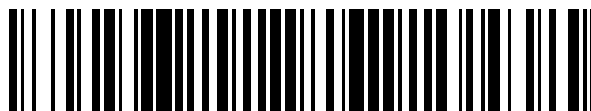


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 048**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)
A61K 31/74 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005 E 10186212 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2269589**

54 Título: **Polímeros de unión de ión y usos de los mismos**

30 Prioridad:

30.03.2004 US 814749
30.03.2004 US 813872
30.03.2004 US 814527
13.10.2004 US 965274

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2014

73 Titular/es:

RELYPSA, INC. (100.0%)
700 Saginaw Drive
Redwood City CA 94063 , US

72 Inventor/es:

CHARMOT, DOMINIQUE;
CHANG, HAN TING;
KLAERNER, GERRIT;
COPE, MICHAEL JAMES;
LIU, MINGJUN;
LIU, FUTIAN y
MONG, TONY KWOK-KONG

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 453 048 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 ión y usos de los mismos

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, excretándose el resto 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 hipercalemia es una dolencia en la que el potasio en suero es mayor que aproximadamente 5,0 mEq/l.

Aunque la hipercalemia leve, definida como potasio en suero de aproximadamente 5,0 a 6 mEq/l, normalmente no es peligrosa para la vida, una hipercalemia de moderada a 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 hipercalemia. 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.

La hipercalemia es rara en la población general de individuos sanos. Sin embargo, algunos grupos muestran definidamente una incidencia superior de hipercalemia. En pacientes que están hospitalizados, la incidencia de hipercalemia está comprendida entre aproximadamente el 1 y el 10%, dependiendo de la definición de hipercalemia. 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 hipercalemia.

La mayoría de las opciones actuales de tratamiento para hipercalemia 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 de ACE y diuréticos ahorradores de potasio como espironolactona que pueden inducir hipercalemia).

"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, ISSN: 0028-2766, de Kim Ho-Jung y col. desvela un procedimiento para tratar la hipercalemia que incluye la insulina como ingrediente activo.

En conjunto, sería deseable obtener materiales de mayor capacidad de unión para el tratamiento de hipercalemia, 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

La presente invención proporciona composiciones y procedimientos para eliminar los iones potasio del tracto gastrointestinal, según las reivindicaciones 1 y 16.

El polímero de unión a potasio es preferentemente un polímero de poli(ácido fluoroacrílico), un polímero de poli(ácido difluoromaleico), poli(ácido sulfónico), o una combinación de los mismos. En otras formas de realización el polímero comprende ácido 2-fluoroacrílico reticulado con divinilbenceno, etilenbisacrilamida, 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.

En una forma de realización preferida, el polímero de unión a potasio es un polímero de α -fluoroacrilato reticulado con divinilbenceno.

5 Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva son adecuadas para uso terapéutico y/o profiláctico en el tratamiento de hipercalcemia. Las composiciones de unión a potasio pueden usarse 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.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La fig. 1 ilustra las concentraciones de cationes de inicio en una imitación de comida;

15 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;

20 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;

25 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;

30 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;

35 la fig. 11 ilustra la unión a magnesio por perlas de ácido fluoroacrílico 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;

40 la fig. 14 ilustra la permeabilidad y la permeoselectividad de membranas que comprenden mezclas de Eudragit RL100 y Eudragit RS 100;

la fig. 15 ilustra los efectos de ácidos biliares sobre la unión a potasio por Dowex (Li) recubierto con polietilenimina;

45 la fig. 16 ilustra el efecto del pH sobre copolímero de α -fluoroacrilato-ácido acrílico;

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

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona procedimientos y composiciones farmacéuticas poliméricas 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 por unión a potasio y no libera significativamente el potasio unido en el tracto gastrointestinal. Se prefiere que la composición polimérica muestre unión selectiva por iones potasio.

- 5 Se prefiere que las composiciones poliméricas de la presente invención muestren alta capacidad y/o selectividad por 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 la capacidad *in vivo* de unión a potasio en un ser humano son bien conocidas en la materia. Por ejemplo, después de la administración de un polímero de unión a potasio a un
- 10 paciente, la cantidad de potasio en las heces puede usarse para calcular la capacidad de unión *in vivo* 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 de aproximadamente 10 sujetos humanos, más preferentemente todavía de aproximadamente 25 sujetos humanos, y con la máxima preferencia de aproximadamente 50 sujetos humanos.

- 15 La capacidad media de unión *in vivo* a potasio puede ser igual o superior a aproximadamente 1,5 mmol por g de polímero en un ser humano. La capacidad de unión *in vivo* a potasio en un ser humano es aproximadamente de 2 mmol o más por g, aproximadamente de 3 mmol o más por g, aproximadamente de 4 mmol o más por g, o aproximadamente de 6 mmol o más por g. La capacidad media de unión *in vivo* a potasio en un ser humano es de aproximadamente 2
- 20 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. La capacidad de unión a potasio *in vitro* puede determinarse en soluciones con un pH de
- 25 aproximadamente 5,5 o más. La capacidad de unión a potasio *in vitro* a un pH de aproximadamente 5,5 o más puede ser igual o superior a 6 mmol por g de polímero. Un intervalo de capacidad de unión *in vitro* a potasio a un pH de aproximadamente 5,5 o más es de aproximadamente 6 mmol a aproximadamente 12 mmol por g de polímero. La capacidad de unión *in vitro* a potasio a un pH de aproximadamente 5,5 o más puede ser igual a aproximadamente 6
- 30 aproximadamente 12 mmol o más por g, a aproximadamente 8 mmol o más por g, a aproximadamente 10 mmol o más por g o a

- 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
- 35 deseados es de aproximadamente 0,5 g/día a aproximadamente 25 g/día. Con la máxima preferencia es de 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,
- 40 con la máxima preferencia la dosis se administra una vez al día.

- Se prefiere también que las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva retengan 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
- 45 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
- 50 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 el 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
- 55 administrado. Se espera que algunas cantidades del polímero puedan absorberse. Se prefiere que no se absorba aproximadamente el 90% o más del polímero, 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.

Polímeros de unión a potasio

Los polímeros de unión a potasio comprenden grupos ácidos en su forma protonada o ionizada, tales como sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^-$), fosfórico ($-\text{OPO}_3^-$) o sulfamato ($-\text{NHSO}_3^-$). Preferentemente, la fracción de ionización de los grupos ácidos es mayor de aproximadamente el 75% al pH fisiológico en el colon y la capacidad de unión a potasio es mayor de aproximadamente 5 mmol/g. Preferentemente la ionización de los grupos ácidos es mayor de aproximadamente el 80%, más preferentemente es mayor de aproximadamente el 90%, y con la máxima preferencia es de 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.

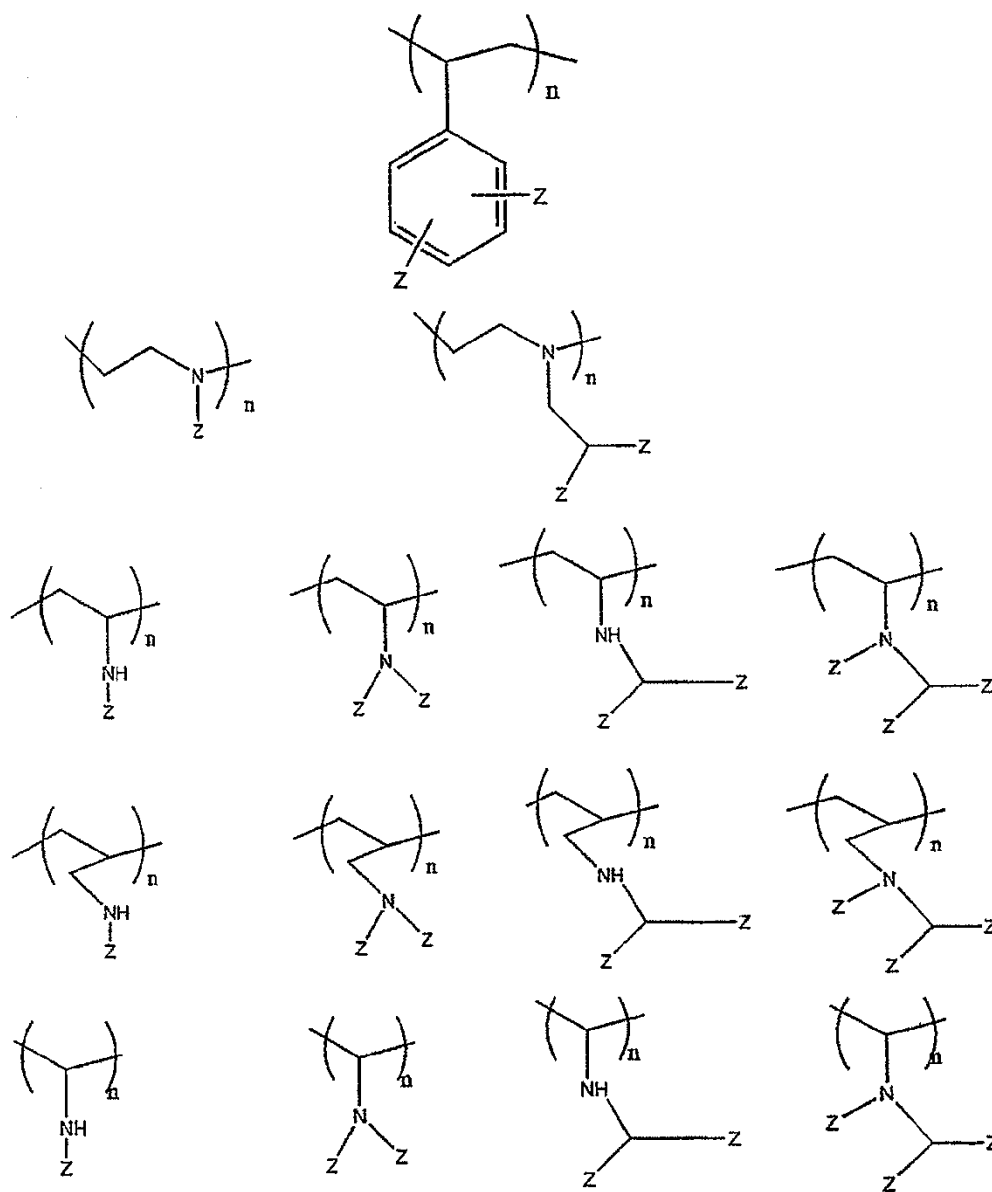
Un grupo de reducción del pKa, un sustituyente de extracción de electrones, se sitúa adyacente al grupo ácido, preferentemente se sitúa en la posición alfa o beta del grupo ácido. Los sustituyentes de extracción de electrones son un grupo hidroxilo, un grupo éter, un grupo éster, o un átomo de haluro,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



en las que n es igual o mayor que uno y Z representa SO_3H o PO_3H . 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.

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-difosónico. Los procedimientos de síntesis de estos monómeros son bien conocidos en la técnica.

10

Los polímeros sulfámicos (es decir, cuando $\text{Z} = \text{SO}_3\text{H}$) o fosforamídicos (es decir, cuando $\text{Z} = \text{PO}_3\text{H}$) pueden obtenerse a partir de polímeros de amina o de precursores de monómeros con un agente de sulfonación como aductos de trióxido de azufre/amina o un agente de fosfonación como P_2O_5 , respectivamente. Normalmente, los protones ácidos de los grupos fosfónicos son intercambiables con cationes, como sodio o potasio, a pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

15

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

Los monómeros preferidos para su uso en la presente memoria descriptiva son α -fluoroacrilato y ácido difluoromaleico, siendo el más preferido α -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).
 5 *Macromolecules* 13(5): 1031-1036. Se prefiere el ácido difluoromaleico por oxidación de compuestos fluoroaromáticos (Bogachev y col., Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), o derivados de furanos fluorados (véase la patente de EE.UU. nº 5.112.993). Se suministra un modo preferido de síntesis de α -fluoroacrilato en el documento EP-415.214.

- 10 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 pueden incluir resinas de intercambio iónico sintetizadas a partir de polímeros de origen natural, como
 15 polímeros de sacáridos y polímeros semisintéticos, opcionalmente 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, manano, galactomanano, quitina y quitosano. Son polímeros que no se degradan en las condiciones fisiológicas del
 20 tracto gastrointestinal y que permanecen sin absorber 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.

- 25 Los polímeros pueden formarse por procedimientos de polimerización usando el modo heterogéneo. 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
 30 realización en particular, las perlas se forman usando un procedimiento de "expulsión de chorro" (véase la patente de EE.UU. nº 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.

- 35 Un procedimiento preferido para producir perlas de alfa-fluoroacrilato es la polimerización por suspensión directa. Normalmente, se usan estabilizadores de suspensión, como poli(alcohol vinílico), para evitar la coalescencia de partículas durante el procedimiento. Se ha observado que la adición de NaCl a 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 a un % en peso comprendido entre aproximadamente 0,1 y
 40 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
 45 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 con 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 de poliMeFA con una combinación de un iniciador de radicales libres de baja solubilidad en agua y la presencia de
 50 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, poliestirenosulfonato sódico ni una forma de amonio de poliestirenosulfonato.

- 55 Se desvelan también éteres de corona y moléculas semejantes a éteres de corona como polímeros de unión a potasio. Los éteres de corona muestran selectividad por ciertos metales alcalinos con respecto a otros, basándose en el tamaño del orificio y el tamaño del ión metálico. Véanse las 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. Frangsmyr, editor. World Scientific Publishing Co., Singapur.

Se desvelan también éteres de corona 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.

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

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

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 ₄	2,86						

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

Poliéter	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Cs ⁺
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 de Ca²⁺, forma de H⁺, forma de NH₄⁺, forma de Na⁺, 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
15 aminoácidos o derivados de los mismos.

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 de iones perjudiciales. El término "iones perjudiciales" se usa en la presente memoria descriptiva para referirse a iones que no se
20 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 ión perjudicial podría ser H⁺ que puede causar acidosis o Na⁺ que puede causar hipernatremia. Preferentemente la proporción de potasio unido con respecto a cationes perjudiciales introducidos es de 1:aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4.

25 Procedimientos de tratamientos

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

30 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 una 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
35 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

5 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

10 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 permitirá a ciertas poblaciones de pacientes, que eran incapaces de usar fármacos que causan hipercalcemia, usar dichos fármacos.

15 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.

20 En algunas otras formas de realización, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hipercalcemia causada por un desplazamiento desde el espacio intracelular al extracelular. La infección o traumatismo que da como resultado disrupción celular, especialmente rhabdomiólisis o lisis de células musculares (un depósito de potasio importante), y lisis tumoral pueden dar como resultado hipercalcemia aguda.

25 Más a menudo, se produce un deterioro leve o moderado del 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 α -receptores pueden causar hipercalcemia por inhibición del efecto de la epinefrina.

30 En algunas otras formas de realización, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hipercalcemia causada por una ingesta excesiva de potasio. La ingesta excesiva de potasio en solitario es una causa poco frecuente de hipercalcemia. Más a menudo, la hipercalcemia está provocada por un 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

35 puede atribuirse a hipercalcemia.

En la presente invención, los polímeros de unión a potasio pueden coadministrarse con otros agentes farmacéuticos activos. Esta coadministración puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Por

40 ejemplo, para el tratamiento de hipercalcemia, los polímeros de unión a potasio y las composiciones de núcleo-corteza pueden coadministrarse con fármacos que causan la hipercalcemia, 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. Como alternativa, pueden administrarse simultáneamente, con lo que los dos agentes están presentes en formulaciones

45 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.

El término "tratamiento" según se usa en la presente memoria descriptiva incluye la obtención de un beneficio terapéutico

50 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 hipercalcemia, el beneficio terapéutico incluye erradicación o mejoría de la hipercalcemia 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 observe una mejoría en el paciente, no obstante lo cual el paciente pueda seguir aquejado por el trastorno subyacente.

55 Por ejemplo, la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente que sufre hipercalcemia 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 hipercalcemia como insuficiencia renal. Para beneficio profiláctico, los polímeros de unión a potasio pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar hipercalcemia o a un paciente que refiera uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercalcemia, aun cuando pueda no

haberse hecho un diagnóstico de hipercalcemia.

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.

10 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.

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.

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 para reducir los niveles de K^+ , lo que es por ejemplo deseable por ejemplo en piensos para cerdos y aves de corral para reducir la secreción de agua.

Formulaciones y rutas de administración

30 Las composiciones poliméricas 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.

35 Si es necesario, los polímeros pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de los agentes terapéuticos que pueden coadministrarse con los compuestos de la invención dependerá, en parte, de la dolencia que se esté tratando.

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 materia. Dichos soportes permiten que las composiciones de la invención se formen 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 algínico 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

5 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.

- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 ingredientes inactivos.

- 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
- 30 cavidad oral y en el esófago de menos de aproximadamente 5, preferentemente menos de aproximadamente 4, más 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.

- 35 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
- 40 aproximadamente el 60% en peso del comprimido masticable, comprendiendo el resto excipiente(s) adecuado(s). El 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
- 45 apropiada y tamaño de partícula para proporcionar las mismas cualidades para las que se usan a menudo los 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
- 50 aproximadamente 60, y con la máxima preferencia menor que aproximadamente 40 micrómetros.

- 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
- 55 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 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.

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 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.

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.

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.

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

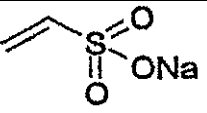
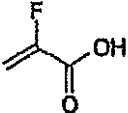
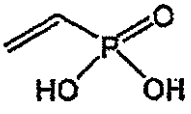
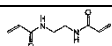
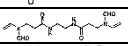
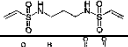
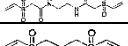
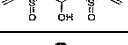
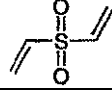
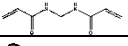
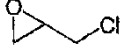
Abreviatura	Nombre químico	Estructura	Peso molecular	CAS #
Referencia Na-VSA	Sal sódica del ácido vinilsulfónico		130,1	3039-83-6
FAA	Ácido 2-fluoroacrílico o ácido α -fluoroacrílico o ácido 2-fluoropropenoico		90,05	430-99-9
Referencia VPA	Ácido vinilfosfónico		108,03	1746-03-8

Tabla 7 Abreviaturas y estructuras de agentes de reticulación

5

Abreviatura	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'-metilenbisacrilamida		154,17	110-26-9
ECH	epiclorhidrina		92,52	

Iniciadores: VA-044: 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]diclorhidrato; $K_2S_2O_8$, persulfato de potasio

Procedimiento general para preparación de gel a partir de FAA:

10

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.

- 15 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.
- 20

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):

5

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.

10

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 $K_2S_2O_8$ (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 $K_2S_2O_8$) 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

15 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)	$K_2S_2O_8$ (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:

20

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

25 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.

10

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.

25

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

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 ($\text{SO}_3\text{N}(\text{CH}_3)_3$). Se añadió base inorgánica, Na_2CO_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 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
- 10 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
- 15 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
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)
 - 25 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 peso	6,50	0,78	6,20	0,84	5,95	0,81
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	6,22	0,76	6,82	0,75	5,48	0,74

ES 2 453 048 T3

	20% en peso						
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 5% en peso	6,77	0,73	7,27	0,67	6,48	0,71
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-			7,49	0,88		

	1 10% en peso						
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-1 10% en peso	10,41	1,03	7,56	0,87	2,11	0,61
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-420% 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

10 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 el poli(alfa-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 (soluta 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 Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} y 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 ddH₂O. 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

5

Se añadieron dos volúmenes (p/v) de ddH₂O 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 ddH₂O antes de aplicarlos a las columnas Cl. Se determinaron las concentraciones de inicio (sin resina) y equilibrio (con resina) de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, y se calculó la cantidad (en mmoles de catión/g de resina) de Li⁺ liberados, así como Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ unidos.

20 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 ddH₂O. 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 ddH₂O 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 g 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 ddH₂O 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 ddH₂O antes de aplicarlos a las columnas Cl. Se determinaron las concentraciones de inicio (sin resina) y de equilibrio (con resina) de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺, y se calculó la cantidad (en mmoles de catión/g de resina) de Li⁺ liberado, así como Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺ unidos. En la fig. 4 "Total ocupado" se refiere a la suma de sitios de unión a Li⁺ (es decir, monovalentes) ocupados por los otros cationes, teniendo en cuenta la naturaleza divalente de Ca⁺⁺ y Mg⁺⁺.

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.

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 permeoselectividad 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.

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 ($\times 10^3$)	327	326	322	285	240	217
Pm ($\times 10^3$)	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

- 20 La membrana compuesta se fijó primero a un tubo de vidrio con diámetro de 13 mm, y a continuación se sumergió en una solución donante 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 donante (240 mM)). Se muestreó la solución aceptora en un intervalo de tiempo especificado y se analizó por cromatografía de iones. Véase fig. 5.
- 25 La solución donante se preparó mezclando la solución acuosa de NaCl, KCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, y $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. 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: $[\text{Na}^+]$, 40,46 mM; $[\text{K}^+]$, 31,44 mM; $[\text{Mg}^{2+}]$, 33,25 mM; $[\text{Ca}^{2+}]$, 22,324 mM.
- 30 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_0 es la concentración inicial del soluto en el compartimento del donante y C_a la concentración en el compartimento del aceptor en el tiempo t, V_a es el volumen del compartimento del aceptor, y S la superficie de la membrana.

Permeoselectividad: Según se describe anteriormente, se calculó el coeficiente de permeabilidad para cada catión. Normalizando el coeficiente de permeabilidad de Na^+ como 1, la permeoselectividad para los cationes M1 y M2 puede calcularse del modo siguiente: $P_{M1}^{M2} = P(M2)/P(M1)$

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^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} , 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^+ (cm/seg)	PK^+ (cm/seg)	PMg^{2+} (cm/seg)	PCa^{2+} (cm/seg)
D3	48,5	$2,41(\pm 0,26)\text{E}-4$	$3,11(\pm 0,34)\text{E}-4$	$6,50(\pm 0,08)\text{E}-5$	$6,0(\pm 0,07)\text{E}-5$
D4	56,1	$4,28(\pm 0,44)\text{E}-5$	$6,11(\pm 0,61)\text{E}-4$	$1,13(\pm 0,11)\text{E}-5$	$1,04(\pm 0,05)\text{E}-5$
D5	64,4	$4,32(\pm 0,20)\text{E}-6$	$5,79(\pm 3,59)\text{E}-6$	$5,42(\pm 4,11)\text{E}-7$	$3,32(\pm 3,33)\text{E}-7$
D6	68,5	$1,50(\pm 0,05)\text{E}-7$	-	-	-

Otra característica para la permeabilidad de diferentes cationes es su permeoselectividad. Normalizando el valor de PNa^+ como 1, puede calcularse la permeoselectividad para otros cationes y los resultados se muestran en la Tabla 16. La permeoselectividad de $\text{PMg}^{2+}/\text{PNa}^+$ y $\text{PCa}^{2+}/\text{PNa}^+$ 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 por diferentes cationes. Para una mejor selectividad por diferentes cationes, deben considerarse dos factores: la densidad de carga y la hidrofobicidad de la membrana.

Tabla 16

ID del polímero	DBA(%)	$\text{P(K}^+)/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(Ca}^{2+})/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(Mg}^{2+})/\text{P(Na}^+)$	$\text{P(K}^+)/\text{P(Mg}^{2+})$
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 perlas de poli(ácido 2-fluoroacrílico)

Las perlas se preparan mediante un procedimiento de suspensión directa en el que se dispersa en agua una mezcla de éster metílico del ácido 2-fluoroacrílico/divinilbenceno/peróxido de benzoílo en una proporción en peso 90/9/1 con fuerte cizalla con poli(alcohol 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 acuoso 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 poli(ácido α -fluoroacrílico). El diámetro medio de las perlas es de 250 micrómetros medido por Master Sizer (Malvern RU).

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

Las partículas de núcleo-corteza se preparan formando un recubrimiento de polímero D2 sobre las perlas de poli(ácido 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 la dispersión es de 0,3 micrómetros, medido por Dispersión Luminosa Dinámica. Las perlas de poli(ácido 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 poli(ácido α -fluoroacrílico) sin recubrimiento.

Ejemplo de referencia 7: Preparación de partículas de sulfonato de poliestireno/núcleo-polietilenimina/corteza con propiedades de unión selectiva a Na^+ y K^+

Procedimiento para recubrimiento de PEI sobre perlas Dowex

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.

- 5 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.

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

15 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.

Procedimiento para estudio de unión

- 20 Se disolvió una mezcla de NaCl, KCl, MgCl₂ y CaCl₂ 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⁺, K⁺, Mg²⁺ y Ca²⁺ son 26,4 mM, 9,75 mM, 4,75 mM y 4,16 mM, respectivamente.

- Se puso la mezcla recubierta con PEI seca en un tubo que contiene 5 ml de solución de tampón MES de NaCl, KCl, MgCl₂ y CaCl₂. 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.

- 30 El cálculo es el siguiente:

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

C₀: concentración inicial de ión metálico (en mM)

- 35 C_t: concentración de ión metálico después de unión a perlas en un cierto tiempo (t h) (en mM)

V: volumen de solución (5 ml)

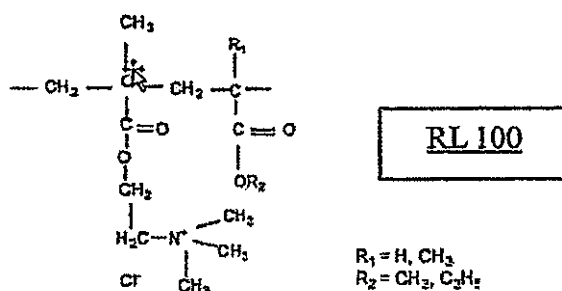
- 40 Peso de perlas (g)

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 una unión a Na⁺ y K⁺ 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 por los diferentes cationes. El estudio de la cinética de unión muestra que la unión de cationes se equilibra más rápidamente para las perlas con recubrimiento más fino y para las perlas desnudas.

5 Ejemplo de referencia 8: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de Eudragit

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 .



La corteza se aplicó usando un recubridor FluidAir Wurster.

La unión se midió en las siguientes condiciones:

Solución donante: KCl 50 mM y MgCl₂ 50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml

20 Duración: 6 horas

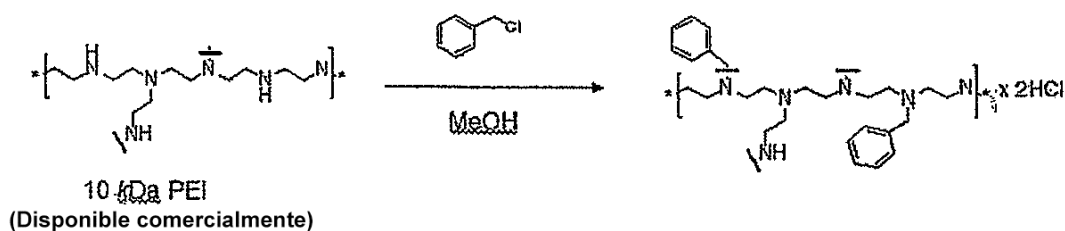
La fig. 7 muestra el efecto de la corteza sobre la unión a Mg^{2+} y K^+ . Con una proporción creciente corteza-núcleo, la unión a Mg^{2+} se redujo y la unión a K^+ aumentó. Un recubrimiento de corteza del 20% en peso dio una capacidad de unión a K^+ de 1,65 meq/g, que es aproximadamente 3 veces mayor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

Ejemplo de referencia 9: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de polietilenimina bencilada

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

30 En un matraz de base redonda de 250 ml se cargaron 15,6 g de PEI (363 mmol de $-NH_2$) y 125 ml de etanol, esta mezcla se agitó magnéticamente hasta que la PEI se disolvió completamente, a continuación se añadieron 30 g de $NaHCO_3$ (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
35 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- 1H . 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.

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



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.

La unión se midió en las siguientes condiciones:

Soluciones de donante: KCl 50 mM y MgCl_2 50 mM

10

Concentración de perlas: 4 mg/ml

Duración: 6 y 24 horas

15 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:

20

Soluciones donantes: KCl 50 mM y MgCl_2 50 mM

Concentración de perlas: 4 mg/ml

25

Duración: 6 y 24 horas

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

30 **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.

35

La unión se midió en las siguientes condiciones:

Soluciones donantes: KCl 50 mM y MgCl_2 50 mM

40 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.

45

Ejemplo de referencia 11: Recubrimiento por precipitación controlada inducida por cambio de pH

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

en KCl 50 mM y MgCl₂ 50 mM.

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

Ejemplo de referencia 12: Filtrado por 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 donante era de tampón 50 mM de ácido 2-[N-morfolino]etanosulfónico (MES) a pH 6,5 con K⁺ y Mg²⁺ 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 con la parte superior de B-PEI seca durante 4 horas. El filtrado se realizó en KCl 50 mM y MgCl₂ 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 permeoselectividad permanece en el mismo intervalo. Las membranas con más del 50% en peso de RS 100 perdieron selectividad ([K⁺] en la misma escala, pero [Mg²⁺] mucho más elevado que otros compuestos).

Ejemplo 13: Efectos de ácidos biliares sobre la unión a K⁺

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 MgCl₂ 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 poli(alcohol 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_4 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_4^+	21,5	2,15%
3	10	Polímero FAA: forma NH_4^+	23	2,3%
4	10	Polímero FAA: forma NH_4^+	11,5	1,15%

Kayexalato al 2,15%: la forma NH_4^+ corresponde a Kayexalato al 2%: forma H^+ y polímero de FAA al 2,3%: la forma NH_4^+ corresponde a polímero de FAA al 2%: forma H^+ . Los valores de capacidad de unión comunicados más adelante corresponden a los polímeros de forma H^+ . 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.

5

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_4^+ se une significativamente más a sodio, amonio, potasio y calcio que el kayexalato.

10

Se calculó la cantidad de cada catión (en mEq) unido por gramo de polímero en forma H^+ 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_4^+ se muestran en la Tabla 19.

15

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

	Na	NH_4	K	Mg	Ca	mEq totales
Kayexalato	1,09	0,41	0,24	0,66	0,46	2,87
Polímero FAA: forma NH_4^+	2,11	1,10	0,44	1,13	1,30	6,07

Aunque en la presente memoria descriptiva se han mostrado y descrito formas de realización preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que dichas formas de realización se proporcionan sólo a modo de ejemplo. Se les ocurrirán ahora a los expertos en la materia numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debería entenderse que pueden emplearse en la práctica de la invención diversas alternativas a las formas de realización de la invención descritas en la presente memoria descriptiva. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los procedimientos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos por las mismas.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición para uso en la eliminación de potasio de un paciente, comprendiendo la composición un polímero de intercambio catiónico que comprende grupos ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^{2-}$), fosfórico ($-\text{OPO}_3^{2-}$) y sulfamato ($-\text{NH}\text{SO}_3^-$), y un sustituyente de extracción de electrones situado adyacente al grupo ácido, en la 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, en la que dicho polímero es obtenible mediante un procedimiento de polimerización heterogénea, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición para uso en la eliminación de potasio de un paciente según la reivindicación 1, que comprende: un polímero de intercambio catiónico que comprende una unidad monomérica que tiene un grupo ácido seleccionado entre el grupo que consiste en grupos sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^{2-}$), fosfórico ($-\text{OPO}_3^{2-}$) y sulfamato ($-\text{NH}\text{SO}_3^-$), y un sustituyente de extracción de electrones situado adyacente al grupo ácido, en la 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, en la que dicho polímero es obtenible mediante un procedimiento de polimerización heterogénea, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que el uso incluye el tratamiento de hipercalcemia resultante de insuficiencia renal causada por tratamiento con un diurético ahorrador de potasio, inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina, bloqueante de receptor de angiotensina, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, heparina o trimetoprim.
4. La composición de la reivindicación 1 o 2, en la que la composición comprende adicionalmente un diurético ahorrador de potasio, inhibidor de enzima convertidora de la angiotensina, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, heparina o trimetoprim.
5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 2 o 4, en la que el procedimiento de polimerización heterogénea es una polimerización en suspensión.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, en la que el polímero comprende un polímero de α -fluoroacrilato.
7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 5, en la que el polímero comprende un éster 2-fluoroacrilato de metilo.
8. La composición de la reivindicación 6 o 7, en la que el polímero se produce a partir de una mezcla de polimerización en suspensión que comprende un iniciador de radicales libres.
9. La composición de la reivindicación 8, en la que el polímero se produce a partir de una mezcla de polimerización en suspensión que comprende adicionalmente una sal soluble en agua.
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el polímero comprende un contraión catiónico de Ca^{2+} , H^+ , NH_4^+ , Na^+ o una combinación de los mismos.
11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el grupo ácido está en forma protonada, ionizada o anhídrida.
12. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el polímero se usa sin una corteza y el polímero es distinto de poliestirenosulfonato de sodio o poliestirenosulfonato de amonio.
13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el polímero es un polímero reticulado.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que el polímero es un polímero de

ácido 2-fluoroacrílico reticulado con divinilbenceno, etilenbisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etilendiamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol, vinilsulfona, éter polivinílico de N,N'-metilenbisacrilamida, polialiléter o una combinación de los mismos.

5 15. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en la que el polímero está en forma de perla.

16. Uso de una composición que comprende

un polímero de intercambio catiónico que comprende grupos ácidos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos
 10 sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^{2-}$), fosfórico ($-\text{OPO}_3^{2-}$) y sulfamato ($-\text{NHSO}_3^-$), y un
 sustituyente de extracción de electrones situado adyacente al grupo ácido, en la 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,
 en el que dicho polímero es obtenible mediante un procedimiento de polimerización heterogénea, y
 15 uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables;
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de hipercalcemia.

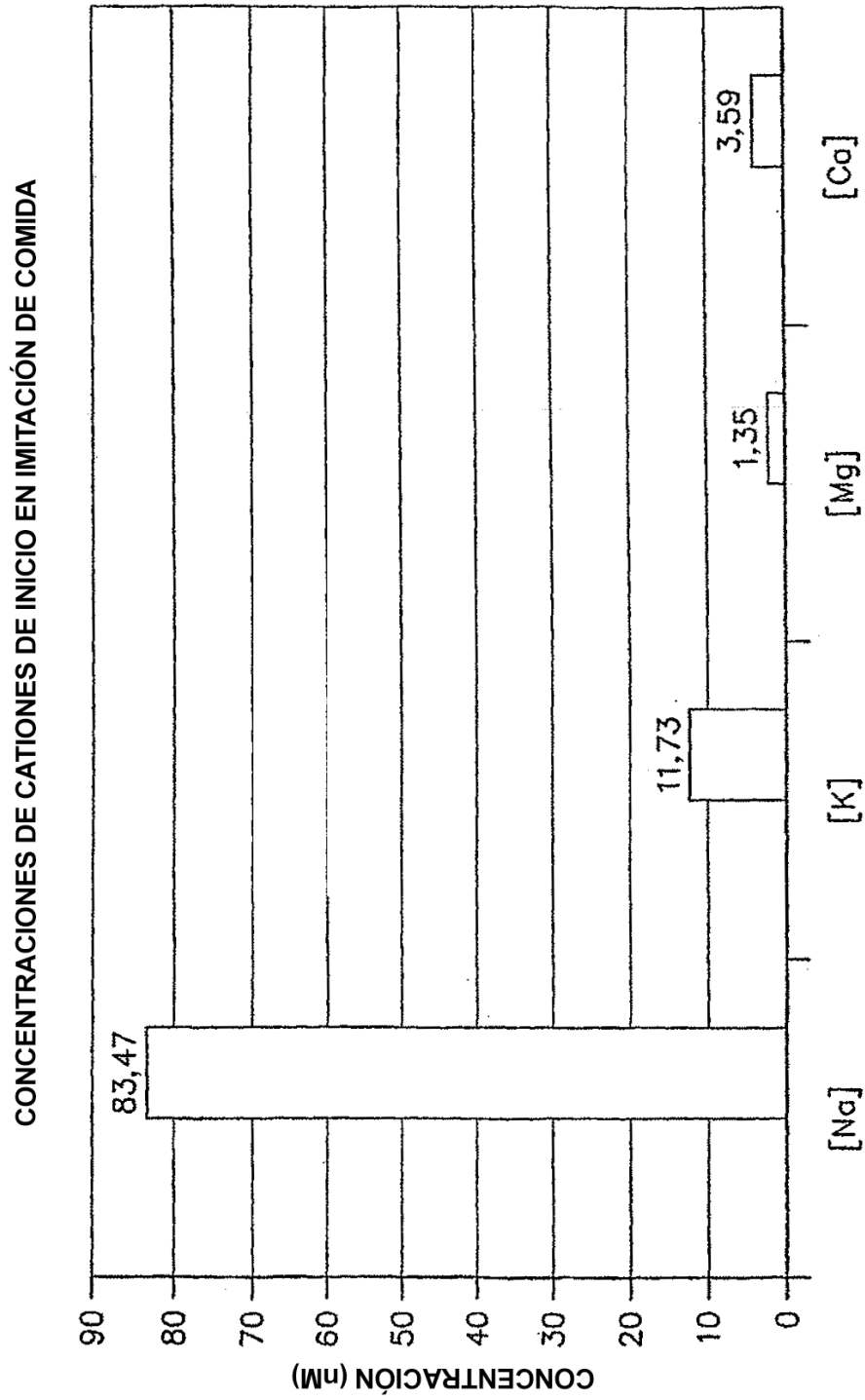


FIG. 1

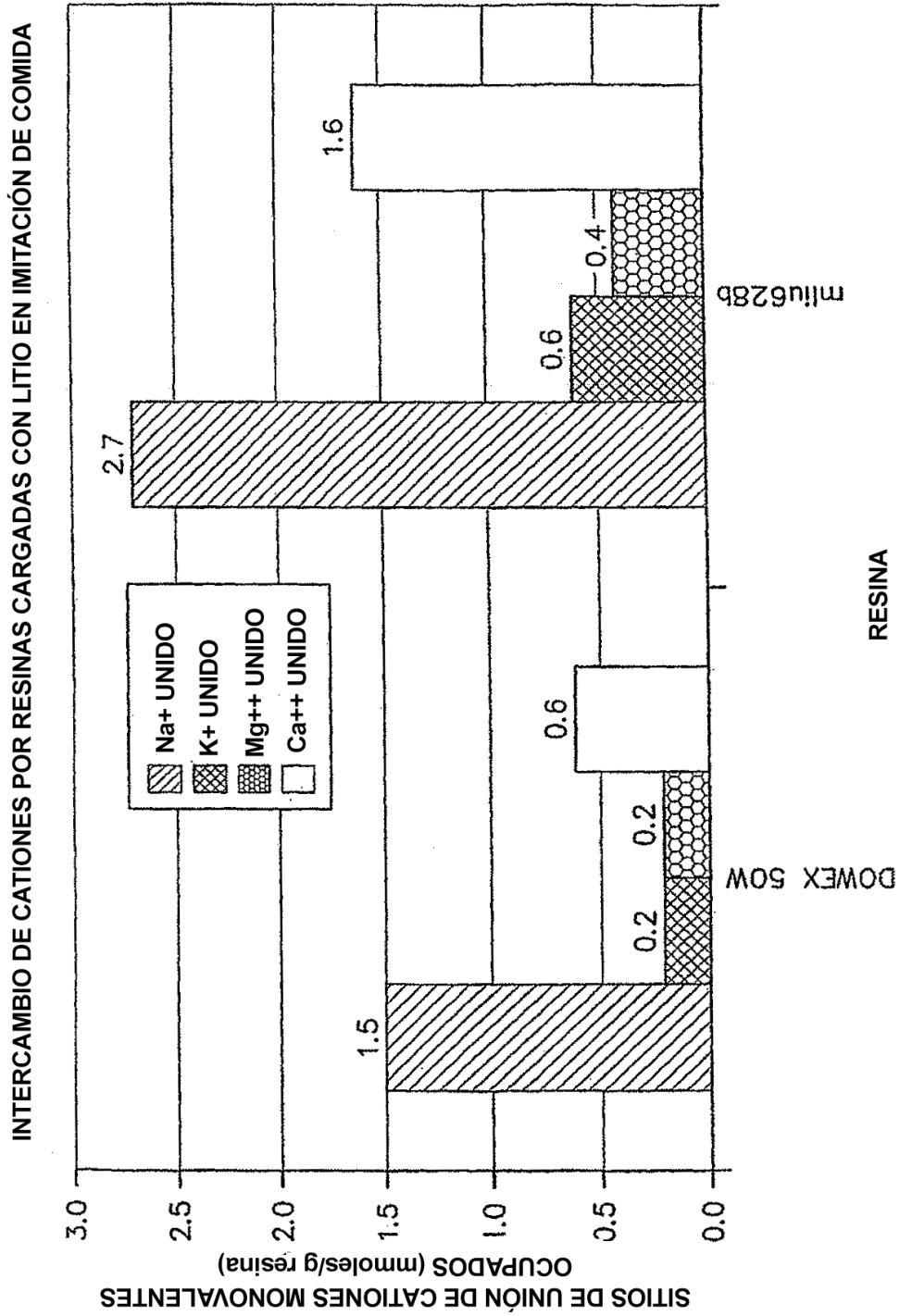
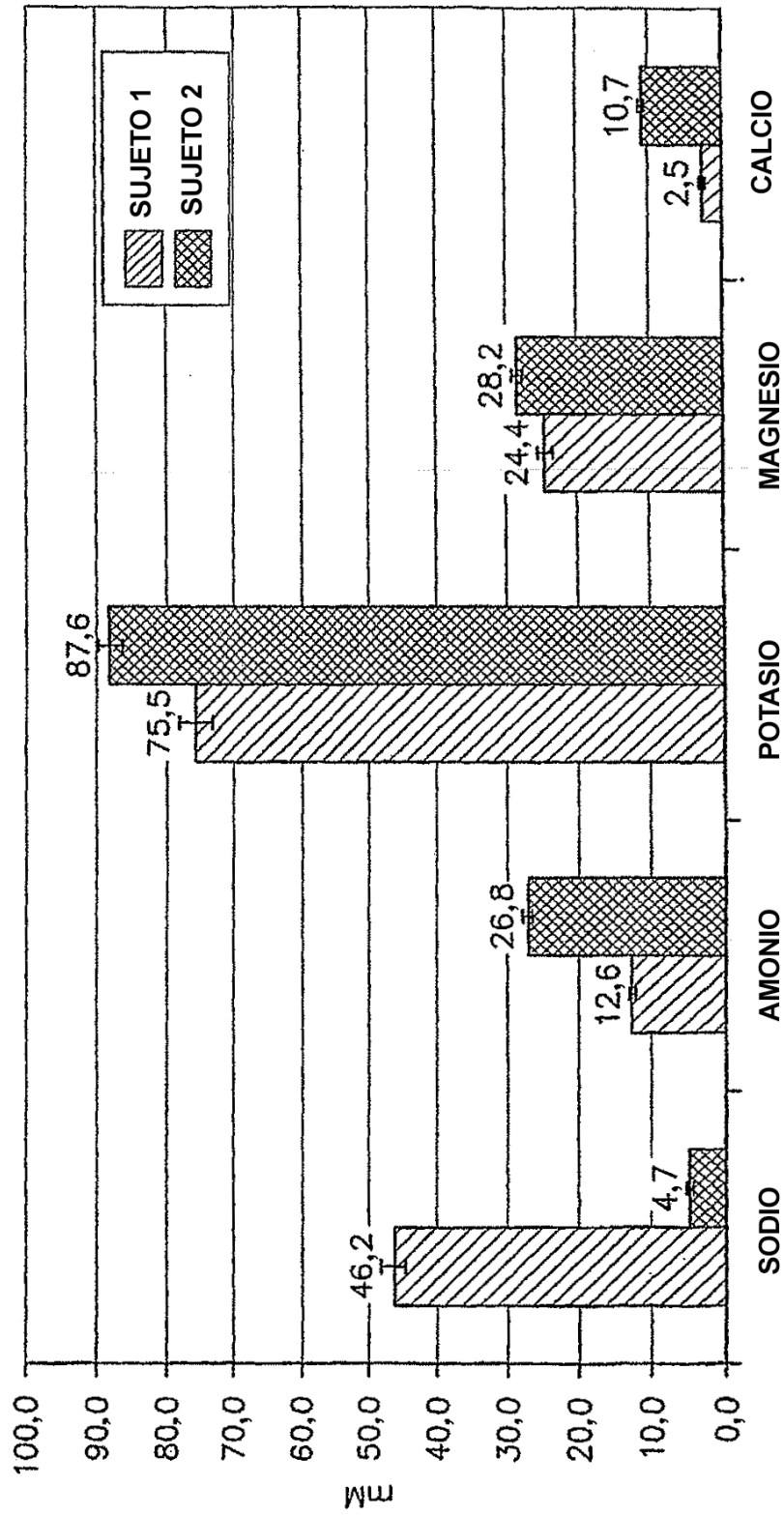


FIG. 2

CONCENTRACIONES DE CATIONES EN EXTRACTOS FECALES



CATION

FIG. 3

UNIÓN DE CATIONES EN EXTRACTOS FECALES POR DOWEX 50W EN COMPARACIÓN CON RESINA
DE FLUOROACRILATO ILYPSA

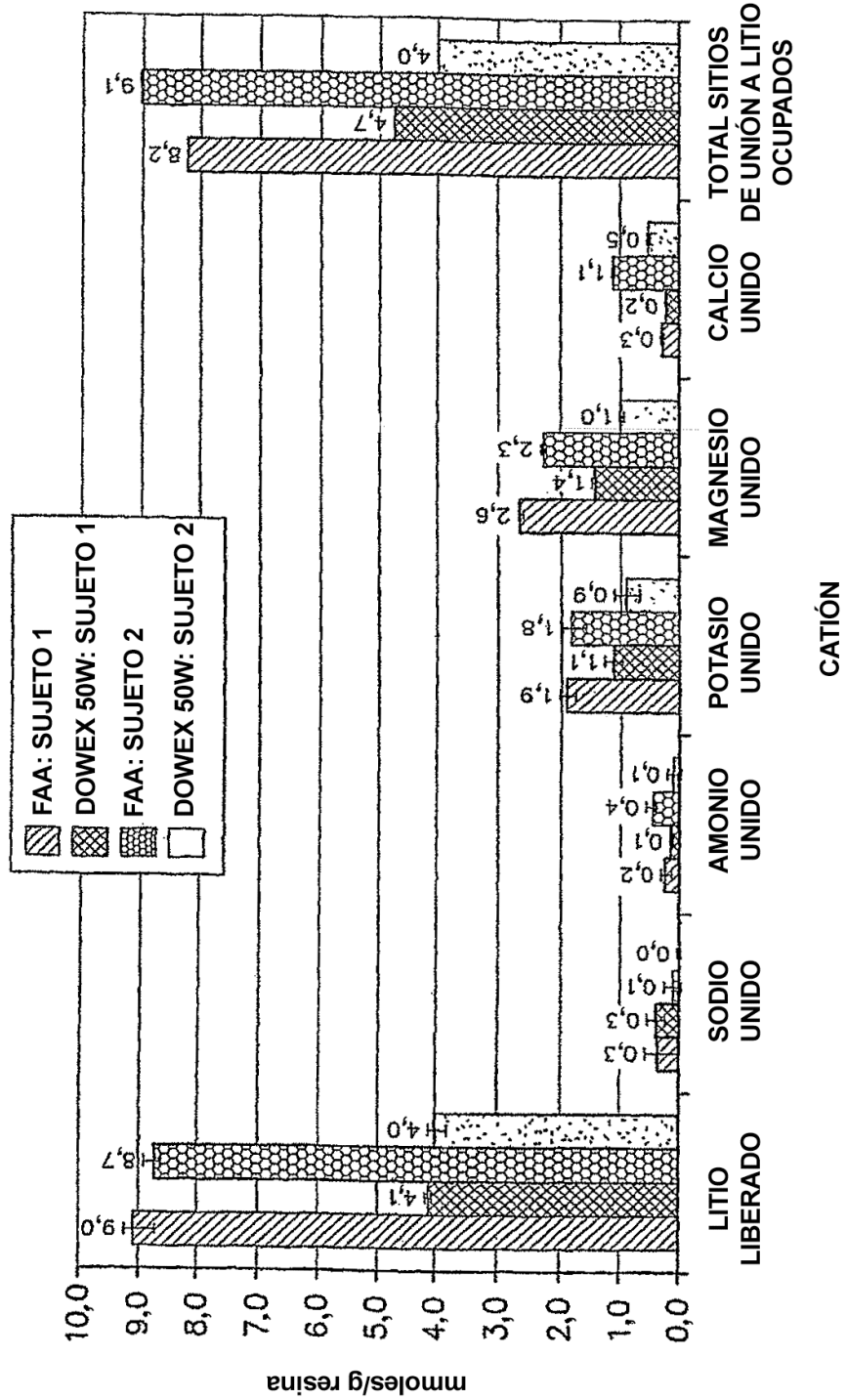
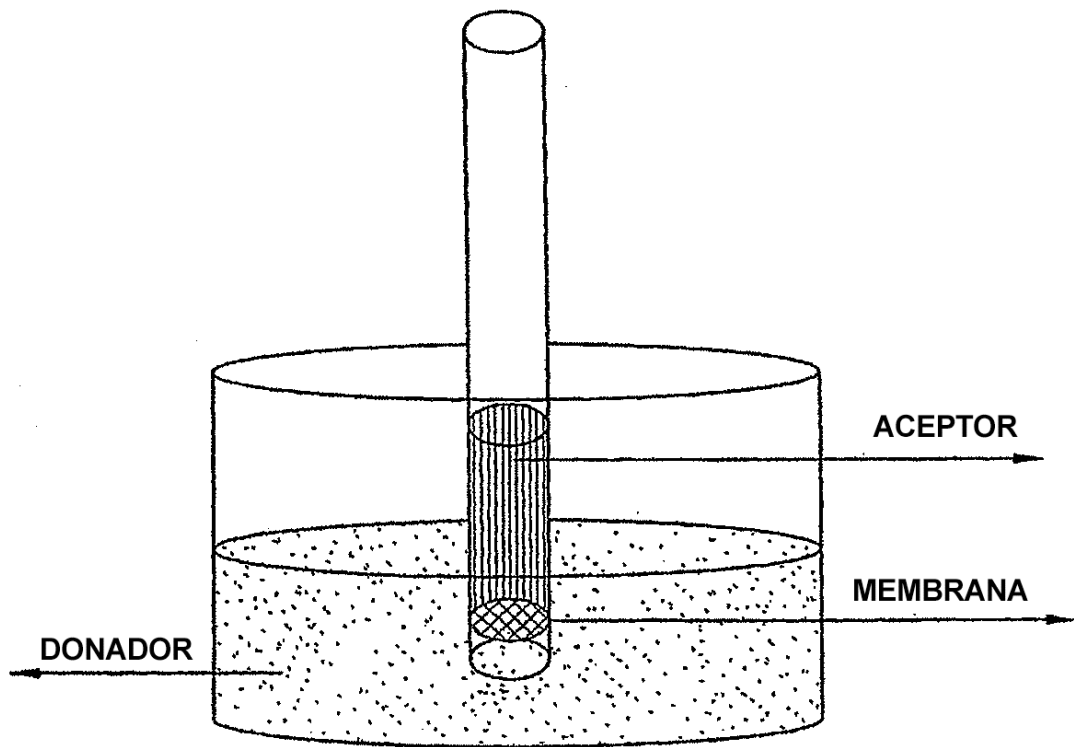
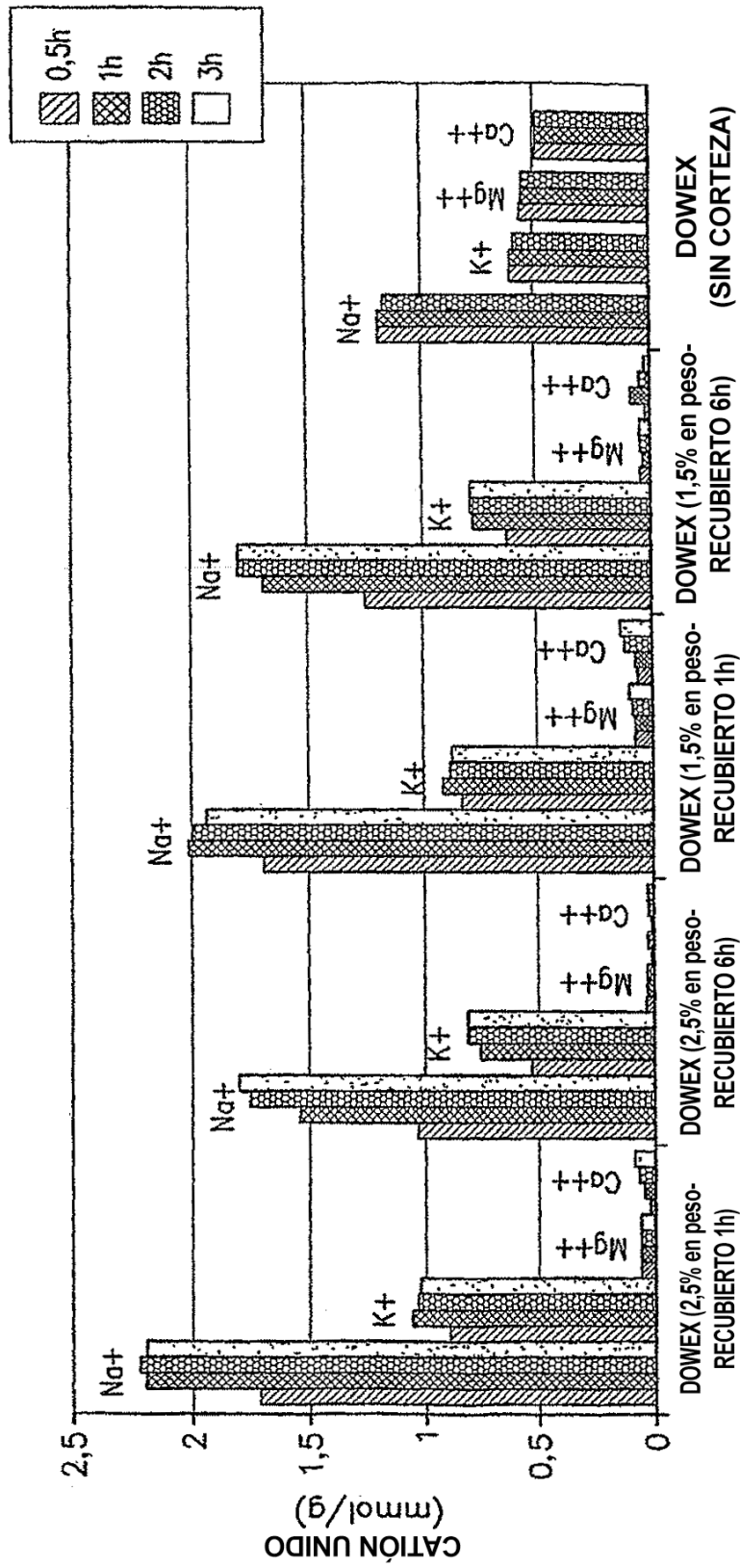


FIG. 4

FIG. 5





PERLAS DE DOWEX RECUBIERTAS CON PEI

FIG. 6

RECUBRIMIENTO WURSTER (PERLAS 300 μ m)

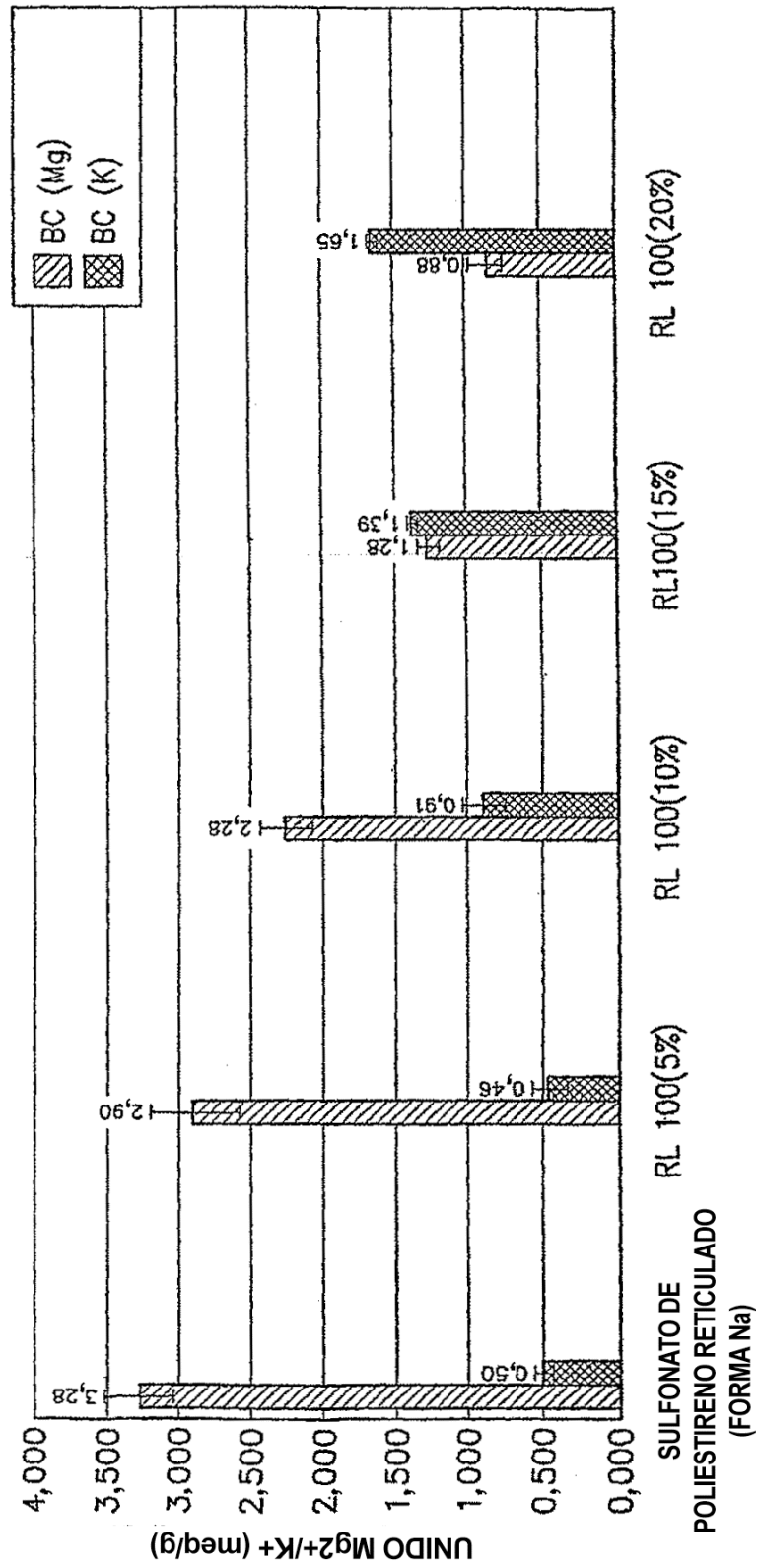


FIG. 7

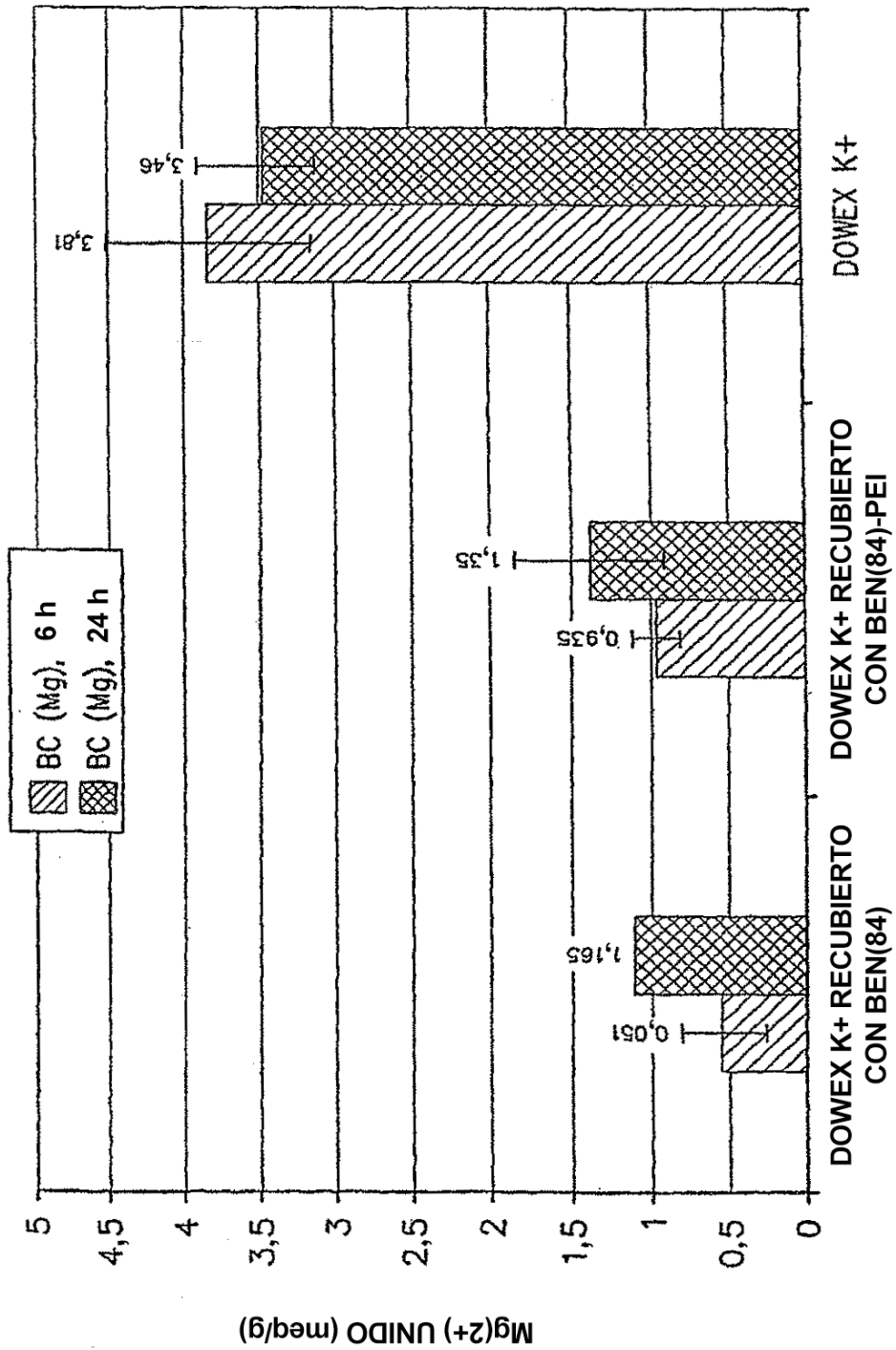


FIG. 8

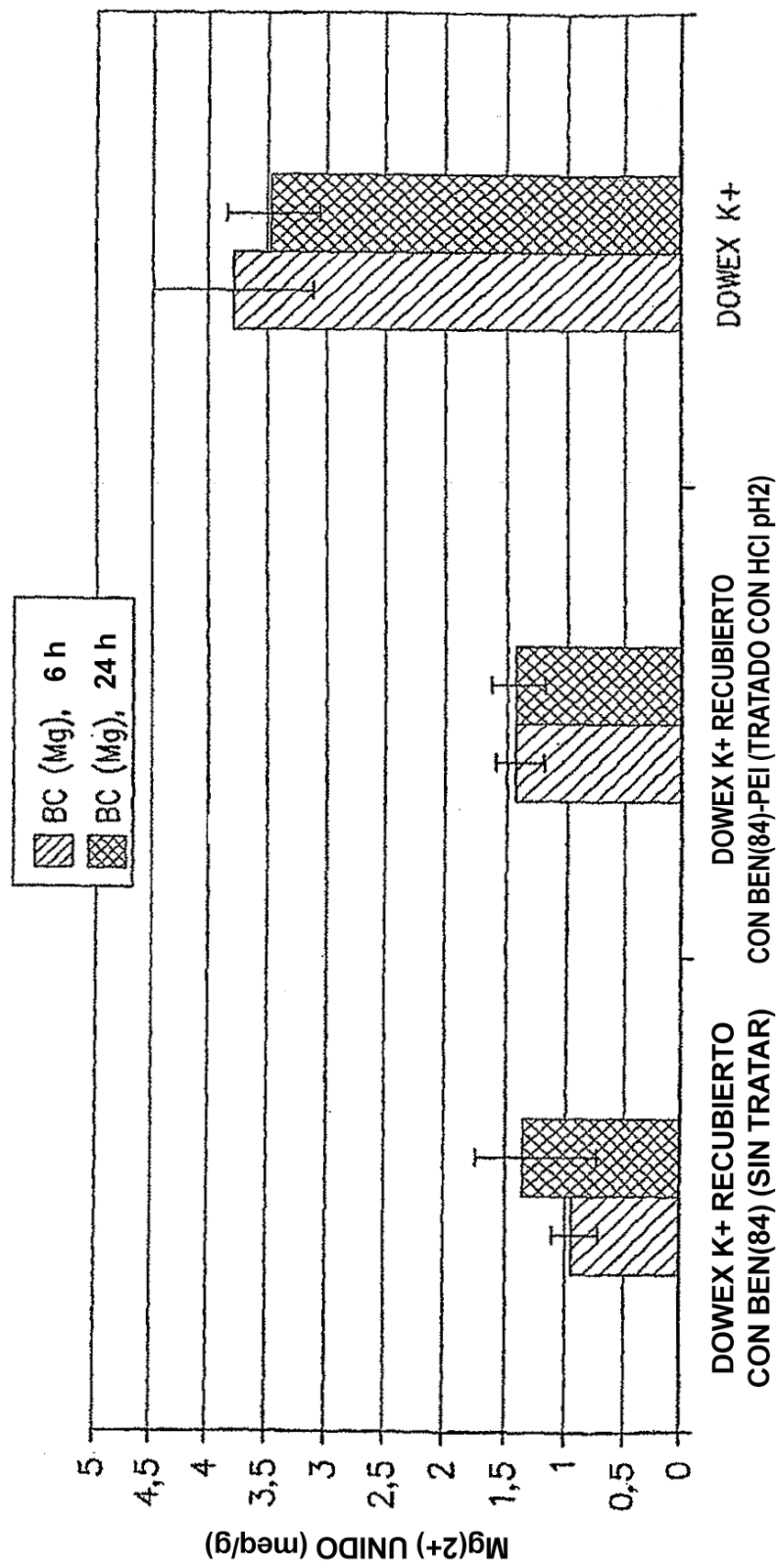


FIG. 9

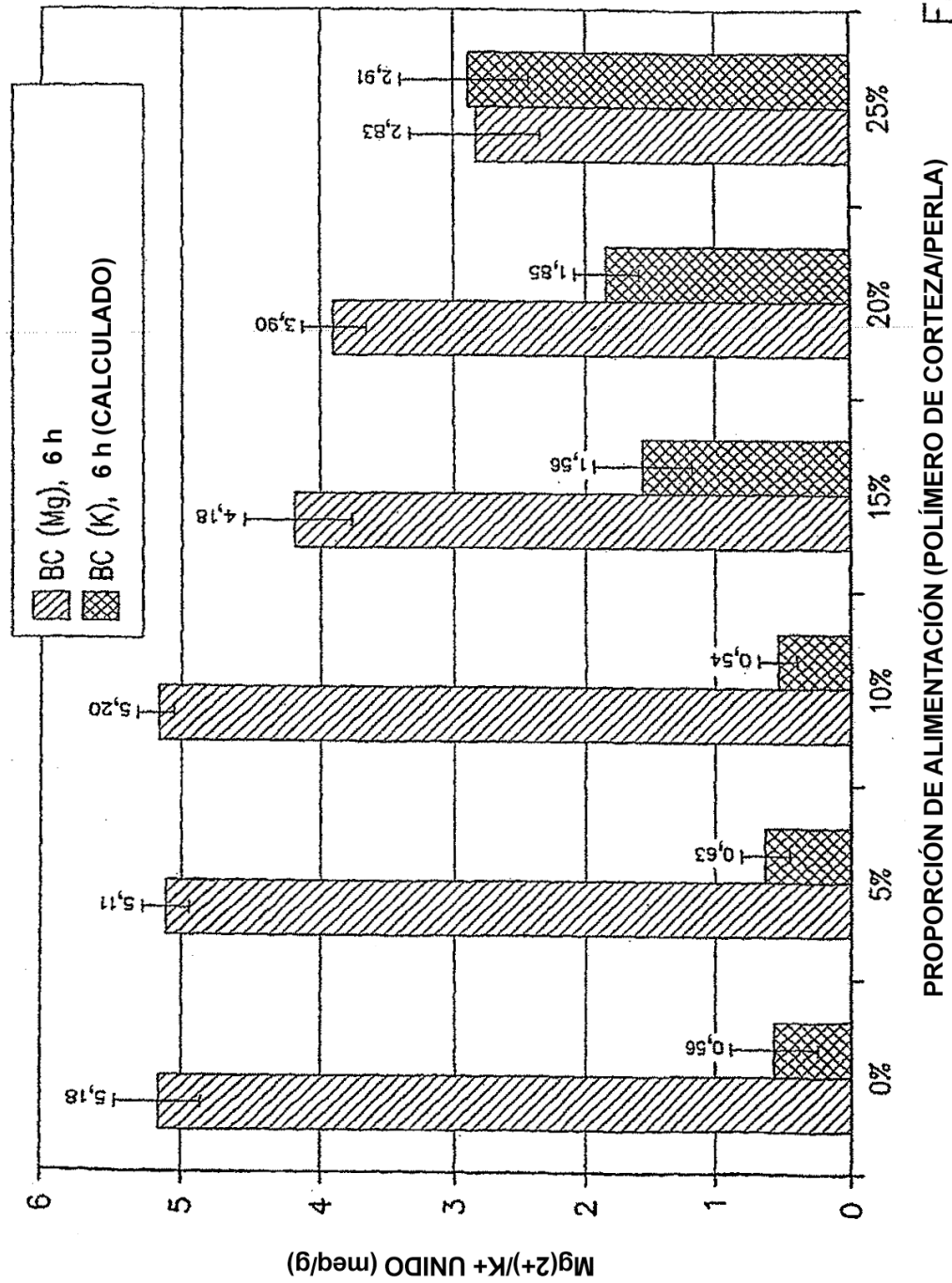


FIG. 10

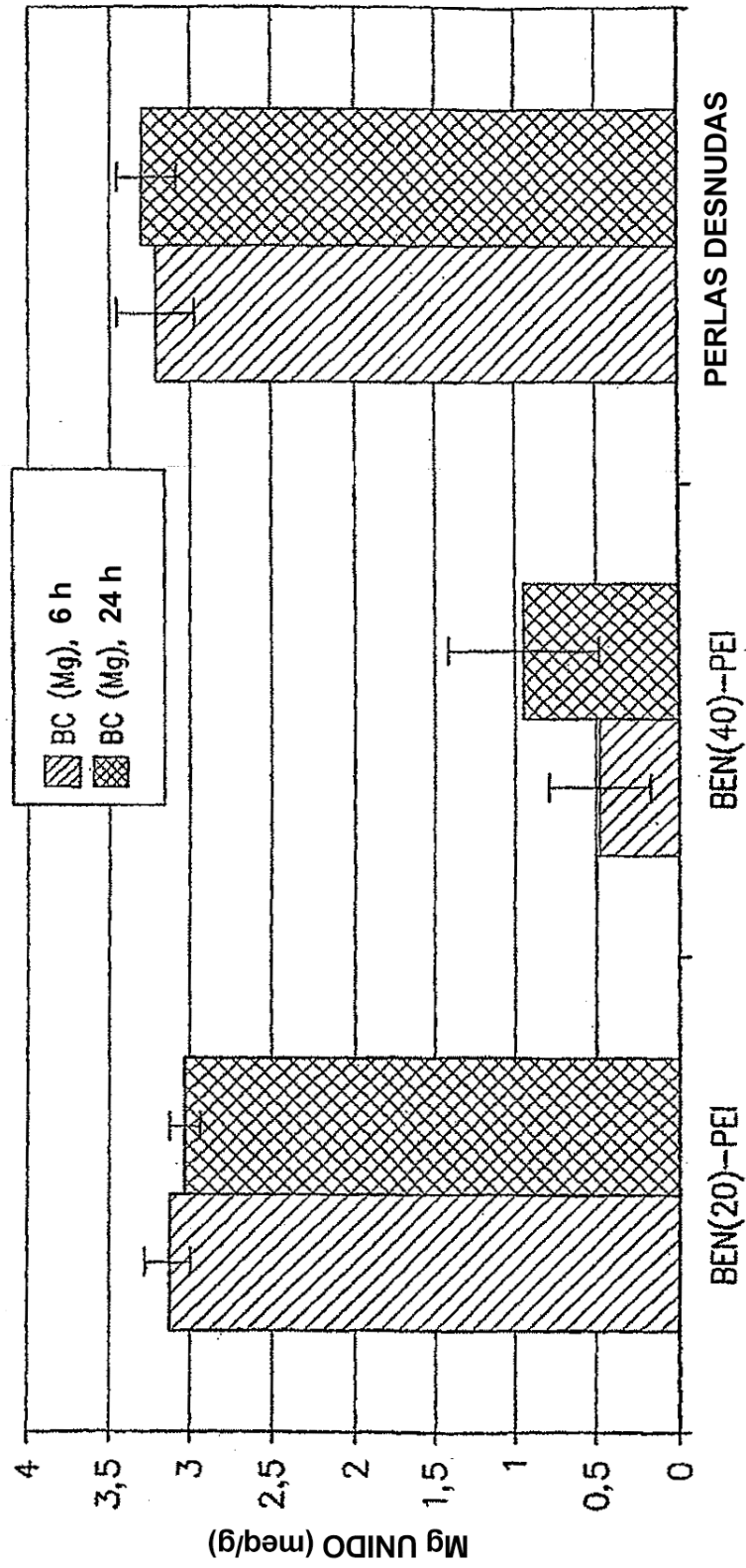


FIG. 11

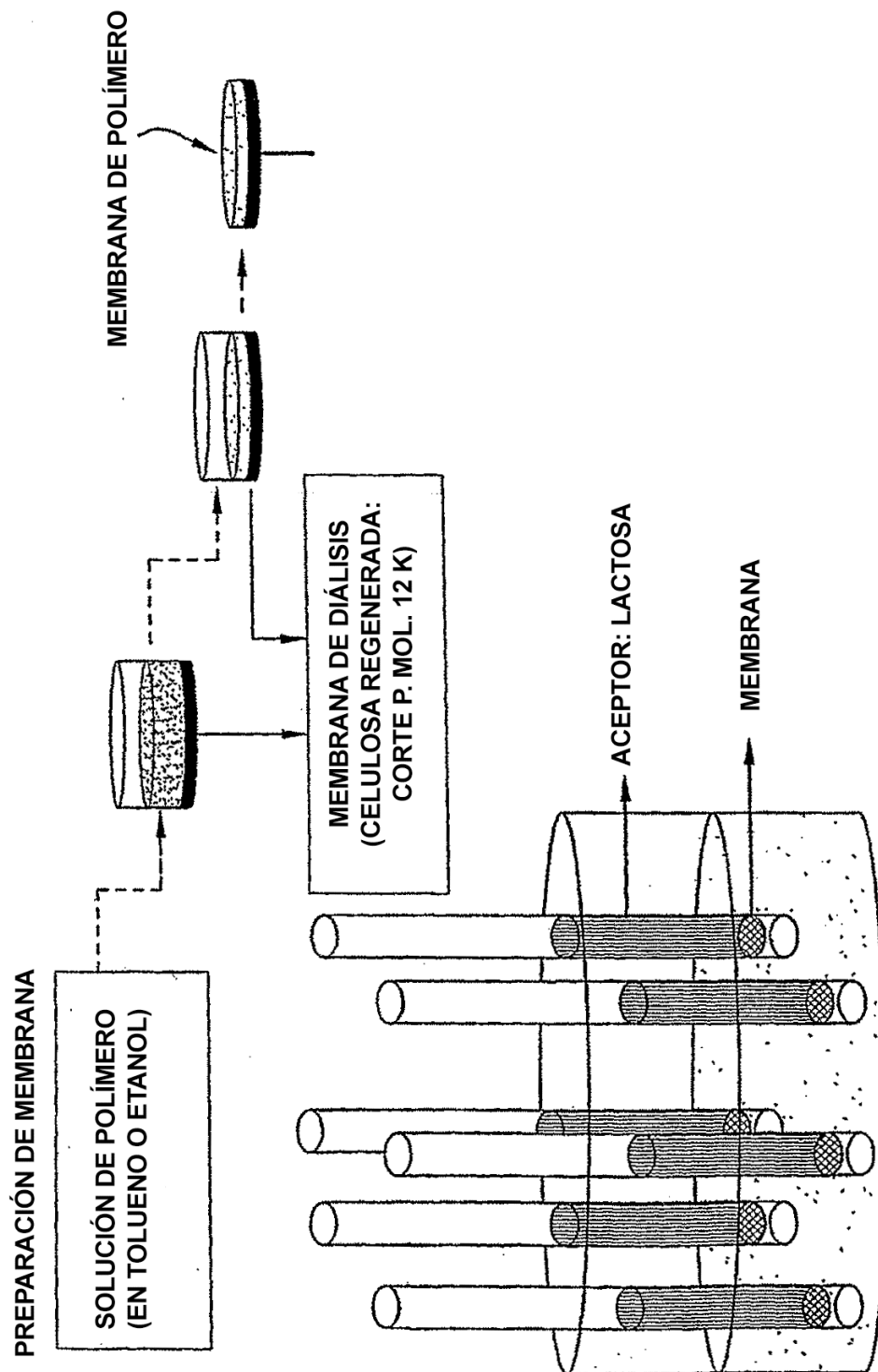


FIG. 12

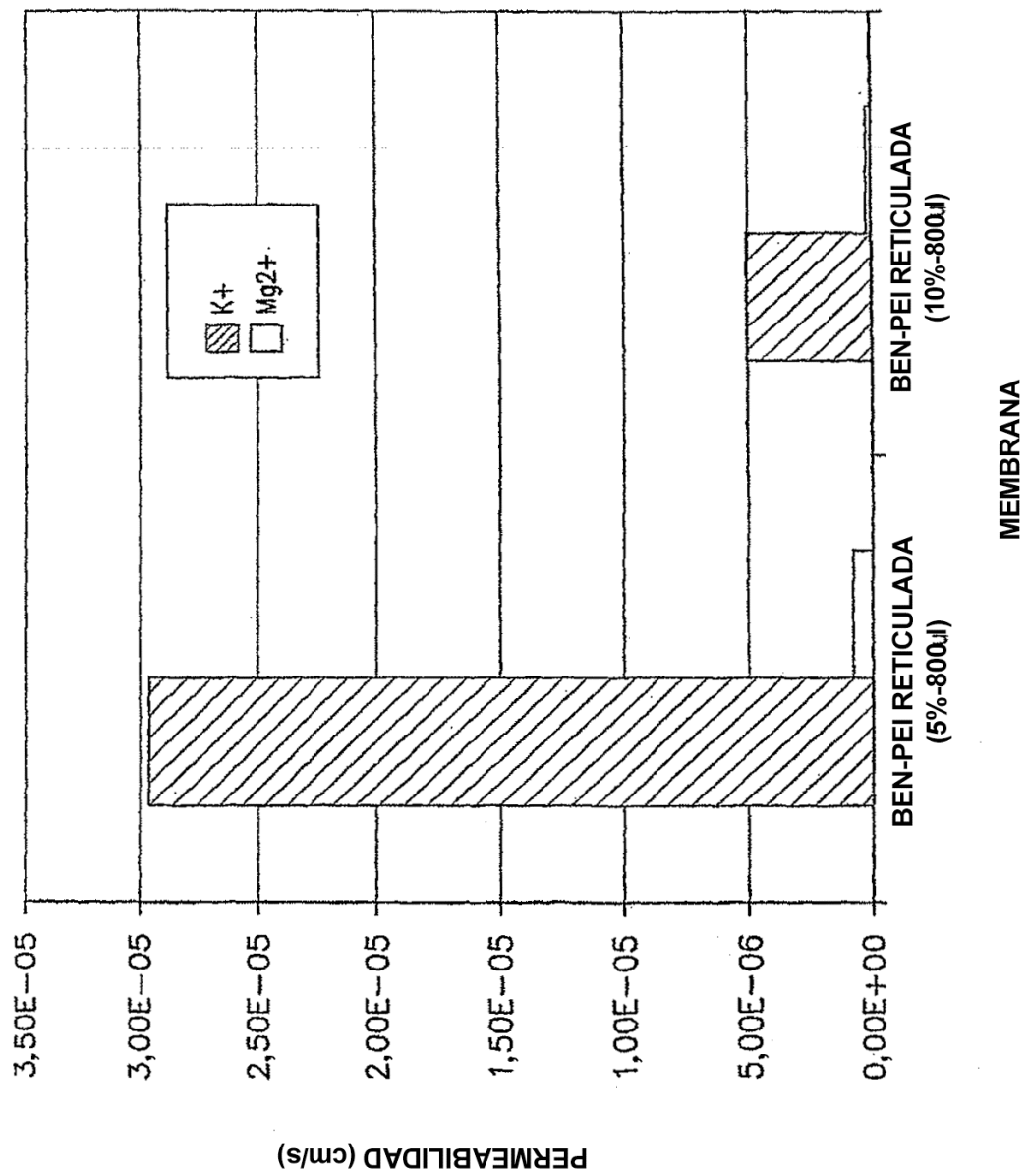


FIG. 13

FIG. 14A

PERMEABILIDAD (TRIA CETINA AL 20%)

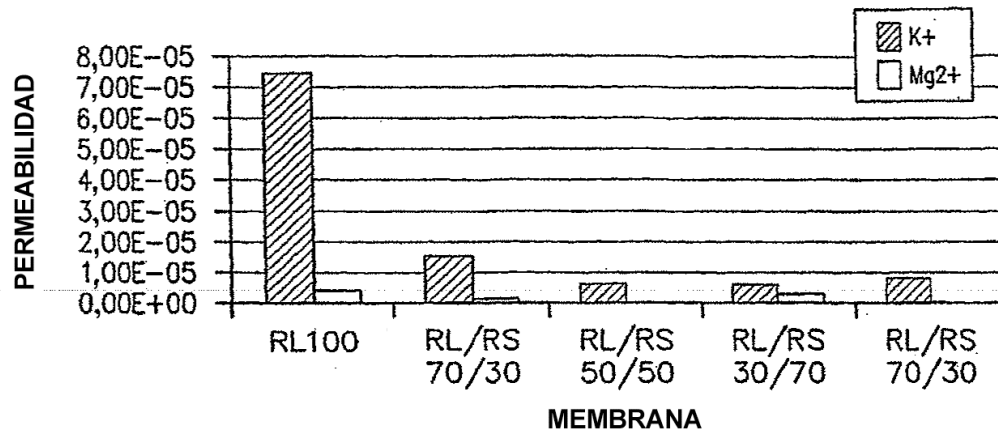
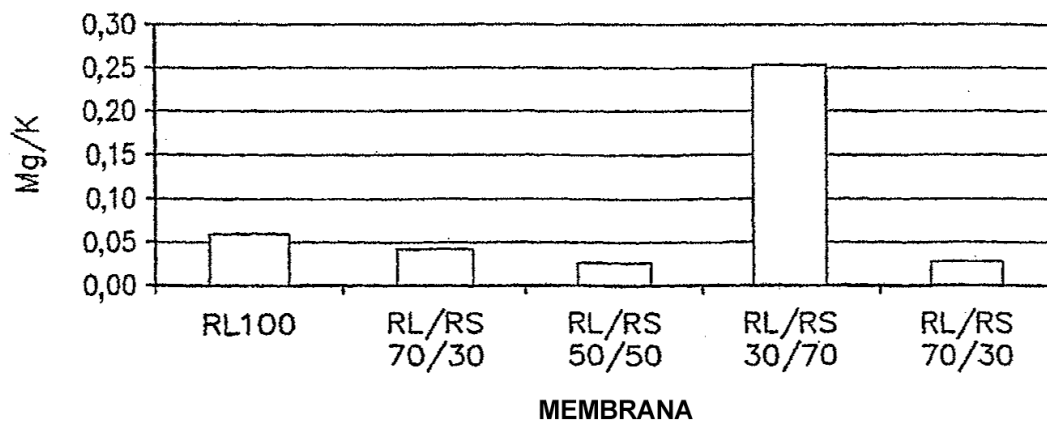
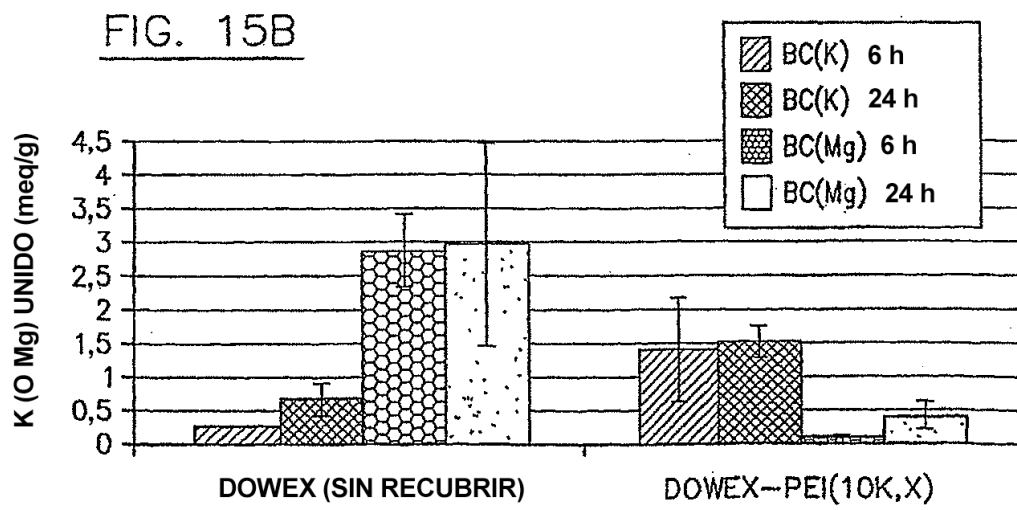
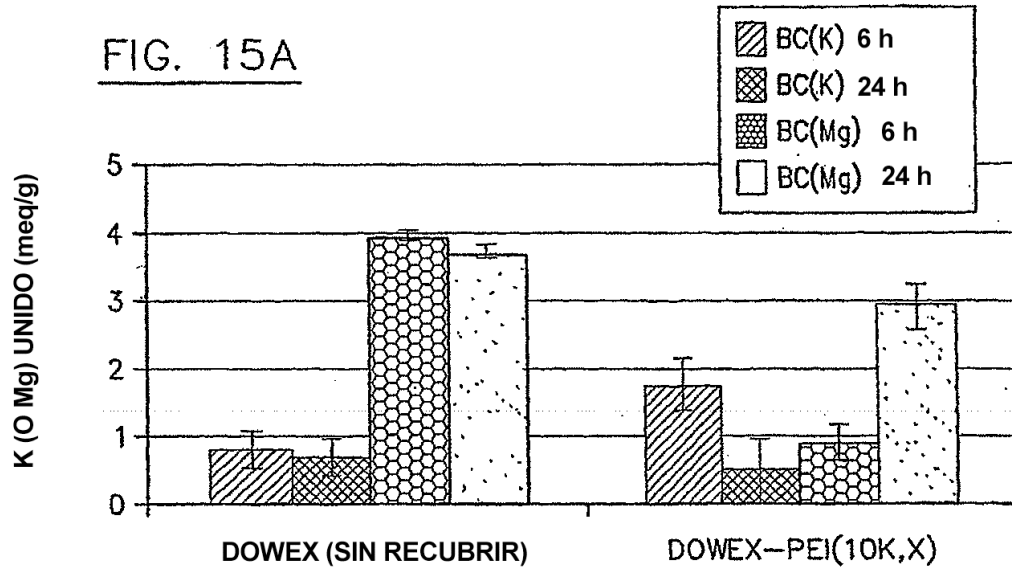


FIG. 14B

PERMSELECTIVIDAD (TRIA CETINA AL 20% EN PESO)





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

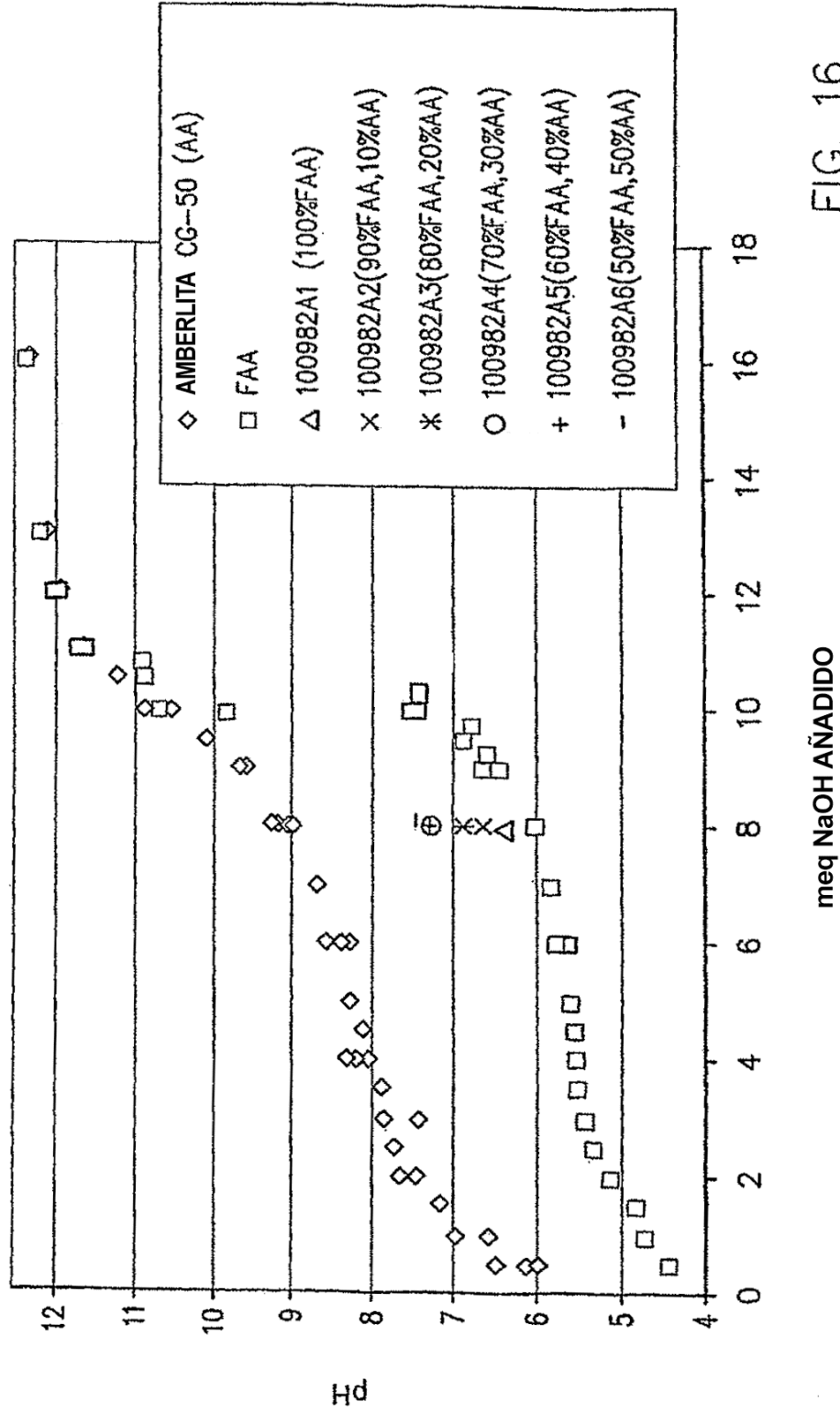


FIG. 16

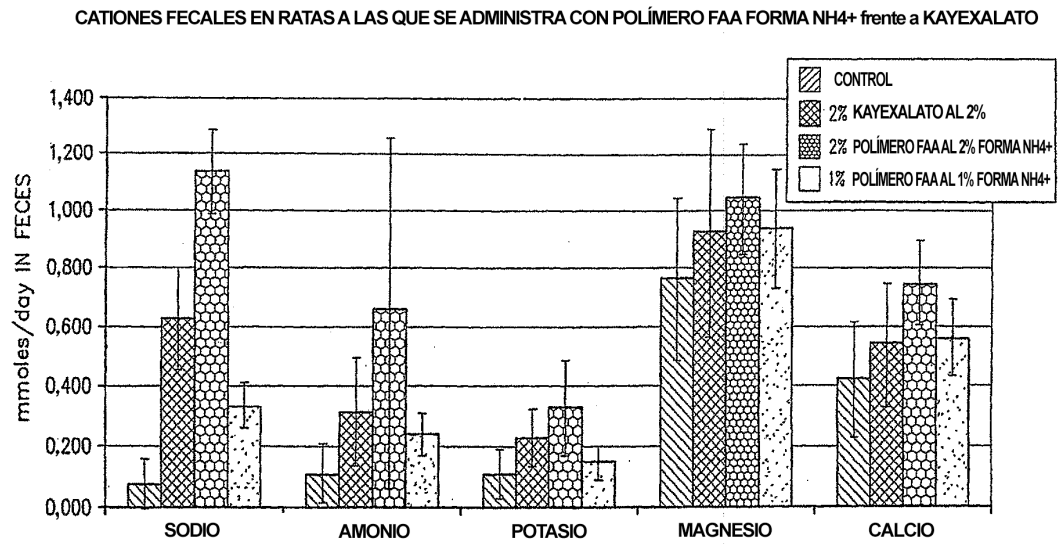


FIG. 17