·综述·

环硅酸锆钠:一种新型钾离子结合剂的研究进展

杨世婕,庄　杰,刘　倩,牛剑钊*
(中国食品药品检定研究院,北京 100050)

[摘要]　本文综述了新型钾离子结合剂环硅酸锆钠的研究进展。环硅酸锆钠是一种不吸收不溶解的非聚合物无机结晶性粉末,具有均匀的微孔结构,是一种高选择性的无机阳离子交换剂。其经口服,在人体肠道中捕获钾离子后经粪便排出体外,因而可以通过减少钾离子吸收,减少人体血液中钾离子的含量,治疗高钾血症。环硅酸锆钠对钾离子具有高度亲和力,不受其他阳离子的影响,与现有高钾血症治疗方案相比,提高了捕获过量钾离子选择性和速度的能力,为高钾血症长期治疗提供了安全有效的治疗选择。本文详细介绍了环硅酸锆钠的化学结构、作用机制、药动学特性、临床研究进展以及药学研究进展。研究表明,环硅酸锆钠在治疗高钾血症方面表现出良好的疗效和安全性,为临床治疗高钾血症提供了新选择。

[关键词]　环硅酸锆钠;钾离子结合剂;高钾血症;晶体结构;药动学
[中图分类号] R943　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)14-1502-08

Sodium zirconium cyclosilicate: research progress on a novel potassium binder

YANG Shi-jie, ZHUANG Jie, LIU Qian, NIU Jian-zhao*
(*National Institutes for Food and Drug Control*, *Beijing* 100050, *China*)

[**Abstract**]　This paper reviews the research progress of sodium zirconium cyclosilicate, a novel potassium binder. Sodium zirconium cyclosilicate is a non-absorbed, insoluble, non-polymer inorganic crystalline powder with a uniform microporous structure, and functions as a highly selective inorganic cation exchanger. When taken orally, it captures potassium ions in the human intestinal tract, which are then excreted in the feces. By reducing potassium ion absorption, it lowers the potassium ion level in the blood, thereby treating hyperkalemia. Sodium zirconium cyclosilicate has a high affinity for potassium ions that is unaffected by other cations. Compared with existing treatments for hyperkalemia, it offers improved selectivity and speed in capturing excess potassium ions, providing a safe and effective option for the long-term management of hyperkalemia. This article describes in detail the chemical structure, mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, clinical research progress and pharmaceutical research progress of sodium zirconium cyclosilicate. Studies have shown that sodium zirconium cyclosilicate demonstrates favorable efficacy and safety in the treatment of hyperkalemia, offering a new option for clinical practice.

[**Key words**]　sodium zirconium cyclosilicate; potassium ion binder; hyperkalemia; crystal structure; pharmacokinetics

高钾血症是一种可能危及生命的代谢性疾病,可由肾脏无法排泄钾离子(K^+)、细胞对 K^+ 的吸收受损、K^+ 的摄入量增加或这些因素的综合作用导致[1]。可能原因为严重心力衰竭、肾小管机制缺陷、肾灌注不良[2]或药物治疗:如肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻滞剂(renin-angiotensin-aldosterone sys-

[基金项目]　中检院学科建设课题(2025HYZX06);中检院学科建设课题(2026HYZX01)
[作者简介]　杨世婕,女,在读硕士,研究方向:药品检验研究。E-mail:17302510892@163.com。
[通讯作者]　*牛剑钊,男,主任药师,研究方向:药品质量研究。E-mail:njz@nifdc.org.cn。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.14.008

tem inhibitors,RAASi)、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors,ACEIs)、血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin Ⅱ receptor blockers,ARBs)[3]、醛固酮拮抗剂和保钾利尿剂[4]。高钾血症在急诊患者中发生率高达 3.6%,是常见的电解质紊乱[5]症状之一,同时也是慢性肾病(chronic kidney disease,CKD)患者常见并发症,是影响其生存质量的重要因素,增加 CKD 患者的医疗成本和死亡率。慢性高钾血症的一般治疗方法为停用引起高钾血症的药物、限制饮食 K^+ 摄入、增加 K^+ 排泄等[6]。严重高钾血症的治疗包括静脉注射钙盐、噻嗪类利尿剂、血液透析[7]和钾结合剂[8]。对于严重高钾血症患者,葡萄糖酸钙仅能用于缓解高钾血症的症状,纠正酸中毒或稳定心肌;CKD 患者,长期使用噻嗪类利尿剂导致其血管内容量降低和肾功能下降,增加糖尿病和痛风的风险;透析是有创操作且价格昂贵,不能用于常规高钾血症的治疗[9]。K^+ 结合剂是一类在胃肠道内选择性结合 K^+,阻止其被肠道吸收,最终通过粪便排出体外,从而降低血液中 K^+ 浓度的药物。其作用不依赖于肾脏或其他器官的排泄功能,仅在肠道局部发挥作用,且自身不被人体吸收,因此全身不良反应较少。本文旨在综述 K^+ 结合剂的研究进展,重点介绍以环硅酸锆钠(sodium zirconium cyclosilicate powder,SZC)为代表的新型 K^+ 结合剂的药学研究进展,以期为临床实践和未来研究提供参考。

1 K^+ 结合剂的研究进展

聚苯乙烯磺酸类:聚苯乙烯磺酸钠(sodium polystyrene sulfonate,SPS)和聚苯乙烯磺酸钙(calcium polystyrene sulphonate,CPS)。SPS 于 1958 年被美国 FDA 批准应用于临床,其结构中的 Na^+ 与肠道中的 K^+ 交换后,随树脂的排泄而将 K^+ 排出体外。多年来 SPS 是唯一治疗慢性高钾血症的药物并沿用至今,但由于其起效较慢、钠离子(Na^+)含量较高,不能用于急性高钾血症和需要限制 Na 摄入的患者[10]。该品种属于国家医保乙类药品,国内仅有上海世康特制药有限公司生产的仿制药上市。CPS 是 SPS 的衍生物,通过将其结构中的 Ca^{2+} 与 K^+ 进行交换而发挥作用,对电解质的影响相对较小[11-12]。聚苯乙烯磺酸钙散由日本 Kowa 公司研发,最早于 1975 年在日本上市,2012 年在中国获得批准并上市,国内首仿企业为青岛国海生物制药有限公司。

有机聚合物类:帕替罗默(patiromer)是 2-氟丙烯酸、二乙烯苯和 1,7-辛二烯的交联聚合物,以其钙盐形式使用,粒径分布在 74 ~ 179 μm 内,通过结合胃肠道中游离的 K^+ 与结构中的 Ca^{2+} 进行交换发挥降钾作用[13]。目前的临床证据显示,patiromer 可以有效降低 CKD 患者的血钾水平,而不影响 RAASi 的使用,此外,它还可以延长螺内酯在心衰患者中的使用时间,因此可用于相关人群的高钾血症预防与治疗。由美国 Vifor Pharma 公司研发,分别于 2015 年 10 月、2017 年 7 月获得 FDA 和欧盟委员会批准用于高钾血症的治疗,商品名为 Veltassa,我国尚未进口,无仿制药上市。

无机锆硅酸盐类:2018 年 5 月,美国 FDA 批准阿斯利康公司研发的 SZC 散用于成人高钾血症的治疗,2020 年 4 月在我国获得上市许可[14]。在经历了长达 60 年的研究停滞后,高钾血症治疗药物领域取得了显著进展。2019 年,SZC 散被国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)纳入第二批《临床急需境外新药名单》,享受优先审评审批待遇。除阿斯利康公司的原研药品外,尚未有仿制药上市。目前,已有 3 家药企向 CDE 递交了 SZC 散的上市申请并已获得受理,目前均处于审评阶段。近年来,SZC 散在全球范围内的销售呈现持续增长的态势。到 2023 年,其销售额已达到 29 亿元,相较于 2022 年增长了 9 亿元。随着 SZC 散在国内获得批准,临床治疗高钾血症的手段得到了更新,尤其是在与上述降钾药物对比时,SZC 散表现出更高的选择性和更迅速的降钾效果,能够为急性高钾血症患者提供显著的疗效,同时,还能够提高血清碳酸氢盐水平,可能具有潜在的肾脏保护作用[15-17]。

在研品种:中美华世通自主研发的 1 类创新药 WS016[18],采用单交联剂高分子聚合物结构,其基于单交联剂的高分子聚合物结构,通过选择性结合肠道 K^+ 实现降 K,药动学显示其完全通过粪便排泄,不进入血液循环。相较于 SZC,WS016 在结构设计上避免了高温降解问题(SZC 的聚环氧乙烷成分在高温下不稳定),且对 K^+ 的选择性更高(结合容量是聚苯乙烯磺酸钠的 12 倍)。2025 年 7 月获 FDA 批准进入国际多中心Ⅲ期临床试验。

2 SZC 的化学结构及作用机制

2.1 化学结构

SZC 是一种无机化合物,其化学式为 $Na_zH_yZrSi_3O_9 \cdot zH_2O$ ($x+y=2, 2 \leqslant z \leqslant 3$)。该化合物具有独特的晶体结构,由锆(Zr)、硅(Si)和氧原子组成的

刚性三维网络结构构成。这种结构形成了直径约为 3 Å 的孔隙,恰好适合 K^+ 的通过和结合。

SZC 相关晶型存在多种形式,目前有从 ZS-1 到 ZS-11 共 11 种晶型,其中 ZS-9 具有最佳的 K^+ 结合能力。其作用机制主要基于离子交换原理,在胃肠道中,SZC 的孔隙可以选择性地捕获 K^+,同时释放出 Na^+ 和氢离子。这种高度选择性的离子交换过程使 SZC 能够有效降低血清 K 水平,而不会显著影响其他电解质如钙、镁等的浓度[15]。研究表明,SZC 对 K^+ 的结合能力约为每克结合 2.5 ~ 3.0 mmol K^+,显示出优异的 K^+ 结合性能。SZC 的晶体结构如图 1。

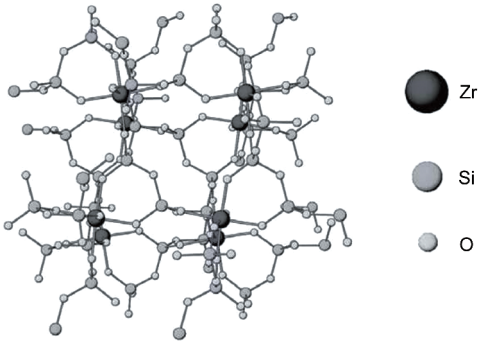


图 1 SZC 的晶体结构

2.2 作用机制

SZC 是一种不易被人体吸收的无机晶体化合物,能够与 K^+ 结合并通过阳离子交换的方式进行作用。它呈白色粉末状,无味、无臭,且不溶于水,水合时不会膨胀[16]。SZC 的结构模拟了生理 K^+ 通道,能有效捕捉 K^+。其结构中,锆原子(Zr)呈八面体排列,硅原子(Si)则呈四面体排列,氧原子作为配位原子和桥梁,形成了带有静电的微孔立方结构,其孔径大约为 3 Å,与未水合的 K^+ 的大小相匹配[17]。SZC 选择性地将一价阳离子,特别是过量的 K^+ 和铵(NH_4^+)包裹。SZC 对 K^+ 的选择性是钙离子(Ca^{2+})或镁离子(Mg^{2+})的 25 倍以上[19]。当 SZC 中的 Na^+ 或 H^+ 从结构中分离后,内部会形成具负电荷且孔径为 3 Å 的离子阱,K^+(2.98 Å)成为捕获的理想阳离子,且具有较高选择性[20]。

Zr 存在于整个环境[21],由于其生物相容性以及毒性较低,已广泛应用于牙科和医疗。硅酸锆是选择性地从阳离子混合物[22-23]中提取 NH_4^+。硅酸锆的临床应用研究包括从透析过滤器[24]中去除阳离子(即 NH_4^+)。铵和 K^+ 具有相似的直径,表明硅酸锆可能有效捕获 K^+。因此,研究者进行了优化过程,以确定 SZC 中 K^+ 阱微孔硅酸锆药物的结构,该结构能够选择性捕获 K^+ 的孔开口。这是通过筛选一个包含 11 个成员的微孔硅酸锆家族的化合物及通过改变候选药物中存在的反离子来实现的。这一过程导致了 SZC 的选择,它模拟了生理 K^+ 通道的作用。由于 SZC 不被系统吸收,全身毒性的风险非常低,在超过 1 100 例患者的 3 项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究中证明了这一点[25-26]。此外,与 SPS 不同的是,SZC 不吸收胃肠道内的水引起膨胀,因此不会与 SPS 等非特异性有机聚合物相关的胃肠道不良反应有关[27]。

3 SZC 的药动学特性

SZC 在胃肠道中不被吸收,主要通过粪便排出体外。在比格犬的尿液和血液中,均未检测到 SZC 及游离 Zr。为了评估 SZC 的系统吸收,以 Zr 的浓度作为替代指标。给予比格犬 SZC 2 000 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$(相当人剂量 65 $g \cdot d^{-1}$,人剂量的 13 倍)持续 39 周,在第 6、13、26 和 39 周收集尿液和血液样本。所有接受 SZC 治疗的动物的尿液和血液样本中,在所有时间点 Zr 浓度都低于定量下限(LLOQ)10 $ng \cdot mL^{-1}$ ($n = 10$)[28],表明长期高剂量服用 SZC 不会被系统吸收。这种特性使其具有较高的安全性,减少了全身不良反应的风险。研究表明,SZC 在口服后 1 h 内即可开始发挥作用,4 ~ 6 h 达到最大效果,作用可持续长达 24 h。

由于 SZC 不被吸收,因此其代谢主要发生在胃肠道内。在胃肠道环境中,SZC 通过离子交换作用结合 K^+,随后以结合钾的形式随粪便排出。这种独特的药动学特性使得 SZC 能够在胃肠道局部发挥作用,而不会对全身其他器官和组织产生影响。

4 SZC 的药学研究

美国 FDA 于 2021 年 8 月发布的关于 SZC 指南(草案)中[29],关于 SZC 活性药物成分相似性的建议中提出,原料药(active pharmaceutical ingredient, API)表征应包括但不限于元素组成、晶体结构、孔径、粒子分布、FTIR 光谱、K^+ 交换容量等。同时建议仿制药申办方使用至少 3 批受试制剂和 3 批参比制剂进行平行对比试验,用以评估制剂一致性。

4.1 SZC 晶型研究

4.1.1 SZC 晶型制备 SZC 存在多种晶型,这些晶型在晶体结构、稳定性和 K^+ 结合能力方面存在差

异。SZC 的晶型通常表现为无定形(amorphous)和多晶型(crystalline) 2 种主要类型,其中后者可包括不同的晶型变体。研究表明,不同晶型的 SZC 在孔隙大小、离子交换速率和热稳定性等方面表现出不同的特性。例如:某些晶型在高温或高湿度环境下更稳定;而另一些晶型则具有更快的 K^+ 交换速率。

专利文献[30]详细描述了多种 SZC 晶型的制备方法和特性,这些研究为优化 SZC 的制剂工艺、提高其稳定性和疗效提供了重要依据(如表 1)。SZC 是一种新型的高选择性 K^+ 选择性吸附树脂。该树脂可选择性吸附 K^+,能有效降低血液中的钾浓度,治疗高钾血症,树脂结构为环状,相比线性树脂吸附 K^+ 的选择性更强,与胃肠道相容性好,对人体安全,并且重复使用能力强,吸附后经洗脱能重新吸附 K^+。现有公开的技术中制备 SZC ZS-9 晶型均需要在改进的高压反应器中进行,需要 200 ℃以上的高温,条件较为苛刻。在专利 CN106170283A 中还披露了 ZS-9 晶型的另一种制备方法,通过水热结晶反应来制备:将硅酸钠溶液、氢氧化钠溶液和醋酸锆溶液的混合溶液在温度 200 ℃以上、压力 2.5 MPa 以上反应得到 ZS-9 晶型。但该发明反应条件比较苛刻,反应设备需要特殊改造,在结晶容器内需要使用与搅拌器相关的挡板状结构并且相对于搅拌器正确定位,使用沿着反应器管的内壁曲折而行的蛇形盘管。

表 1 各专利中 SZC 不同晶型制备方法

专利	晶型	制备方法	反应条件	优点
CN106170283A[30]	ZS-9	通过水热结晶反应	硅酸钠溶液、氢氧化钠溶液和醋酸锆溶液的混合溶液在温度 200 ℃以上、压力 2.5 MPa 以上	具有纯的 ZS-9 晶型和更高的 K^+ 交换容量、无高温高压等特殊工艺条件、无需特殊的反应设备、成本低廉、更容易实现规模化生产
CN119038567A[31]	ZS-9	在常规反应体系中加入特定添加剂	Zr 试剂、添加剂、Si 试剂、氢氧化钠和水混合成溶液,在高温下密封反应,反应结束后降温过滤,得到 ZS-9 晶型	可得到高纯度的 ZS-9、产品颗粒大小均匀、工艺过程适用于产业化生产
CN117342570A[32]	A 晶型	干燥结晶法	硅酸钠溶液与碱溶液混合,滴加含 Zr 溶液,混匀,加热至回流;反应完成后,冷却;过滤,洗涤至 pH 7 后干燥,得到所述晶型	具有与参比制剂(ZS-9 晶型)相近的理化性质;无高温高压等特殊工艺条件,无需特殊的反应设备;成本低廉;易规模化生产
CN117735564A[33]	B 晶型	干燥结晶法	碱性介质为氢氧化钠。含 Zr 溶液包括但不限于氧氯化锆,加热温度 120 ~ 210 ℃;反应时间 3 ~ 10 d,采用纯化水洗至 pH 为 7 ~ 9	所得 B 晶型与 ZS-9 晶型的 K^+ 交换容量相当;无需蛇形盘管和挡板;节约生产成本;更适合工业化生产

另一专利中制备的 SZC A 晶型具有与参比制剂(ZS-9 晶型)相近的 K^+ 交换容量及其他的理化性质,拓展了 SZC 制剂的原料药选择范围,所发明的该晶型的制备方法无高温高压等特殊工艺条件,无需特殊的反应设备,成本低廉,更容易实现规模化生产。另有专利中制备的 SZC B 晶型,与 ZS-9 晶型的 K^+ 交换容量及其他理化性质相近且制备方法成本低廉,容易实现规模化生产的新的晶体形式的 SZC。

不同专利中通过控制合成条件来获得特定晶型的方法,这些方法可以显著提高 SZC 的 K^+ 结合能力和稳定性。

4.1.2 SZC 晶型检测 对于 SZC 晶型检测一般推荐使用 X 射线衍射法(XRD)和 IR 光谱法等方法。参考专利[30]可使用布鲁克 Bruker D8 advance X 射线衍射仪,设置一般使用 X 线管为钢管,自旋状态,1.54 Å 波长,在 0.02°2θ 处有特征峰(见图 2)。IR 检测法,参考专利[30]可使用赛默飞 NICOLET iS 型 IR 光谱仪或其他 IR 光谱仪,取约 2 mg 样品加入 200 mg 干燥过的 KBr 粉末中,充分研磨、混合均匀后,压片,扫描(见图 3)。

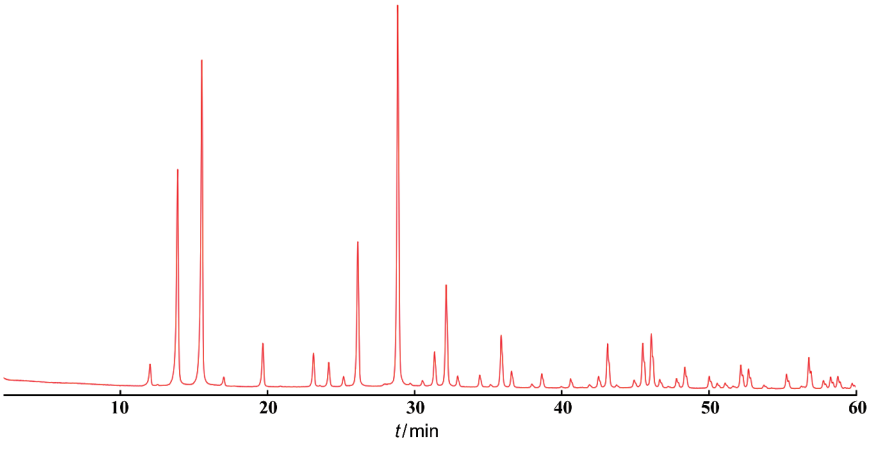


图 2　SZCZS-9 晶型的 X 射线衍射图谱

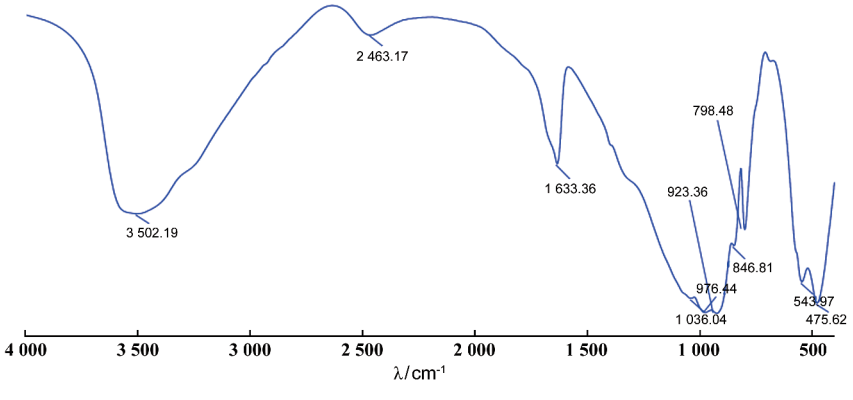
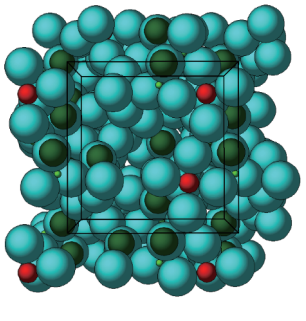


图 3　SZCZS-9 晶型 IR 图谱

4.2　SZC 孔径大小研究　ZS-9 晶型是一种非吸收性、不溶性、自由流动、无味、无臭、白色结晶粉末，粒度分布 >3 μm。锆硅酸钠的分子式具有特定且恒定的 Zr 原子和 Si 原子比例，总重量中 Na^+ 含量低于 8%。其结构由八面体和四面体氧配位的 Zr 和 Si 原子组成。这些复合体中的氧原子共享，如同桥接单元，形成了有序的微孔立方结构（图 4）。Zr-O 和 Si-O 键主要为共价键，晶格框架因八面体 $[ZrO_6]^{-2}$ 单元而带负电荷。位于微孔通道内的反离子使结构保持电中性。



蓝色球体：氧原子；红色球体：Zr 原子；绿色球体：Si 原子

图 4　ZS-9 晶型的结构

ZS-9 孔隙中原子间距是通过 Rietveld 结构精修计算得出的。Stavros 等[40]研究者将 ZS-9 样品干燥后，在玛瑙研钵中研磨，然后放入粉末 X 射线衍射仪中。数据在室温下收集，从 5° ~ 80° 2θ，采用 MiniFlex-600 衍射仪（日本东京理学公司）。使用 Jade 9.5 专业版软件套件（材料数据公司，加利福尼亚州利弗莫尔）进行了完整的模式最小二乘 Rietveld 计算。利用优化后的原子位置，使用原子版本 6.0（形状软件公司，田纳西州金斯波特）计算原子间距离。孔径大小通过减去氧原子半径的 2 倍来确定［范德瓦尔斯半径（r）= 1.52 Å］中心-中心、氧-氧原子之间的距离。基于 Bem 等[23]提出的锆硅酸盐结构解决方案，生成了一组新的原子位置，并对优化结构进行详细分析表明，ZS-9 框架中的孔洞由不对称的七元环组成，孔径的平均尺寸约为 3 Å。

4.3　粒子大小及分布

SZC 的颗粒粒径通常控制在 10 ~ 100 μm 范围内，这一分布区间是其物理性质的重要质量指标，这直接影响其在应用中的溶解性和稳定性。为确保产

品性能,其颗粒须具备均匀的粒径分布,避免因粒径差异过大导致局部溶解速率异常或有效成分分布不均匀。根据现行标准,SZC 的粒度检查方法如下。取本品适量按照粒度和粒度分布测定法《中华人民共和国药典》2025 年版四部通则 0982 第三法,以水作为分散介质,采用湿法测定(如 MalvernMastersizer 3000 或其他性能相当的激光粒度分析仪,Mastersizer 3000 型激光粒度分析仪设置典型参数),取连续测量 3 次的平均值,粒径小于 3 μm 的颗粒应超过 3%。制备工艺(如原料配比、反应条件)对粒子分布和大小起关键作用。Si 盐、碱与含 Zr 化合物的摩尔比会直接影响晶体结构的形成及最终颗粒的均一性。

4.4 波长色散 X 射线荧光光谱(wavelength dispersive X-ray fluorescence spectrometer,WDXRF)测定元素组成的分析方法

WDXRF 法是一种重要的固体无机元素无损分析方法,具有快速、简便、多元素可同时分析的优势[39]。

WDXRF 技术是对样品进行高能 X 射线照射,以激发样品的荧光辐射。样品发出的荧光辐射具有样品的元素组成特征,不同的元素会产生特定波长的辐射。将样品发出的荧光辐射分散并检测,使样品中的 Na、Zr 和 Si 元素组成可根据已知这些特定元素组成的对照品进行定量。

采用 WDXRF 光谱技术可定量检测 SZC 中的 Na、Zr、Si 以及内标铪的含量。同时,使用与产生标准校准曲线相同的 X 射线荧光光谱仪,可分析含制备 SZC 样品的透明玻璃熔融珠。采用与产生标准校准曲线相同的仪器参数,使用用于 WDXRF 定量的各元素相同的 X 射线荧光谱带,来测定样品中 3 种元素(即 Na、Zr 和 Si)的 X 射线荧光响应。最后将样品中 3 种元素各自的 X 射线荧光响应与标准校准曲线进行比较,以定量测定样品中 Na、Zr 和 Si 的含量。推荐使用配备闪烁计数器和气流式比例计数(F-PC)检测器通过 WDXRF 法测定 Zr、Si 和 Na 的含量。依照 ICH Q2 指导原则的要求,验证该方法的准确度、精密度(重复性和中间精密度)、专属性、线性和范围。

4.5 其他元素杂质

药物中的元素杂质可能对患者健康构成风险。因此,将这些杂质的含量保持在一定限度以下对患者安全至关重要。药品元素杂质来源于生产过程中所用的原辅料和制备工艺的每个阶段,也有可能无意引入元素杂质。对元素杂质进行控制是基于安全性和药品稳定性的角度,元素杂质无法为患者提供任何治疗作用,甚至有一定的毒性或可能影响药物的稳定性,因此在药品生产过程中的各个阶段,将元素杂质的限度控制在合理的范围内是保证药品质量的基础和前提[34]。随着 ICH Q3D 元素杂质指导原则对药品中元素杂质的分类和控制提出了要求,通过建立各元素杂质的每日允许暴露量(PDE)来控制药品中元素杂质的含量,以降低药品中元素杂质的潜在安全风险[35-36]。美国药典、欧洲药典、英国药典紧随其后,参考 ICH Q3D[36] 纷纷出台了元素杂质相关检测方法和通则。目前,《中华人民共和国药典》2020 年版制定了“元素杂质通则”,国家药典委员会正公开向社会征求意见,这意味着《中华人民共和国药典》与国际通用标准接轨,通过科学和基于风险的评估,增加对元素杂质的质量控制,弥补了传统湿化学法检测重金属杂质的不足,将更好地保证药品的安全有效[37]。

电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry,ICP-MS)作为一种尖端的分析工具,融合了电感耦合等离子体的强大高温电离能力与四极杆质量分析器卓越的分辨率及快速扫描特性,不仅增强了分析的精准度,还极大地拓宽了元素与同位素检测的应用范围[38]。该法具有检出限低、灵敏度高、精密度好等特点,近年来被广泛用于多个行业的微量痕量元素分析。

4.6 K^+ 结合能力研究

4.6.1 体外平衡结合研究　平衡结合研究是生物等效性(BE)研究的关键。根据 FDA 发布的关于 SZC 指南(草案)中对药品等效性证明的建议指出,在体外平衡结合研究中规定,设置样品于 pH 分别为 1.2、4.5 和 6.8,温度为 37 ℃条件下进行,使用至少 8 种不同浓度的 K^+ 受试制剂和参比制剂。K 浓度范围需涵盖吸附全过程(包括最大结合容量),以明确吸附平衡的建立。每项研究需重复至少 12 次,且每次使用独立样本,并提供数据证明所选时间足以达到吸附平衡。

Stavros 等[40] 研究者报道,ZS-9 对二价离子 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} 的交换容量低于 0.05 $mEq\cdot g^{-1}$,即分析方法的 LLOQ。基于此 LLOQ,ZS-9 对 K^+ 的选择性大于 Ca^{2+} 或 Mg^{2+} 的 25 倍。在模拟胃肠道环境中的实验表明,ZS-9 在 pH 1.2 时对 K^+ 离子的吸收较快,但随着时间的推移而逆转。随着 pH 的增加,

K^+离子的吸收迅速且持续。人体胃腔的 pH 值在 1 到 3 之间变化,其中含有质子及 Na^+、K^+和氯离子以及酶。K^+的吸收程度取决于 ZS-9 的存在量、离子环境的组成及接触时间等。在较低的 pH 值下,由于质子过多,K^+的吸收可能会受到限制。

4.6.2 体外动力学结合研究 动力学研究用于支持核心平衡结合研究。FDA 在 SZC 指南草案中指出,在体外动力学研究中规定,设置样品于 pH 分别为 1.2、4.5 和 6.8,温度为 37 ℃下进行。受试和参比制剂需使用 3 种钾浓度:对应平衡研究中的最低、最高浓度及中间浓度(约最高浓度的 50%)。同时监测 24 h 内至少 8 个时间点的结合速率曲线(包括达到平衡的时间)。所有实验需在 37 ℃下恒温振荡,每项研究需重复至少 12 次,所选介质需尽量减少其他离子的干扰。

4.6.3 K^+结合能力计算 根据 FDA 指南草案,滤液中未结合的 K^+用于计算与 SZC 结合的 K 含量,需测定参数朗缪尔结合常数 k_1 和 k_2:k_1 为吸附速率常数,表示吸附质从气相转移到固相表面的速率;k_2 为解吸速率常数,表示吸附质从固相表面解吸到气相的速率。应计算 k_1 的测试参考率,计算 k_2 的 90% 置信区间(CI),验收标准为 80% ~120%。对于体外动力学结合研究,应比较不同时间的测试/参考结合钾比率,但不受 90% CI 标准的约束。

根据现行规范 K^+(KEC)交换容量测定如下法:精密称取已知纯度的氯化钾适量,加水使溶解并稀释,作为 K^+储备液,精密量取后作为 K^+对照品溶液。取 SZC,精密称定,置离心管中,精密加入定量 K^+储备液,振摇混合不少于 3 h,用微孔滤膜滤过,精密量取续滤液后作为供试品溶液。照离子色谱法(《中华人民共和国药典》2015 年版四部通则 0513)测定,用阳离子交换色谱柱(Dioncx IonPac CS12A 250 mm ×2 mm 色谱柱,Dionex IonPac CG12A 50 mm ×2 mm 保护柱或效能相当的色谱柱);检测器为电导检测器(Dionex CERS 500e 2mm),取 K^+对照品溶液连续 5 次进样,K^+峰面积的相对标准偏差应不得过 2.0%。精密量取供试品溶液与对照品溶液,分别注入离子色谱仪,记录色谱图至约 8 min,按下式计算 KEC,限度为 3.0 ~3.8 $mEg\cdot g^{-1}$,公式如下:

$$KEC/Eq\cdot g^{-1}=\frac{\frac{W_{std}\times F_{std}}{MolWt}\times(1-\frac{A_{sx}}{A_{std}})\times 400\ mEq\cdot mol^{-1}}{W_{sx}\times(\frac{100\%-Moisture}{100\%})}$$

其中,W_{sud} 为 K^+储备液中氯化钾的称样量(mg),F_{std}为氯化钾纯度,A_{sx}为供试品溶液中 K^+峰面积,A_{std}为 K^+对照品溶液中 K^+峰面积,MolWt 为氯化钾相对分子质量(74.551 3 $g\cdot mol^{-1}$),W_{sx} 为 SZC 称样量(mg),Moisture 为样品水分。

4.7 SZC 的其他检查项目

散剂质量标准中还应包括水分、装量差异、微生物限度等检查项。其中水分含量测定是确保药物稳定性和保存期的重要指标。SZC 制剂的水分含量一般需要控制在一个合理的范围内。过高的水分含量可能导致制剂受潮、结块或微生物滋生,影响药品的有效性和安全性。一般采用卡氏水分测定法测定,含水分不得超过 10.0%。装量差异检查为根据现行标准,取本品适量(以袋为单位),分别精密称定每袋内容物的重量,求出内容物的装量与平均装量。每袋装量与标示装量比较,限度 ±10%。超过装量差异限度的不得多于 2 袋,并不得有 1 袋超过限度 1 倍:平均装量与标示装量比较,限度为 ±5%。

5 总结与讨论

本文综述了 K^+结合药物的特点和新型治疗药物 SZC 的晶型研究以及其有效性与安全性相关的临床研究,重点对 SZC 原料及散剂的药学研究及相关检测方法进行了综述。旨在为加快该品种仿制药研发进程提供技术参考。SZC 作为一种新型 K^+结合剂,在治疗高钾血症方面展现出良好的应用前景。其独特的晶体结构和高度选择性的 K^+结合能力使其成为治疗高钾血症的有效工具[41]。然而,仍需进一步研究以优化其制剂工艺,探索不同晶型的特性,并评估其长期使用的安全性和有效性。SZC 的研发取得了突破,但仿制药的加速上市仍然至关重要。通过加快仿制药的审批流程,能够降低患者治疗成本,增加药物的市场供应,从而更广泛地造福患者,随着对 SZC 作用机制和晶型特性的深入研究,有望开发出更加高效、安全的 K^+结合剂,为高钾血症的治疗带来新的突破。

[参 考 文 献]

[1] ELLIOTT MJ, RONKSLEY PE, CLASE CM, *et al*. Management of patients with acute hyperkalemia[J]. *Can Med Assoc J*, 2010, 182(15): 1631 - 1635.

[2] BEN SALEM C, BADREDDINE A, FATHALLAH N, *et al*. Drug-induced hyperkalemia[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(9): 677 - 692.

[3] TAMIRISA KP, AARONSON KD, KOELLING TM. Spironolactone-induced renal insufficiency and hyperkalemia in patients with heart failure[J]. *Am Heart J*, 2004, 148(6): 971 - 978.

[4] LEHNHARDT A, KEMPER MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia[J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(3): 377 - 384.
[5] DUNLAY RW, STEVENS MS. Hyperkalemia in hospitalized patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2000, 32(2): 177 - 180.
[6] STAVROS F, LEON A, YANG A, *et al*. *In vitro* comparison of water absorption by hyperkalemia therapies: sodium zirxonium cyclosilicate (ZS-9) vs organic polymer resin[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(4): A81.
[7] PACKHAM DK, KOSIBOROD M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of sodium zirconium cyclosilicate [ZS-9] in the treatment of hyperkalemia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(5): 567 - 573.
[8] BATTERINK J, LIN J, AU-YEUNG SHM, *et al*. Effectiveness of sodium polystyrene sulfonate for short-term treatment of hyperkalemia[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2015, 68(4): 296 - 303.
[9] STEVENS MS, DUNLAY RW. Hyperkalemia in hospitalized patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2000, 32(2): 177 - 180.
[10] BECCARI MV, MEANEY CJ. Clinical utility of patiromer, sodium zirconium cyclosilicate, and sodium polystyrene sulfonate for the treatment of hyperkalemia: an evidence-based review[J]. *Core Evid*, 2017, 12: 11 - 24.
[11] JADOUL M, KARABOYAS A, GOODKIN DA, *et al*. Potassium-binding resins: Associations with serum chemistries and interdialytic weight gain in hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2014, 39(3): 252 - 259.
[12] NASIR K, AHMAD A. Treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: a comparison of calcium polystyrene sulphonate and sodium polystyrene sulphonate[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2014, 26(4): 455 - 458.
[13] BLAIR HA. Patiromer: a review in hyperkalaemia[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(8): 785 - 794.
[14] 贾蓓, 姜苗, 张馨予, 等. 消食药在肿瘤治疗中的运用规律[J]. 世界中医药, 2024, 19(17): 2704 - 2708.
[15] BOUNTHAVONG M, BUTLER J, DOLAN CM, *et al*. Cost-effectiveness analysis of patiromer and spironolactone therapy in heart failure patients with hyperkalemia[J]. *Pharmacoeconomics*, 2018, 36(12): 1463 - 1473.
[16] RASTOGI A, HANNA RM, MKRTTCHYAN A, *et al*. Sodium zirconium cyclosilicate for the management of chronic hyperkalemia in kidney disease, a novel agent[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(9): 1055 - 1064.
[17] MORALES E, CRAVEDI P, MANRIQUE J. Management of chronic hyperkalemia in patients with chronic kidney disease: an old problem with news options[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 653634.
[18] CHEN X, *et al*. (2024, November). WS016 rapidly lowers serum potassium in hyperkalemia patients: Results from a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [Oral presentation]. American Society of Nephrology Kidney Week 2024, San Diego, CA, United States. Abstract TH-OR03.
[19] STAVROS F, LEON A, YANG A, *et al*. *In vitro* comparison of water absorption by hyperkalemia therapies:sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) *vs* organic polymer resin[J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 65(4): A81.
[20] PACKHAM DK, KOSIBOROD M. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of sodium zirconium cyclosilicate [ZS-9] in the treatment of hyperkalemia[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(5): 567 - 573.
[21] SCHROEDER HA, BALASSA JJ. Abnormal trace metals in man: zirconium[J]. *J Chronic Dis*, 1966, 19(5): 573 - 586.
[22] BEM DS, SHERMAN JD, NAPOLITANO A, *et al*. Zirconium silicate molecular sieves and process using the same: US5888472[P]. 1998 - 03 - 30.
[23] BEM DS, SHERMAN JD, NAPOLITANO A, *et al*. Zirconium silicate and zirconium germanate molecular sieves and process using the same: US6096282[P]. 2000 - 08 - 01.
[24] BEM DS, SHERMAN JD, ASH SR, *et al*. Ammonium removal with a novel zirconium silicate[J]. *ASAIO J*, 47(2): 151.
[25] KOSIBOROD M, RASMUSSEN HS, LAVIN P, *et al*. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 312(21): 2223 - 2233.
[26] ASH SR, SINGH B, LAVIN PT, *et al*. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient[J]. *Kidney Int*, 2015, 88(2): 404 - 411.
[27] STAVROS F, YANG A, LEON A, *et al*. Characterization of structure and function of ZS-9, a K^+ selective ion trap[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114686.
[28] ROSANO GMC, SPOLETINI I, AGEWALL S. Pharmacology of new treatments for hyperkalaemia: patiromer and sodium zirconium cyclosilicate[J]. *Eur Heart J Suppl*, 2019, 21(Suppl A): A28 - A33.
[29] Food and Drug Administration. Draft Guidance on Sodium Zirconium Cyclosilicate[EB/OL]. (2021 - 08 - 20)[2025 - 04 - 20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/psg/PSG_207078.pdf.
[30] 杭州国瑞生物科技有限公司. 一种环硅酸锆钠 ZS-9 的制备方法及其应用: 中国, CN117776193A[P]. 2024.03.29.
[31] 南京百泽医药科技有限公司. 一种环硅酸锆钠 ZS-9 晶体及其制备方法: 中国, CN119038567A[P]. 2024.11.29.
[32] 杭州国瑞生物科技有限公司. 一种环硅酸锆钠的 A 晶型及其制备方法: 中国, CN117342570A[P]. 2024.01.05.
[33] 杭州国瑞生物科技有限公司. 一种环硅酸锆钠的 B 晶型及其制备方法与应用: 中国, CN 117735564A[P]. 2024.03.22
[34] 朱俐, 赵瑜, 姚尚辰, 等. 药物中元素杂质检测技术研究最新进展[J]. 分析测试学报, 2020, 39(4): 547
[35] 孙佳敏, 杨美玲, 杜颖, 等. 药品质量标准中杂质的限度确定方式探讨[J]. 中国新药杂志, 2023, 32(21): 2129
[36] ICH. Q3D(R2): Guideline for Elemental Impurities[S]. 2022.
[37] 李智明, 卢日刚, 邓鸣, 等. 电感耦合等离子体质谱法检测药品中重金属及其他元素的研究进展[J]. 理化检验-化学分册, 2022, 58(12): 1477
[38] 张更宇, 崔世荣. ICP-MS 最新应用及未来发展[J]. 科技资讯, 2016, 14(10): 1 - 4.
[39] 徐冬梅, 陈晋, 张敏. WDXRF 法测定污染土壤和沉积物中金属元素[J]. 环境监测管理与技术, 2022, 34(6): 52 - 55, 68.
[40] STAVROS F, YANG A, LEON A, *et al*. Characterization of structure and function of ZS-9, a K^+ selective ion trap[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114686.
[41] 张慧杰, 陈晓旭, 王芳宇, 等. 钾离子结合药物研究进展[J]. 中国药学杂志, 2023, 58(8): 658 - 667.

编辑:刘卓越/接受日期:2025 - 09 - 08