



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0033204

(51)⁸ C07F 7/02

(13) B

(21) 1-2018-01844

(22) 10/10/2016

(86) PCT/US2016/056286 10/10/2016

(87) WO2017/066128 20/04/2017

(30) 14/883,428 14/10/2015 US

(45) 25/09/2022 414

(43) 27/08/2018 365A

(73) ZS PHARMA, INC. (US)

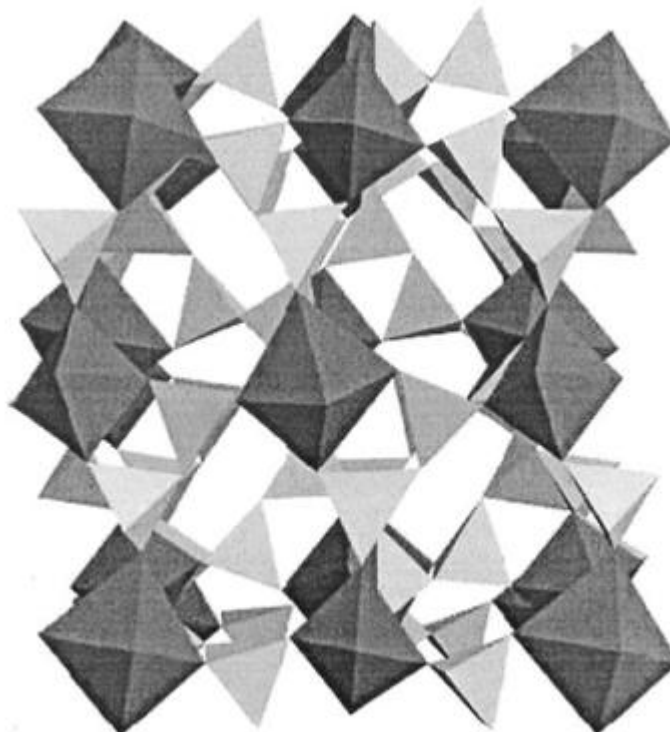
508 Wrangler Dr., Ste. 100, Coppell, Texas 75019, United States of America

(72) KEYSER, Donald Jeffrey (US); GUILLEM, Alvaro F. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM TRAO ĐỔI CATION CHỨA ZIRICONI SILICAT

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm ziriconi silicat có hàm lượng chì dưới 0,6 ppm và phương pháp sản xuất ziriconi silicat ở thể tích lò phản ứng vượt 200-L với hàm lượng chì dưới 1,1 ppm. Hàm lượng chì của ziriconi silicat theo sáng chế nằm trong các mức được coi là chấp nhận được để sử dụng kéo dài tạo ra yêu cầu liều đối với ziriconi silicat.



Tối = $\text{ZrO}_3(\text{oct})$, Sáng = $\text{SiO}_2(\text{tet})$, Cation không được thể hiện

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề cập đến chế phẩm ziriconi silicat vi rỗng mới mà được điều chế để loại bỏ độc tố, ví dụ, ion kali hoặc ion amoni, khỏi đường dạ dày - ruột ở tốc độ cao mà không gây ra tác dụng phụ không mong muốn. Chế phẩm được sản xuất để thể hiện đặc tính mong muốn để sử dụng trong thời gian dài để điều trị hoặc phòng ngừa sự tái phát hoặc xuất hiện một số tình trạng, cụ thể là, sự tăng kali huyết.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sự tăng kali huyết cấp tính là tình trạng đe dọa sự sống nghiêm trọng do mức kali trong huyết thanh tăng. Kali là ion có ở khắp nơi, liên quan đến nhiều quá trình trong cơ thể con người. Nó là cation nội bào nhiều nhất và vô cùng quan trọng đối với nhiều quá trình sinh lý học, bao gồm duy trì điện thế màng tế bào, nội cân bằng thể tích tế bào, và lan truyền điện thế hoạt động. Nguồn khẩu phần chính của nó là rau (cà chua và khoai tây), hoa quả (cam, chuối) và thịt. Mức kali bình thường trong huyết tương nằm trong khoảng 3,5-5,0 mmol/l với thận là bộ phận điều chỉnh chính mức kali. Sự loại bỏ kali của thận là bị động (qua tiểu cầu) với sự hút lại chủ động trong ống quản cận kề và rìa tăng dần của quai Henle. Có sự bài tiết chủ động kali trong ống lượn xa và ống góp, cả hai quy trình này được kiểm soát bởi aldosteron.

Các mức kali ngoại bào tăng tạo ra sự khử cực của điện thế màng của tế bào. Sự khử cực mở ra một số kênh natri cổng điện áp, nhưng không đủ để tạo ra điện thế hoạt động. Sau khoảng thời gian ngắn, kênh natri mở bất hoạt và trở nên khó chảy, làm tăng ngưỡng để tạo ra điện thế hoạt động. Điều này dẫn đến sự suy yếu của hệ thần kinh cơ, tim mạch và cơ quan dạ dày ruột, và sự suy yếu này là nguyên nhân của triệu chứng được thấy với sự tăng kali huyết. Mối quan ngại lớn nhất là tác động lên hệ tim mạch, trong đó sự suy yếu dẫn truyền tim mạch có thể dẫn đến chứng loạn nhịp tim

mạch, trong đó sự suy yếu dẫn truyền tim mạch có thể dẫn đến chứng loạn nhịp tim gây chết người như suy tim hoặc rung tâm thất. Do điện thế đối với loạn nhịp tim gây chết người, sự tăng kali huyết thể hiện tình trạng khẩn cấp chuyển hóa cấp mà phải được hiệu chỉnh ngay lập tức.

Sự tăng kali huyết có thể phát triển khi có sự sản xuất dư kali trong huyết thanh (hấp thụ qua đường miệng, phá hủy mô). Sự loại bỏ không hiệu quả, là nguyên nhân thông thường nhất của sự tăng kali huyết, có thể là hoocmon (như trong thiếu hụt aldosteron), được lý (điều trị bằng chất ức chế ACE hoặc chất chặn thụ thể angiotensin) hoặc, phổ biến hơn, do chức năng thận giảm hoặc suy tim cấp tiến. Nguyên nhân phổ biến nhất của sự tăng kali huyết là thiếu năng thận, và có sự liên quan chặt chẽ giữa mức suy thận và mức kali trong huyết thanh (S-K). Ngoài ra, nhiều thuốc khác nhau thường được sử dụng gây ra sự tăng kali huyết, như chất ức chế ACE, chất chặn thụ thể angiotensin, thuốc lợi niệu giảm thải trừ kali (ví dụ amilorit, spironolacton), NSAIDs (như ibuprofen, naproxen, xelecoxib), heparin và một số thuốc xytotoxic và/hoặc thuốc kháng sinh (như xyclosporin và trimethoprim). Cuối cùng, tác nhân chặn thụ thể beta, digoxin hoặc succinylcholin là nguyên nhân đã biết khác của sự tăng kali huyết. Ngoài ra, các mức tăng của bệnh tim xung huyết, tổn thương khối, bong hoặc tiêu máu trong mạch gây ra sự tăng kali huyết, do có thể nhiễm axit chuyển hóa, phổ biến nhất là một phần của hôn mê đái tháo đường.

Triệu chứng của sự tăng kali huyết có phần không đặc hiệu và thường bao gồm khó chịu, hồi hộp và yếu cơ hoặc dấu hiệu của rối loạn nhịp tim, như tim đập nhanh, nhịp tim chậm nhanh hoặc chóng mặt/ngất. Tuy nhiên, thông thường, sự tăng kali huyết được phát hiện trong các thử nghiệm máu sàng lọc thông thường đối với rối loạn y tế hoặc sau biến chứng nặng phát triển, như rối loạn nhịp tim hoặc đột tử. Chẩn đoán được thiết lập rõ ràng bằng các số đo S-K.

Việc điều trị phụ thuộc vào mức S-K. Trong các trường hợp nhẹ hơn (S-K nằm trong khoảng 5-6,5 mmol/l), điều trị cấp tính với nền liên kết kali (Kayexalate®), kết hợp với tư vấn khẩu phần (khẩu phần kali thấp) và thay đổi có thể điều trị thuốc

(nếu được điều trị bằng thuốc tạo ra sự tăng kali huyết) là tiêu chuẩn chăm sóc; nếu S-K trên 6,5 mmol/l hoặc nếu có loạn nhịp tim, giảm kali đến mức cấp cứu và theo dõi chặt trong điều kiện bệnh viện là bắt buộc. Điều trị sau đây thường được sử dụng:

Kayexalate®, nền mà liên kết kali trong ruột và do đó làm tăng bài tiết qua phân, do đó làm giảm mức S-K. Tuy nhiên, do Kayexalate® thể hiện là gây ra tắc nghẽn ruột và phá vỡ điện thế. Ngoài ra, tiêu chảy phải xuất hiện đồng thời với điều trị. Các yếu tố này làm giảm tính chấp nhận được của việc điều trị bằng Kayexalate®.

Insulin IV (+glucoza để phòng ngừa hạ đường huyết), mà thay đổi kali vào tế bào và ra khỏi máu.

Bổ sung canxi. Canxi không làm hạ S-K, nhưng nó giảm tính dễ kích thích cơ tim và do đó làm ổn định cơ tim, giảm nguy cơ loạn nhịp tim.

Bicacbonat. Ion bicacbonat sẽ kích thích việc trao đổi K^+ cho Na^+ , do đó dẫn đến kích thích natri-kali ATPaza, thẩm tách (trong các trường hợp nặng).

Chỉ có thể thức được lý mà thực tế làm tăng việc loại trừ kali khỏi cơ thể là Kayexalate®; tuy nhiên, do phải gây ra tiêu chảy, Kayexalate® không thể dùng lâu dài, và thậm chí trong điều trị cấp tính, việc phải gây ra tiêu chảy, kết hợp với chỉ tác dụng phụ và mùi và vị hôi, làm giảm tính hữu dụng của nó.

Việc sử dụng chất trao đổi ion vi rỗng ziriconi silicat hoặc titan silicat để loại bỏ cation và anion độc tố khỏi máu hoặc chất thẩm tích được mô tả trong Sáng chế Mỹ Số 6,579,460, 6,099,737, 6,332,985 và U.S. 2004/0105895, mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Các ví dụ bổ sung của chất trao đổi ion vi rỗng được thấy trong Sáng chế Mỹ Số 6,814,871, 5,891,417, và 5,888,472, mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng các chế phẩm ziriconi silicat đã biết có thể thể hiện tác dụng không mong muốn khi được sử dụng trong cơ thể để loại bỏ kali

trong điều trị sự tăng kali huyết. Cụ thể là, tác giả sáng chế phát hiện ra rằng việc dùng chế phẩm sàng phân tử ziriconi silicat kết hợp với giao hồ viêm bạch cầu hỗn hợp, viêm bong da cấp tối thiểu và thấy tinh thể không được xác định trong bề thận và nước tiểu trong nghiên cứu động vật, cũng như tăng độ pH nước tiểu. Tác giả sáng chế nhằm đến các vấn đề này bằng cách kiểm soát kích thước hạt và hàm lượng natri của chế phẩm ziriconi silicat. Tham khảo Sáng chế Mỹ số 8,802,152 và 8,808,750, mỗi trong số chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Ngoài ra, chế phẩm ziriconi silicat đã biết có các vấn đề với tạp chất tinh thể và khả năng trao đổi cation thấp không mong muốn. Việc giảm các dạng tan nhiều hơn của ziriconi silicat là quan trọng để làm giảm hoặc loại trừ hấp thụ hệ thống ziriconi hoặc ziriconi silicat. Tác giả sáng chế nhằm đến vấn đề bằng cách kiểm soát các điều kiện sản xuất theo cách cơ bản loại trừ ZS-8 khỏi chế phẩm, tạo ra mức không phát hiện được của ZS-8. Tham khảo Sáng chế Mỹ số 8,877,255.

Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng một số chế phẩm ziriconi silicat nhất định hữu dụng để sử dụng dài hạn, ví dụ, trong điều trị các tình trạng liên quan đến tăng mức kali trong huyết thanh. Việc sử dụng chế phẩm ziriconi silicat trong điều trị dài hạn cần kiểm soát cẩn thận tạp chất, đặc biệt là chì, trong chế phẩm. Ví dụ, FDA thiết lập tiêu chuẩn chấp nhận cho chì trong chế phẩm để sử dụng kéo dài ở 5 microgram mỗi ngày. Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng ziriconi silicat được sản xuất sử dụng các phương pháp đã biết với số lượng công nghiệp chứa chì bằng xấp xỉ 1 đến 1,1 ppm hoặc hơn. Ngay cả khi ziriconi silicat được điều chế trong các mẻ nhỏ hơn ở độ tinh khiết cao hơn (tức là, sử dụng vật liệu khởi đầu cấp phản ứng được bán bởi Sigma-Aldrich), mức chì được thấy là 0,6 ppm hoặc hơn. Do điều trị ziriconi silicat sử dụng liều nằm trong khoảng từ 5 đến 45 gram mỗi ngày, việc giảm mức chì là cần thiết. Sáng chế đề cập đến chế phẩm của ziriconi silicat có hàm lượng chì nằm trong khoảng chấp nhận được cần phải có theo liều dùng hàng ngày của ziriconi silicat.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sáng chế đề cập đến chế phẩm trao đổi cation bao gồm ziriconi silicat có công thức (I):



trong đó:

A là ion kali, ion natri, ion rubidi, ion xesi, ion canxi, ion magie, ion hydroni hoặc hỗn hợp của chúng,

M ít nhất là một kim loại khung, trong đó kim loại khung là hafni (4+), thiếc (4+), niobi (5+), titan (4+), xeri (4+), germani (4+), praseodym (4+), tecbi (4+) hoặc hỗn hợp của chúng,

"p" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 20,

"x" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến nhỏ hơn 1,

"n" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 12,

"y" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 12,

"m" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 36 và $1 \leq n + y \leq 12$,

trong đó chế phẩm thể hiện hàm lượng chì dưới 0,6 ppm. Tốt hơn là, hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,6 ppm, tốt hơn nữa là từ 0,3 đến 0,5 ppm, và tốt nhất là từ 0,3 đến 0,45 ppm. Theo một phương án, hàm lượng chì là 0,38 ppm. Sáng chế còn đề cập đến việc sản xuất ziriconi silicat ở thể tích phản ứng ở hoặc vượt quá 200-L trong đó hàm lượng chì là dưới 1,1 ppm. Theo phương án này, hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1,1 ppm, tốt hơn nữa là từ 0,3 đến 0,5 ppm, và tốt nhất là từ 0,3 đến 0,45 ppm.

Ngoài việc có mức tạp chất chì mong muốn, chế phẩm có thể biểu hiện một hoặc nhiều đặc tính mà làm nó đáng mong muốn là bẫy ion ăn vào qua đường miệng.

Theo một khía cạnh, chế phẩm ziriconi silicat có thể có khả năng trao đổi kali vượt quá 2,3 meq/g, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,3 đến 3,5 meq/g, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3,05 đến 3,35 meq/g, và tốt nhất là khoảng 3,2 meq/g. Theo một phương án, 7 % hạt trong chế phẩm có đường kính nhỏ hơn 3 micromet. Theo các phương án khác nhỏ hơn 0,5 % hạt trong chế phẩm có đường kính nhỏ hơn 1 micromet. Tốt hơn là, hàm lượng natri thấp hơn 12% theo khối lượng, và tốt hơn nữa là 9% hoặc nhỏ hơn theo khối lượng. Ziriconi silicat tốt hơn là thể hiện đồ thị nhiễu xạ XRD có hai đỉnh cao nhất xuất hiện ở xấp xỉ 15,5 và 28,9, với đỉnh cao nhất xuất hiện ở 28,9. Vật liệu tốt hơn là ZS-9, hoặc ZS-9 trệt, có độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 9 và khả năng nạp kali nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,7 mEq/g, và tốt nhất là xấp xỉ 3,5.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp áp dụng chế phẩm ziriconi silicat trên. Theo một phương án được ưu tiên, chế phẩm ziriconi silicat được áp dụng trong khoảng thời gian hơn 5 ngày liên tục.

MÔ TẢ VẼ TẮT CÁC HÌNH VẼ

Fig. 1 là hình vẽ đa diện thể hiện cấu trúc của ziriconi silicat $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11} \cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$ (MW 420.71)

Fig. 2 thể hiện hình vẽ sơ đồ của bình phản ứng với màng ngăn để sản xuất ziriconi silicat.

Fig. 3 thể hiện biểu đồ thiết bị xử lý được dùng để sản xuất ziriconi silicat.

Fig. 4 thể hiện sự phân bố kích thước hạt của ziriconi silicat được điều chế theo Ví dụ 3.

Fig. 5 thể hiện đồ thị XRD đối với ziriconi silicat được điều chế theo Ví dụ 3.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Tác giả sáng chế đã phát hiện ra chất hấp thụ sàng phân tử ziriconi silicat mới đáp ứng nhu cầu đối với chế phẩm sử dụng kéo dài có tương quan tạp chất thấp. Chế phẩm ziriconi silicat đáp ứng tiêu chuẩn năng suất đối với các chế phẩm ziriconi silicat mô tả trước đây, mà còn thể hiện tạp chất giảm, cụ thể là chì, làm chế phẩm thích hợp để sử dụng kéo dài.

Tác giả sáng chế đã thiết kế lò phản ứng để sản xuất quy mô lớn hơn cho các tinh thể ZS-9 KEC cao, độ tinh khiết cao. Tham khảo Sáng chế Mỹ số 8,802,152; 8,808,750; và 8,877,255. Lò phản ứng 200 có cấu trúc vách ngăn 204 trên thành bên của nó, mà kết hợp với thiết bị khuấy 201 tạo ra sự nâng đáng kể và huyền phù của tinh thể trong quá trình phản ứng và tạo ra độ tinh khiết cao, tinh thể ZS-9 KEC cao. **Fig. 2.** Lò phản ứng cải tiến còn bao gồm áo làm mát hoặc gia nhiệt để kiểm soát nhiệt độ phản ứng trong quá trình tinh thể hóa ngoài cấu trúc màng ngăn 204. Tốt hơn là lò phản ứng có thể tích bằng ít nhất 20-L, tốt hơn nữa là 200-L, 500-L, 2000-L, hoặc 5000-L, và nằm trong khoảng từ 200-L đến 30.000-L.

Sơ đồ xử lý để sản xuất ziriconi silicat được thể hiện trên **Fig. 3.** Thêm vào lò phản ứng nguồn silicat. Các quy trình trước đây có khả năng sản xuất ziriconi silicat có đặc tính mong muốn để dùng qua đường miệng sử dụng natri silicat làm nguồn silicat. Quy trình cũng sử dụng dung dịch NaOH 50%, nước và ziriconi axetat mà được nạp vào lò phản ứng được thể hiện trên **Fig. 3.** Cũng được thể hiện là thiết bị sấy trong đó sản phẩm ziriconi silicat thô được nạp vào. Ziriconi silicat được làm sạch, được proton hóa và được làm khô trong thiết bị sấy để tạo ra ziriconi silicat mong muốn cùng với vật liệu thải có nước.

Như được bàn đến dưới đây trong Ví dụ 2, nguồn silicat là silic đioxit keo (Ludox®) hơn là natri silicat. Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng việc thay thế natri silicat trong quy trình đã biết để sản xuất ziriconi silicat chất lượng cao là không hiệu quả. Sáng chế dựa trên phát hiện của tác giả sáng chế rằng lò phản ứng không nên nạp silic đioxit keo từ đầu nhưng thay vào đó nạp vào natri hydroxit và nước trộn trước. Ngoài ra, tốc độ rung phải tăng sau khi thêm silic đioxit keo trong ít nhất hai mươi

phút nhằm phá hủy liên kết silic đioxit và thu được dung dịch trộn kỹ. Khía cạnh khác của quy trình theo sáng chế có thể được hiểu bằng cách viện dẫn đến Ví dụ 2 dưới đây.

Ziriconi silicat theo sáng chế thể hiện hàm lượng chì dưới 1 ppm. Tốt hơn nữa là, hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,8 ppm, tốt hơn nữa là từ 0,3 đến 0,6 ppm, và tốt nhất là từ 0,3 đến 0,45 ppm. Theo một phương án, hàm lượng chì là 0,38 ppm.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Ví dụ so sánh 1

Tinh thể ZS-9 khả năng cao được điều chế theo các ví dụ đại diện dưới đây.

Các chất phản ứng được điều chế như sau. Bình thót cổ Morton 22-L được trang bị thiết bị khuấy ở trên, cặp nhiệt điện, và phễu thêm cân bằng. Bình thót cổ được nạp nước khử ion (8.600 g, 477,37 mol). Bắt đầu khuấy ở xấp xỉ 145-150 rpm và natri hydroxit (661,0 g, 16,53 mol NaOH, 8,26 mol Na₂O) được thêm vào bình thót cổ. Các hàm lượng trong bình thót cổ tỏa nhiệt từ 24 °C đến 40 °C trong khoảng thời gian 3 phút do natri hydroxit được hòa tan. Dung dịch được khuấy trong một giờ để cho phép giảm tỏa nhiệt ban đầu. Dung dịch natri silicat (5,017 g, 22,53 mol SO₂, 8,67 mol Na₂O) được thêm vào. Natri silicat được mua từ Sigma-Aldrich. Thêm vào dung dịch này, bằng phễu thêm, dung dịch ziriconi axetat (2.080 g, 3,76 mol ZrO₂) trong 30 phút. Huyền phù thu được được khuấy thêm 30 phút.

Hỗn hợp được chuyển sang bình áp suất 5-G Parr Model 4555 với sự trợ giúp của nước khử ion (500g, 27,75 mol). Lò phản ứng được lắp cuộn làm mát có cấu hình xoắn để tạo ra cấu trúc giống màng ngăn trong lò phản ứng liên kết thiết bị khuấy. Cuộn làm mát không được nạp dịch trao đổi nhiệt do nó được dùng trong phản ứng này chỉ để tạo thành cấu trúc giống màng ngăn liên kết thiết bị khuấy.

Bình được bịt kín và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở xấp xỉ 230-235 rpm và được gia nhiệt từ 21 °C đến 140-145 °C trong 7,5 giờ và giữ ở 140-145 °C trong 10,5 giờ, sau đó gia nhiệt đến 210-215 °C trong 6,5 giờ trong đó thu được áp suất tối đa bằng 295-300 psi, sau đó giữ ở 210-215 °C trong 4 1,5 giờ. Tiếp theo, lò phản ứng được làm nguội đến 45 °C trong khoảng thời gian 4,5 giờ. Chất rắn màu trắng thu được được lọc với sự trợ giúp của nước khử ion (1,0 KG). Chất rắn được rửa bằng nước khử ion (40 L) đến khi độ pH của phần lọc tách rửa nhỏ hơn 11 (10,54). Phần đại diện của bánh ướt được làm khô trong chân không (25 inch Hg) qua đêm ở 100 °C để tạo ra 1.376 g (87,1%) ZS-9 là chất rắn màu trắng.

Như được bàn đến trong 152 sáng chế của tác giả, cấu hình lò phản ứng cụ thể và các điều kiện xử lý của Ví dụ này chứng minh rằng có thể thu được ziriconi silicat năng suất cao hơn. Ví dụ, đạt được năng suất nằm trong khoảng từ 3,8-3,9 meq/g so với các quy trình có trước mà chỉ đạt năng suất nằm trong khoảng 1,7-2,3 meq/g.

Tuy nhiên, tác giả sáng chế phát hiện ra rằng vật liệu được sản xuất theo Ví dụ này thể hiện hàm lượng chì bằng 0,6 ppm. Hàm lượng chì được xác định sử dụng phương pháp phổ khối lượng plasma cảm ứng (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometry - ICP-MS). Các mẫu được điều chế với phần có khối lượng 0,1 g trộn với 0,5 mL hydrofluoric axit, 2 mL nitric axit, 1 mL hydrochloric axit, và 1 mL nước tinh khiết. Mẫu được tự hoại sử dụng hệ lò vi sóng bình đóng kín ở tối đa 200°C đến khi vật liệu xuất hiện hòa tan. Sau khi làm nguội, dung dịch chuẩn bên trong được thêm vào và pha loãng với nước tinh khiết thành 50 g dung dịch tạo ra cho ICP-MS.

Phần góp chính của chì vào sản phẩm ziriconi silicat đến từ các chất phản ứng ziriconi axetat và natri silicat. Ví dụ này minh họa rằng ngay cả khi vật liệu cấp phản ứng (natri silicat, ziriconi axetat) được dùng làm chất phản ứng, mức chì có thể vượt quá mức chấp nhận được.

Ví dụ 2

Ví dụ này minh họa việc sản xuất ziriconi silicat từ phản ứng natri silicat và ziriconi axetat trong lò phản ứng 500-L. Natri silicat (148,8 kg) và nước (100,1 kg) được thêm vào lò phản ứng 500-L và được khuấy ở tốc độ 200 rpm. Natri hydroxit (37,7 kg) được thêm và nước còn lại (100,2 kg) được thêm. Tốc độ rung hạ xuống 80 rpm và ziriconi axetat (62,0 kg) được thêm cùng với nước (49,4 kg) và lò phản ứng được để trộn trong 25-35 phút. Lò phản ứng được gia nhiệt để phản ứng các vật liệu $210 \pm 5^{\circ}\text{C}$ trong ≥ 48 giờ ở 140 rpm. Vật liệu tạo thành được proton hóa đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,75 đến 5,25 và được làm khô đến hàm lượng ẩm bằng $\leq 5,0\%$.

Chế phẩm có thể tích có trọng lượng trung bình bằng 21,8 micromet và bề mặt có trọng lượng trung bình bằng 13,56 micromet. Vật liệu chứa nhỏ hơn 0,05% thể tích của nó dưới 1 micromet, và nhỏ hơn 1,41% dưới 3 micromet. Vật liệu thu được thể hiện đồ thị XRD đặc tính đối với ZS-9. Có các mức không phát hiện được của ZS-8 như được thể hiện bởi việc không xác nhận nằm trong khoảng từ 5-10 2-theta. Như được mô tả trong các sáng chế trước đây của tác giả sáng chế, vật liệu này có lượng hạt mịn giảm và không có dạng tan được của ziriconi silicat (ZS-8) thích hợp dùng qua đường miệng, ví dụ trong điều trị sự tăng kali huyết.

Tuy nhiên, tác giả sáng chế phát hiện ra rằng vật liệu tạo ra theo ví dụ này thể hiện các mức chì trên mức thích hợp cho liều cần thiết của thuốc. Tham khảo Bảng 2 dưới đây. Cụ thể là, sản phẩm tạo thành được thấy là có mức chì bằng 1,0 ppm. Đóng góp chính của chì vào sản phẩm ziriconi silicat đến từ các chất phản ứng ziriconi axetat (0,28 ppm) và natri silicat (0,38 ppm). Các dạng của ziriconi axetat có mức chì thấp hơn không có ở quy mô thương mại. Mặc dù các dạng khác của silicat, silic đioxit keo, được thấy là có mức chì không phát hiện được, silic đioxit keo không thích hợp trong quy trình trên cho phản ứng với ziriconi axetat để tạo thành ziriconi silicat. Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng mức chì trong thành phẩm có xu hướng cao hơn khi mức chì trong các chất phản ứng không được kiểm soát, mà có thể là trường hợp với nhà cung cấp lớn của các chất phản ứng này. Các mức chì tương tự trên thứ tự bằng 1-

1,1 ppm được quan sát khi phản ứng được thực hiện ở quy mô bằng 200-L và 500-L thể tích lò phản ứng.

Ví dụ 3

Ví dụ này minh họa việc sản xuất ziriconi silicat từ phản ứng của silic đioxit keo và ziriconi axetat trong lò phản ứng 500-L. Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng để cho silic đioxit keo phản ứng với ziriconi axetat, quy trình phải bao gồm các bước bổ sung và các tốc độ rung khác nhau. Ví dụ, quy trình silic đioxit keo cần bước rung tăng (200 rpm) trong ≥ 20 phút để phá vỡ liên kết silic đioxit và thu được dung dịch trộn kỹ. Tác giả sáng chế phát hiện ra rằng thông qua quy trình này mức chỉ có thể hạ thấp dưới 1 ppm, và như được thể hiện dưới đây có thể hạ thấp đến 0,38 ppm trong lò phản ứng 500-L.

Natri hydroxit (97,2 kg) được trộn với 84,5 kg nước và được rung ở 150 rpm trong khi 108,8 kg silic đioxit keo (Ludox®) được thêm. Tiếp tục rung cùng tốc độ trong khi 10,5 kg nước được dùng để loại silic đioxit keo khỏi dòng nạp vào lò phản ứng. Khi silic đioxit keo được nạp vào lò phản ứng, tăng rung đến 200 rpm trong ít nhất 20 phút để phá vỡ liên kết silic đioxit và thu được dung dịch trộn kỹ. Giảm rung đến 100 rpm trong khi thêm 52,9 kg nước bổ sung, và sau đó tăng đến 200 rpm trong ít nhất năm phút nữa.

Sau đó giảm rung đến 150 rpm trong khi thêm 81,0 kg ziriconi axetat trong khoảng thời gian xấp xỉ 30 phút. Thêm nước (62,8 kg) và tiếp tục khuấy trong khoảng 30 phút trước khi gia nhiệt.

Lò phản ứng được gia nhiệt đến 210°C nhanh nhất có thể trong khi trộn ở 150 rpm. Lò phản ứng được giữ ở $210 \pm 5^\circ\text{C}$ trong ít nhất 36 giờ. Khi hoàn thành, vật liệu được proton hóa hai lần đến độ pH nằm trong khoảng từ 4,75 đến 5,25. Vật liệu được làm khô đến hàm lượng ẩm nhỏ hơn 5% bằng cách gia nhiệt ở 160°C trong 30 phút.

Sự phân bố kích thước hạt của ziriconi silicat thu được được điều chế theo ví dụ này được thể hiện trên Fig. 4. Chế phẩm thể hiện sự phân bố kích thước hạt bằng khoảng 2% dưới 3 micromet. Đồ thị XRD thể hiện các đặc điểm đối với ZS-9, bao gồm đỉnh cao nhất kéo xuất hiện ở xấp xỉ 15,5 và 28,9, với đỉnh cao nhất xuất hiện ở xấp xỉ 28,9. Có các mức không phát hiện được của ZS-8 như được thể hiện bởi việc không xác nhận nằm trong khoảng từ 5-10 2-theta. Tham khảo Fig. 5. Ziriconi silicat thu được là bột chảy tự do màu trắng cơ bản không chứa cặn và vụn. Phổ FTIR thể hiện dải ở xấp xỉ 799 và 917 cm^{-1} mà thống nhất với lô được chấp nhận trước đây. Phổ FTIR thích hợp được thể hiện trong các sáng chế trước đây của tác giả sáng chế. Độ pH của vật liệu tạo thành là 9. Khả năng tải kali đo được là 3,5 mEq/g. Hàm lượng ziriconi là khoảng 21,7%, hàm lượng silicon xấp xỉ 17%, và hàm lượng natri xấp xỉ 7,3%. Hàm lượng ẩm của thành phẩm là 5%.

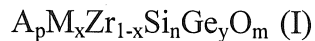
Mức chì trong thành phẩm được sản xuất bằng quy trình trên sử dụng silic đioxit keo là 0,38 ppm, là mức thích hợp để dùng dài hạn chế phẩm này.

Các phương án và sử dụng khác của sáng chế sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực từ việc xem xét bản mô tả và thực hành sáng chế được bộc lộ ở đây. Tất cả các viện dẫn được nêu ở đây, bao gồm tất cả sáng chế và đơn sáng chế của Mỹ và nước ngoài, được kết hợp cụ thể và toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Cần xác định rằng bản mô tả và các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa, với phạm vi chính của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây.

Bảng phân tích 2							
		Quy trình 500-L w/ NaAc – Ví dụ 2			Ví dụ 3		
	Tiêu chuẩn chấp nhận (ppm)	Ziriconi Axetat	Natri Silicat	Ziriconi Silicat	Ziriconi Axetat	Silic đioxit keo	Ziriconi Silicat
Asen	1,5	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	0,06	Không xác định
Catmi	0,5	0,05	Không xác định	Không xác định	0,05	Không xác định	Không xác định
Đồng	300	Không xác định	0,09	0,57	0,05	0,08	0,19
Iridi	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Chì	0,5	0,28	0,38	1,00	0,13	Không xác định	0,38
Thủy ngân	3	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Molypden	300	0,45	0,37	0,46	0,42	Không xác định	1,2
Niken	20	Không xác định	Không xác định	2,79	Không xác định	Không xác định	2,56
Paladi	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Platin	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Rodi	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Ruteni	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định
Vanadi	10	Không xác định	Không xác định	Không xác định	Không xác định	0,33	Không xác định

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm trao đổi cation chứa ziriconi silicat có công thức (I):



trong đó:

A là ion kali, ion natri, ion rubidi, ion xesi, ion canxi, ion magie, ion hydroni hoặc hỗn hợp của chúng,

M ít nhất là một kim loại khung, trong đó kim loại khung là hafni (4+), thiếc (4+), niobi (5+), titan (4+), xeri (4+), germani (4+), praseodym (4+), tecbi (4+) hoặc hỗn hợp của chúng,

"p" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 20,

"x" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến nhỏ hơn 1,

"n" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 12,

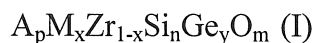
"y" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 12,

"m" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 36 và $1 \leq n + y \leq 12$,

trong đó chế phẩm thể hiện hàm lượng chì dưới 0,6 ppm.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 ppm.
3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,5 ppm. ppm.
4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,45 ppm.
5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet.

6. Chế phẩm theo điểm 5, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 0,5% hạt có đường kính nhỏ hơn 1 micromet.
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet, và hàm lượng natri là dưới 12%.
8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet, và hàm lượng natri là 9% hoặc ít hơn.
9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 9.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó khả năng nạp kali nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,7 mEq/g.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó khả năng nạp kali là xấp xỉ 3,5.
12. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 3% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet.
13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ziriconi silicat chủ yếu là ZS-9.
14. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó ziriconi silicat chủ yếu là ZS-9 và khả năng nạp kali nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,7 mEq/g.
15. Chế phẩm trao đổi cation chứa ziriconi silicat có công thức (I):



trong đó:

A là ion kali, ion natri, ion rubidi, ion xesi, ion canxi, ion magie, ion hydroni hoặc hỗn hợp của chúng,

M ít nhất là một kim loại khung, trong đó kim loại khung là hafni (4+), thiếc (4+), niobi (5+), titan (4+), xeri (4+), germani (4+), praseodym (4+), tecbi (4+) hoặc hỗn hợp của chúng,

"p" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 20,

"x" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến nhỏ hơn 1,

"n" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 0 đến khoảng 12,

"y" có giá trị nằm trong khoảng từ 0 đến khoảng 12,

"m" có giá trị nằm trong khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 36 và $1 \leq n + y \leq 12$,

trong đó ziriconi silicat chủ yếu là ZS-9 và có hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,1 đến dưới 0,6 ppm, và khả năng nạp kali nằm trong khoảng từ 2,7 đến 3,7 mEq/g.

16. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó hàm lượng chì nằm trong khoảng từ 0,3 đến 0,45 ppm.

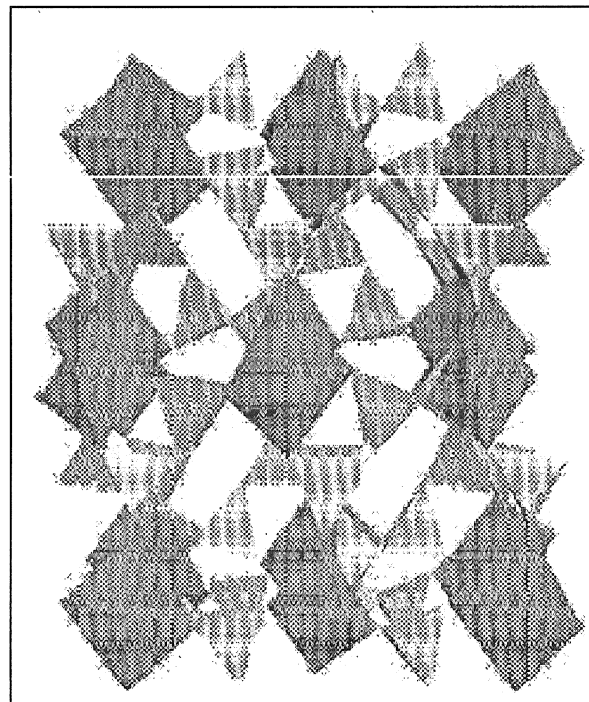
17. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet.

18. Chế phẩm theo điểm 17, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 0,5% hạt có đường kính nhỏ hơn 1 micromet.

19. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet, và hàm lượng natri là dưới 12%.

20. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chế phẩm này chứa ít hơn 7% hạt có đường kính nhỏ hơn 3 micromet, và hàm lượng natri là 9% hoặc ít hơn.

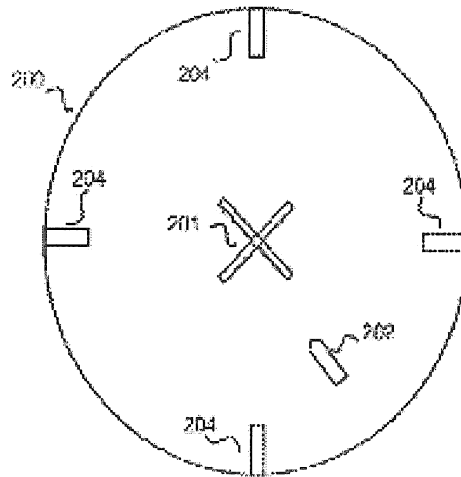
21. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 9.



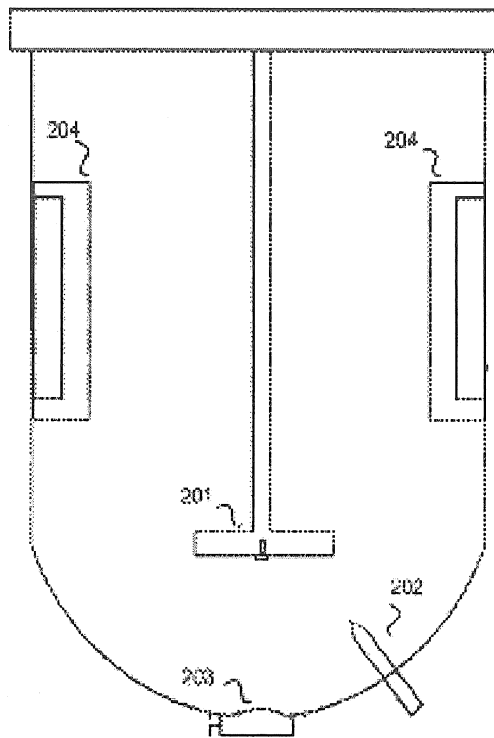
Tối = ZrO_3 (oct), Sáng = SiO_2 (tet), Cation không được thể hiện

Hình 1

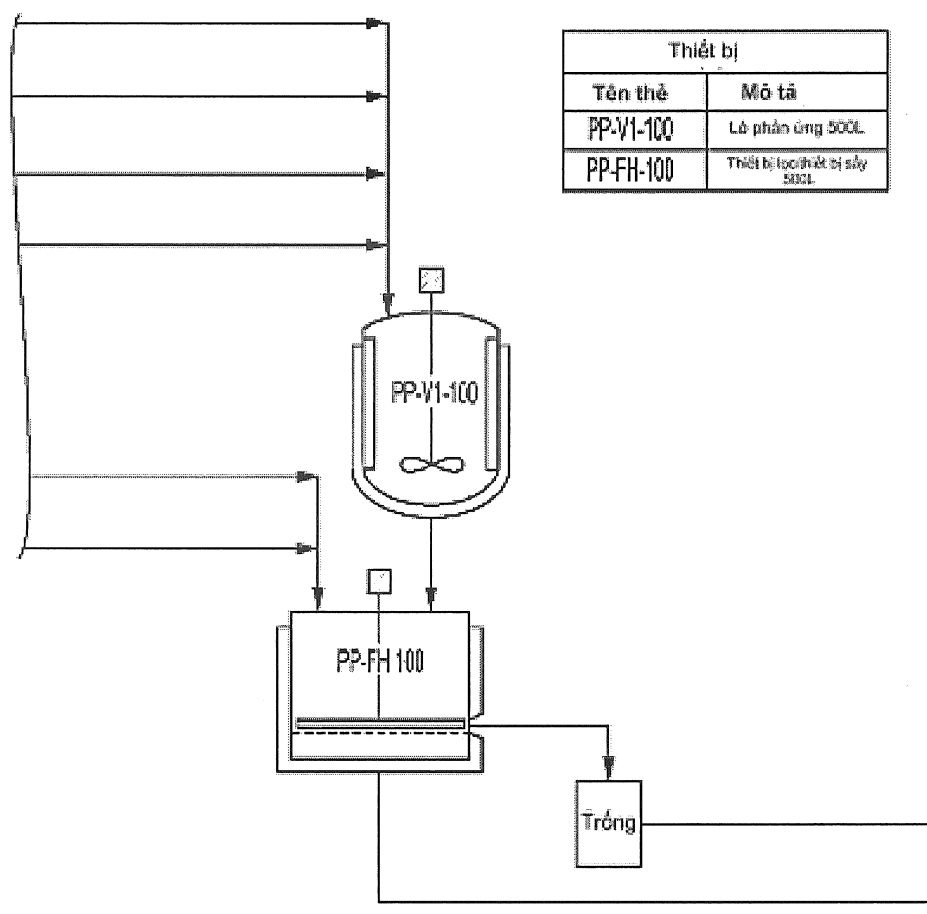
HÌNH CHIỀU TỪ TRÊN XUỐNG



HÌNH CHIỀU MẶT BÊN



Hình 2



Hình 3

**Báo cáo phân tích kết quả**

Lưu ý vận hành

ZS PHARMA, INC

TM#: MN755.04

Chemist: PO

Particle Technology Labs

Zirconi Silicat

ZS140049 - Composit

PTL ID: 200746-44

Tên SOP:

ZS Pharma - ZS-9

Nguồn kết quả:

Số đo

Số của lần đo này:

2

Được đo:

Thứ năm, 09/10/2014 11:23:16 AM

Được phân tích

Thứ năm, 09/10/2014 11:23:18 AM

Số lần đo:

4

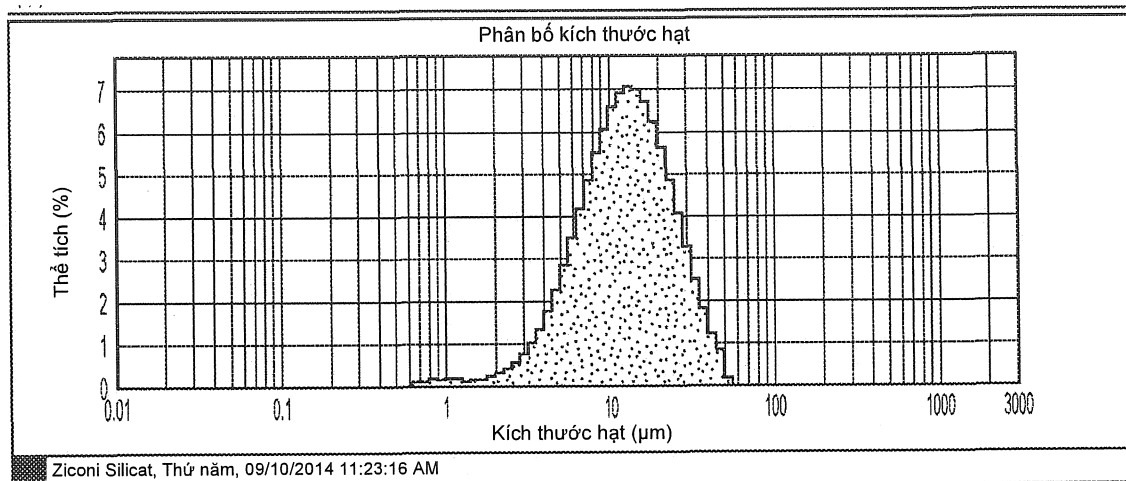
Tên hạt: ZS-9(0,01)	Tên phụ kiện: Hydro 20008(A)	Tốc độ bơm: 2000 RPM	Mẫu phân tích: Mục đích chung	Độ nhạy: Bình thường
RI hạt: 1,560	Hấp thụ: 0,001		Khoảng kích thước: 0,020 đến 2000,000 um	Làm mờ: 13,73%
Tên chất phân tán: Nước	RI chất phân tán: 1,330	Điểm kết quả trung bình:	Cận đo được: 0,465%	Mô phỏng kết quả: Tất

Nồng độ: 0,0185 %Thể tích	Trục quay: 1,761	Tính đồng đều: 0,545	Đơn vị kết quả: Thể tích
Diện tích bề mặt cụ thể: 0,629 m ² /g	Trung bình trọng lượng bề mặt: 9,536um	Trung bình trọng lượng thể tích D[4,3]: 14,957um	

d(0,1): 5,236 um

d(0,5): 12,814um

d(0,9): 27,845um



Kích thước (µm)	Thể tích theo %	Kích thước (µm)	Thể tích theo %	Kích thước (µm)	Thể tích theo %	Kích thước (µm)	Thể tích theo %	Kích thước (µm)	Thể tích theo %	Kích thước (µm)	Thể tích theo %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.39	7.096	19.18	50.238	99.47	355.458	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.48	7.962	24.00	56.368	100.00	399.662	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.242	0.56	8.934	29.49	63.246	100.00	447.744	100.00
0.026	0.00	0.200	0.00	1.416	0.62	10.024	35.58	70.963	100.00	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.70	11.247	42.16	79.521	100.00	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.80	12.810	49.07	89.337	100.00	632.456	100.00
0.046	0.00	0.283	0.00	2.000	0.95	14.159	50.11	100.237	100.00	709.627	100.00
0.046	0.00	0.317	0.00	2.244	1.18	15.887	53.09	112.458	100.00	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	1.51	17.825	53.79	126.191	100.00	893.367	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	1.99	20.000	76.01	141.519	100.00	1102.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	2.68	22.440	81.60	158.846	100.00	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	3.63	25.179	86.43	176.216	100.00	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	4.92	28.251	90.46	200.000	100.00	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	6.63	31.596	93.68	224.404	100.00	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.06	5.024	8.84	35.566	96.13	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.10	5.637	11.63	39.905	97.89	282.506	100.00	2000.000	100.00
0.126	0.00	0.893	0.25	6.325	15.68	44.774	99.07	314.979	100.00		

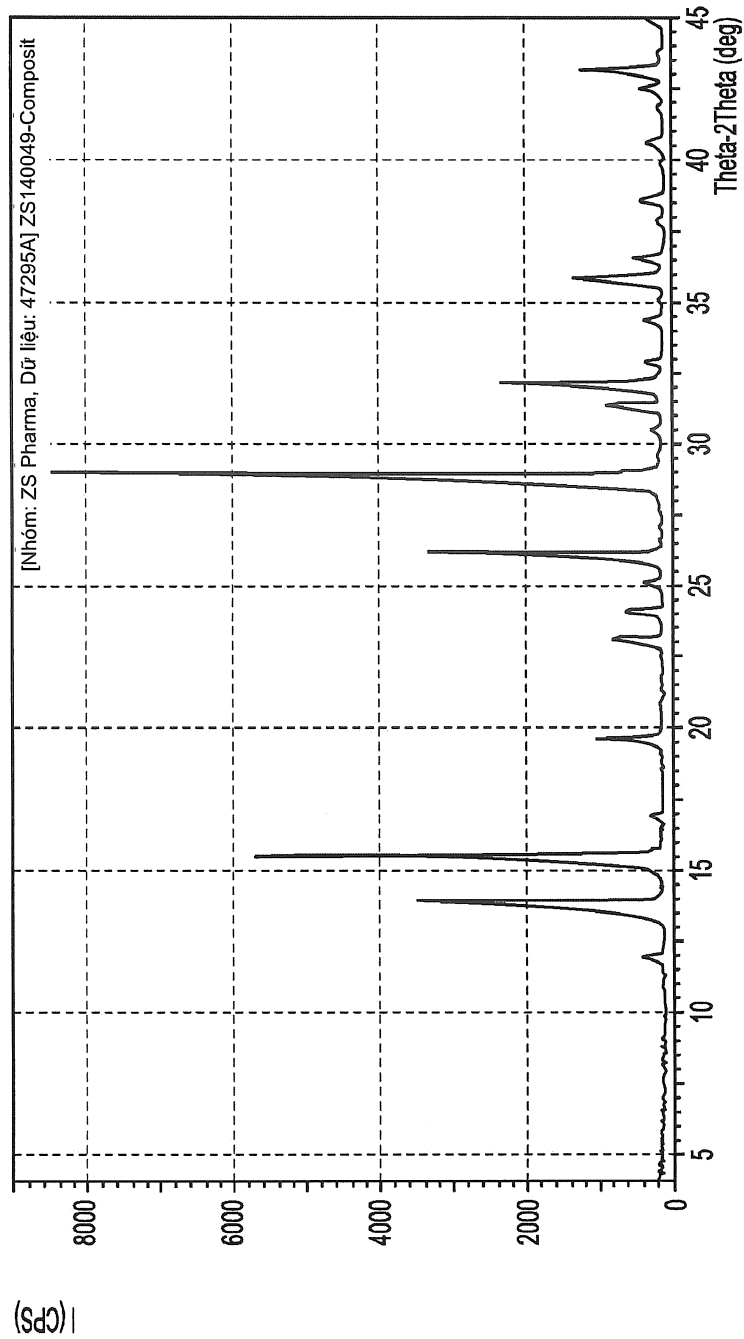
Hình 4

Đa đồ thị

Tên tệp : ZS Pharma47295A
 Tên mẫu : ZS140049-Composite
 Ngày & giờ : 10-08-14 12:51:51
 Điều kiện

Nhận xét: Bột ZS

Ống tia X: Cu (1,54060 Å) Điện áp: 40,0 kV Dòng điện: 35,0 mA
 Khoảng quét: 4,0000 <-> 45,0000 deg Kích thước bước: 0,0200 deg
 Thời gian tính: 0,06 giây Slit DS: 1,00 deg SS: 1,00 deg RS: 0,30mm



Hình 5