

Respuesta a Requerimientos

1	Datos del Solicitante			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				
☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT		
Número:		66783790-		
2	Dato de la Creación			
Identificación de la Creación	No. de Certificado	Vigencia	No. de Expediente	Tipo Trámite

SILICATO DE ZIRCONIO MICROPOROSO Y DIURÉTICOS PARA LA REDUCCIÓN DE POTASIO Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y/O CARDIACA CRONICA		000000		15263257	PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II
3	Texto de la Comunicación	Se presenta Memorial en respuesta al Auto de Forma No. 15486 junto con nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 40 reivindicaciones. Se anexa IPRP con su respectiva traducción al castellano.			
4	Anexos				
☒ Anexos					

P-5260

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **15-263.257**
Solicitud de patente de Invención a nombre de **ZS PHARMA, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad solicitante **ZS PHARMA, INC.**, en respuesta al oficio No. **15486** notificado por fijación en lista el 29 de diciembre de 201, relacionado con el resultado de examen de forma, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 25 de febrero de 2016 mediante el cual se solicitó prórroga de 2 meses para dar respuesta al referido oficio me permito presentar la siguiente información:

1. Análisis de la Prioridad: Se presenta con este inscrito el IPEA correspondiente (International Preliminary Report on Patentability), con su respectiva traducción al castellano.

2. En relación con las objeciones a **las reivindicaciones**, me permito informar lo siguiente:

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial, un nuevo pliego reivindicatorio que comprende 40 reivindicaciones, en donde únicamente se realizaron modificaciones por concepto de claridad, en un esfuerzo por acelerar el trámite.

3. Excepción a la patentabilidad

Con respecto a dicha objeción, se le informa al presente Despacho que se ha modificado el capítulo reivindicatorio, el cual ahora se encuentra dirigido a una composición farmacéutica de conformidad con lo divulgado en el capítulo descriptivo.

Además se eliminaron las reivindicaciones 5, 6, 15, 16 y 38 a 41 dirigidas a método de tratamiento. Por tanto, se ve superada esta objeción.

4. Claridad

El artículo 30 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece:

Artículo 30.- Las reivindicaciones definirán la materia que se desea proteger mediante la patente. Deben ser claras y concisas y estar enteramente sustentadas por la descripción.

4.1 Como se indicó anteriormente se modificó el capítulo reivindicatorio para dirigirlo a una composición farmacéutica y así dar claridad a la presente invención.

4.2 Se eliminó el término “aproximadamente” del capítulo reivindicatorio.

De esta manera, se considera que se ha respondido a las observaciones hechas por el señor Examinador en este respecto, por tanto, se superan las objeciones planteadas y en consecuencia, el nuevo pliego reivindicatorio de la presente solicitud, cumple a cabalidad con este requisito.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese Despacho en el Oficio No. 15486 solicito atentamente sea tomada en cuenta la información aquí presentada y continuar con el trámite de la presente solicitud.

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

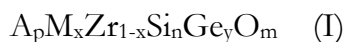
notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXO

- IPEA correspondiente (International Preliminary Report on Patentability), con su respectiva traducción al castellano.
- Nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 40 reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende silicato de zirconio de fórmula (I):



donde

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

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

“p” tiene un valor de 1 a 20,

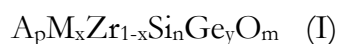
“x” tiene un valor de 0 a menos de 1,

“n” tiene un valor de 1 a 12,

“y” tiene un valor de 0 a 12,

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

2. Una composición farmacéutica que comprende un diurético y un silicato de zirconio de fórmula (I):



en donde

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

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

“p” tiene un valor de 1 a 20,

- “x” tiene un valor de 0 a menos de 1,
“n” tiene un valor de 1 a 12,
“y” tiene un valor de 0 a 12,
“m” tiene un valor de 3 a 36 y $1 \leq n + y \leq 12$.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en el que el diurético es un diurético asa, un diurético tiazina, un diurético ahorrador de potasio, o combinaciones de los mismos.
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en el que los diuréticos ahorradores de potasio se seleccionan de espironolactona, eplerenona, canrenona, amilorida, triamtereno, benzamilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el silicato de zirconio presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido en sodio por debajo de 12% en peso.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido de sodio es entre 0,05 a 3% en peso.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que el contenido de sodio es menor que 0,01% en peso.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que menos de 1% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que la mediana del tamaño de partícula varía de 5 a 1000 micras.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que la mediana del tamaño de partícula oscila entre 20 a 100 micras.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en la que la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica al menos los siguientes valores de espaciado d:

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

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

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

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

un quinto espaciamiento-d dentro del rango de 5,9-6,7 angstroms que tienen un quinto valor de intensidad,

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

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que el silicato de zirconio presenta una capacidad de intercambio catiónico mayor que 2,8 meq/g.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en el que la capacidad de intercambio de potasio está entre 2,8 y 3,5 meq/g.

15. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en el que la composición presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en el que la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica al menos los siguientes valores de espaciado d:

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

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

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

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

un quinto espaciamiento-d dentro del rango de 5,9-6,7 angstroms que tienen un quinto valor de intensidad,

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

17. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en el que la capacidad de intercambio de potasio es mayor que 2,8 meq/g.

18. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en el que la capacidad de intercambio de potasio es entre 2,8 y 3,5 meq/g.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en el que la capacidad de intercambio de potasio es entre 3,05 y 3,35 meq/g.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 19, en el que la composición presenta una mediana de tamaño de partícula superior a 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.
21. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que la composición comprende ZS-9 y ZS-7 y carece de cantidades detectables de ZS-8.
22. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en el que el ZS-9 tiene un patrón de difracción de rayos X de

d(Å)	I
5,9-6,7	m
5,3-6,1	m-s
2,7-3,5	vs
2,0-2,8	w-m
1,6-2,4	w

23. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en el que el ZS-7 tiene un patrón de difracción de rayos X de

d(Å)	I
6,8-7,6	vs
5,6-6,4	m
3,7-4,5	m
3,6-4,4	m
2,6-3,4	s-vs
2,5-3,3	m
2,4-3,2	vs

24. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en el que el ZS-8 tiene un patrón de difracción de rayos X de

d(Å)	I
12,0-13,2	vs
3,9-4,7	m
2,8-3,6	m
2,3-3,1	m
2,2-3,0	w
2,1-2,9	w

25. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, donde la composición comprende ZS-9 en un porcentaje en peso que varía de 50% a 75%.

26. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, donde la composición comprende ZS-7 en un porcentaje en peso que varía de 25% a 50%.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en el que los ZS-9 presentan una mediana de tamaño de partícula de más de 3 micras y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetro inferior a 3 micras, y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso.

28. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, en el que el ZS-9 está parcialmente protonado.

29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio mayor que 3,1 meq/g.

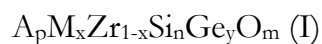
30. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio en el rango de 3,2 a 3,5 meq/g.

31. La composición farmacéutica de la reivindicación 29, en el que el ZS-9 protonado tiene una tasa de intercambio de potasio de 3.2 meq/g.

32. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en el que el ZS-9 protonado tiene un contenido de sodio de menos de 12%.

33. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, en el que el silicato de zirconio comprende ZS-9 en un porcentaje en peso que varía de 50% a 75%, y ZS-7 en un porcentaje en peso que varía de 25% a 50%.

34. Una composición farmacéutica que comprende un primer agente seleccionado de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), y un segundo agente que comprende silicato de zirconio de fórmula (I):



en donde

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

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

“p” tiene un valor de 1 a 20,

“x” tiene un valor de 0 a menos de 1,

“n” tiene un valor de 1 a 12,

“y” tiene un valor de 0 a 12,

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

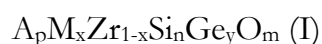
35. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, en el que el primer agente es un inhibidor de ACE seleccionado entre captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril, fosinopril, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

36. La composición farmacéutica de la reivindicación 34, en el que el primer agente es un ARB seleccionado de valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartán, olmesartán, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un inhibidor de ACE y un ARB.

38. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 ó 2, que comprende además un telmisartan y ramapril.

39. Una composición farmacéutica que comprende un primer agente que comprende un antagonista de aldosterona y un segundo agente que comprende silicato de zirconio de fórmula (I)



en donde

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

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

“p” tiene un valor de 1 a 20,

“x” tiene un valor de 0 a menos de 1,

“n” tiene un valor de 0 a 12,

“y” tiene un valor de 0 a 12,

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

40. La composición farmacéutica de la reivindicación 39, en el que el antagonista de la aldosterona se selecciona de espironolactona, eplerenona, canrenona, prorenona , mexrenona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 76955-58	FOR FURTHER ACTION	See item 4 below
International application No. PCT/US2014/032815	International filing date (<i>day/month/year</i>) 03 April 2014 (03.04.2014)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 05 April 2013 (05.04.2013)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant ZS PHARMA, INC.		

1.	This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).																								
2.	This REPORT consists of a total of 13 sheets, including this cover sheet.																								
In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.																									
3.	This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td style="width: 25%;">Box No. I</td> <td style="width: 70%;">Basis of the report</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>	☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																							
☐	Box No. II	Priority																							
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																							
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																							
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																							
☐	Box No. VI	Certain documents cited																							
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																							
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																							
4.	The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).																								

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 06 October 2015 (06.10.2015) Authorized officer Philippe Bécamel e-mail: pt03.pct@wipo.int
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: JEFF B. VOCKRODT
HUNTON & WILLIAMS LLP
INTELLECTUAL PROPERTY DEPARTMENT
2200 PENNSYLVANIA AVE., NW
WASHINGTON, DC 20037

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year)

20 AUG 2014

Applicant's or agent's file reference
76955-58

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US2014/032815

International filing date (day/month/year)

03 April 2014

Priority date (day/month/year)

05 April 2013

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A61K 33/24 (2014.01)
USPC - 424/650

Applicant ZS PHARMA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

28 July 2014

Authorized officer:

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

a. (means)

- ☐ on paper
☐ in electronic form

b. (time)

- ☐ in the international application as filed
☐ together with the international application in electronic form
☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/032815

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-38, 40-48	YES
	Claims	39	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-48	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-48	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claim 39 lacks novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Keyser et al.

Regarding claim 39, Keyser et al. teach a method of treating chronic heart disease comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of hyperkalemia comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024], where the patient is "at risk for congestive heart failure" or disease a chronic condition, Paras. [0006];[0064]; Claim 32) an individual pharmaceutical dosage ("a pharmaceutical product comprising the composition in capsule or tablet form", Para. [0022], where the "administered dose may vary, depending on whether the treatment is for chronic or acute hyperkalemia", Para. [0024]) comprising zirconium silicate of formula (I): ApMxZr1-xSinGeyOm (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: ApMxZr1-xSinGeyOm (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+), "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/032815

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 3, 5, 7-15, 17, 25, 37, 38, 45, 46 and 48 are objected to under PCT Rule 66.2(a)(v) as lacking clarity under PCT Article 6 because the claims are indefinite for the following reason:

Regarding claim 3, the claim is dependent on claim 0. For the purposes of the Written Opinion purposed, to provide sufficient antecedent basis claim 3 has been analyzed to depend from claim 1, as best interpreted.

Regarding claim 5, the claim is dependent on claim 0. For the purposes of the Written Opinion purposed, to provide sufficient antecedent basis claim 5 has been analyzed to depend from claim 2, as best interpreted.

Regarding claims 7-15, 17, 25, 37, 38, 45, and 46, the claims are dependent on claim 1 or 0. For the purposes of the Written Opinion purposed, to provide sufficient antecedent basis claims 5-14, 15, 17, 25, 37, 38, 45 and 46 have been analyzed to depend from claim 1 or 2, as best interpreted.

Regarding claim 48, the claim is dependent on claim 37. For the purposes of the Written Opinion purposed, to provide sufficient antecedent basis, claim 48 has been analyzed to depend from claim 47, as best interpreted.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Claims 1-24, 37, 38 and 42-48 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Keyser et al. in view of Mansky et al.

Regarding claim 1, Keyser et al. teach a method of treating comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of hyperkalemia comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024]) an individual pharmaceutical dosage ("a pharmaceutical product comprising the composition in capsule or tablet form", Para. [0022], where the "administered dose may vary, depending on whether the treatment is for chronic or acute hyperkalemia", Para. [0024]) comprising zirconium silicate of formula (I): $\text{ApMxZr}_{1-x}\text{SinGeyOm}$ (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: $\text{ApMxZr}_{1-x}\text{SinGeyOm}$ (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 1 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+)", "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose treating chronic kidney disease. However, Mansky et al. teach treating chronic kidney disease (Mansky et al., "methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of" cation exchange materials, Abstract, where "hyperkalemia" is "caused by disease", Para. [0092], such as "chronic kidney disease", Paras. [0097]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 2, Keyser et al. teach a method of treating comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of hyperkalemia comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024]) a zirconium silicate of formula (I): $\text{ApMxZr}_{1-x}\text{SinGeyOm}$ (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: $\text{ApMxZr}_{1-x}\text{SinGeyOm}$ (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 1 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+)", "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose treating chronic kidney disease and a diuretic. However, Mansky et al. teach treating chronic kidney disease (Mansky et al., "methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of" cation exchange materials, Abstract, where "hyperkalemia" is "caused by disease", Para. [0092], such as "chronic kidney disease", Paras. [0097]) and a diuretic (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "diuretics", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease with a co-administered therapy, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 3 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the diuretic is a loop diuretic, a thiazine diuretic, a potassium sparing diuretic, or combinations thereof. However, Mansky et al. teach wherein the diuretic is a potassium sparing diuretic (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "potassium-sparing diuretics", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease with a co-administered therapy, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 4, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 3, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the potassium sparing diuretics is selected from spironolactone, eplerenone, canrenone, amiloride, triamterene, benzamil or pharmaceutically acceptable salts thereof. However, Mansky et al. teach wherein the potassium sparing diuretics is selected from spironolactone, eplerenone (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "potassium-sparing diuretics", Para. [0101], and "spironolactone, eplerenone", Para. [0097]-[0098]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease with a co-administered therapy, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding claim 5 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 2, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the diuretic is administered as part of an ongoing therapy for the treatment of chronic kidney disease or chronic heart failure. However, Mansky et al. teach wherein the diuretic is administered as part of an ongoing therapy for the treatment of chronic kidney disease or chronic heart failure (Mansky et al., "the crosslinked cation exchange ... particles or compositions used in the invention can be administered on a periodic basis to treat a chronic condition. Typically, such treatments will enable patients to continue using drugs that may cause hyperkalemia, such as potassium-sparing diuretics", Paras. [0097]-[0098], and "hyperkalemia" is "caused by disease", Para. [0092], such as "chronic kidney disease", Paras. [0097]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease with a co-administered therapy, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 6, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 5, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the ongoing therapy includes treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blocking (ARB). However, Mansky et al. teach wherein the ongoing therapy includes treatment with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptor blocking (ARB) (Mansky et al., "the crosslinked cation exchange ... particles or compositions used in the invention can be administered on a periodic basis to treat a chronic condition. Typically, such treatments will enable patients to continue using drugs that may cause hyperkalemia, such as potassium-sparing diuretics, ACEs, ARBs", Paras. [0097]-[0098]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease with a co-administered therapy, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 7 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the zirconium silicate exhibits a median particle size of greater than 3 microns and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns ("zirconium silicate compositions of the invention exhibit a median particle size greater than 3 microns, and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns", Para. [0066]), and the composition exhibits a sodium content below 12% by weight ("zirconium silicate made in accordance with the present invention exhibits a sodium content of below 12% by weight", Para. [0062]).

Regarding claim 8 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the sodium content is between 0.05 to 3% by weight ("the sodium content is in a range of between 0.05 to 3% by weight", Para. [0062]).

Regarding claim 9 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the sodium content is less than 0.01% by weight ("the sodium content is in a range of between 0.05 to 3% by weight, and most preferably 0.01% or less by weight or as low as possible", Para. [0062]).

Regarding claim 10 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein less than 4% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns ("less than 4% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns", Para. [0066]).

Regarding claim 11 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein less than 1% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns ("less than 1% of the particles in the composition have a diameter of less than 3 microns", Para. [0066]).

Regarding claim 12 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the median particle size ranges from 5 to 1000 microns ("the median particle size ranges from 5 to 1000 microns", Para. [0066]).

Regarding claim 13 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the median particle size ranges from 20 to 100 microns ("median particle size ranges from 5 to 1000 microns, more preferably 10 to 600 microns, more preferably from 15 to 200 microns, and most preferably from 20 to 100 microns", Para. [0066]).

Regarding claim 14 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the composition exhibits an x-ray powder diffraction spectrum indicating at least the following d-spacing values: a first d-spacing within the range of 2.7-3.5 angstroms having a first intensity value, a second d-spacing within the range of 5.3-6.1 having a second intensity value, wherein the second intensity value is less than the first intensity value, a third d-spacing within the range of 1.6-2.4 angstroms having a third intensity value, a fourth d-spacing within the range of 2.0-2.8 angstroms having a fourth intensity value, and a fifth d-spacing within the range of 5.9-6.7 angstroms having a fifth intensity value, wherein the third, fourth, and fifth intensity values are each lower than the first and second intensity values ("wherein the composition exhibits an x-ray powder diffraction spectrum indicating at least the following d-spacing values: a first d-spacing with in the range of 2.7-3.5 angstroms having a first intensity value, a second d-spacing within the range of 5.3-6.1 having a second intensity value, wherein the second intensity value is less than the first intensity value, a third d-spacing within the range of 1.6-2.4 angstroms having a third intensity value, a fourth d-spacing within the range of 2.0-2.8 angstroms having a fourth intensity value, and a fifth d-spacing within the range of 5.9-6.7 angstroms having a fifth intensity value, wherein the third, fourth, and fifth intensity values are each lower than the first and second intensity values", Claim 9; Para. [0054]; Table 2).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding claim 15 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the dosage is in the range of approximately 8-12 g (dosage range from "50 mg to 60 g per day, more preferably from approximately 1 mg to 30 g per day", Para. [0073]).

Regarding claim 16, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 15, Keyser et al. teach wherein the dosage is approximately 10 g (the dosage "will range from approximately 0.020 to 10 g per day", Para. [0073]).

Regarding claim 17 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach wherein the zirconium silicate exhibits a cation exchange capacity greater than 2.8 meq/g ("a molecular sieve is provided which has an elevated cation exchange capacity, particularly potassium exchange capacity", where "UZSi-9 crystals had a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0023]; Table 3, where UZSi-9 is a zirconium silicate, Para. [0047]).

Regarding claim 18, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 17, Keyser et al. teach wherein the potassium exchange capacity is between 2.8 and 3.5 meq/g ("a molecular sieve is provided which has an elevated cation exchange capacity, particularly potassium exchange capacity", where "UZSi-9 crystals had a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0023]; Table 3, where UZSi-9 is a zirconium silicate, Para. [0047]).

Regarding claim 19, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 17, Keyser et al. teach wherein the composition exhibits a median particle size of greater than 3 microns and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns ("zirconium silicate compositions of the invention exhibit a median particle size greater than 3 microns, and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns", Para. [0066]), and the composition exhibits a sodium content below 12% by weight ("zirconium silicate made in accordance with the present invention exhibits a sodium content of below 12% by weight", Para. [0062]).

Regarding claim 20, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 17, Keyser et al. teach wherein the composition exhibits an x-ray powder diffraction spectrum indicating at least the following d-spacing values: a first d-spacing within the range of 2.7-3.5 angstroms having a first intensity value, a second d-spacing within the range of 5.3-6.1 having a second intensity value, wherein the second intensity value is less than the first intensity value, a third d-spacing within the range of 1.6-2.4 angstroms having a third intensity value, a fourth d-spacing within the range of 2.0-2.8 angstroms having a fourth intensity value, and a fifth d-spacing within the range of 5.9-6.7 angstroms having a fifth intensity value, wherein the third, fourth, and fifth intensity values are each lower than the first and second intensity values ("wherein the composition exhibits an x-ray powder diffraction spectrum indicating at least the following d-spacing values: a first d-spacing with in the range of 2.7-3.5 angstroms having a first intensity value, a second d-spacing within the range of 5.3-6.1 having a second intensity value, wherein the second intensity value is less than the first intensity value, a third d-spacing within the range of 1.6-2.4 angstroms having a third intensity value, a fourth d-spacing within the range of 2.0-2.8 angstroms having a fourth intensity value, and a fifth d-spacing within the range of 5.9-6.7 angstroms having a fifth intensity value, wherein the third, fourth, and fifth intensity values are each lower than the first and second intensity values", Claim 9; Para. [0054]; Table 2).

Regarding claim 21, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 20, Keyser et al. teach wherein the potassium exchange capacity is greater than 2.8 meq/g ("a molecular sieve is provided which has an elevated cation exchange capacity, particularly potassium exchange capacity", where "UZSi-9 crystals had a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0023]; Table 3, where UZSi-9 is a zirconium silicate, Para. [0047]).

Regarding claim 22, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 20, Keyser et al. teach wherein the potassium exchange capacity is between 2.8 and 3.5 meq/g ("a molecular sieve is provided which has an elevated cation exchange capacity, particularly potassium exchange capacity", where "UZSi-9 crystals had a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0023]; Table 3, where UZSi-9 is a zirconium silicate, Para. [0047]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding claim 23, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 20, Keyser et al. teach wherein the potassium exchange capacity is between 3.05 and 3.35 meq/g ("a molecular sieve is provided which has an elevated cation exchange capacity, particularly potassium exchange capacity", where "UZSi-9 crystals had a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0023]; Table 3, where UZSi-9 is a zirconium silicate, Para. [0047]).

Regarding claim 24, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 23, Keyser et al. teach wherein the composition exhibits a median particle size of greater than 3 microns and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns ("zirconium silicate compositions of the invention exhibit a median particle size greater than 3 microns, and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns", Para. [0066]), and the composition exhibits a sodium content below 12% by weight ("zirconium silicate made in accordance with the present invention exhibits a sodium content of below 12% by weight", Para. [0062]).

Regarding claim 37 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach ZS-9 and ZS-7 ("Eleven types of zirconium silicate are available, UZSi-1 through UZSi-11, each having various affinities to ions have been developed. See e.g., U.S. Pat. No. 5,891,417. UZSi-9 (otherwise known as ZS-9) is a particularly effective zirconium silicate absorber for absorbing potassium and ammonium.", Paras. [0046]-[0047]; Table 2, and "the presence of ZS-11 crystals in a ZS-9 composition", Paras. [0057];[0107]). Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the zirconium silicate comprises ZS-9 at a weight percent ranging from about 50% to about 75%, and ZS-7 at a weight percent ranging from about 25% to about 50%. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired amount of ZS-9 and ZS-7 in the molecular sieve, since discovering the optimum value of a result effective variable involves only routine skill in the art. The motivation for doing so would be to use the optimal ion exchange material with the optimal "types of zirconium silicate", (Keyser et al., Paras. [0047]; [0057];[0107]).

Regarding claim 38 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the patient diagnosed with chronic kidney disease is also diagnosed with chronic heart disease. However, Mansky et al. teach wherein the patient diagnosed with chronic kidney disease is also diagnosed with chronic heart disease (Mansky et al., "patients suffering from chronic kidney disease and/or congestive heart failure can be particularly in need of potassium removal ... agents", Para. [0097], where "cation exchange ... particles or compositions used in the invention can be administered on a periodic basis to treat a chronic condition", Para. [0098]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat a combination of chronic diseases, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 42, Keyser et al. teach a method for treating chronic heart disease comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of hyperkalemia comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024], where the patient is "at risk for congestive heart failure" or disease a chronic disease, Paras. [0006];[0064]; Claim 32) an agent comprising zirconium silicate of formula (I): $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+), "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose treating chronic kidney disease, a first agent selected from an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB), and a second agent. However, Mansky et al. teach treating chronic kidney disease (Mansky et al., "methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of" cation exchange materials, Abstract, where "hyperkalemia" is "caused by disease", Para. [0092], such as "chronic kidney disease", Paras. [0097]), a first agent selected from an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor or angiotensin receptor blocker (ARB), and a second agent (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEs), angiotensin receptor blockers (ARBs)", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 43, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 42, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the first agent is an ACE inhibitor selected from captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril, fosinopril, or pharmaceutically acceptable salts thereof. However, Mansky et al. teach wherein the first agent is an ACE inhibitor selected from captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandolapril, fosinopril (Mansky et al., "cation exchange polymer particles can be co-administered with ACEs (e.g., captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, and fosinopril)", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding claim 44, Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 42, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the first agent is an ARB selected from valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, azilsartan, olmesartan, or pharmaceutically acceptable salts thereof. However, Mansky et al. teach wherein the first agent is an ARB selected from valsartan, telmisartan, losartan, irbesartan, olmesartan (Mansky et al., "cation exchange polymer particles can be co-administered with ... ARBs (e.g., candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, and valsartan)", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 45 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. do not explicitly disclose further comprising administering an ACE inhibitor and an ARB. However, Mansky et al. teach further comprising administering an ACE inhibitor and an ARB (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEs), angiotensin receptor blockers (ARBs)", Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 46 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. do not explicitly disclose further comprising administering a telmisartan and ramapril. However, Mansky et al. teach further comprising administering a telmisartan and ramapril (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEs), angiotensin receptor blockers (ARBs)", such as telmisartan and ramapril, Para. [0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 47, Keyser et al. teach a method for treating chronic heart disease comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of hyperkalemia comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024], where the patient is "at risk for congestive heart failure" or disease, Paras. [0006];[0064]; Claim 32) an agent comprising zirconium silicate of formula (I): $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+)", "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose treating chronic kidney disease, a first agent comprising an aldosterone antagonist, and a second agent. However, Mansky et al. teach treating chronic kidney disease (Mansky et al., methods of removing potassium or treating hyperkalemia by administering pharmaceutical compositions of cation exchange materials, Abstract, where "hyperkalemia" is "caused by disease", Para. [0092], such as "chronic kidney disease", Paras. [0097]), a first agent comprising an aldosterone antagonist, and a second agent (Mansky et al., "cation exchange ... particles can be co-administered with other active pharmaceutical agents", such as "aldosterone antagonists", Paras. [0097]-[0098];[0101]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat chronic kidney disease through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Regarding claim 48 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 47, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the aldosterone antagonist is selected from spironolactone, eplerenone, canrenone, prorenone, mexrenone, or pharmaceutically acceptable salts thereof. However, Mansky et al. teach wherein the aldosterone antagonist is selected from spironolactone, eplerenone (Mansky et al., "aldosterone antagonists typically prescribed are spironolactone, eplerenone", Para. [0097]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat through the co-administration of therapeutics, as taught by Mansky et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Claim 40 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Keyser et al. in view of Piper.

Regarding claim 40, Keyser et al. teach a method comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment ... comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024]) an individual pharmaceutical dosage ("a pharmaceutical product comprising the composition in capsule or tablet form", Para. [0022], where the "administered dose may vary, depending on whether the treatment is for chronic or acute hyperkalemia", Para. [0024]) comprising zirconium silicate of formula (I): ApMxZr1-xSinGeyOm (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: ApMxZr1-xSinGeyOm (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+), "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose a method for reducing aldosterone. However, Piper teaches a method for reducing aldosterone (Piper, a method of treatment, Col. 3, Lines 40-50, where "Magnesium can be an anti-stress nutrient, capable of reducing aldosterone production, thereby preventing the kidneys from retaining salt and water and continuing to drive out potassium.", Col. 2, Lines 13-17). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat by reducing aldosterone, as taught by Piper. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

Claim 41 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Keyser et al. in view of Ash et al.

Regarding claim 41, Keyser et al. teach a method for treating comprising administering to a patient in need thereof ("A method for treatment of ... comprising administering the composition of claim 1 to a patient in need thereof.", Claims 1 and 21; Para. [0024]) an individual pharmaceutical dosage ("a pharmaceutical product comprising the composition in capsule or tablet form", Para. [0022], where the "administered dose may vary, depending on whether the treatment is for chronic or acute hyperkalemia", Para. [0024]) comprising zirconium silicate of formula (I): ApMxZr1-xSinGeyOm (I) ("novel microporous zirconium silicate compositions", Abstract, where "zirconium silicates have the empirical formula: ApMxZr1-xSinGeyOm (I)", Para. [0047]) where A is a potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal, wherein the framework metal is hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), terbium (4+) or mixtures thereof, "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ("where A is an exchangeable cation selected from potassium ion, sodium ion, rubidium ion, cesium ion, calcium ion, magnesium ion, hydronium ion or mixtures thereof, M is at least one framework metal selected from the group consisting of hafnium (4+), tin (4+), niobium (5+), titanium (4+), cerium (4+), germanium (4+), praseodymium (4+), and terbium (4+), "p" has a value from about 1 to about 20, "x" has a value from 0 to less than 1, "n" has a value from about 0 to about 12, "y" has a value from 0 to about 12, "m" has a value from about 3 to about 36 and $1 \leq n+y \leq 12$ ", Para. [0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose treating hyperphosphatemia. However, Ash teaches treating hyperphosphatemia (Ash, "methods of treating patients having elevated levels of one or more serum toxins including, but not restricted to, patents with liver and renal dysfunction", Para. [0010], including potassium, Paras. [0071]-[0072], where the treatment is for "hyperphosphatemia", Claim 11; Para. [0046], and "a method of treating a patient in need of treatment by administering to the patient a pharmaceutical preparation comprising a zirconium-silicate sorbent", Para. [0034]). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to treat hyperphosphatemia, as taught by Ash. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Claims 25-36 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al.

Regarding claim 25 (as best interpreted), Keyser et al. in view of Mansky et al. teach the method of claim 1 or 2, Keyser et al. teach the composition comprises ZS-9 ("Eleven types of zirconium silicate are available, UZSi-1 through UZSi-11, each having various affinities to ions have been developed. See e.g., U.S. Pat. No. 5,891,417. UZSi-9 (otherwise known as ZS-9) is a particularly effective zirconium silicate absorber for absorbing potassium and ammonium.", Paras. [0046]-[0047]; Table 2, and "the presence of ZS-11 crystals in a ZS-9 composition", Paras. [0057];[0107]). Keyser et al. does not explicitly disclose wherein the composition comprises ZS-9 and ZS-7 and lacks detectable amounts of ZS-8. However, Bem et al. teach wherein the composition comprises ZS-9 and ZS-7 and lacks detectable amounts of ZS-8 (Bem et al., molecular sieve of "crystalline zirconium silicate", Abstract; Col. 4, Lines 18-43, where "one or more zirconium silicate ... molecular sieve with different empirical formulas can have the same structure type", Col. 6, Lines 30-36, and structure types UZSi-7, UZSi-8 and UZSi-9, Col. 6, Lines 30-36; Tables D-F, where the desired molecular sieves structure type may be used for "selective ion exchange", Col. 5, Line 62-Col. 6, Line 36). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired molecular sieve combination, as taught by Bem et al. The motivation for doing so would be to use the optimal ion exchange material with the optimal "types of zirconium silicate", (Keyser et al., Paras. [0047];[0057];[0107]).

Regarding claim 26, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. teach wherein the ZS-9 has an X-ray diffraction pattern of d(A) | 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 (x-ray diffraction pattern of UZSi-9, "UZSi-9 d(A) | 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", Para. [0054]; Table 2).

Regarding claim 27, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the ZS-7 has an X-ray diffraction pattern of d(A) | 6.8-7.6 vs 5.6-6.4 m 3.7-4.5 m 3.6-4.4 m 2.6-3.4 s-vs 2.5-3.3 m 2.4-3.2 vs. However, Bem et al. teach wherein the ZS-7 has an X-ray diffraction pattern of d(A) | 6.8-7.6 vs 5.6-6.4 m 3.7-4.5 m 3.6-4.4 m 2.6-3.4 s-vs 2.5-3.3 m 2.4-3.2 vs (Bem et al., "UZSi-7 d(A) | 6.8-7.6 vs 5.6-6.4 m 3.7-4.5 m 3.6-4.4 m 2.6-3.4 s-vs 2.5-3.3 m 2.4-3.2 vs", Table D). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired molecular sieve, as taught by Bem et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]) by selective ion exchange (Bem et al., Col. 5, Line 62-Col. 6, Line 36).

Regarding claim 28, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the ZS-8 has an X-ray diffraction pattern of d(A) | 12.0-13.2 vs 3.9-4.7 m 2.8-3.6 m 2.3-3.1 m 2.2-3.0 w 2.1-2.9 w. However, Bem et al. teach wherein the ZS-8 has an X-ray diffraction pattern of d(A) | 12.0-13.2 vs 3.9-4.7 m 2.8-3.6 m 2.3-3.1 m 2.2-3.0 w 2.1-2.9 w (Bem et al., "UZSi-8 d(A) | 12.0-13.2 vs 3.9-4.7 m 2.8-3.6 m 2.3-3.1 m 2.2-3.0 w 2.1-2.9 w", Table E). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired molecular sieve, as taught by Bem et al. The motivation for doing so would be to treat a disease associated with an "excessive production of serum potassium", (Keyser et al., Abstract; Paras. [0004];[0006]) by selective ion exchange (Bem et al., Col. 5, Line 62-Col. 6, Line 36).

Regarding claim 29, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. teach wherein the composition comprises ZS-9 ("Eleven types of zirconium silicate are available, UZSi-1 through UZSi-11, each having various affinities to ions have been developed. See e.g., U.S. Pat. No. 5,891,417. UZSi-9 (otherwise known as ZS-9) is a particularly effective zirconium silicate absorber for absorbing potassium and ammonium.", Paras. [0046]-[0047]; Table 2, and "the presence of ZS-11 crystals in a ZS-9 composition", Paras. [0057];[0107]). Keyser et al. do not explicitly disclose at a weight percent ranging from about 50% to about 75%. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired amount of ZS-9 in the molecular sieve, since discovering the optimum value of a result effective variable involves only routine skill in the art. The motivation for doing so would be to use the optimal ion exchange material with the optimal "types of zirconium silicate", (Keyser et al., Paras. [0047];[0057];[0107]).

Regarding claim 30, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. teach ZS-7 ("Eleven types of zirconium silicate are available, UZSi-1 through UZSi-11, each having various affinities to ions have been developed. See e.g., U.S. Pat. No. 5,891,417. UZSi-9 (otherwise known as ZS-9) is a particularly effective zirconium silicate absorber for absorbing potassium and ammonium.", Paras. [0046]-[0047]). Keyser et al. do not explicitly disclose wherein the composition comprises ZS-7 at a weight percent ranging from about 25% to about 50%. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to modify Keyser et al. to use the desired amount of ZS-7 in the molecular sieve, since discovering the optimum value of a result effective variable involves only routine skill in the art. The motivation for doing so would be to use the optimal ion exchange material with the optimal "types of zirconium silicate", (Keyser et al., Paras. [0047];[0057];[0107]).

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2014/032815

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:

Regarding claim 31, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. teach wherein the ZS-9 exhibits a median particle size of greater than 3 microns and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns (the ZS-9 "zirconium silicate compositions of the invention exhibit a median particle size greater than 3 microns, and less than 7% of the particles in the composition have a diameter less than 3 microns", Paras. [0065]-[0066]), and the composition exhibits a sodium content below 12% by weight (the ZS-9 "zirconium silicate made in accordance with the present invention exhibits a sodium content of below 12% by weight", Para. [0062]).

Regarding claim 32, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 25, Keyser et al. teach wherein the ZS-9 is partially protonated ("conversion of Na-ZS-9 to H-ZS-9 may be accomplished through a combination of water washing and ion exchange processes, i.e., ion exchange using a dilute strong acid, e.g., 0.1 M HCl or by washing with water. Washing with water will decrease the pH and protonate a significant fraction of the zirconium silicate, thereby lowering the weight fraction of Na in the zirconium silicate.", Para. [0062]).

Regarding claim 33, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 32, Keyser et al. teach wherein the protonated ZS-9 has a potassium exchange rate of greater than 3.1 meq/g (the ZS-9 of the invention is protonated by a water or acid was to lower the sodium level to the desired range, Para. [0062], with "a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0057], and water washed ZS-9 may have "a potassium exchange capacity in the range of 3.7-3.9", Paras. [0057];[0108]-[0111]; Table 7).

Regarding claim 34, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 32, Keyser et al. teach wherein the protonated ZS-9 has a potassium exchange rate in the range of 3.2 to 3.5 meq/g (the ZS-9 of the invention is protonated by a water or acid was to lower the sodium level to the desired range, Para. [0062], with "a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0057], and water washed ZS-9 may have "a potassium exchange capacity in the range of 3.7-3.9", Paras. [0057];[0108]-[0111]; Table 7).

Regarding claim 35, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 32, Keyser et al. teach wherein the protonated ZS-9 has a potassium exchange rate of 3.2 meq/g (the ZS-9 of the invention is protonated by a water or acid was to lower the sodium level to the desired range, Para. [0062], with "a potassium exchange capacity of greater than 2.5 meq/g, more preferably greater than 3.5 meq/g", Para. [0057], and water washed ZS-9 may have "a potassium exchange capacity in the range of 3.7-3.9", Paras. [0057]; [0108]-[0111]; Table 7).

Regarding claim 36, Keyser et al. in view of Mansky et al. and Bem et al. teach the method of claim 32, Keyser et al. teach wherein the protonated ZS-9 has a sodium content of less than 12% (the protonated ZS-9 "exhibits a sodium content of below 12% by weight", Para. [0062]).

Claims 1-48 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento expedido en Estados Unidos de América correspondiente a una Hoja Separada en la **Opinión Escrita de la Autoridad de Búsqueda Internacional** en el caso **PCT/US2014/032815**.

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2014/032815**

Casilla No. V

Declaración razonada bajo la Regla 43 bis 1 (a) (ii) en relación con la novedad, la altura inventiva y la aplicación industrial; citaciones y explicaciones que respalden dicha declaración

(...)

2. Citaciones y explicaciones:

La reivindicación 39 carece de novedad bajo el Artículo 33(2) del PCT por estar anticipada por Keyser y otros.

En relación con la reivindicación 39, Keyser y otros enseñan un método para tratar una enfermedad cardíaca crónica el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de

hipercalcemia el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma” , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), en donde el paciente “está en riesgo de falla cardiaca congestiva” o enfermedad o condición crónica, párrafos (0006); (0064); reivindicación 32) una dosis farmacéutica individual (“un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o tableta” , párrafo (0022) en donde la “dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hipercalcemia crónica o aguda” , párrafo (0024)), la cual comprende “silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_l\text{-xSinGeyOm}$ (I) (“composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso” , Resumen, en donde los “silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $\text{ApMxZr}_l\text{-xSinGeyOm}$ (I)” , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, “x” tiene un valor de = a menos de 1, “n” tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, “y” tiene un valor de 0 a alrededor de 12, “m” tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (“ en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+=, y terbio (4+), “p” tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, “x” tiene un valor de 0 a menos de 1, “n” tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, “y” tiene un valor de 0 a

alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$, párrafo [0047]).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla No. V) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla No. VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, la descripción y los dibujos o sobre la cuestión de si las reivindicaciones se encuentran completamente respaldadas por la descripción:

Las reivindicaciones 3, 5, 7 a 15, 17, 25, 37, 38, 45, 46 y 48 son objetadas bajo la Regla 66.2 (a) (v) del PCT por carecer de claridad bajo el Artículo 6 del PCT debido a que las reivindicaciones son indefinidas por las siguientes razones:

En relación con la reivindicación 3, la reivindicación depende de la reivindicación 0. Para fines de la Opinión Escrita para proporcionar suficientes bases de antecedentes, la reivindicación 3 ha sido analizada como dependiente de la reivindicación 1, según ha sido interpretado de la mejor manera.

En relación con la reivindicación 5, la reivindicación depende de la reivindicación 0. Para fines de la Opinión Escrita para proporcionar suficientes bases de antecedentes, la reivindicación 5 ha sido analizada como dependiente de la reivindicación 2, según ha sido interpretado de la mejor manera.

En relación con las reivindicaciones 7 a 15, 17, 25, 37, 38, 45 y 46, las reivindicaciones dependen de las reivindicaciones 1 o 0. Para fines de la Opinión Escrita para proporcionar suficientes bases de antecedentes, reivindicaciones 7 a 15, 17, 25, 37, 38, 45 y 46 han sido analizadas como dependientes de las reivindicaciones 1 o 2, según ha sido interpretado de la mejor manera.

En relación con la reivindicación 48, la reivindicación depende de la reivindicación 37. Para fines de la Opinión Escrita para proporcionar suficientes bases de antecedentes, la reivindicación 48 ha sido analizada como dependiente de la reivindicación 47, según ha sido interpretado de la mejor manera.

Formato PCT/ISA/237 (Casilla No. VIII) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

Las reivindicaciones 1 a 24, 37, 38 y 42 a 48 carecen de nivel inventivo bajo el artículo 33 (3) del PCT por ser obvias en relación con Keyser y otros, en vista de Mansky y otros.

En relación con la reivindicación 1 Keyser y otros enseña un método de tratamiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de hipercalcemia el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma" , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), una dosis farmacéutica individual ("un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o tableta" , párrafo (0022) en donde la "dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hipercalcemia crónica o aguda" , párrafo (0024)), la cual comprende "silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm (I)}$ ("composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso" , Resumen, en donde los "silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm (I)}$ " , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+=, y terbio (4+), "p" tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ " , párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón. Sin embargo, Mansky y otros enseña el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón (Mansky y otros "métodos para remover potasio o tratar la hipercalcemia por medio de la administración de composiciones farmacéuticas de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la "hipercalcemia" es causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" (párrafos (0097). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 2 Keyser y otros enseña un método de tratamiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de hipercalemia el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma" , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), un silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_{1-x}\text{SinGeyOm}$ (I)" párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+=, y terbio (4+), "p" tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ " , párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón y un diurético. Sin embargo, Mansky y otros enseña el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón (Mansky y otros "métodos para remover potasio o tratar la hipercalemia por medio de la administración de composiciones farmacéuticas

de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la “hipercalcemia” es causada por una enfermedad” , párrafo (0092), tal como una “enfermedad crónica del riñón” (párrafos (0097) y un diurético (Mansky y otros, “intercambio de cationes (...) las partículas pueden ser co-administradas con otros agentes farmacéuticamente activos” , tales como “diuréticos” , párrafo (0101). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón con terapia de co-administración, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 3 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1, Keyser y otros no relevan de manera explícita en donde el diurético es un diurético de asa, un diurético de tiazina, un diurético ahorrador de potasio o combinaciones de los mismos. Sin embargo, Mansky y otros enseñan en donde el diurético es un diurético ahorrador de potasio (Mansky y otros, “intercambio de cationes (...) las partículas pueden ser co-administradas con otros agentes farmacéuticamente activos” , tales como “diuréticos ahorradores de potasio” , párrafo (0101). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón con terapia de co-administración, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 4, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 3, Keyser y otros no relevan de manera explícita en donde el diurético ahorrador de potasio es seleccionado de espironolactona, eplerenona, canrenona, amilorida, triamtereno, benzamilo o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sin embargo, Mansky y otros enseñan en donde el diurético ahorrador de potasio es seleccionado de espironolactona, eplerenona (Mansky y otros, "intercambio de cationes (...) las partículas pueden ser co-administradas con otros agentes farmacéuticamente activos" , tales como "diuréticos ahorradores de potasio" , párrafo (0101) y "espironolactona, eplerenona" , párrafos (0097) – (0098). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón con terapia de co-administración, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

En relación con la reivindicación 5 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 2, Keyser y otros no relevan de manera explícita en donde el diurético sea administrado como parte de una terapia en curso para el tratamiento de enfermedad crónica del riñón o falla cardíaca crónica. Sin embargo, Mansky y otros enseñan en donde el diurético sea administrado como parte de una terapia en curso para el tratamiento de enfermedad crónica del riñón o falla cardíaca crónica (Mansky y otros, "las partículas o composiciones (...) de intercambio reticulado de cationes utilizadas en la invención pueden ser administrada de manera periódica para tratar una condición crónica. Típicamente, dichos tratamientos les permitirán a los pacientes continuar utilizando medicamentos que pueden causar hipercalemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio" , párrafos (0097) – (0098) y la "hipercalemia" es "causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" , párrafo (0097). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón con terapia de co-administración, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 6, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 5, Keyser y otros no relevan de manera explícita en donde la terapia en curso incluye el tratamiento con inhibidores de la enzima que convierte en angiotensina (ACE) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB) (Mansky y otros, "intercambio reticulado de cationes (...) las partículas o composiciones utilizadas en la invención pueden ser administrada de manera periódica para tratar una condición crónica. Típicamente, dichos tratamientos les permitirán a los pacientes continuar utilizando medicamentos que pueden causar hipercalemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio, ACEs, ARBs" , párrafos (0097) – (0098). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón con terapia de co-administración, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 7 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el silicato de circonio presenta un tamaño de partícula promedio de más de 3 micrones y menos de 7% de partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones ("las composiciones de silicato de circonio de la invención presentan un tamaño de partículas mayor de 3 micrones y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones" , párrafo (0066)), y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso ("el silicato de circonio hecho de acuerdo con la presente

invención presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 8 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el contenido de sodio está entre 0.05 a 3% en peso ("el contenido de sodio está en el rango entre 0.05 y 3% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 9 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el contenido de sodio es menor de 0.01% en peso ("el contenido de sodio está en el rango entre 0.05 y 3% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 10 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones ("menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones" , párrafo (0066)).

En relación con la reivindicación 11 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde menos de 1% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones

("menos de 4% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones" , párrafo (0066)).

En relación con la reivindicación 12 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el tamaño promedio de las partículas oscila entre 5 y 1000 micrones ("el tamaño promedio de las partículas oscila entre 5 y 1000 micrones" , párrafo (0066)).

En relación con la reivindicación 13 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el tamaño promedio de las partículas oscila entre 20 y 100 micrones ("el tamaño promedio de las partículas oscila entre 5 y 1000 micrones, más preferiblemente de 10 a 600 micrones, más preferiblemente de 15 a 200 micrones, y aún más preferiblemente de 20 a 100 micrones" , párrafo (0066)).

En relación con la reivindicación 14 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamento d: un primer espaciamento d dentro del rango de 2.7 a 3.5 angstroms teniendo un primer valor de intensidad, un segundo espaciamento d dentro del rango de 5.3 a 6.1 angstroms teniendo un segundo valor de intensidad, en donde el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad, un tercer espaciamento d dentro del rango de 1.6 a 2.4 angstroms teniendo un tercer

valor de intensidad, un cuarto espaciamiento d dentro del rango de 2.0 a 2.8 angstroms teniendo un cuarto valor de intensidad, y un quinto espaciamiento d dentro del rango de 5.9 a 6.7 angstroms teniendo un quinto valor de intensidad, en donde el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad sin cada uno menor que el primero y el segundo valores de intensidad ("en donde la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamiento d : un primer espaciamiento d dentro del rango de 2.7 a 3.5 angstroms teniendo un primer valor de intensidad, un segundo espaciamiento d dentro del rango de 5.3 a 6.1 angstroms teniendo un segundo valor de intensidad, en donde el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad, un tercer espaciamiento d dentro del rango de 1.6 a 2.4 angstroms teniendo un tercer valor de intensidad, un cuarto espaciamiento d dentro del rango de 2.0 a 2.8 angstroms teniendo un cuarto valor de intensidad, y un quinto espaciamiento d dentro del rango de 5.9 a 6.7 angstroms teniendo un quinto valor de intensidad, en donde el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad sin cada uno menor que el primero y el segundo valores de intensidad, reivindicación 9, párrafo (0054); Tabla 2).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

En relación con la reivindicación 15 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde la dosificación está en el rango de aproximadamente 8 a 12 g (el rango de dosificación de "50 mg a 60 g al día, más preferiblemente de aproximadamente de 1 mg a 30 g al día" , párrafo (0073)).

En relación con la reivindicación 16 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde la dosificación es de aproximadamente 10 g (la dosificación de "oscilará de aproximadamente 0.020 a 10 g al día" , párrafo (0073)).

En relación con la reivindicación 17 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseñan que en donde el silicato de circonio presenta una capacidad de intercambio de catión mayor de 2.8 meq/g ("se proporciona un tamiz molecular el cual tiene una elevada capacidad de intercambio de catión, particularmente capacidad de intercambio de potasio" , en donde "los cristales UZSi-9 tenían una

capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g" , párrafo (0023); Tabla 3, en donde UZSi-9 es silicato de sodio, párrafo (0047)).

En relación con la reivindicación 18 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 17, Keyser y otros enseñan que en donde la capacidad de intercambio de potasio está entre 2.8 y 3.5 meq/g ("se proporciona un tamiz molecular el cual tiene una elevada capacidad de intercambio de catión, particularmente capacidad de intercambio de potasio" , en donde "los cristales UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g" , párrafo (0023); Tabla 3, en donde UZSi-9 es silicato de sodio, párrafo (0047)).

En relación con la reivindicación 19 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 17, Keyser y otros enseñan que en donde la composición presenta un tamaño de partícula promedio de más de 3 micrones y menos de 7% de partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones ("las composiciones de silicato de circonio de la invención presentan un tamaño de partículas mayor de 3 micrones y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones" , párrafo (0066)), y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso ("el silicato de circonio hecho de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 20 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 17, Keyser y otros enseñan que en donde la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamento d: un primer espaciamento d dentro del rango de 2.7 a 3.5 angstroms teniendo un primer valor de intensidad, un segundo espaciamento d dentro del rango de 5.3 a 6.1 angstroms teniendo un segundo valor de intensidad, en donde el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad, un tercer espaciamento d dentro del rango de 1.6 a 2.4 angstroms teniendo un tercer valor de intensidad, un cuarto espaciamento d dentro del rango de 2.0 a 2.8 angstroms teniendo un cuarto valor de intensidad, y un quinto espaciamento d dentro del rango de 5.9 a 6.7 angstroms teniendo un quinto valor de intensidad, en donde el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad sin cada uno menor que el primero y el segundo valores de intensidad ("en donde la composición presenta un espectro de difracción de polvo de rayos x que indica por lo menos los siguientes valores de espaciamento d: un primer espaciamento d dentro del rango de 2.7 a 3.5 angstroms teniendo un primer valor de intensidad, un segundo espaciamento d dentro del rango de 5.3 a 6.1 angstroms teniendo un segundo valor de intensidad, en donde el segundo valor de intensidad es menor que el primer valor de intensidad, un tercer espaciamento d dentro del rango de 1.6 a 2.4 angstroms teniendo un tercer valor de intensidad, un cuarto espaciamento d dentro del rango de 2.0 a 2.8 angstroms teniendo un cuarto valor de intensidad, y un quinto espaciamento d dentro del rango de 5.9 a 6.7 angstroms teniendo un quinto valor de intensidad, en donde el tercer, cuarto y quinto valores de intensidad sin cada

uno menor que el primero y el segundo valores de intensidad, reivindicación 9, párrafo (0054); Tabla 2).

En relación con la reivindicación 21 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 20, Keyser y otros enseñan que en donde la capacidad de intercambio de potasio es mayor de 2.8 meq/g ("se proporciona un tamiz molecular el cual tiene una elevada capacidad de intercambio de catión, particularmente capacidad de intercambio de potasio" , en donde "los cristales UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g" , párrafo (0023); Tabla 3, en donde UZSi-9 es silicato de sodio, párrafo (0047)).

En relación con la reivindicación 22 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 20, Keyser y otros enseñan que en donde la capacidad de intercambio de potasio entre 2.8 y 3.5 meq/g ("se proporciona un tamiz molecular el cual tiene una elevada capacidad de intercambio de catión, particularmente capacidad de intercambio de potasio" , en donde "los cristales UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g" , párrafo (0023); Tabla 3, en donde UZSi-9 es silicato de sodio, párrafo (0047)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

OPINIÓN ESCRITA DE LA

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

En relación con la reivindicación 23 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 20, Keyser y otros enseñan que en donde la capacidad de intercambio de potasio entre 3.05 y 3.35 meq/g ("se proporciona un tamiz molecular el cual tiene una elevada capacidad de intercambio de catión, particularmente capacidad de intercambio de potasio" , en donde "los cristales UZSi-9 tenían una capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g" , párrafo (0023); Tabla 3, en donde UZSi-9 es silicato de sodio, párrafo (0047)).

En relación con la reivindicación 24 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 23, Keyser y otros enseñan que en donde la composición presenta un tamaño de partícula promedio de más de 3 micrones y menos de 7% de partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones ("las composiciones de silicato de circonio de la invención

presentan un tamaño de partículas mayor de 3 micrones y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones” , párrafo (0066)), y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso (“el silicato de circonio hecho de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 37 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseña que la composición comprende ZS-9 (“once tipos de silicato de circonio se encuentran disponibles, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno de los cuales tienen diversas afinidades con iones que se han desarrollado. Ver, por ejemplo, la patente de los estados Unidos 5.891.417, UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbente de silicato de circonio particularmente efectivo para absorber potasio y amonio” , párrafos (0046) – (0047); Tabla 2 y “la presencia de cristales de ZS-11 en una composición de SZ-9” , párrafos (0057); (0107). Keyser y otros no revela de manera explícita en donde la composición comprende ZS-9 en un porcentaje de peso que oscila entre alrededor de 50% y alrededor de 75% y ZS-7 en un porcentaje de peso que oscila entre alrededor de 25% y alrededor de 50%. Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar la cantidad deseada ZS-9 y ZS-7 en el tamiz molecular, ya que descubrir el valor óptimo de una variable efectiva para resultados únicamente involucra una habilidad de rutina en la técnica. La motivación para hacer esto hubiera sido utilizar el material óptimo de intercambio de iones con los óptimos “tipos de silicato de circonio” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0047); (0057); (0107)).

En relación con la reivindicación 38 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros no enseña de manera explícita en donde el paciente diagnosticado con enfermedad crónica del riñón también es diagnosticado con enfermedad crónica del corazón. Sin embargo, Mansky y otros enseñan en donde el paciente diagnosticado con enfermedad crónica del riñón también es diagnosticado con enfermedad crónica del corazón (Mansky y otros, "los pacientes que sufren de enfermedad crónica del riñón y/o falla cardiaca congestiva pueden estar particularmente necesitando (...) agentes de remoción de potasio" , párrafo (0097), en donde "las partículas o composiciones (...) de intercambio de cationes utilizadas en la invención pueden ser administradas de manera periódica para tratar una condición crónica" , párrafo (0098). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una combinación de enfermedades crónicas, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 42 Keyser y otros enseña un método de tratamiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de hipercalemia el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma" , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), una dosis farmacéutica individual ("un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o tableta" , párrafo (0022) en donde la "dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hipercalemia crónica o

aguda" , párrafo (0024)), la cual comprende "silicato de circonio de la fórmula (I): $ApMxZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I) ("composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso" , Resumen, en donde los "silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $ApMxZr_{1-x}Si_nGe_yO_m$ (I)" , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), y terbio (4+), "p" tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ " , párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón, un primer agente seleccionado de un inhibidor de enzima que convierte en angiotensina (ACE) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB) y un segundo agente. Sin embargo, Mansky y otros enseña el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón (Mansky y otros "métodos para remover potasio o tratar la hipercalcemia por medio de la administración de

composiciones farmacéuticas de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la "hipercalemia" es causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" (párrafos (0097), un primer agente seleccionado de un inhibidor de enzima que convierte en angiotensina (ACE) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB) y un segundo agente (Mansky y otros, "métodos para remover potasio o tratar la hipercalemia por medio de la administración de composiciones farmacéuticas de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la "hipercalemia" es causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" (párrafos (0097), un primer agente seleccionado de un inhibidor de enzima que convierte en angiotensina (ACE) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB) y un segundo agente (Mansky y otros, "intercambio de cationes (...) partículas puede ser co-administradas con otros agentes farmacéuticos activos" , tales como "inhibidores de enzima que convierten en angiotensina (ACE) o bloqueadores de receptor de angiotensina (ARB)" , párrafo (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 43 Keyser y otros en vista de Mansky y otros enseñan el método de la reivindicación 42, Keyser y otros no revela de manera explícita en donde el primer agente es un inhibidor ACE seleccionado de captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandopril, fosinopril, o sales

farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, Mansky y otros enseña en donde el primer agente es un inhibidor ACE seleccionado de captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandopril, fosinopril (Mansky y otros, “las partículas poliméricas de intercambio de cationes pueden ser co-administradas con ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, zofenopril, trandopril y fosinopril)” , párrafo (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para hacer un tratamiento a través de la co-administración de terapéuticos tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

En relación con la reivindicación 44 Keyser y otros en vista de Mansky y otros enseñan el método de la reivindicación 42, Keyser y otros no revela de manera explícita en donde el primer agente es un ARB seleccionado de valsartán, telmisartán, losartán, irbesartán, azilsartán, olmesartán o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sin embargo, Mansky y otros enseña en donde el primer agente es un ARB seleccionado de valsartán, telmisartán, losartán, irbesartán, azilsartán, olmesartán (Mansky y otros, "las partículas poliméricas de intercambio de cationes pueden ser co-administradas con ARB candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán" , párrafo (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para hacer un tratamiento a través de la co-administración de terapéuticos tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 45 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2 Keyser y otros no revela de manera explícita que comprenda adicionalmente la administración de un inhibidor ACE y un ARB. Sin embargo, Mansky y otros enseña que además comprende la administración de un inhibidor ACE y un ARB (Mansky y otros, "intercambio de cationes (...) partículas puede ser co-administradas con otros agentes farmacéuticos activos" , tales como "inhibidores de enzima que convierten

en angiotensina (ACE) o bloqueadores de receptor de angiotensina (ARB)" , párrafo (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón a través de la co-administración de terapéuticos, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 46 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2. Keyser y otros no revela de manera explícita que comprenda adicionalmente la administración de un inhibidor ACE y un ARB. Sin embargo, Mansky y otros enseña que además comprende la administración de un inhibidor ACE y un ARB (Mansky y otros, "intercambio de cationes (...) partículas puede ser co-administradas con otros agentes farmacéuticos activos" , tales como "inhibidores de enzima que convierten en angiotensina (ACE) o bloqueadores de receptor de angiotensina (ARB)" , párrafo (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón a través de la co-administración de terapéuticos, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 47 Keyser y otros enseña un método de tratamiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de hipercalemia el cual comprende

administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma" , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), en donde el paciente está "en riesgo de falla cardíaca congestiva" , párrafos (0006); (0064); reivindicación 32), un agente que comprende "silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I) ("composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso" , Resumen, en donde los "silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I)" , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+=, y terbio (4+), "p" tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ " , párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón, un primer agente seleccionado de un inhibidor de enzima que convierte en angiotensina (ACE) o un bloqueador de receptor de angiotensina (ARB) y un segundo

agente. Sin embargo, Mansky y otros enseña el tratamiento de una enfermedad crónica del riñón (Mansky y otros "métodos para remover potasio o tratar la hipercalemia por medio de la administración de composiciones farmacéuticas de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la "hipercalemia" es causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" (párrafos (0097), un primer agente seleccionado de un antagonista de aldosterona y un segundo agente (Mansky y otros, "métodos para remover potasio o tratar la hipercalemia por medio de la administración de composiciones farmacéuticas de materiales de intercambio de catión (resumen) en donde la "hipercalemia" es causada por una enfermedad" , párrafo (0092), tal como una "enfermedad crónica del riñón" (párrafos (0097), un primer agente que comprende un antagonista de aldosterona y un segundo agente (Mansky y otros, "intercambio de cationes (...) partículas puede ser co-administradas con otros agentes farmacéuticos activos" , tales como "antagonistas de aldosterona, párrafos (0097) – (0098); (0101)). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón a través de la co-administración de terapéuticos, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

En relación con la reivindicación 48 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 47, Keyser y otros no revela de manera explícita en donde el antagonista de aldosterona es seleccionado de espironolactona, eplerenona,

prorenona, mexrenona o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Sin embargo, Mansky y otros enseña en donde el antagonista de aldosterona es seleccionado de espironolactona, eplerenona (Mansky y otros “los antagonistas de aldosterona típicamente prescritos son espironolactona, eplerenona” , párrafo (0097). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar una enfermedad crónica del riñón a través de la co-administración de terapéuticos, tal como se enseña en Mansky y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

La reivindicación 40 carece de nivel inventivo bajo el artículo 33 (3) del PCT por ser obvias en relación con Keyser y otros, en vista de Piper.

En relación con la reivindicación 40 Keyser y otros enseña un método de tratamiento el cual comprende administrar a un paciente que necesite del mismo ("Un método para el tratamiento de hipercalemia el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite de la misma" , reivindicaciones 1 y 21; Párrafo (0024), una dosis farmacéutica individual ("un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o tableta" , párrafo (0022) en donde la "dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hipercalemia crónica o aguda" , párrafo (0024)), la cual comprende "silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_l\text{-xSinGeyOm}$ (I) ("composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso" , Resumen, en donde los "silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $\text{ApMxZr}_l\text{-xSinGeyOm}$ (I)" , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+),

cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+=, y terbio (4+), “p” tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, “x” tiene un valor de 0 a menos de 1, “n” tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, “y” tiene un valor de 0 a alrededor de 12, “m” tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ ”, párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita un método para reducir la aldosterona. Sin embargo, Piper enseña un método para reducir la aldosterona (Piper, un método de tratamiento, columna 3, líneas 40 a 50, en donde “magnesio puede ser un nutriente contra el estrés, capaz de reducir la producción de aldosterona, previniendo de esta forma que los riñones retengan sal y agua y continúen expulsando potasio”, columna 2, líneas 13 a 17). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para hacer un tratamiento por medio de la reducción de aldosterona, tal como se enseña en Piper. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

La reivindicación 41 carece de nivel inventivo bajo el artículo 33 (3) del PCT por ser obvias en relación con Keyser y otros, en vista de Ash y otros.

En relación con la reivindicación 41 Keyser y otros enseña un método para el tratamiento de (...) el cual comprende administrar la composición de la reivindicación 1 a un paciente que necesite del mismo”, reivindicaciones 1 y 21; párrafo (00024), una dosis farmacéutica individual (“un producto farmacéutico que comprende la composición en forma de cápsula o tableta”, párrafo (0022) en donde la “dosis administrada puede variar, dependiendo de si el tratamiento es para hipercalemia crónica o aguda”, párrafo (0024)), la

cual comprende "silicato de circonio de la fórmula (I): $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I) ("composiciones novedosas de silicato de circonio microporoso" , Resumen, en donde los "silicatos de circonio tienen la fórmula empírica: $\text{ApMxZr}_1\text{-xSinGeyOm}$ (I)" , párrafo (0047), en donde A es un ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de los mismos, M es por lo menos un metal marco, en donde el metal 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 alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de = a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ (" en donde A es un catión que puede ser intercambiando seleccionado de ion de potasio, ion de sodio, ion de rubidio, ion de cesio, ion de calcio, ion de magnesio, ion de hidronio o mezclas de estos, M es por lo menos un metal marco seleccionado del grupo que consiste de hafnio (4+), estaño (4+), niobio (5+), titanio (4+), cerio (4+), germanio (4+), praseodimio (4+), y terbio (4+), "p" tiene un valor de alrededor de 1 a alrededor de 20, "x" tiene un valor de 0 a menos de 1, "n" tiene un valor de alrededor de 0 a alrededor de 12, "y" tiene un valor de 0 a alrededor de 12, "m" tiene un valor de alrededor de 3 a alrededor de 36 y $1 \leq n + y \leq 12$ " , párrafo [0047]). Keyser y otros no revela de manera explícita el tratamiento de la hiperfosfatemia. Sin embargo, Ash enseña el tratamiento de la hiperfosfatemia (Ash, "métodos para tratar pacientes que tienen niveles elevados de una o más toxinas séricas incluyendo, pero no limitadas a, pacientes con disfunción hepática y renal" , párrafo (0010), incluyendo potasio, párrafos (0071) – (0072), en donde el tratamiento es para la "hiperfosfatemia" , reivindicación 11; párrafo (0046), y "un método para

tratar un paciente que necesite tratamiento por medio de la administración al paciente de una preparación farmacéutica que comprende un sorbente de silicato de circonio” , párrafo (0034). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para tratar la hiperfosfatemia, tal como se enseña en Ash. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una “producción excesiva de potasio sérico” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

**OPINIÓN ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2014/032815**

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

Las reivindicaciones 25 a 36 carecen de nivel inventivo bajo el Artículo 33 (3) del PCT por ser obvias en relación con Keyser y otros en vista de Mansky y otros y Bern y otros.

En relación con la reivindicación 25 (según ha sido interpretado de la mejor manera), Keyser y otros, en vista de Mansky y otros, enseña el método de la reivindicación 1 o 2, Keyser y otros enseña que la composición comprende ZS-9 ("once tipos de silicato de circonio se encuentran disponibles, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno de los cuales tienen diversas afinidades con iones que se han desarrollado. Ver, por ejemplo, la patente de los estados Unidos 5.891.417, UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbente de silicato de circonio particularmente efectivo para absorber potasio y amonio" , párrafos (0046) – (0047); Tabla 2 y "la presencia de cristales de ZS-11 en una composición de SZ-9" , párrafos (0057); (0107). Keyser y otros no revela de manera explícita en donde la composición comprende ZS-9 y ZS-7 y no contiene cantidades detectables de ZS-8. Sin embargo, Bern y otros enseña en donde la composición comprende ZS-9 y ZS-7 y no contiene cantidades detectables de ZS-8 (Bern y otros, tamiz molecular de "silicato de circonio cristalino" , resumen, columna 4, líneas 18 a 43, en donde "uno o más silicatos de circonio (...) tamiz molecular con diferentes fórmulas empíricas pueden tener el mismo tipo de estructura" , columna 6, líneas 30 a 36, y los tipos de estructura UZSi-7, UZSi-8 y UZSi-9, columna 6, líneas 30 a 36; Tablas D a F, en donde el tipo de estructura deseado de tamices moleculares puede ser utilizado para "intercambio selectivo de iones" , columna 5, línea 62 a columna 6, línea 36). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar la combinación deseada de tamiz molecular, tal como se enseña en Bern y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido utilizar el material óptimo de intercambio de iones con los óptimos "tipos de silicato de circonio" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0047); (0057); (0107)).

En relación con la reivindicación 26, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros enseña que ZS-9 tiene un patrón de difracción de rayos x de d(A) I 5.9 a 6.7 m 5.3 a 6.1 m-s 2.7 a 3.5 vs 2.0 a 2.8 w-m 1.6 a 2.4 w (patrón de difracción de UZSi-9 d(A) I 5.9 a 6.7 m 5.3 a 6.1 m-s 2.7 a 3.5 vs 2.0 a 2.8 w-m 1.6 a 2.4 w" , párrafo (0054); Tabla 2).

En relación con la reivindicación 27, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros no enseña de manera explícita en donde el ZS-7 tiene un patrón de difracción de rayos x de d(A) I 6.8 a 7.6 vs 5.6 a 6.4 m 3.7 a 4.5 m 3.6 a 4.4 m 2.6 a 3.4 s-vs 2.5 a 3.3 m 2.4 a 3.2 vs. Sin embargo, Bern y otros enseñan en donde ZS-7 tiene un patrón de difracción de rayos x de d(A) I 6.8 a 7.6 vs 5.6 a 6.4 m 3.7 a 4.5 m 3.6 a 4.4 m 2.6 a 3.4 s-vs 2.5 a 3.3 m 2.4 a 3.2 vs (Bern y otros, "UZSi-7 d(A) I 6.8 a 7.6 vs 5.6 a 6.4 m 3.7 a 4.5 m 3.6 a 4.4 m 2.6 a 3.4 s-vs 2.5 a 3.3 m 2.4 a 3.2 vs, Tabla D). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar el tamiz molecular deseado, tal como se enseña en Bern y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)) por medio del intercambio selectivo de iones (Bern y otros, columna 5, líneas 62 a columna 6, línea 36).

En relación con la reivindicación 28, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros no enseña de manera explícita en donde el ZS-8 tiene un patrón de difracción de

rayos x de d(A) I 12.0 a 13.2 vs 3.9 a 4.7 m 2.8 a 3.6 m 2.3 a 3.0 w 2.1 a 2.9 w. Sin embargo, Bern y otros enseñan en donde ZS-8 tiene un patrón de difracción de rayos x de d(A) I 12.0 a 13.2 vs 3.9 a 4.7 m 2.8 a 3.6 m 2.3 a 3.0 w 2.1 a 2.9 w (Bern y otros, "UZSi-8 d(A) 12.0 a 13.2 vs 3.9 a 4.7 m 2.8 a 3.6 m 2.3 a 3.0 w 2.1 a 2.9 w, Tabla E). Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar el tamiz molecular deseado, tal como se enseña en Bern y otros. La motivación para hacer esto hubiera sido tratar una enfermedad asociada con una "producción excesiva de potasio sérico" (Keyser y otros, resumen, párrafos (0004); (0006)) por medio del intercambio selectivo de iones (Bern y otros, columna 5, líneas 62 a columna 6, línea 36).

En relación con la reivindicación 29, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros Y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros enseña que la composición comprende ZS-9 ("once tipos de silicato de circonio se encuentran disponibles, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno de los cuales tienen diversas afinidades con iones que se han desarrollado. Ver, por ejemplo, la patente de los estados Unidos 5.891.417, UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbente de silicato de circonio particularmente efectivo para absorber potasio y amonio" , párrafos (0046) – (0047); Tabla 2 y "la presencia de cristales de ZS-11 en una composición de SZ-9" , párrafos (0057); (0107). Keyser y otros no revela de manera explícita un porcentaje de peso que oscila entre alrededor de 50% y alrededor de 75%. Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar la cantidad deseada de ZS-9 en el tamiz molecular ya que descubrir el valor óptimo de una variable efectiva para resultados únicamente involucra una habilidad de rutina en la técnica. La

motivación para hacer esto hubiera sido utilizar el material óptimo de intercambio de iones con los óptimos “tipos de silicato de circonio” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0047); (0057); (0107)).

En relación con la reivindicación 30, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros Y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros enseña que ZS-7 (“once tipos de silicato de circonio se encuentran disponibles, UZSi-1 a UZSi-11, cada uno de los cuales tienen diversas afinidades con iones que se han desarrollado. Ver, por ejemplo, la patente de los estados Unidos 5.891.417, UZSi-9 (también conocido como ZS-9) es un absorbente de silicato de circonio particularmente efectivo para absorber potasio y amonio” , párrafos (0046) – (0047). Keyser y otros no revela de manera explícita que la composición comprende ZS-7 en un porcentaje de peso que oscila entre alrededor de 50% y alrededor de 75%. Hubiera sido obvio para una persona versada en la materia en el momento en que se hizo la invención el modificar Keyser y otros para utilizar la cantidad deseada de ZS-7 en el tamiz molecular ya que descubrir el valor óptimo de una variable efectiva para resultados únicamente involucra una habilidad de rutina en la técnica. La motivación para hacer esto hubiera sido utilizar el material óptimo de intercambio de iones con los óptimos “tipos de silicato de circonio” (Keyser y otros, resumen, párrafos (0047); (0057); (0107)).

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)

PCT/US2014/032815 20.08.2014

OPINIÓN ESCRITA DE LA

AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/US2014/032815

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.

Continuación de:

En relación con la reivindicación 31, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros enseñan que en donde ZS-9 presenta un tamaño de partícula promedio de más de 3 micrones y menos de 7% de partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones ("las composiciones de silicato de circonio ZS-9 de la invención presentan un tamaño de partículas mayor de 3 micrones y menos de 7% de las partículas en la composición tienen un diámetros de menos de 3 micrones" , párrafos (0065) - (0066)), y la composición presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso ("el silicato de circonio ZS-9 hecho de acuerdo con la presente invención presenta un contenido de sodio por debajo de 12% en peso, párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 32, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 25, Keyser y otros enseñan que en donde ZS-9 está parcialmente protonado ("la conversión de Na-ZS-9 a H-ZS-9 puede ser lograda a través de una combinación de procesos de lavado con agua y de intercambio de iones, es decir, intercambio de iones

utilizando un ácido fuerte diluido, por ejemplo, 0.1 M HCL o por medio de realizar un lavado con agua. Realizar un lavado con agua disminuirá el pH y protonará una fracción significativa del silicato de circonio, reduciendo de esta manera la fracción de peso de Na en el silicato de circonio” , párrafo (0062)).

En relación con la reivindicación 33, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 32, Keyser y otros enseñan que en donde el ZS-9 protonado tiene una proporción de intercambio de potasio mayor de 3.1 meq/g (el ZS-9 de la invención es protonado por medio de un lavado con agua o con ácido para reducir el nivel de sodio al rango deseado, párrafo (0062), con una “capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g ”, (párrafo 0057), y el ZS-9 lavado con agua puede tener una “capacidad de intercambio de potasio en el rango de 3.7 a 3.9” , párrafos (0057); (0108) – (0111); Tabla 7).

En relación con la reivindicación 34, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 32, Keyser y otros enseñan que en donde el ZS-9 protonado tiene una proporción de intercambio de potasio en el rango de 3.2 a 3.5 meq/g (el ZS-9 de la invención es protonado por medio de un lavado con agua o con ácido para reducir el nivel de sodio al rango deseado, párrafo (0062), con una “capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g ”, (párrafo 0057), y el ZS-9 lavado con agua puede tener una “capacidad de intercambio de potasio en el rango de 3.7 a 3.9” , párrafos (0057); (0108) – (0111); Tabla 7).

En relación con la reivindicación 35, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 32, Keyser y otros enseñan que en donde el ZS-9 protonado tiene una proporción de intercambio de potasio de 3.2 a 3.5 meq/g (el ZS-9 de la invención es protonado por medio de un lavado con agua o con ácido para reducir el nivel de sodio al rango deseado, párrafo (0062), con una "capacidad de intercambio de potasio mayor de 2.5 meq/g, más preferiblemente mayor de 3.5 meq/g", (párrafo 0057), y el ZS-9 lavado con agua puede tener una "capacidad de intercambio de potasio en el rango de 3.7 a 3.9", párrafos (0057); (0108) – (0111); Tabla 7).

En relación con la reivindicación 36, Keyser y otros, en vista de Mansky y otros y Bern y otros, enseña el método de la reivindicación 32, Keyser y otros enseñan que en donde el ZS-9 protonado tiene un contenido de sodio de menos de 12% (el ZS-9 protonado "presenta un contenido de sodio de menos de 12% en peso", párrafo (0062)).

Las reivindicaciones 1 a 48 cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(4) del PCT y, por lo tanto, tienen aplicabilidad industrial porque la materia reivindicada puede ser hecha o utilizada en la industria.

Formato PCT/ISA/237 (Casilla Suplementaria) (julio de 2011)