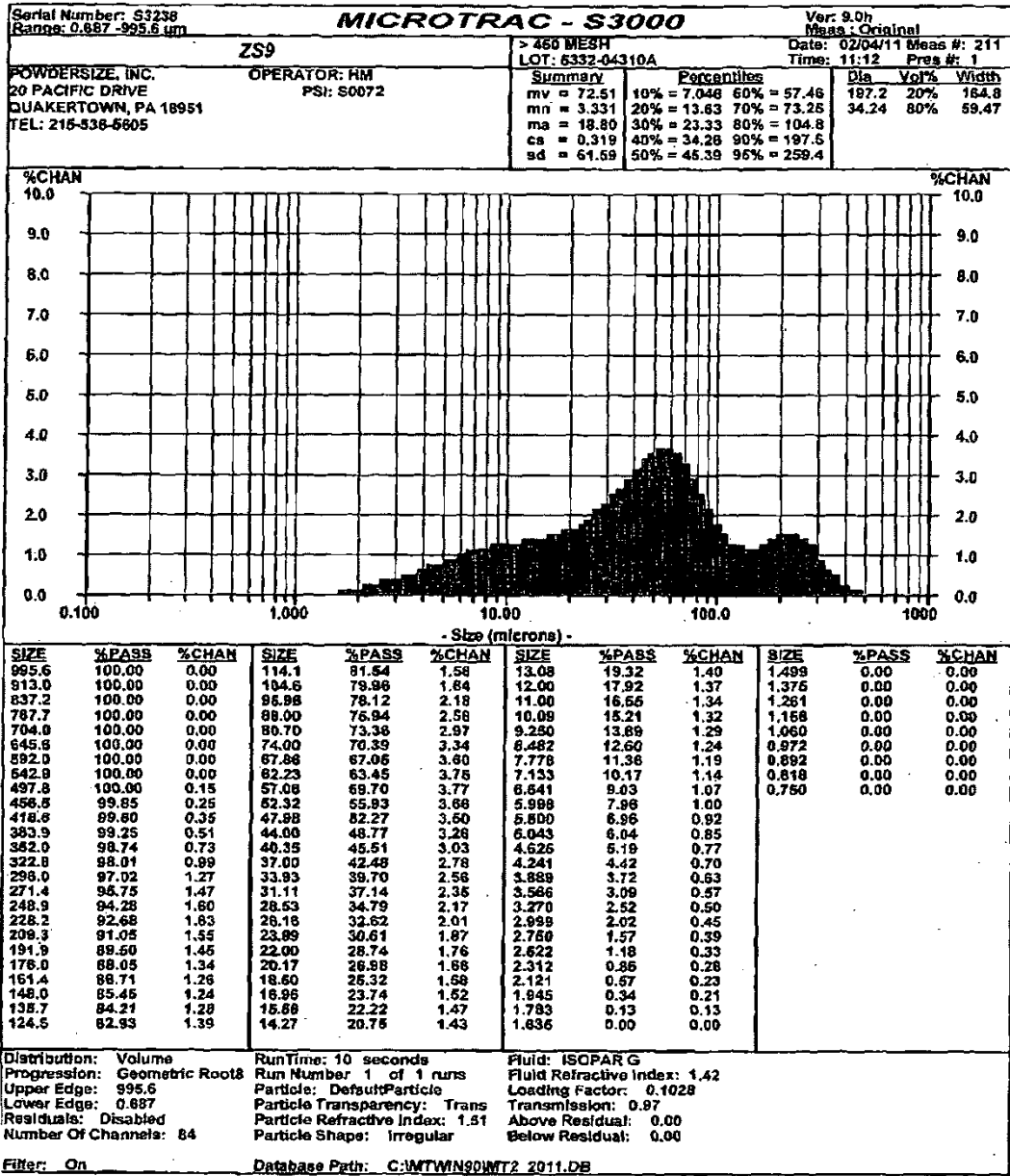


Fig. 7 (lot 5332-04310A 450 mesh)

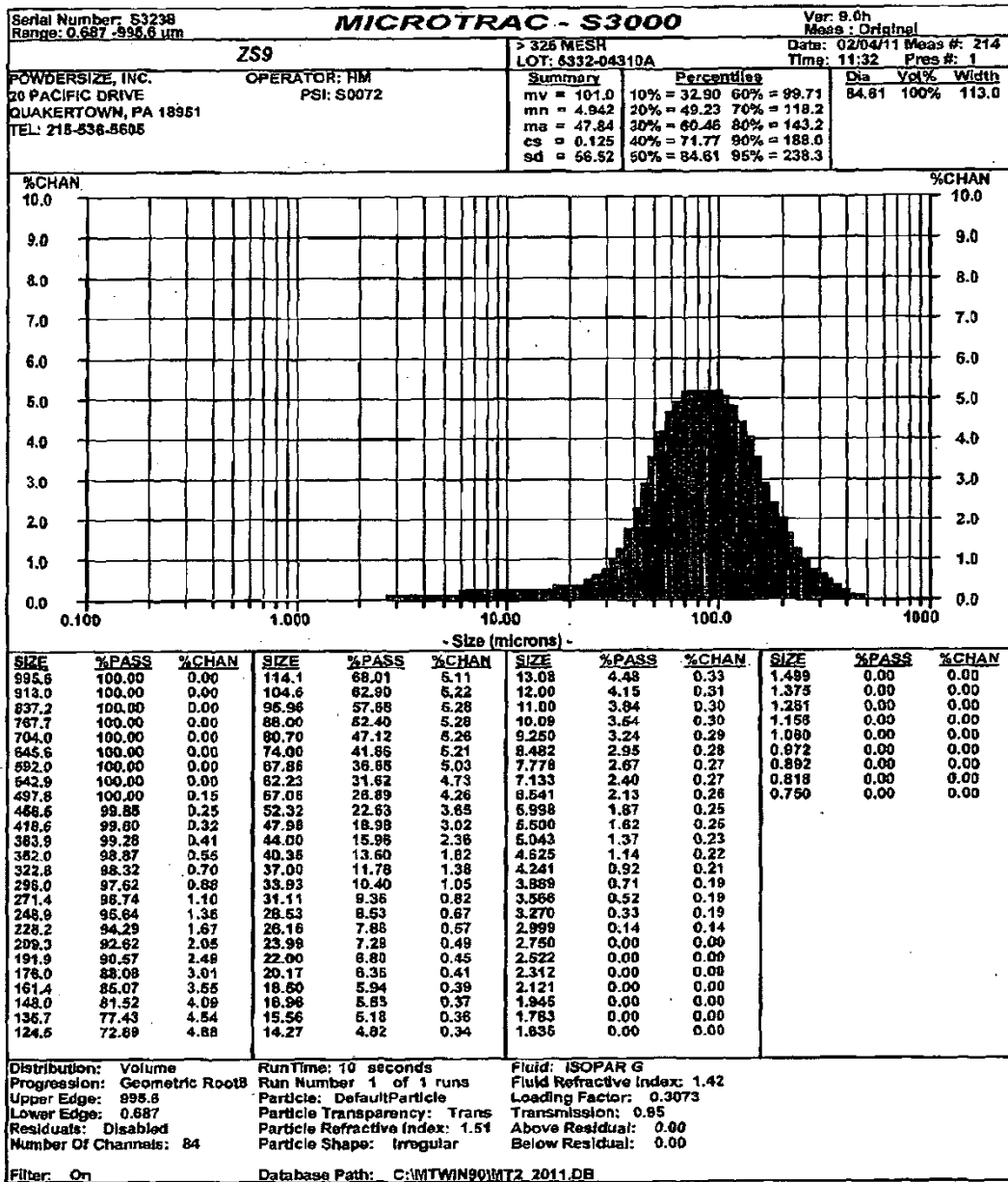


Fig. 8 (lot 5332-04310A 325 mesh)

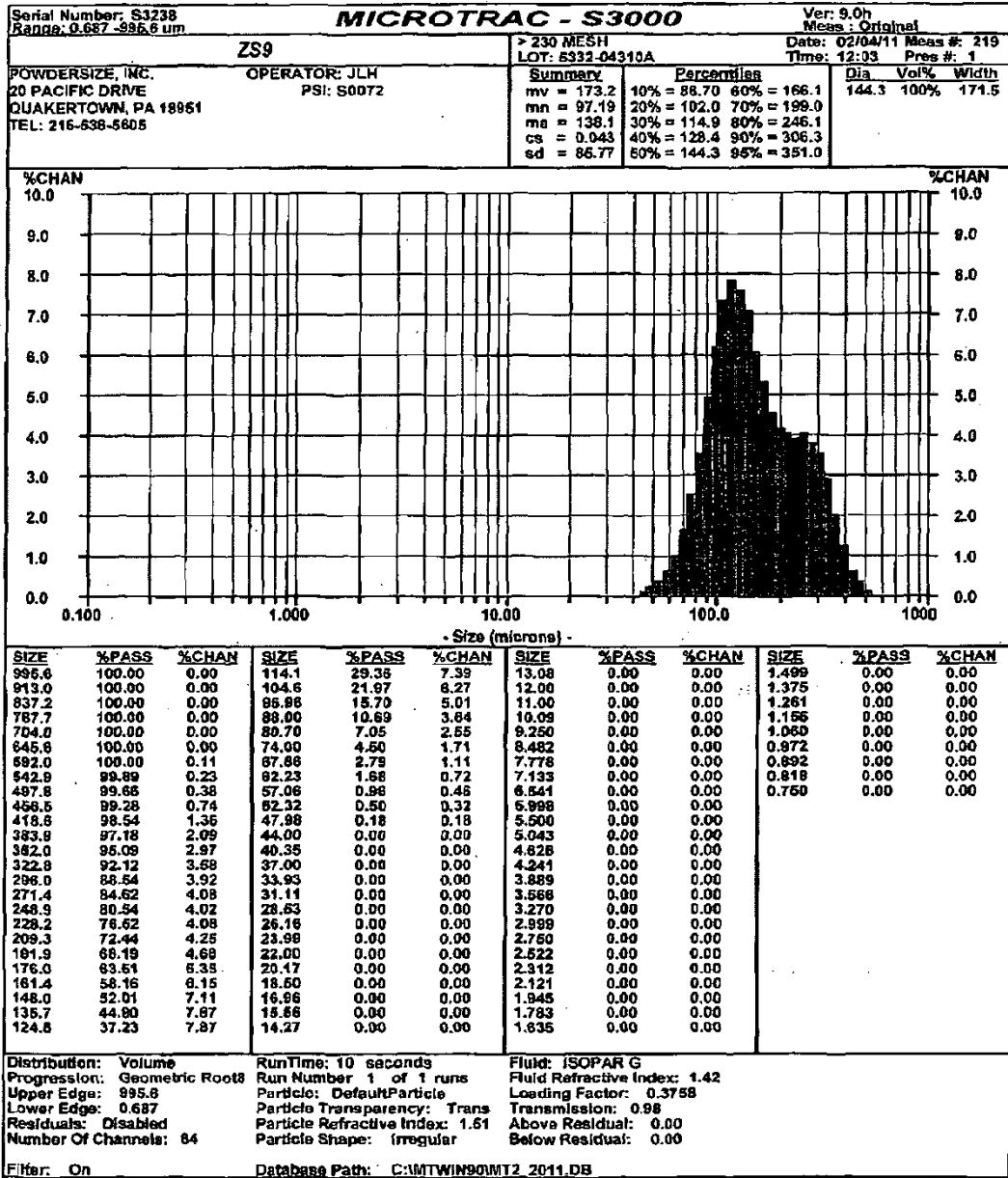


Fig. 9 (lot 5332-04310A 230 mesh)

*** Multi Plot ***

File Name : Cedarburg Hauser\42762a
Sample Name : 5333-10311-A 4D-7 Comment : UzSi-9
Date & Time : 05-02-11 17:13:01
Condition :
X-ray Tube : Cu(1.54060 Å) Voltage : 40.0 kV Current : 35.0 mA
Scan Range : 4.0000 <-> 45.0000 deg Step Size : 0.0200 deg
Count Time : 0.60 sec Slit DS : 1.00 deg SS : 1.00 deg RS : 0.30 mm

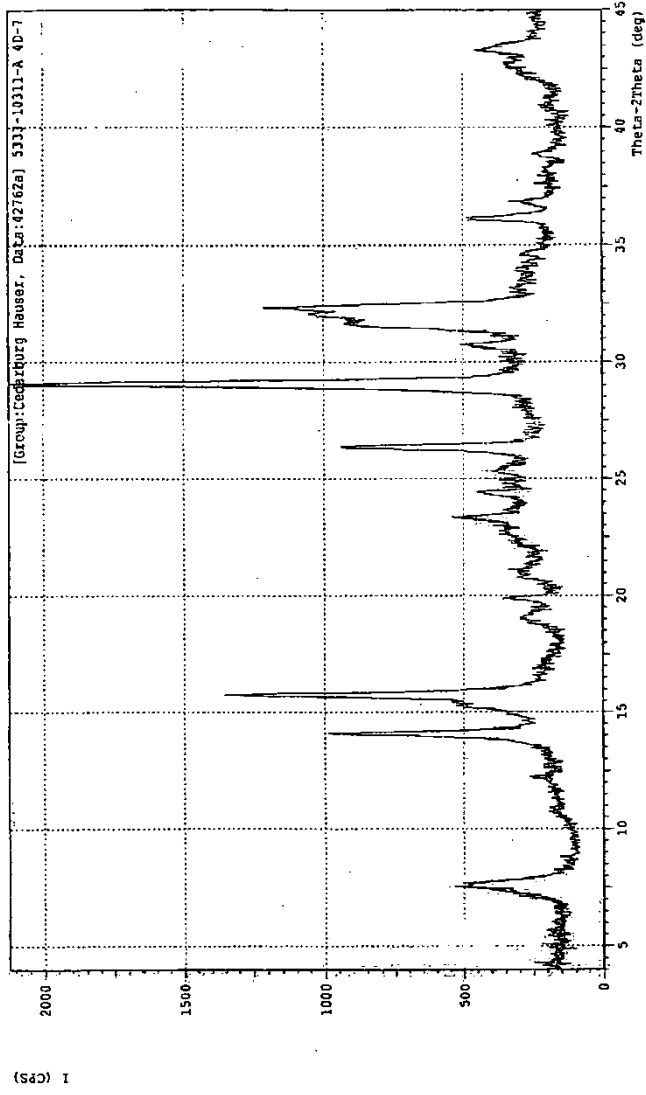


Fig. 10: XRD plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 12.

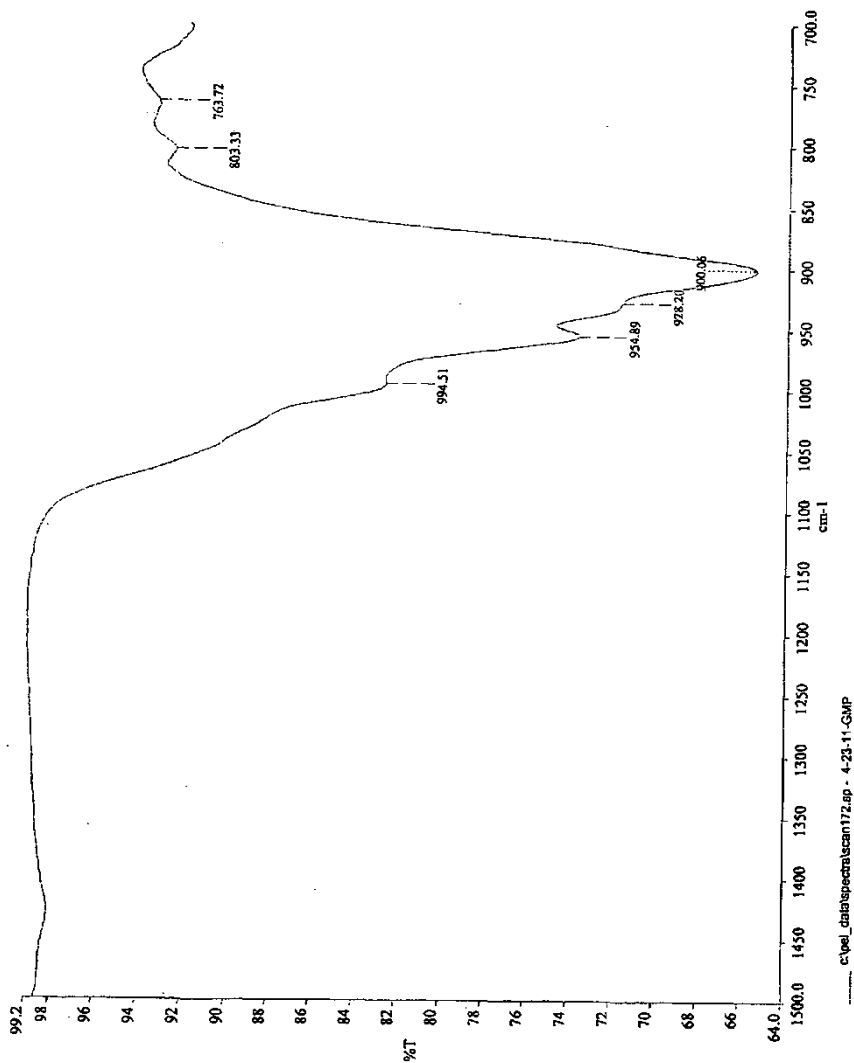


Fig. 11: FTIR plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 12.

*** Multi Plot ***
File Name : Cedarburg Hauser\43557A
Sample Name : 2724-18F
Date & Time : 01-13-12 16:07:20
Condition : Comment : 2S-9 1st Scan
X-ray Tube : Cu(1.54060 Å) Voltage : 40.0 kV Current : 35.0 mA
Scan Range : 4.0000 <-> 45.0000 deg Step Size : 0.0200 deg
Count Time : 0.60 sec Slit DS : 1.00 deg SS : 1.00 deg RS : 0.30 mm

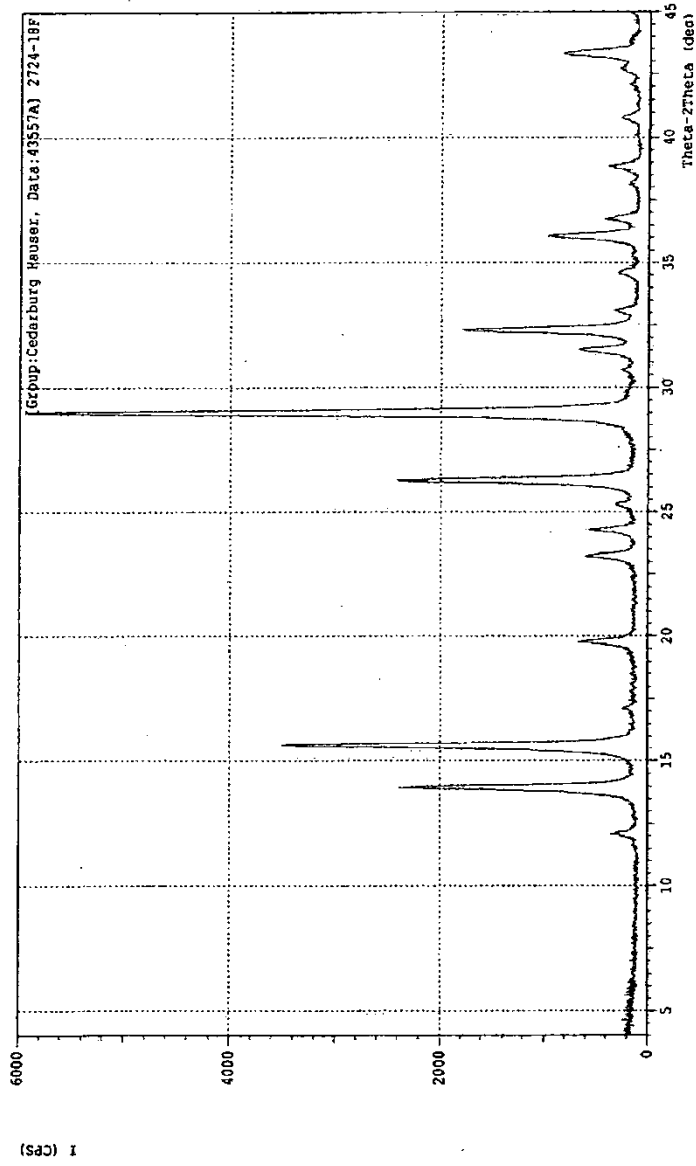


Fig. 12: XRD plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 13.

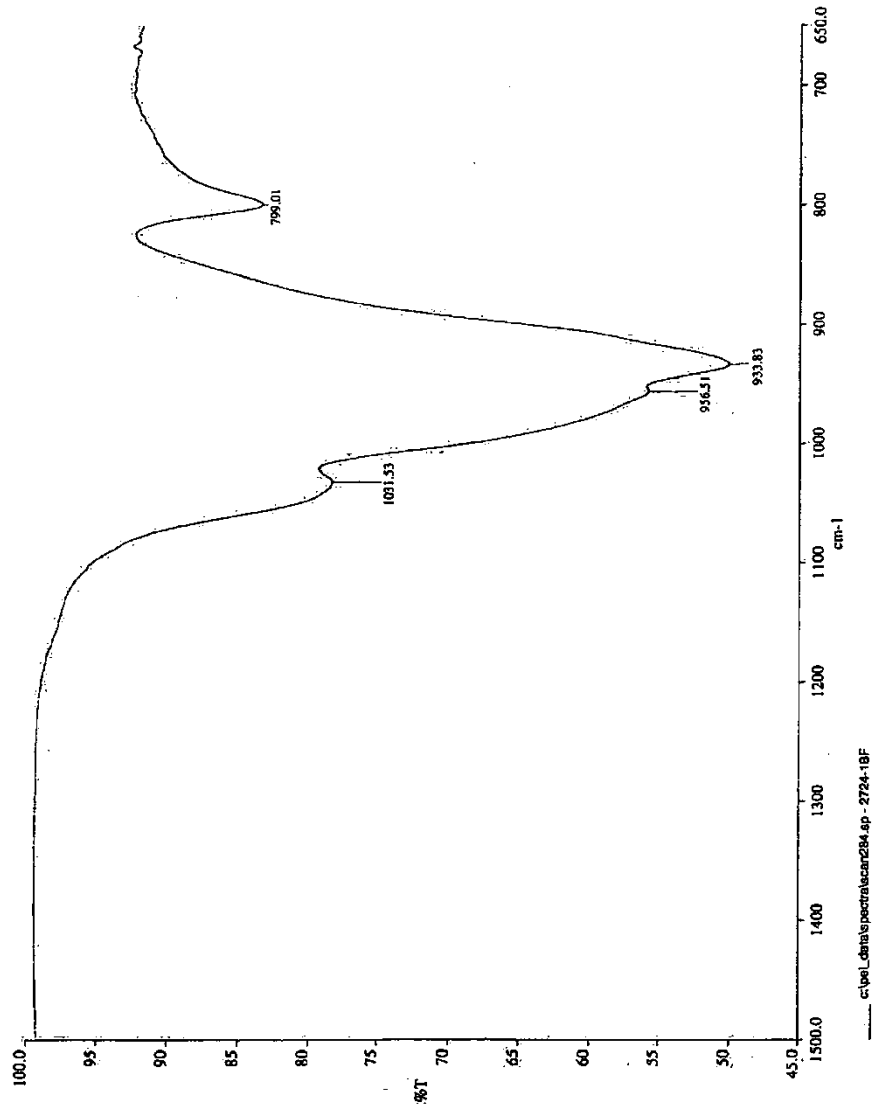


Fig. 13: FTIR plot for ZS-9 prepared in accordance with Example 13.

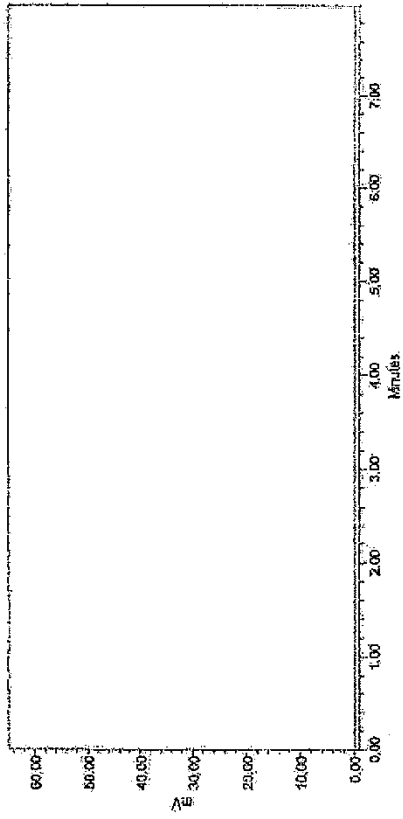


Fig. 14: Example of the Blank Solution Chromatogram

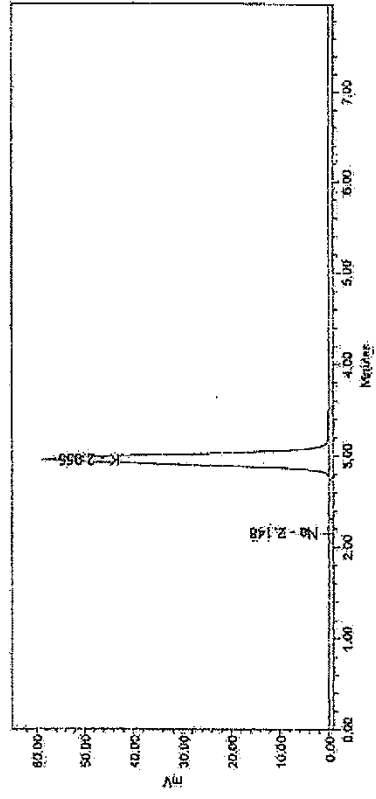


Fig. 15: Example of the Assay Standard Solution Chromatogram.

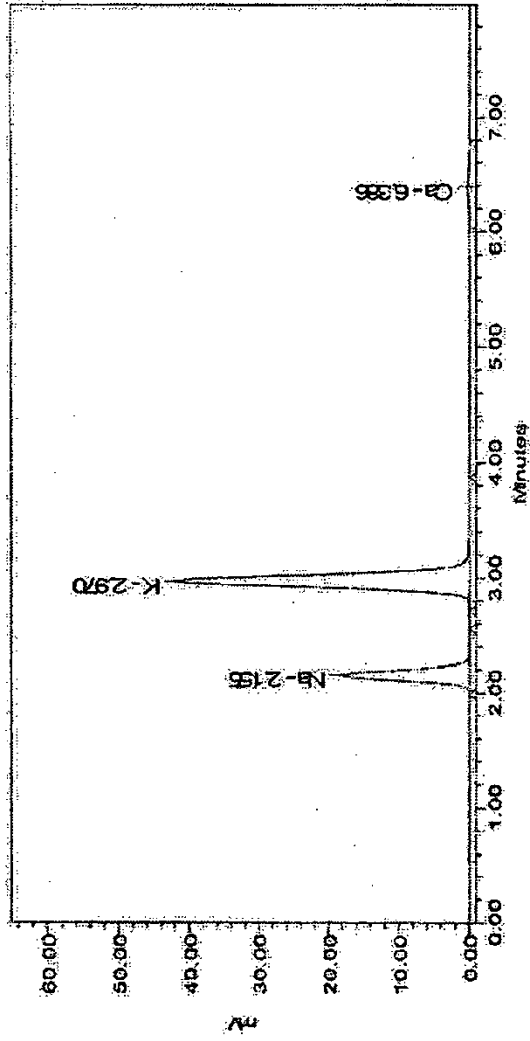


Fig. 16: Exemplary Sample Chromatogram.

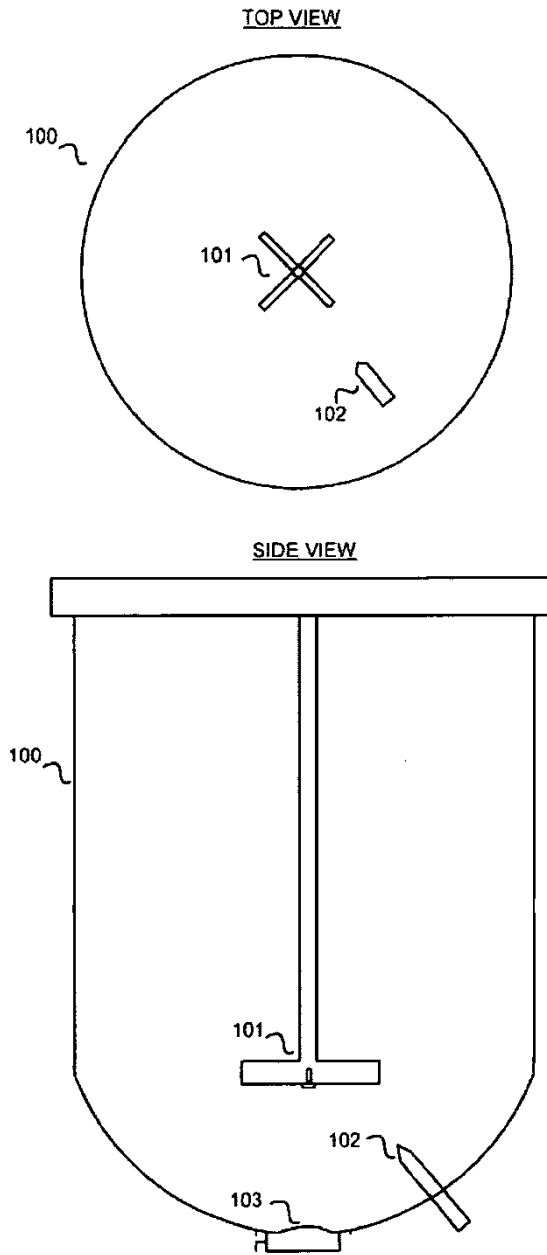


Fig. 17: 200-L reaction vessel with standard agitator arrangement.

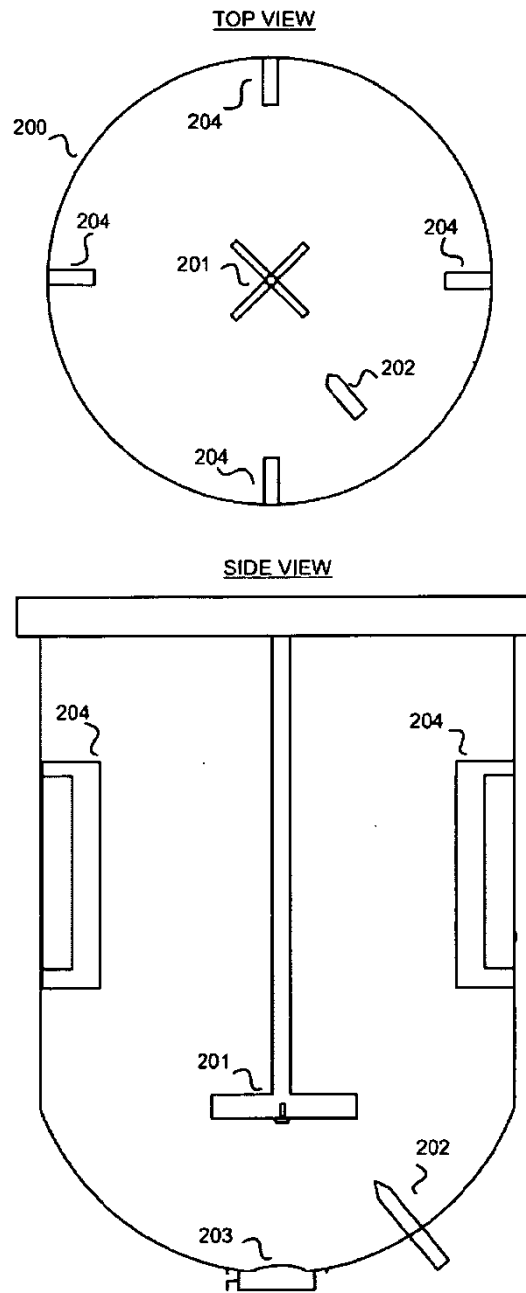


Fig. 18: 200-L reaction vessel with baffles for production of enhanced ZS-9

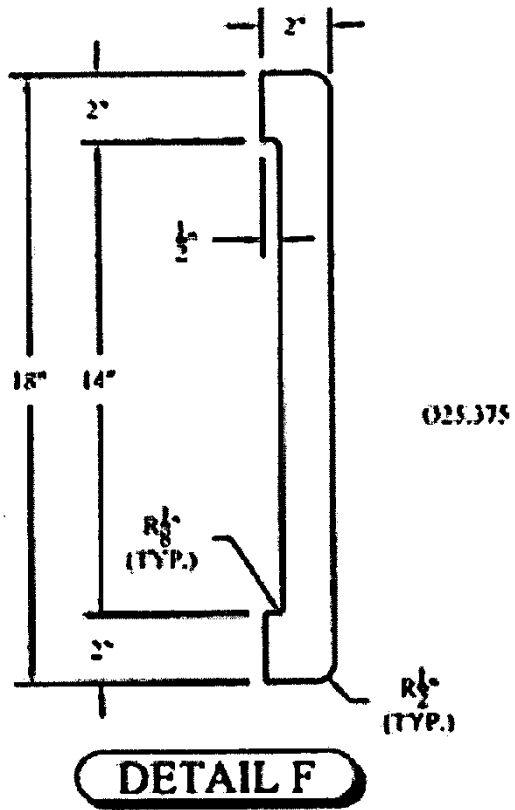


Fig. 19: Detail of baffle design for 200-L reaction vessel for production of enhanced ZS-9