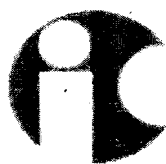




No. 13-204047- -00000-0000

Fecha: 2013-08-28 14:39:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO
PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALEMIA

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL C01B 39/06

71. SOLICITANTE: ZS PHARMA, INC

DOMICILIO: Texas, Estados Unidos de América

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-204047- -00000-0000 Fecha: 2013-08-28 14:39:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 66	vo de radicación
--	---	------------------

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No. PCT/US2012/024727 Fecha 10 de Febrero de 2012			
Publicación Internacional No. WO 2012/109590 A9 Fecha 16 de Agosto de 2012			
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALEMIA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C01B 39/06		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
ZS PHARMA, INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 1120 South Freeway Fort Worth, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Texas 76104, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.KEYSER,		Donald, Jeffrey	Estadounidense
2.GUILLEM,		Alvaro, F.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	ESTADO PAÍS RESIDENCIA
1. 1216 Wyndham Hill Lane,		Southlake,	Texas 76092, Estados Unidos de América
2. 727 Lathrop Street,		Lantana,	Texas 76226, Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6 No. TELÉFONO 6181088			
CIUDAD Bogotá, D.C. CORREO			
PAÍS Colombia ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co.			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América		US	61/441.893 2011/02/11

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-084888 // 13-084893	Fecha 27/08/2013 27/08/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CS			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 35		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 46		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 18		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALEMIA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

(i) Campo de la invención

La presente invención se relaciona con nuevas composiciones de silicato de zirconio microporoso formuladas para eliminar toxinas, por ejemplo, iones de potasio o iones de amonio, del tracto gastrointestinal a una velocidad elevada sin causar efectos secundarios indeseados. Las formulaciones preferidas están diseñadas para evitar una entrada potencial de partículas en el torrente sanguíneo y un aumento potencial del pH de la orina en pacientes. Estas composiciones son de particular utilidad en el tratamiento terapéutico de la hipercalemia. También se divulgan composiciones de silicato de zirconio microporoso que tienen mayor pureza y capacidad de intercambio de potasio (KEC), y métodos y aparatos para elaborar dichas composiciones de silicato de zirconio microporoso.

(i) Descripción del arte relacionado

La hipercalemia aguda es una condición severa con riesgo de vida debida a niveles elevados de potasio en suero. El potasio es un ion ubicuo, relacionado con numerosos procesos en el cuerpo humano. Es el catión intracelular más abundante y es críticamente importante en numerosos procesos fisiológicos, incluyendo el mantenimiento del potencial de la membrana celular, la homeostasis del volumen celular y la transmisión de potenciales de acción. Sus principales fuentes en la dieta son las verduras (tomates y papas), las frutas (naranjas, bananas) y la carne. Los niveles normales de potasio en plasma comprenden entre 3,5-5,0 mmol/l, siendo el riñón el principal regulador de los niveles de potasio. La eliminación renal de potasio es pasiva (a través de los glomérulos) con reabsorción activa en el túbulo proximal y la rama ascendente del asa de Henle. Hay excreción activa de potasio en los túbulos distales y el ducto recolector, siendo ambos procesos controlados por aldosterona.

Los niveles aumentados de potasio extracelular dan como resultado la despolarización del potencial de membrana de las células. Esta despolarización abre algunos canales de sodio regulados por voltaje, pero no es suficiente para

000002

generar un potencial de acción. Después de un breve período de tiempo, los canales de sodio abiertos se inactivan y se vuelven refractarios, aumentando el umbral para generar un potencial de acción. Esto conduce al deterioro de los sistemas de órganos neuromuscular, cardíaco y gastrointestinal, y este deterioro es responsable de los síntomas observados en una hipercalemia. La mayor preocupación es el efecto sobre el sistema cardíaco, donde un deterioro de la conducción cardíaca puede conducir a arritmias cardíacas fatales, tal como un asístole o una fibrilación ventricular. Dada la posibilidad de arritmias cardíacas fatales, la hipercalemia representa una emergencia metabólica aguda que debe ser corregida inmediatamente.

La hipercalemia se puede desarrollar cuando hay una producción excesiva de potasio en suero (ingesta oral, degradación del tejido). La eliminación ineficaz, que es la causa más común de hipercalemia, puede ser hormonal (como en una deficiencia de aldosterona), farmacológico (tratamiento con inhibidores de ACE o con bloqueantes del receptor de angiotensina) o, más comúnmente, debido a una función reducida del riñón o a una insuficiencia cardíaca avanzada. La causa más común de hipercalemia es insuficiencia renal, y existe una estrecha correlación entre el grado de insuficiencia renal y los niveles de potasio en suero (S-K). Además, numerosas drogas diferentes utilizadas comúnmente causan hipercalemia, tales como inhibidores de ACE, bloqueantes del receptor de angiotensina, diuréticos de ahorro de potasio (por ejemplo, amiloride, espironolactona), NSAID (tales como ibuprofeno, naproxeno, celecoxib), heparina y determinadas drogas citotóxicas y/o antibióticos (tales como ciclosporinas y trimetoprim).

Finalmente, los agentes bloqueantes de receptores beta, digoxina o succinilcolina son otras causas bien conocidas de la hipercalemia. Además, los grados avanzadas de enfermedad cardíaca congestiva, lesiones masivas, quemaduras o hemólisis intravascular causan hipercalemia, al igual que la acidosis metabólica, muy a menudo como parte de una cetoacidosis diabética.

Los síntomas de hipercalemia son algo inespecíficos y en general incluyen malestar, palpitaciones y debilidad muscular o signos de arritmias cardíacas, tales

000003

como palpitaciones, bradicardia-taquicardia o mareos/desmayos. Sin embargo, a menudo la hipercalemia se detecta durante los análisis de sangre de rutina por un trastorno médico o una vez que se desarrollaron complicaciones severas, tales como arritmias cardíacas o muerte súbita. Evidentemente, el diagnóstico se establece mediante mediciones de S-K.

El tratamiento depende de los niveles de S-K. En los casos más leves (S-K entre 5-6,5 mmol/l), el tratamiento aguda con una resina de unión a potasio (Kayexalate), combinado con asesoramiento de la dieta (dieta baja en potasio) y posiblemente la modificación de un tratamiento con drogas (si hay un tratamiento con drogas que causan hipercalemia) es la norma habitual de cuidado; si el valor de S-K es superior a 6,5 mmol/l o si hay arritmias, se debe disminuir urgentemente el potasio y realizar un monitoreo cuidadoso en las instalaciones de un hospital. Típicamente se usan los siguientes tratamientos:

- Kayexalate[®], una resina que se une al potasio en el intestino y por ende aumenta la excreción fecal, reduciendo de esa manera los niveles de S-K. Sin embargo, se ha mostrado que Kayexalate[®] causa obstrucción y ruptura potencial intestinal. Además, con el tratamiento se debe inducir simultáneamente diarrea. Estos factores han reducido la palatabilidad del tratamiento con Kayexalate[®].
- Insulina IV (+ glucosa para prevenir la hipoglucemia), que cambia el potasio hacia las células y fuera de la sangre.
- Suplemento de calcio. El calcio no disminuye el S-K, pero disminuye la excitabilidad del miocardio y por ende estabiliza al miocardio, reduciendo así el riesgo de arritmias cardíacas.
- Bicarbonato. El ion bicarbonato estimulará el intercambio de K⁺ por Na⁺, lo cual conduce a estimulación de sodio-potasio ATPasa.
- Diálisis (en casos severos).

La única modalidad farmacológica que realmente aumenta la eliminación de potasio del cuerpo es Kayexalate[®]; sin embargo, debido a la necesidad de inducir diarrea, no se puede administrar Kayexalate en una base crónica y, aún en una

000004

situación aguda, la necesidad de inducir diarrea, combinado con una eficacia tan solo marginal así como un olor y sabor desagradables reduce su utilidad.

El uso de intercambiadores microporosos de iones de silicato de zirconio o silicato de titanio para eliminar los cationes y aniones tóxicos de la sangre o dializado se describe en las Patentes de los EE.UU. N°: 6.579.460, 6.099.737 y 6.332.985, cada una de las cuales se incorpora por completo en la presente. Otros ejemplos de intercambiadores microporosos de iones se pueden consultar en las Patentes de los EE.UU. N°: 6.814.871, 5.891.417 y 5.888.472, cada una de las cuales se incorpora por completo en la presente.

Los inventores han encontrado que las composiciones conocidas de silicato de zirconio pueden exhibir efectos indeseables cuando se utilizan *in vivo* para la eliminación de potasio en el tratamiento de hipercalcemia. Específicamente, la administración de composiciones de tamices moleculares de silicato de zirconio se ha asociado con una incidencia de inflamación de leucocitos mixtos, inflamación de vejiga urinaria aguda mínima y la observación de cristales no identificados en la pelvis renal y orina en estudios con animales, así como un aumento el pH de orina. Además, las composiciones de silicato de zirconio tenían problemas con impurezas cristalinas y una capacidad indeseablemente baja de intercambio de cationes.

Los inventores han descubierto nuevos tamices moleculares de silicato de zirconio para solucionar el problema asociado con los tratamientos existentes de hipercalcemia, y nuevos métodos de tratamiento de la hipercalcemia utilizando estas composiciones nuevas.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los tamices moleculares de silicato de zirconio y germanato de zirconio tienen una estructura microporosa compuesta por ZrO_3 unidades octaédricas y al menos uno SiO_2 unidades tetraédricas y GeO_2 unidades tetraédricas. Estos tamices moleculares tienen la siguiente fórmula empírica:



donde A es un catión intercambiable seleccionado entre un ion de potasio, un ion de sodio, un ion de rubidio, un ion de cesio, un ion de calcio, un ion de

000005

magnesio, un ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es al menos un metal del marco seleccionado del grupo que consiste en hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+) y terbio (4+), "p" tiene un valor de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, "x" tiene un valor de entre 0 y menos que 1, "n" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 12, "y" tiene un valor de entre 0 y aproximadamente 12, "m" tiene un valor de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 36 y $1 \leq n + y \leq 12$. El germanio puede sustituir la silicona, el zirconio o combinaciones de los mismos, dado que las composiciones son esencialmente insolubles en fluidos corporales (a pH neutro o básico), pueden ser ingeridas por vía oral con el fin de eliminar toxinas del sistema gastrointestinal.

En una forma de realización, la composición presenta una mediana de tamaño de partícula mayor que 3 micrones y menos que un 7% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones. Preferiblemente, menos que un 5% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 4% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 3% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 2% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 1% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 0,5% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones. Con mayor preferencia, ninguna de las partículas o tan solo cantidades traza tiene un diámetro menor que 3 micrones.

La mediana y el promedio del tamaño de partícula preferiblemente es mayor que 3 micrones y son posibles las partículas que alcanzan tamaños en el orden de 1.000 micrones para determinadas aplicaciones. Preferiblemente, la mediana del tamaño de partícula varía en un rango de entre 5 y 1000 micrones, más preferiblemente entre 10 y 600 micrones, más preferiblemente entre 15 y 200 micrones y con mayor preferencia entre 20 y 100 micrones.

000006

En una forma de realización, la composición que presenta una mediana del tamaño de partícula y una fracción de partículas en la composición con un diámetro menor que 3 micrones descrita previamente también presenta un contenido de sodio menor que un 12% en peso. Preferiblemente, el contenido de sodio se encuentra por debajo de un 9% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio es menor que un 6% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio es menor que un 3% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio se encuentra en un rango de entre 0,05 y 3% en peso, y con mayor preferencia un 0,01% o menos en peso o tan bajo como sea posible.

En una forma de realización, la invención se relaciona con un producto farmacéutico que comprende la composición en la forma de una cápsula o tableta.

En una forma de realización, se provee un tamiz molecular que tiene una elevada capacidad de intercambio de cationes, en particular la capacidad de intercambio de potasio. La elevada capacidad de intercambio de cationes se logra mediante un proceso especializado y una configuración de reactor que eleva y suspende más exhaustivamente a los cristales durante toda la reacción. En una forma de realización de la invención, los cristales de UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor que 2,5 meq/g, más preferiblemente mayor que 3,5 meq/g, más preferiblemente mayor que 4,0 meq/g, más preferiblemente entre 4,3 y 4,8 meq/g, aún más preferiblemente entre 4,4 y 4,7 meq/g y con mayor preferencia aproximadamente 4,5 meq/g. Los cristales de UZSi-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el rango de 3,7-3,9 se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 13 descrito más adelante.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de hipercalemia que comprende administrar la composición a un paciente que lo necesita. La dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para una hipercalemia crónica o aguda. La dosis para tratar una hipercalemia aguda es mayor que para el tratamiento de una hipercalemia crónica. Para el tratamiento de una hipercalemia aguda, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre aproximadamente 0,7 y 1,500 mg/kg/día, más preferiblemente entre aproximadamente 500 y 1.000 mg/kg/día, y con mayor preferencia es de

000007

aproximadamente 700 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 50 mg y 60 g por día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y 30 g por día, más preferiblemente entre 3 y 9 g por día, y con mayor preferencia aproximadamente de 3 g por día. Para el tratamiento de una hipercalemia crónica, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre 0,25 y 100 mg/kg/día, más preferiblemente entre 10 y 70 mg/kg/día, y con mayor preferencia aproximadamente es de 50 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia crónica en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 0,020 y 10 g por día, más preferiblemente entre 0,1 y 1 g por día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 0,5 g por día.

Para las composiciones con una mayor KEC, las dosificaciones típicamente serán menores debido a la mayor eficacia de las composiciones para disminuir los niveles de potasio en un paciente. Para el tratamiento de una hipercalemia aguda, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre aproximadamente 0,7 y 800 mg/kg/día, más preferiblemente entre aproximadamente 280 y 500 mg/kg/día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 390 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 50 mg y 33 g por día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y 30 g por día, más preferiblemente entre 3 y 9 g por día, y con mayor preferencia aproximadamente de 3 g por día. Para el tratamiento de una hipercalemia crónica, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre 0,25 y 55 mg/kg/día, más preferiblemente entre 5 y 40 mg/kg/día, y con mayor preferencia aproximadamente es de 30 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia crónica en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 0,020 y 5 g por día, más preferiblemente entre 0,05 y 0,7 g por día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 0,5 g por día.

000008

Las composiciones de la invención se pueden preparar sometiendo una composición de silicato de zirconio descrita previamente a una selección o a una combinación de procesos de selección y de intercambio iónico como se describirá con mayor detalle en la presente.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es un dibujo de poliedros que muestra la estructura del silicato de zirconio microporoso $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11} \cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$ (PM 420,71)

En la Figura 2 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310-A de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.

En la Figura 3 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-15410-A de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.

En la Figura 4 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote preclínico de ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 8.

En la Figura 5 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310A sin selección de acuerdo con el Ejemplo 9.

En la Figura 6 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310A mesh 635 de acuerdo con el Ejemplo 9.

En la Figura 7 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310A mesh 450 de acuerdo con el Ejemplo 9.

En la Figura 8 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310A mesh 325 de acuerdo con el Ejemplo 9.

En la Figura 9 se muestra la distribución de tamaños de partícula del lote 5332-04310A mesh 230 de acuerdo con el Ejemplo 9.

Figura 10: Trazado de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

Figura 11: Trazado de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

Figura 12: Trazado de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

Figura 13: Trazado de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

000009

Figura 14: Ejemplo del cromatograma de la solución blanco

Figura 15: Ejemplo del cromatograma de la solución de ensayo estándar.

Figura 16: Ejemplo del cromatograma de la muestra.

Figura 17: Reactor con un arreglo de agitación estándar.

Figura 18: Reactor con deflectores para la producción de ZS-9 mejorado

Figura 19: Detalle del diseño del deflector para un reactor de 200 l para la producción de ZS-9 mejorado

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto nuevos absorbentes de tamices moleculares de silicato de zirconio dirigidos a los problemas de efectos adversos en el uso terapéutico de absorbentes de tamices moleculares, por ejemplo, para el tratamiento de una hipercalcemia. El silicato de zirconio tiene una estructura de marco microporosa compuesta por unidades octaédricas de ZrO_2 y unidades tetraédricas de SiO_2 . La Figura 1 es un dibujo de poliedros que muestra la estructura del silicato de zirconio microporoso $\text{Na}_{2,19}\text{ZrSi}_{3,01}\text{O}_{9,11} \cdot 2,71\text{H}_2\text{O}$ (PM 420,71) Los polígonos oscuros representan las unidades octaédricas de óxido de zirconio en tanto los polígonos claros representan las unidades tetraédricas de dióxido de silicona. Los cationes no están representados en la Figura 1.

El intercambiador microporoso de la invención tiene una gran capacidad y una fuerte afinidad, es decir, selectividad, por potasio o amonio. Se desarrollaron once tipos de silicato de zirconio disponibles, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno de los cuales tiene diversas afinidades por iones. Véase, por ejemplo, la Patente de los EE.UU. N°: 5.891.417. El UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbente de silicato de zirconio particularmente eficaz para absorber potasio y amonio. Estos silicatos de zirconio tienen la siguiente fórmula empírica:



donde A es un catión intercambiable seleccionado entre un ion de potasio, un ion de sodio, un ion de rubidio, un ion de cesio, un ion de calcio, un ion de magnesio, un ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es al menos un metal del marco seleccionado del grupo que consiste en hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+) y terbio (4+), "p" tiene

000010

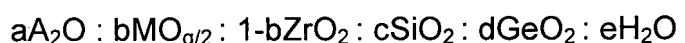
un valor de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, "x" tiene un valor de entre 0 y menos que 1, "n" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 12, "y" tiene un valor de entre 0 y aproximadamente 12, "m" tiene un valor de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 36 y $1 \leq n + y \leq 12$. El germanio puede sustituir la silicona, el zirconio o combinaciones de las mismas. Se prefiere que x e y sean cero o ambos acercándose a cero, ya que a menudo hay germanio y otros metales presentes en cantidades traza. Dado que las composiciones son esencialmente insolubles en los fluidos corporales (a pH neutro o básico), se pueden ingerir por vía oral con el fin de eliminar toxinas del sistema gastrointestinal.

Los metalatos de zirconio se preparan mediante cristalización hidrotérmica de una mezcla de reacción preparada por combinación una fuente reactiva de zirconio, de silicona y/o de germanio, opcionalmente uno o más metales M, al menos un metal alcalino y agua. El metal alcalino actúa como un agente de templado. Se puede usar cualquier compuesto de zirconio, que se pueda hidrolizar en óxido de zirconio o hidróxido de zirconio. Los ejemplos específicos de estos compuestos incluyen alcóxido de zirconio, por ejemplo, n-propóxido de zirconio, hidróxido de zirconio, acetato de zirconio, oxiclورو de zirconio, cloruro de zirconio, fosfato de zirconio y oxinitrato de zirconio. Las fuentes de sílice incluyen sílice coloidal, humo de sílice y silicato de sodio. Las fuentes de germanio incluyen óxido de germanio, alcóxidos de germanio y tetracloruro de germanio. Las fuentes alcalinas incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de rubidio, hidróxido de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de rubidio, carbonato de cesio, haluro de sodio, haluro de potasio haluro, haluro de rubidio, haluro de cesio, ácido etilendiamintetraacético sódico (EDTA), EDTA potásico, EDTA de rubidio y EDTA de cesio. Las fuentes de los metales M incluyen los óxidos, los alcóxidos, las sales de haluros, las sales acetato, las sales de nitratos y las sales de sulfato del metal M. Los ejemplos específicos de fuentes del metal M incluyen, pero en un sentido no taxativo, alcóxidos de titanio, tetracloruro de titanio, tricloruro de titanio, dióxido de titanio, tetracloruro de estaño, isopropóxido de estaño, isopropóxido de niobio, óxido de niobio hidrato,

000011

isopropóxido de hafnio, cloruro de hafnio, oxiclорuro de hafnio, cloruro de cerio, óxido de cerio y sulfato de cerio.

En general, el proceso hidrotérmico usado para preparar las composiciones de intercambio iónico de metalato de zirconio o de metalato de titanio de esta invención comprende formar una mezcla de reacción que en términos de relaciones molares de los óxidos queda expresada mediante las fórmulas:



donde "a" tiene un valor de entre aproximadamente 0,25 y aproximadamente 40, "b" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 1, "q" es la valencia de M, "c" tiene un valor de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 30, "d" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 30 y "e" tiene un valor de entre 10 y aproximadamente 3000. La mezcla de reacción se prepara mezclando las fuentes deseadas de zirconio, de silicona y opcionalmente de germanio, un metal alcalino y un metal M opcional en cualquier orden para obtener la mezcla deseada. También es necesario que la mezcla tenga un pH básico y preferiblemente un pH de al menos 8. La basicidad de la mezcla está controlada por adición de un exceso de compuestos básicos y/o de hidróxidos alcalinos de los demás constituyentes de la mezcla. Una vez formada la mezcla de reacción, a continuación se hace reaccionar a una temperatura de entre aproximadamente 100 °C y aproximadamente 250°C por un período de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 días en un reactor sellado bajo presión autógena. Después del tiempo asignado, la mezcla se filtra para aislar el producto sólido que luego se lavará con agua desionizada, ácido o ácido diluido y después se secará. Se pueden utilizar numerosas técnicas de secado incluyendo secado bajo vacío, secado en bandeja, secado en lecho fluido. Por ejemplo, el material filtrado se puede secar en horno con aire bajo vacío.

Para permitir una referencia rápida, a los diferentes tipos de estructura de los tamices moleculares de silicato de zirconio y de los tamices moleculares de germanato de zirconio se les asignaron las designaciones arbitrarias de UZSi-1 donde el "1" representa un marco de estructura tipo "1". Es decir, uno o más

000012

tamices moleculares de silicato de zirconio y/o de germanato de zirconio con diferentes fórmulas empíricas pueden tener el mismo tipo de estructura.

Los patrones de rayos X presentados en los siguientes ejemplos se obtuvieron usando técnicas estándar de difracción de rayos X en polvo y que se describen en la Patente de los EE.UU. N°: 5.891.417. La fuente de radiación era un tubo de rayos X de gran intensidad operado a 45 Kv y 35 ma. El patrón de difracción a partir de la radiación K-alfa de cobre se obtuvo mediante técnicas apropiadas basadas en computadora. Se barrieron de manera continua muestras de polvo comprimidas planas a razón de 2° (2θ) por minuto. Los espaciamentos interplanares (d) expresados en unidades Angstrom se obtuvieron a partir de la posición de los picos de difracción expresados como 2θ , donde θ es el ángulo de Bragg como se observa de los datos digitalizados. Las intensidades se determinaron a partir del área integrada de los picos de difracción después de restar el valor basal, donde " I_0 " es la intensidad de la línea o pico más fuerte, y " I " es la intensidad de cada uno de los demás picos.

Como comprenderán los especialistas en el arte, la determinación del parámetro 2θ está sujeta a error humano y mecánico, los cuales combinados pueden imponer una incertidumbre de aproximadamente $\pm 0,4$ para cada valor informado de 2θ . Por supuesto, esta incertidumbre también se manifiesta en los valores informados de los espaciamentos d , que se calculan a partir de los valores θ . Esta imprecisión es general en todo el arte y no es suficiente para descartar la diferenciación de los materiales cristalinos de la presente entre sí y de las composiciones del arte anterior. En algunos de los patrones de rayos X informados, las intensidades relativas de los espaciamentos d están indicadas por las notaciones vs, s, m y w, que significan muy fuerte, fuerte, mediano y débil, respectivamente. En términos de $100 \times I/I_0$, las designaciones anteriores se definen como $w = 0-15$; $m = 15-60$; $s = 60-80$ y $vs = 80-100$.

En determinados casos, se puede evaluar la pureza de un producto sintetizado con referencia a su patrón de difracción de rayos X en polvo. Así, por ejemplo, si se afirma que un muestra es pura, solamente se pretende indicar que

el patrón de rayos X de la muestra está libre de líneas atribuibles a impurezas cristalinas, y no que no hay materiales amorfos en la muestra.

Las composiciones cristalinas de la presente invención se pueden caracterizar por sus patrones de difracción de rayos X en polvo y entonces pueden tener uno de los patrones de rayos X que contienen los espaciamentos d y las intensidades que se indican en las siguientes Tablas. El patrón de rayos X para ZS-11 informado en la Patente de los EE.UU. N°: 5.891.417 es como se muestra a continuación:

Tabla 1: UZSi-11

$d(\text{\AA})$	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

El patrón de difracción de rayos X para el ZS-9 de gran pureza, KEC elevado se obtiene de acuerdo con el Ejemplo 13 de la presente (la XRD se muestra en la Figura 13), presentaba los siguientes rangos de espaciamento d e intensidades característicos:

Tabla 2: UZSi-9

$d(\text{\AA})$	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 formación del silicato de zirconio comprende la reacción de silicato de sodio y acetato de zirconio en la presencia de hidróxido de sodio y agua. La reacción típicamente se ha conducido en reactores pequeños en el orden de 1-5 galones. Estos reactores más pequeños se han usado para producir varias formas cristalinas de silicato de zirconio, incluyendo ZS-9.

Los inventores reconocieron que el ZS-9 producido en estos reactores más pequeños tenían una capacidad de intercambio de cationes (CEC) inadecuada o indeseablemente baja.

Los inventores han descubierto que el uso y la ubicación de una estructura tipo deflector con relación al agitador dentro del recipiente de cristalización

000014

produce un producto de un cristal UZSi-9 que presenta pureza cristalina (como se muestra con los espectros de XRD y FTIR) y una capacidad de intercambio de potasio inesperadamente alta. En los reactores de menor escala (5 galones), se colocaron serpentines de enfriamiento dentro del reactor para proveer una estructura tipo deflector. Los serpentines de enfriamiento no se usaron para el intercambio de calor. Existen diversos tipos de serpentines de enfriamiento y los diferentes diseños pueden tener algún efecto sobre los resultados presentado en la presente, pero los inventores usaron una bobina tipo serpentín que bordea a la pared interna del reactor.

Los inventores encontraron que la reacción de cristalización usada para producir UZSi-9 se beneficiaba particularmente con los deflectores con respecto a cuando se ubican apropiadamente con relación al agitador. Los inventores produjeron inicialmente UZSi-9 con niveles significativos de impureza indeseables de UZSi-11. Véanse las Figuras 10-11. Se cree que esta reacción incompleta es el resultado de cantidades significativas de sólidos que permanecen cerca del fondo del reactor. Estos sólidos cerca del fondo del reactor permanecen allí aún con una agitación convencional. Cuando se ubican apropiadamente, los deflectores y el agitador mejoraron las condiciones de reacción por creación de fuerzas dentro del reactor que elevan a los cristales dentro del recipiente permitiendo así la transferencia necesaria de calor y la agitación para elaborar una forma de gran pureza de UZSi-9. En las Figuras 11-12 se muestran espectros de XRD y FTIR de cristales UZSi-9 de gran pureza. Según se muestra más adelante en la Tabla 3, estos cristales exhiben niveles significativamente más altos de capacidad de intercambio de potasio (KEC) que las composiciones de ZS-9 menos puras. En una forma de realización de la invención, los cristales de UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor que 2,5 meq/g, más preferiblemente mayor que 3,5 meq/g, más preferiblemente mayor que 4,0 meq/g, más preferiblemente entre 4,3 y 4,8 meq/g, aún más preferiblemente entre 4,4 y 4,7 meq/g y con mayor preferencia aproximadamente 4,5 meq/g. Los cristales de UZSi-9 que tienen una capacidad de intercambio de potasio en el rango de 3,7-3,9 se produjeron de acuerdo con el Ejemplo 13 descrito más adelante.

000015

Otro beneficio inesperado debido al uso del reactor que tiene un agitador estándar en combinación con deflectores es que se podían producir cristales ZS-9 de gran pureza cristalina, de gran capacidad de intercambio de potasio sin utilizar ningún cristal de siembra. Los intentos previos de elaborar cristales homogéneos de gran pureza cristalina de una sola forma cristalina emplearon cristales de siembra. La capacidad para obviar el uso de cristales de siembra constituía entonces una mejora inesperada con relación a los procesos del arte anterior.

Como ya se afirmó, las composiciones microporosas de esta invención tienen una estructura de marco de unidades octaédricas de ZrO_3 , al menos una entre unidades tetraédricas de SiO_2 y unidades tetraédricas de GeO_2 y opcionalmente unidades octaédricas de MO_3 . Este marco da como resultado una estructura microporosa que tiene un sistema de poros intracristalinos con diámetros de poros uniformes, es decir, los tamaños de los poros son cristalográficamente regulares. El diámetro de los poros puede variar considerablemente desde aproximadamente 3 angstroms y más.

Tal como están sintetizados, las composiciones microporosas de esta invención van a contener algo del agente de templado de metal alcalino en los poros. Estos metales se describen como cationes intercambiables, lo cual significa que se pueden intercambiar por otros cationes A' (secundarios). En general, los cationes intercambiables A se pueden intercambiar por cationes A' seleccionados entre otros cationes de metales alcalinos (K^+ , Na^+ , Rb^+ , Cs^+), cationes alcalino-térreos (Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}), un ion de hidronio o mezclas de los mismos. Se comprenderá que el catión A' es diferente del catión A . Los métodos usados para intercambiar un catión por otro son bien conocidos en el arte y comprenden poner las composiciones microporosas en contacto con una solución que contiene al catión deseado (habitualmente a exceso molar) bajo condiciones de intercambio. Típicamente, las condiciones de intercambio incluyen una temperatura de entre aproximadamente 25°C y aproximadamente 100°C y un tiempo de entre aproximadamente 20 minutos y aproximadamente 2 horas. El uso de agua para intercambiar iones para reemplazar iones de sodio por iones de hidronio puede requerir más tiempo, en el orden de ocho a diez horas. El catión particular (o una

000016

mezcla de los mismos) que está presente en el producto final dependerá del uso particular y de la composición específica utilizada. Una composición particular es un intercambiador iónico donde el catión A' es una mezcla de los iones Na^+ , Ca^{+2} y H^+ .

Cuando ZS-9 se forma de acuerdo con estos procesos, se puede recuperar en la forma de Na-ZS-9. El contenido de sodio de Na-ZS-9 es aproximadamente un 12 a 13% en peso cuando el proceso de elaboración se lleva a cabo a un pH mayor que 9. El Na-ZS-9 es inestable a concentraciones de ácido clorhídrico (HCl) que exceden 0,2 M a temperatura ambiente, y sufrirá un colapso estructural después de su exposición durante la noche. Aunque el ZS-9 es ligeramente estable en HCl 0,2 M a temperatura ambiente, a 37°C el material pierde rápidamente la cristalinidad. A temperatura ambiente, el Na-ZS-9 es estable en soluciones de HCl 0,1 M y/o a un pH de entre aproximadamente 6 y 7. Bajo estas condiciones, el nivel de Na disminuye del 13% al 2% con un tratamiento durante la noche.

La conversión de Na-ZS-9 en H-ZS-9 se puede llevar a cabo por medio de una combinación de un proceso de lavado con agua y de intercambio iónico, es decir, un intercambio iónico usando un ácido fuerte diluido, por ejemplo, HCl 0,1 M o mediante lavado con agua. El lavado con agua disminuirá el pH y protonará una fracción significativa del silicato de zirconio, disminuyendo así la fracción en peso de Na en el silicato de zirconio. Puede ser deseable realizar un intercambio iónico inicial en un ácido fuerte usando concentraciones mayores, siempre que la protonación del silicato de zirconio evita eficazmente una caída del pH hasta niveles a los cuales se descompone el silicato de zirconio. Se puede conducir un intercambio iónico adicional con lavado en agua o ácidos diluidos para reducir aún más el nivel de sodio en el silicato de zirconio. El silicato de zirconio elaborado de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de sodio por debajo de un 12% en peso. Preferiblemente, el contenido de sodio se encuentra por debajo de un 9% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio es menor que un 6% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio es menor que un 3% en peso, más preferiblemente el contenido de sodio se encuentra en un rango de

000017

entre 0,05 y 3% en peso, y con mayor preferencia un 0,01% o menos en peso o tan bajo como sea posible.

El intercambiador iónico en la forma de sodio, por ejemplo, Na-ZS-9, es eficaz para eliminar el exceso de iones de potasio del tracto gastrointestinal de un paciente en el tratamiento de hipercalcemia. Cuando se administra la forma de sodio a un paciente, los iones de hidronio reemplazan a los iones de sodio en el intercambiador lo cual conduce a una elevación indeseada del pH en el estómago y el tracto gastrointestinal del paciente. En pruebas *in vitro* toma aproximadamente veinte minutos en medio ácido para estabilizar un intercambiador de iones de sodio.

Típicamente, la forma hidronio tiene una eficacia equivalente a la forma de sodio para eliminar los iones de potasio *in vivo* al tiempo que se evitan algunas de las desventajas de la forma de sodio relacionadas con los cambios de pH en el cuerpo del paciente. Por ejemplo, la forma hidrogenada tiene la ventaja de evitar una liberación excesiva de sodio en el cuerpo con la administración de la misma. Esto puede mitigar el edema resultante de los niveles excesivos de sodio, en particular cuando se usa para el tratamiento de condiciones agudas. Además, el paciente a quien se le administra la forma hidronio para tratar condiciones crónicas se beneficiará de los menores niveles de sodio, en particular los pacientes con riesgo de una insuficiencia cardíaca congestiva. Se cree, además, que la forma hidronio tendrá el efecto de evitar un aumento indeseable del pH en la orina del paciente.

Los cristales de ZS-9 tienen una amplia distribución de tamaños de partícula. Se ha especulado que las partículas pequeñas, menores que 3 micrones de diámetro, potencialmente podrían ser absorbidas en el torrente sanguíneo de un paciente dando como resultado efectos indeseables, tales como la acumulación de partículas en el tracto urinario del paciente, y particularmente en los riñones del paciente. Los silicatos de zirconio disponibles comercialmente se elaboran de una manera tal que algunas de las partículas menores de 1 micrón se separan por filtración. Sin embargo, se ha encontrado que las partículas pequeñas son retenidas en la torta de filtrado y que para eliminar las partículas, que tienen un

000018

diámetro menor que 3 micrones es necesario el uso de técnicas de selección adicionales.

Los inventores han encontrado que se puede emplear selección para eliminar las partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones y que la eliminación de dichas partículas es beneficiosa para los productos terapéuticos que contienen a las composiciones de silicato de zirconio de la invención. Se pueden usar muchas técnicas para la selección de partículas con el fin de alcanzar los objetivos de la invención, incluyendo selección manual, selección por chorro de aire, tamizado o filtración, flotación o cualquier otro medio conocido de clasificación de partículas. Las composiciones de silicato de zirconio que fueron sometidas a técnicas de selección presentan la distribución de tamaños de partícula deseada que evita las potenciales complicaciones relacionadas con el uso terapéutico de silicato de zirconio. En general, la distribución de tamaños de partícula no es crítica, siempre que se eliminen las partículas excesivamente pequeñas. Las composiciones de silicato de zirconio de la invención presentan una mediana del tamaño de partícula mayor que 3 micrones, y menos que un 7% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones. Preferiblemente, menos que un 5% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 4% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 3% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 2% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 1% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, más preferiblemente menos que un 0,5% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones. Con mayor preferencia, ninguna de las partículas o tan solo cantidades traza tiene un diámetro menor que 3 micrones. La mediana del tamaño de partícula preferiblemente es mayor que 3 micrones y son posibles las partículas que alcanzan tamaños en el orden de 1.000 micrones para determinadas aplicaciones. Preferiblemente, la mediana del tamaño de partícula varía en un rango de entre 5

000019

y 1000 micrones, más preferiblemente entre 10 y 600 micrones, más preferiblemente entre 15 y 200 micrones y con mayor preferencia entre 20 y 100 micrones.

La selección de partículas se puede realizar antes, durante o después del proceso de intercambio iónico tal como el que se describió previamente, por el cual el contenido de sodio del material de silicato de zirconio es disminuido por debajo del 12%. La disminución del contenido de sodio por debajo del 3% puede tener lugar sobre varios pasos junto con selección o puede tener lugar por completo antes o después del paso de selección. Las partículas que tienen un contenido de sodio por debajo del 3% pueden ser efectivas con o sin selección de tamaños de partículas como se describe en la presente.

Además de la selección o tamizado, la distribución de tamaños de partícula deseada se puede lograr usando granulación u otra técnica de aglomeración para producir partículas del tamaño apropiado.

También se encuentra dentro del alcance de la invención el uso de estas composiciones de intercambio iónico microporosas en la forma de polvo o que se pueden conformar en distintas formas con medios bien conocido en el arte. Los ejemplos de estas diversas formas incluyen píldoras, extrudados, esferas, pélets y partículas conformadas de manera irregular.

Como ya se afirmó, estas composiciones son de particular utilidad en la adsorción de diversas toxinas de fluidos seleccionados entre fluidos corporales, soluciones dializadas y mezclas de los mismos. Según se usa en la presente, los fluidos corporales incluirán, pero en un sentido no taxativo, la sangre y los fluidos gastrointestinales. El término corporal también se refiere al cuerpo de cualquier mamífero incluyendo, pero en un sentido no limitativo, humanos, vacas, cerdos, oveja, monos, gorilas, caballos, perros, etc. El proceso de la presente es particularmente adecuado para eliminar toxinas del cuerpo humano.

Los metalatos de zirconio también se pueden conformar en píldoras o en otras formas que se pueden ingerir por vía oral y que tomará toxinas del fluido gastrointestinal a medida que el intercambiador iónico avanza por el intestino y finalmente es excretado. Para proteger a los intercambiadores iónicos contra el

000020

elevado contenido ácido en el estómago, los artículos conformados se pueden recubrir con distintos recubrimientos que no se disolverán en el estómago, sino en los intestinos.

Como también se afirmó, aunque las composiciones de la presente se sintetizan con una variedad de cationes intercambiables ("A"), se prefiere intercambiar el catión por cationes secundarios (A') que son más compatibles con la sangre o no la afectan de manera adversa. Por esta razón, los cationes preferidos comprenden sodio, calcio, hidronio y magnesio. Las composiciones preferidas son aquellas que contienen iones de sodio y de calcio o iones de sodio, de calcio y de hidronio. La cantidad relativa de sodio y calcio puede variar considerablemente y depende de la composición microporosa y la concentración de estos iones en la sangre. Según se describió previamente, cuando el sodio es el catión intercambiable, resulta deseable reemplazar los iones de sodio por iones de hidronio reduciendo de esa manera el contenido de sodio de la composición.

Las composiciones de la presente invención se pueden usar en el tratamiento de hipercalemia que comprende administrar la composición a un paciente que lo necesita. La dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para una hipercalemia crónica o aguda. La dosis para tratar una hipercalemia aguda es mayor que para el tratamiento de una hipercalemia crónica. Para el tratamiento de una hipercalemia aguda, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre aproximadamente 0,7 y 1.500 mg/kg/día, más preferiblemente entre aproximadamente 500 y 1.000 mg/kg/día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 700 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 50 mg y 60 g por día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y 30 g por día, más preferiblemente entre 3 y 9 g por día, y con mayor preferencia aproximadamente de 3 g por día. Para el tratamiento de una hipercalemia crónica, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre 0,25 y 100 mg/kg/día, más preferiblemente entre 10 y 70 mg/kg/día, y con mayor preferencia aproximadamente es de 50 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento

000021

de una hipercalemia crónica en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 0,020 y 10 g por día, más preferiblemente entre 0,1 y 1 g por día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 0,5 g por día.

Para las composiciones con una mayor KEC, las dosificaciones típicamente serán menores debido a la mayor eficacia de las composiciones para disminuir los niveles de potasio en un paciente. Para el tratamiento de una hipercalemia aguda, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre aproximadamente 0,7 y 800 mg/kg/día, más preferiblemente entre aproximadamente 280 y 500 mg/kg/día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 390 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia aguda, dependiendo de la capacidad de intercambio de potasio, en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 50 mg y 33 g por día, más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg y 30 g por día, más preferiblemente entre 3 y 9 g por día, y con mayor preferencia aproximadamente de 3 g por día. Para el tratamiento de una hipercalemia crónica, la dosis varía preferiblemente en un rango de entre 0,25 y 55 mg/kg/día, más preferiblemente entre 5 y 40 mg/kg/día, y con mayor preferencia aproximadamente es de 30 mg/kg/día. Una dosis diaria típica para el tratamiento de una hipercalemia crónica en un paciente humano va a variar en un rango de entre aproximadamente 0,020 y 5 g por día, más preferiblemente entre 0,05 y 0,7 g por día, y con mayor preferencia es de aproximadamente 0,5 g por día.

Los siguientes ejemplos se proveen con el fin de ilustrar más acabadamente la invención. Se comprenderá que los ejemplos solamente se ofrecen a modo ilustrativo y no deben considerarse como una limitación indebida del amplio alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLO 1

Se preparó una solución mezclando 2058 g de sílice coloidal (DuPont Corp., identificado como Ludox™ AS-40), 2210 g de KOH en 7655 g de H₂O. Después de varios minutos de agitación vigorosa se agregaron 1471 g de una solución de acetato de zirconio (22,1% en peso de ZrO₂). Esta mezcla se agitó por 3 minutos adicionales y el gel resultante se transfirió a un reactor de acero.

000022

inoxidable y se hizo reaccionar hidrotérmicamente por 36 horas a 200°C. El reactor se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se filtró bajo vacío para aislar sólidos que se lavaron con agua desionizada y secaron al aire.

Se analizó el producto de reacción sólido y se encontró que contiene 21,2% en peso de Si, 21,5% en peso de Zr, K 20,9% en peso de K, pérdida por calcinación (LOI) del 12,8% en peso, que dio una fórmula de $K_{2,3}ZrSi_{3,2}O_{9,5} \cdot 3,7H_2O$. Este producto se identificó como la muestra A.

EJEMPLO 2

Se preparó una solución mezclando 121,5 g de sílice coloidal (DuPont Corp., identificado como Ludox® AS-40), 83,7 g de NaOH en 1051 g de H₂O. Después de varios minutos de agitación vigorosa se agregaron 66,9 g de una solución de acetato de zirconio (22,1% en peso de ZrO₂). Esto se agitó por 3 minutos adicionales y el gel resultante se transfirió a un reactor de acero inoxidable y se hizo reaccionar hidrotérmicamente bajo agitación durante 72 horas a 200°C. El reactor se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se filtró bajo vacío para aislar sólidos que se lavaron con agua desionizada y secaron al aire.

Se analizó el producto de reacción sólido y se encontró que contiene 22,7% en peso de Si, 24,8% en peso de Zr, 12,8% en peso de Na, LOI del 13,7% en peso, que dio la fórmula $Na_{2,0}ZrSi_{3,0}O_{9,0} \cdot 3,5H_2O$. Este producto se identificó como la muestra B.

EJEMPLO 3

Se agregó lentamente una solución (60,08 g) de sílice coloidal (DuPont Corp., identificado como Ludox® AS-40) sobre un período de 15 minutos a una solución agitada de 64,52 g de KOH disuelto en 224 g de H₂O desionizada. Esto fue seguido por la adición de 45,61 g de acetato de zirconio (Aldrich 15-16% en peso de Zr, en ácido acético diluido). Una vez completada esta adición, se agregaron 4,75 g de Nb₂O₅ hidrato (30% en peso de LOT) y se agitó por 5 minutos adicionales. El gel resultante se transfirió a un reactor de autoclave con agitación y se trató hidrotérmicamente durante 1 día a 200°C. Después de este período, el reactor se enfrió hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró bajo vacío, el sólido se lavó con agua desionizada y se secó al aire.

000023

Se analizó el producto de reacción sólido y se encontró que contiene 20,3% en peso de Si, 15,6% en peso de Zr, 20,2% en peso de K, 6,60% en peso de Nb, LOT del 9,32% en peso, lo cual dio una fórmula de $K_{2,14}Zr_{0,71}Nb_{0,29}Si_3O_{9,2} \cdot 2,32H_2O$. La microscopía electrónica de barrido (SEM) de una porción de la muestra, incluyendo EDAX de un cristal, indicó la presencia de los elementos de marco niobio, zirconio y silicona. Este producto se identificó como la muestra C.

EJEMPLO 4

A una solución preparada por mezclado de 141,9 g de pélets de NaOH en 774,5 g de agua, se agregaron 303,8 g de silicato de sodio con agitación. A esta mezcla se agregaron, por gotas, 179,9 g de acetato de zirconio (15% de Zr en una solución al 10% de ácido acético). Después de un mezclado exhaustivo, la mezcla se transfirió a un reactor Hastalloy™ y se calentó a 200°C bajo presión autógena con agitación durante 72 horas. Al final del tiempo de reacción, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y el producto sólido se lavó con una solución de NaOH 0,001 M y luego se secó a 100°C durante 16 horas. El análisis por difracción de rayos X en polvo mostró que el producto era ZS-11 puro.

EJEMPLO 5

A un recipiente se agregó una solución de 37,6 g de pélets de NaOH disueltos en 848,5 g de agua y a esta solución se agregaron 322,8 g de silicato de sodio con mezclado. A esta mezcla se agregaron, por gotas, 191,2 g de acetato de zirconio (15% de Zr en una solución de ácido acético al 10%). Después de un mezclado exhaustivo, la mezcla se transfirió a un reactor Hastalloy™ y el reactor se calentó a 200°C bajo condiciones de presión autógena con agitación durante 72 horas. Al enfriarlo, el producto se filtró, se lavó con una solución de NaOH 0,001 M y luego se secó a 100°C durante 16 horas. El análisis por difracción de rayos X en polvo mostró que el producto era ZS-9.

EJEMPLO 6

Se suspendieron aproximadamente 57 g (en base libre, no volátil, lote 0063-58-30) de Na-ZS-9 en aproximadamente 25 ml de agua. Se agregó gradualmente una solución de HCl 0,1 N, con agitación suave, y se monitoreó el

000024

pH con un pHímetro. Se agregó un total de aproximadamente 178 mililitros de HCl 0,1 N con agitación, la mezcla se filtró, luego se lavó además con lavados de 1,2 litros adicionales HCl 0,1 N. El material se filtró, se secó y se lavó con agua DI. El pH del material resultante era de 7,0. El polvo resultante de H-ZS-9 de estos tres intercambios iónicos por lotes con HCl 0,1 N tiene < 12% de Na.

Según se ilustra en este ejemplo, el intercambio iónico por lotes con un ácido fuerte diluido permite reducir el contenido de sodio de una composición de NA-ZS-9 al rango deseado.

EJEMPLO 7

Se lavaron aproximadamente 85 gramos (en base libre, no volátil, lote 0063-59-26) de Na-ZS-9 con aproximadamente 31 litros de agua DI con incrementos de 2 litros sobre un período de 3 días hasta que el pH del lavado alcanzó un valor de 7. El material se filtró, se secó y se lavó con agua DI. El pH del material resultante era de 7. El polvo de H-ZS-9 resultante del intercambio iónico por lotes y lavado con agua tiene < 12% de Na.

Según se ilustra en este ejemplo, el lavado con agua permite reducir el contenido de sodio de una composición de NA-ZS-9 al rango deseado.

EJEMPLO 8

Se analizaron lotes separados de cristales de ZS-9 usando técnicas de difracción y dispersión de luz. La distribución de tamaños de partícula y los otros parámetros medidos se muestran en las Figuras 2-4. Los valores $d(0,1)$, $d(0,5)$ y $d(0,9)$ representan los valores de tamaño del 10%, 50% y 90%. La distribución de tamaños de partícula acumulada se muestra en las Figuras 4-6. Como se puede observar a partir de las siguientes figuras, el volumen acumulado de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones varía en un rango de entre aproximadamente 0,3% y aproximadamente 6%. Además, los diferentes lotes de ZS-9 tienen distribuciones de tamaño de partícula diferentes, con niveles variables de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones.

EJEMPLO 9

Los cristales de ZS-9 fueron sometidos a una selección para eliminar las partículas de diámetro pequeño. Se analizó la distribución de tamaños de partícula

000025

resultante de los cristales de ZS-9 seleccionados usando diferentes tamaños de malla. Según se ilustra en las siguientes figuras, se puede disminuir y eliminar la fracción de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones usando un tamiz de tamaño de mesh apropiado. Sin selección, aproximadamente un 2,5% de las partículas tenía un diámetro menor que 3 micrones. Véase la Figura 5. La selección con un tamiz de mesh 635, redujo la fracción de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones hasta aproximadamente un 2,4%. Véase la Figura 6. La selección con un tamiz de mesh 450, redujo aún más la fracción de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones hasta aproximadamente un 2%. Véase la Figura 7. Cuando se usa un tamiz de mesh 325, la fracción de partículas que tienen un diámetro menor que 3 micrones se reduce aún más hasta aproximadamente 0,14%. Véase la Figura 8. Finalmente, un tamiz de mesh 230 reduce la fracción de partículas menores de 3 micrones al 0%. Véase la Figura 9.

Las técnicas de selección descritas en este ejemplo ilustran que se pueden obtener distribuciones de tamaños de partícula para ZS-9 con pocas o ninguna partícula menor que 3 micrones. Se podrá apreciar que el ZS-9 de acuerdo con el Ejemplo 5 o el H-ZS-9 de acuerdo con los Ejemplos 6 y 7 se pueden seleccionar según se describe en este ejemplo para proveer la distribución de tamaños de partícula deseada. Específicamente, las distribuciones de tamaños de partícula preferidas divulgadas en la presente se pueden obtener usando las técnicas de este ejemplo para ambos ZS-9 y H-ZS-9.

EJEMPLO 10

Se condujo un estudio de toxicidad oral de dosis repetidas de 14 días en perros de la raza Beagle con recuperación. Este estudio de toxicidad oral que cumple con GLP se condujo en perros de la raza Beagle para evaluar la toxicidad oral potencial de ZS-9 cuando se administra a intervalos de 6 hs sobre un período de 12 hs, tres veces por día, en el alimento, por al menos 14 días consecutivos. En el Estudio Principal, el ZS-9 se administró a 3/perros/sexo/dosis a dosificaciones de 0 (control), 325, 650 ó 1300 mg/kg/dosis. Otros 2 perros/sexo/dosis, asignados al Estudio de Recuperación, recibieron 0 ó 1300 mg/kg/dosis de manera concurrente con los animales del estudio principal y se

000026

retuvieron fuera de tratamiento por otros 10 días. Se usó un factor de corrección de 1,1274 para corregir el ZS-9 según el contenido de agua. Se usaron registros de dosis para confirmar la exactitud de la administración de las dosis.

Durante el período de adaptación (Día -7 al Día -1), los perros fueron entrenados para comer 3 porciones de alimento para perros húmedo a intervalos de 6 hs. Durante el tratamiento, se mezcló la cantidad requerida del artículo de prueba (basado en el peso corporal más recientemente registrado) con ~100 g de alimento para perros húmedo y se administró a los perros a intervalos de 6 hs. Se les ofreció alimento seco adicional una vez consumida la última dosis diaria. Cada perro recibió la misma cantidad de alimento para perros húmedo. Los pesos corporales se registraron a la llegada y los Días -2, -1, 6, 13 y 20. Se efectuaron observaciones clínicas dos veces por día durante los períodos de adaptación, de tratamiento y de recuperación. El consumo de alimento húmedo y seco se midió diariamente durante el período de tratamiento. Las muestras de sangre y orina para los análisis de los parámetros de química sérica, hematología, coagulación y análisis de orina se recolectaron antes de la prueba (Día -1) y el Día 13. Los exámenes oftalmológicos se realizaron antes de la prueba (Día -6/7) y el Día 7 (hembras) u 8 (machos). Las evaluaciones electrocardiográficas se efectuaron antes de la prueba (Día -1) y el Día 11. Al terminar el estudio (Día 14 para el Estudio Principal y Día 24 para el Estudio de Recuperación), se condujeron exámenes de necropsia, se registraron los pesos de los órganos especificados y los tejidos seleccionados se examinaron bajo microscopio.

La administración por vía oral de 325, 650 y 1300 mg de ZS-9/kg/dosis con el alimento, tres veces por día a intervalos de 6 hs sobre un período de 12 horas durante 14 días era bien tolerada. Los signos clínicos se limitaron a la observación del material blanco, considerado como el artículo de prueba, en las heces de algunos perros a los 325 mg/kg/dosis y en todos los animales que reciben 650 mg/kg/dosis durante la segunda semana de tratamiento. No se observaron efectos adversos en el peso corporal, en el cambio del peso corporal, el consumo de alimento, los parámetros de hematología y de coagulación o las evaluaciones oftalmoscópicas y de ECG.

000027

No había hallazgos macroscópicos asociados con la administración de ZS-9. Microscópicamente, se observó una inflamación focal y/o multifocal mínima a leve en los riñones de los animales tratados pero no en los animales control. Las lesiones tenían una incidencia y severidad similares a 650 y 1300 mg/kg y eran menos frecuentes y severos a 325 mg/kg. En algunos perros, la inflamación era unilateral en lugar de bilateral y en algunos casos estaba asociada con inflamación en la vejiga urinaria y el origen del uréter. Tomados juntos, estas observaciones sugieren que los factores distintos de una lesión renal directa, tales como alteraciones en la composición de la orina de los perros tratados con ZS-9 pueden haber resultado en una mayor susceptibilidad a infecciones subclínicas del tracto urinario, aún cuando no se observaban microorganismos en estos tejidos. En los animales de recuperación, la inflamación se había resuelto completamente en las hembras y en parte en los machos, lo cual sugiere que cualquiera fuera la causa de la inflamación era reversible después de terminar la dosificación.

La mayor incidencia de inflamación con leucocitos mixtos observada en los perros Beagle tratados con ZS-9 se resume a continuación.

Resumen de la inflamación en riñones

Necropsia terminal (TN): Día 14

Dosis		0 mg/kg		325 mg/kg		650 mg/kg		1.300 mg/kg	
Sexo		M	F	M	F	M	F	M	F
Cantidad de animales		3	3	3	3	3	3	3	3
Riñón izquierdo	Incidencia	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	3/3	3/3	3/3
	mínima	0/3	0/3	0/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3
	leve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	2/3
Riñón derecho	Incidencia	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	3/3	2/3	2/3
	mínima	0/3	0/3	1/3	1/3	2/3	1/3	2/3	0/3
	leve	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	2/3
Ambos riñones	Incidencia	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	6/6	5/6	5/6
	mínima	0/6	0/6	1/6	3/6	4/6	3/6	5/6	1/6
	leve	0/6	0/6	0/6	0/6	0/6	3/6	0/6	4/6
Suma de las calificaciones de severidad		0	0	2	3	4	9	5	9
		0		5		13		14	
Calificaciones promedio de severidad del grupo		0,00		0,83		2,17		2,33	

También se observó una inflamación de vejiga urinaria aguda mínima y cristales no identificados en la pelvis renal y orina de las hembras que recibieron dosis de 650 mg/kg/dosis según se resume a continuación:

Resumen de los cristales observados a 650 mg/kg/dosis			
Nº animal	4420	4421	4422
Cristales no identificados en orina	+	-	+
Cristales en la pelvis renal	-	+	-

000028

Inflamación aguda de vejiga urinaria	+	+	-
--------------------------------------	---	---	---

No se identificaron cristales en el grupo 2 ó 4 de hembras o en ninguno de los machos tratados con ZS-9.

En ambos estudios se notó que el pH urinario era elevado en comparación con el control y se postuló que el cambio del pH urinario y/o de la composición urinaria afectaba la solubilidad de solutos en orina dando como resultado la formación de cristales que causaban irritación del tracto urinario y/o mayor susceptibilidad a infecciones del tracto urinario (UTI).

La descripción de los cristales urinarios (racimos puntiagudos delgados largos) junto con el perfil de tamaño de partícula y la insolubilidad del artículo de prueba hacen que sea muy poco probable que estos cristales sean ZS-9.

EJEMPLO 11

Se preparan cristales de ZS-9 y se designaron “ZS-9 no seleccionado”. Se condujo una selección de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10 en una muestra de cristales de ZS-9 y la muestra seleccionada se designa “ZS-9 >5 µm.” Otra muestra de cristales de ZS-9 pasa por un intercambio iónico de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 6 anterior y luego se seleccionaron de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 10. Los cristales de H-ZS-9 resultantes se designaron “ZS-9 + >5 µm.”

El siguiente estudio de 14 días se diseñó para mostrar el efecto del tamaño de partícula y la forma de la partícula sobre el pH urinario y la presencia de cristales en orina. Los compuestos anteriores se administran a los Beagles por vía oral mezclándolos con alimento para perros húmedo. El régimen se administra 3 veces por día a intervalos de 6 horas sobre un período de 12 horas de la siguiente manera:

DISEÑO DEL ESTUDIO

Grupo	mg/kg/dosis*	Hembra
Control	0	3
ZS-9 no seleccionado	750	3
ZS-9 >5 µm	750	3
ZS-9 + >5 µm	750	3
ZS-9 no seleccionado	100	3
ZS-9 >5 µm	100	3
ZS-9 + >5 µm	100	3
NaHCO ₃	50	3

* no corregido para agua

ZS-9+ = cristal a pH neutro

Número total de perros	24 hembras
Edad	5 meses de vida al llegar
Adaptación	> 10 días
Formulación del artículo de prueba	Mezclado con alimento para perros húmedo
Administración del artículo de prueba	Dentro de los 30 minutos de la administración
Análisis de la formulación de dosis	Los registros de dosis se usarán para confirmar la dosificación. Se registrará el peso de cualquier alimento húmedo.

En la siguiente tabla se muestran las observaciones, la evaluación toxicocinética, la investigación de laboratorio (hematología, análisis de orina) y procedimientos terminales.

	Observaciones
Mortalidad y signos de mala salud o reacción al tratamiento	Dos veces por día (después del tratamiento y por la tarde) incluyendo evaluación de las heces
Examen detallado	Durante la adaptación, semanalmente durante el estudio
Pesos corporales	Llegada, Día -1, Días 7 y 14
Consumo de alimento	Diariamente (alimento húmedo y seco)
Oftalmoloscopia	Ninguna
Toxicocinética (para un análisis de Zr potencial)	
3 X 1 ml de sangre completa/muestra	Día -1: Pre-dosis
con registro de los pesos de la muestra	Día 13: Pre-dosis y 4 h post 2ª dosis
Investigaciones de laboratorio	
Hematología/química clínica (véase el listado)	Pretratamiento y durante las Semanas 1 y 2 del estudio
Análisis de orina (véase el listado)	Pretratamiento y durante las Semanas 1 y 2 del estudio (jaula metabólica, muestra de orina debe mantenerse en frío) Orina remanente se divide en alícuotas y se guarda congelado para posibles análisis futuros de Zr
Procedimientos terminales	
Necropsia	Todos los animales independientemente de cómo murieron. Todos los tejidos se recolectaron en NBF (véase el listado)
Histopatología	Tracto urinario solamente (riñón y vejiga)

Estas pruebas muestran que los silicatos de zirconio de la presente invención son particularmente adecuados para el tratamiento de hipercalcemia.

EJEMPLO 12

000030

Los cristales de UZSi-9 se prepararon por reacción en un recipiente de cristalización estándar de 5 galones.

Los reactivos se prepararon de la siguiente manera. Se equipó un recipiente Morton de 22 l con un agitador superior, una termocupla y un embudo de adición equilibrado. El recipiente se cargó con agua desionizada (3,25 l). La agitación comenzó a aproximadamente 100 rpm y se agregó hidróxido de sodio (1091 g de NaOH) al recipiente. El contenido del recipiente reaccionó exotérmicamente a medida que se disolvía el hidróxido de sodio. La solución se agitó y se enfrió a menos que 34 °C. Se agregó una solución de silicato de sodio (5672,7 g). A esta solución se agregó una solución de acetato de zirconio (3309,5 g) sobre un período de 43 minutos. La suspensión resultante se agitó durante otros 22 minutos. Se agregaron cristales de siembra de ZS-9 (223,8 g) al reactor y se agitó por aproximadamente 17 minutos.

La mezcla se transfirió a un reactor Parr de 5 galones con la ayuda de agua desionizada (0,5 l). El recipiente tenía paredes lisas y un agitador estándar. No había un serpentín de enfriamiento en el reactor. El recipiente se selló y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 275-325 rpm y se calentó a 185 +/- 10 °C sobre un período de 4 horas, luego se mantuvo a 184-186 °C y se dejó remojar durante 72 horas. Finalmente, los reactivos se enfriaron a 80 °C sobre 12,6 horas. El sólido blanco resultante se filtró con la ayuda de agua desionizada (18 l). Los sólidos se lavaron con agua desionizada (125 l) hasta que el pH del filtrado de elución era menor que 11 (9,73). La torta húmeda se secó bajo vacío (25 pulgadas de Hg) por 48 horas a 95-105 °C para dar 2577,9 g (107,1%) de ZS-9 como un sólido blanco.

El trazado de XRD del ZS-9 obtenido en este ejemplo se muestra en la Figura 10. El trazado de FTIR de este material se muestra en la Figura 11. Estos espectros de XRD y FTIR se caracterizan por la presencia de los picos de absorción asociados típicamente con la forma cristalina ZS-11. Además, los picos que están asociados con ZS-9 presentan una dispersión significativa debido a impurezas cristalinas (por ejemplo, la presencia de cristales ZS-11 en una composición de ZS-9). Por ejemplo, los espectros de FTIR muestran una

000031

absorción significativa alrededor de 764 y 955 cm^{-1} . El trazado de XRD para este ejemplo presenta un ruido significativo y picos pobremente definidos a valores 2-theta de 7,5, 32 y 42,5.

EJEMPLO 13

Se prepararon cristales de UZSi-9 de gran capacidad de acuerdo con el siguiente ejemplo representativo.

Los reactivos se prepararon de la siguiente manera. Se equipó un recipiente Morton de 22 l con un agitador superior, una termocupla y un embudo de adición equilibrado. El recipiente se cargó con agua desionizada (8.600 g, 477,37 moles). La agitación comenzó a aproximadamente 145-150 rpm y se agregó hidróxido de sodio (661,0 g, 16,53 moles de NaOH, 8,26 moles de Na₂O) al recipiente. El contenido del recipiente exotérmicamente a una temperatura entre 24 °C y 40 °C sobre un período de 3 minutos a medida que se disolvía el hidróxido de sodio. La solución se agitó por una hora para permitir que cesara la exotermia inicial. Se agregó una solución de silicato de sodio (5,017 g, 22,53 moles de SiO₂, 8,67 moles de Na₂O). A esta solución, y con la ayuda del embudo de adición, se agregó una solución de acetato de zirconio (2,080 g, 3,76 moles de ZrO₂) sobre un período de 30 min. La suspensión resultante se agitó por 30 min adicionales.

La mezcla se transfirió a un reactor Parr de 5 galones Modelo 4555 con la ayuda de agua desionizada (500 g, 27,75 moles). El reactor se equipó con un serpentín de enfriamiento que tiene una configuración de bobina tipo serpentín para proveer una estructura tipo deflector dentro del reactor adyacente al agitador. El serpentín de enfriamiento no se cargó con el fluido de intercambio de calor ya que en esta reacción se usaba meramente para proveer una estructura tipo deflector adyacente al agitador.

El recipiente se selló y la mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 230-235 rpm y se calentó de 21 °C a 140-145 °C sobre un período de 7,5 horas y se mantuvo a 140-145 °C durante 10,5 horas, luego se calentó a 210-215 °C sobre un período de 6,5 horas, donde se obtuvo una presión máxima de 295-300 psi, luego se mantuvo a 210-215 °C durante 41,5 horas. A continuación, el reactor se enfrió a 45 °C sobre un período de 4,5 horas. El sólido blanco resultante se filtró

000032

con la ayuda de agua desionizada (1,0 kg). Los sólidos se lavaron con agua desionizada (40 l) hasta que el pH del filtrado de elución era menor que 11 (10,54). Se secó una porción representativa de la torta húmeda bajo vacío (25 pulgadas de Hg) durante la noche a 100 °C para dar 1,376 g (87,1%) de ZS-9 como un sólido blanco.

El trazado de XRD del ZS-9 obtenido se muestra en la Figura 12. El trazado de FTIR de este material se muestra en la Figura 13. Estos espectros de XRD y FTIR, cuando se comparan con los del Ejemplo 12 (Figuras 10-11), presentaron picos bien delineados sin dispersión y con ausencia de picos asociados con formas cristalinas distintas de ZS-9 (por ejemplo, picos de ZS-11). En este ejemplo se ilustra cómo la presencia de una estructura tipo deflector dentro del reactor mejora drásticamente e inesperadamente la calidad de los cristales obtenidos. Aunque no se desea considerar una teoría particular, los inventores entienden que los deflectores proporcionan una turbulencia agregada que eleva a los sólidos (es decir, los cristales) y da como resultado una suspensión más homogénea de cristales dentro del reactor mientras la reacción está en curso. Esta suspensión mejorada permite una reacción más completa en la forma cristalina deseada y reduce la presencia de formas cristalinas de silicato de zirconio indeseadas en el producto final.

EJEMPLO 14

La capacidad de intercambio de potasio (KEC) del silicato de zirconio (ZS-9) se determinó de acuerdo con el siguiente protocolo.

En este método de prueba se usó una HPLC que permite la introducción de un gradiente de solvente y detección del intercambio de cationes. La columna era una IonPac CS12A, analítica (2 x 250 mm). La velocidad de flujo era de 0,5 ml/minuto con un tiempo de corrida de aproximadamente 8 minutos. La temperatura de la columna se definió en 35 °C. El volumen de inyección era de 10 µl y del lavado de la aguja era de 250 µl. La bomba se operó en la modalidad isocrática y el solvente era agua DI.

Se preparó una solución madre estándar pesando y registrando con precisión el peso de aproximadamente 383 mg de cloruro de potasio (grado ACS),

que se transfirió a un matraz de plástico de 100 ml. El material se disolvió y se diluyó a volumen con diluyente seguido por mezclado. La solución madre estándar tenía una concentración IC de 2000 ppm (2 mg/ml). Las muestras se prepararon pesando, registrando y transfiriendo con precisión aproximadamente 112 mg de ZS-9 en un vial de plástico de 20 ml. Se pipetearon 20,0 ml de la solución madre estándar de potasio 2000 ppm dentro del vial y se cerró el recipiente. Los viales con muestra se colocaron sobre un agitador accionado por un movimiento de muñeca y se agitaron por al menos 2 horas pero no más de 4 horas. La solución de la preparación de muestra se filtró a través de un filtro PTFE de 0,45 µm dentro de un recipiente de plástico. Se transfirieron 750 µl de la solución de muestra a un matraz de plástico de 100 ml. La muestra se diluyó a volumen con agua DI y se mezcló. La concentración inicial de K^+ era 15 ppm (1 Spg/ml).

Las muestras se inyectaron en el equipo de HPLC. En la Figura 14 se muestra un ejemplo del cromatograma de la solución blanco. En la Figura 15 se muestra un ejemplo del cromatograma de la solución de ensayo estándar. En la Figura 16 se muestra un ejemplo del cromatograma de la muestra. La capacidad de intercambio de potasio se calculó usando la siguiente fórmula:

$$KEC = \frac{(IC - FC) \times V}{Eq\ wt.} \div \left(Wt_{sp1} \times \frac{(100\% - \%Water)}{100\%} \times \frac{1\ g}{1000\ mg} \right)$$

KEC es la capacidad de intercambio de potasio en mEq/g. La concentración inicial de potasio (ppm) es IC. La concentración final de potasio (ppm) es FC. El peso equivalente (peso atómico/valencia) es Eq wt. El volumen (l) del estándar en la preparación de la muestra es V. El peso del ZS-9 (mg) usado para la preparación de la muestra es Wt_{sp1} . El porcentaje (%) de contenido de agua (LOD) es % de agua.

Se evaluaron tres muestras de ZS-9 producida de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 12, es decir, en un reactor sin deflectores (por ejemplo, una estructura de serpentín de enfriamiento interna), por su capacidad de intercambio de potasio (KEC) de acuerdo con el procedimiento de referencia. Asimismo, se evaluaron tres muestras de ZS-9 producidas de acuerdo con el

000034

Ejemplo 13 en un reactor que tiene serpentines de enfriamiento que sirven como deflectores de acuerdo con este procedimiento. Los resultados de la siguiente Tabla 3 muestran que el procedimiento del Ejemplo 13 y la presencia de deflectores dentro del recipiente de cristalización daban como resultado un aumento dramático en la capacidad de intercambio de potasio.

Tabla 3: Capacidad de intercambio de potasio (KEC)

Ejemplo 12 (Sin deflectores)		Ejemplo 13 (Con deflectores)	
Lote 5368-10311A	2,3 meq/gm	Lote 2724-9A	3,9 meq/gm
Lote 5368-12211A	1,7 meq/gm	Lote 2724-13D	3,8 meq/gm
Lote 5368-13811A	1,8 meq/gm	Lote 2724-18F	3,8 meq/gm

EJEMPLO 15

El uso de un serpentín de enfriamiento interno para proveer una estructura tipo deflector dentro del reactor solamente es factible en reactores pequeños en el orden de 5 galones porque no es fácil equipar a los reactores más grandes con serpentines de enfriamiento, y típicamente no se utilizan.

Los inventores han diseñado un reactor para la producción a escala mayor de cristales de ZS-9 de gran pureza, elevada KEC. Los reactores de gran escala utilizan típicamente un encamisado para la transferencia de calor a la cámara de reacción en lugar de bobinas o serpentines suspendidos dentro de la cámara de reacción. En la Figura 17 se muestra un reactor convencional 100 de 200 l. El reactor 100 tiene paredes suaves y un agitador 101 que se extiende dentro del centro de la cámara de reacción. El reactor 100 también tiene una vaina sensora 102 y una válvula de salida por el fondo 103. Los inventores han diseñado un reactor mejorado 200, Figura 18, que también tiene un agitador 201, una vaina sensora 202 y una válvula de salida por el fondo 203. El reactor mejorado 200 tiene estructuras deflectoras 204 sobre sus paredes laterales, que junto con el agitador 201 proporcionan una elevación y suspensión significativas de los cristales durante la reacción y la creación de cristales de ZS-9 de gran pureza, elevada KEC. El reactor mejorado también puede incluir un encamisado de enfriamiento o calentamiento para controlar la temperatura de reacción durante la cristalización además de las estructuras deflectoras 204. Los detalles de un ejemplo de diseño de deflector no limitante se muestran en la Figura 19.

000035

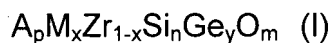
Preferiblemente, el reactor tiene un volumen de al menos 20 l, más preferiblemente 200 l o más, o dentro del rango de entre 200 l y 30.000 l.

Otras formas de realización y usos de la invención serán evidentes para aquellos versados en el arte por consideración de la Descripción y la práctica de la invención divulgada en la presente. Todas las referencias citadas en la presente, incluyendo todas las patentes y solicitudes patente de los EE.UU. y de otros países, se incorporan específicamente y por completo en la presente a modo de referencia. Se pretende que se considere que la Descripción y los ejemplos solamente se ofrecen a modo de ejemplo, donde el verdadero alcance y espíritu de la invención están indicados por las siguientes reivindicaciones.

000036

REIVINDICACIONES:

1. Una composición de intercambio de cationes, CARACTERIZADA PORQUE comprende un silicato de zirconio de la fórmula (I):



donde

A es un ion de potasio, un ion de sodio, un ion de rubidio, un ion de cesio, un ion de calcio, un ion de magnesio, un ion de hidronio o mezclas de los mismos,

M es al menos un metal del marco, en donde el metal del marco es hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), terbio (4+) o mezclas de los mismos,

"p" tiene un valor de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20,

"x" tiene un valor de entre 0 y menos que 1,

"n" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 12,

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

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

en donde la composición presenta una mediana del tamaño de partícula mayor que 3 micrones y menos que un 7% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, y la composición tiene un contenido de sodio menor al 12% en peso.

2. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el contenido de sodio es menor que un 6% en peso.

3. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el contenido de sodio es de entre 0,05 y 3% en peso

4. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE el contenido de sodio es menor que un 0,01% en peso.

5. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE menos que un 4% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones.

000037

6. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE menos que un 1% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones.

7. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la mediana del tamaño de partícula varía en un rango de entre 5 y 1000 micrones.

8. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la mediana del tamaño de partícula varía en un rango de entre 20 y 100 micrones.

9. La composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADA PORQUE la composición presenta un espectro de difracción de rayos X en polvo que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamento d:

un primer espaciamento d dentro del rango de 2,7-3,5 angstroms que tiene un primer valor de intensidad,

un segundo espaciamento d dentro del rango de 5,3-6,1 que tiene un segundo valor de intensidad, en donde dicho segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad,

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

un cuarto espaciamento d dentro del rango de 2,0-2,8 angstroms que tiene un cuarto valor de intensidad,

y

un quinto espaciamento d dentro del rango de 5,9-6,7 angstroms que tiene un quinto valor de intensidad, en donde cada uno entre el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad son menores que el primer y segundo valores de intensidad.

10. Una composición de intercambio de cationes, CARACTERIZADA PORQUE comprende un silicato de zirconio de la fórmula (I):



donde

A es un ion de potasio, un ion de sodio, un ion de rubidio, un ion de cesio, un ion de calcio, un ion de magnesio, un ion de hidronio o mezclas de los mismos,

000038

M es al menos un metal del marco, en donde el metal del marco es hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), terbio (4+) o mezclas de los mismos,

"p" tiene un valor de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20,

"x" tiene un valor de entre 0 y menos que 1,

"n" tiene un valor de entre aproximadamente 0 y aproximadamente 12,

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

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

en donde la composición presenta una capacidad de intercambio de cationes mayor que 3,5 meq/g.

11. La composición de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la capacidad de intercambio de potasio es de entre 3,7 y 4,7 meq/g.

12. La composición de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la composición presenta una mediana del tamaño de partícula mayor que 3 micrones y menos que un 7% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, y la composición tiene un contenido de sodio por debajo del 12% en peso.

13. La composición de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE la composición presenta un espectro de difracción de rayos X en polvo que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamento d:

un primer espaciamento d dentro del rango de 2,7-3,5 angstroms que tiene un primer valor de intensidad,

un segundo espaciamento d dentro del rango de 5,3-6,1 que tiene un segundo valor de intensidad, en donde dicho segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad,

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

un cuarto espaciamento d dentro del rango de 2,0-2,8 angstroms que tiene un cuarto valor de intensidad,

y

000039

un quinto espaciamiento dentro del rango de 5,9-6,7 angstroms que tiene un quinto valor de intensidad, en donde cada uno entre el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad son menores que el primer y segundo valores de intensidad.

14. La composición de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE la capacidad de intercambio de potasio es mayor que 4,0 meq/g.

15. La composición de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE la capacidad de intercambio de potasio es mayor que 4,4 meq/g.

16. La composición de la reivindicación 13, CARACTERIZADA PORQUE la capacidad de intercambio de potasio es de entre 3,7 y 4,7 meq/g.

17. La composición de la reivindicación 16, CARACTERIZADA PORQUE la composición presenta una mediana del tamaño de partícula mayor que 3 micrones y menos que un 7% de las partículas en la composición tiene un diámetro menor que 3 micrones, y la composición tiene un contenido de sodio por debajo del 12% en peso.

18. Un producto farmacéutico, CARACTERIZADO PORQUE comprende la composición de la reivindicación 1 en la forma de cápsulas o tabletas.

19. Un producto farmacéutico, CARACTERIZADO PORQUE comprende la composición de la reivindicación 10 en la forma de cápsulas o tabletas.

20. Un producto farmacéutico, CARACTERIZADO PORQUE comprende la composición de la reivindicación 17 en la forma de cápsulas o tabletas.

21. Un método de tratamiento de hipercalemia, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que lo necesita.

22. Un método de tratamiento de hipercalemia, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar la composición de la reivindicación 10 a un paciente que lo necesita.

23. Un método de tratamiento de hipercalemia, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar la composición de la reivindicación 17 a un paciente que lo necesita.

24. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el paciente sufre de una hipercalemia aguda.

000040

25. El método de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de entre aproximadamente 0,7 y 1,500 mg/kg/día.

26. El método de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de entre aproximadamente 500 y 1,000 mg/kg/día.

27. El método de la reivindicación 24, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de aproximadamente 700 mg/kg/día.

28. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el paciente sufre de una hipercalemia crónica.

29. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de entre aproximadamente 0,25 y 100 mg/kg/día.

30. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de entre aproximadamente 10 y 70 mg/kg/día.

31. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO PORQUE al paciente se le administra una dosis de aproximadamente 50 mg/kg/día.

32. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el paciente tiene riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva.

33. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO PORQUE el paciente tiene edema debido a niveles elevados de sodio.

34. Un método de elaboración de la composición de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

proveer una mezcla de reacción que comprende silicato de sodio y acetato de zirconio en un reactor;

agitar la mezcla de reacción con un agitador en la presencia de una o más estructuras tipo deflector; y

obtener la composición de intercambio de cationes del reactor, en donde la presencia de la estructura tipo deflector aumenta la pureza cristalina y la capacidad de intercambio de potasio de la composición resultante.

000041

35. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE además comprende un paso de poner el silicato de zirconio en contacto con una solución diluida de un ácido fuerte y/o agua.

36. El método de la reivindicación 34, CARACTERIZADO PORQUE comprende un paso de selección de la composición de intercambio de cationes para producir la distribución de tamaños de partícula deseada.

37. Una composición de silicato de zirconio microporoso, CARACTERIZADA PORQUE se elabora de acuerdo con el proceso de la reivindicación 34 y tiene una capacidad de intercambio de potasio mayor que 3,7 meq/g.

38. Una composición de silicato de zirconio microporoso, CARACTERIZADA PORQUE se elabora de acuerdo con el proceso de la reivindicación 37 y tiene una capacidad de intercambio de potasio en el rango de entre 3,7 y 4,0 meq/g.

39. Un reactor, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

un reactor cuyo volumen es de al menos 20 l y tiene una pared interna y externa; un agitador dentro del reactor;

una camisa de enfriamiento próxima a la pared externa del reactor;

al menos una estructura tipo deflector próxima a la pared interna del reactor y ubicada en proximidad operativa al agitador para proveer una suspensión uniforme de sólidos dentro del reactor.

40. El reactor de acuerdo con la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE dicho reactor tiene un volumen dentro del rango de entre 200 l y 2000 l.

41. Una composición de silicato de zirconio microporoso, CARACTERIZADA PORQUE se elabora en el reactor de la reivindicación 39 y tiene una capacidad de intercambio de potasio en el rango de entre 3,7 y 4,0 meq/g.

42. Un método de elaboración de una composición de silicato de zirconio microporoso dentro del reactor de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE comprende:

000042

proveer una mezcla de reacción que comprende silicato de sodio y acetato de zirconio en el reactor;

agitar la mezcla de reacción con el agitador y la estructura tipo deflector del reactor;

y

obtener el silicato de zirconio microporoso del reactor, en donde el silicato de zirconio microporoso tiene una capacidad de intercambio de potasio mayor que 2,5 meq/g.

43. El método de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE el silicato de zirconio microporoso tiene una capacidad de intercambio de potasio mayor que 3,7 meq/g.

44. El método de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE el silicato de zirconio microporoso tiene una capacidad de intercambio de potasio en el rango de entre 3,7 y 4,0 meq/g.

45. La composición de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE los espectros de FTIR de la composición no incluyen picos de absorción de entre aproximadamente 764 y 955 cm^{-1} .

46. La composición de la reivindicación 10, CARACTERIZADA PORQUE el trazado de XRD de la composición no indica picos significativos a valores 2-theta de 7,5, 32 ó 42,5.

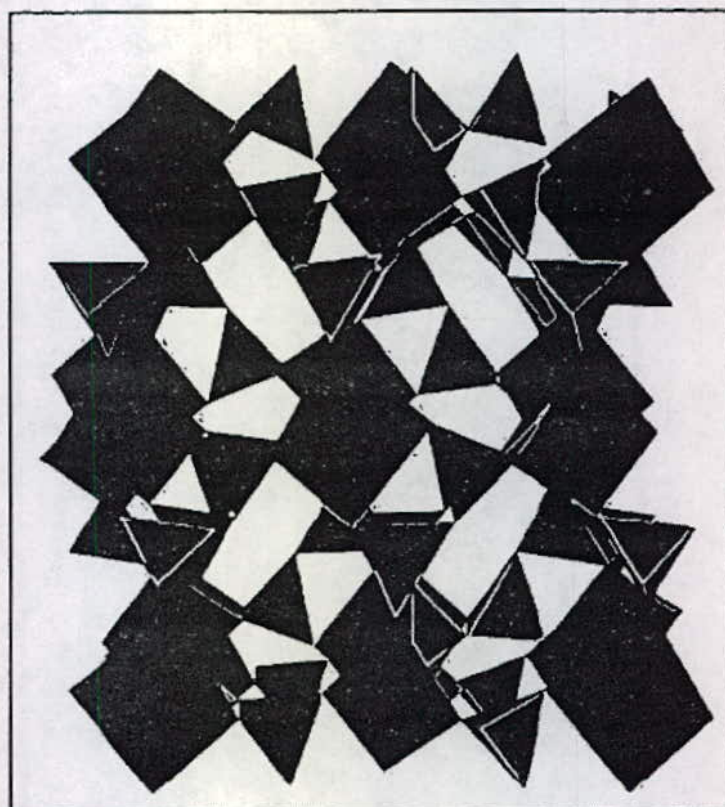
000043

SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCALEMIA

RESUMEN

Nuevas composiciones de silicato de zirconio microporoso formuladas para eliminar toxinas, por ejemplo, iones de potasio, del tracto gastrointestinal a una velocidad elevada sin causar efectos secundarios indeseados. Las formulaciones preferidas están diseñadas para evitar un aumento del pH de la orina en pacientes y/o evitar la entrada potencial de partículas en el torrente sanguíneo del paciente. También se divulga un método para preparar cristales de gran pureza de UZSi-9 con un nivel mejorado de capacidad de intercambio de potasio. Estas composiciones son de particular utilidad en el tratamiento terapéutico de la hipercalemia.

000044



Oscuro = ZrO_3 (oct), Claro = SiO_2 (tet), No se muestran los cationes

Fig. 1

000045

Distribución de tamaños de partícula

Volumen (%)

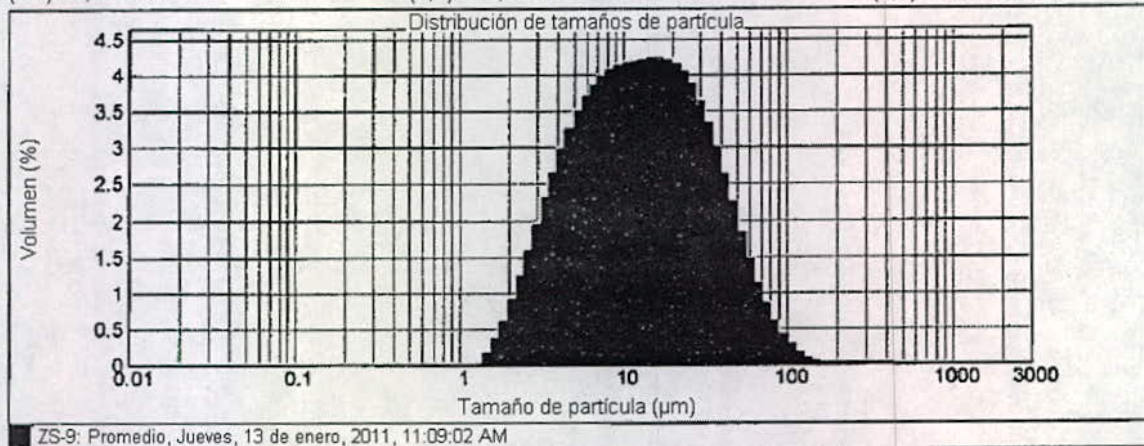
Tamaño de partícula (μm)

7S-9: Promedio, Miércoles, 12 de enero, 2011, 5:01:56 PM

Tamaño (µm) Vol. bajo, %	Tamaño (µm) Vol. bajo, %	Tamaño (µm) Vol. bajo, %	Tamaño (µm) Vol. bajo, %	Tamaño (µm) Vol. bajo, %	Tamaño (µm) Vol. bajo, %						
0.020	0.00	0.142	0.00	1.022	0.00	7.099	24.52	50.238	86.62	355.656	100.00
0.022	0.00	0.159	0.00	1.125	0.00	7.862	27.50	56.368	89.80	396.052	100.00
0.025	0.00	0.178	0.00	1.262	0.01	8.934	30.91	63.246	91.62	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	78.621	95.49	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.76	12.619	41.98	89.337	96.79	632.456	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	2.58	15.857	48.91	112.468	98.58	796.214	100.00
0.050	0.00	0.356	0.00	2.518	3.99	17.626	52.84	128.191	99.14	893.387	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	5.06	20.000	56.57	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	99.79	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.567	8.75	25.179	65.05	178.250	99.93	1281.915	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	1588.656	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	15.90	35.686	76.93	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.798	0.00	5.657	18.04	39.905	80.55	282.566	100.00	2006.000	100.00
0.126	0.00	0.893	0.00	6.325	21.51	44.774	83.89	316.979	100.00		

000046

Nombre de partícula:	Nombre accesorio:	Velocidad de la bomba:	Modelo de análisis:	Sensibilidad:
ZS-9 (0.001)	Hydro 2000S (A)	2000 RPM	Carácter general	Normal
Rt de partícula:	Absorción:		Rango de tamaño:	Oscurcimiento:
1.550	0.001		0,020 a 2000,000 μm	15.11%
Nombre del dispersante:	RI del dispersante:		Residuo ponderado:	Emulación de resultados:
Agua	1.330		0.777%	Desactivado
Concentración:	Alcance:		Uniformidad:	Unidades del resultado:
0,0172% en vol	3.059		0.984	Volumen
Área de superficie específica:	Media ponderada de superficie D(3,2):		Media ponderada de volumen D(4,3):	
$\geq 0,703 \text{ m}^2/\text{g}$	8,538 μm		19,297 μm	
d(0,1): 3,715 μm	d(0,5): 12,825 μm		d(0,9): 42,950 μm	

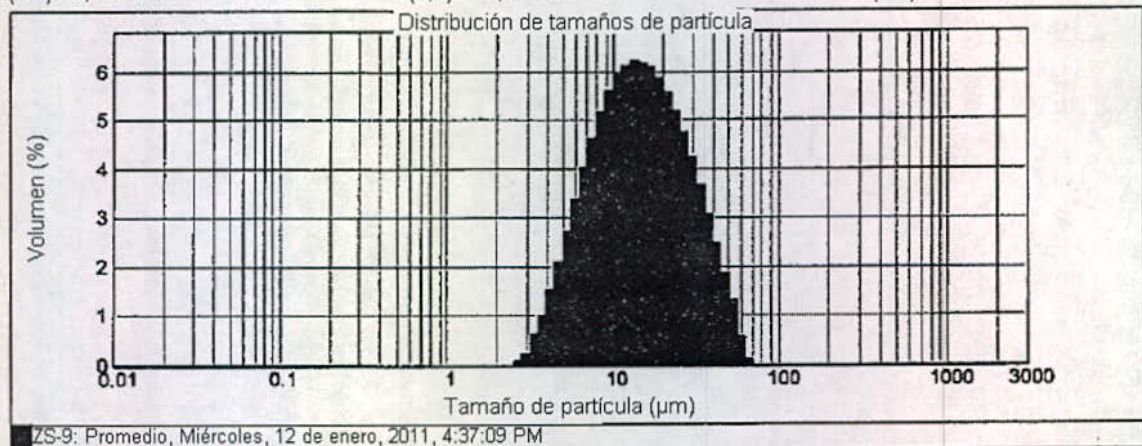


Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.098	28.93	50.238	93.13	355.655	99.98
0.022	0.00	0.169	0.00	1.125	0.00	7.982	32.89	56.368	94.96	390.062	99.99
0.025	0.00	0.178	0.00	1.282	0.00	8.934	36.94	63.248	96.42	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.418	0.00	10.024	41.06	70.903	97.34	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.16	11.247	48.22	79.621	98.37	563.677	100.00
0.036	0.00	0.252	0.00	1.783	0.51	12.619	49.41	89.337	98.96	632.458	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	1.11	14.159	59.62	100.237	99.37	709.627	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	2.00	15.887	57.65	112.468	99.64	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
0.055	0.00	0.389	0.00	2.826	4.80	20.000	68.27	141.689	99.89	1002.374	100.00
0.063	0.00	0.448	0.00	3.170	6.74	22.440	70.41	159.666	99.92	1124.683	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	9.04	25.179	74.44	175.250	99.93	1281.915	100.00
0.080	0.00	0.584	0.00	3.991	11.69	28.251	78.30	200.000	99.94	1415.692	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	14.68	31.698	81.93	224.404	99.95	1586.658	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	17.91	35.689	85.27	251.785	99.96	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.796	0.00	5.837	21.40	39.905	88.28	282.608	99.97	2000.000	100.00
0.128	0.00	0.893	0.00	6.325	25.08	44.774	90.90	316.979	99.97		

Figura 3 (lote 5332-15410-A de ZS-9)

000047

Nombre de partícula:	Nombre accesorio:	Velocidad de la bomba:	Modelo de análisis:	Sensibilidad:
ZS-9 (0.001)	Hydro 2000S (A)	2000 RPM	Carácter general	Normal
Rt de partícula:	Absorción:		Rango de tamaño:	Oscurecimiento:
1.550	0.001		0,020 a 2000,000 μm	15.25%
Nombre del dispersante:	RI del dispersante:		Residuo ponderado:	Emulación de resultados:
Agua	1.330		0.458%	Desactivado
Concentración:	Alcance:		Uniformidad:	Unidades del resultado:
0,0250% en vol	2.003		0.613	Volumen
Área de superficie específica:	Media ponderada de superficie D(3,2):		Media ponderada de volumen D(4,3):	
0,515 m^2/g	11,844 μm		17,741 μm	
d(0.1): 5,999 μm	d(0.5): 14,374 μm		d(0.9): 34,795 μm	



Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %	Tamaño (µm)	Vol. bajo, %
0.020	0.00	0.142	0.00	1.002	0.00	7.096	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	56.368	99.22	399.032	100.00
0.025	0.00	0.176	0.00	1.262	0.00	8.934	26.40	63.246	99.88	447.744	100.00
0.028	0.00	0.200	0.00	1.416	0.00	10.026	30.98	70.963	100.00	502.377	100.00
0.032	0.00	0.224	0.00	1.589	0.00	11.247	38.88	79.821	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	632.436	100.00
0.040	0.00	0.283	0.00	2.000	0.00	14.159	49.19	100.237	100.00	709.827	100.00
0.045	0.00	0.317	0.00	2.244	0.00	15.887	55.35	112.468	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	893.387	100.00
0.056	0.00	0.399	0.00	2.825	0.09	20.000	67.26	141.589	100.00	1002.874	100.00
0.053	0.00	0.448	0.00	3.170	0.34	22.440	72.82	158.866	100.00	1124.633	100.00
0.071	0.00	0.502	0.00	3.557	0.86	25.179	76.00	178.250	100.00	1261.915	100.00
0.080	0.00	0.564	0.00	3.991	1.97	28.251	82.75	200.000	100.00	1415.892	100.00
0.089	0.00	0.632	0.00	4.477	3.47	31.868	86.99	224.404	100.00	1588.696	100.00
0.100	0.00	0.710	0.00	5.024	5.55	35.688	90.85	251.785	100.00	1782.502	100.00
0.112	0.00	0.786	0.00	5.637	8.28	39.906	93.72	282.508	100.00	2000.030	100.00
0.126	0.00	0.893	0.00	6.323	11.82	44.774	95.16	318.979	100.00		

Figura 4 (lote preclínico de ZS-9)

000048

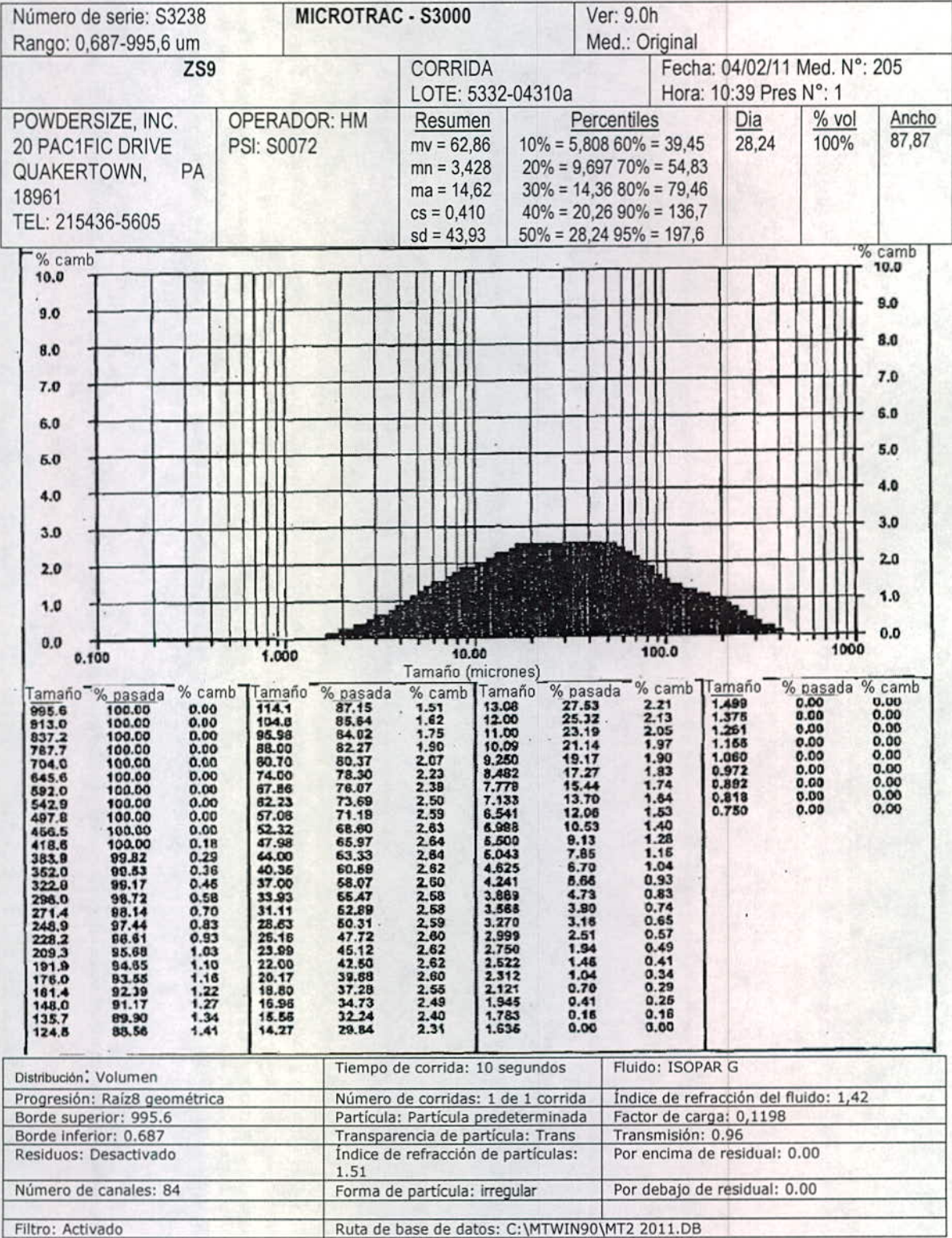


Figura 5 (lote 5332-04310A, sin selección)

000049

Número de serie: S3238	MICROTRAC - S3000	Ver: 9.0h
Rango: 0,687-995,6 um		Med.: Original
ZS9	MESH > 635	Fecha: 04/02/11 Med. N°: 209
	LOTE: 5332-04310a	Hora: 10:52:Pres N°: 1
POWDERSIZE, INC. 20 PACIFIC DRIVE QUAKERTOWN, PA 18961 TEL: 215436-5605	OPERADOR: HM PSI: S0072	Resumen mv = 59,18 mn = 3,413 ma = 15,18 cs = 0,395 sd = 45,17
	Percentiles 10% = 5.998 60% = 40.51 20% = 10.16 70% = 55.59 30% = 15.40 80% = 80.63 40% = 21.66 90% = 159.6 60% = 29.69 95% = 250.3	Dia 29.69
	% vol 100%	Ancho 90.35

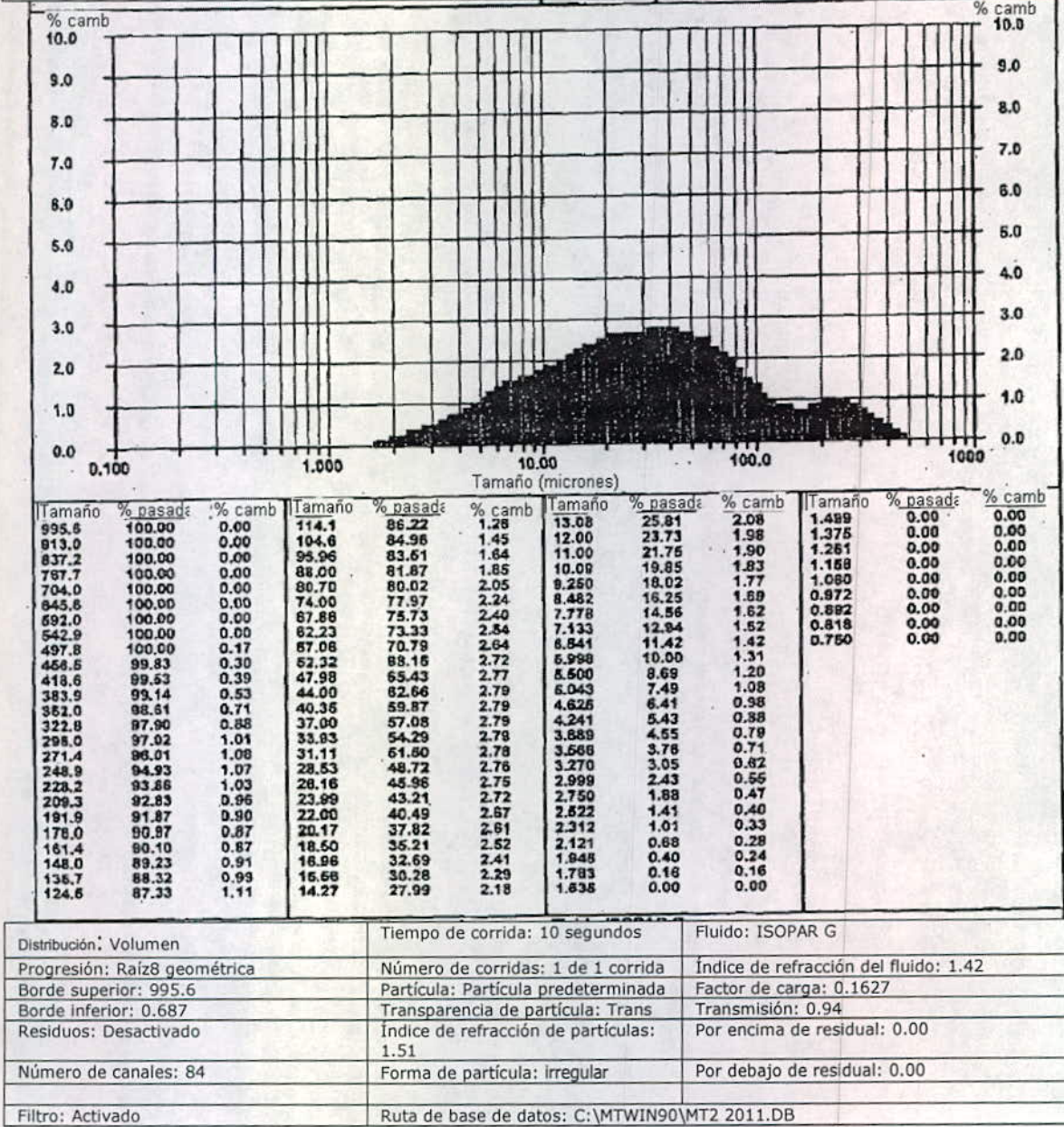
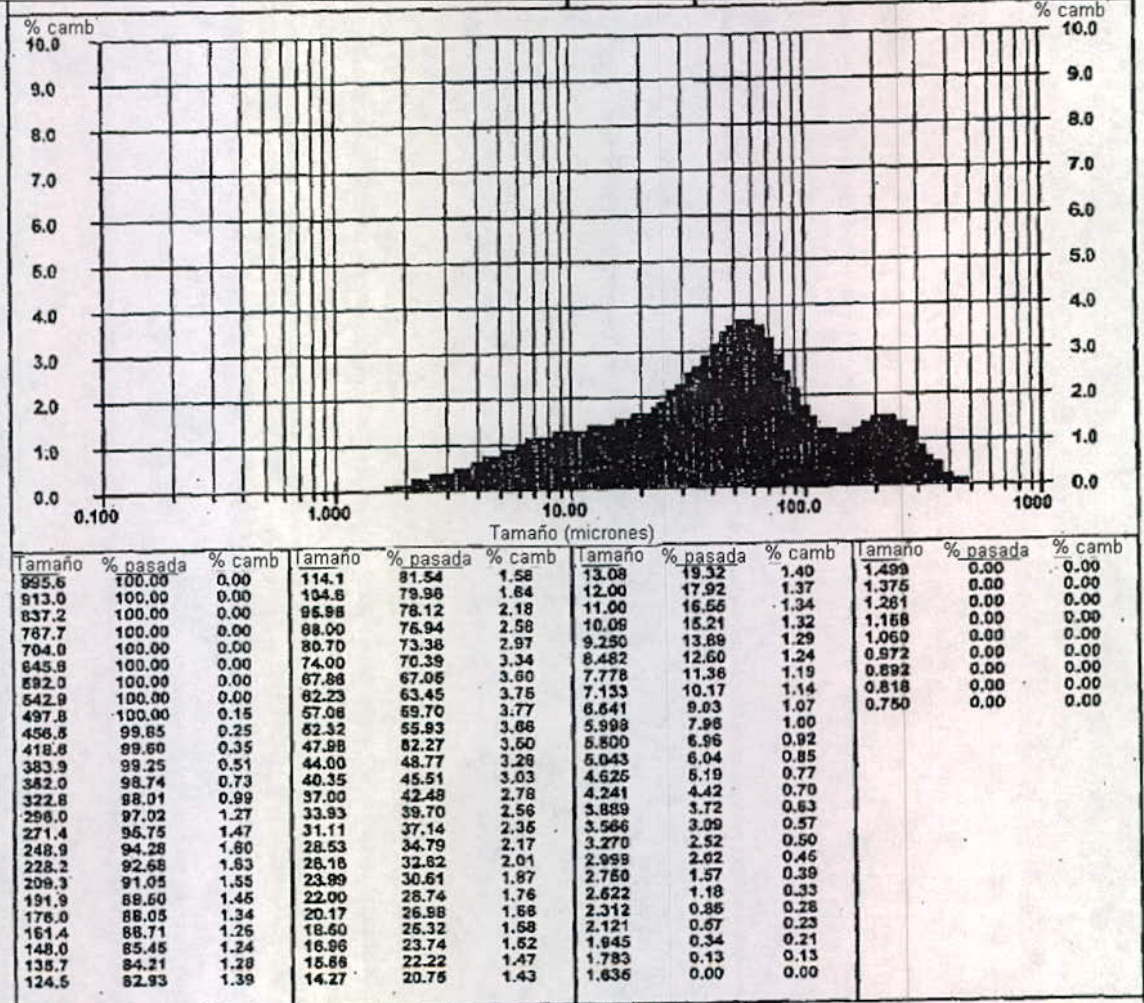


Figura 6 (lote 5332-04310A, mesh 635)

000050

Número de serie: S3238	MICROTRAC - S3000	Ver: 9.0h
Rango: 0,687-995,6 um		Med.: Original
ZS9	MESH > 450	Fecha: 04/02/11 Med. N°: 211
	LOTE: 5332-04310a	Hora: 11:12:Pres N°: 1
POWDERSIZE, INC. 20 PACIFIC DRIVE QUAKERTOWN, PA 18961 TEL: 215436-5605	OPERADOR: HM PSI: S0072	Resumen mv = 72,51 mn = 3,331 ma = 18,80 cs = 0,319 sd = 61,59
	Percentiles 10% = 7.048 60% = 57.46 20% = 13.63 70% = 73.25 30% = 23.33 80% = 104.8 40% = 34.28 90% = 197.5 50% = 45.39 96% = 259.4	Dia 197.2 34.24
	% vol 20% 80%	Ancho 164.8 59.47

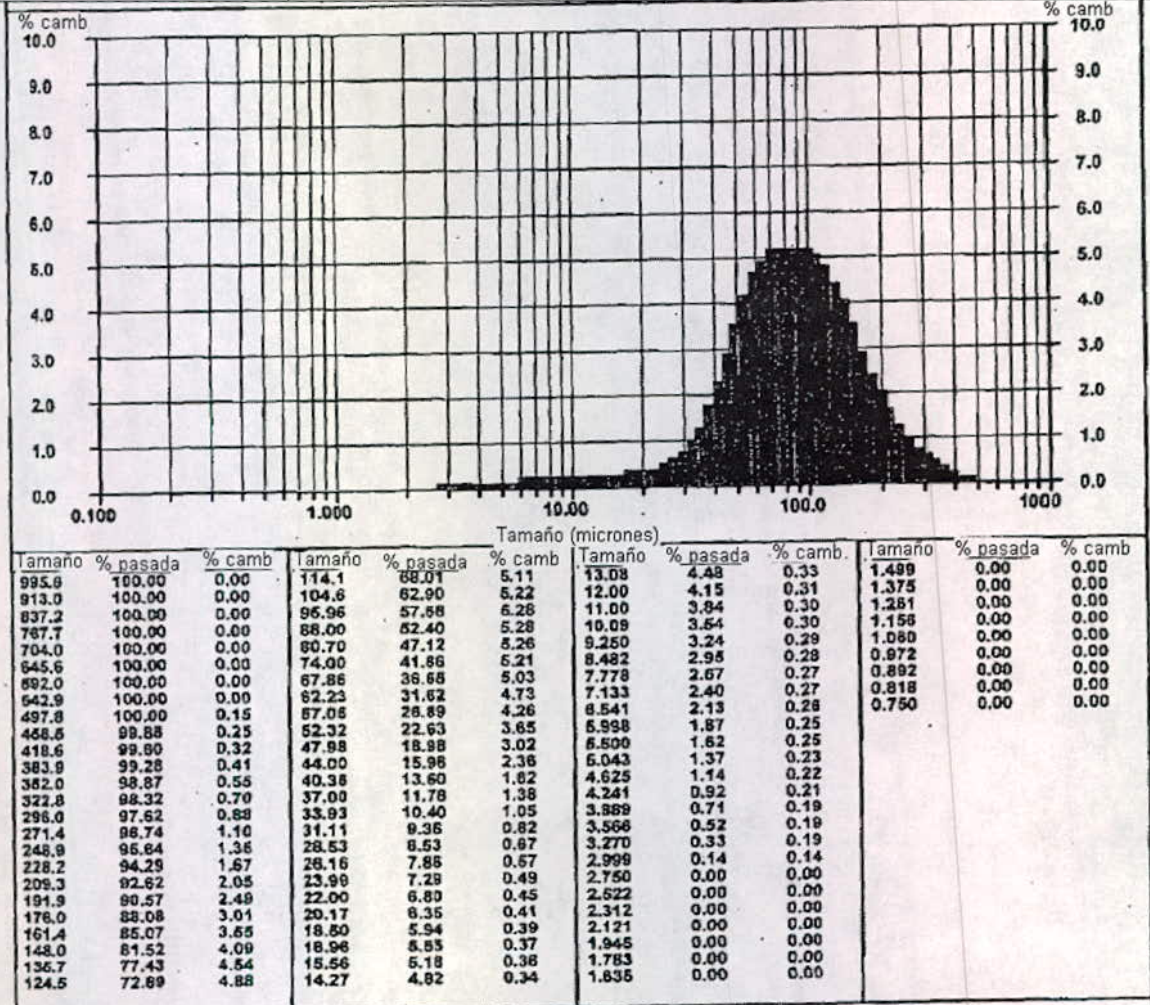


Distribución: Volumen	Tiempo de corrida: 10 segundos	Fluido: ISOPAR G
Progresión: Raíz8 geométrica	Número de corridas: 1 de 1 corrida	Índice de refracción del fluido: 1.42
Borde superior: 995.6	Partícula: Partícula predeterminada	Factor de carga: 0.1028
Borde inferior: 0.687	Transparencia de partícula: Trans	Transmisión: 0.97
Residuos: Desactivado	Índice de refracción de partículas: 1.51	Por encima de residual: 0.00
Número de canales: 84	Forma de partícula: Irregular	Por debajo de residual: 0.00
Filtro: Activado	Ruta de base de datos: C:\MTWIN90\MT2 2011.DB	

Figura 7 (lote 5332-04310A, mesh 450)

000051

Número de serie: S3238	MICROTRAC - S3000	Ver: 9.0h
Rango: 0,687-995,6 um		Med.: Original
ZS9	MESH > 325	Fecha: 04/02/11 Med. N°: 211
	LOTE: 5332-04310a	Hora: 11:32:Pres N°: 1
POWDERSIZE, INC. 20 PACIFIC DRIVE QUAKERTOWN, PA 18961 TEL: 215436-5605	OPERADOR: HM PSI: S0072	Resumen mv = 101,0 mn = 4,942 ma = 47,84 cs = 0,125 sd = 56,52
	Percentiles 10% = 32.90 60% = 99.71 20% = 49.23 70% = 118.2 30% = 60.48 80% = 143.2 40% = 71.77 90% = 188.0 50% = 84.61 95% = 238.3	Dia 84.81
	% vol 100%	Ancho 113.0

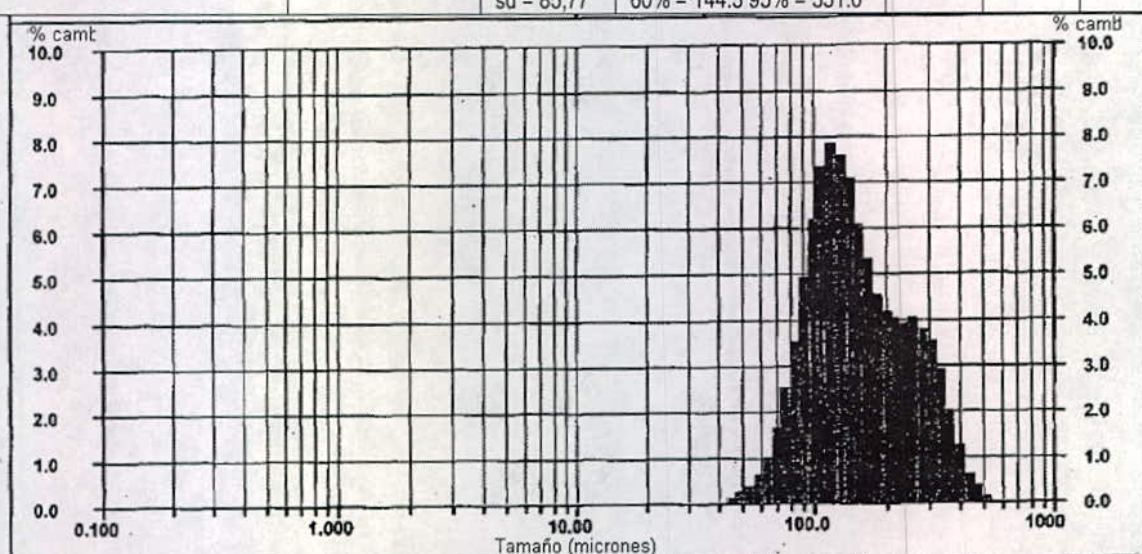


Distribución: Volumen	Tiempo de corrida: 10 segundos	Fluido: ISOPAR G
Progresión: Raíz8 geométrica	Número de corridas: 1 de 1 corrida	Índice de refracción del fluido: 1.42
Borde superior: 995.6	Partícula: Partícula predeterminada	Factor de carga: 0.3073
Borde inferior: 0.687	Transparencia de partícula: Trans	Transmisión: 0.95
Residuos: Desactivado	Índice de refracción de partículas: 1.51	Por encima de residual: 0.00
Número de canales: 84	Forma de partícula: Irregular	Por debajo de residual: 0.00
Filtro: Activado	Ruta de base de datos: C:\MTWIN90\MT2 2011.DB	

Figura 8 (lote 5332-04310A, mesh 325)

000052

Número de serie: S3238 Rango: 0,687-995,6 um		MICROTRAC - S3000		Ver: 9.0h Med.: Original			
ZS9		MESH > 230 LOTE: 5332-04310a		Fecha: 04/02/11 Med. N°: 219 Hora: 12:03: Pres N°: 1			
POWDERSIZE, INC. 20 PAC1FIC DRIVE QUAKERTOWN, PA 18961 TEL: 215436-5605	OPERADOR: HM PSI: S0072	Resumen	Percentiles		Dia	% vol	Ancho
		mv = 173,2 mn = 97,19 ma = 138,1 cs = 0,043 sd = 85.77	10%= 86.70 60%= 166.1 20% = 102.0 70% =199.0 30% = 114.9 80% =246.1 40% = 128.4 90% = 306.3 60% = 144.3 95% = 351.0		144.3	100%	171.5



Tamaño	% pasada	% camt	Tamaño	% pasada	% camt	Tamaño	% pasada	% camt	Tamaño	% pasada	% camt
995.6	100.00	0.00	114.1	29.35	7.39	13.08	0.00	0.00	1.499	0.00	0.00
913.0	100.00	0.00	104.6	21.97	8.27	12.00	0.00	0.00	1.375	0.00	0.00
837.2	100.00	0.00	95.98	15.70	5.01	11.00	0.00	0.00	1.261	0.00	0.00
767.7	100.00	0.00	88.00	10.69	3.64	10.09	0.00	0.00	1.156	0.00	0.00
704.0	100.00	0.00	80.70	7.05	2.55	9.250	0.00	0.00	1.060	0.00	0.00
645.6	100.00	0.00	74.00	4.50	1.71	8.482	0.00	0.00	0.972	0.00	0.00
592.0	100.00	0.11	67.85	2.79	1.11	7.778	0.00	0.00	0.892	0.00	0.00
542.9	99.89	0.23	62.23	1.68	0.72	7.133	0.00	0.00	0.818	0.00	0.00
497.8	99.66	0.38	57.06	0.98	0.46	6.541	0.00	0.00	0.750	0.00	0.00
450.5	99.28	0.74	52.32	0.50	0.32	5.998	0.00	0.00			
418.8	98.54	1.36	47.98	0.18	0.18	5.500	0.00	0.00			
383.9	97.18	2.09	44.00	0.00	0.00	5.043	0.00	0.00			
362.0	95.09	2.97	40.35	0.00	0.00	4.628	0.00	0.00			
322.8	92.12	3.58	37.00	0.00	0.00	4.241	0.00	0.00			
296.0	88.64	3.92	33.93	0.00	0.00	3.889	0.00	0.00			
271.4	84.62	4.08	31.11	0.00	0.00	3.666	0.00	0.00			
248.9	80.54	4.02	28.63	0.00	0.00	3.270	0.00	0.00			
228.2	76.62	4.08	26.16	0.00	0.00	2.999	0.00	0.00			
209.3	72.44	4.25	23.98	0.00	0.00	2.760	0.00	0.00			
191.9	68.19	4.68	22.00	0.00	0.00	2.522	0.00	0.00			
176.0	63.61	5.35	20.17	0.00	0.00	2.312	0.00	0.00			
161.4	58.16	6.15	18.50	0.00	0.00	2.121	0.00	0.00			
148.0	52.01	7.11	16.96	0.00	0.00	1.945	0.00	0.00			
135.7	44.80	7.67	15.56	0.00	0.00	1.783	0.00	0.00			
124.8	37.23	7.87	14.27	0.00	0.00	1.635	0.00	0.00			

Distribución: Volumen	Tiempo de corrida: 10 segundos	Fluido: ISOPAR G
Progresión: Raíz8 geométrica	Número de corridas: 1 de 1 corrida	Índice de refracción del fluido: 1.42
Borde superior: 995.6	Partícula: Partícula predeterminada	Factor de carga: 0.3758
Borde inferior: 0.687	Transparencia de partícula: Trans	Transmisión: 0.98
Residuos: Desactivado	Índice de refracción de partículas: 1.51	Por encima de residual: 0.00
Número de canales: 84	Forma de partícula: Irregular	Por debajo de residual: 0.00
Filtro: Activado	Ruta de base de datos: C:\MTWIN90\MT2 2011.DB	

Figura 9 (lote 5332-04310A, mesh 230)

000053

*** Trazado múltiple ***
Nombre del archivo: Cedarburg Hauser42762a
Nombre de la muestra: 5333-10311-A 4D-7
Fecha y hora: 05-02-11 17:13:01
Observación: UzSi-9
Condición
Tubo de rayos X: Cu (1.54060 Å) Voltaje: 40,0 kV Corriente: 35,0 mA
Rango de barrido: 4.0000 -- 45.0000 grad Tamaño del paso: 0.0200 grad
Tiempo de conteo: 0,60 seg DS de hendidura: 1,00 grad SS: 1,00 grad RS: 0,30 mm

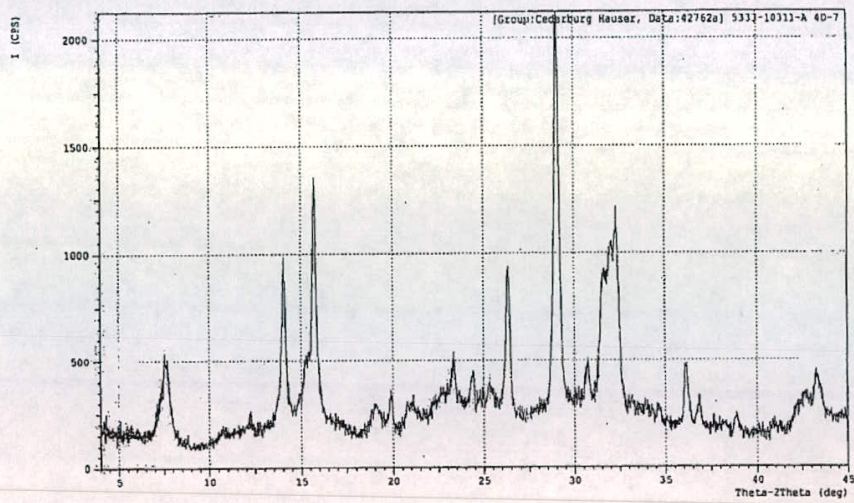


Figura 10: Trazado de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

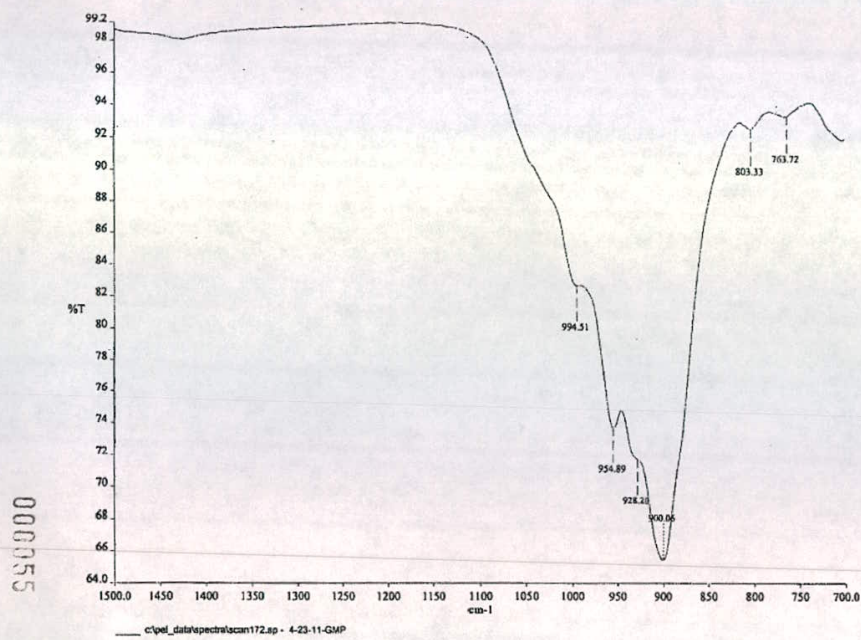


Figura 11: Trazado de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 12.

*** Trazado múltiple ***
Nombre del archivo: Cedarburg Hauser43557A
Nombre de la muestra: 2724-19F Observación: ZS-9 1er barrido
Fecha y hora: 01-13-12 16:07:20
Condición
Tubo de rayos X: Cu (1.54060 Å) Voltaje: 40,0 kV Corriente: 35,0 mA
Rango de barrido: 4.0000 → 45.0000 grad Tamaño del paso: 0.0200 grad
Tiempo de conteo: 0,60 seg DS de hendidura: 1,00 grad SS: 1,00 grad RS: 0,30 mm

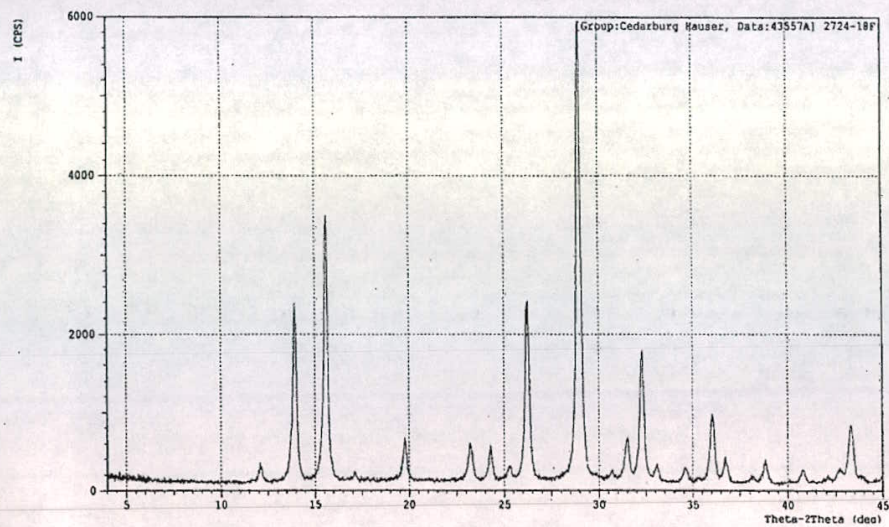


Figura 12: Trazado de XRD para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

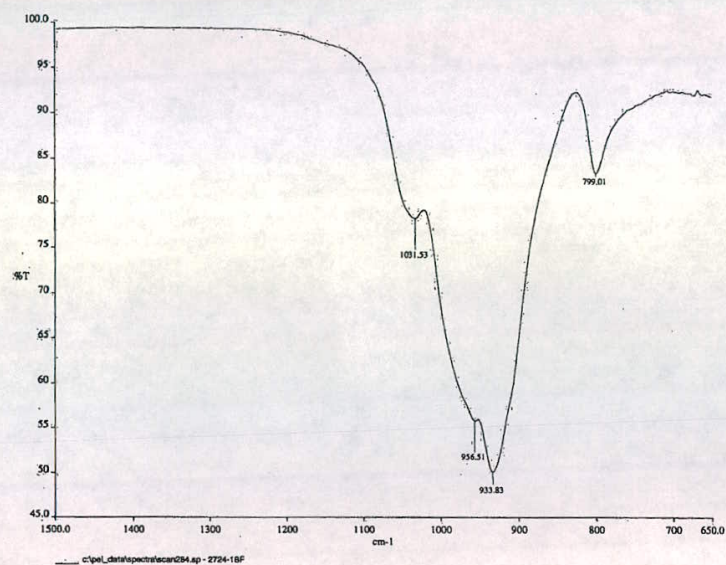


Figura 13: Trazado de FTIR para ZS-9 preparado de acuerdo con el Ejemplo 13.

000057

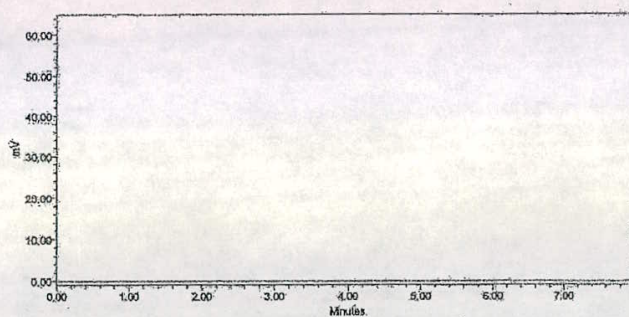


Figura 14: Ejemplo del cromatograma de la solución blanco

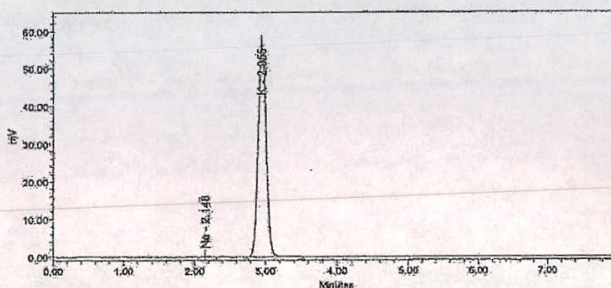


Figura 15: Ejemplo del cromatograma de la solución de ensayo estándar.

00058

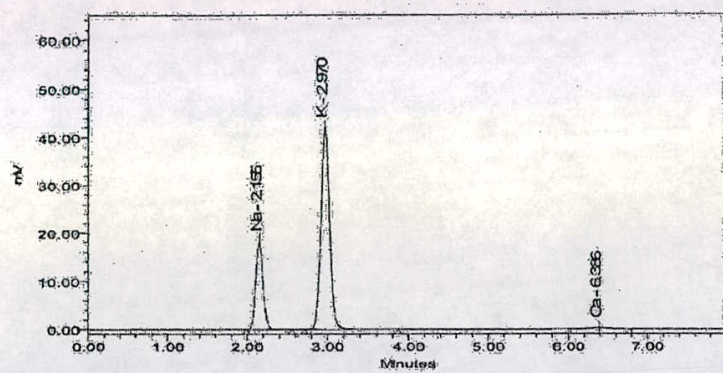


Figura 16: Ejemplo del cromatograma de la muestra.

00050

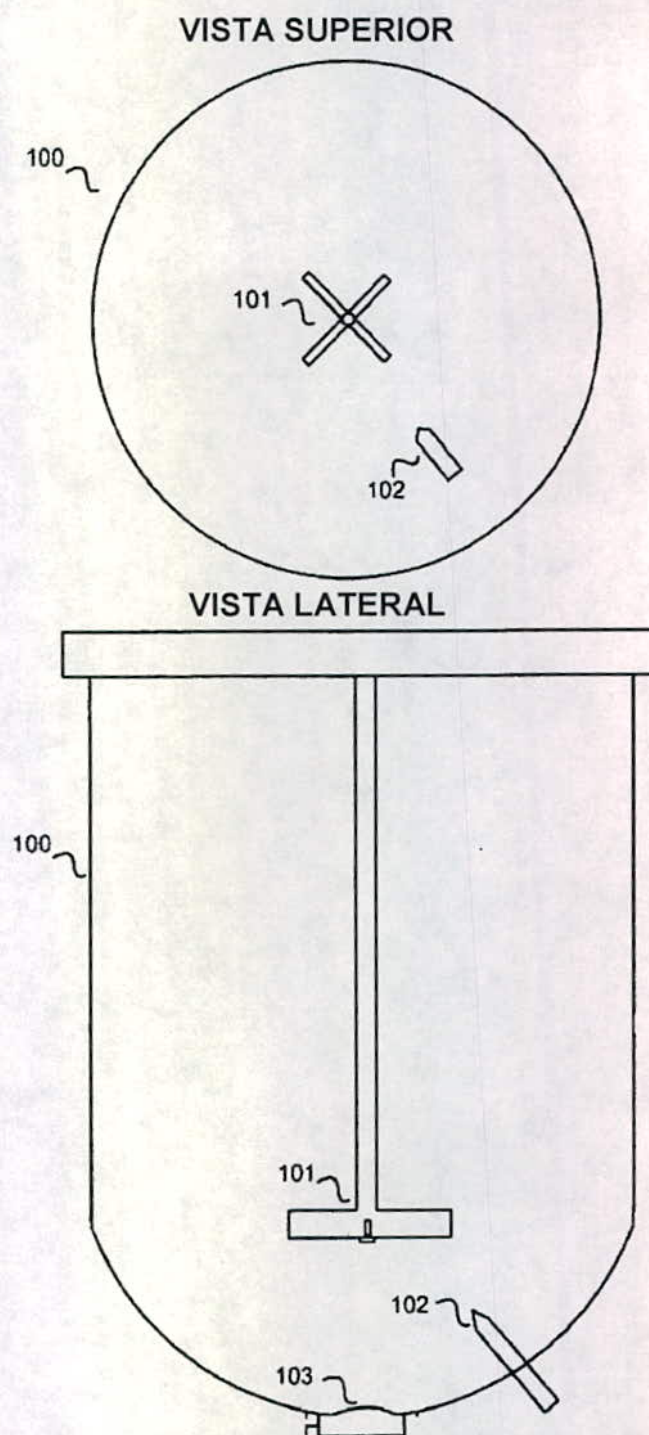


Figura 17: Reactor de 200 l con un arreglo de agitación estándar.

000060

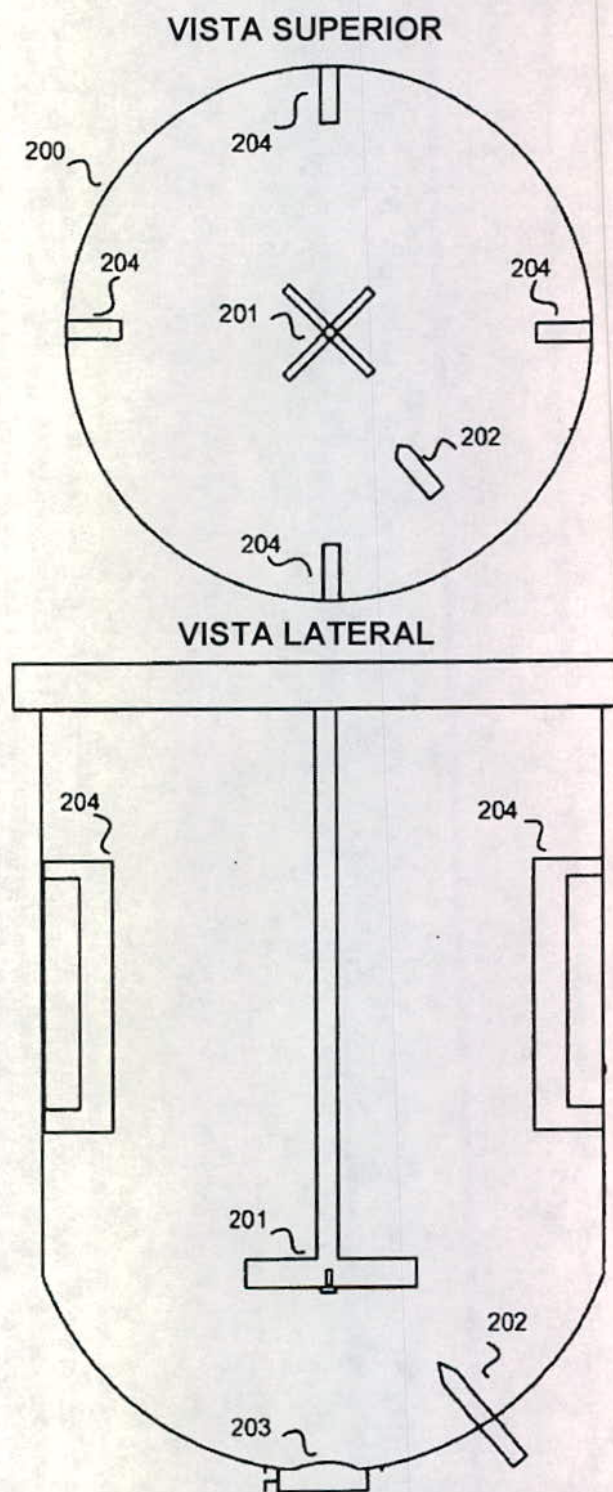


Figura 18: Reactor de 200 I con deflectores para la producción de ZS-9 mejorado

000061

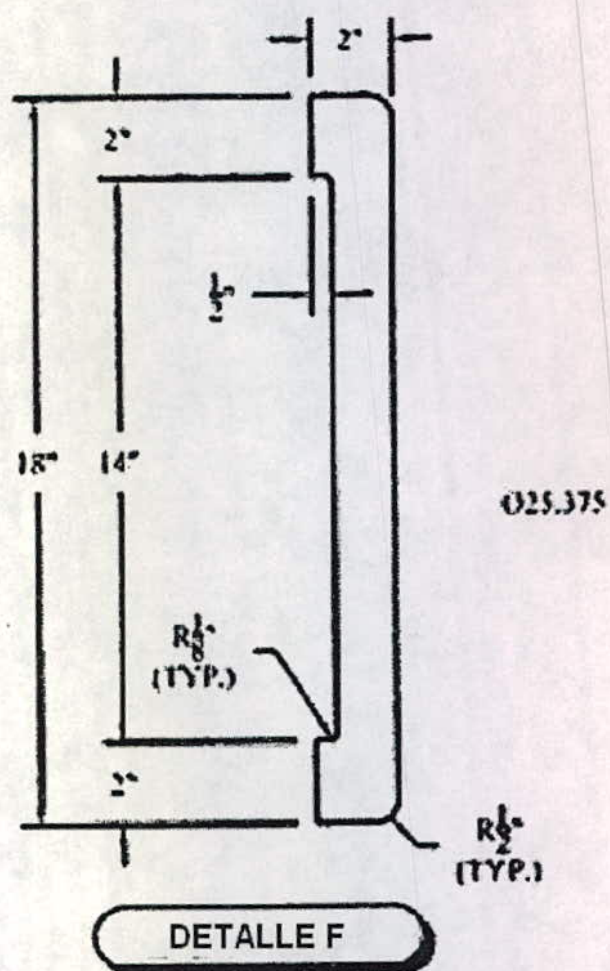


Figura 19: Detalle del diseño del deflector para un reactor de 200 l para la producción de ZS-9 mejorado

000062

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 August 2012 (16.08.2012)

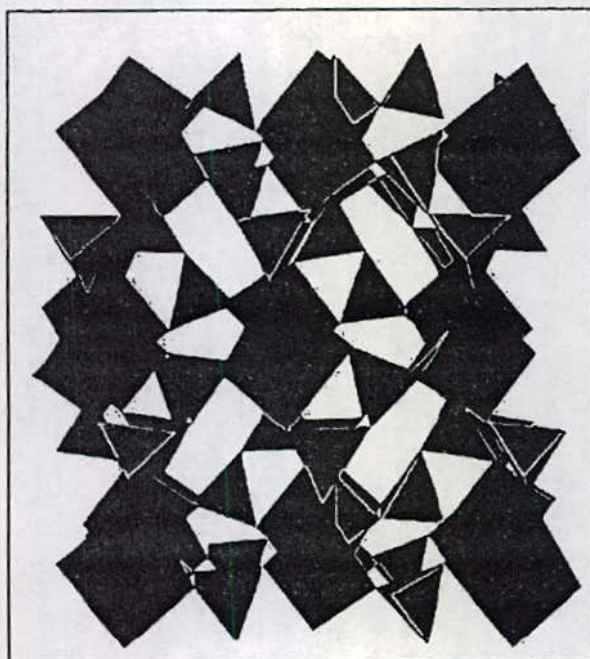


(10) International Publication Number
WO 2012/109590 A9

- (51) International Patent Classification:
C01B 39/06 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2012/024727
- (22) International Filing Date:
10 February 2012 (10.02.2012)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/441,893 11 February 2011 (11.02.2011) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **ZS PHARMA, INC** [US/US]; 1120 South Freeway, Fort Worth, Texas 76104 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **KEYSER, Donald, Jeffrey** [US/US]; 1216 Wyndham Hill Lane, Southlake, Texas 76092 (US). **GUILLEM, Alvaro, F.** [US/US]; 727 Lathrop Street, Lantana, Texas 76226 (US).
- (74) Agents: **TATE, Rodger, L.** et al.; Hunton & Williams, Intellectual Property Department, 2200 Pennsylvania Avenue, N.W., Washington, District of Columbia 20037 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: MICROPOROUS ZIRCONIUM SILICATE FOR THE TREATMENT OF HYPERKALEMIA



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

Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to novel microporous zirconium silicate compositions that are formulated to remove toxins, e.g. potassium ions, from the gastrointestinal tract at an elevated rate without causing undesirable side effects. The preferred formulations are designed avoid increase in pH of urine in patients and/or avoid potential entry of particles into the bloodstream of the patient. Also disclosed is a method for preparing high purity crystals of UZSi-9 exhibiting an enhanced level of potassium exchange capacity. These compositions are particularly useful in the therapeutic treatment of hyperkalemia.

000063



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS,
SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(88) Date of publication of the international search report:
18 October 2012

(48) Date of publication of this corrected version:
11 April 2013

(15) Information about Correction:
see Notice of 11 April 2013

000064

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0084888

Bogotá D.C., Agosto 27 de 2013 - 10:47:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	84886	27/08/2013		4.090.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-204047- -00000-0000

Fecha: 2013-08-28 14:39:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

000065

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 27 de 2013 - 10:47:49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0084893
		Bogotá D.C., Agosto 27 de 2013 - 10:47:48

RECIBIDO DE : CLARKE MODET		NI 83.008.643			
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	84886	27/08/2013		4.090.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
36 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	1.080.000.00
				\$1.080.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N OCHENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 
**
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-204047- -00000-0000
Fecha: 2013-08-28 14:39:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

000066

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-204047- -00000-0000

Fecha: 2013-08-28 14:39:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 66

PI02-F08 (2009-11-18)