

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 052**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/32** (2006.01)

**A61K 47/30** (2006.01)

**A61P 3/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10152337 .1**

96 Fecha de presentación: **30.03.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **2184059**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Polímeros de unión a potasio para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para el tratamiento de la hipercalcemia**

30 Prioridad:  
**30.03.2004 US 814749**  
**30.03.2004 US 813872**  
**30.03.2004 US 814527**  
**13.10.2004 US 965274**

73 Titular/es:  
**RELYPSA, INC.**  
**5301 PATRICK HENRY DRIVE**  
**SANTA CLARA, CA 95054, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**08.10.2012**

72 Inventor/es:  
**Charmot, Dominique;**  
**Chang, Han Ting;**  
**Klaerner, Gerrit;**  
**Cope, Michael James;**  
**Liu, Mingjun;**  
**Liu, Futian y**  
**Mong, Tony Kwok-Kong**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**08.10.2012**

74 Agente/Representante:  
**Roeb Díaz-Álvarez, María**

ES 2 388 052 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Polímeros de unión a potasio para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para el tratamiento de la hipercalcemia

5

### **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El potasio ( $K^+$ ) es el catión intracelular más abundante, que comprende ~35-40 mEq/kg en los seres humanos. Véase Agarwal, R, y col. (1994) *Gastroenterology* 107: 548-571; Mandal, AK (1997) *Med Clin North Am* 81: 611-639. Sólo del 1,5 al 2,5% de éste es extracelular. El potasio se obtiene a través de la dieta, principalmente a través de verduras, frutas, carnes y productos lácteos, siendo ciertos alimentos como patatas, judías, plátanos, ternera y pavo especialmente ricos en este elemento. Véase Hunt, CD y Meacham, SL (2001) *J Am Diet Assoc* 101: 1058-1060; Hazell, T (1985) *World Rev Nutr Diet* 46: 1-123. En los Estados Unidos, la ingesta es de ~80 mEq/día. Aproximadamente el 80% de esta ingesta es absorbido desde el tracto gastrointestinal y excretado en la orina, con el equilibrio excretado en el sudor y las heces. Así, la homeostasis del potasio se mantiene predominantemente a través de la regulación de la excreción renal. Cuando la excreción renal de  $K^+$  está deteriorada, se producirán niveles elevados de  $K^+$  en suero. La hipercalcemia es una dolencia en la que el potasio en suero es mayor que aproximadamente 5,0 mEq/L.

10

15

20

Aunque la hipercalcemia leve, definida como potasio en suero de aproximadamente 5,0 a 6 mEq/L, normalmente no es peligrosa para la vida, una hipercalcemia moderada o grave (con potasio en suero mayor que aproximadamente 6,1 mEq/L) puede tener consecuencias graves. Las arritmias cardíacas y las formas de onda de ECG alteradas son elementos de diagnóstico de hipercalcemia. Véase Schwartz, MW (1987) *Am J Nurs* 87: 1292-1299. Cuando los niveles de potasio en suero aumentan por encima de aproximadamente 9 mEq/L, pueden producirse disociación auriculoventricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.

25

30

La hipercalcemia es rara en la población general de individuos sanos. Sin embargo, algunos grupos muestran definitivamente una incidencia superior de hipercalcemia. En pacientes que están hospitalizados, la incidencia de hipercalcemia está comprendida entre aproximadamente el 1 y el 10%, dependiendo de la definición de hipercalcemia. Los pacientes en los extremos de la vida, ya sean prematuros o ancianos, están en riesgo alto. La presencia de reducción de la función renal, enfermedad genitourinaria, cáncer, diabetes grave y polifarmacia puede predisponer también a los pacientes a hipercalcemia.

35

40

La mayoría de las opciones actuales de tratamiento para hipercalcemia se limitan al uso en hospitales. Por ejemplo, las resinas de intercambio, como Kayexalato, no son adecuadas para pacientes ambulatorios o tratamiento crónico, debido a las grandes dosis necesarias que conducen a un cumplimiento muy bajo del paciente, graves efectos secundarios GI e introducción significativa de sodio (causando potencialmente hipernatremia y retención de fluidos relacionada e hipertensión). Los diuréticos que pueden eliminar el sodio y el potasio de pacientes por medio de los riñones están limitados a menudo en su eficacia debido a enfermedad renal subyacente frecuentemente y resistencia diurética relacionada. Los diuréticos están también contraindicados en pacientes en los que no se desea una caída en la presión arterial y una depleción de volumen (por ejemplo, pacientes de CHF que además de sufrir baja presión arterial a menudo toman una combinación de fármacos como inhibidores ACE y diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona que pueden inducir hipercalcemia).

45

Kim Ho-Jung et al.: "Therapeutic Approach to Hyperkalemia" 1 de octubre de 2002 (01/10/2002): *Nephron*, S. Karger AG, Suiza LNKD-DOI: 10.1159/000065375, págs. 33-40, XP009077430 ISSN: 0028-2766, de Kim Ho-Jung y col. desvela un procedimiento para tratar la hipercalcemia que incluye la insulina como ingrediente activo.

50

En conjunto, sería deseable obtener materiales de mayor capacidad de unión para el tratamiento de hipercalcemia, como materiales que tienen preferentemente una unión mayor en el intervalo de pH fisiológico para potasio, que son también no degradables, no absorbibles y tienen efectos tóxicos reducidos.

### **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

55

La presente invención se refiere a un procedimiento para eliminar los iones potasio del tracto gastrointestinal, según la reivindicación 1. Una cantidad efectiva de polímeros de unión a potasio puede administrarse a un sujeto animal, tal como un ser humano, siendo el polímero capaz de unir y eliminar una media de 1,5 mmol o más de potasio por g de polímero. El polímero tiene una capacidad de unión *in vitro* media mayor que aproximadamente 5 mmol/g de polímero a un pH mayor que aproximadamente 5,5. El polímero de unión a potasio puede comprender además una corteza que está física o químicamente unida al polímero.

60

El polímero de unión a potasio es preferentemente un polímero de poliácido fluoroacrílico, un polímero de poliácido difluoromaleico, poliácido sulfónico, o una combinación de los mismos. En otras formas de realización el polímero

comprende ácido 2-fluoroacrilico reticulado con divinilbenceno, etilenbisacrlamida, N,N-bis(vinilsulfonilacetil)etilendiamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol, vinilsulfona, éter polivinílico' de N,N-metilenbisacrilamida, éter polialílico, o una combinación de los mismos. Preferentemente, la corteza comprende copolímeros de vinilamina, etilenimina, propilenimina, alilamina, metallamina, vinilpiridinas, alqui aminoalquil(met)acrilatos, alqui aminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, aductos de amina alifática o amina aromática con electrófilo como epiclorhidrina, haluros de alquilo o epóxidos, y en los que la amina es opcionalmente una forma cuaternizada. Opcionalmente, la corteza puede reticularse por epóxidos, haluros, ésteres, isocianato, o anhídridos como epiclorhidrina, diisocianatos de alquilo, dihaluros de alquilo, o diésteres.

En una forma de realización preferida, el polímero de unión a potasio es un polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno. Una composición de núcleo-corteza preferida comprende un núcleo de polisulfonato de estireno o polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno y una corteza de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, una combinación de los mismos, polietilenimina bencilada o N-dodecilpolietilenimina. Preferentemente, las composiciones de núcleo-corteza se sintetizan mediante un procedimiento de recubrimiento en lecho fluido Wurster o un procedimiento de precipitación de recubrimiento controlada. El procedimiento de precipitación de recubrimiento controlada adecuado incluye procedimiento de coacervación de disolvente, un procedimiento de precipitación activado por pH o un procedimiento de precipitación activado por temperatura.

Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva son para uso terapéutico y/o profiláctico en el tratamiento de hipercalcemia, y se usan en combinación con fármacos que causan retención de potasio como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueantes de receptores de angiotensina (ARB), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim.

Un procedimiento preferido para eliminar potasio de un sujeto animal comprende administración de un polímero de unión a potasio a un polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno. En otro procedimiento, el potasio se elimina de un paciente con una composición de núcleo-corteza que comprende un núcleo de polisulfonato de estireno o un polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno y una corteza de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, una combinación de los mismos, polietilenimina bencilada o N-dodecilpolietilenimina.

### 30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- La fig. 1 ilustra concentraciones de cationes de inicio en una imitación de comida;
- la fig. 2 ilustra la unión de cationes por resinas en una imitación de comida;
- la fig. 3 ilustra las concentraciones originales de cationes en las heces de dos sujetos;
- la fig. 4 ilustra la unión de cationes en extractos fecales humanos a resinas de intercambio catiónico;
- la fig. 5 ilustra la preparación de membrana para determinación de permeabilidad de iones;
- la fig. 6 ilustra los datos de unión de diferentes perlas recubiertas con polietilenimina para diferentes cationes;
- la fig. 7 ilustra el efecto de una corteza de Eudragit RL 100 sobre unión a magnesio y potasio;
- la fig. 8 ilustra la unión a magnesio en perlas Dowex (K) recubiertas con polietilenimina bencilada;
- la fig. 9 ilustra la estabilidad de perlas Dowex (K) recubiertas con Ben(84)-PEI en condiciones ácidas representativas de las condiciones ácidas del estómago;
- la fig. 10 ilustra la unión a potasio y magnesio por perlas Dowex recubiertas con polietilenimina bencilada;
- la fig. 11 ilustra la unión a magnesio por perlas de ácido fluoroacrilico con corteza de polietilenimina bencilada;
- la fig. 12 ilustra una configuración para determinar la permeabilidad de membrana;
- la fig. 13 ilustra la permeabilidad de membrana de polietilenimina bencilada;
- la fig. 14 ilustra la permeabilidad y la permselectividad de membranas que comprenden mezclas de Eudragit RL100 y Eudragit RS 100;
- la fig. 15 ilustra los efectos de ácidos biliares en unión a potasio por Dowex (Li) recubierto con polietilenimina;

la fig. 16 ilustra el efecto del pH en copolímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato-ácido acrílico;

la fig. 17 ilustra niveles de excreción de cationes en ratas después de administración de polímero de fluoroacrilato y Kayexalato.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de sujetos animales. Los términos "sujeto animal" y "animal" según se usan en la presente memoria descriptiva incluyen seres humanos así como otros mamíferos. En particular, la presente invención proporciona composiciones poliméricas para la eliminación de iones potasio. Preferentemente, estas composiciones se usan para la eliminación de iones potasio del tracto gastrointestinal de sujetos animales.

Un aspecto de la invención es un procedimiento de eliminación de iones potasio con una composición polimérica de unión a potasio. En una forma de realización, la composición polimérica de unión a potasio tiene alta capacidad y/o selectividad para unión a potasio y no libera significativamente el potasio unido en el tracto gastrointestinal. Se prefiere que la composición polimérica muestre unión selectiva para iones potasio.

Se prefiere que las composiciones poliméricas de la presente invención muestren alta capacidad y/o selectividad para iones potasio. El término "alta capacidad" según se usa en la presente memoria descriptiva abarca una unión *in vivo* media de aproximadamente 1,5 mmol o más de potasio por g de polímero. Normalmente, esta capacidad de unión *in vivo* se determina en un ser humano. Las técnicas para determinar capacidad *in vivo* de unión a potasio en un ser humano son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, después de la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente, la cantidad de potasio en las heces puede usarse para calcular la capacidad *in vivo* de unión a potasio. La unión *in vivo* media se calcula preferentemente en un conjunto de sujetos humanos normales, siendo este conjunto de aproximadamente 5 sujetos humanos, preferentemente aproximadamente 10 sujetos humanos, más preferentemente todavía aproximadamente 25 sujetos humanos, y con la máxima preferencia aproximadamente 50 sujetos humanos.

La capacidad media de unión a potasio *in vivo* puede ser igual o superior a aproximadamente 1,5 mmol por g de polímero en un ser humano. Preferentemente la capacidad de unión a potasio *in vivo* en un ser humano es aproximadamente 2 mmol o más por g, siendo más preferido aproximadamente 3 mmol o más por g, siendo más preferido todavía aproximadamente 4 mmol o más por g, y con la máxima preferencia aproximadamente 6 mmol o más por g. En una forma de realización preferida, la capacidad media de unión a potasio *in vivo* en un ser humano es de aproximadamente 2 mmol a aproximadamente 6 mmol por g en un ser humano

La capacidad de los polímeros de unión a potasio puede determinarse también *in vitro*. Se prefiere que la capacidad de unión a potasio *in vitro* se determine en condiciones que imiten las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, en particular el colon. En algunas formas de realización, la capacidad de unión a potasio *in vitro* se determina en soluciones con un pH de aproximadamente 5,5 o más. En varias formas de realización, la capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de aproximadamente 5,5 o más es igual o superior que 6 mmol por g de polímero. Un intervalo preferido de capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de aproximadamente 5,5 o más es de aproximadamente 6 mmol a aproximadamente 12 mmol por g de polímero. Preferentemente la capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de aproximadamente 5,5 o más es igual a aproximadamente 6 mmol o más por g, siendo más preferido aproximadamente 8 mmol o más por g, siendo más preferido todavía aproximadamente 10 mmol o más por g, y con la máxima preferencia aproximadamente 12 mmol o más por g.

La mayor capacidad de la composición polimérica permite la administración de una dosis menor de la composición. Normalmente la dosis de la composición polimérica usada para obtener los beneficios terapéuticos y/o profilácticos deseados es de aproximadamente 0,5 g/día a aproximadamente 25 g/día. Con la máxima preferencia es aproximadamente 15 g/día o menos. Un intervalo de dosis preferido es de aproximadamente 5 g/día a aproximadamente 20 g/día, siendo más preferido de aproximadamente 5 g/día a aproximadamente 15 g/día, siendo más preferido todavía de aproximadamente 10 g/día a aproximadamente 20 g/día, y con la máxima preferencia de aproximadamente 10 g/día a aproximadamente 15 g/día. Preferentemente la dosis se administra aproximadamente tres veces al día con las comidas, con la máxima preferencia la dosis se administra una vez al día.

Se prefiere también que las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva conserven una cantidad significativa del potasio unido. Preferentemente, el potasio está unido por el polímero en el colon y no se libera antes de la excreción del polímero en las heces. El término "cantidad significativa" según se usa en la presente memoria descriptiva no pretende significar que se retenga toda la cantidad del potasio unido. Se prefiere que se retenga al menos parte del potasio unido, de manera que se obtenga un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Las cantidades preferidas de potasio unido que pueden retenerse oscilan desde aproximadamente el 5% a aproximadamente el 100%. Se prefiere

que las composiciones poliméricas retengan aproximadamente el 25% del potasio unido, siendo más preferido aproximadamente el 50%, siendo más preferido todavía aproximadamente el 75% y con la máxima preferencia una retención de aproximadamente el 100% del potasio unido. El periodo de retención se prefiere que sea durante el tiempo en que la composición se está usando terapéutica y/o profilácticamente. En la forma de realización en que se usa la composición para unir y eliminar potasio del tracto gastrointestinal, el periodo de retención es el tiempo de residencia de la composición en el tracto gastrointestinal y más en particular el tiempo de residencia medio en el colon.

Preferentemente los polímeros de unión a potasio no son absorbidos desde el tracto gastrointestinal. El término "no absorbido" y sus equivalentes gramaticales no pretenden significar que no se absorba toda la cantidad de polímero administrado. Se espera que algunas cantidades del polímero puedan absorberse. Se prefiere que no se absorba aproximadamente el 90% o más del polímero absorbido, preferentemente que no se absorba aproximadamente el 95% o más, más preferentemente todavía que no se absorba aproximadamente el 97% o más, y con la máxima preferencia que no se absorba aproximadamente el 98% o más del polímero.

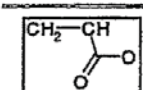
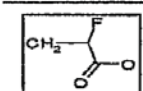
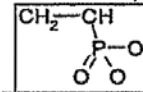
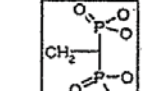
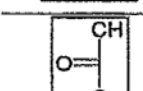
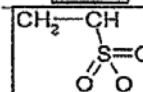
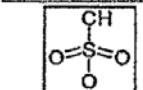
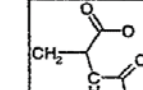
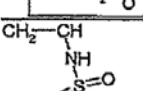
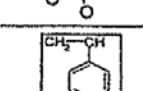
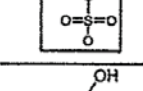
#### 15 **Polímeros de unión a potasio**

Los polímeros de unión a potasio comprenden grupos ácidos seleccionados entre sulfónico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfónico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-\text{OPO}_3^-$ ) o sulfamato ( $-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$ ). Preferentemente, la fracción de ionización de los grupos ácidos es mayor que aproximadamente el 75% en el pH fisiológico en el colon y la capacidad de unión a potasio es mayor que aproximadamente 5 mmol/g. Preferentemente la ionización de los grupos ácidos es mayor que aproximadamente el 80%, más preferentemente es mayor que aproximadamente el 90%, y con la máxima preferencia es aproximadamente el 100%. En ciertas formas de realización los polímeros que contienen ácidos contienen más de un tipo de grupos ácidos. En ciertas formas de realización los polímeros que contienen ácidos se administran en su forma de anhídrido y generan la forma ionizada cuando se ponen en contacto con fluidos fisiológicos.

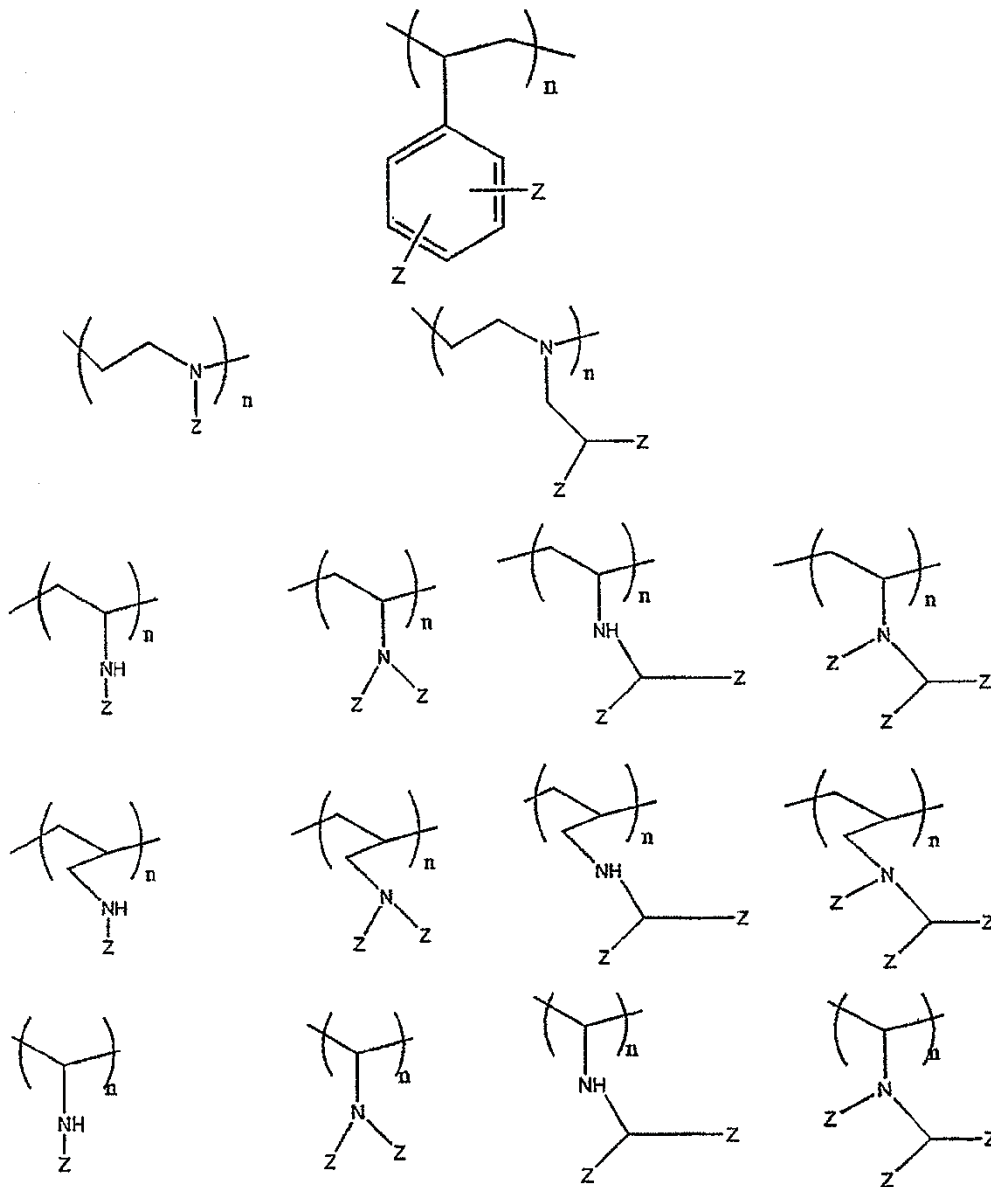
Un grupo de reducción de pKa, preferentemente un sustituyente de extracción de electrones, se sitúa adyacente al grupo ácido, preferentemente se sitúa en la posición alfa o beta del grupo ácido. Los sustituyentes de extracción de electrones son un grupo hidroxilo, un grupo éter, un grupo éster, o un átomo de haluro, y con la máxima preferencia F. Los grupos ácidos son sulfónico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfónico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-\text{OPO}_3^-$ ) o sulfamato ( $-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$ ). Los polímeros preferidos proceden de la polimerización de ácido alfa-fluoroacrílico, ácido difluoromaleico, o un anhídrido de los mismos.

En la Tabla 1 se incluyen ejemplos de otros monómeros adecuados para polímeros de unión a potasio.

Tabla 1 Ejemplos de fracciones-estructuras de intercambio de cationes y capacidades de unión teóricas

	Masa molar por carga	Capacidad teórica	Fracción de H valorable @ pH 3	Fracción de H valorable @ pH 6	Capacidad esperada @ pH 3	Capacidad esperada @ pH 6
	71	14,1	0,05	35	0,70	4,93
	87	11,49	0,2	0,95	2,3	10,92
	53	18,9	0,25	0,5	4,72	9,43
	47,5	21,1	0,25	0,5	5,26	10,53
	57	17,5	0,1	0,5	1,75	8,77
	107	9,3	1	1	9,35	9,35
	93	10,8	1	1	10,75	10,75
	63	15,9	0	0,4	0	6,35
	125	8	1	1	8	8
	183	5,5	1	1	5,46	5,46
	87	11,49	1	6	1,14	6,89

5 Otras fracciones de intercambio de cationes adecuadas incluyen:



5 en las que n es igual o mayor que uno y Z representa SO<sub>3</sub>H o PO<sub>3</sub>H. Preferentemente n es aproximadamente 50 o más, más preferentemente n es aproximadamente 100 o más, más preferentemente todavía n es aproximadamente 200 o más, y con la máxima preferencia n es aproximadamente 500 o más.

10 Los monómeros de fosfonato adecuados incluyen fosfonato de vinilo, 1,1-bis-fosfonato de vinilo y derivados etilénicos de ésteres de fosfonocarboxilato, oligo(metilenfosfonatos) y ácido hidroxietano-1,1-difosfónico. Los procedimientos de síntesis de estos monómeros son bien conocidos en la técnica.

15 Los polímeros sulfámicos (es decir, cuando Z = SO<sub>3</sub>H) o fosforamímicos (es decir, cuando Z = PO<sub>3</sub>H) pueden obtenerse a partir de polímeros de amina o de precursores de monómeros con un agente de sulfonación como trióxido de azufre/aductos de amina o un agente de fosfonación como P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, respectivamente. Normalmente, los protones ácidos de grupos fosfónicos son intercambiables con cationes, como sodio o potasio, a pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

También pueden usarse polímeros de radicales libres obtenidos de monómeros como sulfonato de vinilo, fosfonato de vinilo o sulfamato de vinilo.

20 Los monómeros preferidos para su uso en la presente memoria descriptiva son  $\alpha$ -fluoroacrilato y ácido difluoromaleico,

siendo el más preferido  $\alpha$ -fluoroacrilato. Este monómero puede prepararse a partir de una variedad de rutas, véase por ejemplo, Gassen y col., *J. Fluorine Chemistry*, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, y col. (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036. Se prefiere el ácido difluoromaleico por oxidación de compuestos fluoroaromáticos (Bogachev y col., *Zhurnal Organisheskoi Khimii*, 1986, 22(12), 2578-83), o derivados de furanos fluorados (véase patente de EE.UU. n° 5.112.993). Se suministra un modo preferido de síntesis de  $\alpha$ -fluoroacrilato en el documento EP-415.214.

Otros procedimientos comprenden la polimerización de crecimiento por etapas a partir de compuestos funcionales de fosfonato, carboxílico, fosfato, sulfinato, sulfato y sulfonato. Son particularmente útiles los polifosfonatos de alta densidad como Briquest, comercializado por Rhodia.

Los polímeros usados en la invención también incluyen resinas de intercambio iónico sintetizadas a partir de polímeros de ocurrencia natural, como polímeros de sacáridos y polímeros semisintéticos, funcionalizados para crear sitios de intercambio iónico en la estructura básica o en los residuos pendientes. Los ejemplos de polisacáridos de interés incluyen materiales de orígenes vegetales o animales, como materiales celulósicos, hemicelulosa, alquilcelulosa, hidroxialquilcelulosa, carboximetilcelulosa, sulfoetilcelulosa, almidón, xilano, amilopectina, condroitina, hiarulonato, heparina, guar, xantano, mannano, galactomannano, quitina y quitosano. Con la máxima preferencia son polímeros que no se degradan en las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal y que permanecen sin absorber, como carboximetilcelulosa, quitosano y sulfoetilcelulosa.

El polímero de unión a potasio puede envasarse en una bolsa de diálisis, bolsa de papel, matriz microporosa, gel de polímero, fibras huecas, vesículas, cápsulas, comprimido o una película.

Los polímeros pueden formarse por procedimientos de polimerización usando modo homogéneo o heterogéneo: en el primer caso se obtiene un gel reticulado mediante reacción de las cadenas de polímero soluble con un agente de reticulación, formando un gel de volumen que se extrude o se microniza, o se reduce a partículas de tamaño más pequeño. En el primer caso, las partículas se obtienen por emulsificación o dispersión de un precursor de polímero soluble, y posteriormente se reticulan. En otro procedimiento, las partículas se preparan por polimerización de un monómero en un procedimiento de emulsión, suspensión, miniemulsión o dispersión. La fase continua es un vehículo acuoso o un disolvente orgánico. Cuando se usa un procedimiento de suspensión, es posible cualquier tipo apropiado de variantes, incluyendo procedimientos como "polimerización con plantilla", "suspensión en semillas de fases múltiples", todos los cuales producen principalmente partículas monodispersas. En una forma de realización en particular, las perlas se forman usando un procedimiento de "expulsión de chorro" (véase patente de EE.UU. n° 4.427.794), en el que se fuerza un tubo de líquido que contiene una mezcla de monómero más iniciador a través de una boquilla vibratoria en una fase continua. Las boquillas pueden disponerse en una torreta giratoria de manera que se fuerce el líquido bajo fuerza centrífuga.

Un procedimiento preferido para producir perlas de alfa-fluoroacrilato es la polimerización por suspensión directa. Normalmente, se usan estabilizadores de suspensión, como polialcohol vinílico, para evitar la coalescencia de partículas durante el procedimiento. Se ha observado que la adición de NaCl en la fase acuosa reducía la coalescencia y la agregación de partículas. Otras sales adecuadas para este fin incluyen sales que se solubilizan en la fase acuosa. En esta forma de realización, se añaden sales solubles en agua con un % en peso comprendido entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10, preferentemente comprendido entre aproximadamente 2 y aproximadamente 5 y más preferentemente todavía entre aproximadamente 3 y aproximadamente 4.

Se ha observado que en el caso de polimerización por suspensión de ésteres de alfa-fluoroacrilato (por ejemplo MeFA), la naturaleza del iniciador de radicales libres desempeña un papel en la calidad de la suspensión en términos de estabilidad de partícula, rendimiento de perlas y la conservación de una forma esférica. El uso de iniciadores de radicales libres insolubles en agua, como peróxido de laurilo, llevó a la casi ausencia de gel y produjo perlas en un alto rendimiento. Se encontró que los iniciadores de radicales libres con solubilidad en agua menor que 0,1 g/L, preferentemente menor que 0,01 g/L, condujeron a resultados óptimos. En formas de realización preferidas, se producen perlas poliMeFA con una combinación de un iniciador de radicales libres de baja solubilidad en agua y la presencia de sal en la fase acuosa, como NaCl.

En algunas formas de realización en las que el polímero de unión a potasio se usa sin corteza, el polímero de unión a potasio no es Kayexalato, sulfonato de poliestireno sódico o una forma de amonio de sulfonato de poliestireno.

Pueden usarse éteres de corona y moléculas semejantes a éteres de corona como polímeros de unión a potasio. Los éteres de corona muestran selectividad para ciertos metales alcalinos con respecto a otros, basándose en el tamaño del orificio y el tamaño del ion metálico. Véanse Tablas 2, 3 y 4 y Pedersen, C. J. 1987. Charles J. Pederson-Nobel Lecture. The discovery of crown ethers. En Nobel Lectures, Chemistry 1981-1990. T. Frangmyr, editor. World Scientific Publishing Co., Singapur.

Los éteres de corona pueden usarse como materiales de corteza para reducir el paso de sodio, magnesio, calcio y otras



moléculas que interfieren al núcleo y como consecuencia, aumentar la capacidad de unión *in vivo* de un polímero de núcleo.

Tabla 2 Diámetros de orificios en éteres de corona de muestra, en unidades en angstroms

Poliéteres macrocíclicos	Diámetros
Todos 14-corona-4	1,2 a 1,5
Todos 15-corona-5	1,7 a 2,2
Todos 18-corona-6	2,6 a 3,2
Todos 21-corona-7	3,4 a 4,3

5

Tabla 3 Cationes de formación de complejos y sus diámetros en unidades en angstroms

Grupo I		Grupo II		Grupo III		Grupo IV	
Li	1,36						
Na	1,94						
K	2,66	Ca	1,98				
Cu(I)	1,92	Zn	1,48				
Rb	2,94	Sr	2,26				
Ag	2,52	Cd	1,94				
Cs	3,34	Ba	2,68	La	2,30		
Au(I)	2,88	Hg(II)	2,20	Ti(I)	2,80	Pb(II)	2,40
Fr	3,52	Ra	2,80				
NH <sub>4</sub>	2,86						

Tabla 4 Unión relativa de iones de metales alcalinos de muestra por éteres de corona de muestra

Poliéter	Li <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cs <sup>+</sup>
Diciclohexil-14-corona-4	1,1	0	0	0
Ciclohexil-15-corona-5	1,6	19,7	8,7	4,0
Dibenzo-18-corona-6	0	1,6	25,2	5,8
Diciclohexil-18-corona-6	3,3	25,6	77,8	44,2
Diciclohexil-21-corona-7	3,1	22,6	51,3	49,7
Diciclohexil-24-corona-8	2,9	8,9	20,1	18,1

10 Los polímeros de unión a potasio normalmente incluyen contraiones catiónicos. Los cationes pueden ser metálicos, no metálicos o una combinación de los mismos. Los ejemplos de iones metálicos incluyen, pero no se limitan a, forma Ca<sup>2+</sup>, forma H<sup>+</sup>, forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, forma Na<sup>+</sup>, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de iones no metálicos incluyen, pero no se limitan a, alquilamonio, hidroxialquilamonio, colina, taurina, carnitina, guanidina, creatina, adenina, y aminoácidos o derivados de los mismos.

15 En formas de realización preferidas, los polímeros de unión a potasio descritos en la presente memoria descriptiva tienen una tendencia reducida a provocar efectos secundarios como hipernatremia y acidosis debido a la liberación iones perjudiciales. El término "iones perjudiciales" se usa en la presente memoria descriptiva para referirse a iones que no se desea que se liberen en el cuerpo por las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva durante su periodo de uso. Normalmente, los iones perjudiciales para una composición dependen de la dolencia que se esté tratando, las propiedades químicas y/o las propiedades de unión de la composición. Por ejemplo, el ion perjudicial podría ser H<sup>+</sup> que puede causar acidosis o Na<sup>+</sup> que puede causar hipernatremia. Preferentemente la proporción de potasio unido con respecto a cationes perjudiciales introducidos es 1:de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4.

### 25 Composiciones de núcleo-corteza

25 Una composición de núcleo-corteza puede usarse para la eliminación de potasio. Normalmente en las composiciones de núcleo-corteza, el núcleo comprende un polímero de unión a potasio, siendo preferentemente el polímero capaz de unión a potasio con una alta capacidad de unión. Los diversos polímeros de unión a potasio descritos en la presente memoria descriptiva pueden usarse como el componente de núcleo de las composiciones de núcleo-corteza. En algunas formas de realización, la corteza modula la entrada de solutos en competencia como magnesio y calcio a través de la corteza al componente del núcleo. En una forma de realización, la permeabilidad de la membrana a cationes divalentes puede reducirse disminuyendo la porosidad a cationes hidratados grandes como iones de metales alcalinotérreos, y por incorporación de cargas positivas que crean repulsión electrostática con dichos cationes multivalentes. Se prefiere que la corteza de la composición de núcleo-corteza esencialmente no se desintegre durante el periodo de residencia y paso a través del tracto gastrointestinal.

35 El término "solutos en competencia" según se usa en la presente memoria descriptiva significa solutos que compiten con potasio para unirse a un componente de núcleo, pero que no se desea que estén en contacto y/o se unan con el

componente de núcleo. Normalmente, el soluto en competencia para una composición de núcleo-corteza depende de las características de unión del núcleo y/o las características de permeabilidad del componente de corteza. Puede impedirse que un soluto en competencia entre en contacto y/o se una a una partícula de núcleo-corteza debido a las características de unión preferentes del componente de núcleo y/o al descenso de la permeabilidad del componente de corteza para el soluto en competencia desde el entorno externo. Normalmente, el soluto en competencia tiene una permeabilidad menor que el entorno externo a través de la corteza en comparación con la de los iones potasio. Los ejemplos de solutos en competencia incluyen, pero no se limitan a,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$  y aminas protonadas.

La corteza puede ser permeable a cationes mono- y di-valentes. En algunas de las formas de realización en las que la corteza es permeable a cationes mono- y di-valentes, el núcleo se une preferentemente a cationes mono-valentes, preferentemente potasio, debido a las características de unión del núcleo. En otras formas de realización, la corteza puede mostrar permeabilidad preferida a iones potasio.

Se prefiere particularmente que las composiciones de núcleo-corteza y el polímero de unión a composiciones potásicas descritas en la presente memoria descriptiva se unan a potasio en las partes del tracto gastrointestinal (GI) que tienen una concentración de potasio relativamente alta, como en el colon. Entonces se prefiere que este potasio unido permanezca unido a las composiciones y se excrete al exterior del cuerpo.

El material de corteza puede proteger el componente de núcleo del entorno GI externo. El material de corteza en algunas formas de realización protege los grupos ácidos del núcleo polímero e impide su exposición al entorno GI. En una forma de realización, el componente de núcleo es protegido con un componente de corteza que comprende un recubrimiento entérico. Los ejemplos adecuados de recubrimientos entéricos se describen en la técnica. Por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy por A. R. Gennaro (Editor), 20ª edición, 2000.

El material de corteza puede someterse a ingeniería para imponer una permeabilidad menor para cationes de valencia superior. La permeabilidad de la corteza a cationes alcalinotérreos se altera cambiando el tamaño medio de poro, la densidad de carga y la hidrofobia de la membrana. Los iones  $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$  hidratados tienen un tamaño grande en comparación con cationes monovalentes como  $K^+$  y  $Na^+$  según se indica a continuación en la Tabla 5 (Nightingale E. R., J. Phys. Chem., 63, (1959), 1381-89).

Tabla 5

Iones metálicos	Radios hidratados (angstroms)
$K^+$	3,31
$NH_4^+$	3,31
$Na^+$	3,58
$Mg^{++}$	4,28
$Ca^{2+}$	4,12

Se conocen procedimientos para permeabilidades reducidas a cationes divalentes a partir de estudios previos sobre membranas de intercambio de cationes para electrodiálisis (por ejemplo Sata y col., J. Membrane Science, 206 (2002), 31-60). Dichos procedimientos se basan habitualmente en exclusión de tamaño de poro e interacción electrostática y combinación de los mismos.

En consecuencia, varias características del componente de corteza pueden adaptarse de manera que se establezca una diferencia de permeación. Por ejemplo, cuando el tamaño de malla del material de corteza está en el mismo intervalo de tamaños que las dimensiones del soluto, la trayectoria aleatoria de un catión divalente de más volumen a través del componente de corteza se ralentiza significativamente. Por ejemplo, estudios experimentales (Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47) comunican coeficientes de permeación en membranas de gel de quitosano reticulado o ésteres de celulosa o para solutos iónicos y no iónicos muestra una ralentización de los solutos de mayor volumen cuando el tamaño de malla se acerca a las dimensiones del soluto. La fracción de volumen del polímero en la resina hinchada es un buen indicador del tamaño de malla dentro de la composición; estudios teóricos han demostrado, por ejemplo, que el tamaño de malla habitualmente cambia de escala con  $\phi^{-3/4}$ , siendo  $\phi$  la fracción de volumen del polímero en el componente de corteza cuando se hincha en una solución. La proporción de hinchamiento de la membrana depende de la hidrofobia, la densidad de reticulación, la densidad de carga y la fuerza iónica del disolvente.

Por ejemplo se muestra que el polipirrol en capas en los materiales de intercambio de cationes por polimerización in situ de pirrol induce permselectividad al crear una membrana porosa muy firmemente que impide la difusión de cationes divalentes grandes relativamente con respecto a cationes monovalentes.

Alternativamente, una capa fina de un polielectrolito catiónico se adsorbe físicamente para crear un campo eléctrico intenso que repele a los cationes altamente cargados como  $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$ . Los polielectrolitos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros con una unidad de repetición seleccionados entre vinilamina, etilenimina, propilenimina, alilamina, vinilpiridinas, alquiaminoalquil(met)acrilatos, alquiaminoalquil(met)acrilamidas,

aminometilostireno, quitosano, aductos de amina alifática o amina aromática con electrófilos como epíclorhidrina, haluros de alquilo o epóxidos, y en los que la amina es opcionalmente una forma cuaternizada. Los aductos de amina alifática o amina aromática con alquildihaluros se refieren también como ionenos. La permselectividad polimérica también puede controlarse por pH, siempre que la densidad de carga y la proporción de hinchamiento del polímero varíen con la velocidad de (des)protonación.

La selectividad de unión controlada por pH es un accionador importante cuando el contraíón cargado inicialmente en el polímero debe ser desplazado y en su caso sustituirse por potasio. Si el polímero se acondiciona primero con  $\text{Ca}^{++}$ , un catión divalente con una alta constante de unión a grupos carboxílico o sulfónico, es posible aprovecharse del entorno ácido encontrado en el estómago para protonar los sitios de unión del polímero de manera que se desplace el contraíón cargado inicialmente (es decir,  $\text{Ca}^{++}$ ). En ese contexto, es ventajoso diseñar polímeros con propiedades de intercambio iónico que varían con el pH local, más preferentemente polímeros con una capacidad de unión baja a pH gástrico y una alta capacidad a pH mayor que aproximadamente 5,5. En una forma de realización preferida, los polímeros usados en la invención tienen una fracción de capacidad disponible a pH menor que aproximadamente 3, de aproximadamente el 0 al 10% de la capacidad total (es decir, medida del pH aproximadamente 12), y mayor que aproximadamente el 50% a pH mayor que aproximadamente 4.

Puede adsorberse físicamente una corteza de un polielectrolito catiónico para crear un campo eléctrico intenso que repele cationes altamente cargados como  $\text{Mg}^{++}$  y  $\text{Ca}^{++}$ . Los polielectrolitos catiónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, copolímeros con una unidad de repetición seleccionados entre vinilamina, etilenimina, propilenimina, alilamina, vinilpiridinas, alquiaminoalquil(met)acrilatos, alquiaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilostireno, quitosano, aductos de amina alifática o amina aromática con electrófilos como epíclorhidrina, haluros de alquilo o epóxidos, y en los que la amina es opcionalmente una forma cuaternizada. Los aductos de amina alifática o amina aromática con alquildihaluros se refieren también como ionenos. La permselectividad polimérica también puede controlarse por pH, siempre que la densidad de carga del polímero y la proporción de hinchamiento varíe con la velocidad de (des)protonación. El polímero se mantiene en el núcleo a través de enlaces físicos, enlaces químicos o una combinación de ambos. En el primer caso, la interacción electrostática entre núcleo cargado negativamente y corteza cargada positivamente mantiene la estructura núcleo-corteza durante el tránsito en el tracto GI. En el segundo caso se efectúa una reacción química en la interfaz núcleo-corteza para evitar la "deslaminación" del material de corteza.

La corteza puede tener un factor de permselectividad (es decir velocidad de unión de  $\text{K}^+$  frente a otros iones en competencia) por encima de un cierto valor durante el tiempo de residencia de la composición en el intestino grueso. Sin pretender limitarse a un mecanismo de acción, se cree que el mecanismo de selectividad se engrana en un efecto cinético (en oposición a un mecanismo termodinámico puro para el evento de unión en el núcleo). Es decir, si se deja que las partículas de núcleo-corteza usadas en la invención se equilibren durante un periodo de tiempo en el colon, se predice que el núcleo-corteza se unirá finalmente a cationes con un perfil similar al núcleo en solitario. Por ello, el material de corteza puede mantener la velocidad de permeación para los iones objeto (por ejemplo  $\text{K}^+$ ) suficientemente alta de manera que dichos iones objeto se equilibren totalmente durante el tiempo medio de residencia en el colon, mientras que la velocidad de permeación de cationes en competencia (por ejemplo  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) es menor. Esta característica se define como la persistencia temporal de la permselectividad. En esta forma de realización, la persistencia temporal puede ser el tiempo necesario para alcanzar entre aproximadamente el 20% y aproximadamente el 80% (es decir,  $t_{20}$  a  $t_{80}$ ) de la capacidad de unión en equilibrio en condiciones que reflejan el perfil de electrolitos del colon. Normalmente, para  $\text{K}^+$  (y cationes monovalentes en general),  $t_{80}$ , es preferentemente menor que aproximadamente 5 h, más preferentemente menor que aproximadamente 2 h. Mientras para Mg (y cationes multivalentes en general),  $t_{20}$ , es preferentemente mayor que aproximadamente 24 h, con la máxima preferencia aproximadamente 40 h.

La interacción de la corteza cargada positivamente con algunos de los aniones hidrófobos presentes en el GI puede alcanzar un nivel de persistencia mayor (medido como un incremento en el valor de  $t_{80}$  para  $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ). Dichos aniones hidrófobos incluyen ácidos biliares, ácidos grasos y digestas de proteínas aniónicas. Alternativamente los tensioactivos aniónicos pueden proporcionar el mismo beneficio. En esta forma de realización el material de núcleo-corteza se administra tal cual o bien se formula con sales de ácidos grasos o ácidos biliares o incluso detergentes aniónicos sintéticos como, pero sin limitarse a, sulfato de alquilo, sulfonato de alquilo y sulfonato de alquilarilo.

En sistemas que combinan cargas positivas e hidrofobia, los polímeros de corteza preferidos incluyen polímeros de amina funcional, como los desvelados anteriormente, que se someten opcionalmente a alquilación con agentes hidrófobos.

La alquilación implica reacción entre los átomos de nitrógeno del polímero y el agente de alquilación (habitualmente un grupo alquilo, alquilarilo que lleva un electrófilo reactivo a aminas). Además, los átomos de nitrógeno que reaccionan con el o los agentes de alquilación resisten alquilación múltiple para formar iones de amonio cuaternario de tal manera que menos del 10% en moles los átomos de nitrógeno forma iones de amonio cuaternario en la conclusión de la alquilación.

- Los agentes de alquilación preferidos son electrófilos como compuestos que llevan grupos funcionales como haluros, epóxidos, ésteres, anhídridos, isocianato o cabonilos  $\alpha\beta$ -insaturados. Tiene la fórmula RX en la que R es un grupo alquilo C1-C20 (preferentemente C4-C20), hidroxialquilo C1-C20 (preferentemente hidroxialquilo C4-C20), aralquilo C6-C20, alquilamonio C1-C20 (preferentemente alquilamonio C4-C20) o alquilamido C1-C20 (preferentemente alquilamido C4-C20) y X incluye uno o más grupos electrófilos. Por "grupo electrófilo" se entiende un grupo que es desplazado o que reacciona con un átomo de nitrógeno en el polímero durante la reacción de alquilación. Los ejemplos de grupos electrófilos preferidos, X, incluyen grupo haluro, epoxi, tosilato y mesilato. En el caso, por ejemplo, de grupos epoxi, la reacción de alquilación provoca la apertura del anillo epoxi de tres eslabones.
- Los ejemplos de agentes de alquilación preferidos incluyen haluro de alquilo C3-C20 (por ejemplo, haluro de n-butilo, haluro de n-hexilo, haluro de n-octilo, haluro de n-decilo, haluro de n-dodecilo, haluro de n-tetradecilo, haluro de n-octadecilo, y combinaciones de los mismos); un haluro de hidroxialquilo C1-C20 (por ejemplo, un 11-halo-1-undecanol); un haluro de aralquilo C1-C20 (por ejemplo, un haluro de bencilo); una sal de amonio de haluro de alquilo C1-C20 (por ejemplo, sal de (4-halobutil)trimetilamonio, sal de (6-halohexil)trimetilamonio, sal de (8-haloocil)trimetilamonio, sal de (10-halododecil)trimetilamonio, sales de (12-halododecil)trimetilamonio y combinaciones de los mismos); una sal de amonio de alquilo C1-C20 epoxi (por ejemplo, una sal de (glicidilpropil)-trimetilamonio); y una epoxialquilamida C1-C20 (por ejemplo, una N-(2,3-epoxipropano)butiramida, N-(2,3-epoxipropano)hexanamida, y combinaciones de los mismos). Son más preferidos haluro de bencilo y haluro de docecilo.
- La etapa de alquilación en el precursor de corteza de poliamina puede efectuarse en una reacción separada, antes de la aplicación de la corteza en las perlas del núcleo. Alternativamente, la alquilación puede realizarse una vez que el precursor de corteza de poliamina se deposita en las perlas del núcleo. En el último caso, la alquilación se realiza preferentemente con un agente de alquilación que incluye al menos dos grupos electrófilos X de manera que la alquilación también induce reticulación dentro de la capa de la corteza. Los agentes de alquilación polifuncionales preferidos incluyen di-haloalcano, dihalopolietilenglicol y epiclorhidrina. Son adecuados también otros agentes de reticulación que contienen cloruros de acilo, isocianato, tiocianato, clorosulfonilo, ésteres de (N-hidroxisuccinimida) activados, productos intermedios de carbodiimida.
- Normalmente, el nivel de alquilación se ajusta dependiendo de la naturaleza del precursor de poliamina y del tamaño de los grupos alquilo usados en la alquilación. Algunos factores que desempeñan un papel en el nivel de alquilación incluyen:
- Insolubilidad del polímero de corteza en condiciones del tracto GI. En particular, los pH bajos que prevalecen en el estómago suelen solubilizar los polímeros de poliamina alquilados cuyo pH de ionización es 5 y superior. Para ese fin, se prefiere alquilo de velocidad de alquilación más alta y mayor longitud de cadena. Como alternativa, se puede usar un recubrimiento entérico para proteger el material de corteza contra pH ácidos, dicho recubrimiento entérico se libera cuando las perlas de núcleo-corteza están progresando en el intestino inferior.
  - El perfil de permselectividad: cuando la proporción de alquilación es baja, la persistencia de la permselectividad para iones en competencia (por ejemplo  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ) puede ser más corta que el tiempo de residencia típico en el colon. Inversamente, cuando la proporción de alquilación (o la fracción en peso de hidrófobos) es alta, entonces el material se hace casi impermeable a la mayoría de los cationes inorgánicos, y así, la velocidad de equilibrio para  $K^+$  se hace larga. Preferentemente, el grado de alquilación se selecciona mediante un planteamiento iterativo que monitoriza las dos variables mencionadas anteriormente.
- Se conocen procedimientos para determinar los coeficientes de permeabilidad. Por ejemplo, véase, W. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*, Acad. Press, Nueva York, 1960). Por ejemplo, el coeficiente de permeabilidad de iones en un polímero de corteza puede medirse vertiendo el polímero como una membrana sobre un material poroso sólido, poniendo posteriormente en contacto con una solución fisiológica (donador) que contiene los iones de interés, y midiendo las velocidades de permeación en estado estacionario de dichos iones, a través de la membrana en la solución de aceptor. A continuación pueden optimizarse las características de la membrana para alcanzar la mejor cooperación en términos de selectividad y cinética de velocidad de permeación. Las características estructurales de la membrana pueden hacerse variar modificando, por ejemplo, la fracción de volumen del polímero (en la membrana hinchada), la naturaleza química del o los polímeros y sus propiedades (hidrofobia, densidad de reticulación, densidad de carga), la composición de mezcla del polímero (si se usó más de un polímero), la formulación con aditivos como agentes de humectación, plastificantes y/o el procedimiento de fabricación.
- Las membranas permselectivas se optimizan estudiando su perfil de permselectividad en función de las composiciones de polímero y las características físicas. La permselectividad se mide preferentemente en condiciones cercanas a las que prevalecen en el medio de uso (por ejemplo, el colon). En un experimento típico, la solución del donante es un fluido sintético con una composición iónica, osmolalidad, y pH que imitan el fluido colónico, o alternativamente, un fluido animal recogido a través de ileostomía o coleostomía. En otra forma de realización, la membrana se pone en contacto

secuencialmente con fluidos que modelizan las condiciones encontradas en las diferentes partes del tracto GI, es decir estómago, duodeno, yeyuno e íleo. En otra forma de realización más, la corteza se deposita en una perla de resina de intercambio catiónico en forma de protón por procedimiento de microencapsulado y puesta en contacto con una solución acuosa de hidróxido de sodio. Mediante monitorización del pH o de la conductividad, a continuación se compara la velocidad de permeación de NaOH a través de la membrana. En otra forma de realización se precarga la resina con cationes de litio y se monitoriza la liberación de litio y la absorción de sodio, potasio, magnesio, calcio y amonio por cromatografía de iones. La proporción de permeabilidad de potasio y cationes divalentes como  $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$ , medida en las condiciones mencionadas anteriormente, puede estar comprendida entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:0,0001, preferentemente entre aproximadamente 1:0,2 y aproximadamente 1:0,01.

La corteza de una composición de núcleo-corteza puede mostrar una selectividad de permeabilidad por absorción pasiva mientras pasa a través del tracto GI superior. Muchos componentes presentes en el tracto GI, incluyendo componentes de la dieta, metabolitos, secreción, etc., son susceptibles de ser adsorbidos en y dentro de la corteza de manera cuasi-irreversible y pueden modificar intensamente el patrón de permeabilidad de la corteza. La inmensa mayoría de estos materiales solubles están cargados negativamente y muestran varios niveles de hidrofobia. Algunas de estas especies tienen un carácter anfífilo típico, como ácidos grasos, fosfolípidos, sales biliares y pueden comportarse como tensioactivos. Los tensioactivos pueden adsorberse de forma no específica en superficies a través de interacciones hidrófobas, interacción iónica y combinaciones de los mismos. En esta forma de realización, este fenómeno se usa para cambiar la permeabilidad de la composición polimérica en el curso de la unión a iones potasio. En una forma de realización, los ácidos grasos pueden usarse para modificar la permeabilidad de la corteza y en otra forma de realización pueden usarse ácidos biliares. Los ácidos grasos y los ácidos biliares forman agregados (micelas o vesículas) y pueden formar también complejos insolubles cuando se mezclan con polímeros cargados positivamente (véase por ejemplo Kaneko y col., *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792). Ácidos grasos y ácidos biliares muestran semejanzas con tensioactivos aniónicos sintéticos y numerosos estudios comunican la formación de complejos insolubles entre tensioactivos aniónicos y polímeros cargados catiónicamente (por ejemplo Chen, L. y col., *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794). En esta forma de realización, el material de corteza se selecciona entre copolímeros que contienen grupos hidrófobos y catiónicos, de manera que la corteza forma un complejo con hidrófobos cargados aniónicamente presentes normalmente en el tracto GI, como ácidos biliares, ácidos grasos, bilirrubina y compuestos relacionados. Las composiciones adecuadas incluyen también materiales poliméricos descritos como agentes de secuestro de ácidos biliares, como los comunicados en las patentes de EE.UU. nº 5.607.669; 6.294.163; y 5.374.422; Figuly y col., *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184. La formación del complejo induce un colapso de membrana de corteza que a su vez puede reducir la difusión de cationes divalentes voluminosos, mientras preferentemente dejan la permeación de potasio sin cambios.

La permeabilidad de la corteza de una composición de núcleo-corteza puede modularse por actividad enzimática en el tracto gastrointestinal. Existe una serie de enzimas secretadas producidas por microflora colónica común. Por ejemplo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* y *Fusobacterium* producen una variedad de enzimas secretas que incluyen colagenasa, neuraminidasa, desoxirribonucleasa [ADNasa], heparinasa y proteinasas. En esta forma de realización, la corteza comprende una estructura hidrófoba con entidades hidrófilas pendientes que se escinden por medio de una reacción enzimática en el tracto alimentario. Conforme avanza la reacción enzimática, la membrana de polímero se hace cada vez más hidrófoba, y pasa de un estado de material de alta velocidad de permeabilidad y alto hinchamiento a una membrana de baja hidratación totalmente colapsada con permeabilidad mínima para cationes hidratados voluminosos como  $Mg^{++}$  y  $Ca^{++}$ . Las entidades hidrófilas pueden escogerse entre sustratos naturales de enzimas secretadas comúnmente en el tracto GI. Dichas entidades incluyen aminoácidos, péptidos, carbohidratos, ésteres, ésteres de fosfato, monoésteres de oxifosfato, O- y S-fosforotioatos, fosforamidatos, tiofosfato, grupos azo y similares. Los ejemplos de enzimas entéricas susceptibles a alteración química del polímero de corteza incluyen, pero no se limitan a, lipasas, fosfolipasas, carboxilesterasa, glicosidasas, azorreductasas, fosfatasa, amidasa y proteasas. La corteza puede ser permeable a iones potasio hasta que entra en el colon proximal y a continuación las enzimas presentes en el colon proximal pueden reaccionar químicamente con la corteza para reducir su permeabilidad a los cationes divalentes.

El grosor de la corteza puede estar entre aproximadamente 0,002 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, preferentemente de aproximadamente 0,005 micrómetro a aproximadamente 20 micrómetros. Preferentemente el grosor de la corteza es mayor que aproximadamente 0,5 micrómetros, siendo más preferido mayor que aproximadamente 2 micrómetros, siendo más preferido todavía mayor que aproximadamente 5 micrómetros. Preferentemente el grosor de la corteza es menor que aproximadamente 30 micrómetros, siendo más preferido menor que aproximadamente 20 micrómetros, siendo más preferido todavía menor que aproximadamente 10 micrómetros, y con la máxima preferencia es menor que aproximadamente 5 micrómetros.

El tamaño de las partículas de núcleo-corteza está comprendido normalmente entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 2 mm, siendo preferentemente de aproximadamente 100 micrómetros. Preferentemente el tamaño de las partículas de núcleo-corteza es de más de aproximadamente 1 micrómetro, siendo más preferido más de aproximadamente 10 micrómetros, siendo más preferido todavía más de aproximadamente 20 micrómetros, y siendo con

la máxima preferencia más de aproximadamente 40 micrómetros. Preferentemente el tamaño de las partículas de núcleo-corteza es menor que aproximadamente 250 micrómetros, siendo más preferido menor que aproximadamente 150 micrómetros, siendo más preferido todavía menor que aproximadamente 100 micrómetros, y con la máxima preferencia es menor que aproximadamente 50 micrómetros.

5

#### **Síntesis de partículas de núcleo-corteza**

La corteza puede recubrirse uniformemente en el material del núcleo, preferentemente sin orificios o macroporosidad y es de peso ligero con respecto al material del núcleo (por ejemplo, hasta aproximadamente el 20% en peso). La corteza puede anclarse al núcleo y es preferentemente suficientemente resistente para sostener la restricción mecánica como, por ejemplo, hinchamiento y compresión encontrados durante la formulación de comprimidos.

10

La corteza puede estar formada por procedimientos químicos o no químicos. Los procedimientos no químicos incluyen recubrimiento por pulverización, recubrimiento por lecho fluido, coacervación de disolvente en disolvente orgánico o CO<sub>2</sub> supercrítico, evaporación de disolvente, secado por pulverización, recubrimiento en disco giratorio, extrusión (chorro anular) o formación capa por capa. Los ejemplos de procedimientos químicos incluyen polimerización interfacial, injerto desde, injerto sobre y polimerización de núcleo-corteza.

15

En recubrimiento por lecho fluido, normalmente las perlas del núcleo se conservan en un lecho fluidizado recirculante (tipo Wurster) y se rocían con una solución o suspensión de recubrimiento. El polímero de recubrimiento puede usarse como una solución en alcoholes, etilacetato, cetonas u otros disolventes adecuados o como látex. Las condiciones se optimizan normalmente de manera que se forme una capa de membrana hermética y homogénea, y aseguran que no se formen grietas después de hinchamiento cuando las partículas se ponen en contacto con el vehículo acuoso. Se prefiere que el polímero de membrana pueda producir la expansión de volumen y se alargue de manera que se adapte al cambio de dimensión. Las membranas de polímero tienen una elongación a la rotura mayor del 10%, preferentemente mayor del 30%. Se comunican ejemplos de este planteamiento en Ichekawa H. y col., International Journal of Pharmaceuticals, 216 (2001), 67-76.

20

25

La coacervación de disolvente se describe en la técnica. Por ejemplo, véase Leach, K. y col., J. Microencapsulation, 1999, 16(2), 153-167. En este procedimiento, se disuelven normalmente dos polímeros, polímero de núcleo y polímero de corteza, en un disolvente que se emulsiona además como gotitas en una fase acuosa. El interior de las gotitas es normalmente una solución de polímero binaria homogénea. A continuación se expulsa lentamente el disolvente por destilación cuidadosa. La solución de polímero de cada gotita experimenta una separación de fases cuando aumenta la fracción de volumen de polímero. Un polímero migra a la interfaz agua/gotita y forma una partícula de núcleo-corteza más o menos perfecta (o microesfera de doble pared).

30

35

La coacervación de disolvente es uno de los procedimientos preferidos para depositar una película controlada de polímero de corteza sobre el núcleo. La técnica de coacervación consiste en dispersar las perlas del núcleo en una fase líquida continua que contiene el material de corteza en una forma soluble. El procedimiento de coacervación consiste entonces en cambiar gradualmente la solvencia de la fase continua de manera que el material de corteza se haga cada vez más insoluble. En el inicio de la precipitación parte del material de corteza termina como un precipitado fino o película en la superficie de la perla. El cambio en la solvencia puede desencadenarse por una diversidad de medios físico-químicos como, pero sin limitarse a, cambios en pH, fuerza iónica (es decir osmolalidad), composición de disolvente (a través de adición de disolvente o destilación), temperatura (por ejemplo, cuando se usa un polímero de corteza con una LCST (temperatura de solución crítica inferior)), presión (en particular cuando se usan fluidos supercríticos). Son más preferidos los procedimientos de coacervación de disolvente cuando el desencadenante es el pH o la composición del disolvente. Normalmente cuando se usa un episodio de activación por pH y cuando el polímero se selecciona entre un material de tipo amina, el polímero de corteza se solubiliza primero a pH bajo. En una segunda etapa, el pH se incrementa gradualmente hasta alcanzar el límite de insolubilidad e induce depósito de corteza; el cambio de pH a menudo se produce por adición de una base con agitación intensa. Otra alternativa es generar una base por hidrólisis térmica de un precursor (por ejemplo tratamiento térmico de urea para generar amoniaco). Con la máxima preferencia, el procedimiento de coacervación es cuando se usa un sistema ternario que comprende el material de corteza y una mezcla de disolvente/no disolvente del material de corteza. Las perlas del núcleo se dispersan en esa solución homogénea y el disolvente se expulsa gradualmente por destilación. La magnitud del recubrimiento de corteza puede controlarse mediante monitorización en línea y fuera de línea de la concentración del polímero de corteza en la fase continua. En el caso más común en que parte del material de corteza precipita desde la superficie del núcleo bien en forma coloidal o bien como partícula discreta, las partículas de núcleo-corteza se aíslan convenientemente por filtrado y cribado. El grosor de corteza se controla normalmente mediante la proporción en peso entre núcleo y corteza inicial, así como por la magnitud de coacervación de polímero de corteza descrita anteriormente. A continuación, las perlas de núcleo-corteza pueden templarse para mejorar la integridad de la membrana exterior según se mide por unión competitiva.

50

55

60

El recubrimiento de CO<sub>2</sub> supercrítico se describe en la técnica. Por ejemplo, véase Benoit J.P. y col., J. Microencapsulation, 2003, 20(1)87-128. Este planteamiento es en cierto modo una variante de la coacervación del disolvente. Primero se disuelve el material de recubrimiento de la corteza en el CO<sub>2</sub> supercrítico, y a continuación se dispersa el material activo en ese fluido en condiciones supercríticas. Se enfría el reactor a condiciones de CO<sub>2</sub> líquido en las que el material de corteza deja de ser soluble y precipita sobre las perlas del núcleo. El procedimiento se ilustra con materiales de corteza seleccionados entre moléculas pequeñas como ceras y parafinas. El material de núcleo-corteza se recubre como un polvo.

La técnica de recubrimiento por disco giratorio se basa en la formación de una suspensión de las partículas del núcleo en el recubrimiento, usando a continuación un disco giratorio para eliminar el exceso de líquido de recubrimiento en forma de pequeñas gotitas, mientras permanece un recubrimiento residual alrededor de las partículas del núcleo. Véase patente de EE.UU. nº 4.675.140.

En el procedimiento de capa por capa, se pone en contacto un material de núcleo cargado con un polielectrolito de carga opuesta y se forma un complejo de polímero. Esta etapa se repite hasta que se deposita una multicapa sobre la superficie del núcleo. La reticulación adicional de las capas es opcional.

La polimerización interfacial consiste en dispersar el material de núcleo que contiene un monómero de reacción en una fase continua que contiene un monómero de correacción. Tiene lugar una reacción de polimerización en la interfaz del núcleo que crea un polímero de corteza. El núcleo puede ser hidrófilo o hidrófobo. El monómero típico usado para ese fin puede incluir diacilcloruros/diaminas, diisocianatos/diaminas, diisocianatos/dioles, diacilcloruros/dioles y biscloroformato y diaminas o dioles. También pueden usarse monómeros trifuncionales para controlar el grado de porosidad y tenacidad de las membranas.

La corteza puede formarse poniendo en contacto el material de intercambio iónico con una dispersión de polímero de carga opuesta (es decir, el material de núcleo está normalmente cargado negativamente y la corteza positivamente), y filtrado de las partículas de perlas y templado de las mismas en un lecho fluidizado a una temperatura superior a la temperatura de transición (o punto de reblandecimiento) del polímero de corteza. La dispersión de polímero puede ser un látex o una dispersión de polímero coloidal de tamaño de partícula en el intervalo micrométrico a submicrométrico.

El material de corteza puede comprender el tratamiento del material de núcleo que contiene ácidos o sus derivados como éster metílico o cloruro de acilo con monómero o polímero reactivo. Preferentemente el material de reactivo ácido es un polímero y más preferentemente una poliamina: por ejemplo se trata un polímero de núcleo carboxilado con polietilénimina a alta temperatura en un disolvente orgánico para crear enlaces amida entre los grupos COOH y los grupos NH y NH<sub>2</sub>. También puede ser útil activar las funciones ácidas para facilitar la formación de enlaces de amida, por ejemplo tratando grupos COOH o SO<sub>3</sub>H con cloruro de tionilo o ácido clorosulfónico para convertir dichos grupos en sus formas de cloruro ácido. Véase Sata y col., Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (1989) 101-117 (Nr2794).

El procedimiento de "injerto desde" implica un sitio activo capaz de iniciar la polimerización en la superficie del núcleo y se desarrollan cadenas de polímero desde la superficie en monocapas. Los procedimientos de polimerización viva como polimerizaciones vivas mediadas por nitróxido, ATRP, RAFT, ROMP son los más adecuados, pero también se han aplicado polimerizaciones no vivas.

En el procedimiento de "injerto en" se pone una pequeña molécula (normalmente un electrófilo, como epoxi, isocianato, anhídrido, etc.) en contacto con el material de núcleo polimérico, llevando dicho núcleo especies reactivas (normalmente grupos de nucleófilos como amina, alcohol, etc.). El grosor de la corteza así formada se controla por la velocidad de difusión del precursor de moléculas pequeñas de corteza y la velocidad de reacción con el núcleo. Las especies de difusión lenta/altamente reactivas tienden a confinar la reacción dentro de una corta distancia desde la superficie del núcleo, produciendo así una corteza fina. Mientras, las especies de difusión rápida/reacción lenta tienden a invadir todo el núcleo sin corteza definida y forman un gradiente en lugar de una frontera nítida corteza-núcleo.

Las polimerizaciones de núcleo-corteza pueden ser polimerización por emulsión, polimerización por suspensión/mini-emulsión o polimerización por dispersión. Todos estos procedimientos emplean polimerizaciones de radicales libres. En polimerización por emulsión, la polimerización tiene lugar en medio acuoso con un tensioactivo, monómero con una baja solubilidad en agua y un iniciador de radicales libres soluble en agua. Las partículas de polímero se forman mediante nucleación micelar u homogénea, o ambas. Las partículas de núcleo-corteza pueden formarse teóricamente por alimentación primero del monómero del núcleo monómero y después del monómero de la corteza siempre que el monómero se consuma espontáneamente según se alimenta ("régimen agotado"). Las perlas del núcleo de unión a potasio están hechas preferentemente de un monómero insoluble en agua (por ejemplo, alquiléster de ácido  $\alpha$ -fluoroacrilico).

En polimerización por suspensión/mini-emulsión, el iniciador de radicales libres es soluble con el monómero. El

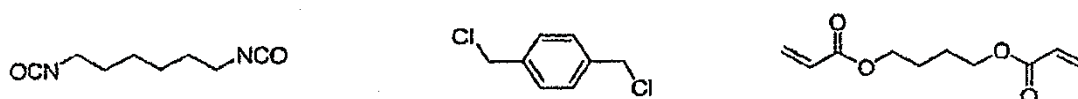
monómero y el iniciador se predisuelven y a continuación se emulsionan en gotita estabilizada con polímeros tensioactivos o anfífilos. Este procedimiento permite que un polímero preformado (por ejemplo, el polímero de corteza) también se disuelva. Cuando avanza la reacción, las fases del polímero de corteza y del polímero de núcleo se separan para formar las partículas de núcleo-corteza deseadas.

En polimerización por dispersión, el monómero y el iniciador son solubles en la fase continua (habitualmente un disolvente orgánico). Se usa un copolímero de bloque como estabilizador estérico. Las partículas de polímero se forman por nucleación homogénea y posterior crecimiento. El tamaño de partícula está en el intervalo de 1 a 10 micrómetros y monodispersas.

En un procedimiento de dispersión preferido, la polimerización emplea un refinamiento comunicado en Stover H. y col., *Macromolecules*, 1999, 32, 2838-2844, descrito a continuación: el monómero de corteza contiene una gran fracción de monómero de divinilo, como 1,4-divinilbenceno, mientras que las partículas del núcleo presentan algún doble enlace polimerizable en su superficie; el mecanismo de polimerización de corteza se basa en la formación de oligorradicales cortos en la fase continua, que son capturados por el doble enlace presente en la superficie de las partículas. Los oligómeros en sí contienen insaturación sin reacción que rellena la superficie en dobles enlaces reactivos. El resultado neto es una formación de una corteza reticulada con una frontera nítida con el material de corteza y de núcleo.

Una composición de núcleo-corteza puede sintetizarse mediante la formación del núcleo de intercambio catiónico en un procedimiento de suspensión inversa convencional usando monómeros adecuados; la decoración de la superficie de las partículas con dobles enlaces reactivos por post-reacción con el grupo ácido presente en el núcleo de partícula; y la dispersión en disolvente de polimerización por dispersión típico como acetonitrilo (por ejemplo un no disolvente para el polímero de núcleo de intercambio catiónico) y adición de una mezcla de polimerización de DVB o EGDMA con un monómero funcional.

La corteza puede formarse con Eudragit, por ejemplo Eudragit RL 100 o RS 100 o una combinación de los mismos, o con polietilimina (PEI). Estas cortezas pueden aplicarse por técnica de concentración de disolventes. La PEI puede estar opcionalmente bencilada y también opcionalmente reticulada. Los ejemplos de agentes de reticulación incluyen, pero no se limitan a,



### Procedimientos de tratamientos

Los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria descriptiva son para tratamiento de hipercalcemia causada por enfermedad y/o uso de ciertos fármacos.

En algunas formas de realización de la invención, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hipercalcemia causada por reducción en la excreción de potasio, especialmente cuando no se reduce la ingesta. Una causa común de descenso de la excreción renal de potasio es insuficiencia renal (especialmente con descenso de la velocidad de filtración glomerular), a menudo acoplada con la ingestión de fármacos que interfieren con la excreción de potasio, por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. El deterioro en la respuesta del túbulo distal a aldosterona, por ejemplo en acidosis tubular renal de tipo IV observado con diabetes mellitus así como enfermedad de las células falciformes y/u obstrucción del tracto urinario parcial crónica es otra causa de secreción de potasio reducida. La secreción se inhibe también en insuficiencia adrenocortical difusa o enfermedad de Addison y en hipoaldosteronismo selectivo. La hipercalcemia es común cuando los diabéticos desarrollan hipoaldosteronismo hiporreninémico o insuficiencia renal (Mandal, A. K. 1997. Hypokalemia and hyperkalemia. *Med Clin North Am.* 81:611-39).

En ciertas formas de realización preferidas, los polímeros de unión a potasio descritos en la presente memoria descriptiva se administran crónicamente. Normalmente, dichos tratamientos crónicos permitirán a los pacientes continuar usando fármacos que causan hipercalcemia, como diuréticos ahorradores de potasio, ACEI, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. También, el uso de las composiciones poliméricas descritas en la presente memoria descriptiva permitirán a ciertas poblaciones de pacientes, que eran incapaces de usar fármacos que causan hipercalcemia, usar dichos fármacos. En ciertas situaciones de uso crónico, los polímeros de unión a potasio preferidos usados son aquellos capaces de eliminar menos de 5 mmol de potasio al día o en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mmol de potasio al día. En dolencias agudas, se prefiere que los polímeros de unión a potasio usados sean capaces de eliminar de aproximadamente 15 a aproximadamente 60 mmoles de potasio al día.



5 En algunas otras formas de realización, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hipercalemia causada por un desplazamiento desde el espacio intracelular al extracelular. La infección o traumatismo que da como resultado disrupción celular, especialmente rabiólisis o lisis de células musculares (un depósito de potasio importante), y lisis tumoral pueden dar como resultado hipercalemia aguda. Más a menudo, se produce un deterioro leve o moderado de desplazamiento intracelular de potasio con cetoacidosis diabética, acidosis aguda, infusión de cloruro de arginina o lisina para el tratamiento de alcalosis metabólica o infusión de soluciones hipertónicas como dextrosa al 50% o manitol. Los fármacos bloqueantes de  $\alpha$ -receptores pueden causar hipercalemia por inhibición del efecto de epinefrina.

10 En algunas otras formas de realización, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hipercalemia causado por ingesta excesiva de potasio. La ingesta excesiva de potasio en solitario es una causa poco frecuente de hipercalemia. Más a menudo, la hipercalemia está provocada por consumo indiscriminado de potasio en un paciente con deterioro en los mecanismos de desplazamiento intracelular de potasio o excreción renal de potasio. Por ejemplo, la muerte súbita entre pacientes dializados que no cumplen la dieta puede atribuirse a hipercalemia.

20 En la presente invención, los polímeros de unión a potasio y las composiciones de núcleo-corteza se coadministran con otros agentes farmacéuticos activos. Esta coadministración puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Por ejemplo, para el tratamiento de hipercalemia, los polímeros de unión a potasio y las composiciones de núcleo-corteza pueden coadministrarse con fármacos que causan la hipercalemia, como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. El fármaco que se coadministra puede formularse junto en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, pueden administrarse simultáneamente, en lo que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, los fármacos se administran por separado. En el protocolo de administración por separado, los fármacos pueden administrarse con unos minutos de separación, o unas horas de separación, o unos días de separación.

30 El término "tratamiento" según se usa en la presente memoria descriptiva incluye obtención de un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se indica la erradicación, mejoría o prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hipercalemia, el beneficio terapéutico incluye erradicación o mejoría de la hipercalemia subyacente. También se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación, mejoría o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejoría en el paciente, no obstante lo cual el paciente pueda seguir aquejado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente que sufre hipercalemia proporciona beneficio terapéutico no sólo cuando se reduce el nivel sérico de potasio del paciente, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a hipercalemia como insuficiencia renal. Para beneficio profiláctico, los polímeros de unión a potasio pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar hipercalemia o a un paciente que refiera uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercalemia, aun cuando pueda no haberse hecho un diagnóstico de hipercalemia.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros de unión a potasio están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad efectiva para conseguir beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real efectiva para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), la dolencia que se esté tratando y la ruta de administración. La determinación de una cantidad efectiva está ampliamente dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción de la presente memoria descriptiva.

50 La cantidad efectiva para uso en seres humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir concentraciones gastrointestinales que se han encontrado efectivas en animales.

55 Las dosificaciones de los polímeros de unión a potasio en animales dependerán de la enfermedad que se está tratando, la ruta de administración y las características físicas del paciente que se está tratando. Los niveles de dosificación de los polímeros de unión a potasio para usos terapéuticos y/o profilácticos pueden ser de aproximadamente 0,5 g/día a aproximadamente 30 g/día. Se prefiere que estos polímeros se administren junto con las comidas. Las composiciones pueden administrarse una vez al día, dos veces al día o tres veces al día. Con la máxima preferencia, la dosis es aproximadamente de 15 g/día o menos. Un intervalo de dosis preferido es de aproximadamente 5 g/día a aproximadamente 20 g/día, siendo más preferido de aproximadamente 5 g/día a aproximadamente 15 g/día, siendo más preferido todavía de aproximadamente 10 g/día a aproximadamente 20 g/día, y con la máxima preferencia de aproximadamente 10 g/día a aproximadamente 15 g/día.

La cantidad de potasio unido por las composiciones de núcleo-corteza puede ser mayor que la cantidad si el componente de núcleo, es decir, el polímero de unión a potasio se usa en ausencia de la corteza. En consecuencia, la dosificación del componente de núcleo en algunas formas de realización es menor cuando se usa en combinación con una corteza en comparación con cuando el núcleo se usa sin la corteza. En consecuencia, en algunas formas de realización de las composiciones farmacéuticas de núcleo-corteza, la cantidad de componente de núcleo presente en la composición farmacéutica de núcleo-corteza es menor que la cantidad que se administra a un animal en ausencia del componente de corteza.

Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden usarse como productos alimentarios y/o aditivos alimentarios. Pueden añadirse a las comidas antes del consumo o mientras se envasan para reducir los niveles de potasio. Las composiciones también pueden usarse en pienso para animales en niveles inferiores de  $K^+$ , lo que es por ejemplo deseable por ejemplo en piensos para cerdos y aves de corral para reducir la secreción de agua.

### 15 **Formulaciones y rutas de administración**

Las composiciones poliméricas y composiciones de núcleo-corteza descritas en la presente memoria descriptiva o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas pueden suministrarse al paciente usando una amplia variedad de rutas o modos de administración. Las rutas más preferidas para administración son orales, intestinales o rectales.

Los polímeros (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse de por sí o en la forma de una composición farmacéutica en la que el o los compuestos activos están en combinación o mezcla con uno o más soportes, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más soportes fisiológicamente aceptables en compromiso con excipientes y productos auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente por combinación del o los compuestos activos con soportes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos soportes permiten que las composiciones de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, obleas y similares, para ingestión oral por un paciente que recibirá tratamiento. En una forma de realización, la formulación oral no tiene un recubrimiento entérico. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse como un excipiente sólido, pulverizando opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir productos auxiliares adecuados, si se desea, para obtener núcleos de comprimidos o grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido alginico o una sal de los mismos como alginato de sodio.

Pueden proporcionarse núcleos de grageas con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones concentradas de azúcar, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Para administración oral, los compuestos pueden formularse como una preparación de liberación sostenida. En la técnica se conocen numerosas técnicas para formular preparaciones de liberación sostenida.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste rígido hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste rígido pueden contener los ingredientes activos en combinación con carga como lactosa, aglutinantes como almidones, y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para administración.

Los polímeros de la invención pueden proporcionarse como composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos masticables. Además del ingrediente activo, comúnmente se usan los siguientes tipos de excipientes: un agente edulcorante para proporcionar la palatabilidad necesaria, más un aglutinante en el que el primero es inadecuado para proporcionar suficiente dureza al comprimido; un lubricante para minimizar efectos de fricción en la pared del troquel y

facilitar la expulsión del comprimido; y, en algunas formulaciones se añade una pequeña cantidad de un desintegrante para facilitar la masticación. En excipientes generales, los comprimidos masticables disponibles en la actualidad son del orden de 3 a 5 veces el o los ingredientes activos mientras los agentes edulcorantes configuran el grueso de los ingredientes inactivos.

5 También se revelan los comprimidos masticables contienen un polímero o polímeros según se define en la invención y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para formulación de un comprimido masticable. El polímero usado en comprimidos masticables tiene preferentemente una proporción de hinchamiento mientras realiza el tránsito por la cavidad oral y en el esófago de menos de aproximadamente 5, preferentemente menos de aproximadamente 4, más  
10 preferentemente menos de aproximadamente 3, más preferentemente menos de 2,5, y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 2. El comprimido que comprende el polímero, combinado con excipientes adecuados, proporciona propiedades organolépticas adecuadas como sensación en la boca, sabor y relleno en los dientes, y al mismo tiempo no plantea un riesgo de obstruir el esófago después de la masticación y el contacto con la saliva.

15 El o los polímeros pueden proporcionar propiedades mecánicas y térmicas que habitualmente son realizadas por excipientes, reduciendo así la cantidad de dichos excipientes requerida para la formulación. El ingrediente activo (por ejemplo, polímero) puede constituir más de aproximadamente el 30%, más preferentemente más de aproximadamente el 40%, más preferentemente todavía más de aproximadamente el 50%, y con la máxima preferencia más de aproximadamente el 60% en peso del comprimido masticable, comprendiendo el resto excipiente(s) adecuado(s). El  
20 polímero puede comprender de aproximadamente 0,6 g a aproximadamente 2,0 g del peso total del comprimido, preferentemente de aproximadamente 0,8 g a aproximadamente 1,6 g. El polímero puede comprender más de aproximadamente 0,8 g del comprimido, preferentemente más de aproximadamente 1,2 g del comprimido, y con la máxima preferencia más de aproximadamente 1,6 g del comprimido. El polímero se produce para tener fuerza/friabilidad apropiada y tamaño de partícula para proporcionar las mismas cualidades para las que se usan a menudo los  
25 excipientes, por ejemplo, dureza apropiada, buena sensación de boca, compresibilidad, y similares. El tamaño de partículas no hinchadas para polímeros usados en comprimidos masticables de la invención es menor que aproximadamente 80, 70, 60, 50, 40, 30 ó 20 micrómetros de diámetro medio. En formas de realización preferidas, el tamaño de partículas no hinchadas es menor que aproximadamente 80, más preferentemente menor que aproximadamente 60, y con la máxima preferencia menor que aproximadamente 40 micrómetros.

30 Los excipientes farmacéuticos útiles en los comprimidos masticables de la invención incluyen un aglutinante, como celulosa microcristalina, sílice coloidal y combinaciones de los mismos (Prosolv 90), carbopol, providona y goma de xantano; un agente aromatizante, como sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa o sorbitol; un lubricante, como estearato de magnesio, ácido esteárico, fumurato estearilo de sodio y ácidos grasos basados en vegetales; y, opcionalmente, un desintegrante, como croscarmelosa de sodio, goma de gelano, éter hidroxipropílico de celulosa de  
35 baja sustitución, glicolato de almidón sódico. Otros aditivos pueden incluir plastificantes, pigmentos, talco y similares. Dichos aditivos y otros ingredientes adecuados son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Gennaro AR (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª edición.

40 También se proporciona una composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un polímero descrito en la presente memoria descriptiva y un excipiente adecuado. En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un polímero descrito en la presente memoria descriptiva, una carga y un lubricante. En algunas formas de realización, la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un  
45 polímero descrito en la presente memoria descriptiva, una carga y un lubricante, en la que la carga se elige entre el grupo que consiste en sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa y sorbitol, y en la que el lubricante es una sal de ácido graso de magnesio, como estearato de magnesio.

50 El comprimido puede ser de cualquier tamaño y forma compatible con la masticabilidad y la desintegración en la boca, preferentemente de una forma cilíndrica, con un diámetro de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 40 mm y una altura de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm, con la máxima preferencia un diámetro de aproximadamente 22 mm y una altura de aproximadamente 6 mm.

55 El polímero puede preformularse con un excipiente de bajo peso molecular y alta Tg/alto punto de fusión como manitol, sorbosa, sacarosa con el fin de formar una solución sólida en la que el polímero y el excipiente están mezclados íntimamente. Son útiles procedimientos de mezclado como extrusión, pulverización-secado, secado por congelación, liofilización o granulación en húmedo. La indicación del nivel de mezclado se proporciona mediante procedimientos físicos conocidos como calorimetría por barrido diferencial o análisis mecánico dinámico.

60 Los procedimientos para hacer comprimidos masticables que contienen ingredientes farmacéuticos, incluyendo polímeros, son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, solicitud de patente europea nº EP-373.852,A2 y patente de EE.UU. nº 6.475.510, y *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Los polímeros usados en la invención pueden proporcionarse como composiciones farmacéuticas en forma de formulaciones líquidas. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica puede contener un polímero de unión a iones disperso en un excipiente líquido adecuado. Los excipientes líquidos adecuados son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

## EJEMPLOS

### Ejemplo 1: Preparación de polímeros con alta capacidad de unión

#### **Materiales:**

Todos los compuestos químicos se compraron en fuentes comerciales y se usaron según se recibieron. Todas las reacciones se efectuaron en nitrógeno. Las estructuras químicas y las abreviaturas usadas se suministran debajo de las Tablas 6 y 7.

Tabla 6 Abreviaturas y estructuras de monómeros

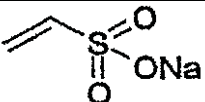
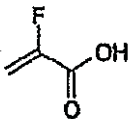
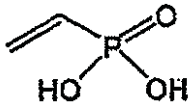
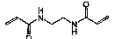
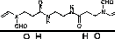
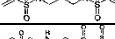
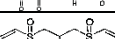
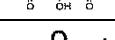
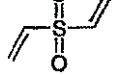
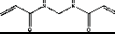
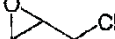
Abreviatura	Nombre químico	Estructura	Peso molecular	CAS #
Referencia Na-VSA	Sal sódica del ácido vinilsulfónico		130,1	3039-83-6
FAA	Ácido 2-fluoroacrílico o ácido α-fluoroacrílico o ácido 2-fluoropropenoico		90,05	430-99-9
Referencia VPA	Ácido vinilfosfónico		108,03	1746-03-8

Tabla 7 Abreviaturas y estructuras de agentes de reticulación

Abre-viatura	Nombre químico	Estructura	Peso molecular	CAS #
X-V-1	etilenbisacrilamida		168,2	2956-58-3
X-V-2			310,36	
X-V-3			254,33	
X-V-4	N,N'-bis(vinilsulfonilacetil) etilendiamina		324,38	66710-66-5
X-V-5	1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol		240,3	67006-32-0
X-V-6	vinilsulfona		118,15	77-77-0
X-V-7	N,N'-metilendiacrilamida		154,17	110-26-9
ECH	epiclorhidrina		92,52	

Iniciadores: VA-044: 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]diclorhidrato; K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, persulfato de potasio

#### **Procedimiento general para preparación de gel a partir de FAA:**

A un tubo de ensayo de 15 ml se cargó FAA, X-V-1, y agua, seguido por un agitador magnético. Se agitó la mezcla a 45°C durante 20 minutos y se añadió VA-044 (100 mg/ml de solución en agua). Se gelificó la solución y se mantuvo a 45°C durante 4 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente.

Se transfirió el gel a un tubo de polipropileno de 50 ml y se añadió agua a un volumen total de 30 ml. Se trituró el gel con una espátula, y se molió adicionalmente con una Ultra-Turrax. Se tapó el tubo y se centrifugó a 3.000 rpm durante 30 minutos y se decantó completamente la solución del sobrenadante. Al gel se añadió HCl 1,0 M a un volumen total de 45 ml y se tapó el tubo y se agitó durante 30 minutos. El tubo se centrifugó a 3.000 rpm durante 30 minutos y se decantó completamente la solución de sobrenadante. Se repitió el mismo procedimiento de agitación-centrifugado una vez con HCl 1,0 M y tres veces con agua nanopura. Se congeló-secó el gel durante tres días. En la Tabla 8 se muestra la composición de la solución de reacción y el gel producido.

Tabla 8 Síntesis de geles FAA

Muestra #	Composición de solución de reacción				Rendimiento (mg)
	FAA (mg)	X-V-1 (mg)	Agua (mL)	VA-044 (mL)	
628A	757	19	0,757	0,038	740
628B	737	37	0,737	0,037	760
628C	730	73	0,730	0,037	760
628D	691	138	0,691	0,035	780

**Procedimiento general para preparación de gel a partir de NaVSA (ejemplo de referencia):**

Se convirtió NaVSA disponible comercialmente en forma ácida y se purificó por destilación al vacío según un procedimiento descrito por Breslow y col. (*J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 6399-6401). A continuación se disolvió el ácido puro en agua y se neutralizó detenidamente con solución de NaOH a 0°C. Se concentró la solución de sal incolora por destilación al vacío a una concentración del 56% en peso.

En un tubo de ensayo de 15 ml se cargó solución NaVSA, agente de reticulación, y un agitador magnético y se agitó la mezcla a 45°C durante 20 minutos. Se añadió VA-044 (50 mg/mL de solución en agua) o K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (50 mg/mL de solución en agua). Se agitó la solución a 45°C (si se usó VA-044) o 50°C (si se usó K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>) durante 16 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se purificó el gel según el mismo procedimiento usado para gel FAA. En la Tabla 9 se muestra la composición de solución de reacción y el rendimiento de gel.

Tabla 9 Síntesis de geles NaVSA

Muestra #	Composición de solución de reacción					Rendimiento (mg)
	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	X-V-5 (mg)	VA-044 (mL)	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (mL)	
100851A1	1,493	28	0	0,056	0	0
100851A2	1,493	56	0	0,056	0	400
100851A3	1,493	112	0	0,056	0	740
100851A4	1,493	225	0	0,056	0	590
100851B1	1,493	0	28	0,056	0	550
100851B2	1,493	0	56	0,056	0	830
100851B3	1,493	0	112	0,056	0	890
100851B4	1,493	0	225	0,056	0	800
100851C1	1,493	28	0	0	0,056	0
100851C2	1,493	56	0	0	0,056	420
100851C3	1,493	112	0	0	0,056	760
100851C4	1,493	225	0	0	0,056	730
100851D1	1,493	0	28	0	0,056	390
100851D2	1,493	0	56	0	0,056	540
100851D3	1,493	0	112	0	0,056	890
100851D4	1,493	0	225	0	0,056	720

**Procedimiento general para preparación de gel a partir de copolimerización de NaVSA y FAA:**

En un tubo de ensayo de 15 ml se cargó solución de FAA y NaVSA, seguido por un agitador magnético. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y se disolvió todo el FAA. Se añadió X-V-1 y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación a 45°C durante 20 minutos. Se añadió VA-044 (100 mg/ml de solución en agua) y se agitó la solución a 45°C durante 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se purificó el gel según el mismo procedimiento usado para gel FAA. En la Tabla 10 se muestran la composición de solución de reacción y el rendimiento de gel.

Tabla 10 Síntesis de geles NaVSA/FAA

Muestra #	Composición de solución de reacción				Rendimiento (mg)
	FAA (mg)	NaVSA (mL)	Va-044 (mg)	Va-044 (mL)	
101028A1	0	1,328	100	0,100	600
101028A2	100	1,195	100	0,100	630
101028A3	200	1,062	100	0,100	720
101028A4	300	0,930	100	0,100	780
101028A5	400	0,797	100	0,100	730
101028A6	500	0,664	100	0,100	700

**Procedimiento general para preparación de gel a partir de copolimerización de AA y FAA:**

5 En un tubo de ensayo de 15 ml que contenía un agitador magnético, se cargó FAA, X-V-1 y agua, y se agitó la mezcla hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió AA, seguido por VA-044 (100 mg/mL de solución en agua). Se agitó la mezcla a 45°C durante 3 horas, a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se purificó el gel según el mismo procedimiento usado para gel FAA. En la Tabla 11 se muestra la composición de solución de reacción y el rendimiento de gel.

Tabla 11 Síntesis de geles FAA/AA

Muestra #	Composición de solución de reacción					Rendimiento (mg)
	FAA (mg)	AA (mL)	X-V-1 (mg)	Agua (mL)	VA-044 (mL)	
100982A1	800	0	80	0,764	0,040	770
100982A2	720	0,076	80	0,764	0,040	700
100982A3	640	0,152	80	0,764	0,040	730
100982A4	560	0,228	80	0,764	0,040	740
100982A5	480	0,304	80	0,764	0,040	740
100982A6	400	0,380	80	0,764	0,040	730

**Procedimiento general para preparación de gel de poli(sulfamato de vinilo):**

15 Se preparó clorhidrato de polivinilamina (PVAm.HCl) según un procedimiento de la bibliografía de Badesso y col. (en *Hydrophilic Polymers: Performance with Environmental acceptance*, P489-504). Se preparó gel de PVAm mediante reacción de reticulación de PVAm.HCl con epíclorhidrina. El procedimiento fue el siguiente: en un matraz de base redonda de 100 ml se cargó solución acuosa de PVAm.HCl al 33% en peso (15 g, 62,9 mmol), seguido por solución de NaOH al 50% en peso (2,63 g) para neutralizar el 50% en moles de PVAm.HCl. Se añadió epíclorhidrina (1,0 g) y se agitó la mezcla magnéticamente hasta que se detuvo la agitación debido a formación de gel. Se curó adicionalmente el gel a 65°C durante 12 horas y se transfirió a un tubo de polipropileno de 50 ml, y a continuación se añadió agua a un volumen total de 30 ml. Se trituró el gel con una espátula, y se molió adicionalmente con una Ultra-Turrax. Se lavó el gel con HCl 1 M y agua nanopura usando el procedimiento descrito para gel de FAA. Finalmente, se secó por congelación el gel de PVAm durante 3 días.

**Procedimiento general para preparación de gel de poli(sulfamato de vinilo):**

30 A un vial de 20 ml se le añadieron 0,5 g de gel de PVAm y 10 ml de disolvente. Se calentó la mezcla a 60°C durante 1 hora, a continuación se añadieron 0,5 g de trióxido de azufre trimetilamina ( $\text{SO}_3\cdot\text{N}(\text{CH}_3)_3$ ). Se añadió base inorgánica,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o solución de NaOH 2 M, a la mezcla de reacción para mantener el pH por encima de 9. Se calentó la mezcla a 60°C durante un cierto tiempo. Se centrifugó la mezcla, y se decantó completamente la solución de sobrenadante. Se lavó el gel con agua nanopura hasta que el pH llegó 7, y se secó por congelación. En la Tabla 12 se muestran las condiciones de reacción y la conversión de grupo amina en grupo sulfamato.

35

Tabla 12 Preparación de gel de poli(sulfamato de vinilo)

Muestra #	Proporción entre $(CH_3)_3SO_3$ y $NH_2$	Base	Tiempo de reacción (horas)	Disolvente	Conversión (%)
001	1:1	Ninguna	3	Agua	22,4
002	1:1	Ninguna	10	Agua	37,1
003	1:1	Ninguna	22	Agua	40,8
008	1:1,5	$(CH_3)_3N$	22	$(CH_3)_3N$ /agua (20% en vol)	65,5
010	1:1,5	Piridina	22	Piridina/agua (20% en peso)	4,84
013	1:1	$Na_2CO_3$	22	Agua	80,5
014	1:1,5	$Na_2CO_3$	22	Agua	86,1
015	1:1	NaOH	22	Agua	72,5
016	1,5	NaOH	22	Agua	73,5

**Ejemplo 2: Protocolo de detección de capacidad de unión**

5  
10  
15  
20

Todos los experimentos se realizaron en duplicado. Se repartieron en partes alícuotas aproximadamente 30 mg de cada polímero en duplicado en tubos de ensayo de vidrio de 16 × 100 mm. Se incluyeron Dowex 50W y Amberlita CG-50 en cada experimento como controles internos. El tampón de unión de prueba relevante (Tampón 1, Tampón 2 o Tampón 3 más adelante) se añadió a una concentración de resina final de 2,5 mg/ml. Se sellaron los tubos de ensayo usando una membrana de teflón y se incubó a temperatura ambiente, con rotación constante de extremo a extremo, durante al menos una hora para permitir que los cationes alcancen equilibrio de unión con los polímeros. A continuación se centrifugaron los tubos de ensayo durante a 500 g durante treinta minutos para aislar las resinas. Se tomó una muestra del sobrenadante y se determinaron las condiciones en equilibrio concentraciones de potasio ( $K^+_{eq}$ ) y sodio ( $Na^+_{eq}$ ) por Cromatografía de Iones (CI). Comparando  $K^+_{eq}$  y  $Na^+_{eq}$  con la concentración de potasio en Tampón 1, Tampón 2 o Tampón 3 en ausencia de polímero ( $K^+_{inicio}$  y  $Na^+_{inicio}$ ), se calculó la cantidad de catión (en mmoles de catión/gramo de polímero). También se calculó de esta manera la proporción entre sodio y potasio unida al polímero.

La capacidad de cada resina para Sodio y para Potasio se sometió a prueba en algunas o todas entre las siguientes condiciones:

- 20  
25
1. NaOH 75 mM, KOH 75 mM (pH no ajustado)
  2. Ácido cítrico 50 mM, KOH 75 mM, NaOH 75 mM, pH 6,35 (con HCl)
  3. Ácido cítrico 50 mM, KOH 75 mM, NaOH 75 mM, pH 3 (con HCl)

Tabla 13 Capacidades de unión de polímeros fosfónicos, carboxílicos y sulfónicos

Nombre de muestra	Descripción	mmoles totales ( $Na^+ + K^+$ ) unidos/g resina, pH 12,5	Proporción $Na^+ : K^+$ a pH 12,5	mmoles totales ( $Na^+ + K^+$ ) unidos/g resina, pH 6,25	Proporción $Na^+ : K^+$ a pH 6,25	mmoles totales ( $Na^+ + K^+$ ) unidos/g resina, pH 3	Proporción $Na^+ : K^+$ a pH 3
616B3	NaVSA + X-V-1 20% en peso						
624B	NaVSA + X-V-2 5% en peso						
624C	NaVSA + 10% en peso X-V-2	6,91	0,76	6,35	0,78	6,43	0,76
624D	NaVSA + X-V-2 20% en	6,50	0,78	6,20	0,84	5,95	0,81

ES 2 388 052 T3

	peso						
628A	FAA + X-V-1 2,5% en peso	10,44	0,96	9,76	0,98	2,92	0,50
628A	FAA + X-V-1 2,5% en peso			9,85	0,97	3,45	0,50
628B	FAA + X-V-1 5,0% en peso	10,22	1,01	9,61	1,01	2,93	0,48
628C	FAA + X-V-1 10% en peso	10,05	1,02	9,36	1,02	2,84	0,47
628C	FAA + X-V-1 10% en peso	10,68	0,98	9,18	0,97	2,85	0,42
628C	FAA + X-V-1 10% en peso	9,87	0,93	9,63	0,85	2,13	0,27
628D	FAA + X-V-1 20% en peso	9,12	1,03	8,52	1,02	2,59	0,50
629A	FAA + NaOH 25% en moles + X-V-1 12,5% en peso	9,59	1,02	9,18	1,00	2,87	0,44
		10,27	0,99	9,52	0,98	2,79	0,41
629B	FAA + NaOH 50% en moles + X-V-1 12,5% en peso	9,58	1,02	9,05	1,02	2,69	0,38
629B	FAA + NaOH 50% en moles + X-V-1 12,5% en peso	10,06	0,93	9,01	0,85	1,68	0,14
629C	FAA + NaOH 75% en moles + X-V-1 12,5% en peso	9,41	0,98	9,33	1,01	3,19	0,54
629D	FAA + NaOH 100% en moles + X-V-1 12,5% en peso	9,55	0,98	9,43	1,00	3,05	0,54
636A2	NaVSA + X-V-3 5% en peso			6,43	0,72	7,15	0,75
636A3	NaVSA + X-V-3 10% en peso	7,93	0,77	6,70	0,76	7,07	0,77
636A4	NaVSA + X-V-3 20% en peso	7,41	0,76	6,29	0,76	6,28	0,75
636B3	NaVSA + X-V-3 10% en peso	9,52	0,81	6,49	0,74	7,03	0,77
636B4	NaVSA + X-V-3 20% en peso	7,76	0,79	6,10	0,77	6,53	0,78
639A	FAA + X-V-1 10% en peso	9,72	0,92	8,75	0,84	3,20	0,41
639A	FAA + X-V-1 10% en peso	10,38	0,90	9,45	0,85	1,92	0,22
639B	FAA + NaOH 50% en moles + X-V-1 12,5% en peso	8,97	0,92	8,85	0,85		
639B	FAA + NaOH 50% en moles + X-V-1 12,5% en peso	9,46	0,95	8,68	0,83	1,73	0,17
639B	FAA + NaOH 50% en moles + X-V-1 12,5% en peso	8,447	0,87	8,192	0,834		
616B3	NaVSA + X-V-1 20% en peso	5,87	0,71	6,14	0,72	6,57	0,78
100851A2	NaVSA purificado + X-V-1 5% en peso	5,92	0,67	6,68	0,70	5,58	0,69
100851A2	NaVSA purificado + X-V-1 5% en peso	7,42	0,79	7,08	0,74	5,99	
100851A2	NaVSA purificado + X-V-1 5% en peso	6,57	0,77	6,45	0,71	5,87	0,74
100851A3	NaVSA purificado + X-V-1 10% en peso	6,27	0,07	6,84	0,72	6,17	0,72
100851A3	NaVSA purificado + X-V-1 10% en peso	6,97	0,75	7,50	0,74	6,78	0,77
100851A4	NaVSA purificado + X-V-1 20% en peso	5,84	0,71	6,53	0,73	5,21	0,70
100851A4	NaVSA purificado + X-V-1 20% en peso	6,28	0,81	6,28	0,75		
100851A4	NaVSA purificado + X-V-1 20% en peso	6,22	0,76	6,82	0,75	5,48	0,74
100851B1	NaVSA purificado + X-V-5 2,5% en peso	6,42	0,65	6,50	0,65	6,09	0,65
100851B2	NaVSA purificado + X-V-5 5% en peso	5,76	0,62	6,72	0,64	6,27	0,65
100851B2	NaVSA purificado + X-V-5	6,77	0,73	7,27	0,67	6,48	0,71



ES 2 388 052 T3

	5% en peso						
100851B3	NaVSA purificado + X-V-5 10% en peso	5,83	0,61	7,07	0,64	5,57	0,60
100851B3	NaVSA purificado + X-V-5 10% en peso	6,66	0,80	7,27	0,69	6,05	0,68
100851B4	NaVSA purificado + X-V-5 20% en peso	6,50	0,65	6,25	0,61	5,22	0,59
100851B4	NaVSA purificado + X-V-5 20% en peso	5,50	0,66	6,59	0,66	5,82	0,66
100851C2	NaVSA purificado + X-V-1 5% en peso	6,52	0,70	6,40	0,68	5,52	0,67
100851C2	NaVSA purificado + X-V-1 5% en peso	7,23	0,78	7,03	0,75		
100851C3	NaVSA purificado + X-V-1 10% en peso	6,77	0,72	7,02	0,72	5,90	0,71
100851C4	NaVSA purificado + X-V-1 20% en peso	6,05	0,72	6,08	0,71	4,66	0,68
100851C4	NaVSA purificado + X-V-1 20% en peso	6,51	0,78	8,07	0,80		
100851D1	NaVSA purificado + X-V-5 2,5% en peso	7,07	0,74	7,28	0,71	5,87	0,69
100851D1	NaVSA purificado + X-V-5 2,5% en peso	7,65	0,73	7,40	0,72		
100851D2	NaVSA purificado + X-V-5 5% en peso	6,83	0,66	7,17	0,71	5,42	0,64
100851D2	NaVSA purificado + X-V-5 5% en peso	7,91	0,75	7,37	0,70		
100851D3	NaVSA purificado + X-V-5 10% en peso	6,70	0,67	6,87	0,66	5,21	0,64
100851D4	NaVSA purificado + X-V-5 20% en peso	6,24	0,67	6,46	0,67	6,63	0,58
100851D4	NaVSA purificado + X-V-5 20% en peso	7,01	0,68	6,61	0,70		
100982A1	FAA + X-V-1 10% en peso	9,66	0,89	9,02	0,86	3,40	0,50
100982A1	FAA + X-V-1 10% en peso			8,47	0,86		
100982A2	FAA 90% en peso + ácido acrílico 10% en peso + X-V- 1 10% en peso	9,81	0,92	8,49	0,86	2,98	0,52
100982A2	FAA 90% en peso + ácido acrílico 10% en peso + X-V- 1 10% en peso			8,00	0,86		
100982A3	FAA 80% en peso + ácido acrílico 20% en peso + X-V- 1 10% en peso	10,00	0,95	7,97	0,86	2,89	0,56
100982A3	FAA 80% en peso + ácido acrílico 20% en peso + X-V- 1 10% en peso			7,74	0,87		
100982A4	FAA 70% en peso + ácido acrílico 30% en peso + X-V- 1 10% en peso	9,92	0,97	8,52	0,85	2,42	0,54
100982A4	FAA 70% en peso + ácido acrílico 30% en peso + X-V- 1 10% en peso			7,49	0,88		
100982A5	FAA 60% en peso + ácido acrílico 40% en peso + X-V- 1 10% en peso	10,00	1,00	7,48	0,86	2,01	0,53
100982A5	FAA 60% en peso + ácido acrílico 40% en peso + X-V- 1 10% en peso			7,10	0,89		
100982A6	FAA 50% en peso + ácido acrílico 50% en peso + X-V-	10,41	1,03	7,56	0,87	2,11	0,61

ES 2 388 052 T3

	1 10% en peso						
100982A6	FAA 50% en peso + ácido acrílico 50% en peso + X-V-1 10% en peso			7,11	0,90		
101012A1	NaVSA purificado + 2,X-V-2 5% en peso						
101012A2	NaVSA purificado + X-V-2 5% en peso	7,50	0,74	7,70	0,74	6,49	0,74
101012A3	NaVSA purificado + X-V-2 10% en peso	7,04	0,74	7,31	0,74	6,27	0,74
101012A4	NaVSA purificado + X-V-2 20% en peso	6,52	0,75	6,88	0,75	6,01	0,76
101012B1	NaVSA purificado + X-V-4 2,5% en peso						
101012B2	NaVSA purificado + X-V-4 5% en peso	7,53	0,71	7,64	0,71	6,93	0,72
101012B3	NaVSA purificado + X-V-4 10% en peso	6,88	0,70	7,19	0,71	6,24	0,70
101012B4	NaVSA purificado + X-V-4 20% en peso	6,34	0,68	6,78	0,70	6,08	0,70
101012D1	NaVSA purificado + X-V-7 2,5% en peso	7,02	0,73	6,68	0,73	4,86	0,67
101012D2	NaVSA purificado + X-V-7 5% en peso	7,35	0,74	7,24	0,74	6,58	0,73
101012D3	NaVSA purificado + X-V-7 10% en peso	7,17	0,74	7,30	0,74	6,64	0,75
101012D4	NaVSA purificado + X-V-7 20% en peso	6,33	0,72	6,64	0,74	5,83	0,74
101028A1	NaVSA purificado + X-V-1 10% en peso	6,47	0,76	5,69	0,75	5,47	0,77
101028A2	NaVSA purificado 90% en peso + FAA 10% en peso + X-V-1 10% en peso	6,67	0,81	6,01	0,79	4,67	0,72
101028A3	NaVSA purificado 80% en peso + FAA 20% en peso + X-V-1 10% en peso	7,17	0,82	6,50	0,80	4,25	0,68
101028A4	NaVSA purificado 70% en peso + FAA 30% en peso + X-V-1 10% en peso	7,33	0,84	6,77	0,81	4,12	0,66
101028A5	NaVSA purificado 60% en peso + FAA 40% en peso + X-V-1 10% en peso	7,69	0,85	7,00	0,83	3,43	0,60
101028A6	NaVSA purificado 50% en peso + FAA 50% en peso + X-V-1 10% en peso	8,25	0,87	7,29	0,85	3,80	0,63
101029A2	VPA + X-V-1 5% en peso						
101029A3	VPA + X-V-1 10% en peso	11,38	1,49	5,70	1,00	2,37	0,89
101029A4	VPA + X-V-1 20% en peso	10,15	1,66	4,90	1,03	2,27	0,88
101029B2	VPA + NaOH 50% en moles + X-V-1 5% en peso						
101029B3	VPA + NaOH 50% en moles + X-V-1 10% en peso	10,97	1,50	5,27	0,98	2,63	0,91
101029B4	VPA + NaOH 50% en moles + X-V-1 20% en peso	10,23	1,62	5,10	1,01	2,06	0,88
684A	FAA + X-V-1 5% en peso	10,7	0,91	10,30	0,84	nm	nm
684B	FAA + X-V-1 5% en peso	9,80	0,83	9,70	0,82	nm	nm
	Dowex 50WX4-200 (media de 15 experimentos)	5,37	0,77	5,51	0,77	4,92	0,76
	Dowex 50W (desviación típica de 15 experimentos)	0,77	0,06	0,81	0,08	0,80	0,06

nm: no medido

Estos ejemplos muestran que los polímeros usados en la invención revelan alta capacidad de unión a potasio a pH fisiológicos. En polímeros particulares preparados a partir de ácido 2-fluoroacrílico es posible unir hasta dos veces más potasio que en las resinas de poliestireno sulfonado Dowex.

### **Curvas de valoración de copolímero de alfa-fluoroacrilato con ácido acrílico según la Tabla 11**

El protocolo fue como el de Helfferich, F. "Ion Exchange" (1962) McGraw-Hill, Nueva York).

1. Se midieron aproximadamente 50 mg de polímero (forma ácida) en tubos de ensayo de vidrio de 15 × 100 mm.
2. Se calculó el volumen de NaOH 1 M requerido para generar los mEq requeridos, y se añadió suficiente agua a los tubos para mantener constante la proporción de volumen de solución con respecto a peso de resina.
3. Se añadieron los mEq requeridos de NaOH al polímero a partir de solución de reserva NaOH 1 M.
4. Se sellaron los tubos y se giraron durante 4 días para permitir llegar al equilibrio.
5. Se midió el pH equilibrado mientras se continuaba con la mezcla.

Los resultados se muestran en la fig. 16. Este ejemplo muestra que polialfa-fluoroacrilato tiene un pKa inferior (igual al valor de pH a media neutralización) que una resina de intercambio iónico que contiene metacrílico como Amberlite CG50. El valor de pKa para el material de gel de FAA (100982A1 de la Tabla 11) puede estimarse a partir de la fig. 16 a aproximadamente 5,6 frente 8 para Amberlite CG50. La incorporación de ácido acrílico tiende a aumentar pKa en proporción con el % en peso de ácido acrílico en el copolímero FAA-ácido acrílico. Esto indica que un grupo de extracción de electrones como flúor en la posición alfa para COOH reduce el pKa y aumenta la capacidad de unión global dentro del intervalo de pH fisiológico típico de 5 a 7.

### **Ejemplo 3: Procedimiento para predecir la unión de cationes en el GI humano**

Este procedimiento se usó para modelizar las condiciones de uso de un fármaco aglutinante de potasio y medir las características de unión del polímero para potasio (sólido objeto) en presencia de otros cationes en competencia. Se preparó una imitación de comida y se digirió artificialmente en presencia de pepsina y jugo pancreático. La secuencia de adición de enzimas y el perfil de pH se controlaron de manera que se simuló el procedimiento de digestión en el nivel del yeyuno. Los polímeros de prueba, precargados con litio, se añadieron a la imitación de comida digerida y se dejó que alcanzara el equilibrio durante un periodo de tiempo fijo; a continuación se centrifugó la mezcla y se sometió a ensayo el sobrenadante para  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{Mg}^{2+}$  por cromatografía de iones. El litio liberado se computó como el intercambio catiónico total, mientras que el descenso en las concentraciones de los otros cationes se usó para computar sus variaciones de unión en dietas occidentales.

#### **Preparación de resina**

Se lavó la resina (resina de prueba, o Dowex 50WX4-200 usado como comparación) extensamente en HCl 1 M para convertirlo en la forma H. A continuación se lavó extensamente en LiOH 1 M. Se eliminó el exceso de LiOH lavando en  $\text{ddH}_2\text{O}$ . Se liofilizaron las resinas y se almacenó en un desecador.

La fig. 1 ilustra concentraciones de cationes de inicio en imitación de comida y la fig. 2 ilustra la unión de cationes por resinas en imitación de comida.

#### **Medida de capacidades de unión en extractos cecales y fecales**

Se añadieron dos volúmenes (p/v) de  $\text{ddH}_2\text{O}$  en hielo frío a las heces humanas y a contenido cecal normal de conejos. Se incubaron con rotación a 4°C con rotación de extremo a extremo durante al menos 1 hora para extraer cationes solubles. Los extractos fecales y cecales, así como imitaciones de comida descongeladas, se centrifugaron a 2.000 g durante 10 minutos para aclarar. Se pesaron aproximadamente 50 mg de Dowex 50W de forma Li en tubos de ensayo de vidrio de 16 × 100 mm. Se incluyeron tubos de ensayo de control que no contenían resina. Se añadieron extractos o imitaciones aclarados a una concentración final de resina de 2,5 mg/ml. Se añadieron de 5 a 10 ml de extractos o imitación a los tubos de ensayo de control. Los tubos se sellaron y se giraron a 4°C durante 90 minutos. Los tubos se centrifugaron a 500 g durante treinta minutos para precipitar la resina. Se tomaron muestras de sobrenadante. A continuación se prepararon las muestras para cromatografía de iones girando a 13.000 g durante diez minutos, tomando el sobrenadante y haciéndolo pasar rápidamente a través de una membrana de diálisis de corte de 3.000 Da por

centrifugado. Se diluyeron adicionalmente los extractos 1:5 (v/v) en ddH<sub>2</sub>O antes de aplicarlos a las columnas Cl. Se determinaron las concentraciones de inicio (sin resina) y equilibrio (con resina) de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>, y se calculó la cantidad (en mmoles de catión/g de resina) de Li<sup>+</sup> liberados, así como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup> unidos.

#### 5 **Procedimiento para medir la unión de cationes por resinas en extractos fecales humanos**

Se prepararon resinas y heces de la forma siguiente. Se lavaron las resinas extensamente en HCl 1 M para convertirlas a la forma H. Se eliminó el exceso de HCl lavando en ddH<sub>2</sub>O. Se liofilizaron las resinas y se almacenó en un desecador. Se obtuvieron muestras fecales a partir de dos sujetos humanos, se congelaron inmediatamente y se almacenaron a -80°C para minimizar la producción de amonio *ex vivo*.

Todos los experimentos se realizaron en triplicado. Las barras de error de las figs. 3 y 4 indican valores de desviación típica. Las muestras fecales se volvieron a suspender en dos volúmenes de ddH<sub>2</sub>O enfriado en hielo (p/v) y se incubó durante toda la noche a 4°C para extraer cationes solubles. A continuación se aclaró el extracto centrifugando a 2.000 durante diez minutos. Se pesaron las resinas en forma H en columnas desechables de 15 ml de capacidad. Se lavaron extensamente en LiOH 150 mM para convertirlas en la forma Li. Se lavaron en ddH<sub>2</sub>O para eliminar el LiOH en exceso. Se aplicó el extracto fecal aclarado a las columnas hasta una concentración final de resinas de 2,5 mg/ml de extracto. Se retuvo una muestra para calcular las concentraciones de resina en ausencia de resina. Se taparon las columnas y se hicieron girar a 4°C durante tres horas. A continuación se fluyeron por centrifugado en tubos de polipropileno de 50 ml. Se midieron el pH de los extractos eluidos y los extractos fecales aclarados retenidos (no hubo cambios: el pH de la muestra 1 pH fue 6,75, el pH de la muestra 2 fue 7,1). A continuación se prepararon las muestras para cromatografía de iones por giro a 13.000 g durante diez minutos, tomando el sobrenadante y haciéndolo pasar rápidamente a través de una membrana de diálisis de corte 3.000 Da por centrifugado. A continuación se diluyeron adicionalmente los extractos 1:5 (v/v) en ddH<sub>2</sub>O antes de aplicarlos a las columnas Cl. Se determinaron las concentraciones de inicio (sin resina) y de equilibrio (con resina) de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>, y se calculó la cantidad (en mmoles de catión/g de resina) de Li<sup>+</sup> liberado, así como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup> unidos. En la fig. 4 "Total ocupado" se refiere a la suma de sitios de unión a Li<sup>+</sup> (es decir, monovalentes) ocupados por los otros cationes, teniendo en cuenta la naturaleza divalente de Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>.

Los datos presentados en la fig. 4 demuestran que la unión a potasio *ex vivo* en extractos fecales humanos para el material con base de FAA es aproximadamente el doble que la de Dowex 50WX4-200 (un material esencialmente idéntico en composición al aglutinante de potasio Kayexalato). La unión a potasio *ex vivo* por la resina Dowex es esencialmente la misma que la comunicada para resinas de sulfonato de poliestireno en estudios clínicos humanos, lo que establece este procedimiento como un buen predictor para rendimiento de unión *in vivo*. También indica que otros cationes, en particular magnesio y calcio, compiten con el potasio por los sitios de unión de los polímeros. La fig. 3 ilustra las concentraciones originales de cationes en las heces del Sujeto 1 y el Sujeto 2. La fig. 4 ilustra la unión de cationes en extractos fecales humanos a resinas de intercambio catiónico.

#### 40 **Ejemplo 4: Procedimiento de selección de membrana semipermeable con alta selectividad de unión a potasio con respecto a magnesio y calcio**

Este protocolo describe un procedimiento para optimizar materiales poliméricos con respecto a sus características de permselectividad iónica, que a continuación puede usarse como el componente de corteza para la preparación de partículas de intercambio iónico de núcleo-corteza selectivas de potasio.

#### 45 **Síntesis de polímero y preparación de membrana:**

Los materiales de membranas poliméricas con diferentes composiciones se prepararon por copolimerización de radicales de DBA (N,N-dibutilacrilamida) y DEAEMA (N,N'-dietilaminoetilmetacrilato) en una caja de guantes usando reactores miniaturizados en un formato de biblioteca. Se usó AIBN como iniciador y etanol como disolvente. Los polímeros se aislaron por precipitación en agua, se secaron por congelación y se caracterizaron por GPC y RMN-H. La composición del polímero (% en moles de DBA) está comprendida entre el 30% y el 70% y el peso molecular está comprendido entre 200K y 300K según se muestra a continuación:

Tabla 14

ID Polímero 101224	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Nm (×10 <sup>3</sup> )	327	326	322	285	240	217
Pm (×10 <sup>3</sup> )	584	563	520	467	411	340
PDI	1,78	1,73	1,61	1,64	1,71	1,56
Composición(DBA,% en moles)	31,2	37,1	48,5	56,1	64,4	68,5

Las membranas de polímero se prepararon vertiendo una solución de tolueno al 2% en peso de DBA-co-DEAEMA en una membrana de diálisis de celulosa regenerada (membrana RC con PmCO de 14 K). Después de que se evaporó el tolueno, se formó una membrana de polímero sobre la parte superior de la membrana de diálisis. Así se preparó una membrana compuesta de membrana de polímero y membrana RC.

**Estudio de permeabilidad en cationes**

La membrana compuesta se fijó primero a un tubo de vidrio con diámetro de 13 mm, y a continuación se sumergió en una solución donadora de cationes de 2 L. Se llenó el tubo con 10 ml de solución aceptora (solución de lactosa con la misma osmolalidad que la solución donadora (240 mM)). Se muestreó la solución aceptora en un intervalo de tiempo especificado y se analizó por cromatografía de iones. Véase fig. 5.

La solución donadora se preparó mezclando la solución acuosa de NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, y MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O. Se aplicó tampón en la solución hasta pH 6 usando solución 14 mM de MES (ácido 2-[N-morfolin]etanosulfónico). Las concentraciones de los diferentes cationes determinadas por CI fueron las siguientes: [Na<sup>+</sup>], 40,46 mM; [K<sup>+</sup>], 31,44 mM; [Mg<sup>2+</sup>], 33,25 mM; [Ca<sup>2+</sup>], 22,324 mM.

Determinación del coeficiente de permeabilidad (P) de diferentes cationes: según se menciona en la configuración de medida, la solución aceptora se muestreó en un intervalo de tiempo específico y se analizó por CI. Suponiendo una primera ley de difusión de Fick, P se obtiene fácilmente por linealización de los datos, siguiendo un procedimiento de cálculo comunicado en la ecuación 1 en G. Van den Mooter, C. Samyn, y R. Kinget, International Journal of Pharmaceutics, 111, 127-136 (1994). Así se calcularon los coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes a partir de la pendiente de esta relación lineal.

$$\ln \left( \frac{C_0 - C_a}{C_0} \right) = \frac{PS}{V_a} t \quad \text{Ecuación 1}$$

en la que C<sub>0</sub> es la concentración inicial del soluto en el compartimento del donador y C<sub>a</sub> la concentración en el compartimento del aceptor en el tiempo t, V<sub>a</sub> es el volumen del compartimento del aceptor, y S la superficie de la membrana.

Permeabilidad: Según se describe anteriormente, se calculó el coeficiente de permeabilidad para cada catión. Normalizando el coeficiente de permeabilidad de Na<sup>+</sup> como 1, la permeabilidad para los cationes M1 y M2 puede calcularse del modo siguiente: P<sub>M1</sub><sup>M2</sup> = P(M2)/P(M1)

**Coefficientes de permeabilidad de diferentes cationes a través de diferentes membranas:**

La Tabla 14 muestra los coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes a diferentes membranas. Cuando los polímeros son más hidrófilos (Polímero D3 y D4 con % de DBA 48,5 y 56,1%, respectivamente), todos los cationes, como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup>, son más permeables y sus coeficientes de permeabilidad son comparables a los de una membrana de diálisis en blanco (membrana RC) y reflejan la autodifusividad de los cationes. Sin embargo, con el contenido creciente de DBA en la membrana del polímero (véase Tabla 15 para D5 y D6), los coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes se redujeron en comparación con la membrana en blanco, lo que significa que la naturaleza hidrófoba de la membrana de polímero podría hacer los cationes menos permeables a través de la barrera hidrófoba.

Tabla 15 Coeficientes de permeabilidad de cationes a diferentes membranas

ID Polímero	DBA (% en moles)	PNa <sup>+</sup> (cm/seg)	PK <sup>+</sup> (cm/seg)	PMg <sup>2+</sup> (cm/seg)	PCa <sup>2+</sup> (cm/seg)
D3	48,5	2,41(±0,26)E -4	3,11(±0,34)E -4	6,50(±0,08)E -5	6,0(±0,07)E -5
D4	56,1	4,28(±0,44)E -5	6,11(±0,61)E -4	1,13(±0,11)E -5	1,04(±0,05)E -5
D5	64,4	4,32(±0,20)E -6	5,79(±3,59)E -6	5,42(±4,11)E -7	3,32(±3,33)E -7
D6	68,5	1,50(±0,05)E -7	-	-	-

Otra característica para la permeabilidad de diferentes cationes es su permeabilidad. Normalizando el valor de P<sub>Na+</sub> como 1, puede calcularse la permeabilidad para otros cationes y los resultados se muestran en la Tabla 16. La permeabilidad de PMg/PNa y PCa/PNa disminuye con el aumento en el contenido de DBA en las membranas de polímeros, lo que implica que las membranas de polímero más hidrófobas pueden tener mejor selectividad para diferentes cationes. Para una mejor selectividad para diferentes cationes, deben considerarse dos factores: la densidad de carga y la hidrofobia de la membrana.

Tabla 16

ID Polímero	DBA(%)	P(K <sup>+</sup> )/P(Na <sup>+</sup> )	P(Ca <sup>2+</sup> )/P(Na <sup>+</sup> )	P(Mg <sup>2+</sup> )/P(Na <sup>+</sup> )	P(K <sup>+</sup> )/P(Mg <sup>2+</sup> )
D3	48,5	1,29	0,27	0,25	5,16
D4	56,1	1,43	0,26	0,24	5,96
D5	64,4	1,34	0,13	0,08	16,75

**Ejemplo 5: Síntesis de ácido poli-2-fluoroacrílico perlas**

5 Las perlas se preparan mediante un procedimiento de suspensión directa en el que se dispersa en agua una mezcla de éster metílico 2-fluoroacrílico/divinilbenceno/peróxido de benzoilo en una proporción en peso 90/9/1 con fuerte cizalla con polialcohol vinílico como agente de suspensión. La suspensión se agita y se calienta a 80°C durante 10 horas. Se elimina el monómero residual por extracción por vapor. A continuación se filtran las perlas y se tratan con NaOH 3 M acuosa para hidrolizar el polímero, a continuación se lava, se trata con HCl, se lava con agua, y finalmente se seca para formar las partículas deseadas de ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico. El diámetro medio de las perlas es de 250 micrómetros medido por Master Sizer (Malvern RU).

**Ejemplo 6: Preparación de partículas de ácido poli-2-fluoroacrílico/núcleo-(DBA-DEAEMA)/corteza**

15 Las partículas de núcleo-corteza se preparan formando un recubrimiento de polímero D2 en las perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico preparadas en el ejemplo 5 usando un recubridor Wurster. El polímero de corteza preparado en el ejemplo 4 se disuelve primero en un 20% en peso en tolueno, y la solución así obtenida se dispersa a continuación en agua en una proporción 1:4 en peso con el 2% en peso basado en la fase orgánica de CTAB (bromuro de hexadeciltrimetilamonio) como tensioactivo, usando un homogeneizador de alta cizalla Ultra-Turrax. El tolueno se extrae a continuación por evaporación a presión reducida. El diámetro medio de las partículas de dispersión es de 0,3 micrómetros, medido por Dispersión Luminosa Dinámica. Las perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico se recubren por pulverización con la dispersión del polímero de corteza usando una unidad portátil de 2"-4"/6" de recubridor Wurster de lecho fluido. La unidad de lecho fluidizado se acciona de manera que en las partículas de núcleo se deposita un recubrimiento de un grosor medio de 5 micrómetros.

Se espera que la capacidad de unión a potasio cuando se mide en un extracto fecal según se describe en el Ejemplo 3 sea el doble de alta que la medida con las perlas de ácido poli- $\alpha$ -fluoroacrílico sin recubrimiento.

30 **Ejemplo comparativo 7: Preparación de partículas de sulfonato de poliestireno/núcleo-polietilenimina/corteza con propiedades de unión selectiva a Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>** (ejemplo de referencia)

**Procedimiento para recubrimiento PEI en perlas Dowex**

35 Se compraron PEI (poli(etilenimina), Pm 10.000) y perlas Dowex (forma H, X4-200) en fuentes comerciales. Se prepararon soluciones acuosas de PEI con diferentes concentraciones disolviendo PEI directamente en agua nanopura. Las perlas Dowex secas y pesadas se mezclaron con solución acuosa de PEI en tubos de vidrio de formato de biblioteca. Después de un tiempo de reacción especificado, los tubos se sellaron y se centrifugaron a 1.000 rpm durante 15 minutos, a continuación se decantaron completamente las soluciones de sobrenadante. A las perlas de cada tubo se añadió agua nanopura a un volumen total de 10 ml y todos los tubos se sellaron y se agitaron durante 30 minutos. Se repitió la misma agitación-centrifugado 3 veces. Las perlas se secaron por congelación y se pesaron hasta que se obtuvo un peso constante.

45 En la Tabla 17 se muestran la composición de solución de reacción y el aumento del peso del gel.

Tabla 17 Condiciones para recubrimiento PEI en perlas Dowex

Peso de perla Dowex (g)	PEI conc. (% peso)	Volumen PEI (ml)	Tiempo de reacción (horas)	ID perlas recubiertas	Aumento de peso (□% peso)
0,1274	2,5	10	1	DOWEX (2,5 peso-1 h)	*
0,2223	2,5	10	6	DOWEX (2,5 peso-6 h)	3,1
0,1609	1,5	10	1	DOWEX (2,5 peso-1 h)	*
0,2407	1,5	10	6	DOWEX (2,5 peso-6 h)	0,9
0,2016	0,5	10	1	DOWEX (2,5 peso-1 h)	*
0,2347	0,5	10	6	DOWEX (2,5 peso-6 h)	*

\* No se observó aumento de peso.

5

### Procedimiento para estudio de unión

Se disolvió una mezcla de NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub> y CaCl<sub>2</sub> en un tampón MES (pH 6,0) (MES, ácido 2-[N-morfolin]etanosulfónico). La concentración para cada catión se determinó por Cl. Las concentraciones para Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup> son 26,4 mM, 9,75 mM, 4,75 mM y 4,16 mM, respectivamente.

10

Se puso la mezcla recubierta con PEI seca en un tubo que contiene 5 ml de solución de tampón MES de NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub> y CaCl<sub>2</sub>. El tubo se selló y se agitó. Después de un cierto periodo de tiempo según se indica en la fig. 6, se centrifugó el tubo. A continuación se extrajeron 100 microlitros de solución del sobrenadante para análisis por Cl. Se calculó la cantidad de unión de perlas recubiertas con PEI para diferentes cationes a partir del cambio de concentración en la solución.

15

El cálculo es el siguiente:

$$\text{Ion unido en perlas (mmol/g)} = [V \times (C_0 - C_t) / \{[\text{peso de perlas}] \times 1000\}]$$

20

C<sub>0</sub>: concentración inicial de ion metálico (en mM)

C<sub>t</sub>: concentración de ion metálico después de unión a perlas en un cierto tiempo (t h) (en mM)

25

V: volumen de solución (5 ml)

Peso de perlas (g)

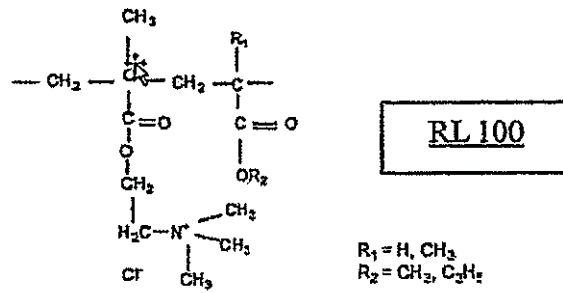
En la fig. 6 se muestran los datos de unión de diferentes perlas recubiertas con PEI para diferentes cationes. Las perlas Dowex recubiertas con PEI muestran unión a Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> superior que las perlas sin recubrimiento (perlas desnudas). Las perlas recubiertas muestran una unión mucho más selectiva que las perlas desnudas. Cuanto más grueso es el recubrimiento de PEI (por ejemplo Dowex (2,5 peso-6 h), recubiertas con solución de PEI del 2,5% en peso durante 6 horas), más selectivas son para los diferentes cationes. El estudio de cinética de la unión muestra que la unión de cationes se equilibra más rápidamente para las perlas con recubrimiento más fino y para las perlas desnudas.

35

### **Ejemplo comparativo 8: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de Eudragit** (ejemplo de referencia)

Material de corteza: Eudragit RL100 (Rohm), un copolímero de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con del 8,85 al 11,96% de unidades de metacrilato de amonio catiónicas, el 10% en peso en etanol y el 10% en peso en triacetina. Núcleo: Lewatit (sulfonato de poliestireno reticulado en forma de sodio), tamaño: 300 µm.

40



La corteza se aplicó usando un recubridor FluidAir Wurster.

5 La unión se midió en las siguientes condiciones:

Solución donadora: KCl 50 mM y MgCl<sub>2</sub> 50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml

10

Duración: 6 horas

La fig. 7 muestra el efecto de la corteza en unión a Mg<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup>. Con una proporción creciente corteza-núcleo, la unión a Mg<sup>2+</sup> se redujo y la unión a K<sup>+</sup> aumentó. Un recubrimiento de corteza del 20% en peso dio una capacidad de unión a K<sup>+</sup> de 1,65 meq/g, que es aproximadamente 3 veces mayor que para Dowex sin recubrimiento.

15

**Ejemplo comparativo 9: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de polietilenimina bencilada**

**Síntesis de polietilenimina bencilada (PEI)** (ejemplo de referencia)

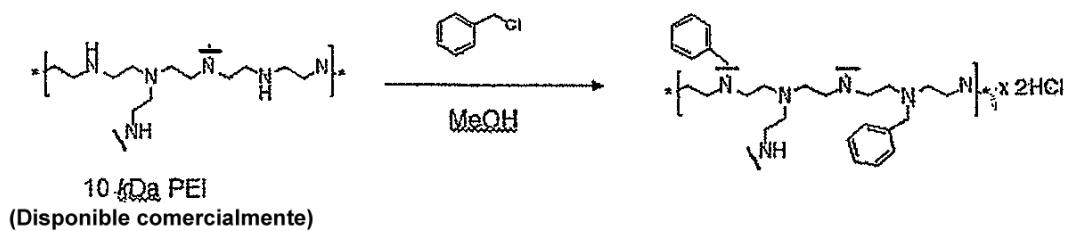
20

En un matraz de base redonda de 250 ml se cargaron 15,6 g de PEI (363 mmol de -NH<sub>2</sub>) y 125 ml de etanol, esta mezcla se agitó magnéticamente hasta que la PEI se disolvió completamente, a continuación se añadieron 30 g de NaHCO<sub>3</sub> (Pm, 84; 256 mmol) y 40 ml de cloruro de bencilo (363 mmol). Se hizo reaccionar la mezcla anterior a 55°C en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción de suspensión espesa, seguido por filtración para eliminar la sal inorgánica. El disolvente en el filtrado se eliminó al vacío. Se usó de nuevo diclorometano para redissolver el producto de reacción; posteriormente se eliminó adicionalmente la sal inorgánica por filtración. Se eliminó el disolvente en el filtrado de nuevo al vacío. Finalmente, se trituró el producto en hexano, se filtró y se lavó con hexano, y se secó al vacío. El grado de bencilación fue del 84% determinado por RMN-<sup>1</sup>H. Se prepararon materiales similares con diversos grados de bencilación (respectivamente, el 20% y el 40% para Ben(20) y Ben(40)) ajustando la proporción de cloruro de bencilo con PEI.

25

30

Se recubrió la polietilenimina bencilada (Ben-PEI) en perlas Dowex.



35 La corteza se recubrió usando coacervación de disolvente. La corteza Ben(84)-PEI se disolvió en mezcla de metanol y agua (3:1) a pH de 3. La corteza y el núcleo se mezclaron durante 5 minutos y se eliminó el metanol por rotovap (40 minutos), se aisló, se lavó y se secó.

40 La unión se midió en las siguientes condiciones:

Soluciones de donador: KCl 50 mM y MgCl<sub>2</sub> 50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml



Duración: 6 y 24 horas

Los resultados de las medidas de unión se muestran en la fig. 8. Ben(84)-PEI mostró unión selectiva para potasio después de 6 y 24 horas según se revela por la menor unión a  $Mg^{2+}$  en comparación con las perlas desnudas.

La fig. 9 ilustra la estabilidad de perlas Dowex (K) recubiertas con Ben(84)-PEI en condiciones ácidas representativas de las condiciones ácidas del estómago. Las perlas se expusieron a HCl pH 2 durante 6 horas, se aislaron y se secaron. La selectividad de unión se sometió a prueba para las perlas postratadas. Las condiciones de unión fueron las siguientes:

Soluciones donadoras: KCl 50 mM y  $MgCl_2$  50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml

Duración: 6 y 24 horas

El recubrimiento era estable y la selectividad de la unión se mantuvo a 6 y 24 horas.

#### **Ejemplo 10: Perlas FAA con corteza de polietilenimina bencilada**

La corteza se aplicó en el núcleo de FAA por el procedimiento de coacervación de disolvente. La corteza, Ben(84)-PEI, se disolvió en mezcla de metanol y agua (3:1) a pH de 4,5. La corteza y el núcleo se mezclaron durante 5 minutos y el metanol se eliminó por rotovap (40 minutos), se aisló, se lavó y se secó.

La unión se midió en las siguientes condiciones:

Soluciones donadoras: KCl 50 mM y  $MgCl_2$  50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml

Duración: 6 horas

La unión a potasio se calculó a partir de la ingesta real de magnesio y la capacidad de unión global de polímero que fue de 5,74 meq/g. Los resultados se muestran en la fig. 10. El aumento de la proporción de corteza/núcleo provocó una disminución en la unión a magnesio que indica un aumento en la unión a potasio.

#### **Ejemplo comparativo 11: Recubrimiento por precipitación inducida por cambio de pH**

La corteza está formada por PEI bencilada, Ben (~20%); y Ben (~40%) en un núcleo de Dowex (K). La unión se midió en KCl 50 mM y  $MgCl_2$  50 mM.

La fig. 11 muestra los resultados de los experimentos de la unión. El procedimiento de precipitación controlado para muestra de PEI bencilada al 40% mejora el recubrimiento y esta combinación de procedimiento de recubrimiento y materiales da una mayor selectividad de unión.

#### **Ejemplo 12: Filtrado en membrana de polímeros de corteza**

Se filtraron polímeros de corteza por recubrimiento de una membrana plana por medio de vertido de disolvente y usando la membrana recubierta como la barrera en una celda de difusión, según se representa en la fig. 15. La solución donadora era de tampón 50 mM de ácido 2-[N-morfolino]jetanosulfónico (MES) tampón a pH 6,5 con  $K^+$  y  $Mg^{2+}$  50 mM. El coeficiente de permeabilidad se calculó según se describe en el Ejemplo 4 anterior. Se sometió a ensayo la B-PEI reticulada usando este procedimiento. Se reticuló B-PEI (35% en moles) con diacrilato de 1,4-butanodiol. El agente de reticulación se hizo reaccionar en la parte superior de B-PEI seca durante 4 horas. El filtrado se realizó en KCl 50 mM y  $MgCl_2$  50 mM en tampón MES 50 mM. El agente de reticulación (diacrilato) se hizo reaccionar con membrana de B-PEI (35% en moles). Según se muestra en la fig. 13, la adición del agente de reticulación redujo el coeficiente de permeabilidad y también mostró una buena selectividad.

Las combinaciones de Eudragit RL 100 y RS 100 se evaluaron también usando el procedimiento de la fig. 12. Los resultados se muestran en la fig. 14. La adición de RS100 en RL100 puede reducir la permeabilidad y la permselectividad permanece en el mismo intervalo. Las membranas con más del 50% en peso de RS 100 perdieron selectividad ( $[K^+]$  en la misma escala, pero  $[Mg^{2+}]$  mucho más elevado que otros compuestos).

**Ejemplo 13: Efectos de ácidos biliares en la unión a K<sup>+</sup>**

Se recubrió primero Dowex (Li) (~100 µm) con solución acuosa de PEI. Se retiró el sobrenadante y se reticuló adicionalmente con 1,2-Bis-(2-yodoetoxi)-etano (BIEE). Se midió la unión en KCl 50 mM y MgCl<sub>2</sub> 50 mM, tampón MES, pH 6,5. El extracto de ácidos biliares usado fue de 2 mg/ml (extracto biliar porcino con el 60% de ácidos biliares y el 40% de productos desconocidos, es decir, ácidos grasos libres, fosfolípidos, etc.). Tiempo: 6 y 24 h y contenido de las perlas: 4 mg/ml. Los resultados se muestran en las fig. 15A y 15B. Se observó un rendimiento mejorado de la corteza en presencia de ácidos biliares, ácidos grasos y lípidos.

**Ejemplo 13: Síntesis de perlas de 2-fluoroacrilato de metilo**

Todos los compuestos químicos se compraron en fuentes comerciales y se usaron según se recibieron, excepto en lo que se observa. Las reacciones se efectuaron en nitrógeno. Los monómeros usados fueron 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA); los agentes de reticulación fueron divinilbenceno (DVB); iniciador: azobisisobutironitrilo (AIBN) y peróxido de lauroilo (LPO); estabilizador de suspensión polialcohol vinílico (PVA)-PM 85.000 a 146.000, hidrolizado del 87 al 89%; y sal: cloruro de sodio (NaCl). MeFA y DVB se destilaron al vacío.

*Procedimiento general para síntesis de perlas de MeFA:*

Un matraz de 3 bocas de tipo Morton equipado con un agitador mecánico, un condensador de agua y un tabique de caucho se cargó con una solución acuosa que contenía PVA (y NaCl en algunos casos). Se agitó la solución y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió una solución orgánica que contenía MeFA, DVB y un iniciador. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, y se calentó en un baño de aceite de 70 a 80°C durante 2 a 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lavó con agua el sólido blanco. Se examinó el sólido al microscopio y/o Malvern Master Sizer. El sólido se aisló mediante secado con congelación o se usó directamente en la etapa siguiente (reacción de hidrólisis).

*Procedimiento general para hidrólisis de perlas de MeFA para producir perlas de FAA:*

Se suspendieron perlas de MeFA en solución acuosa de NaOH (o KOH) al 10% en peso a una concentración del 10% en peso. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 90°C durante 20 h, y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se lavó el sólido con agua y HCl 4 M y a continuación se secó por congelación.

*Síntesis de perlas de MeFA sin NaCl en fase acuosa y AIBN como iniciador:*

Un matraz de 3 bocas de tipo Morton de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador de agua y un tabique de caucho se cargó con 75 g de solución acuosa que contenía el 1% en peso de PVA. Se agitó la solución a 605 rpm y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió una solución orgánica que contenía MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) y AIBN (0,075 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, y se lavó el sólido blanco con agua. Al microscopio se observaron grandes partículas irregulares (~1 mm).

*Síntesis de perlas de MeFA con NaCl en fase acuosa y AIBN como iniciador:*

Un matraz de 3 bocas de tipo Morton de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador de agua y un tabique de caucho se cargó con 75 g de solución acuosa que contenía el 2% en peso de PVA y el 3,75% en peso de NaCl. Se agitó la solución a 502 rpm y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió una solución orgánica que contenía MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) y AIBN (0,075 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min, y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 6 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se lavó el sólido blanco con agua. Al microscopio se observaron perlas esféricas (~90 µm) y algunas partículas grandes de gel.

*Síntesis de perlas de MeFA sin NaCl en fase acuosa y LPO as iniciador:*

Un matraz de 3 bocas de tipo Morton de 250 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador de agua y un tabique de caucho se cargó con 75 g de solución acuosa que contenía el 2% en peso de PVA. Se agitó la solución a 503 rpm y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió una solución orgánica que contenía MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) y LPO (0,15 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se lavó el sólido con agua, y se secó por congelación. Se obtuvo un polvo blanco (11,85 g). Al microscopio se observaron grandes partículas irregulares (0,5 a 1 mm) de perlas agregadas.

Síntesis de perlas de MeFA con NaCl en fase acuosa y LPO como iniciador:

Un matraz de 3 bocas de tipo Morton de 1.000 mL equipado con un agitador mecánico, un condensador de agua y un tabique de caucho se cargó con 300 g de solución acuosa que contenía el 1% en peso de PVA y el 3,75% en peso de NaCl. Se agitó la solución a 307 rpm y se purgó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió una solución orgánica que contenía MeFA (54 g), DVB (6 g) y LPO (0,6 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min y se calentó en un baño de aceite a 70°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se lavó el sólido con agua y se secó por congelación. Se obtuvo un polvo blanco (56 g). Al microscopio se observaron perlas esféricas (~100 µm).

**Ejemplo 14: Eficacia *in vivo* de forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup> de polímero de fluoroacrilato (FAA) comparada con kayexalato (sulfonato de poliestireno)**

Se aclimataron 40 ratas macho durante tres días a dieta de Harlan Teklad TD.04498, en las que se asignaron aleatoriamente a cuatro grupos de diez ratas. A continuación se alimentó a los cuatro grupos durante cuatro días más con una mezcla de dieta de Harlan Teklad TD.04498 con artículos de prueba o control según la Tabla 18.

Tabla 18

Grupo	Número de animales	Grupos de tratamiento	Concentración de artículo de prueba en la dieta (g/kg)	Niveles de dosis (% dieta p/p)
1	10	Control de celulosa	20	2%
2	10	Kayexalato: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	21,5	2,15%
3	10	Polímero FAA: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	23	2,3%
4	10	Polímero FAA: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	11,5	1,15%

Kayexalato al 2,15%: la forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup> corresponde a Kayexalato al 2%: forma H<sup>+</sup> y polímero de FAA al 2,3%: la forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup> corresponde a polímero de FAA al 2%: forma H<sup>+</sup>. Los valores de capacidad de unión comunicados más adelante corresponden a los polímeros de forma H<sup>+</sup>. El polímero de FAA usado en este estudio *in vivo* se sintetizó usando el mismo procedimiento que el mostrado en la Tabla 11, para número de polímero 100982A1, y el material se sometió adicionalmente a intercambio iónico con iones de amonio.

Se recogieron heces de cada rata y se agruparon en reserva cada 24 h. Se liofilizaron las heces y se registraron los pesos en seco por rata y día. Se extrajeron los cationes fecales en HCl 1 M durante toda la noche y se midió usando cromatografía de iones. Se calcularon los moles totales de cada catión (sodio, amonio, potasio, magnesio y calcio) excretado en las heces de cada rata al día.

Se determinó que el efecto de los polímeros en cationes fecales alcanzó el equilibrio después de dos días de tratamiento. Se agruparon los datos para los días tercero y cuarto y se muestran en la fig. 17. Un análisis estadístico de los datos de los días tercero y cuarto de tratamiento indica que el polímero de FAA: forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup> se une significativamente más a sodio, amonio, potasio y calcio que el kayexalato.

Se calculó la cantidad de cada catión (en mEq) unido por gramo de polímero en forma H<sup>+</sup> basándose en la ingesta en la dieta de polímero y en la diferencia entre la cantidad de catión en las heces de animales de control frente a la cantidad de catión en las heces de animales de prueba en dietas que contenían el 2% de artículos de prueba. Las capacidades de unión *in vivo* calculadas para kayexalato y polímero de FAA: forma NH<sub>4</sub><sup>+</sup> se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19: mEq de cationes unidos *in vivo* por g de resina (cuando presente al 2% en la dieta)

	Na	NH <sub>4</sub>	K	Mg	Ca	mEq totales
<b>Kayexalato</b>	1,09	0,41	0,24	0,66	0,46	<b>2,87</b>
Polímero FAA: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	2,11	1,10	0,44	1,13	1,30	<b>6,07</b>

Aunque en la presente memoria descriptiva se han mostrado y descrito formas de realización de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que dichas formas de realización se proporcionan sólo a modo de ejemplo. Las siguientes reivindicaciones definen el ámbito de la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Polímero de unión a potasio para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia coadministrado con un fármaco que provoca retención de potasio,  
en el que el polímero de unión a potasio comprende
- 10 a) grupos ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos sulfónico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfónico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-\text{OPO}_3^-$ ) y sulfamato ( $-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$ ), y
- b) un sustituyente de reducción de pKa situado adyacente al grupo ácido, en el que el sustituyente de extracción de electrones se selecciona entre el grupo que consiste en un grupo hidroxilo, un grupo éter, un grupo éster y un átomo de haluro.
- 15 2. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el sustituyente de extracción de electrones es flúor cuando el grupo ácido es carboxílico.
- 20 3. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 o 2 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el fármaco que causa retención de potasio se selecciona entre diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina y trimetoprim.
- 25 4. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el fármaco coadministrado está
- a) formulado junto al polímero de unión a potasio en la misma forma de dosificación y administrado de forma simultánea,  
b) formulado independientemente del polímero de unión a potasio en una forma de dosificación separada y administrado de forma simultánea, o
- 30 c) formulado independientemente del polímero de unión a potasio en una forma de dosificación separada y administrado por separado.
- 35 5. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el grupo ácido está en forma protonada, ionizada o anhídrida.
6. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que, cuando el polímero de unión a potasio se usa sin una corteza, el polímero es distinto de sulfonato de poliestireno.
- 40 7. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el fármaco coadministrado provoca hipercalemia.
- 45 8. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el polímero es un ácido poli-alfa-fluoroacrílico o polímero de poli-ácido difluoromaleico, o una sal de los mismos o una combinación de ellos.
- 50 9. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el polímero es un polímero de ácido alfa-fluoroacrílico reticulado con divinilbenceno, etilen-bisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etilendiamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol, vinilsulfona, éter polivinílico de N,N'-metilbisacrilamida, polialiléter o una combinación de los mismos.
- 55 10. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el polímero de unión a potasio comprende además una corteza física o químicamente unida al polímero.
- 60 11. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 10 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que la corteza comprende copolímeros de vinilamina, etilenimina, propilenimina, alilamina, metalilamina, vinilpiridinas, alquiaminoalquil(met)acrilatos, alquiaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, aductos de amina alifática o amina aromática con electrófilo como epiclorhidrina, haluros de alquilo o epóxidos.
12. Polímero de unión a potasio de la reivindicación 11 para su uso en un procedimiento terapéutico o

profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que la corteza está reticulada por epóxidos, haluros, ésteres, isocianato, o anhídridos como epíclorhidrina, diisocianatos de alquilo, dihaluros de alquilo, o diésteres.

5 13. Polímero de unión a potasio de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para su uso en un procedimiento terapéutico o profiláctico para tratar la hipercalemia, en el que el polímero de unión a potasio comprende

a) un núcleo de polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno, y

10 b) una corteza de polietilenimina bencilada o N-dodecilpolietilenimina.

14. Uso de un polímero de unión a potasio de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico o profiláctico de hipercalemia coadministrado con un fármaco que provoca retención de potasio.

15 15. Uso según la reivindicación 14, en el que el medicamento se coadministra con un fármaco seleccionado entre diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina y trimetoprim.

20 16. Uso según reivindicaciones 14 a 15, en el que el medicamento se administra de forma simultánea o separada del fármaco.

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que el fármaco coadministrado provoca hipercalemia.

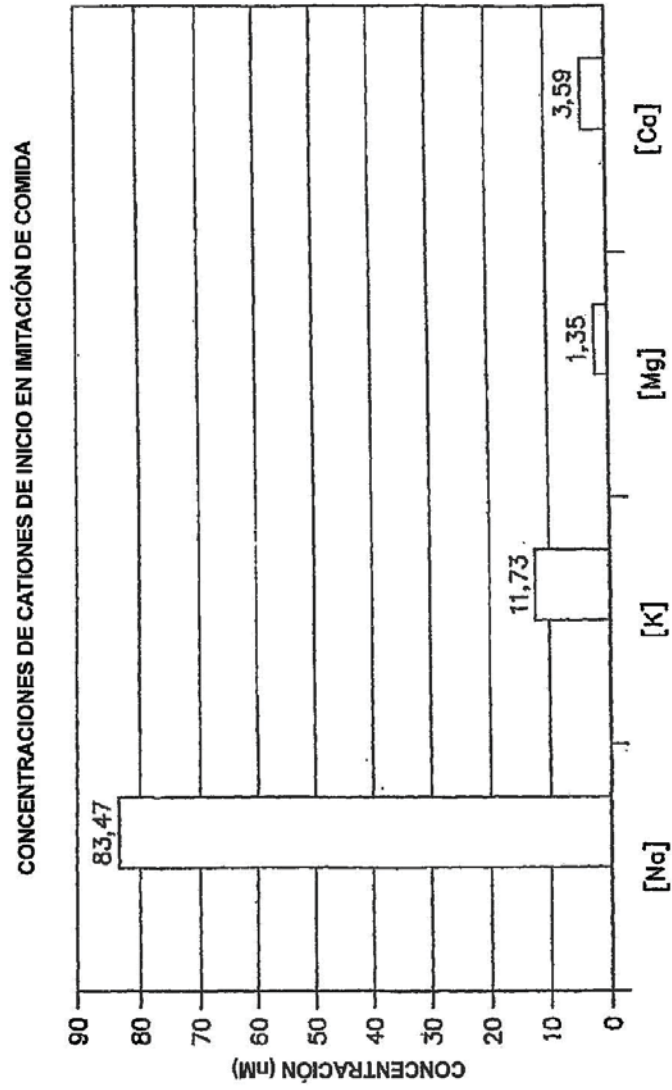
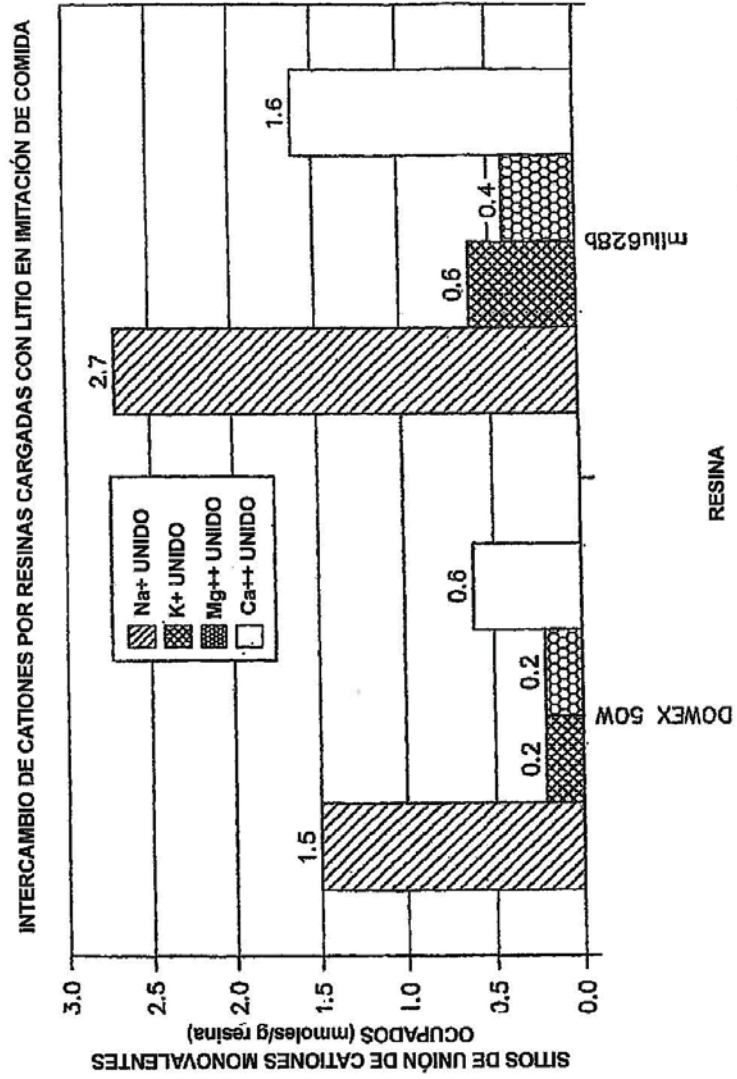


FIG. 1



**FIG. 2**

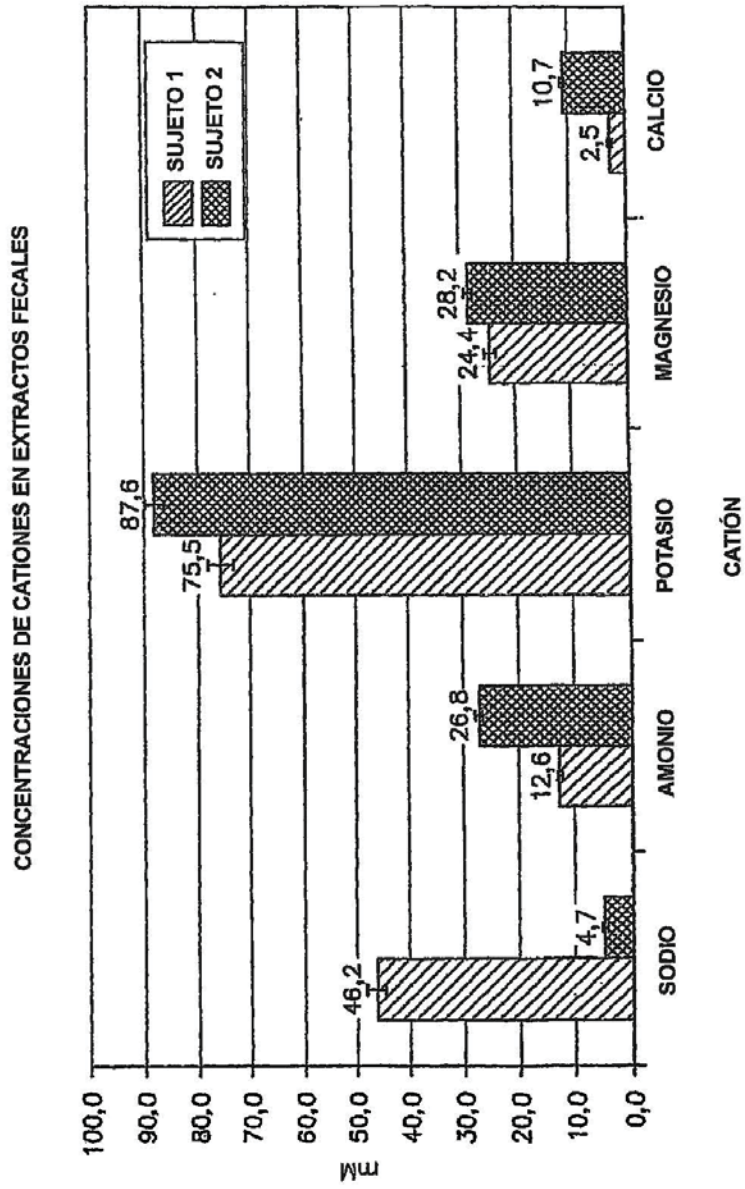


FIG. 3



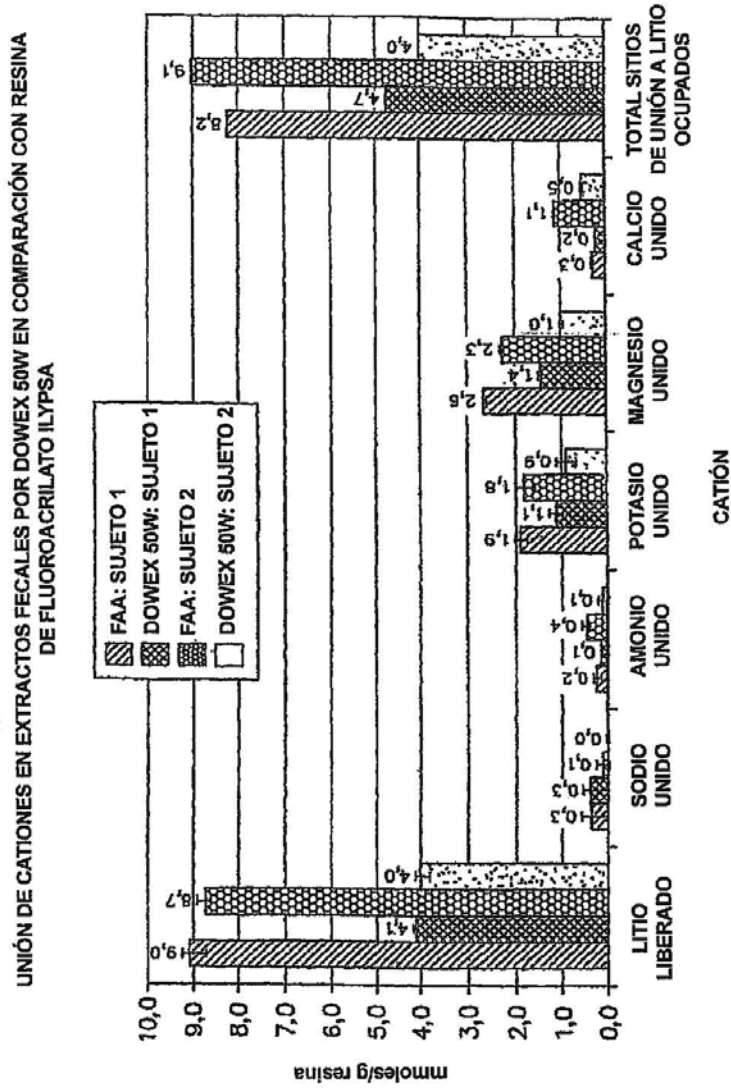
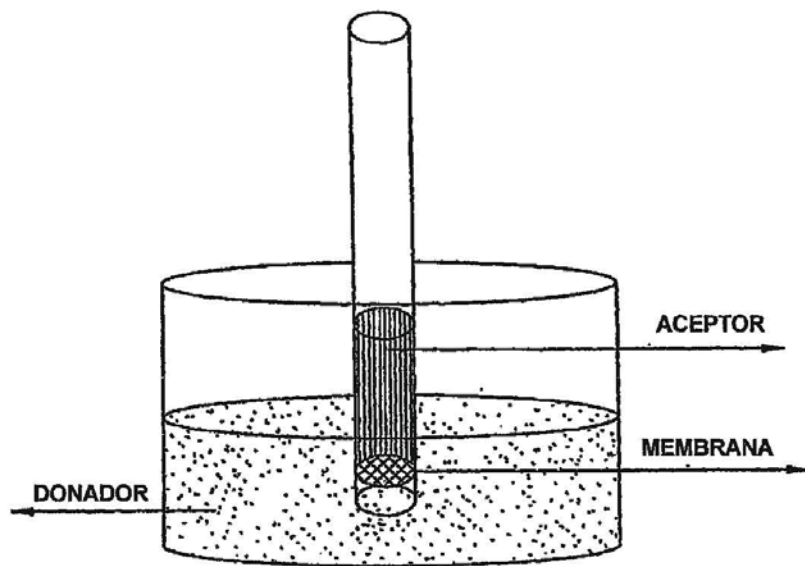


FIG. 4

FIG. 5



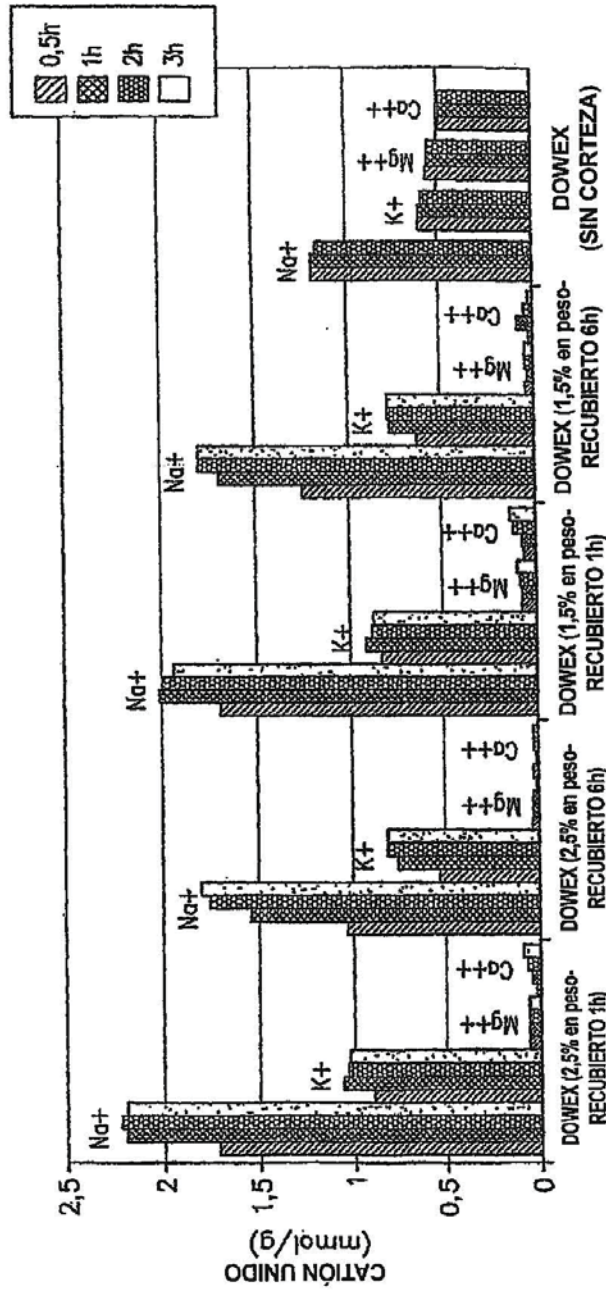


FIG. 6

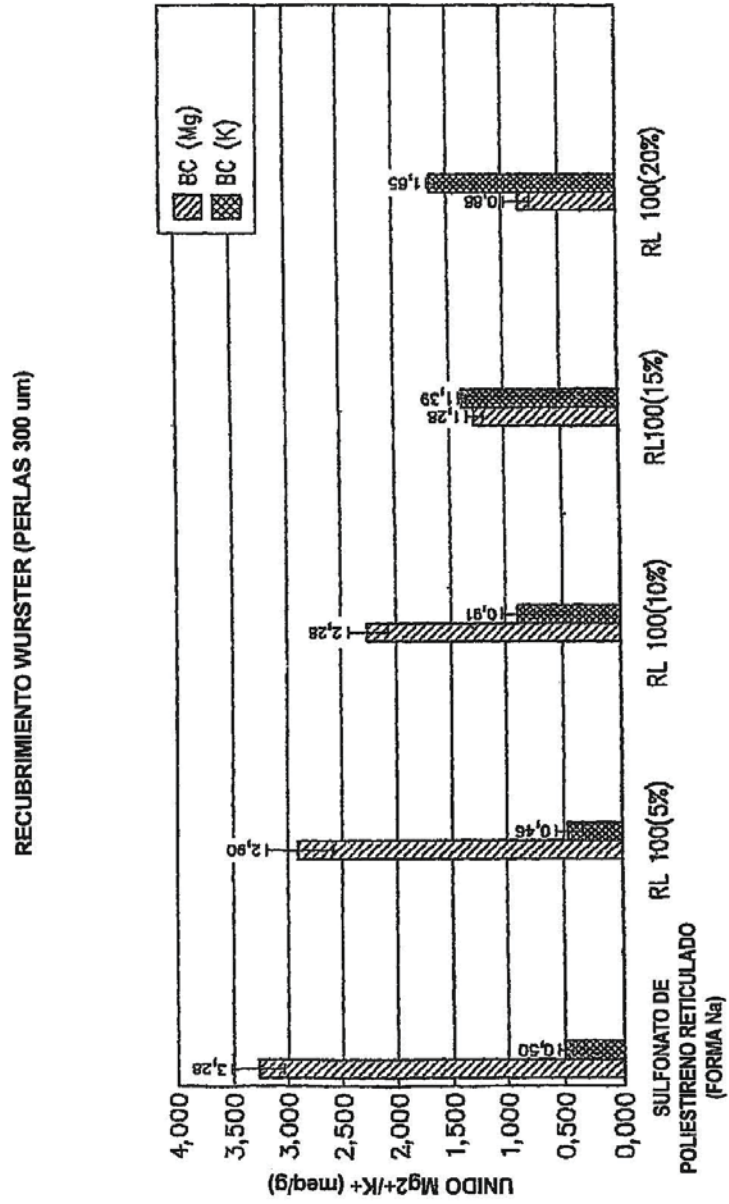


FIG. 7

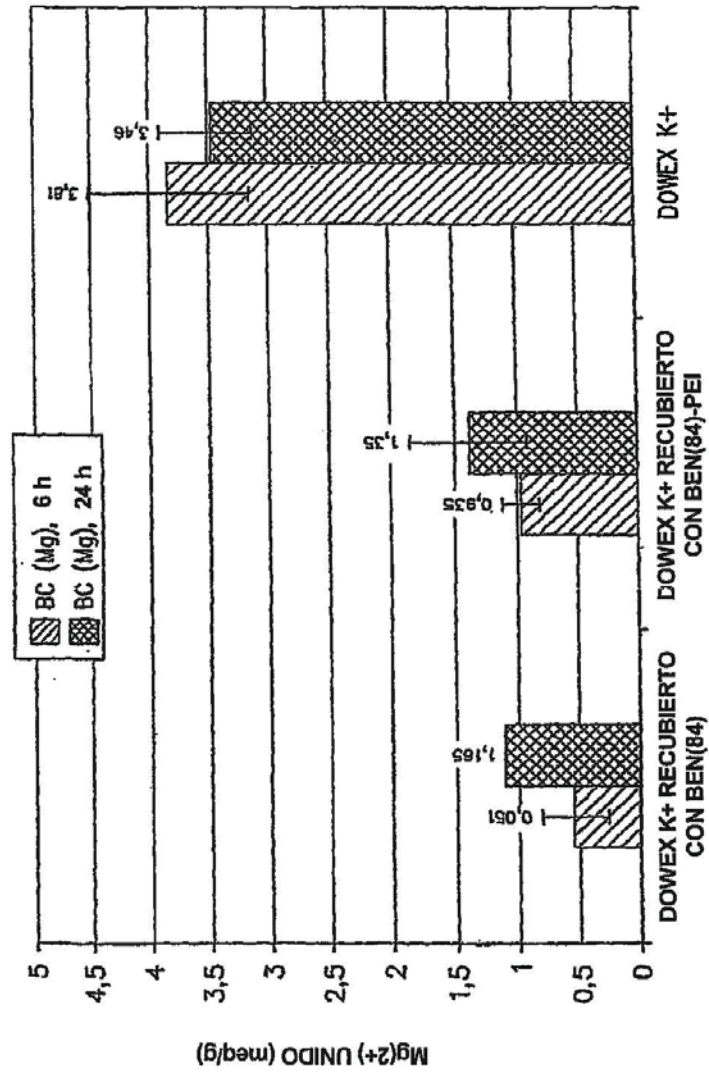


FIG. 8

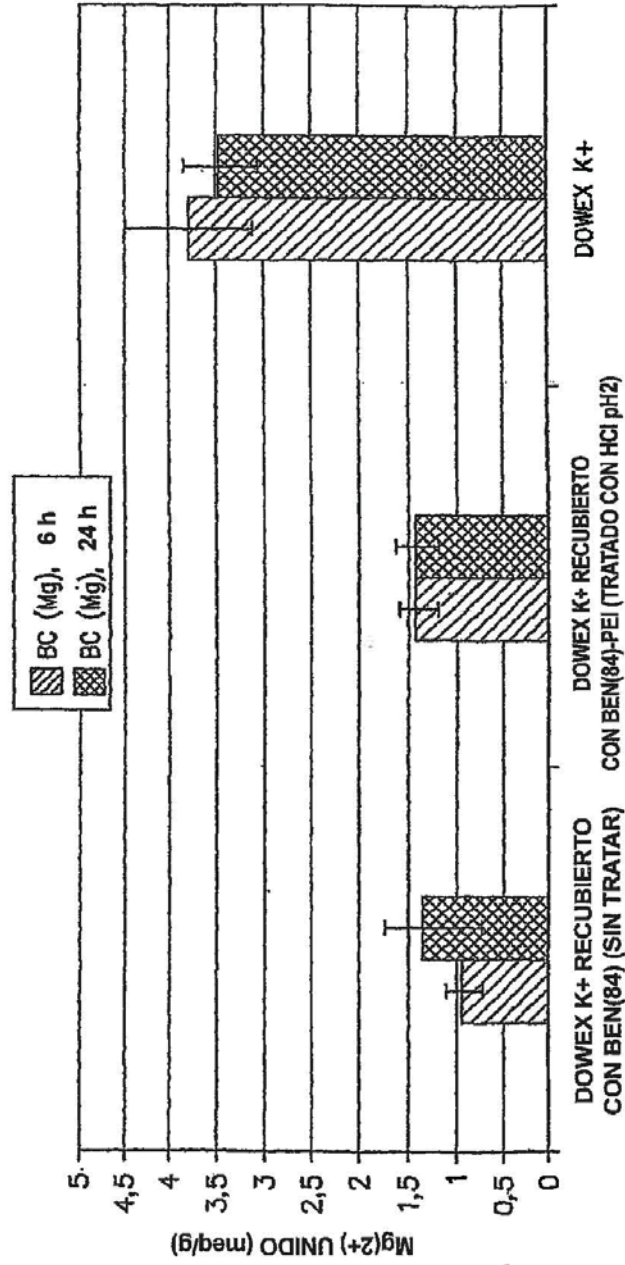


FIG. 9

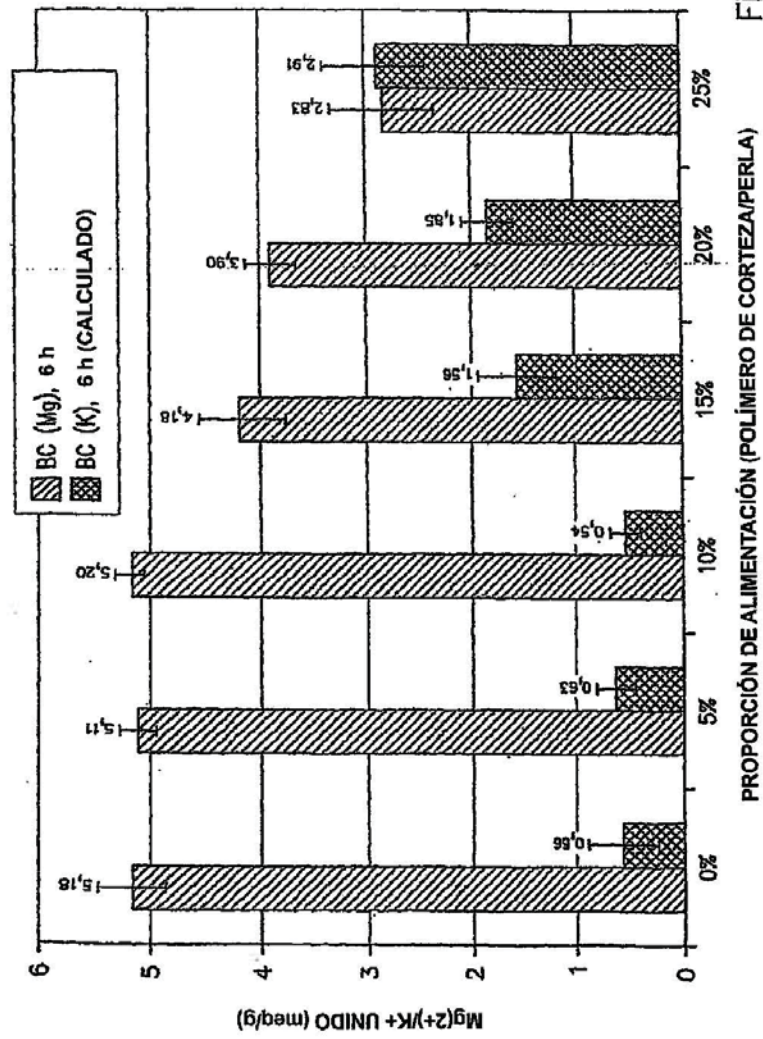


FIG. 10

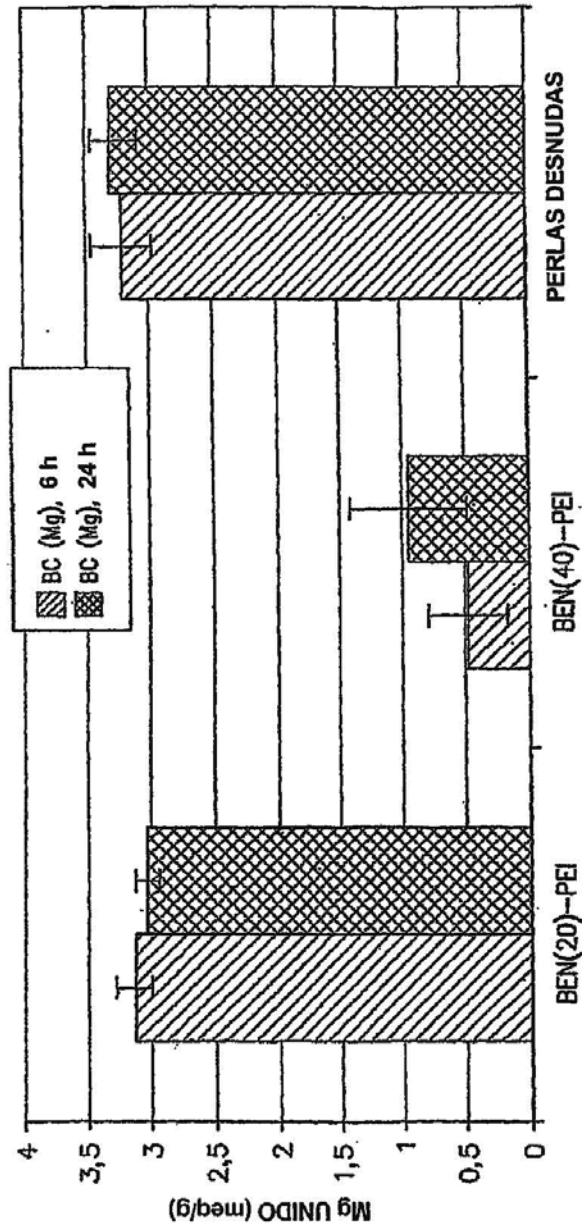


FIG. 11



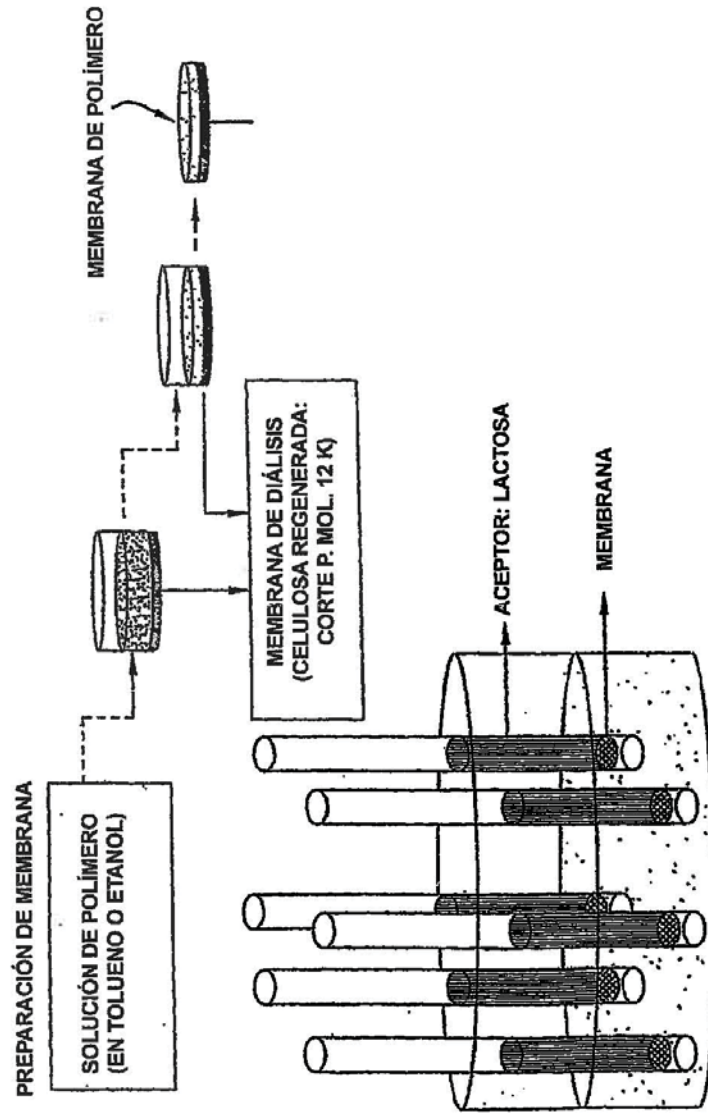


FIG. 12

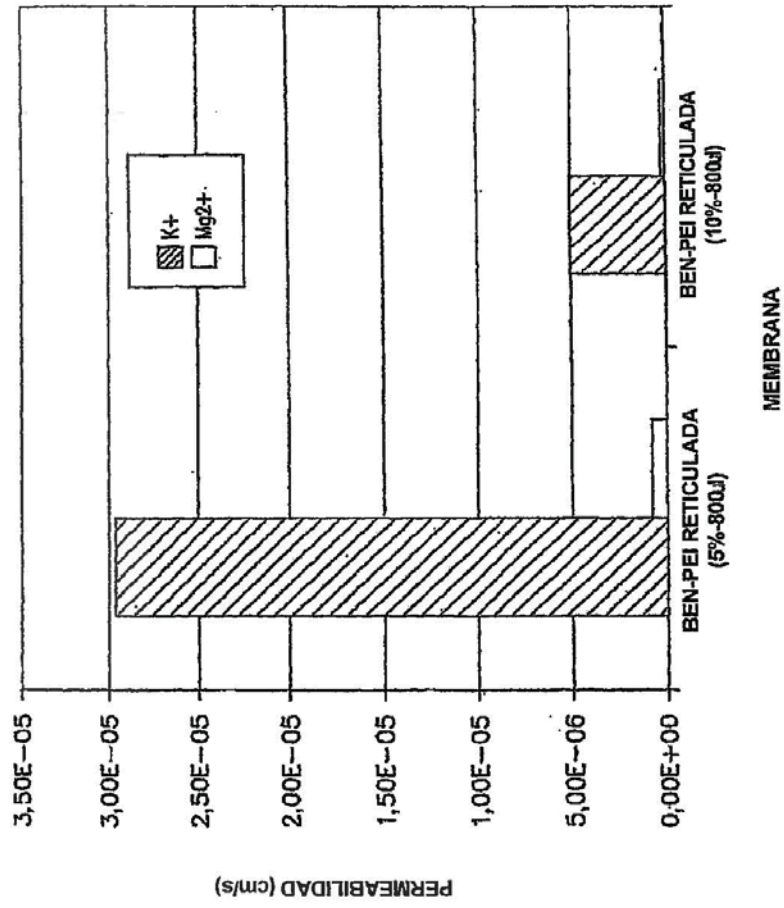


FIG. 13

FIG. 14A

PERMEABILIDAD (TRIA CETINA AL 20%)

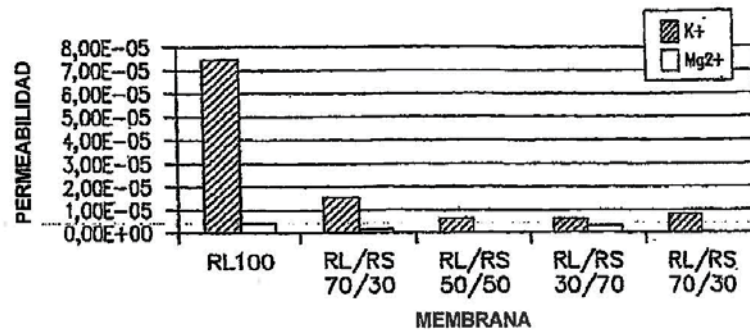
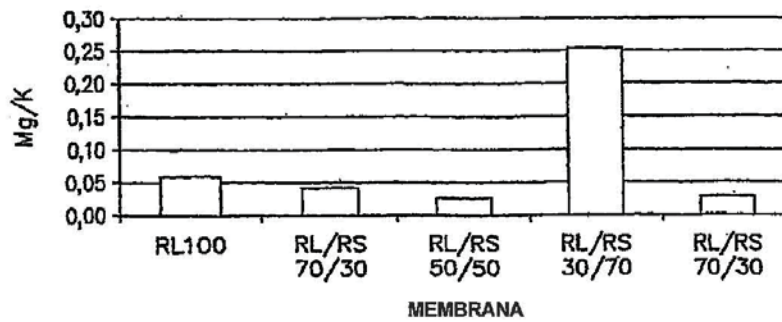
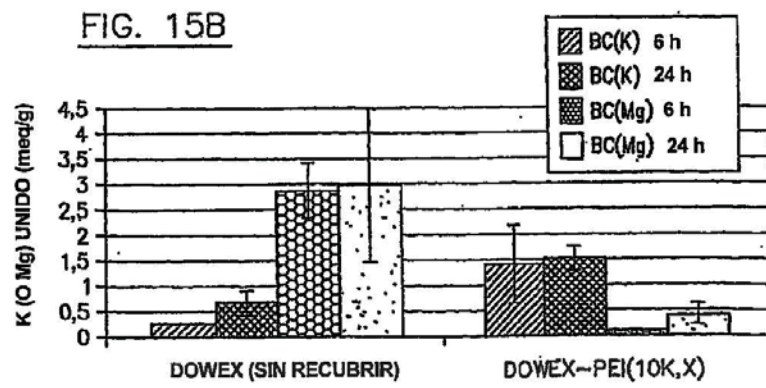
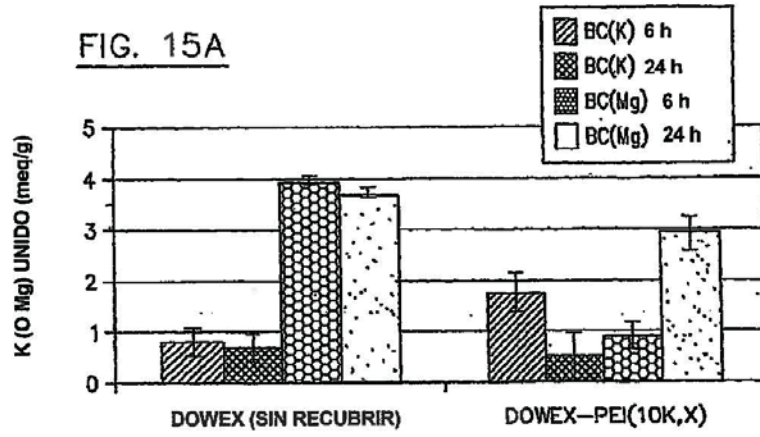


FIG. 14B

PERMSELECTIVIDAD (TRIA CETINA AL 20% EN PESO)





VALORACIÓN DE RESINAS DE ACRILATO (AA) Y FLUOROACRILATO (FAA)

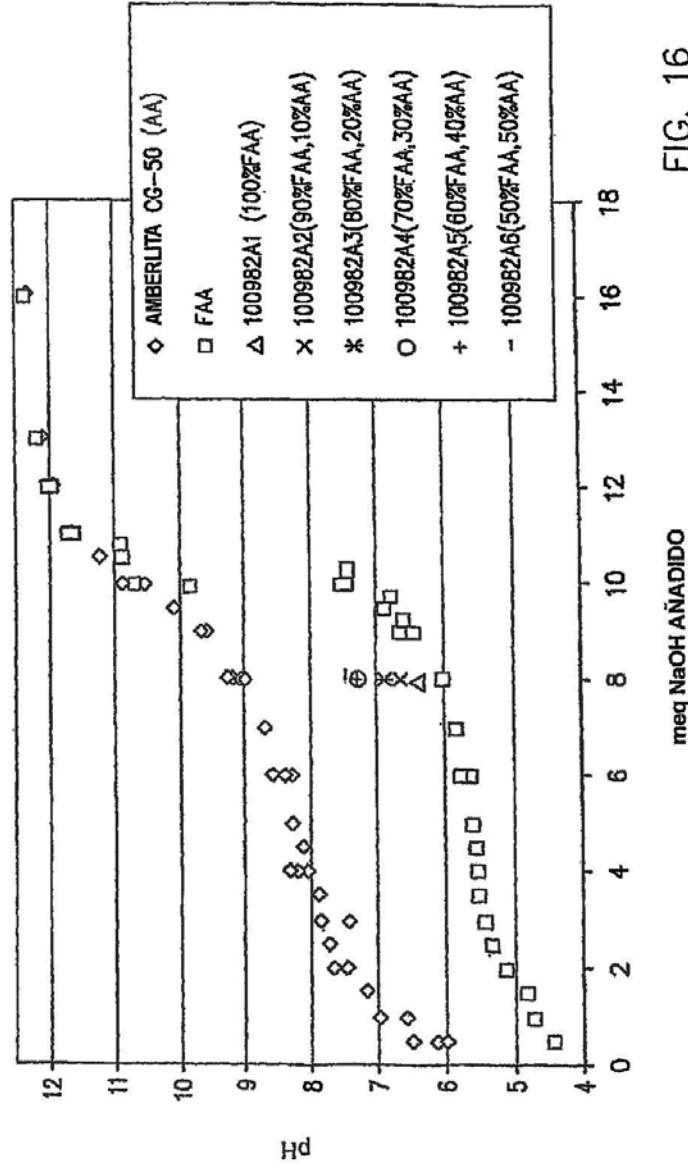


FIG. 16

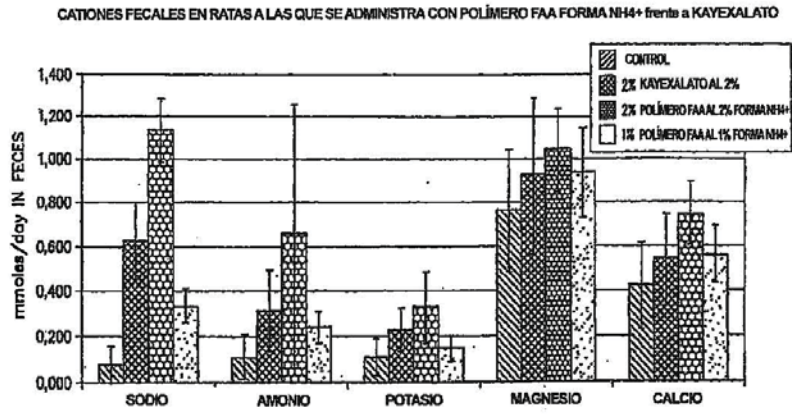


FIG. 17