

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 887**

51 Int. Cl.:

**C08F 4/68**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2009 E 09748557 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2365988**

54 Título: **Polímeros reticulados de intercambio catiónico, composiciones y uso en el tratamiento de la hiperpotasemia**

30 Prioridad:

**22.08.2008 US 91110 P**  
**22.08.2008 US 91125 P**  
**22.08.2008 US 91097 P**  
**01.04.2009 US 165894 P**  
**01.04.2009 US 165899 P**  
**02.04.2009 US 165905 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.09.2015**

73 Titular/es:

**RELYPSA, INC. (100.0%)**  
**100 Cardinal Way**  
**Redwood City CA 94063, US**

72 Inventor/es:

**CHANG, HAN-TING;**  
**CHARMOT, DOMINIQUE;**  
**LIU, MINGJUN;**  
**STRÜVER, WERNER;**  
**MANSKY, PAUL;**  
**ALBRECHT, DETLEF;**  
**BURDICK, MICHAEL;**  
**CONNOR, ERIC;**  
**HALFON, SHERIN;**  
**HUANG, I-ZU;**  
**CHIDAMBARAM, RAMAKRISHNAN y**  
**MILLS, JONATHAN**

74 Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

**ES 2 545 887 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 reticulados de intercambio catiónico, composiciones y uso en el tratamiento de la hiperpotasemia.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a procedimientos de eliminación de potasio en el aparato digestivo, que incluyen procedimientos de tratamiento de la hiperpotasemia, mediante la administración de polímeros reticulados de intercambio catiónico que tienen propiedades físicas beneficiosas, que incluyen combinaciones de tamaño de partícula, forma de partícula, distribución de tamaños de partícula, viscosidad, tensión de fluencia, compresibilidad, morfología superficial y/o relación de hinchamiento; procedimientos para preparar polímeros reticulados de intercambio catiónico que comprenden un grupo fluoro y un grupo ácido y siendo el producto de la polimerización de al menos tres unidades de monómero; y composiciones de un poliol lineal de estabilización y una sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende un grupo fluoro y un grupo ácido útil para unir el potasio en el aparato digestivo.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El potasio ( $K^+$ ) es uno de los cationes intracelulares más abundantes. La homeostasis del potasio se mantiene predominantemente a través de la regulación de la excreción renal. Varios trastornos médicos, como la disminución de la función renal, las enfermedades genitourinarias, el cáncer, la diabetes mellitus grave, la insuficiencia cardiaca congestiva y/o el tratamiento de estos trastornos puede conducir o predisponer a los pacientes a hiperpotasemia. La hiperpotasemia puede tratarse con diversos polímeros de intercambio catiónico que incluyen poliácido fluoroacrílico (poliFAA) tal como se desvela en el documento WO-2005/097.081.

Se han usado varios polímeros de intercambio catiónico de polisulfonato de estireno (por ejemplo, Kayexalate<sup>®</sup>, Argamate<sup>®</sup>, Kionex<sup>®</sup>) para tratar la hiperpotasemia en los pacientes. Se sabe que estos polímeros y las composiciones de polímeros presentan problemas en cuanto al cumplimiento por parte de los pacientes, que incluyen el tamaño y la frecuencia de la dosis, el sabor y/o la textura y la irritación gástrica. Por ejemplo, en algunos pacientes, se desarrolla estreñimiento, y así en general se administra conjuntamente sorbitol para evitar el estreñimiento, si bien esto conduce a diarrea y otros efectos secundarios gastrointestinales. También se sabe que puede usarse una amplia variedad de azúcares en composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, el documento EP-1.785.141.

Se han descubierto procedimientos para reducir el potasio y/o tratar la hiperpotasemia dirigidos a abordar los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes, en particular en situaciones crónicas, que se resuelven mediante la presente invención. Estos problemas incluyen falta de tolerancia de la dosis terapéuticamente eficaz de ligando polimérico (por ejemplo, anorexia, náuseas, dolor gástrico, vómitos e impactación fecal), forma de dosificación (por ejemplo, sabor, sensación en la boca, etc.) y frecuencia de la dosis (por ejemplo, tres veces al día). La presente invención resuelve estos problemas proporcionando un ligando polimérico o una composición que contiene un ligando polimérico que puede suministrarse una vez al día o dos veces al día sin efectos secundarios gastrointestinales importantes a la vez que conserva una eficacia sustancialmente similar. Los procedimientos de la presente invención reducen la frecuencia y la forma de administración de ligando de potasio e incrementan la tolerancia, lo que mejorará el cumplimiento por parte de los pacientes y la eficacia de unión del potasio.

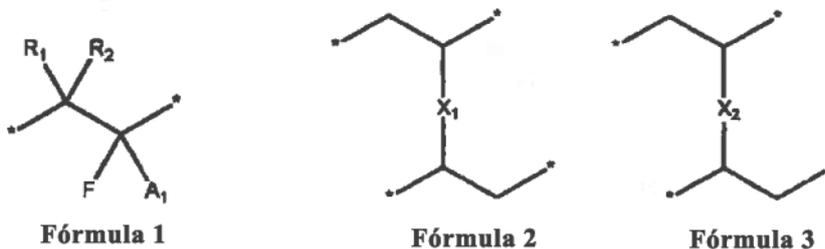
Además, se ha encontrado que los azúcares lineales en particular tienen un efecto estabilizador durante el almacenamiento en poliácido alfa-fluoroacrílico reticulado en su forma de sal. Se ha encontrado también que la producción de polímeros reticulados del ácido fluoroacrílico se mejora mediante la adición de un segundo agente de reticulación que tenga una velocidad de reactividad más lenta que DVB.

## RESUMEN DE LA INVENCION

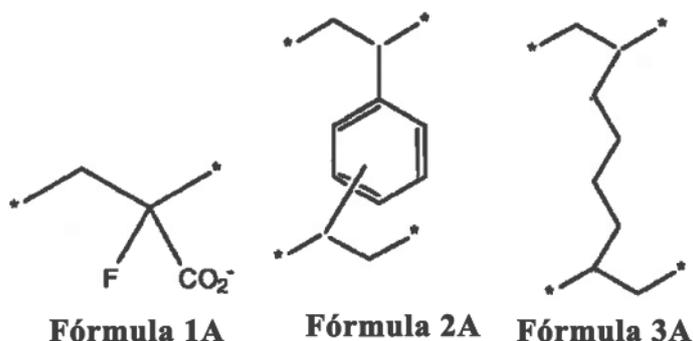
La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico y como estabilizador de azúcar lineal un azúcar lineal. Opcionalmente, se añade humedad a la composición. La sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico preferido es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes y se estabiliza con respecto a la liberación de fluoruro. Entre los diversos aspectos de la invención hay una composición que comprende un azúcar lineal y una sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende un grupo fluoro y un grupo ácido que es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes. Normalmente, un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido y el otro monómero es un monómero de arileno difuncional o un monómero difuncional que contiene alquileo, éter o amida, o una combinación de los mismos.

Un aspecto adicional de la invención es una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y del 10% en peso al 40% en peso de un azúcar lineal basándose en el peso total de la composición. El polímero reticulado de intercambio catiónico comprende unidades estructurales que

corresponden a las Fórmulas 1 y 2, las Fórmulas 1 y 3 o las Fórmulas 1, 2 y 3, en las que la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:

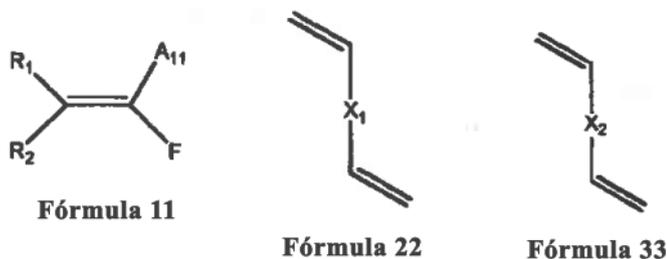


5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida. En algunos casos, la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:

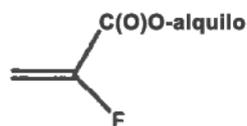


10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y una cantidad eficaz de un azúcar lineal suficiente para estabilizar la sal del polímero, en la que la sal del polímero reticulado de intercambio catiónico comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1 y 2, las Fórmulas 1 y 3 o las Fórmulas 1, 2 y 3. En algunos casos, las unidades estructurales de Fórmula 1, Fórmula 2 y Fórmula 3 corresponden a la Fórmula 1A, la Fórmula 2A y la Fórmula 3A, respectivamente. Opcionalmente, la composición comprende además humedad.

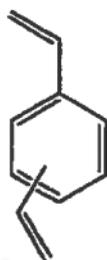
20 Un aspecto adicional es una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y del 10% en peso al 40% en peso de un azúcar lineal basándose en el peso total de la composición, siendo el polímero reticulado de intercambio catiónico un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33 o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33. La Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



25 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_{11}$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida. En algunos casos, la Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



**Fórmula 11A**



**Fórmula 22A**

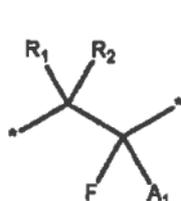


**Fórmula 33A**

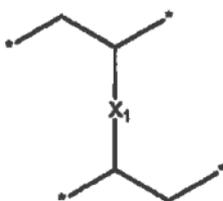
Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y una cantidad eficaz de un azúcar lineal suficiente para estabilizar la sal del polímero, en la que la sal del polímero reticulado de intercambio catiónico es un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros que corresponden a las Fórmulas 11 y 22, las Fórmulas 11 y 33 o las Fórmulas 11, 22 y 33. En algunos casos, la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 corresponden a la Fórmula 11A, la Fórmula 22A y la Fórmula 33A, respectivamente. Opcionalmente la composición comprende además humedad.

Otro aspecto más es un procedimiento para eliminar potasio del aparato digestivo de un sujeto animal que lo necesita. El procedimiento comprende la administración de uno cualquiera de los polímeros reticulados de intercambio catiónico o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria descriptiva en el sujeto, con lo que el polímero o la composición farmacéutica pasan a través del aparato digestivo del sujeto, y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ion potasio del aparato digestivo del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y preferentemente, un ser humano.

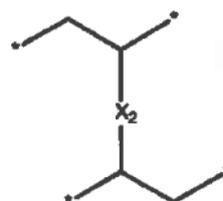
Un aspecto adicional es un procedimiento para eliminar potasio del aparato digestivo de un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de un polímero reticulado de intercambio catiónico o cualquier composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva, en la que el polímero comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1 y 2, las Fórmulas 1 y 3 o las Fórmulas 1, 2 y 3, en las que la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



**Fórmula 1**



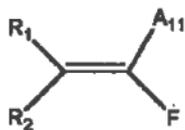
**Fórmula 2**



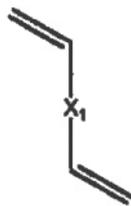
**Fórmula 3**

en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida, en las que una cantidad diaria del polímero o composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día.

La presente invención también proporciona un procedimiento de eliminación de potasio en un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de un polímero reticulado de intercambio catiónico o cualquier composición farmacéutica descrita en la presente memoria descriptiva, en la que el polímero es el producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33, o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33. La Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 11



Fórmula 22



Fórmula 33

5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida, en las que una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrado en la misma cantidad diaria tres veces al día.

10 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento de eliminación de potasio del aparato digestivo de un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de una cantidad diaria de un polímero reticulado de intercambio catiónico o una composición farmacéutica tal como se describe en la presente memoria descriptiva, en la que (1) menos del 25% de los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día o dos veces al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados o (2) una cantidad diaria del polímero o composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75% de la misma cantidad diaria del mismo polímero administrada tres veces al día o (3) ambas cosas.

15 Se ha encontrado también que el uso de una composición que comprende un polímero carboxílico alifático reticulado y una cantidad eficaz de, o en algunos casos del 10% en peso al 40% en peso de, un azúcar lineal tiene una mayor eficacia para la eliminación de potasio en comparación con una composición que no contiene el azúcar lineal. A este respecto, el aumento de la eficacia se mide por la cantidad de excreción fecal de potasio. Las composiciones y/o procedimientos de la presente invención incluyen una composición que comprende una cantidad eficaz, o en algunos casos del 10% en peso al 40% en peso, de un azúcar lineal, y un polímero carboxílico alifático reticulado que extrae de un sujeto animal necesitado de ello el 5% más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración del mismo polímero sin estabilización por un azúcar lineal.

20 Entre los diversos aspectos de la invención están polímeros reticulados de intercambio catiónico que tienen características convenientes de tamaño de partícula, forma de partícula, distribución de tamaños de partícula, tensión de fluencia, viscosidad, compresibilidad, morfología superficial y/o relación de hinchamiento, y procedimientos de eliminación de potasio mediante la administración del polímero o una composición farmacéutica que incluye el polímero a un sujeto animal que lo necesita.

25 Otro aspecto de la invención es un procedimiento para eliminar potasio y/o tratar la hiperpotasemia de un sujeto animal necesitado de ello que comprende la administración de un polímero de unión a potasio al sujeto animal. El polímero de unión a potasio es un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende grupos ácidos en su forma de ácido o de sal y en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de 20  $\mu\text{m}$  a 200  $\mu\text{m}$  y menos del 4% en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ . Las partículas del polímero también tienen una tensión de fluencia del sedimento de menos de 4.000 Pa, y una relación de hinchamiento de menos de 10 gramos de agua por gramo de polímero.

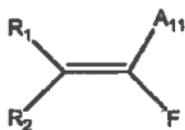
30 Un aspecto adicional de la invención es un procedimiento para eliminar potasio y/o tratar la hiperpotasemia en un sujeto animal necesitado de ello que comprende la administración de un polímero de unión a potasio al sujeto animal. El polímero de unión a potasio es un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende grupos ácidos en su forma de ácido o de sal, está en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de 250  $\mu\text{m}$  y menos del 4% en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ . Las partículas del polímero tienen también una relación de hinchamiento de menos de 10 gramos de agua por gramo de polímero, y una masa hidratada y sedimentada de partículas de polímero que tienen una viscosidad de menos de 1.000.000 pascuales-segundo ( $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ) en la que la viscosidad se mide a una velocidad de cizalla de 0,01  $\text{s}^{-1}$ .

35 Así, la presente invención proporciona un procedimiento de eliminación de potasio y/o de tratamiento de la hiperpotasemia en un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de un polímero reticulado de intercambio catiónico en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de 250  $\mu\text{m}$  y menos del 4% en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ , en la que una cantidad diaria del polímero administrada una vez al día o dos veces al día tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75% de la capacidad de unión del mismo polímero administrado a la misma cantidad diaria tres veces al día.

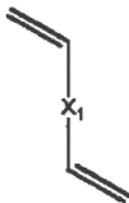
En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento de eliminación de potasio y/o de tratamiento de la hiperpotasemia en un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces de una cantidad diaria de un polímero reticulado de intercambio catiónico en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de 250  $\mu\text{m}$  y menos del 4% en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ , en la que menos del 25% de los sujetos que toman el polímero una vez al día o dos veces al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados. También es una característica de la presente invención que los polímeros de intercambio catiónico administrados una vez al día o dos veces al día tienen sustancialmente la misma tolerabilidad que el mismo polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

La presente invención proporciona un polímero reticulado, que es el producto de la polimerización de al menos tres unidades de monómero diferentes, y procedimientos para preparar estos polímeros. Entre los diversos aspectos de la invención están polímeros reticulados de intercambio catiónico que comprenden un grupo fluoro y un grupo ácido y siendo el producto de la polimerización de al menos tres unidades de monómero diferentes y procedimientos para la preparación de los mismos. Normalmente, un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido, un monómero es un monómero de arileno difuncional y otro monómero es un monómero difuncional que contiene alquileno, éter o amida.

Otro aspecto de la invención es un polímero reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende tres o más monómeros. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33; en las que (i) los monómeros que corresponden a la Fórmula 11 constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 en la mezcla de polimerización, y la proporción en peso entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33 es de 4:1 a 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11 en la mezcla de polimerización es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, y la fracción molar entre el monómero de Fórmula 22 y el monómero de Fórmula 33 en la mezcla de polimerización es de 0,2:1 a 7:1. La Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 corresponden a las siguientes estructuras:



Fórmula 11



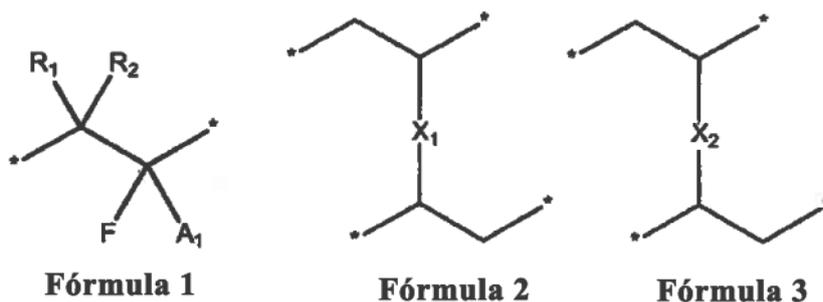
Fórmula 22



Fórmula 33

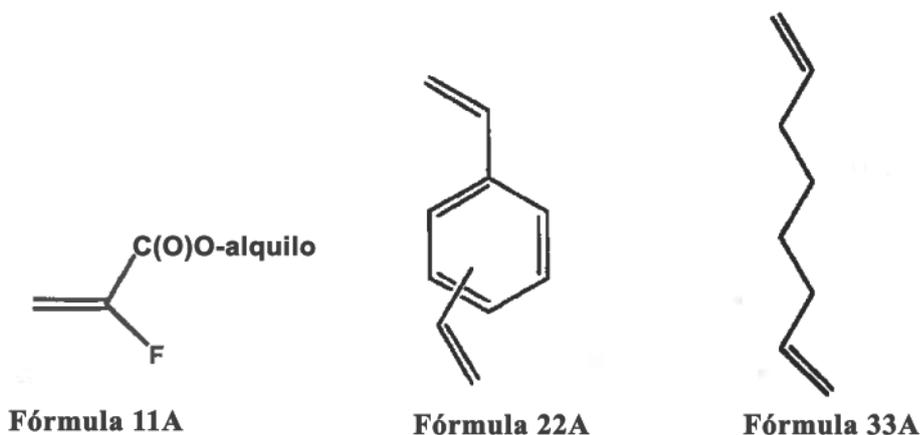
en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida.

Otro aspecto más es un polímero de intercambio catiónico que comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1, 2 y 3, en las que (i) las unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1 constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3 en el polímero calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización, y la proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2 y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3 es de 4:1 a 1:4, o (ii) la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1 en el polímero es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3, y la fracción molar entre la unidad estructural de Fórmula 2 y la unidad estructural de Fórmula 3 es de 0,2:1 a 7:1 (calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización). La Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 corresponden a las siguientes estructuras:



5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico en su forma de sal o de ácido;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida.

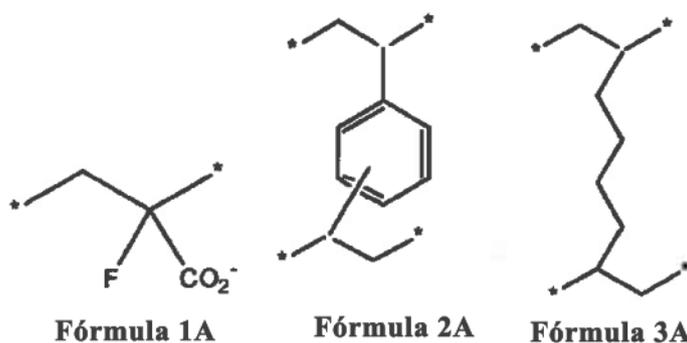
10 Un aspecto adicional de la invención es un polímero reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende tres o más monómeros. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11A, la Fórmula 22A y la Fórmula 33A; en las que (i) los monómeros que corresponden a la Fórmula 11A constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A en la mezcla de polimerización y la proporción en peso de los monómeros que corresponden a la Fórmula 22A y los monómeros que corresponden a la Fórmula 33A es de 4:1 a 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11A en la mezcla de polimerización es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A y la fracción molar entre el monómero de Fórmula 22A y el monómero de Fórmula 33A en la mezcla de polimerización es de 0,2:1 a 7:1. La Fórmula 11A, la Fórmula 22A y la Fórmula 33A corresponden a las siguientes estructuras:



20 Otro aspecto es un polímero de intercambio catiónico que comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1A, 2A y 3A, en las que (i) las unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1A constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A y 3A en el polímero, y la proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2A y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3A es de 4:1 a 1:4 (calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización), o (ii) la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1A en el polímero es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A y 3A, y la fracción molar entre la unidad estructural de Fórmula 2A y la unidad estructural de Fórmula 3A es de 0,2:1 a 7:1 (calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización). La Fórmula 1A, la Fórmula 2A y la Fórmula 3A corresponden a las siguientes estructuras:

25

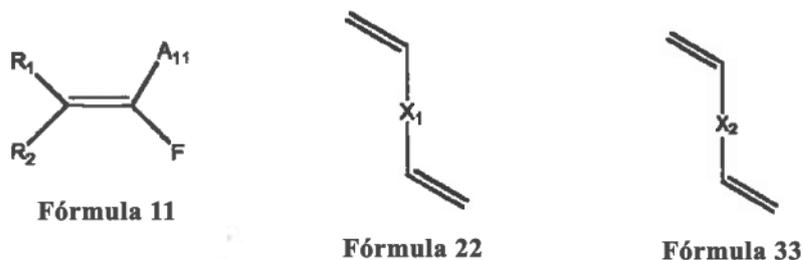
30



Un aspecto adicional es una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los polímeros reticulados de intercambio catiónico descritos en la presente memoria descriptiva y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

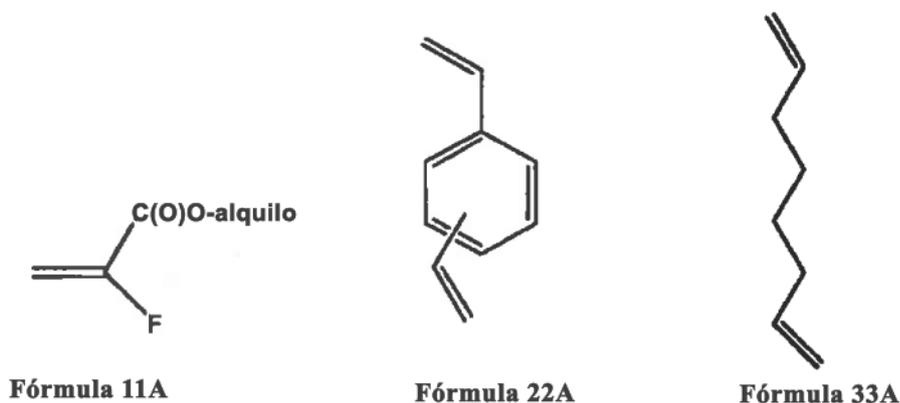
Otro aspecto más de la invención es un procedimiento para eliminar potasio del aparato digestivo de un sujeto animal, comprendiendo el procedimiento la administración de una composición farmacéutica descrita anteriormente al sujeto, de manera que la composición farmacéutica pasa a través del aparato digestivo del sujeto y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ion potasio del aparato digestivo del sujeto. En algunos casos, el sujeto animal es un mamífero o un ser humano.

Otro aspecto es un procedimiento de preparación de un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende la puesta en contacto de una mezcla que comprende tres o más monómeros con un iniciador de polimerización para formar un polímero reticulado. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33; en las que (i) los monómeros que corresponden a la Fórmula 11 constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 en la mezcla de polimerización, y la proporción en peso entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33 es de 4:1 a 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11 en la mezcla de polimerización es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, y la fracción molar entre el monómero de Fórmula 22 y el monómero de Fórmula 33 en la mezcla de polimerización es de 0,2:1 a 7:1. La Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 corresponden a las siguientes estructuras:



en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida.

Un aspecto adicional es un procedimiento de preparación de un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende la puesta en contacto de una mezcla que comprende tres o más monómeros con un iniciador de polimerización para formar un polímero reticulado. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11A, la Fórmula 22A y la Fórmula 33A; en las que (i) los monómeros que corresponden a la Fórmula 11A constituyen al menos el 85% en peso o del 80% en peso al 95% en peso basándose en el peso total de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A en la mezcla de polimerización, y la proporción en peso entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33A es de 4:1 a 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11A en la mezcla de polimerización es al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A, y la fracción molar entre el monómero de Fórmula 22A y el monómero de Fórmula 33A en la mezcla de polimerización es de 0,2:1 a 7:1. Las Fórmulas 11A, 22A y 33A corresponden a las siguientes estructuras:



Los procedimientos de preparación de los polímeros reticulados de intercambio catiónico descritos anteriormente pueden comprender además la hidrólisis del polímero reticulado con un agente de hidrólisis.

5

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1A muestra una micrografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la superficie de una perla preparada tal como se describe en el Ejemplo 8A. La Figura 1B muestra micrografías SEM en sección transversal de las perlas del Ejemplo 8A que se rompieron por criopulverización.

10

Las Figuras 2A y 2B muestran imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica (AFM) de las superficies de dos muestras de Ca(polifluoroacrilato) preparadas mediante el procedimiento del Ejemplo 8A y las medidas se describen en el Ejemplo 9.

15

Las Figuras 3-A1 a 3-A6 muestran una serie de micrografías SEM de perlas de poli(FAA) reticulado preparadas con cantidades crecientes de disolvente de dicloroetano tal como se describe en el Ejemplo 11.

Las Figuras 4-B1 a 4-B8 muestran una serie de micrografías SEM de perlas de poli(FAA) reticulado que se prepararon con cantidades crecientes de cloruro de sodio tal como se describe en el Ejemplo 12.

20

Las Figuras 5A y 5B muestran micrografías SEM de perlas de poli(FAA) reticuladas preparado mediante polimerización de monómero de fluoroacrilato de t-butilo tal como se describe en el Ejemplo 8D.

#### 25 DESCRIPCIÓN DETALLADA

##### Composiciones estabilizadas de azúcar lineal

La presente invención está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprende un azúcar y una sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico, con el azúcar presente en una cantidad suficiente para reducir la liberación de ion fluoruro desde el polímero de intercambio catiónico durante el almacenamiento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden además agua también presente en una cantidad suficiente para reducir o ayudar en la reducción de la liberación de ion fluoruro desde el polímero de intercambio catiónico durante el almacenamiento. En general, la sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico formada por un grupo fluoro y un grupo ácido es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes. Normalmente, un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido y el otro monómero es un monómero difuncional de arileno o un monómero difuncional que contiene alquileo, éter o amida, o una combinación de los mismos. Estas composiciones farmacéuticas son útiles para unir el potasio en el aparato digestivo. En realizaciones preferidas, el azúcar lineal es un alcohol de azúcar lineal. Se observa una mejora en la eficacia, y/o en la tolerabilidad, en diferentes regímenes posológicos, en comparación con las composiciones sin el azúcar lineal, y que opcionalmente incluyen agua.

30

Se añade un azúcar lineal a la composición que contiene la sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico en una cantidad eficaz para estabilizar la sal del polímero, y generalmente del 10% en peso al 40% en peso de azúcar lineal (es decir, alcohol de azúcar lineal) basándose en el peso total de la composición. El alcohol de azúcar lineal se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en D-(+)arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol, ribitol, D-sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos, más preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en D-(+)arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol, ribitol, D-sorbitol, xilitol y combinaciones de los mismos, y con la máxima preferencia se selecciona entre el grupo que consiste en xilitol, sorbitol y una combinación de los mismos. Preferentemente, la composición farmacéutica contiene del 15% en peso al 35% en peso de azúcar de estabilización basándose en el peso total de la composición. En diversas realizaciones,

45

50

esta concentración de azúcar lineal es suficiente para reducir la liberación de ion fluoruro desde el polímero de intercambio catiónico tras el almacenamiento en comparación con una composición por lo demás idéntica que no contiene azúcar de estabilización para la misma temperatura y tiempo de almacenamiento.

5 El contenido de humedad de la composición puede compensarse con el azúcar lineal de estabilización para proporcionar un polímero estabilizado dentro de la composición. En general, cuando aumenta el contenido de humedad de la composición, puede reducirse la concentración de azúcar. Sin embargo, el contenido de humedad no debe elevarse tanto como para que impida que la composición deje de fluir durante las operaciones de fabricación o envasado. En general, el contenido de humedad puede estar comprendido entre el 1 y el 30% en peso basándose en el peso total de la composición. Más específicamente, el contenido de humedad puede ser del 10 al 25% en peso basándose en el peso total de la composición de polímero, azúcar lineal y agua. En un caso específico, la composición farmacéutica comprende el 10-40% en peso de azúcar lineal, el 1-30% en peso de agua y el resto de polímero reticulado de intercambio catiónico, con los porcentajes en peso basados en el peso total de azúcar lineal, agua y polímero. Además, en un caso específico, la composición farmacéutica comprende del 15% en peso a 35% en peso de azúcar lineal, del 10% en peso al 25% en peso de agua y el resto polímero reticulado de intercambio catiónico, con los porcentajes en peso basados en el peso total de azúcar lineal, agua y polímero. En otro caso específico, la composición farmacéutica comprende del 10% en peso al 40% en peso de azúcar lineal y el resto polímero reticulado de intercambio catiónico, con los porcentajes en peso basados en el peso total de azúcar lineal y polímero.

20 El contenido de humedad puede medirse de una forma conocida para los expertos en la materia. El contenido de humedad en la composición puede determinarse por dos procedimientos: (a) procedimiento termogravimétrico por medio de un analizador de humedad durante fabricación en planta o (b) medida de la pérdida en el secado de acuerdo con la Farmacopea de EE.UU. (USP) <731>. La condición de funcionamiento para el procedimiento termogravimétrico por medio del analizador de humedad es 0,3 g de composición de polímero calentada a 160°C durante 45 min. La condición de funcionamiento para el procedimiento USP <731> es 1,5-2 g de composición de polímero calentada a 130°C durante 16 horas en 25-35 mbar de vacío.

30 Desde el punto de vista de la estabilización, la concentración de fluoruro inorgánico (por ejemplo, de ion fluoruro) en la composición farmacéutica es de menos de 1.000 ppm, menos de 500 ppm o menos de 300 ppm en condiciones típicas de almacenamiento. Más en particular, la concentración de fluoruro inorgánico en la composición farmacéutica es de menos de 1.000 ppm después de almacenamiento en condiciones de almacenamiento aceleradas (40°C durante 6 semanas aproximadamente), menos de 500 ppm después de almacenamiento a temperatura ambiente (25°C durante 6 semanas aproximadamente), o menos de 300 ppm después de almacenamiento refrigerado (5°C durante 6 semanas aproximadamente). Además, la concentración de fluoruro inorgánico en la composición farmacéutica es generalmente del 50% menos y preferentemente del 75% menos que la concentración de fluoruro inorgánico en la composición por lo demás idéntica que no contiene azúcar de estabilización para la misma temperatura y tiempo de almacenamiento.

#### 40 Polímeros reticulados de intercambio catiónico de propiedades físicas mejoradas

La presente invención está dirigida a procedimientos para eliminar potasio o tratar la hiperpotasemia en un sujeto animal necesitado de ello por administración de polímeros reticulados de intercambio catiónico que tienen combinaciones de características especiales de tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula, forma de partícula, tensión de fluencia, viscosidad, compresibilidad, morfología superficial y/o relaciones de hinchamiento. Los polímeros incluyen cationes que pueden intercambiarse por potasio *in vivo* para eliminar potasio del aparato digestivo de un sujeto que lo necesita, y son por tanto polímeros de unión a potasio. Los términos polímero reticulado de intercambio catiónico y polímero de unión a potasio se usan indistintamente en la presente memoria descriptiva. Como comprenderán los expertos en la materia, determinadas propiedades de los polímeros proceden de las propiedades físicas de la forma del polímero, y así el término partícula se usa generalmente para referirse a dichas propiedades.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico usados en la invención están en la forma de partículas sustancialmente esféricas. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "sustancialmente" significa generalmente partículas redondeadas que tienen una relación de anchura-altura media de 1,0 a 2,0. La relación de anchura-altura es la proporción entre la dimensión lineal más grande de una partícula y la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Las relaciones de anchura-altura pueden ser determinadas fácilmente por los expertos en la materia. Esta definición incluye partículas esféricas, que por definición tienen una relación de anchura-altura de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una relación de anchura-altura media de 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 ó 2,0. Las partículas pueden ser redondas o elípticas cuando se observan con un aumento en el que el campo de visión es al menos dos veces el diámetro de la partícula. Véase, por ejemplo, la Figura 1A.

Las partículas de polímero reticulado de intercambio catiónico tienen un diámetro medio de 20 µm a 200 µm. Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas reticuladas de intercambio catiónico tienen un diámetro medio de 20 µm a 200 µm, de 20 µm a 150 µm o de 20 µm a 125 µm. Otros intervalos incluyen de 35 µm a 150 µm, de 35 µm a 125 µm o de 50 µm a 125 µm. Los tamaños de partícula, que incluyen diámetro medios, distribuciones,

etc., pueden determinarse usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Por ejemplo, la Farmacopea de EE.UU. (USP) <429> desvela procedimientos para determinar los tamaños de partícula.

Varias partículas de polímero reticulado de intercambio catiónico tienen también menos del 4% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ ; en particular, menos del 2% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ ; más en particular, menos del 1% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ ; e incluso más en particular, menos del 0,5% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 10  $\mu\text{m}$ . En otros casos, los intervalos específicos son menos del 4% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 20  $\mu\text{m}$ ; menos del 2% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 20  $\mu\text{m}$ ; menos del 0,5% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 20  $\mu\text{m}$ ; menos del 2% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 30  $\mu\text{m}$ ; menos del 1% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 30  $\mu\text{m}$ ; menos del 1% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 30  $\mu\text{m}$ ; menos del 1% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 40  $\mu\text{m}$ ; o menos del 0,5% en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de 40  $\mu\text{m}$ . En varias realizaciones, el polímero reticulado de intercambio catiónico tiene una distribución de tamaños de partícula en la que no más del 5% en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 30  $\mu\text{m}$  (es decir,  $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$ ), no más del 5% en volumen de las partículas tienen un diámetro mayor que 250  $\mu\text{m}$  (es decir,  $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$ ), y al menos el 50% en volumen de las partículas tienen un diámetro en el intervalo de 70 a 150  $\mu\text{m}$ .

La distribución de partículas del polímero reticulado de intercambio catiónico puede describirse como extensión. La extensión de la distribución de partículas se define como  $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$ , en la que  $D(0,9)$  es el valor en el que el 90% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor,  $D(0,1)$  es el valor en la que el 10% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, y  $D(0,5)$  es el valor en la que el 50% de las partículas tienen un diámetro superior a ese valor y el 50% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor medido por difracción láser. La extensión de la distribución de partículas es normalmente de 0,5 a 1, de 0,5 a 0,95, de 0,5 a 0,90, o de 0,5 a 0,85. Las distribuciones de tamaño de partícula pueden medirse usando el Procedimiento Niro n° A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Malvern Mastersizer.

Otra propiedad conveniente que pueden poseer los polímeros reticulados de intercambio catiónico es una viscosidad cuando se hidratan y sedimentan de 10.000 Pa·s a 1.000.000 Pa·s, de 10.000 Pa·s a 800.000 Pa·s, de 10.000 Pa·s a 600.000 Pa·s, de 10.000 Pa·s a 500.000 Pa·s, de 10.000 Pa·s a 250.000 Pa·s, o de 10.000 Pa·s a 150.000 Pa·s, de 30.000 Pa·s a 1.000.000 Pa·s, de 30.000 Pa·s a 500.000 Pa·s, o de 30.000 Pa·s a 150.000 Pa·s, midiéndose la viscosidad a una velocidad de cizalla de 0,01  $\text{s}^{-1}$ . Esta viscosidad se mide usando un polímero húmedo preparado mezclando el polímero detenidamente con un ligero exceso de líquido intestinal estimulado (por USP <26>), lo que permite que la mezcla se sedimente durante 3 días a 37°C, y decantando el líquido libre del polímero húmedo sedimentado. La viscosidad de cizalla en estado estacionario de este polímero húmedo puede determinarse usando un Reómetro Bohlin VOR (disponible en Malvern Instruments Ltd., Malvern, R.U.) o equivalente con una geometría de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diámetro y placa inferior de 30 mm de diámetro, y una distancia entre placas de 1 mm) y la temperatura mantenida a 37°C.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico pueden tener además una tensión de fluencia hidratada y sedimentada de 150 Pa a 4.000 Pa, de 150 Pa a 3.000 Pa, de 150 Pa a 2.500 Pa, de 150 Pa a 1.500 Pa, de 150 Pa a 1.000 Pa, de 150 Pa a 750 Pa, o de 150 Pa a 500 Pa, de 200 Pa a 4.000 Pa, de 200 Pa a 2.500 Pa, de 200 Pa a 1.000 Pa, o de 200 Pa a 750 Pa. Las medidas de barrido de esfuerzo dinámico (es decir, la tensión de fluencia) pueden realizarse usando un Reómetro Reologica STRESSTECH (disponible en Reologica Instruments AB, Lund, Suecia) o equivalente de una forma conocida por los expertos en la materia. Este reómetro tiene también una geometría de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diámetro, placa inferior de 30 mm de diámetro, y distancia entre placas de 1 mm) y la temperatura se mantiene a 37°C. Puede usarse una frecuencia constante de 1 Hz con dos periodos de integración mientras el esfuerzo de cizalla aumenta de 1 a 10<sup>4</sup> Pa.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico usados en la presente invención tienen también características convenientes de compresibilidad y densidad aparente en la forma de un polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros reticulados de intercambio catiónico en forma seca tienen una densidad aparente de 0,8 g/cm<sup>3</sup> a 1,5 g/cm<sup>3</sup>, de 0,82 g/cm<sup>3</sup> a 1,5 g/cm<sup>3</sup>, de 0,84 g/cm<sup>3</sup> a 1,5 g/cm<sup>3</sup>, de 0,86 g/cm<sup>3</sup> a 1,5 g/cm<sup>3</sup>, de 0,8 g/cm<sup>3</sup> a 1,2 g/cm<sup>3</sup> o de 0,86 g/cm<sup>3</sup> a 1,2 g/cm<sup>3</sup>. La densidad aparente afecta al volumen de polímero reticulado de intercambio catiónico necesario para su administración a un paciente. Por ejemplo, una densidad aparente elevada significa que un volumen menor proporcionará el mismo número de gramos de polímero reticulado de intercambio catiónico. Este volumen menor puede mejorar el cumplimiento por el paciente al permitir que el paciente perciba que está tomando una cantidad inferior debido al menor volumen.

Un polvo compuesto por las partículas del polímero reticulado de intercambio catiónico en forma seca tiene un índice de compresibilidad de 3 a 15, de 3 a 14, de 3 a 13, de 3 a 12, de 3 a 11, de 5 a 15, de 5 a 13 o de 5 a 11. El índice de compresibilidad se define como  $100 \cdot (DC-DA)/DC$ , expresión en la que DA y DC son la densidad aparente y la densidad de compactación, respectivamente. El procedimiento para medir la densidad aparente y la densidad de

compactación se describe más adelante en el Ejemplo 10. Además, la forma en polvo de los polímeros de intercambio catiónico se sedimenta en su volumen más pequeño más fácilmente que los polímeros usados convencionalmente para tratar la hiperpotasemia. Este hecho define la diferencia entre la densidad aparente y la densidad de compactación (densidad del polvo medida después de pulverización un número preestablecido de veces) del 3% al 14%, del 3% al 13%, del 3% al 12%, del 3% al 11%, del 3% al 10%, del 5% al 14%, del 5% al 12% o del 5% al 10% de la densidad aparente.

Generalmente los polímeros de unión a potasio en forma de partículas no son absorbidos del aparato digestivo. El término "no absorbido" y sus equivalentes gramaticales no pretenden indicar que la totalidad de la cantidad de polímero administrado no se absorba. Es de esperar que puedan absorberse determinadas cantidades del polímero. En particular, el 90% o más del polímero no se absorbe, más en particular el 95% o más no se absorbe, más en particular todavía el 97% o más no se absorbe, y muy en particular el 98% o más del polímero no se absorbe.

La relación de hinchamiento de los polímeros de unión a potasio en tampón isotónico fisiológico, que es representativo del aparato digestivo, es normalmente de 1 a 7, en particular de 1 a 5, más en particular de 1 a 3, y más específicamente, de 1 a 2,5. En algunas realizaciones, los polímeros reticulados de intercambio catiónico de la invención tienen una relación de hinchamiento de menos de 5, menos de 4, menos de 3, menos de 2,5 o menos de 2. Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que en general no se disuelven en disolventes, y, como mucho, se hinchan en disolventes. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "relación de hinchamiento" se refiere al número de gramos de disolvente captados por un gramo de polímero reticulado no solvatado cuando se equilibra en un entorno acuoso. Cuando se toma más de una medida del hinchamiento de un polímero dado, se calcula la media de las medidas como relación de hinchamiento. El hinchamiento del polímero puede calcularse también por el peso porcentual del polímero no solvatado cuando captura el disolvente. Por ejemplo, una relación de hinchamiento de 1 corresponde a un hinchamiento del polímero del 100%.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico que tienen morfología superficial ventajosa son polímeros en forma de partículas sustancialmente esféricas con una superficie sustancialmente lisa. Una superficie sustancialmente lisa es una superficie en la que la distancia media entre el pico y el valle de una característica de superficie determinada de forma aleatoria en varias características de superficie diferentes y en varias partículas diferentes es inferior a 2  $\mu\text{m}$ , inferior a 1  $\mu\text{m}$  o inferior a 0,5  $\mu\text{m}$ . Normalmente, la distancia media entre el pico y el valle de una característica de superficie es inferior a 1  $\mu\text{m}$ .

La morfología superficial puede medirse usando varias técnicas que incluyen las destinadas a medir la rugosidad. La rugosidad es una medida de la textura de una superficie. Se cuantifica mediante las desviaciones verticales de una superficie real con respecto a su forma ideal. Si estas desviaciones son grandes, la superficie es rugosa; si son pequeñas la superficie es lisa. Normalmente se considera que la rugosidad es el componente de alta frecuencia y corta longitud de onda de una superficie medida. Por ejemplo, la rugosidad puede medirse usando procedimientos de contacto o sin contacto. Los procedimientos de contacto incluyen el arrastre de un punzón de medida a través de la superficie; estos instrumentos incluyen perfilómetros y microscopios de fuerza atómica (AFM). Los procedimientos sin contacto incluyen interferometría, microscopia confocal, capacitancia eléctrica y microscopia electrónica. Estos procedimientos se describen en más detalle en el capítulo 4 de: *Surface Roughness and Microtopography* de L. Mattson en *Surface Characterization*, ed. de D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O. Hunderi, Wiley-VCH, 1997.

Para medidas tridimensionales, se ordena a la sonda que realice un barrido en un área bidimensional de la superficie. La separación entre puntos de datos puede no ser la misma en las dos direcciones. Otra forma de medir la rugosidad superficial consiste en romper las partículas de muestra y obtener una micrografía SEM similar a la de la Figura 1B. De esta forma, puede obtenerse una vista lateral de la superficie y puede medirse el relieve de la superficie.

La rugosidad superficial puede controlarse de diversas formas. Por ejemplo, se determinaron tres enfoques para preparar partículas de poli( $\alpha$ -fluoroacrilato) que tienen una superficie más lisa. El primer enfoque consistía en incluir un disolvente que era un disolvente aceptable para los monómeros y el producto polimérico. El segundo enfoque consistía en reducir la solvatación de la fase orgánica en la fase acuosa mediante un procedimiento de desalación. El tercer enfoque consistía en aumentar el carácter hidrófobo del monómero de fluoroacrilato de partida. Estos enfoques se describen más en detalle en los Ejemplos 11-13.

Los regímenes posológicos para el tratamiento crónico de hiperpotasemia pueden mejorar el cumplimiento por parte de los pacientes, en particular para polímeros reticulados de intercambio catiónico que se toman en cantidades de gramo. La presente invención está dirigida también a procedimientos de eliminación crónica de potasio de un mamífero que lo necesita, y en particular el tratamiento crónico de la hiperpotasemia con un ligando de potasio que es un polímero carboxílico alifático reticulado, y preferentemente una sal de dicho polímero estabilizado con un azúcar lineal, en la que el polímero está en forma de una partícula sustancialmente esférica.

Se ha encontrado ahora que al usar las partículas del polímero, la dosis de unión de potasio una vez al día es sustancialmente equivalente a la dosis de unión de potasio dos veces al día, que es también sustancialmente

equivalente la dosis tres veces al día. Tal como se muestra en los ejemplos, los voluntarios que recibieron un azúcar estabilizado, sal de calcio de partícula de polímero reticulado de poliácido alfa-fluoroacrílico una vez al día excretaron el 82,8% de la cantidad de potasio fecal que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad de la misma partícula de polímero de unión tres veces al día. También se ha demostrado que los voluntarios que recibieron un azúcar estabilizado, sal de calcio de partícula de polímero reticulado de poliácido alfa-fluoroacrílico dos veces al día excretaron el 91,5% de la cantidad de potasio fecal que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad de la misma partícula de polímero tres veces al día. La excreción fecal es una medida *in vivo* de la eficacia que se relaciona con la disminución de potasio en suero en sujetos que lo necesitan.

Estos resultados no se basaron en la administración con las comidas ni se basaron en ninguna formulación en particular. En concreto, las partículas de polímero de unión a potasio tal como se usan en la presente invención son sustancialmente no reactivas con el alimento y pueden añadirse a productos alimentarios típicos (por ejemplo, agua, pudín, salsa de manzana, productos al horno, etc.), que se suma a una mejora del cumplimiento (en particular para pacientes que siguen una alimentación con restricción de agua). Sustancialmente no reactivas significa en este contexto que las partículas del polímero no modifican eficazmente el sabor, la consistencia u otras propiedades del alimento en el que se mezclan o se colocan. Además, las partículas del polímero tal como se usan en la presente invención pueden administrarse sin relación con la hora de las comidas. De hecho, dado que el potasio que se une no procede de las comidas, sino que es potasio que es excretado en el aparato digestivo, la administración puede tener lugar en cualquier momento. Los regímenes posológicos también tienen en cuenta las otras realizaciones expuestas en la presente memoria descriptiva, lo que incluye la capacidad, la cantidad y la forma de partícula.

Se ha encontrado también que las partículas del polímero tal como se usan en la presente invención son bien toleradas cuando se administran una vez al día o dos veces al día en comparación con tres veces al día. La invención se dirige así también a procedimientos de eliminación de potasio de un sujeto animal mediante la administración de las partículas del polímero o una composición farmacéutica que comprende las partículas del polímero y del 10% en peso al 40% en peso de un azúcar lineal una vez al día, de manera que menos del 25% de los sujetos que toman las partículas del polímero o composición una vez al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados. Los episodios gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, las partículas o la composición del polímero se administran dos veces al día y menos del 25% de los sujetos que toman las partículas o la composición del polímero dos veces al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados. En algunos casos, los sujetos que toman las partículas o la composición del polímero una vez al día o dos veces al día no sufren episodios gastrointestinales adversos agudos. Las partículas o las composiciones de polímeros tal como se usan en la invención tienen un 50% o más de tolerabilidad en comparación con las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, de cada dos pacientes en los que la administración del polímero tres veces al día es bien tolerada, existe al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día es bien tolerada. En algunos casos, las partículas o composiciones del polímero tienen el 75% o más de tolerabilidad en comparación con las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de la presente invención que las partículas o composiciones del polímero de la invención administradas una vez al día o dos veces al día tienen el 85% o más de tolerabilidad que las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de la presente invención que las partículas o composiciones del polímero administradas una vez al día o dos veces al día tienen el 95% o más de tolerabilidad que las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de la presente invención que las partículas o composiciones del polímero administradas una vez al día o dos veces al día tienen sustancialmente la misma tolerabilidad que las mismas partículas o composiciones de polímero de la misma cantidad diaria administradas tres veces al día.

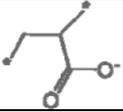
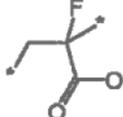
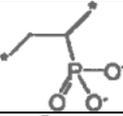
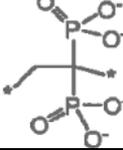
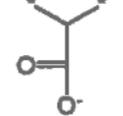
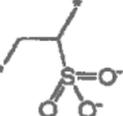
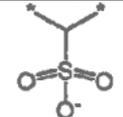
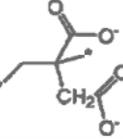
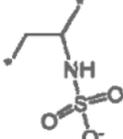
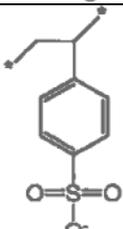
Cuando la administración es bien tolerada, existirá una modificación o interrupción de la dosis limitada o poco importante por parte del sujeto. En algunas realizaciones, bien tolerada significa que no existe una relación aparente en la dosis con episodios gastrointestinales adversos. En algunas de estas realizaciones, bien tolerada significa que no se comunican los siguientes efectos adversos gastrointestinales entre un número estadísticamente significativo de sujetos, que incluyen esos efectos seleccionados entre el grupo que consiste en flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos. En particular, los ejemplos muestran también que no se produjeron episodios gastrointestinales adversos importantes en los sujetos.

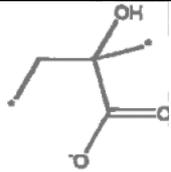
Habiendo descrito algunas propiedades de los polímeros de unión a potasio, a continuación se describen las características estructurales y/o químicas de los diversos en forma de partículas que proporcionan estas propiedades. En algunas realizaciones, los polímeros de unión a potasio son polímeros reticulados de intercambio catiónico procedentes de al menos un agente de reticulación y al menos un monómero que contiene grupos ácidos en su forma protonada o ionizada, como por ejemplo grupos sulfónico, sulfúrico, carboxílico, fosfónico, fosfórico o sulfámico, o combinaciones de los mismos. En general, la fracción de ionización de los grupos ácidos de los polímeros usados en la presente invención es superior al 75% a pH fisiológico (por ejemplo, pH 6,5) en el colon y la capacidad de unión a potasio *in vivo* es mayor que 0,6 mEq/gramo, más en particular mayor que 0,8 mEq/gramo y más en particular todavía mayor que 1,0 mEq/gramo. Generalmente la ionización de los grupos ácidos es mayor que el 80%, más en particular es mayor que el 90%, y muy en particular es del 100% a pH fisiológico del colon (por

ejemplo, pH 6,5). En algunas realizaciones, los polímeros que contienen ácido contienen más de un tipo de grupo ácido. En otros casos, los polímeros que contienen ácido se administran en su forma sustancialmente anhidra o de sal y generan la forma ionizada cuando entran en contacto con líquidos fisiológicos. Las unidades estructurales representativas de estos polímeros de unión a potasio se muestran en la Tabla 1 en la que el asterisco al final de un enlace indica que el enlace está unido a otra unidad estructural o a una unidad de reticulación.

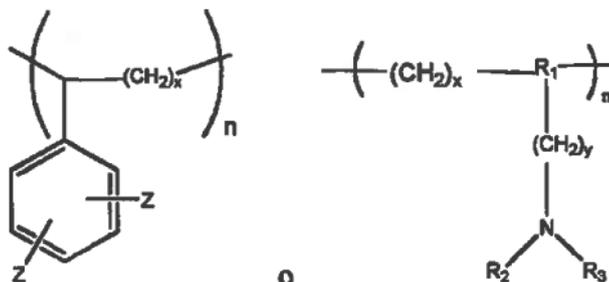
5

TABLA 1: Ejemplos de unidades estructurales de intercambio catiónico: estructuras 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
---	----	-------	----	----	------	------

Otros polímeros de intercambio catiónico adecuados contienen unidades de repetición que tienen las siguientes estructuras:



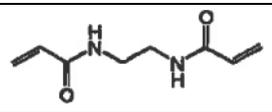
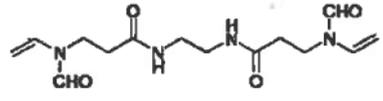
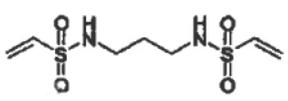
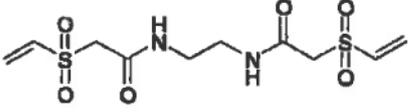
5 en las que R<sub>1</sub> es un enlace de nitrógeno, R<sub>2</sub> es hidrógeno o Z, R<sub>3</sub> es Z o -CH(Z)<sub>2</sub>, cada Z es independientemente SO<sub>3</sub>H o PO<sub>3</sub>H, x es 2 ó 3, e y es 0 ó 1, n es 50 o más, más en particular n es 100 o más, más en particular todavía n es 200 o más, y muy en particular n es 500 o más.

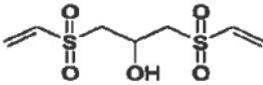
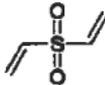
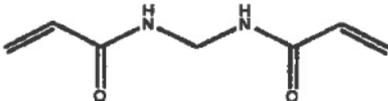
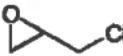
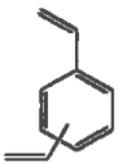
10 Los polímeros sulfámicos (es decir, cuando Z = SO<sub>3</sub>H) o fosforamídicos (es decir, cuando Z = PO<sub>3</sub>H) pueden obtenerse a partir de precursores de monómeros o polímeros de amina tratados con un agente de sulfonación tal como aductos de amina/trióxido de azufre o un agente de fosfonación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

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

Las unidades estructurales de intercambio catiónico y las unidades de repetición que contienen grupos ácidos tal como se describe anteriormente se someten a reticulación para formar los polímeros reticulados de intercambio catiónico de la invención. Los monómeros de reticulación representativos incluyen los mostrados en la Tabla 2.

25 TABLA 2: Abreviaturas y estructuras de agentes de reticulación

Abreviatura	Nombre químico	Estructura	Peso molecular
X-V-1	etilenbisacrilamida		168,2
X-V-2	N,N'-(etano-1,2-diil)bis(3-(N-vinilformamido)propanamida)		310,36
X-V-3	N,N'-(propano-1,3-diil)dietenosulfonamida		254,33
X-V-4	N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etilendiamina		324,38

X-V-5	1,3-bis(vinilsulfonil)-2-propanol		240,3
X-V-6	vinilsulfona		118,15
X-V-7	N,N'-metilenbisacrilamida		154,17
ECH	epiclorohidrina		92,52
DVB	divinilbenceno		130,2
ODE	1,7-octadieno		110,2
HDE	1,5-hexadieno		82,15

La proporción entre unidades de repetición y agente de reticulación puede ser elegida por los expertos en la materia basándose en las propiedades físicas deseadas de las partículas del polímero. Por ejemplo, la relación de hinchamiento puede usarse para determinar la cantidad de reticulación basándose en el conocimiento general de los expertos en la materia de que al aumentar la reticulación, en general disminuye la relación de hinchamiento. En una realización específica, la cantidad de agente de reticulación en la mezcla de reacción de polimerización está en el intervalo del 3% en peso al 15% en peso, más específicamente en el intervalo del 5% en peso al 15% en peso y más específicamente todavía en el intervalo del 8% en peso al 12% en peso, basándose en el peso total de los monómeros y los agentes de reticulación añadidos a la reacción de polimerización. Los agentes de reticulación pueden incluir uno o una mezcla de los mostrados en la Tabla 2.

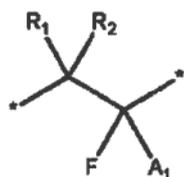
En algunas realizaciones, el polímero reticulado de intercambio catiónico incluye un grupo de reducción de pKa, preferentemente un sustituyente de captación de electrones, situado en posición contigua al grupo ácido, preferentemente en la posición alfa o beta del grupo ácido. La posición preferida para el grupo de captación de electrones es unido al átomo de carbono alfa en el grupo ácido. En general, los sustituyentes de captación de electrones son un grupo hidroxilo, un grupo éter, un grupo éster, un grupo ácido o un átomo de haluro. Más preferentemente, el sustituyente de captación de electrones es un átomo de haluro. Con la máxima preferencia, el grupo de captación de electrones es fluoruro y está unido al átomo de carbono alfa en el grupo ácido. Los grupos ácidos son carboxílico, fosfónico, fosfórico, o combinaciones de los mismos.

Otros polímeros preferidos en particular proceden de la polimerización de ácido alfa-fluoroacrilico, ácido difluoromaleico o un anhídrido de los mismos. Los monómeros para su uso en la presente memoria descriptiva incluyen  $\alpha$ -fluoroacrilato y ácido difluoromaleico, siendo el más preferido el  $\alpha$ -fluoroacrilato. Este monómero puede prepararse a partir de diversas vías, véase por ejemplo, Gassen y col., J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, y col. (1980). Macromolecules 13(5): 1031-1036. El ácido difluoromaleico se prepara por oxidación de compuestos fluoroaromáticos (Bogachev y col., Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), o derivados fluorados de furano (véase patente de EE.UU. 5.112.993). Se ofrece un modo de síntesis de  $\alpha$ -fluoroacrilato en el documento EP-415.214.

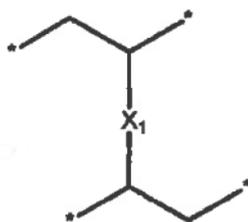
En general, la sal de un polímero reticulado de intercambio catiónico formada por un grupo fluoro y un grupo ácido es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes. En algunos casos, un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido y el otro monómero es un monómero difuncional de arileno o un monómero difuncional que contiene alquileo, éter o amida, o una combinación de los mismos.

En una realización en particular, el polímero reticulado de intercambio catiónico comprende unidades que tienen

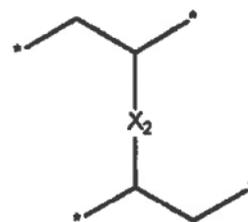
Fórmulas 1 y 2, Fórmulas 1 y 3, o Fórmulas 1, 2 y 3, en las que la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 1



Fórmula 2



Fórmula 3

5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida. Más específicamente,  $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;  $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;  $X_1$  es arileno; y  $X_2$  es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida.

10 Cuando  $X_2$  es una fracción de éter, la fracción de éter puede ser  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$  o  $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$ , en la que  $d$  y  $e$  son independientemente un número entero de 1 a 5. En algunos casos,  $d$  es un número entero de 1 a 2 y  $e$  es un número entero de 1 a 3. Cuando  $X_2$  es una fracción de amida, la fracción de amida puede ser  $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$  en la que  $p$  es un número entero de 1 a 8. En algunos casos,  $p$  es un número entero de 4 a 6.

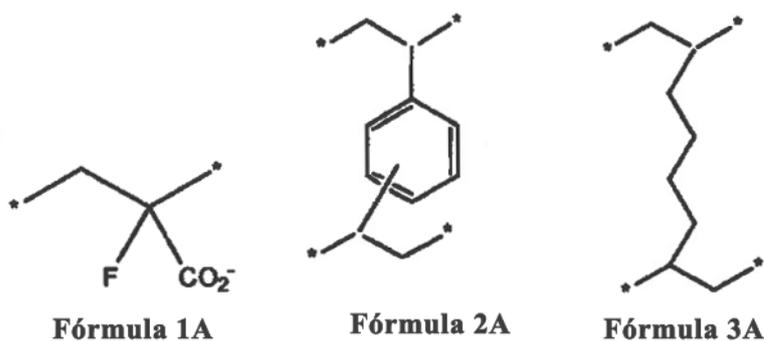
15 La unidad que corresponde a la Fórmula 2 puede obtenerse a partir de un monómero de reticulación difuncional que tiene la fórmula  $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$  en la que  $X_1$  es tal como se define en relación con la Fórmula 2. Además, la unidad que corresponde a la Fórmula 3 puede obtenerse a partir de un monómero de reticulación difuncional que tiene la fórmula  $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$  en la que  $X_2$  es tal como se define en relación con la Fórmula 3.

20 En relación con la Fórmula 1, en una realización,  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno y  $A_1$  es grupo carboxílico. En relación con la Fórmula 2, en una realización,  $X_1$  es un fenileno opcionalmente sustituido, y preferentemente fenileno. En relación con la Fórmula 3, en una realización,  $X_2$  es etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno opcionalmente sustituido; más específicamente,  $X_2$  es etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; y preferentemente  $X_2$  es butileno. En una realización específica,  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno,  $A_1$  es carboxílico,  $X_1$  es fenileno y  $X_2$  es butileno.

25 Cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención puede comprender un polímero de intercambio catiónico carboxílico reticulado tal como se describe en la presente memoria descriptiva. Específicamente, las composiciones pueden incluir un polímero reticulado de intercambio catiónico que comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1 y 2, las Fórmulas 1 y 3 o las Fórmulas 1, 2 y 3.

30 En una realización, el polímero reticulado de intercambio catiónico comprende al menos el 80% en peso, en particular al menos el 85% en peso, y más en particular al menos el 90% en peso o del 80% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso o del 88% en peso al 92% en peso de unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1 basándose en el peso total de las unidades estructurales tal como se usa en la mezcla de polimerización correspondiente a (i) las Fórmulas 1 y 2, (ii) las Fórmulas 1 y 3, o (iii) las Fórmulas 1, 2 y 3. Además, el polímero puede comprender una unidad de Fórmula 1 que tiene una fracción molar de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 o de 0,90 a 0,92 basándose en el número total de moles de las unidades que corresponden a (i) las Fórmulas 1 y 2, (ii) las Fórmulas 1 y 3, o (iii) las Fórmulas 1, 2 y 3.

40 En algunos aspectos, el polímero reticulado de intercambio catiónico comprende unidades que corresponden a (i) las Fórmulas 1A y 2A, (ii) las Fórmulas 1A y 3A, o (iii) las Fórmulas 1A, 2A y 3A, en las que las Fórmulas 1A, 2A y 3A están representadas generalmente por las siguientes estructuras.



5 En la Fórmula 1 o 1A, el ácido carboxílico está preferentemente en forma de sal (es decir, compensado con un contraión tal como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , y similares). Preferentemente, el ácido carboxílico está en forma de sal y compensado con un contraión  $\text{Ca}^{2+}$ . Cuando el ácido carboxílico de la forma reticulada de intercambio catiónico está compensado con un contraión divalente, pueden asociarse dos grupos de ácido carboxílico con el catión divalente.

10 Los polímeros descritos en la presente memoria descriptiva son generalmente polímeros aleatorios en los que el orden exacto de las unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 o 3 (obtenidas de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 o 33), o 1A, 2A o 3A (obtenidas de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A o 33A) no está predeterminado.

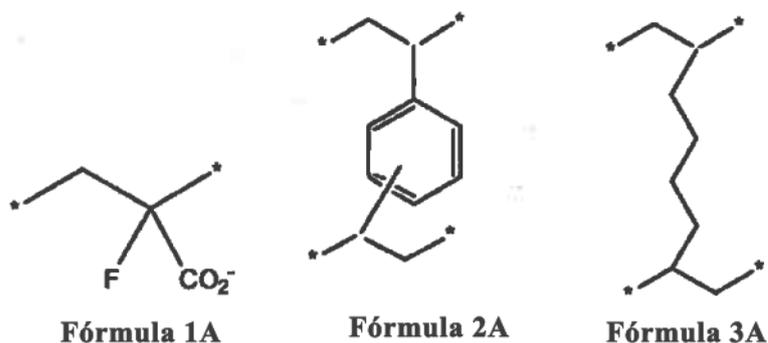
15 La presente invención se dirige también a polímeros reticulados de intercambio catiónico preferidos en particular que comprenden un grupo fluoro y un grupo ácido que es el producto de polimerización de al menos tres monómeros y a procedimientos para la preparación de los mismos. Los polímeros o composiciones farmacéuticas de estos polímeros son útiles para unir el potasio en el aparato digestivo.

20 En general, dos de los tres monómeros deberían ser monómeros de reticulación difuncionales que tienen diferentes velocidades de reacción con el monómero de fluoroacrilato de metilo (MeFA). Sin querer estar limitados por ninguna teoría en concreto, se cree que durante la polimerización, el uso de dos monómeros de reticulación diferentes que tienen distintas velocidades de reacción del monómero de Fórmula 11 (por ejemplo, MeFA) permite que el monómero de reticulación de mayor velocidad se consuma antes que los otros monómeros, creando un producto intermedio que es rico en el monómero de mayor velocidad. Esto permite a su vez que se consuman los restantes monómeros de manera que un segundo agente de reticulación de reactividad más lenta proporcione reticulación adicional. La demostración puede provenir, por ejemplo, del análisis del producto de polímero que revela una distribución de unidades de reticulación en la estructura de manera que el monómero más reactivo esté más presente en aquella parte o partes del polímero producidas antes en el tiempo en la reacción de polimerización, mientras que la estructura de monómero de menor reactividad está más presente en la parte o partes del producto final producido posteriormente en el tiempo.

30 En una realización, el polímero contiene unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3 y tiene una proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2 y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3 de 4:1 a 1:4, de 2:1 a 1:2, o 1:1. Además, este polímero puede tener una razón molar entre la unidad estructural de Fórmula 2 y la unidad estructural de Fórmula 3 de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1; de 0,5:1 a 1,3:1, de 0,8 a 0,9, o 0,85:1.

35 En general, las unidades estructurales de Fórmulas 1, 2 y 3 del terc-polímero tienen razones específicas, por ejemplo, en las que las unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1 constituyen al menos el 85% en peso o del 80 al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso, o del 88% en peso al 92% en peso basándose en el peso total de las unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3 en el polímero, calculado basándose en las cantidades de los monómeros y agentes de reticulación, o los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, que se usan en la reacción de polimerización, y la proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2 y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3 es de 4:1 a 1:4, o 1:1. Además, la razón entre las unidades estructurales cuando se expresa como la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1 en el polímero es de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94, o de 0,9 a 0,92, basándose en el número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3, y la fracción molar entre la unidad estructural de Fórmula 2 y la unidad estructural de Fórmula 3 es de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1, o de 0,8 a 0,9; o 0,85:1; de nuevo, estos cálculos se realizan usando las cantidades los monómeros y agentes de reticulación, o los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, que se usan en la reacción de polimerización. No es necesario calcular la conversión

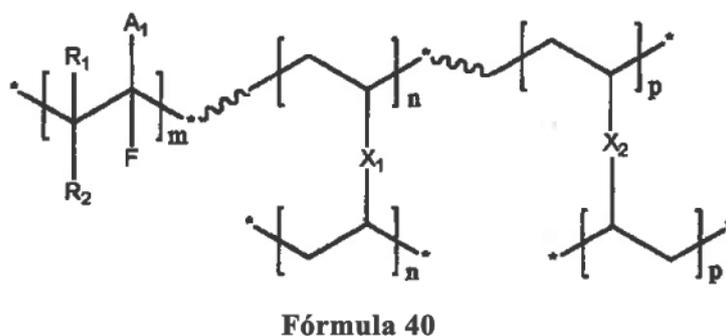
50 En algunos aspectos, el polímero reticulado de intercambio catiónico comprende unidades que corresponden a Fórmulas 1A, 2A y 3A, en las que la Fórmula 1A, la Fórmula 2A y la Fórmula 3A corresponden a las siguientes estructuras.



En la Fórmula 1 o 1A, el ácido carboxílico puede estar en forma de ácido (es decir, compensado con hidrógeno), en forma de sal (es decir, compensado con un contraión tal como  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ , y similares) o en forma de éster (es decir, compensado con un alquilo, por ejemplo metilo). Preferentemente, el ácido carboxílico está en forma de sal y compensado con un contraión  $\text{Ca}^{2+}$ . Cuando el ácido carboxílico de la forma reticulada de intercambio catiónico está compensado con un contraión divalente, pueden asociarse dos grupos de ácido carboxílico con el catión divalente.

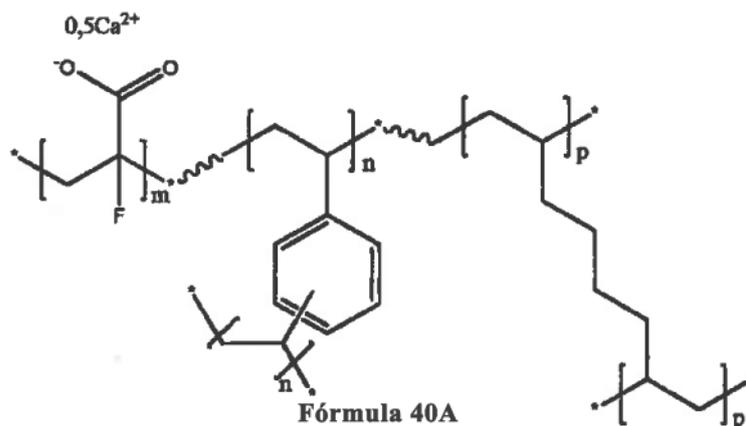
Las unidades estructurales del terc-polímero pueden tener razones específicas, por ejemplo, en las que las unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1A constituyen al menos el 85% en peso o del 80 al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso, o del 88% en peso al 92% en peso basándose en el peso total de unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A y 3A, calculado basándose en las cantidades de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A usadas en la reacción de polimerización, y la proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2A y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3A es de 4:1 a 1:4, o 1:1. Además, la razón de las unidades estructurales cuando se expresa como la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1A en el polímero es de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94, o de 0,9 a 0,92 basándose en el número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A y 3A calculado a partir de la cantidad de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A usadas en la reacción de polimerización, y la fracción molar entre la unidad estructural de Fórmula 2A y la unidad estructural de Fórmula 3A es de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1, de 0,5:1 a 1,3:1, de 0,8:1 a 0,9:1, o 0,85:1.

Un polímero de intercambio catiónico obtenido de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, seguido por hidrólisis, puede tener una estructura representada del modo siguiente:



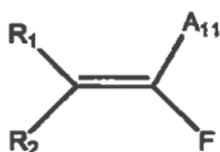
en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $A_1$ ,  $X_1$ , y  $X_2$  son tal como se define en relación con las Fórmulas 1, 2 y 3 y  $m$  está en el intervalo del 85 al 93% en moles,  $n$  está en el intervalo del 1 al 10% en moles y  $p$  está en el intervalo del 1 al 10% en moles, calculado basándose en las proporciones de los monómeros añadidos a la mezcla de polimerización. Los enlaces ondulatorios de las estructuras de polímero de la Fórmula 40 se han incluido para representar la unión aleatoria de las unidades estructurales entre sí en las que la unidad estructural de Fórmula 1 puede unirse a otra unidad estructural de Fórmula 1, una unidad estructural de Fórmula 2 o una unidad estructural de Fórmula 3; las unidades estructurales de las Fórmulas 2 y 3 tienen el mismo intervalo de posibilidades de fijación.

Usando el procedimiento de polimerización descrito en la presente memoria descriptiva, con monómeros representados generalmente por las Fórmulas 11A, 22A y 33A, seguido por hidrólisis e intercambio de iones de calcio, se obtiene un polímero representado por la estructura general mostrada a continuación:



en la que m está en el intervalo del 85 al 93% en moles, n está en el intervalo del 1 al 10% en moles y p está en el intervalo del 1 al 10% en moles, calculado basándose en las proporciones de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización. Los enlaces ondulantes en las estructuras de polímero de Fórmula 40A se incluyen para representar la fijación aleatoria de las unidades estructurales entre sí en las que la unidad estructural de Fórmula 1A puede unirse a otra unidad estructural de Fórmula 1A, una unidad estructural de Fórmula 2A o una unidad estructural de Fórmula 3A; las unidades estructurales de las Fórmulas 2A y 3A tienen el mismo intervalo de posibilidades de fijación.

El polímero reticulado de intercambio catiónico es generalmente un producto de reacción de una mezcla de polimerización que está sujeta a condiciones de polimerización. La mezcla de polimerización puede contener también componentes que no están incorporados químicamente en el polímero. El polímero reticulado de intercambio catiónico comprende normalmente un grupo fluoro y un grupo ácido que es el producto de la polimerización de tres unidades de monómero diferentes en las que un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido, otro monómero es monómero difuncional de arileno y un tercer monómero es un monómero difuncional que contiene alquileno, éter o amida. Más específicamente, el polímero reticulado de intercambio catiónico puede ser un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de las Fórmulas 11, 22, 33. El monómero de Fórmula 11, el monómero de Fórmula 22 y el monómero de Fórmula 33 tienen las fórmulas generales:



**Fórmula 11**



**Fórmula 22**



**Fórmula 33**

en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son tal como se define en relación con la Fórmula 1, X<sub>1</sub> es tal como se define en relación con la Fórmula 2, X<sub>2</sub> es tal como se define en relación con la Fórmula 3, y A<sub>11</sub> es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente. En una realización preferida, A<sub>11</sub> es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido. La mezcla de polimerización comprende normalmente además un iniciador de polimerización.

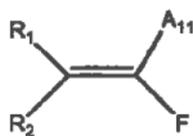
El producto de reacción de la mezcla de polimerización que comprende las Fórmulas 11, 22, 33 comprende un polímero que tiene grupos ácidos protegidos y que comprende unidades que corresponden a la Fórmula 10 y unidades que corresponden a las Fórmulas 2 y 3.

En general, la mezcla de reacción contiene al menos el 80% en peso, en particular al menos el 85% en peso, y más en particular al menos el 90% en peso o del 80% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso o del 88% en peso al 92% en peso de monómeros que corresponden a la Fórmula 11 basándose en el peso total de los monómeros que corresponden a las Fórmulas 11, 22 y 33; y la mezcla tiene una proporción en peso entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33 de 4:1 a 1:4, de 2:1 a 1:2, o 1:1. Además, la mezcla de reacción puede comprender una unidad que corresponde a la Fórmula 11 que tiene una fracción molar de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros que corresponden a las Fórmulas 11, 22 y 33 y la mezcla tiene una razón

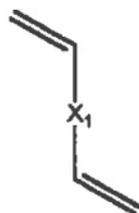
molar entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33 de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1; de 0,5:1 a 1,3:1, de 0,8 a 0,9, o 0,85:1.

5 En algunas realizaciones, el polímero útil para tratar la hiperpotasemia puede ser una resina que tiene las propiedades físicas expuestas en la presente memoria descriptiva y que comprende polisulfonato de estireno reticulado con divinilbenceno. Varias resinas que tienen esta estructura están disponibles en The Dow Chemical Company con el nombre comercial Dowex, por ejemplo Dowex 50WX2, 50WX4 o 50WX8.

10 El polímero reticulado de intercambio catiónico es generalmente el producto de reacción de una mezcla de polimerización que está sujeta a condiciones de polimerización. La mezcla de polimerización puede contener también componentes que no se incorporan químicamente en el polímero. El polímero reticulado de intercambio catiónico comprende normalmente un grupo fluoro y un grupo ácido que es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes en el que un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido y el otro monómero es un monómero difuncional de arileno o un monómero difuncional que  
15 contiene alquileno, éter o amida, o una combinación de los mismos. Más específicamente, el polímero reticulado de intercambio catiónico puede ser un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33, o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33. Los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 se representan generalmente por



**Fórmula 11**



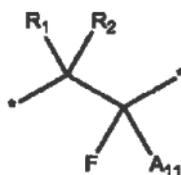
**Fórmula 22**



**Fórmula 33**

20 en las que  $R_1$  y  $R_2$  son tal como se define en relación con la Fórmula 1,  $X_1$  es tal como se define en relación con la Fórmula 2,  $X_2$  es tal como se define en relación con la Fórmula 3, y  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido. En una realización preferida,  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido.

25 El producto de una reacción de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33, o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33 comprende un polímero que tienen grupos ácidos protegidos opcionalmente y que comprende unidades que corresponden a la Fórmula 10 y unidades que corresponden a las Fórmulas 2 y 3. Los productos de polímeros que tienen grupos ácidos protegidos pueden hidrolizarse para formar un polímero que tiene  
30 grupos ácidos no protegidos y que comprende unidades que corresponden a las Fórmulas 1, 2 y 3. Las unidades estructurales representadas generalmente por la Fórmula 10 tienen la estructura



**Fórmula 10**

35 en la que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $A_{11}$  son tal como se define en relación con la Fórmula 11.

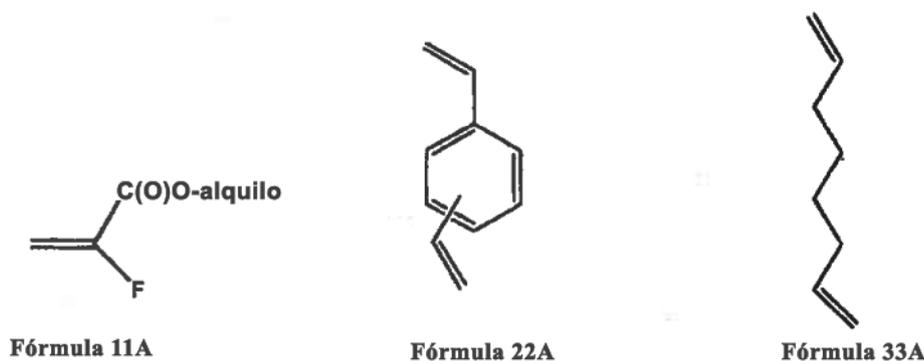
40 En realizaciones preferidas de cualquiera de los procedimientos de la invención en los que el polímero reticulado de intercambio catiónico es un producto de reacción de una mezcla de polimerización de monómeros,  $A_{11}$  es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido. El polímero formado en la reacción de polimerización contiene grupos carboxílico, fosfónico o fosfórico protegidos. Puede añadirse un agente de hidrólisis al polímero formado en la  
45 reacción de polimerización para hidrolizar estos grupos protegidos, convirtiéndolos en grupos carboxílico, fosfónico o fosfórico, o pueden usarse otros procedimientos de desprotección bien conocidos en la técnica. El polímero hidrolizado se somete preferentemente a intercambio iónico para obtener una sal de polímero preferida para uso terapéutico.

En una realización, la mezcla de reacción comprende al menos el 80% en peso, en particular al menos el 85% en peso, y más en particular al menos el 90% en peso o del 80% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso o del 88% en peso al 92% en peso de monómeros que corresponden a la Fórmula 11 basándose en el peso total de los monómeros correspondientes a (i) las Fórmulas 11 y 22, (ii) las

Fórmulas 11 y 33, o (iii) las Fórmulas 11, 22 y 33. Además, la mezcla de reacción puede comprender una unidad de Fórmula 11 que tiene una fracción molar de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 basándose en el número total de moles de los monómeros correspondientes a (i) las Fórmulas 11 y 22, (ii) las Fórmulas 11 y 33, o (iii) las Fórmulas 11, 22 y 33.

En una realización, la mezcla de reacción de polimerización contiene monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 y tiene una proporción en peso entre el monómero que corresponde a la Fórmula 22 y el monómero que corresponde a la Fórmula 33 de 4:1 a 1:4, de 2:1 a 1:2, o 1:1. Además, esta mezcla puede tener una razón molar entre el monómero de Fórmula 22 y el monómero de Fórmula 33 de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1, de 0,5:1 a 1,3:1, de 0,8:1 a 0,9:1, o 0,85:1.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico en particular son el producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33, o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33. Los monómeros se representan generalmente mediante las Fórmulas 11A, 22A y 33A que tienen las estructuras:



en las que alquilo se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo o terc-pentilo. Con la máxima preferencia, el grupo alquilo es metilo o terc-butilo. La fracción -O-alquilo protege a la fracción carboxilo de la reacción con otras fracciones reactivas durante la reacción de polimerización y puede eliminarse por hidrólisis u otros procedimientos de desprotección tal como se describe en detalle más adelante.

Además, la mezcla de reacción de polimerización contiene al menos el 80% en peso, en particular al menos el 85% en peso, y más en particular al menos el 90% en peso o del 80% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 95% en peso, del 85% en peso al 93% en peso o del 88% en peso al 92% en peso de monómeros que corresponden a la Fórmula 11A basándose en el peso total de los monómeros que se representan generalmente mediante (i) las Fórmulas 11A y 22A, (ii) las Fórmulas 11A y 33A, o (iii) las Fórmulas 11A, 22A y 33A. Además, la mezcla de reacción puede comprender una unidad de Fórmula 11A que tiene una fracción molar de al menos 0,87 o de 0,87 a 0,94 o de 0,9 a 0,92 basándose en el número total de moles de los monómeros presentes en el polímero que se representan generalmente mediante (i) las Fórmulas 11A y 22A, (ii) las Fórmulas 11A y 33A, o (iii) las Fórmulas 11A, 22A y 33A.

En algunos casos, la mezcla de reacción contiene monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 y la proporción en peso entre el monómero representado generalmente por la Fórmula 22A y el monómero representado generalmente por la Fórmula 33A es de 4:1 a 1:4 o 1:1. Además, esta mezcla tiene una razón molar entre el monómero de Fórmula 22A y el monómero de Fórmula 33A de 0,2:1 a 7:1, de 0,2:1 a 3,5:1, de 0,5:1 a 1,3:1, de 0,8:1 a 0,9:1, o 0,85:1.

En una realización preferida, se emplea una reacción de polimerización iniciada en la que se usa un iniciador de polimerización en la mezcla de reacción de polimerización para ayudar al inicio de la reacción de polimerización. Cuando se prepara poli(metilfluoroacrilato) o (poliMeFA) o cualquier otro polímero reticulado de intercambio catiónico usado en la invención en una reacción de polimerización en suspensión, la naturaleza del iniciador de grupo libre desempeña un papel importante en la calidad de la suspensión en términos de estabilidad de las partículas de polímero, el rendimiento de las partículas de polímero y la forma de las partículas de polímero. El uso de iniciadores de grupos libres insolubles en agua, tales como peróxido de lauroilo, puede producir partículas de polímero en un alto rendimiento. Sin pretender limitarse a ninguna teoría en cualquiera, se cree que un iniciador de grupo libre insoluble en agua inicia la polimerización principalmente dentro de la fase dispersa que contiene los monómeros de las Fórmulas 11 y 22, 11 y 33, o 11, 22 y 33. Dicho esquema de reacción proporciona partículas de polímero en lugar de un gel de polímero en volumen. Así, el procedimiento usa iniciadores de grupos libres con solubilidad en agua menor que 0,1 g/L, en particular menor que 0,01 g/L. En realizaciones específicas, se producen partículas de polimetilfluoroacrilato con una combinación de un iniciador de grupo libre de baja solubilidad en agua y la presencia de una sal en la fase acuosa, tal como cloruro de sodio.

- El iniciador de polimerización puede elegirse entre diversas clases de iniciadores. Por ejemplo, los iniciadores que generan grupos de imitación de polímeros tras la exposición al calor incluyen peróxidos, persulfatos o iniciadores de tipo azo (por ejemplo, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), peróxido de lauroilo (LPO), peróxido de terc-butilhidro, dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato), 2,2'-azobis(2-metil-N-(2-hidroxiethyl)propionamida), 2,2'-azobis(2-(2-imidazolin-2-il)propano), (2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), azobisisobutironitrilo (AIBN) o una combinación de los mismos. Otra clase de grupos de iniciación de polímeros es la de grupos generados a partir de reacciones redox, tales como persulfatos y aminas. Los grupos pueden ser generados también por la exposición de ciertos iniciadores a luz UV o exposición al aire.
- Para aquellas reacciones de polimerización que contienen componentes adicionales en la mezcla de polimerización que no están destinados a incorporarse en el polímero, dichos componentes adicionales comprenden normalmente tensioactivos, disolventes, sales, tampones, inhibidores de polimerización en fase acuosa y/u otros componentes conocidos por los expertos en la materia. Cuando la polimerización se efectúa en modo de suspensión, los componentes adicionales pueden estar contenidos en una fase acuosa, mientras que los monómeros y el iniciador pueden estar contenidos en una fase orgánica. Cuando está presente una fase acuosa, la fase acuosa puede estar formada por agua, tensioactivos, estabilizadores, tampones, sales e inhibidores de polimerización. Un tensioactivo puede seleccionarse entre el grupo que consiste en un grupo aniónico, catiónico, no iónico, anfótero, de iones bipolares, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos aniónicos se basan normalmente en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato. Estos tensioactivos incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, otras sales de alquilsulfato, lauril-éter sulfato sódico (o lauril-éter sulfato de sodio (SLES)), sal sódica de N-laurilsarcosina, laurildimetilamina-óxido (LDAO), bromuro de etiltrimetilamonio (CTAB), sal sódica de bis(2-etilhexil)sulfosuccinato, sulfonato de alquilbenceno, jabones, sales de ácidos grasos, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos catiónicos contienen, por ejemplo, cationes de amonio cuaternario. Estos tensioactivos son bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB o bromuro de hexadeciltrimetilamonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT), o una combinación de los mismos. Los tensioactivos anfóteros o de iones bipolares incluyen dodecilmbetaína, óxido de dodecildimetilamina, cocamidopropilbetaína, cocanfoglucinato, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos no iónicos incluyen poli(óxido de etileno) de alquilo, copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (denominados comercialmente Poloxámeros o Poloxaminas), poliglucósidos de alquilo (que incluyen glucósido de octilo, maltósido de decilo, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA), o una combinación de los mismos. Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica y se describen en McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007).
- Los estabilizadores de las reacciones de polimerización pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en polímeros orgánicos y estabilizadores de partículas inorgánicos. Entre los ejemplos se incluyen polialcohol vinílico-covinilacetato y su gama de productos hidrolizados, poliacetato de vinilo, polivinilpirrolidona, sales de poliácido acrílico, éteres de celulosa, gomas naturales, o una combinación de los mismos.
- Los tampones pueden seleccionarse entre el grupo que consiste, por ejemplo, en ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinetanosulfónico, ácido 2-[[tris(hidroxiometil)metil]amino]etanosulfónico, ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico, ácido piperacina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado o una combinación de los mismos.
- Las sales de reacción de polimerización pueden seleccionarse entre el grupo que consiste en cloruro de potasio, cloruro de calcio, bromuro de potasio, bromuro de sodio, bicarbonato de sodio, peroxodisulfato de amonio, o una combinación de los mismos.
- Los inhibidores de polimerización pueden usarse como se conoce en la técnica y se seleccionan entre el grupo que consiste en 1,1,3-tris(2-metil-4-hidroxi-5-terc-butilfenil)butano, 1,3,5-trimetil-2,4,6-tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)benzoceno, 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano-5-metanol, 2,2'-etiliden-bis(4,6-di-terc-butilfenol), fluorofosfito de 2,2'-etilidenbis(4,6-di-terc-butilfenol), 2,2'-metilenobis(6-terc-butil-4-etilfenol), 2,2'-metilenobis(6-terc-butil-4-metilfenol), 2,5-di-terc-butil-4-metoxifenol, 2,6-di-terc-butil-4-(dimetilaminometil)fenol, 2-heptanona-oxima, 3,3',5,5'-tetrametilbifenil-4,4'-diol, 3,9-bis(2,4-dicumilfenoxi)-2,4,8,10-tetraoxa-3,9-difosfaspiro[5,5]undecano, 4,4-dimetiloxazolidina, 4-metil-2-pentanona-oxima, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano, 6,6'-dihidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxaldehído, diestearil-3,3'-tiodipropionato, ditetradecil-3,3'-tiodipropionato, ditridecil-3,3'-tiodipropionato, octadecil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato, pentaeritritol tetraquis(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)dicinnamato, poli(1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina), D-isoascorbato de sodio monohidratado, tetraquis(2,4-di-terc-butilfenil)-4,4'-bifenildifosfonito, isocianurato de tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxi)benzoceno, isocianurato de tris(4-terc-butil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencilo), nitrito de sodio o una combinación de los mismos.
- En general, la mezcla de polimerización se somete a condiciones de polimerización. Aunque se prefiere la polimerización en suspensión, como se ha expuesto ya en la presente memoria descriptiva, los polímeros usados en la presente invención también pueden prepararse en procedimientos de polimerización en volumen, solución o emulsión. Los detalles de dichos procedimientos se encuentran dentro de las competencias del experto en la materia basándose en la descripción de la presente invención. Las condiciones de polimerización incluyen normalmente temperaturas, presiones, mezcla y geometría del reactor, secuencia y velocidad de adición de las mezclas de

polimerización, y similares, para la reacción de polimerización. Las temperaturas de polimerización están normalmente en el intervalo de 50 a 100°C. Las presiones de polimerización se realizan normalmente a presión atmosférica, aunque pueden realizarse a presiones más elevadas (por ejemplo, 869,3 kPa de nitrógeno). La mezcla de polimerización depende de la escala de la polimerización y del equipo usado, y está dentro de las competencias del experto en la materia. Varios polímeros de alfa-fluoroacrilato y la síntesis de estos polímeros se describen en la solicitud de patente de EE.UU. de publicación nº 2005/0.220.752, incorporada en la presente memoria descriptiva como referencia.

Tal como se describe en más detalle en relación con los ejemplos en la presente memoria descriptiva, en varias realizaciones específicas, el polímero reticulado de intercambio catiónico puede sintetizarse preparando una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica contiene normalmente un iniciador de polimerización y (i) un monómero de Fórmula 11 y un monómero de Fórmula 22, (ii) un monómero de Fórmula 11 y un monómero de Fórmula 33, o (iii) monómeros de Fórmulas 11, 22 y 33. La fase acuosa contiene generalmente un estabilizador de suspensión de polimerización, una sal soluble en agua, agua, y opcionalmente un tampón. A continuación se combinan la fase orgánica y la fase acuosa y se agitan en nitrógeno. Generalmente se calienta la mezcla a entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 80°C durante aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas, se deja que la temperatura ascienda hasta 95°C después de iniciar la polimerización, y después se enfría a temperatura ambiente. Después de enfriar, se elimina la fase acuosa. Se añade agua a la mezcla, se agita la mezcla, y se filtra el sólido resultante. Se lava el sólido con agua, alcohol o mezclas de alcohol/agua.

Tal como se describe anteriormente, los estabilizadores de suspensión de polimerización, tales como polialcohol vinílico, se usan para evitar la coalescencia de partículas durante el procedimiento de polimerización. Además, se ha observado que la adición de cloruro de sodio en la fase acuosa reducía la coalescencia y la agregación de partículas. Otras sales adecuadas para este fin incluyen sales que son solubles en la fase acuosa. En esta realización, las sales solubles en agua se añaden a una concentración del 0,1% en peso al 10% en peso, en particular del 2% en peso al 5% en peso, y más en particular todavía del 3% en peso al 4% en peso.

Preferentemente, se prepara una fase orgánica de 2-fluoroacrilato de metilo (90% en peso), 1,7-octadieno (5% en peso) y divinilbenceno (5% en peso) y se añade 0,5% en peso de peróxido de lauroilo para iniciar la reacción de polimerización. Además, se prepara una fase acuosa de agua, polialcohol vinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. En nitrógeno y manteniendo la temperatura por debajo de 30°C, se mezclan las fases acuosa y orgánica entre sí. Una vez mezcladas completamente, se calienta gradualmente la mezcla de reacción con agitación continua. Después de que se inicia la reacción de polimerización, se deja que la temperatura de la mezcla de reacción aumente hasta 95°C. Una vez completada la reacción de polimerización, se enfría la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se elimina la fase acuosa. El sólido puede aislarse mediante filtrado una vez que se añade agua a la mezcla. Se lava el sólido filtrado con agua y a continuación con una mezcla de metanol/agua. El producto resultante es un terc-polímero reticulado de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

Tal como se expone en la presente memoria descriptiva, después de la polimerización, el producto puede hidrolizarse o desprotegerse de otro modo mediante procedimientos conocidos en la técnica. Para la hidrólisis del polímero que tiene grupos éster para formar un polímero que tiene carboxílicos grupos ácidos, preferentemente, el polímero se hidroliza con una base fuerte (por ejemplo, NaOH, KOH, Mg(OH)<sub>2</sub> o Ca(OH)<sub>2</sub>) para eliminar el grupo alquilo (por ejemplo, metilo) y formar la sal carboxilato. Alternativamente, el polímero puede hidrolizarse con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl) para formar la sal carboxilato. Preferentemente, el terc-polímero (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno se hidroliza con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio a una temperatura de aproximadamente 30°C a aproximadamente 100°C para producir el terc-polímero (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Normalmente, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo durante 15 a 25 horas. Después de la hidrólisis, se filtra el sólido y se lava con agua y/o un alcohol.

El catión de la sal del polímero formada en la reacción de hidrólisis u otra etapa de desprotección depende de la base usada en esa etapa. Por ejemplo, cuando se usa hidróxido de sodio como base, se forma la sal de sodio del polímero. Este ion sodio puede intercambiarse por otro catión mediante la puesta en contacto de la sal de sodio con un exceso de una sal metálica acuosa para producir un sólido insoluble de la sal de polímero deseada. Después del intercambio iónico deseado, se lava el producto con un alcohol y/o agua y se seca directamente o se seca después de un tratamiento de eliminación de agua con alcohol desnaturalizado; preferentemente, se lava el producto con agua y se seca directamente. Por ejemplo, la sal de sodio del polímero de intercambio catiónico se convierte en la sal de calcio mediante lavado con una solución que sustituye el calcio por sodio, por ejemplo, usando cloruro de calcio, acetato de calcio, lactato gluconato de calcio, o una combinación de los mismos. Y, más específicamente, para intercambiar iones sodio por iones calcio, se pone en contacto el terc-polímero (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de cloruro de calcio acuoso para producir un sólido insoluble de terc-polímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno reticulado.

Usando este procedimiento de polimerización con suspensión, se aísla el polímero reticulado poliMeFA con buen rendimiento, generalmente por encima de aproximadamente el 85%, más específicamente por encima de aproximadamente el 90%, y más específicamente todavía por encima de aproximadamente el 93%. El rendimiento de la segunda etapa (es decir, la hidrólisis) tiene lugar preferentemente en el 100%, lo que proporciona un

rendimiento global por encima de aproximadamente el 85%, más específicamente por encima de aproximadamente el 90%, y más específicamente todavía por encima de aproximadamente el 93%.

Para añadir un azúcar lineal a las composiciones estabilizadas con azúcar lineal de la invención, se introduce en suspensión espesa la sal del polímero con una solución acuosa de azúcar (por ejemplo, sorbitol), normalmente con la suspensión espesa conteniendo una cantidad en exceso de azúcar basándose en el peso del polímero. La realización de esta etapa puede reducir el fluoruro inorgánico en la composición. La suspensión espesa se mantiene en condiciones conocidas para los expertos en la materia, como por ejemplo al menos 3 horas y a temperatura y presión ambiente. A continuación se filtran los sólidos y se secan hasta el contenido de humedad deseado.

Se prueban las características y las propiedades de las composiciones de la invención usando diversos procedimientos de prueba establecidos. Por ejemplo, se prueba el porcentaje de fluoruro inorgánico en la composición mezclando una muestra en seco de la composición con C-Wax en una proporción definida, y formando una grana presionándolo con una fuerza de 40 kN en un vaso de aluminio. El contenido porcentual de flúor se analiza mediante fluorescencia por rayos X de una forma conocida para los expertos en la materia, por ejemplo, usando un Bruker AXS SRS 3400 (Bruker AXS, Wisconsin). En general, la cantidad de flúor orgánico en la composición es inferior al 25% en peso, preferentemente inferior al 20% en peso, más preferentemente del 7% en peso al 25% en peso y con la máxima preferencia del 7% en peso al 20% en peso basándose en el peso total de la composición. Se prueba el porcentaje de calcio en el polímero o composición después de la extracción con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico 3 M) usando análisis de espectroscopia por emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES) de una forma conocida para expertos en la materia, por ejemplo, usando un Thermo IRIS Intrepid II XSP (Thermo Scientific, Waltham, MA). En general, la cantidad de calcio en el polímero está en el intervalo del 8% en peso al 25% en peso, y preferentemente del 10% en peso al 20% en peso, basándose en el peso total del polímero.

También por ejemplo, puede usarse la capacidad de unión a potasio para la caracterización del polímero o la composición. En este ejemplo, la capacidad de unión a potasio se realiza *in vitro* pesando y transfiriendo aproximadamente 300 mg de una mezcla en seco de polímero o composición en un vial con rosca superior de 40 mL, y después añadiendo un volumen calculado de solución de KCl 200 mM para conseguir una concentración de 20 mg/mL de sustancia de prueba. Se agita el vial vigorosamente durante dos horas, y se filtra el sobrenadante a través de un filtro de 0,45 µm seguido por dilución a 1:20 en agua. Se analiza la concentración de potasio del sobrenadante por medio de ICP-OES, y se calcula la unión del potasio usando la fórmula siguiente.

$$\text{Unión de potasio} = \frac{20 \text{ (factor de dilución)}}{20 \text{ mg/ml (conc. muestra)}} \times ([K]_{\text{blanco}} - [K]_{\text{muestra}}) \frac{\text{mmol K}}{\text{g polímero}}$$

Un aspecto de la invención es un procedimiento para eliminar iones potasio del aparato digestivo de un sujeto animal necesitado de ello con un polímero reticulado de intercambio catiónico o una composición farmacéutica de la invención. El polímero reticulado de intercambio catiónico tiene generalmente una alta capacidad de intercambio general. La capacidad de intercambio general es la máxima cantidad de cationes ligados por el polímero de intercambio catiónico medido en mEq/g. Se desea obtener una mayor capacidad de intercambio ya que es una medida de la densidad de grupos ácidos en el polímero y cuanto mayor sea el número de grupos ácidos en peso unitario más elevada es la capacidad de intercambio general del polímero.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico y las composiciones que comprenden azúcar lineal y polímero reticulado de intercambio catiónico tienen también generalmente una alta capacidad de unión a potasio. En particular, la capacidad de unión *in vivo* es relevante para el beneficio terapéutico en un paciente. En general, una mayor capacidad de unión *in vivo* produce un efecto terapéutico más pronunciado. Sin embargo, como los pacientes pueden tener una amplia variedad de respuestas a la administración de polímeros de intercambio catiónico, una medida de la capacidad de unión *in vivo* para potasio es la capacidad de unión *in vivo* media calculada sobre un grupo de muestra. El término "alta capacidad" tal como se usa en la presente memoria descriptiva comprende una unión media *in vivo* de 1,0 mEq o más de potasio por gramo de polímero.

Una medida de la capacidad de unión *in vivo* del potasio es el uso de aspirados humanos *ex vivo*. Para este procedimiento, se suministra a pacientes sanos una comida como emulación de digestión y a continuación se muestrean partes alícuotas de quimo usando una sonda colocada en la luz del intestino delgado y otras partes del intestino. Por ejemplo, se intuba a sujetos normales con una sonda de polivinilo de doble luz, con una bolsa con peso de mercurio unido al extremo de la sonda para facilitar el movimiento de la sonda en el intestino delgado. Se sitúa una abertura de aspiración de la sonda de doble luz en el estómago y la otra abertura en el ligamento de Treitz (en el yeyuno superior). La colocación tiene lugar mediante el uso de fluoroscopia. Después de colocar la sonda, se infunden 550 mL de una comida de prueba patrón líquida (con el suplemento de un marcador, polietilenglicol (PEG) - 2 g/550 mL) en el estómago a través de la abertura gástrica a una velocidad de 22 mL por minuto. Se requieren aproximadamente 25 minutos para que toda la comida llegue al estómago. Esta velocidad de ingestión simula la duración temporal requerida para ingerir las comidas normales. Se aspira el quimo del yeyuno desde la sonda cuya luz se sitúa en el ligamento de Treitz. Este líquido se recoge de forma continua durante intervalos de 30 minutos en

el curso de un periodo de dos horas y media. Este procedimiento produce cinco especímenes que se mezclan, se someten a medida del volumen y se liofilizan.

5 El procedimiento de unión a potasio es idéntico al descrito más adelante con el experimento de tampón de no interferencia, con la salvedad de que se usa el líquido aspirado *ex vivo* (después de la reconstitución del material liofilizado en la cantidad adecuada de agua desionizada). La capacidad de unión en el aspirado *ex vivo* (VA) se calcula a partir de la concentración de potasio en el aspirado con y sin polímero. En algunas realizaciones, la capacidad media de unión del potasio *ex vivo* de un aspirado gastrointestinal humano puede ser igual o superior a 0,7 mEq por gramo de polímero. Más específicamente, la capacidad de unión a potasio *ex vivo* de un aspirado gastrointestinal humano es de 0,8 mEq o más por gramo, más en particular es de 1,0 mEq o más por gramo, más en particular todavía es de 1,2 mEq o más por gramo, y muy en particular es de 1,5 mEq o más por gramo.

15 Otra medida de la capacidad de unión a potasio *in vivo* es la capacidad de unión a potasio *in vitro* en un entorno sin interferencia o en un entorno con interferencia para un pH determinado. En un entorno sin interferencia, el polímero reticulado de intercambio catiónico se coloca en una solución que tiene iones potasio como único catión. Esta solución está preferentemente a un pH GI fisiológico apropiado (por ejemplo, 6,5). La capacidad de unión a potasio *in vitro* en un entorno sin interferencia es una medida de la capacidad de unión a cationes total.

20 Además, en un entorno con interferencia, el entorno contiene cationes en concentraciones relevantes para las concentraciones típicas en el aparato digestivo y está a pH fisiológico (por ejemplo, 6,5). En el entorno con interferencia, se prefiere que el polímero o la composición farmacéutica muestren unión selectiva para iones potasio.

25 En algunas realizaciones, la capacidad de unión a potasio *in vitro* se determina en soluciones con un pH de 5,5 o más. En varias realizaciones, la capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de 5,5 o más es igual o mayor que 6 mEq por gramo de polímero. Un intervalo particular de capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de 5,5 o más es de 6 mEq a 12 mEq por gramo de polímero. Preferentemente la capacidad de unión a potasio *in vitro* en un pH de 5,5 o más es igual a 6 mEq o más por gramo, más en particular es 7 mEq o más por gramo, y más en particular todavía es 8 mEq o más por gramo.

30 Una mayor capacidad del polímero puede permitir la administración de una dosis menor de la composición farmacéutica. Normalmente la dosis del polímero usada para obtener los beneficios terapéuticos y/o profilácticos deseados es de 0,5 gramos/día a 60 gramos/día. Un intervalo de dosis en particular es de 5 gramos/día a 60 gramos/día, y más en particular es de 5 gramos/día a 30 gramos/día. En varios protocolos de administración, la dosis se administra tres veces al día, por ejemplo, con las comidas. En otros protocolos, la dosis se administra una vez al día o dos veces al día. Estas dosis pueden ser para administración crónica o aguda.

35 En general, los polímeros, las partículas de polímero y las composiciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria descriptiva retienen una cantidad significativa del potasio ligado, y específicamente, el potasio ligado por el polímero no se libera antes de la excreción del polímero en las heces. El término "cantidad significativa" tal como se usa en la presente memoria descriptiva no pretende indicar que se retiene toda la cantidad del potasio ligado antes de la excreción. Se retiene una cantidad suficiente del potasio ligado, de manera que se obtiene un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Las cantidades de potasio ligado en concreto que pueden retenerse están comprendidas entre el 5% y el 100%. El polímero o la composición farmacéutica deberían retener el 25% del potasio ligado, más en particular el 50%, más en particular todavía el 75% y muy en particular el 100% del potasio ligado. El periodo de retención se encuentra generalmente durante el tiempo en que el polímero o composición se está usando terapéuticamente. En la realización en la que el polímero o composición se usa para unirse a potasio y eliminarlo del aparato digestivo, el periodo de retención es el tiempo de residencia del polímero o la composición en el aparato digestivo y más en particular el tiempo de residencia medio en el colon.

40 En general, los polímeros de intercambio catiónico y las partículas de polímero no son absorbidos significativamente desde el aparato digestivo. Dependiendo de la distribución de tamaños de las partículas del polímero de intercambio catiónico, pueden absorberse cantidades clínicamente insignificantes de los polímeros. Más específicamente, no se absorbe aproximadamente el 90% o más del polímero, no se absorbe aproximadamente el 95% o más, más específicamente todavía no se absorbe aproximadamente el 97% o más, y muy específicamente no se absorbe aproximadamente el 98% o más del polímero.

45 En algunas realizaciones de la invención, los polímeros y partículas de polímero usados en la invención se administrarán sin formulación (es decir, no contienen vehículos adicionales u otros componentes). En otros casos, se administrará una composición farmacéutica que contiene el polímero, un azúcar lineal de estabilización y opcionalmente agua tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

50 Los procedimientos, polímeros, partículas de polímero y composiciones que se describen en la presente memoria descriptiva son adecuados para la eliminación de potasio de un paciente en el que el paciente necesita dicha eliminación de potasio. Por ejemplo, los pacientes que sufren hiperpotasemia provocada por una enfermedad y/o por el uso de ciertos fármacos se beneficiarán de esta eliminación de potasio. Además, los pacientes en riesgo de desarrollar altas concentraciones de potasio en suero a través del uso de agentes que provocan retención de potasio

podrían necesitar la eliminación de potasio. Los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva son aplicables a estos pacientes con independencia de la dolencia subyacente que provoque los altos niveles séricos de potasio.

5 Los regímenes posológicos para el tratamiento crónico de hiperpotasemia pueden incrementar el cumplimiento por parte de los pacientes, en particular para polímeros reticulados de intercambio catiónico, partículas de polímero o composiciones de la invención que se toman en cantidades de gramo. La presente invención se dirige también a procedimientos de eliminación crónica de potasio de un sujeto animal que lo necesita, y en particular el tratamiento crónico de la hiperpotasemia con un ligando de potasio que es un polímero carboxílico alifático reticulado, y  
10 preferentemente una composición farmacéutica que comprende un polímero reticulado de intercambio catiónico y un azúcar lineal tal como se describe en la presente memoria descriptiva.

Se ha encontrado que el uso de los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero y las composiciones de la presente invención, en una dosis de una vez al día es sustancialmente equivalente a una dosis  
15 de dos veces al día, que es también sustancialmente equivalente a una dosis de tres veces al día. En general, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día. Más específicamente, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio de al  
20 menos el 80, el 85, el 90 o el 95% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día. Más específicamente todavía, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 80% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día. Y más específicamente todavía, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad  
25 diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 90% de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día. Con la máxima preferencia, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión a potasio que no muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto a la capacidad de unión del mismo polímero o composición en la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

Además, la invención está dirigida a procedimientos de eliminación de potasio de un sujeto animal mediante la administración de un polímero reticulado de intercambio catiónico o una composición farmacéutica que comprende un polímero reticulado de intercambio catiónico y una cantidad eficaz o del 10% en peso al 40% en peso de un  
35 azúcar lineal al sujeto una vez al día, en los que menos del 25% de los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados. Los episodios gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, el polímero o composición se administra dos veces al día y menos del 25% de los sujetos que toman el polímero o composición dos veces al día sufren episodios gastrointestinales adversos leves o moderados. En algunos casos, los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día o dos veces al día no  
40 sufren episodios gastrointestinales adversos. Los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen el 50% o más de tolerabilidad en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, por cada dos pacientes en los que la administración del polímero tres veces al día es bien tolerada, existe al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día es bien tolerada. Los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones farmacéuticas tienen el 75% o más de tolerabilidad en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de la presente invención que los polímeros de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones administrados una vez al día o dos veces al  
45 día tienen el 85% o más de tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrado tres veces al día. También es una característica de la presente invención que los polímeros de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones administrados una vez al día o dos veces al día tienen el 95% o más de tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de la presente invención que los polímeros de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones administrados una vez al día o dos veces al  
50 día tienen sustancialmente la misma tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento de eliminación de potasio del aparato digestivo de un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz de cualquier  
60 polímero reticulado de intercambio catiónico, partículas de polímero, composición farmacéutica, o una composición que comprende un polímero reticulado de intercambio catiónico y un azúcar lineal tal como se describe en la presente memoria descriptiva, una vez al día o dos veces al día al sujeto, en la que el polímero, las partículas o la composición de polímero son tan bien tolerados como la administración sustancialmente de la misma cantidad del mismo polímero o composición tres veces al día. En algunos casos, el sujeto sufre hiperpotasemia y así el procedimiento trata la hiperpotasemia. En otros casos, el procedimiento reduce el potasio en suero. En realizaciones específicas, el polímero de potasio es un polímero carboxílico alifático reticulado.

Las composiciones y/o procedimientos de la presente invención incluyen una composición que comprende un polímero reticulado de intercambio catiónico y una cantidad eficaz o del 10% en peso al 40% en peso de azúcar lineal que extrae de un sujeto animal necesitado de ello el 5% más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración de la misma composición que no contiene el azúcar lineal. Más específicamente, las composiciones y/o procedimientos incluyen una composición de la invención que extrae de un sujeto animal necesitado de ello el 10% más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración de la misma composición que no contiene el azúcar lineal. Y más específicamente todavía, las composiciones y/o procedimientos incluyen una composición de la invención que extrae de un sujeto animal necesitado de ello el 15% o 20% más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración de la, por lo demás, misma composición que no incluye el azúcar lineal.

En caso necesario, los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero, las composiciones farmacéuticas o las composiciones que comprenden un polímero reticulado de intercambio catiónico y un azúcar lineal pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de agentes terapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención dependerá, en parte, de la dolencia que se trata.

Además, los pacientes que sufren nefropatía crónica y/o insuficiencia cardiaca congestiva pueden necesitar especialmente la eliminación de potasio ya que los agentes usados para tratar estas dolencias pueden provocar retención de potasio en una población significativa de estos pacientes. Para estos pacientes, la disminución de la excreción renal de potasio procede de una insuficiencia renal (especialmente con disminución de la tasa de filtración glomerular), a menudo unido a la ingestión de fármacos que interfieren con la excreción de potasio, por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB), bloqueadores beta, inhibidores de la renina, inhibidores de aldosterona sintasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. Por ejemplo, en pacientes que sufren nefropatía crónica pueden prescribirse diversos agentes que ralentizarán la progresión de la enfermedad; para este fin, habitualmente se prescriben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB), y antagonistas de la aldosterona. En estos regímenes de tratamiento el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina es captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, fosinopril, o combinaciones de los mismos y el bloqueador del receptor de la angiotensina es candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, o combinaciones de los mismos y el inhibidor de renina es alicireno. Los antagonistas de la aldosterona también pueden provocar retención de potasio. Así, puede ser ventajoso que los pacientes que necesitan estos tratamientos también sean tratados con un agente que elimina potasio del organismo. Los antagonistas de la aldosterona prescritos normalmente son espironolactona, eplerenona y similares.

En algunas realizaciones específicas, los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones que se describen en la presente memoria descriptiva puede administrarse de una forma periódica para tratar una dolencia crónica. Normalmente, dichos tratamientos permitirán a los pacientes seguir usando fármacos que pueden provocar hiperpotasemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio, ACE, ARB, antagonistas de la aldosterona, bloqueadores  $\beta$ , inhibidores de la renina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina, trimetoprim, o combinaciones de los mismos. Además, el uso de las composiciones poliméricas descritas en la presente memoria descriptiva permitirá que determinadas poblaciones de pacientes, que no pueden utilizar algunos de los fármacos descritos anteriormente, usen dichos fármacos.

En algunas situaciones de uso, los polímeros reticulados de intercambio catiónico y las partículas de polímero usados son tales que pueden eliminar menos de 5 mEq de potasio al día, o en el intervalo de 5 mEq a 60 mEq de potasio al día.

En algunas otras realizaciones, las composiciones y procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva se usan en el tratamiento de hiperpotasemia en pacientes que lo necesitan, por ejemplo, cuando es provocada por la ingesta excesiva de potasio. La ingesta excesiva de potasio en solitario es una causa infrecuente de hiperpotasemia. Más a menudo, la hiperpotasemia está provocada por el consumo indiscriminado de potasio en un paciente con deterioro en los mecanismos del desplazamiento intracelular del potasio o de la excreción renal de potasio.

En la presente invención, los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las composiciones que comprenden un polímero reticulado de intercambio catiónico y un azúcar lineal pueden administrarse junto 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 ejemplo, para el tratamiento de hiperpotasemia, el polímero reticulado de intercambio catiónico o composición de la invención puede administrarse junto con fármacos que provocan la hiperpotasemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensinas (ARB), bloqueadores beta, inhibidores de la renina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. En particular, el polímero reticulado de intercambio catiónico o composición puede administrarse junto con ACE (por ejemplo, captopril, zofenopril, enalapril,

ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril y fosinopril), ARB (por ejemplo, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán) e inhibidores de la renina (por ejemplo, aliscireno). En realizaciones específicas, los agentes se administran simultáneamente, de manera que los dos agentes están presentes en composiciones separadas. En otras realizaciones, los agentes se administran por separado en el tiempo (es decir, en secuencia).

El término "tratamiento" tal como se usa en la presente memoria descriptiva incluye la consecución de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación, mejoría o prevención del trastorno subyacente que se trata. Por ejemplo, en un paciente con hiperpotasemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejoría de la hiperpotasemia subyacente. Además, un beneficio terapéutico se consigue 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 puede seguir aquejado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente que sufre hiperpotasemia proporciona un beneficio terapéutico no sólo cuando el nivel sérico de potasio en el paciente disminuye, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a la hiperpotasemia, como la insuficiencia renal. En algunos regímenes de tratamiento, el polímero reticulado de intercambio catiónico, las partículas o la composición de polímero de la invención pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar hiperpotasemia o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de hiperpotasemia, aun cuando pueda no haberse realizado un diagnóstico de hiperpotasemia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros reticulados de intercambio catiónico o las partículas de polímero están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir un beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real eficaz para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), de la dolencia que se trata y de la vía de administración. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de las competencias de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción de la presente memoria descriptiva. La cantidad eficaz para su uso en seres humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos puede formularse de manera que se alcancen concentraciones gastrointestinales para las cuales se ha encontrado que son eficaces en animales.

Los polímeros, las partículas de polímero y las composiciones que se describen en la presente memoria descriptiva pueden usarse como productos alimentarios y/o aditivos alimentarios. Pueden añadirse a los alimentos antes del consumo o durante el envasado. Los polímeros, las partículas de polímero y las composiciones también pueden usarse en pienso para animales para reducir los niveles de potasio, lo que es conveniente en piensos para cerdos y aves de corral con el fin de reducir la secreción de agua.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, o las composiciones que se describen en la presente memoria descriptiva, pueden suministrarse al paciente usando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías de administración más preferidas son oral, intestinal o rectal. Las vías de administración rectal son conocidas para los expertos en la materia. Las vías de administración intestinal se refieren en general a la administración directamente en un segmento del aparato digestivo, por ejemplo, a través de una sonda gastrointestinal o a través de un estoma. La vía de administración más preferida es la oral.

Los polímeros, las partículas de polímero (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 se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden vehículos, diluyentes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse fisiológicamente. La composición adecuada depende de la vía de administración elegida.

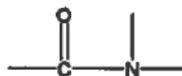
Para administración oral, los polímeros, las partículas de polímero o las composiciones de la invención pueden formularse fácilmente combinando el polímero o composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes permiten formular las composiciones de la invención como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, sellos y similares, para su ingestión oral por un paciente que recibirá tratamiento. En una realización, la composición oral no tiene recubrimiento entérico. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse como un excipiente sólido, opcionalmente pulverizando una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, lo que incluye lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP); y varios agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

En varias realizaciones, el ingrediente activo (por ejemplo, polímero) constituye más del 20%, más en particular más del 40%, más en particular todavía más del 50%, y muy en particular más del 60% en peso de las formas de dosificación orales, comprendiendo el resto el o los excipientes adecuados. En composiciones que contienen agua y azúcar lineal, el polímero constituye preferentemente más del 20%, más en particular más del 40%, y más en particular todavía más del 50% en peso de la forma de dosificación oral.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de composiciones líquidas. En varias realizaciones, la composición farmacéutica contiene un polímero reticulado de intercambio catiónico disperso en un excipiente líquido adecuado. Los excipientes líquidos adecuados son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

A no ser que se indique lo contrario, un grupo alquilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo es un grupo de hidrocarburos monovalentes saturados lineales opcionalmente sustituidos que contienen de uno a veinte átomos de carbono y preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, o un grupo de hidrocarburos monovalentes saturados ramificados opcionalmente sustituidos que contienen de tres a veinte átomos de carbono, y preferentemente de tres a ocho átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos se incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, t-pentilo, y similares.

El término "fracción de amida" tal como se usa en la presente memoria descriptiva representa un grupo bivalente (es



decir, o difuncional) que incluye al menos un enlace amido (es decir,  $\text{-C(=O)-N-}$ ), tal como  $\text{-C(O)-NR}_A\text{-R}_C\text{-NR}_B\text{-C(O)-}$  en el que  $R_A$  y  $R_B$  son independientemente hidrógeno o alquilo y  $R_C$  es alquileo. Por ejemplo, una fracción de amida puede ser  $\text{-C(O)-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-NH-C(O)-}$  en la que  $p$  es un número entero de 1 a 8.

El término "arilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo denota un grupo de hidrocarburos aromáticos monovalentes opcionalmente sustituidos, preferentemente un grupo monocíclico o bicíclico monovalente que contiene de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. El fenilo y el fenilo sustituido son los grupos arilo más preferidos. El término "arilo" también incluye heteroarilo.

Los términos "grupo de ácido carboxílico", "carboxílico" o "carboxilo" denotan el grupo monovalente  $\text{-C(O)OH}$ . Dependiendo de las condiciones de pH, el grupo monovalente puede estar en la forma  $\text{-C(O)O}^-\text{Q}^+$  en la que  $\text{Q}^+$  es un catión (por ejemplo, sodio), o dos de los grupos monovalentes en estrecha proximidad pueden unirse con un catión divalente  $\text{Q}^{2+}$  (por ejemplo, calcio, magnesio), o está presente una combinación de estos grupos monovalentes y  $\text{-C(O)OH}$ .

El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva denota opcionalmente un grupo de hidrocarburos monovalentes saturados con o sin puentes opcionalmente sustituidos que contienen de tres a ocho átomos de carbono en un anillo y hasta 20 átomos de carbono en un grupo de anillos múltiples. Entre los grupos de cicloalquilo no sustituidos de ejemplo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, norbornilo y similares.

El término "-eno" tal como se usa como un sufijo como parte de otro grupo denota un grupo bivalente en el que se elimina un átomo de hidrógeno de uno de cada dos carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de uno de cada dos átomos de carbono diferentes en el anillo. Por ejemplo, alquileo denota un grupo alquilo bivalente tal como metileno ( $\text{-CH}_2\text{-}$ ) o etileno ( $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ ), y arileno denota un grupo arilo bivalente tal como o-fenileno, m-fenileno o p-fenileno.

El término "fracción de éter" tal como se usa en la presente memoria descriptiva representa un grupo bivalente (es decir, difuncional) que incluye al menos un enlace de éter (es decir,  $\text{-O-}$ ). Por ejemplo, en las Fórmulas 3 ó 33 tal como se define en la presente memoria descriptiva, la fracción de éter puede ser  $\text{-R}_A\text{OR}_B\text{-}$  o  $\text{-R}_A\text{OR}_C\text{OR}_B\text{-}$  en las que  $R_A$ ,  $R_B$  y  $R_C$  son independientemente alquileo.

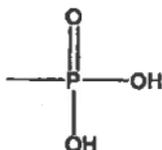
El término "heteroarilo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo, denota un grupo aromático monocíclico o bicíclico monovalente opcionalmente sustituido de 5 a 10 átomos en el anillo, en el que uno o más, preferentemente uno, dos o tres, átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, y los restantes átomos en el anillo son carbono. Entre los ejemplos de fracciones de heteroarilo de ejemplo se incluyen benzofuranilo, benzo[d]tiazolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, tiofenilo, imidazolilo, oxazolilo, quinolinilo, furanilo, tiazolilo, piridinilo, furilo, tienilo, piridilo, oxazolilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

El término "heterociclo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo, denota un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo, en el que uno o dos

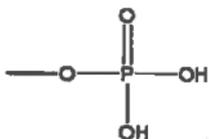
átomos en el anillo son heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, y los restantes átomos en el anillo son átomos de carbono. Además, el anillo heterocíclico puede fusionarse con un anillo de fenilo o heteroarilo, siempre que el anillo heterocíclico completo no sea enteramente aromático. Entre los ejemplos de grupos de heterociclo de ejemplo se incluyen los grupos heteroarilo descritos anteriormente, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y similares.

El término "hidrocarburo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva describe un compuesto o grupo constituido exclusivamente por los elementos carbono e hidrógeno.

El término "fosfónico" o "fosfonilo" denota el grupo monovalente



El término "fosfórico" o "fosforilo" denota el grupo monovalente



El término "protegido" tal como se usa en la presente memoria descriptiva como parte de otro grupo denota un grupo que bloquea la reacción en la parte protegida de un compuesto a la vez que es eliminado fácilmente en condiciones que son suficientemente suaves como para no interferir con otros sustituyentes del compuesto. Por ejemplo, un grupo protegido de ácido carboxílico  $-C(O)OP_g$  o un grupo protegido de ácido fosfórico  $-OP(O)(OH)OP_g$  o un grupo protegido de ácido fosfónico  $-P(O)(OH)OP_g$  tienen cada uno un grupo protector  $P_g$  asociado con el oxígeno del grupo ácido en el que  $P_g$  puede ser alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, y similares), bencilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), trisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Pueden encontrarse diversos grupos protectores y la síntesis de los mismos en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Cuando el término "protegido" introduce una lista de posibles grupos protegidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Es decir, la frase "carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido" debe interpretarse como "carboxílico protegido, fosfónico protegido o fosfórico protegido". Análogamente, la frase "carboxílico, fosfórico o fosfónico protegido opcionalmente" debe interpretarse como "carboxílico protegido opcionalmente, fosfónico protegido opcionalmente o fosfórico protegido opcionalmente".

El término "sustituido" como, por ejemplo, en "arilo sustituido", "alquilo sustituido", y similares, significa que en el grupo en cuestión (es decir, el grupo alquilo, arilo u otro que sigue al término), al menos un átomo de hidrógeno ligado a un átomo de carbono es sustituido por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo (-OH), alquiltio, fosfino, amido ( $-\text{CON}(R_A)(R_B)$ , en el que  $R_A$  y  $R_B$  son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo), amino ( $-\text{N}(R_A)(R_B)$ , en la que  $R_A$  y  $R_B$  son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), halo (fluoro, cloro, bromo o yodo), sililo, nitro ( $-\text{NO}_2$ ), un éter ( $-\text{OR}_A$  en el que  $R_A$  es alquilo o arilo), un éster ( $-\text{OC}(O)R_A$  en el que  $R_A$  es alquilo o arilo), ceto ( $-\text{C}(O)R_A$  en el que  $R_A$  es alquilo o arilo), heterociclo y similares. Cuando el término "sustituido" introduce una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Es decir, la frase "alquilo o arilo opcionalmente sustituido" debe interpretarse como "alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido".

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que es posible realizar modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

## EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos no limitativos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

**Materiales para los ejemplos 1-5.** El 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA; SynQuest Labs) contenía el 0,2% en peso de hidroquinona y se destiló al vacío antes del uso. El divinilbenceno (DVB; Aldrich) era de calidad técnica, 80%, mezcla de isómeros. Se usaron 1,7-octadieno (ODE 98%; Aldrich), peróxido de lauroilo (LPO 99%; ACROS Organics), polialcohol vinílico (PVA peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89% hidrolizado; Aldrich), cloruro de

sodio (NaCl; Aldrich), fosfato de sodio dibásico heptahidratado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich) y fosfato de sodio monobásico monohidratado ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich) tal como se recibieron.

#### **Ejemplo 1: DVB como monómero de reticulación**

5 Se llevó a cabo la polimerización en un matraz de base redonda de tres bocas de tipo Morton de 1 L equipado con un agitador mecánico superior con una paleta de Teflón y un condensador de agua. Se preparó una fase orgánica mezclando MeFA (54 g), DVB (6 g) y LPO (0,6 g), y se preparó una fase acuosa disolviendo PVA (3 g) y NaCl (11,25 g) en agua (285,75 g). A continuación se mezclaron las fases orgánica y acuosa en el matraz y se agitó a 300 rpm  
10 en nitrógeno. Se sumergió el matraz en un baño de aceite a 70°C durante 3 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La temperatura interna durante la reacción fue de 65°C. Se lavó el producto sólido con agua y se recogió por decantación de la solución sobrenadante. Se liofilizó el sólido blanco, para producir partículas (o perlas) sólidas de poliMeFA (56,15 g, 94%).

15 Se llevó a cabo la hidrólisis en la misma configuración que para la polimerización. Se suspendieron las partículas de PoliMeFA (48,93 g) anteriores en solución de KOH (500 g, 10% en peso) y se agitó a 300 rpm. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 95°C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se lavó el producto sólido con agua y se recogió por decantación de la solución sobrenadante. Después de liofilización, se obtuvieron partículas de poliácido fluoroacrílico (poliFAA) (48,54 g, 82%). Estas partículas estaban en forma de perlas.  
20

#### **Ejemplo 2: Síntesis de polímeros usando dos monómeros de reticulación**

Se llevaron a cabo múltiples polimerizaciones en suspensión de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 1. Las condiciones de síntesis y los resultados se resumen en la Tabla 3. En comparación con el Ejemplo 1, la adición  
25 de ODE como segundo agente de reticulación en todas las proporciones probadas aumentó el rendimiento después de la etapa de hidrólisis. Por tanto, el rendimiento global para síntesis de perlas de poliFAA se mejoró hasta un nivel superior al 90%.

TABLA 3. Condiciones de síntesis y propiedades seleccionadas

N° exp.	Fase acuosa			pH antes de polimz	H después de polimz	Fase orgánica			Rendimiento			Relación de hinchamiento	CU mmol/g
	Tampón	NaCl	MeFA % en peso			DVB % en peso	ODE % en peso	Susp.	Hidro.	Total			
Comp 1	no	3,75%	95	nm	4,00	5	0	98%	64%	63%	2,66	9,59	
Comp 2	no	3,75%	90	nm	3,90	10	0	94%	82%	77%	1,52	8,72	
Comp 3	no	3,75%	80	nm	3,50	20	0	89%	90%	80%	1,01	5,96	
Ej 789	no	3,75%		5,10	3,50			95%	100%	95%	1,58	8,70	
Ej 792	0,25%	3,50%		8,30	3,95			94%	100%	94%	1,49	8,76	
Ej 793	0,50%	3,25%		8,45	5,28			94%	95%	89%	1,44	8,62	
Ej 808	0,50%	3,25%	90	nm	nm	8	2	nm	nm	92%	nm	8,76	
Ej 811	0,50%	3,25%		7,25	5,05			nm	nm	93%	nm	nm	
Ej 815	0,75%	2,50%		7,24	5,26			nm	nm	88%	nm	nm	
Ej 816	0,75%	2,50%		7,16	4,62			87%	94%	82%	nm	nm	
Ej 814	1,00%	0,00%		7,66	5,51			agregados			nm	nm	
Ej 794	no	3,75%		5,78	nm			95%	100%	95%	1,57	9,26	
Ej 803	no	3,75%		5,17	3,94			nm	nm	95%	1,44	8,70	
Ej 804	0,50%	3,25%	90	7,00	5,23	5	5	nm	nm	95%	1,51	8,70	
Ej 812	0,50%	3,25%		7,29	5,21			nm	nm	95%	nm	nm	
Ej 801	no	3,75%	90	5,18	3,11	2	8	93%	100%	93%	1,80	9,05	
Ej 806	0,50%	3,25%		7,00	5,44			nm	nm	94%	1,67	8,21	
Ej 796	no	3,75%	90	nm	nm	0	10	87%	98%	85%	2,34	9,87	
Ej 800	0,50%	3,25%	90	8,24	4,93	0	10	92%	95%	87%	2,51	9,46	
Ej 802	0,50%	3,25%	85	8,27	5,44	0	15	88%	95%	84%	2,33	8,98	

Nota: (1) tampón, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; (2) relación de hinchamiento, medida usando forma de sal; (3) CU, capacidad de unión, medida usando forma de H en solución de KOH 100 M; (4) en el Ej. 816, se añadieron 200 ppm de NaNO<sub>2</sub> en fase acuosa; (5) nm, significa no medido; (6) polimz significa polimerización; (7) Susp. significa suspensión; (8) Hidro, significa hidrólisis.

**Ejemplos 3-5: Síntesis de perlas de FAA con DVB/ODE**

Los polímeros de los ejemplos 3-5 se prepararon del modo siguiente. Se llevó a cabo una polimerización en un matraz de base redonda de tres bocas de tipo Morton de 1 L equipado con un agitador mecánico superior con una paleta de Teflón y un condensador de agua. Se preparó una fase orgánica mezclando MeFA, DVB, ODE y LPO (0,6 g), y se preparó una fase acuosa disolviendo PVA (3 g) y NaCl (11,25 g) en agua (285,75 g). A continuación se mezclaron las fases orgánica y acuosa en el matraz, y se agitó a 300 rpm en nitrógeno. Se sumergió el matraz en un baño de aceite a 70°C durante 5 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. La temperatura interna durante la reacción fue de 65°C. Se lavó el producto sólido con agua y se recogió por filtrado. Se liofilizó el sólido blanco, para producir perlas de sólido seco de poliMeFA.

Se llevó a cabo una hidrólisis en la misma configuración que para la polimerización. Se suspendieron las perlas de PoliMeFA de la reacción de polimerización en una solución de NaOH (400 g, 10% en peso) y se agitó a 200 rpm. Se calentó la mezcla en un baño de aceite a 95°C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se lavó el producto sólido con agua y se recogió por filtrado. Después de liofilización, se obtuvieron perlas de poliFAA. A continuación se resumen las condiciones de síntesis y las propiedades seleccionadas:

Nº ej.	Fase orgánica						Hidrólisis	Rendimiento	
	MeFa (g)	DVB (g)	ODE (g)	MeFa % en peso	DVB peso	ODE peso	poliMeFa (g)	Susp. (g), %	Hidro. (g), %
3	54	4,8	1,2	90	8	2	40,26	56,74, 95%	43,16, 100%
4	54	3	3	90	5	5	39,17	56,91, 95%	42,31, 100%
5	54	1,2	4,8	90	2	8	38,23	55,94, 93%	41,62, 100%

La forma de calcio de las perlas de poliFAA del Ejemplo 4 se preparó exponiendo el copolímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir copolímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, se lavó el producto final Ca(poliFAA) con etanol y agua.

**Ejemplo 6: Preparación de composiciones con Ca(poliFAA) y azúcar de estabilización y prueba de estabilidad de dichas composiciones durante el almacenamiento**

Preparación de la composición: En un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 mL equipado con un agitador mecánico y adaptador de entrada de nitrógeno se cargó D-sorbitol (60 g; 0,3 moles) seguido por 240 g de agua. Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió Ca(poliFAA) (30 g) preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 en una porción a la solución de sorbitol y se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente (20-25°C) durante tres horas. Se filtraron los sólidos y se secó a presión reducida hasta el contenido de agua deseado. Se analizó el contenido de alcohol en azúcar de los sólidos (35,1 g), la pérdida con el secado (LOD) y el contenido de calcio. Se usó esta misma técnica de preparación de muestras para las otras composiciones, y en la Tabla 4 se muestran los detalles específicos de la variación de las concentraciones de D-sorbitol, los tiempos de mezclado y de secado.

Las muestras preparadas tal como se expone anteriormente se colocaron en almacenamiento a las temperaturas y los tiempos recogidos en las Tablas 5-14. Para las muestras almacenadas a 5°C y temperatura ambiente, las muestras se transfirieron a un vial, que se colocó en una bolsa Sure-Seal y se selló, y después se colocó en una segunda bolsa Sure-Seal con un desecante (sulfato de calcio) en la segunda bolsa, que también se selló. Para las muestras a temperaturas superiores, se colocaron las muestras en viales y se almacenaron a las temperaturas indicadas. En el tiempo especificado (1 semana, 3 semanas, 5 semanas, 7 semanas, etc.), se extrajeron partes alícuotas de las muestras del almacenamiento y se sometieron a ensayo en cuanto a peso, contenido de humedad, LOD y fluoruro inorgánico libre. Estas pruebas se realizaron tal como se detalla en la especificación anterior. Las concentraciones de fluoruro mostradas en las Tablas 5-14 recogidas a continuación se han corregido según el peso de agua y de azúcar.

TABLA 4

Nº muestra	CONCENTRACIÓN DE SORBITOL USADA PARA CARGA (% P/P)	CARGA DE SORBITOL (% P/P)	TIEMPO DE MEZCLADO	PROCEDIMIENTO DE SECADO
6A	2	3,1	1,5 h	liofilización
6B	5	7,3	3 h	liofilización
6C	10	12,3	3 h	liofilización
6D	20	17,2	3 h	liofilización
6E	20	18,3	3 h	secado al aire al vacío
6F	20	18,3	3 h	liofilización
6G	30	22,5	1,5 h	secado al aire al vacío
6H	30	22,5	3 h	liofilización
6I	45	24,9	3 h	secado al aire al vacío
6J	45	24,9	1,5 h	liofilización

TABLA 5. Muestra 6A

5

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,498	4,80	0,474	2,79	607
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,496	5,72	0,468	3,04	671
	20-25°C	0,504	6,00	0,474	4,53	987
	40°C	0,545	5,48	0,515	9,79	1.961
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,508	4,99	0,483	3,53	754
	20-25°C	0,505	4,97	0,480	6,28	1.351
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,315	8,06	0,290	4,69	1.003
	20-25°C	0,317	6,03	0,298	7,33	1.523
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,513	8,06	0,472	4,6	1.006
	20-25°C	0,513	6,03	0,482	7,63	607
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

TABLA 6. Muestra 6B

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro (µg/g)
T = 0	5-8°C	0,514	5,34	0,487	1,74	385
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,537	6,31	0,503	1,99	427
	20-25°C	0,518	6,57	0,484	3,08	686
	40°C	0,52	7,03	0,483	7,03	1.569
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,513	5,21	0,486	2,15	477
	20-25°C	0,501	6,07	0,471	4,3	986
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5031	5,97	0,473	2,77	632
	20-25°C	0,5092	6,79	0,475	5,17	1.175
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,507	5,97	0,477	2,76	625
	20-25°C	0,508	6,79	0,474	5,67	1,291
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,504	5,97	0,474	2,81	640
	20-25°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

TABLA 7. Muestra 6C

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,512	5,98	0,481	1,1	228,7
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,576	5,98	0,542	1,28	269
	20-25°C	0,506	5,71	0,477	1,88	449
	40°C	0,52	5,63	0,491	4,61	1.071
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,527	6,86	0,491	1,3	302
	20-25°C	0,512	6,56	0,478	2,46	586
	40°C	0,506	6,74	0,472	6,44	1.556
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5104	7,19	0,474	1,80	433
	20-25°C	0,5188	6,95	0,476	3,29	788
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,19	0,476	1,75	420
	20-25°C	0,521	6,95	0,485	3,4	799
	40°C	0,508	6,74	0,474	7,84	1.887
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,527	7,19	0,489	1,81	422
	20-25°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

TABLA 8. Muestra 6D

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,517	7,41	0,479	0,5	126
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,503	7,52	0,465	0,649	169
	20-25°C	0,534	8,2	0,490	1,03	254
	40°C	0,562	6,95	0,523	2,55	589
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,525	6,73	0,490	0,659	163
	20-25°C	0,524	6,91	0,488	1,2	297
	40°C	0,514	6,63	0,480	2,75	692
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5157	7,08	0,479	0,819	207
	20-25°C	0,5062	7,56	0,468	1,47	379
	40°C	0,5416	8,8	0,494	4,15	1.014
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,525	7,08	0,488	0,809	200
	20-25°C	0,519	7,56	0,480	1,65	415
	40°C	0,524	8,8	0,478	4,56	1.152
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,56	0,474	0,734	187
	20-25°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
	40°C	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d

TABLA 9. Muestra 6E

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,55	17,00	0,457	0,05	13
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,504	16,53	0,421	0,04	12
	20-25°C	0,507	16,30	0,424	0,08	23
	40°C	0,507	16,20	0,425	0,75	217
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,519	16,60	0,433	0,04	11
	20-25°C	0,508	15,60	0,429	0,09	26
	40°C	0,513	13,50	0,444	0,95	262
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,506	15,34	0,428	0,03	9
	20-25°C	0,511	15,57	0,431	0,05	15
	40°C	0,507	14,72	0,432	1,35	382
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,514	16,81	0,428	0,04	11
	20-25°C	0,5	16,09	0,420	0,06	17
	40°C	0,511	14,28	0,438	1,36	379
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,509	17,11	0,422	0,05	15
	20-25°C	0,502	16,00	0,422	0,28	81
	40°C	0,525	15,60	0,433	2,03	561
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,514	17,19	0,426	0,05	15
	20-25°C	0,524	15,56	0,442	0,31	86
	40°C	0,502	15,10	0,426	2,2	632
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,503	17,20	0,416	0,26	7
	20-25°C	0,505	15,60	0,426	6,3	181
	40°C	0,514	15,10	0,436	2,46	690

TABLA 10. Muestra 6F

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,519	6,85	0,483	0,16	39
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,504	8,08	0,463	0,15	39
	20-25°C	0,557	7,78	0,514	0,58	138
	40°C	0,516	9,55	0,467	1,40	367
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,533	8,33	0,489	0,16	40
	20-25°C	0,540	7,40	0,500	0,56	137
	40°C	0,510	7,50	0,472	2,25	584
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,507	7,74	0,468	0,09	23
	20-25°C	0,501	7,14	0,465	0,55	144
	40°C	0,504	7,59	0,466	2,39	628
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,503	7,88	0,463	0,08	21
	20-25°C	0,502	7,54	0,464	0,53	140
	40°C	0,510	8,59	0,466	2,36	619
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,509	7,49	0,471	0,33	86
	20-25°C	0,509	7,57	0,470	1,05	273
	40°C	0,492	8,04	0,452	2,61	706
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,503	7,49	0,465	0,33	87
	20-25°C	0,52	7,57	0,481	1,12	285
	40°C	0,504	8,04	0,463	3,03	800
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,502	7,49	0,464	2,48	65
	20-25°C	0,504	7,57	0,466	6,82	179
	40°C	0,498	8,04	0,458	4,02	1.075

TABLA 11. Muestra 6G

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,588	17,5	0,485	0,06	15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,501	16,7	0,417	0,05	15
	20-25°C	0,532	16,6	0,444	0,07	21
	40°C	0,509	15,8	0,429	0,54	161
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,1	0,425	0,02	6
	20-25°C	0,505	15,2	0,428	0,03	9
	40°C	0,523	15,1	0,444	0,613	178
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,502	15,62	0,424	0,02	6
	20-25°C	0,501	14,39	0,429	0,04	12
	40°C	0,517	14,28	0,443	1,11	323
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,515	16,32	0,431	0,04	12
	20-25°C	0,512	15,95	0,430	0,04	12
	40°C	0,508	14,46	0,435	1,09	324
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,5	16,83	0,416	0,03	9
	20-25°C	0,51	15,41	0,431	0,206	62
	40°C	0,503	15,34	0,426	1,43	434
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,36	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,508	15,82	0,428	0,22	66
	40°C	0,507	15,2	0,430	1,67	501
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,504	16,36	0,422	0,26	8
	20-25°C	0,501	15,82	0,422	1,8	55
	40°C	0,508	15,2	0,431	1,94	581

TABLA 12. Muestra 6H

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,511	7,82	0,471	0,19	50
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,510	7,07	0,474	0,17	46
	20-25°C	0,544	7,18	0,505	0,40	102
	40°C	0,502	8,16	0,461	1,10	308
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,538	7,2	0,499	0,20	52
	20-25°C	0,508	6,21	0,476	0,38	103
	40°C	0,501	7,47	0,464	2,03	565
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,509	6,38	0,477	0,16	44
	20-25°C	0,521	6,91	0,485	0,39	103
	40°C	0,500	7,08	0,465	2,04	566
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,523	7,16	0,486	0,14	37
	20-25°C	0,530	7,31	0,491	0,31	81
	40°C	0,500	7,67	0,462	1,89	528
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,531	7,89	0,489	0,35	92
	20-25°C	0,501	7,8	0,462	0,79	221
	40°C	0,518	8,19	0,476	2,41	654
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,510	7,89	0,470	0,33	90
	20-25°C	0,516	7,80	0,476	0,88	239
	40°C	0,501	8,19	0,460	2,58	724
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,504	7,89	0,464	2,03	57
	20-25°C	0,502	7,80	0,463	5,75	160
	40°C	0,495	8,19	0,454	3,20	908

TABLA 13. Muestra 6I

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,502	16,1	0,421	<0,07	<15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,520	16,9	0,432	0,03	9
	20-25°C	0,510	15,8	0,429	0,06	19
	40°C	0,510	14,5	0,436	0,70	214
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,505	16,2	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,519	14,7	0,443	0,03	9
	40°C	0,507	14,5	0,433	0,91	280
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,513	16,8	0,427	0,02	7
	20-25°C	0,504	14,8	0,429	0,03	9
	40°C	0,554	14,1	0,476	1,09	305
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,511	16,09	0,429	0,03	9
	20-25°C	0,505	15,58	0,426	0,03	9
	40°C	0,554	14,46	0,474	1,13	317
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,69	0,422	0,04	12
	20-25°C	0,516	15,49	0,436	0,22	67
	40°C	0,526	15,07	0,447	1,75	522
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,509	16,69	0,424	0,04	12
	20-25°C	0,505	15,49	0,427	0,23	72
	40°C	0,517	15,07	0,439	1,74	527
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,503	16,69	0,419	0,314	9
	20-25°C	0,501	15,49	0,423	1,76	56
	40°C	0,517	15,07	0,439	2,22	674

TABLA 14. Muestra 6J

PUNTO TEMPORAL	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de humedad (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. fluoruro ( $\mu\text{g/g}$ )
T = 0	5-8°C	0,563	8,59	0,515	0,13	33
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,545	7,60	0,504	0,12	32
	20-25°C	0,520	7,35	0,482	0,25	69
	40°C	0,501	8,21	0,460	0,66	192
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,22	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,526	7,83	0,485	0,22	60
	40°C	0,516	7,83	0,476	0,91	254
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,519	7,93	0,478	0,09	25
	20-25°C	0,503	8,00	0,463	0,21	60
	40°C	0,511	7,80	0,471	0,94	266
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,518	8,16	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,532	7,91	0,490	0,22	60
	40°C	0,509	8,11	0,468	0,97	276
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,510	9,19	0,463	0,19	55
	20-25°C	0,535	8,44	0,490	0,62	168
	40°C	0,511	8,07	0,470	1,86	527
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,503	9,19	0,457	0,18	52
	20-25°C	0,511	8,44	0,468	0,61	174
	40°C	0,509	8,07	0,468	1,87	533
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,500	9,19	0,454	1,45	43
	20-25°C	0,510	8,44	0,467	4,57	130
	40°C	0,518	8,07	0,476	2,36	660

**Ejemplo 7: Capacidad de unión a potasio de azúcar estabilizado FAA**

*Materiales.* Los materiales usados fueron cloruro de potasio (calidad Reactivo Plus, >99%, Sigma #P4504 o

equivalente); agua desionizada resistividad mayor de 18 megaohmios; patrón de potasio IC (1.000 ppm, Alltech Cat#37025 o equivalente); patrón de potasio de cromatografía iónica (IC), 1.000 ppm de una fuente secundaria (por ejemplo Fisher Scientific #CS-K2-2Y); y ácido metanosulfónico (MSA, 99,5%; Aldrich #471356). El MSA se usó para preparar la fase móvil de IC si el aparato usado no pudo generar la fase móvil electrolíticamente.

5 *Preparación de solución de KCl 200 mM.* Se disolvió cloruro de potasio (14,91 g) en 800 mL de agua. Se usó un cilindro graduado y se añadió agua para preparar una solución de 1 L. Esta solución fue la solución de cloruro de potasio 200 mM para el ensayo de unión.

10 *Control de calidad y preparación de curva lineal para análisis IC.* Se prepararon soluciones patrón de potasio (100, 250, 500 ppm) para IC diluyendo una solución de reserva 1.000 ppm con agua destilada (DI). Se obtuvo el patrón para control de calidad diluyendo una segunda fuente certificada de patrón de potasio 1.000 ppm con agua destilada para obtener una concentración de 250 ppm.

15 *Preparación de solución de muestra.* Se colocaron dos muestras de Ca(poliFAA) preparadas por el procedimiento del Ejemplo 4 (500 mg) en viales con rosca superior separados. Usando la ecuación mostrada seguidamente se calculó la cantidad de solución de KCl 200 mM para añadir al vial:

$$i. \quad \frac{M}{100} \times \left[ \frac{100 - S \times \left( 1 - \frac{W}{100} \right) - W}{20} \right] \quad (\text{mL})$$

20 en la que M es el peso de la muestra de Ca(poliFAA) (mg), S es el contenido de sorbitol basándose en el peso en seco de Ca(poliFAA) y W es la pérdida en el secado (%). Se añadió el volumen calculado de solución de KCl 200 mM a cada vial usando un pipeteador de 10 mL. Se taparon los viales de forma segura. Se prepararon dos viales con muestras en blanco que contenían 15 mL de solución de KCl de 200 mM. Se agitaron los viales en un tambor giratorio durante dos horas a 35 rpm. Después de dos horas, se retiraron los viales del tambor. Se dejó sedimentar el contenido durante 5 minutos. Se filtró cada muestra (2-10 mL) y una muestra en blanco en un filtro de 0,45 micrómetros. Se diluyó cada muestra filtrada a 1:20 añadiendo 500 µL de cada muestra o muestra en blanco a 9.500 µL de agua. Se analizó el contenido de potasio del filtrado diluido usando IC.

30 *Análisis de muestra por IC.* Si no pudo generarse electrolíticamente una fase móvil de MSA 20 mM, se preparó la fase móvil de MSA de reserva 20 mM diluyendo MSA en agua. La IC tenía los siguientes ajustes: volumen de inyección: 5 µL; velocidad de flujo: 1 mL/min; temperatura de columna: 35°C; temperatura de compartimento de muestra: ambiente; tiempo de ejecución: 20 min; y ajustes CD25: corriente 88 mA, temperatura de celda 35°C, clasificación automática. Cada muestra en blanco y cada muestra se inyectaron dos veces.

35 El sistema IC usado fue un Dionex IC System 2000 equipado con procesador de muestras automático AS50, detector de conductividad CD25 y célula de flujo DS3. La columna usada fue una columna analítica CS12A 250 x 4 mm ID, Dionex #016181 acoplada con una columna de protección CG12A 50 x 4 mm ID (opcional), Dionex#046074. El supresor usado fue un supresor Dionex CSRS-Ultra II (4 mm), Dionex#061563. El software usado para adquisición de datos fue Dionex Chromeleon Chromatography Software. El cartucho de eluyente fue un Dionex #058902 para generar la fase móvil de ácido metanosulfónico (MSA) electrolíticamente.

40 *Análisis de datos.* La concentración de potasio se comunicó en mM. Para calcular la capacidad de unión de cada muestra se usó la siguiente ecuación:

$$45 \quad \text{Capacidad de unión (mmol/g)} = (C_{\text{Blanco}} - C_{\text{Muestra}})$$

50 donde  $C_{\text{Blanco}}$  es la concentración media de potasio en la muestra en blanco diluida 20 veces por análisis IC (mM), y  $C_{\text{Muestra}}$  es la concentración media de potasio en la solución de muestra diluida 20 veces por análisis IC (mM). Se comunicó la media de los duplicados. La desviación de cada valor individual se situó a un máximo del 10% con respecto a la media. Cuando se obtuvo una desviación mayor, se repitió el ensayo.

55 *Resultados.* Una muestra de Ca(poliFAA) preparada por el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 tenía una capacidad de unión a potasio de 1,60 mmol/g. Se obtuvo una suspensión espesa similar de Ca(poliFAA) con una solución de D-sorbitol del 20% en peso, el 25% en peso, el 30% en peso y el 45% en peso usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. Las capacidades de unión a potasio para esas muestras de Ca(poliFAA) estabilizadas se describen en la Tabla 15.

TABLA 15

Suspensión espesa de Ca(poliFAA) con	Capacidad de unión a potasio (mmol/g)
Sorbitol, 20% en peso	1,62
Sorbitol, 25% en peso	1,67
Sorbitol, 30% en peso	1,61
Sorbitol, 45% en peso	1,63

**Ejemplo 8: Síntesis de polímeros**

5 *Materiales.* El 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA; SynQuest Labs) contenía el 0,2% en peso de hidroquinona y se destiló al vacío antes del uso. El divinilbenceno (DVB; Aldrich) era de calidad técnica, 80%, mezcla de isómeros. Se usaron 1,7-octadieno (ODE 98%; Aldrich), peróxido de lauroilo (LPO 99%; ACROS Organics), polialcohol vinílico (PVA peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89% hidrolizado; Aldrich), cloruro de sodio (NaCl; Aldrich), fosfato de sodio dibásico heptahidratado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich) y fosfato de sodio monobásico monohidratado ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ; Aldrich) tal como se recibieron.

**Ejemplo 8A:**

15 En un reactor de 25 L con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con proporción de 180:10:10 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~3 kg), 1,7-octadieno (~0,16 kg) y divinilbenceno (~0,16 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,016 kg) como un iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, polialcohol vinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95°C. Después de la terminación de la reacción de polimerización, se enfrió la mezcla de reacción y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua, se agitó la mezcla y se aisló el material sólido por filtrado. A continuación se lavó el sólido con agua para producir 2,1 kg de un polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

20 Se hidrolizó el copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio a 90°C durante 24 horas para producir polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, se filtró el sólido y se lavó con agua. Se expuso el polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio de iones calcio, se lavó el producto con agua y se secó.

35 Las perlas producidas por el procedimiento del Ejemplo 8A se muestran en las Figuras 1A y 1B, que ilustran que las perlas tienen en general una superficie más rugosa y más porosa que las perlas preparadas por los procedimientos descritos en los Ejemplos 11-13.

**Ejemplo 8B:**

40 En un reactor de 2 L con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla de fase orgánica de monómeros con una proporción en peso de 180:10:10 mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~0,24 kg), 1,7-octadieno (~0,0124 kg) y divinilbenceno (~0,0124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,0012 kg) como iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, polialcohol vinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95°C. Después de la terminación de la reacción de polimerización, se enfrió la mezcla de reacción y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua, se agitó la mezcla y se aisló el material sólido por filtrado, y a continuación se lavó con agua.

50 Se repitió la reacción de polimerización 5 veces más, se combinaron conjuntamente los polímeros de los lotes para producir 1,7 kg de un polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Se hidrolizó el polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio e isopropanol a 65°C durante 24 horas para producir polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, se filtró el sólido y se lavó con agua. Se expuso el polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio de iones calcio, se lavó el producto con agua y se secó.

**Ejemplo 8C:**

En un reactor de 20 L con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla de fase orgánica de monómeros con una proporción en peso de 180:10:10 mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~2,4 kg), 1,7-octadieno (~0,124 kg) y divinilbenceno (~0,124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,0124 kg) como un iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, polialcohol vinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en nitrógeno a una presión de 1,5 bar, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95°C. Después de la terminación de la reacción de polimerización, se enfrió la mezcla de reacción y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua, se agitó la mezcla y se aisló el material sólido por filtrado. A continuación se lavó el sólido con agua para producir 1,7 kg de un polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

Se hidrolizó el copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio a 85°C durante 24 horas para producir polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, se filtró el sólido y se lavó con agua. Se expuso el polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio de iones calcio, se lavó el producto con tolueno y se secó usando una destilación azeotrópica.

**Ejemplo 8D:**

Se preparó una solución acuosa de reserva de cloruro de sodio (NaCl; 4,95 g), agua (157,08 g), polialcohol vinílico (1,65 g), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (1,40 g), NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (0,09 g) y NaNO<sub>2</sub> (0,02 g). Se preparó una solución de reserva de los componentes orgánicos que consistía en t-butil-fluoroacrilato (30,00 g), divinilbenceno (1,19 g), octadieno (1,19 g) y peróxido de lauroilo (0,24 g). Se pesaron los componentes manualmente en un matraz de reacción de 3 bocas de 500 mL con pantallas, de manera que el peso (g) de cada componente equivalía a los valores que se describen anteriormente. Se ajustó el matraz con un agitador de varilla y un condensador. Se insufló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. Se ajustó la velocidad de agitación a 180 rpm. Se ajustó la temperatura del baño a 70°C. Después de 12 horas se aumentó el calor a 85°C durante 2 horas y se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se aislaron las perlas del matraz de reacción y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Se secaron las perlas de poli(α-fluoroacrilato, éster t-butílico) a temperatura ambiente a presión reducida.

En un matraz de reacción de 3 bocas de 500 mL con pantallas, se pesaron 28,02 g de poli(α-fluoroacrilato, éster t-butílico), 84 g de ácido clorhídrico concentrado (3 veces el peso de la perla, 3 moles de ácido clorhídrico por 1 de éster t-butílico) y 84 g de agua (3 veces perla). El matraz estaba provisto de un agitador de varilla, y un condensador. Se insufló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. Se ajustó la velocidad de agitación a 180 rpm. Se ajustó la temperatura del baño a 75°C. Después de 12 horas se retiró el calor y se dejó que la reacción se enfriara a temperatura ambiente. Se aislaron las perlas del matraz de reacción y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Se secaron las perlas en forma de protón protónica a temperatura ambiente a presión reducida.

A continuación se colocaron las perlas en forma de protón en una columna de vidrio y se lavó con NaOH 1 N hasta que el pH del eluyente se hizo fuertemente alcalino y el aspecto de las perlas en la columna era uniforme. A continuación se lavaron de nuevo las perlas con agua desionizada hasta que el pH del eluyente fue de nuevo neutro. A continuación se transfirieron las perlas purificadas y cargadas con sodio a un embudo sinterizado unido a una línea de vacío en la que se deslavarón de nuevo con agua desionizada y el exceso de agua se retiró por aspiración. A continuación se secó el material resultante en un horno a 60°C.

Después del aislamiento de las perlas y el posterior examen mediante microscopia electrónica de barrido, se encontró que las perlas tenían una morfología superficial lisa (véase Figura 5).

**Ejemplo 9: Medidas de las propiedades****Ejemplo 9A: Preparación de la muestra**

*Intercambio iónico de poli(ácido α-fluoroacrilico) de forma de calcio a forma de sodio.* Se intercambiaron las muestras de los materiales de los Ejemplos 8A, 8B y 8C a forma de sodio del modo siguiente. Se colocaron diez gramos de resina en un frasco de 250 mL, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico (HCl) 1 N, y se agitó la mezcla por movimiento espiral durante aproximadamente 10 minutos. Se dejó sedimentar las perlas, se decantó el sobrenadante y se repitió el procedimiento. Después de decantar el ácido, se lavaron las perlas una vez con 200 mL de agua aproximadamente, después dos veces con 200 mL de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se lavaron las perlas de nuevo con 200 mL de agua y finalmente se

transfirieron a un embudo sinterizado y se lavaron (con aspiración) con 1 L de agua desionizada. Se secó la torta resultante durante toda la noche a 60°C. Los materiales resultantes se denotaron como Ej. 8A-Na, Ej. 8B-Na y Ej. 8C-Na.

5 *Intercambio iónico de forma de sodio a forma de calcio para el Ejemplo 8D.* Se intercambiaron partes alícuotas del Ejemplo 8D (en forma de sodio) a forma de calcio del modo siguiente. Se colocaron diez gramos de resina en un frasco de 200 mL, y se lavó tres veces con 150 mL de cloruro de calcio 0,5 M (CaCl<sub>2</sub>). La duración del primer lavado fue de aproximadamente un día, seguido por un deslavado con agua antes del segundo lavado (durante toda la noche). Después de decantar la segunda solución de lavado de cloruro de calcio (CaCl<sub>2</sub>), se añadió la tercera solución de lavado de cloruro de calcio (sin un deslavado intermedio con agua). La duración del lavado final con cloruro de calcio fue de 2 horas. A continuación se lavaron las perlas con 1 L de agua desionizada en un embudo sinterizado con aspiración y se secó durante toda la noche a 60°C. El material se denotó como Ej. 8D-Ca.

15 *Intercambio iónico de forma de sodio a forma de calcio en Kayexalate y Kionex.* Se compró Kayexalate (de Sanofi-Aventis) y Kionex (de Paddock Laboratories, Inc.). Los polímeros se usaron tal como se compraron y se convirtieron a forma de calcio del modo siguiente. Se colocaron diez gramos de cada resina (adquiridos en forma de sodio) en un frasco de 200 mL y se lavó durante toda la noche con 100 mL de cloruro de calcio 0,5 M. Se retiró la suspensión del agitador al día siguiente y se dejó sedimentar durante toda la noche. Se decantó el sobrenadante, se añadieron 150 mL de cloruro de calcio 0,5 M y se agitó la suspensión durante dos horas. A continuación se transfirió la suspensión a un embudo sinterizado y se lavó con 150 mL de cloruro de calcio 0,5 M, seguido por 1 L de agua desionizada, usando aspiración. Se secaron las perlas resultantes durante toda la noche a 60°C. Estos materiales se denotaron como Kayexalate-Ca y Kionex-Ca.

#### **Ejemplo 9B: Viscosidad, tensión de fluencia y contenido de humedad**

25 *Preparación de muestras de resina hidratadas para pruebas de reología.*

30 *Tampón usado para hidratación de resinas.* Para todos los experimentos, se usó Líquido Intestinal Simulado USP (USP 30 - NF25) como tampón para hinchamiento de la resina. Se disolvió fosfato de potasio monobásico (27,2 gramo, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) en 2 litros de agua desionizada y se añadieron 123,2 mL de hidróxido de sodio 0,5 N. Se mezcló la solución resultante, y se ajustó el pH a  $6,8 \pm 0,1$  por adición de hidróxido de sodio 0,5 N. Se añadió agua desionizada adicional para llevar el volumen a 4 litros.

35 Se empleó el siguiente procedimiento para hidratación de la resina: se colocó cada resina (3 gramos  $\pm$  0,1 gramos) en un vial de centelleo de 20 mL. Se añadió tampón en partes alícuotas de 1 mL hasta que las resinas casi se saturaron. A continuación se homogeneizó la mezcla con una espátula y se añadió más tampón, hasta que la resina estuvo totalmente saturada y formó una suspensión libre tras agitación. A continuación se agitó la suspensión vigorosamente, y se taparon bien los viales y se colocaron en vertical en una incubadora a 37°C durante tres días. A continuación se retiraron cuidadosamente los viales. En todos los casos, las resinas se habían sedimentado en el fondo del vial, formando una masa con 1-2 mL de sobrenadante transparente en la parte superior. Se decantó el sobrenadante por aspiración con la punta de una pipeta unida a un frasco de vacío, dejando sólo la pasta saturada/sedimentada en cada envase, que se selló antes de la prueba.

45 La viscosidad de cizalla en estado estacionario de los polímeros hidratados se determinó usando un Reómetro Bohlin VOR con una geometría de placas paralelas (la placa superior tenía 15 mm de diámetro y la placa inferior tenía 30 mm de diámetro). La distancia entre placas fue de 1 mm y la temperatura se mantuvo a 37°C. La viscosidad se obtuvo en función de la velocidad de cizalla de 0,0083 a  $1,32 \text{ s}^{-1}$ . Se encontró un comportamiento de adelgazamiento de cizalla según una ley de potencia para todas las muestras. Véase Barnes y col., "An Introduction to Rheology", 1989, página 19.

50 La tensión de fluencia se midió usando un Reómetro Reologica STRESSTECH. Este reómetro tenía también una geometría de placas paralelas (la placa superior tenía 15 mm de diámetro y la placa inferior tenía 30 mm de diámetro). La distancia entre placas era de 1 mm y la temperatura se mantuvo a 37°C. Se usó una frecuencia constante de 1 Hz con dos periodos de integración mientras que el esfuerzo de cizalla se incrementó de 1 a  $10^4$  Pa.

55 Para la viscosidad y la tensión de fluencia, después de cargar las muestras y tapar con suavidad, se rebajó la placa superior lentamente hasta la distancia de prueba. Para el reómetro STRESSTECH, este procedimiento se controlaba automáticamente de manera que la fuerza de carga nunca fue superior a 20 N. Para el reómetro Bohlin VOR, se consiguió manualmente. Después de recortar el material que había sido extruido desde los bordes a una distancia de 1,1 mm, siguió moviéndose la placa superior hacia abajo hasta la distancia deseada de 1 mm. Entonces, se usó un tiempo de equilibrio de 300 s para dejar que la muestra se relajara de las tensiones de carga y alcanzara un equilibrio térmico.

65 *Contenido de humedad.* El contenido de humedad de las muestras hidratadas se determinó usando análisis termogravimétrico (TGA). Dado que las muestras se prepararon por sedimentación y decantación, el contenido de humedad medido incluía tanto la humedad absorbida dentro de las perlas como el agua intersticial entre las perlas.

Se cargaron muestras de aproximadamente 20 mg de peso en recipientes de aluminio previamente embreados con tapa y plegados para cierre hermético (con lo que se evitaba la pérdida de humedad). Se cargaron las muestras en la rueda de muestreo automático de un dispositivo de análisis termogravimétrico TA Instruments Q500-IR. Se perforó la tapa mediante el mecanismo de perforación automatizado antes del análisis de cada muestra, y a continuación se cargó el recipiente horadado en el horno. Se vigilaron el peso y la temperatura de manera continua mientras la temperatura se elevaba desde temperatura ambiente a 300°C a una velocidad de 20°C por minuto. El contenido de humedad se definió como el % de pérdida de peso desde temperatura ambiente a 250°C. Para resinas de sulfonato de poliestireno no se produjo una pérdida de peso significativa entre 225°C y 300°C (extremo superior del barrido), de manera que existía una definición precisa. Para resinas de poli( $\alpha$ -fluoroacrilato), se produjo cierta descomposición del material en curso en el intervalo de temperaturas 200-300°C, incluso después de que se hubiera evaporado toda el agua, con lo que el contenido de humedad medida fue menos preciso y probablemente se sobreestimó.

Los resultados se muestran en las Tablas 16 y 17, en las que dt significa desviación típica.

TABLA 16. Tensión de fluencia y viscosidad para polímeros de intercambio catiónico en forma de sodio.

Nombre del material	Número de muestras de prueba	Contenido de humedad, media (% en peso)	Contenido de humedad, dt	Tensión de fluencia, Pa, media	Tensión de fluencia, Pa, dt	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalla = 0,01 s <sup>-1</sup> , media	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalla = 0,01 s <sup>-1</sup> , dt
Kayexalate <sup>®</sup>	3	62,9	2,7	2.515	516	5,3E+05	2,4E+05
Kionex <sup>®</sup>	3	58,6	3,3	3.773	646	9,4E+05	1,8E+05
Ej. 8D	2	78,3	0,9	67	25	6,0E+04	5,7E+02
Ej. 8A-Na	1	76,7	-	816	-	1,2E+05	-
Ej. 8B-Na	1	73,1	-	1.231	-	1,7E+05	-
Ej. 8C-Na	2	72,5	1,0	1.335	147	1,5E+05	3,5E+03

20 TABLA 17. Tensión de fluencia y viscosidad para polímeros de intercambio catiónico en forma de calcio.

Nombre del material	Número de muestras de prueba	Contenido de humedad, media (% en peso)	Contenido de humedad, dt	Tensión de fluencia, Pa, media	Tensión de fluencia, Pa, dt	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalla = 0,01 s <sup>-1</sup> , media	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalla = 0,01 s <sup>-1</sup> , dt
Kayexalate-Ca	1	67,7	-	3.720	-	1,2E+06	-
Kionex-Ca	1	56,7	-	4.389	-	1,1E+06	-
Ej. 8D-Ca	2	80,1	1,3	177	150	4,8E+05	8,9E+04
Ej. 8A	2	69,0	2,0	2.555	757	1,3E+06	4,0E+05
Ej. 8B	2	66,7	2,1	2.212	1.454	7,1E+05	3,3E+05
Ej. 8C	4	64,5	4,4	3.420	421	9,5E+05	1,6E+05

**Ejemplo 9C: Tamaño de partícula y rugosidad de superficie**

Las medidas del tamaño de las partículas se realizaron usando un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Hydro 2000  $\mu$ P en las muestras preparadas como en el Ejemplo 9A o bien compradas o sintetizadas. El procedimiento para medir tamaños de partícula consistía en (1) se llenaba la celda de muestra con Líquido Intestinal Simulado (SIF, pH=6,2) usando una jeringa; (2) se aplicaba un relleno anaeróbico para eliminar burbujas antes de tomar una medida de base; (3) se añadía un polvo de muestra a la celda de muestra que contenía el SIF hasta que se alcanzaba un oscurecimiento del 15-20% y se añadían unas gotas de metanol al pocillo de muestra para ayudar a la dispersión del polvo en el medio de SIF; y (4) la medida de la muestra se realizaba seguido por un lavado del sistema con agua destilada y desionizada e isopropanol al menos cuatro veces.

Los ajustes del instrumento fueron los siguientes: tiempo de medida: 12 segundos; tiempo de medida de base: 12 segundos; sucesos de medida: 12.000; sucesos de base: 12.000; velocidad de la bomba 2.000; ultrasonidos: 50%; repetición de medida: 1 por parte alícuota; índice de refracción del dispersante: 1,33 (agua); índice de refracción de partícula: 1,481; e intervalo de oscurecimiento: del 15% al 20%. Los resultados se muestran en la Tabla 18

TABLA 18.

ID muestra	D(0,1), $\mu\text{m}$	D(0,5), $\mu\text{m}$	D(0,9), $\mu\text{m}$	Intervalo D(0,9)- D(0,1)/D(0,5)	% de partículas con diámetro < 10 $\mu\text{m}$	
Ej. 8A-Na	94	143	219	0,88	Media	0,00
					DT	0,00
Ej. 8B-Na	86	128	188	0,79	Media	0,00
					DT	0,00
Ej. 8D	202	295	431	0,78	Media	0,00
					DT	0,00
Kayexalate-Na	17	56	102	1,52	Media	6,70
					DT	0,26
Kionex-Na	15	31	49	1,14	Media	6,60
					DT	0,23

Se obtuvieron imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica (AFM) de muestras preparadas por los procedimientos descritos sustancialmente en el Ejemplo 8A-8C. Las imágenes AFM se recogieron usando un NanoScope III Dimension 5000 (Digital Instruments, Santa Barbara, CA). El instrumento se calibró con respecto a un estándar trazable NIST con una precisión superior al 2%. Se usaron puntas de silicio NanoProbe y se usaron procedimientos de tratamiento de imágenes que contenían autoaplanamiento, ajuste de planos o convolución. Se obtuvo la imagen de un área de 10  $\mu\text{m}$   $\times$  10  $\mu\text{m}$  cerca del extremo de una perla en cada muestra. Las Figuras 2A y 2B muestran la vista en perspectiva de las superficies de las perlas con exageraciones verticales en las que el eje z se marcó en incrementos de 200 nm. Se realizaron análisis de rugosidad y se expresaron en forma de rugosidad cuadrática (RMS), rugosidad media ( $R_a$ ) y altura entre picos y valles ( $R_{\text{máx}}$ ). Estos resultados se detallan en la Tabla 19.

TABLA 19.

Muestra	RMS (Å)	$R_a$ (Å)	$R_{\text{máx}}$ (Å)
1	458,6	356,7	4.312,3
2	756,1	599,7	5.742,2

#### **Ejemplo 10: Índice de compresibilidad (densidad aparente y densidad de compactación)**

La densidad aparente (DA) y la densidad de compactación (DC) se usan para calcular un índice de compresibilidad (IC). Los procedimientos normalizados para esta medida se especifican como USP <616>. Se pesa una cantidad del polvo en un cilindro graduado. Se registran la masa M y el volumen inicial  $V_0$  (poco compactado). A continuación se coloca el cilindro en un aparato que eleva y después deja caer el cilindro, desde una altura de 3 mm  $\pm$  10%, a una velocidad de 250 veces (golpes) por minuto. El volumen se mide después de 500 golpes y después de nuevo tras 750 golpes más (1.250 en total). Si la diferencia en volúmenes después de 500 y 1.250 golpes es inferior al 2%, el volumen final se registra como  $V_f$  y se completa el experimento. En caso contrario, se repite la operación en incrementos de 1.250 golpes cada vez, hasta que el cambio en el volumen antes y después de la misma es inferior al 2%. A partir de los datos se calculan las cantidades siguientes:

$$\text{Densidad aparente (DA)} = M/V_0$$

$$\text{Densidad de compactación (DC)} = M/V_f$$

$$\text{Índice de compresibilidad (IC, también denominado índice de Carr)} = 100 \cdot (\text{DC} - \text{DA}) / \text{DC}$$

Se usaron Kayexalate y Kionex tal como se compraron. Se sintetizaron muestras de resinas de poli( $\alpha$ -fluoroacrilato) sustancialmente como en el Ejemplo 8. Se sometieron a ensayo las muestras para determinar su IC, de la forma expuesta anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 20. Los resultados revelan que los valores de IC por encima del 15% son característicos de resinas de intercambio catiónico finamente pulverizadas (Kayexalate y Kionex), mientras que las resinas de perlas sustancialmente esféricas tienen valores de IC inferiores al 15% (muestras preparadas sustancialmente como en el Ejemplo 8). Se observó que después de terminar la prueba las perlas esféricas podían verse fácilmente fuera del cilindro por inclinación; mientras que las resinas finamente pulverizadas exigían la inversión del cilindro y numerosos golpes intensos en el cilindro con un objeto duro (por ejemplo, una espátula o un destornillador) para desalojar el polvo. Los datos de índices de compresibilidad y las observaciones del flujo de los polvos compactados son consistentes con las peores propiedades de flujo de las resinas pulverizadas en forma seca, en comparación con las perlas esféricas, y son también consistentes con las peores propiedades de flujo de las resinas pulverizadas cuando están húmedas.

TABLA 20.

Muestra	Peso (g)	V <sub>0</sub> (cm <sup>3</sup> )	V <sub>f</sub> (cm <sup>3</sup> )	Índice de compresibilidad	Densidad aparente (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad de compactación (g/cm <sup>3</sup> )
Kayexalate <sup>®</sup>	36,1	49	40	18,4	0,737	0,903
Kayexalate <sup>®</sup>	42,3	58	48	17,2	0,729	0,881
Kionex <sup>®</sup>	38,9	60	46	23,3	0,648	0,846
Kionex <sup>®</sup>	42,4	65	50	23,1	0,652	0,848
Ej. 3 <sup>a</sup>	47,5	55	47	14,5	0,864	1,011
Ej. 3 <sup>a</sup>	62,5	70	63	10,0	0,893	0,992
Ej. 3 <sup>a</sup>	85,2	96	86	10,4	0,888	0,991

<sup>a</sup> Ca(FAA) preparado sustancialmente como en el Ejemplo 8.

5

### **Ejemplo 11: Perlas de poli(α-fluoroacrilato) en presencia de diversas cantidades de disolvente**

En los Ejemplos 11-12 se usaron los siguientes reactivos: 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA); divinilbenceno (DVB), téc., 80%, mezcla de isómeros; 1,7-octadieno (ODE), 98%; peróxido de lauroilo (LPO), 99%; poli(alcohol vinílico) (PVA): 87-89% hidrolizado; NaCl: cloruro de sodio; Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O: fosfato de sodio dibásico heptahidratado; y agua desionizada (DI). Los reactivos se obtienen de fuentes comerciales (véase Ejemplo 8), y se usan de acuerdo con la práctica estándar de los expertos en la materia.

10

Se llevó a cabo una serie de reacciones de polimerización con diversas cantidades de dicloroetano, con cantidades crecientes de disolvente de dicloroetano de la muestra 11A1 a la muestra 11A6. El intervalo de dicloroetano añadido en la síntesis estaba comprendido entre 0 y 1 g de dicloroetano por cada 1 g de metilfluoroacrilato más divinilbenceno más octadieno.

15

Las mezclas de reacción se prepararon usando un robot de dispensación de líquido y un software asociado (disponible en Symyx Technologies, Inc., Sunnyvale, CA). Se preparó una solución de reserva acuosa de NaCl, agua, polialcohol vinílico (PVA 87%), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), NaH<sub>2</sub>PCVH<sub>2</sub>O (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) y NaNO<sub>2</sub>. A continuación se dispensó esta solución en tubos de reacción usando el robot de dispensación de líquido de manera que los pesos (g) dentro de cada tubo medidos son los representados en la Tabla 21. Se preparó una solución de reserva de los componentes orgánicos que consistía en metil-fluoroacrilato (MeFA), divinilbenceno (DVB), octadieno (ODE) y peróxido de lauroilo (LPO) y se suministró usando el robot de dispensación de líquido. Se añadió también dicloroetano (DiCl Et) a los tubos de manera que el peso (g) de cada componente se equiparaba con los valores tal como se describe en la Tabla 21, en la que todas las unidades son pesos en gramos (g).

20

25

TABLA 21.

30

Número de pocillo	NaCl	Agua	PVA	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	MeFA	DVB	ODE	LPO	DiCl Et
11A1	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,00
11A2	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,18
11A3	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,36
11A4	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,53
11A5	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,71
11A6	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,89

Las reacciones se llevaron a cabo en un formato de tipo suspensión, en reactores sellados y calentados en paralelo provistos de agitadores de varillas. El aparato del reactor en paralelo se describe en detalle en la patente de EE.UU. n° 6.994.827. En general, la estequiometría de la reacción se mantuvo en todos los pocillos, pero el disolvente se añadió con diferentes concentraciones dentro de cada pocillo. Se cargaron los tubos con la receta completa en el reactor en paralelo y se agitaron a 300 rpm. Se insufló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno a lo largo de la reacción. Se usó el siguiente perfil de calentamiento: temperatura ambiente a 55°C durante 1 hora; mantener a 55°C durante 4 horas; 55°C a 80°C durante 1 hora; mantener a 80°C durante 2 horas; 80°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aislaron las perlas de polímero de los tubos y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Se secaron las perlas a temperatura ambiente a presión reducida.

35

40

La Figura 3 muestra las perlas de las reacciones, de manera que la micrografía A1 muestra una estructura superficial más rugosa que las perlas preparadas en otras condiciones. En las micrografías A2 a A6, la concentración de dicloroetano se incrementó en el proceso. Según el examen de los resultados del microscopio electrónico de barrido (SEM) en la Figura 3 de A2 a A6, existe una progresión desde una superficie más rugosa a una superficie más lisa. Además, las reacciones que contenían dicloroetano tenían una fase acuosa más clara que la reacción que no contenía dicloroetano (muestra 11A1). Después de la purificación y el posterior aislamiento de las perlas preparadas en presencia de un disolvente, las perlas parecían transparentes y sus superficies reflejaban la luz (aspecto lustroso). Este hecho contrastaba con las perlas preparadas sin disolvente, en las que las perlas

45

parecían blancas y contenían una superficie mate (no reflectante).

**Ejemplo 12:** Uso de un proceso de adición de sal para modificar la rugosidad superficial de las perlas.

5 Se llevó a cabo una serie de experimentos de polimerización en paralelo con monómero MeFA, usando un gradiente de sal en las reacciones para reducir la solubilidad de MeFA en la fase acuosa de una polimerización por suspensión. Como en el Ejemplo 11, las mezclas de reacción de polimerización se prepararon usando un robot de dispensación de líquido. Se preparó una solución de reserva acuosa de cloruro de sodio (NaCl), agua, metilhidroxietilcelulosa (PMn 723.000),  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  y  $\text{NaNO}_2$ . Se dispensó esta solución en tubos de ensayo usando un robot de dispensación de líquido de manera que cada tubo contenía las cantidades de reactivos de la Tabla 20. Se preparó una solución de reserva de los componentes orgánicos que consistía en metilfluoroacrilato, divinilbenceno, octadieno, peróxido de lauroilo y se suministró usando el robot de dispensación de líquido. Walocel<sup>®</sup> es una carboximetilcelulosa sódica purificada que se compró y se usó tal como se recibió como tensoactivo. También se añadió dicloroetano a los tubos de manera que el peso (g) de cada componente tenía los valores descritos en la Tabla 22, en la que todas las unidades son pesos en gramos (g).

TABLA 22.

Tubo	NaCl	Agua	Walocel <sup>®</sup>	$\text{Na}_2\text{HPO}_4$	MeFA	DVB	ODE	LPO
B1	0,13	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B2	0,20	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B3	0,26	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B4	0,33	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B5	0,41	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B6	0,47	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B7	0,53	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B8	0,64	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01

20 Se cargaron los tubos con las mezclas de reacción completas en un reactor en paralelo equipado con agitadores de varillas, tal como se describe en la patente de EE.UU. 6.994.827. Se ajustó la velocidad de agitación a 300 rpm. Se insufló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. Se usó el siguiente perfil de calentamiento: temperatura ambiente a 55°C durante 1 hora; mantenido a 55°C durante 4 horas; 55°C a 80°C durante 1 hora; mantenido a 80°C durante 2 horas; 80°C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aislaron las perlas de los tubos y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Se secaron las perlas a temperatura ambiente a presión reducida.

Después de purificación de las perlas a partir de la reacción, se examinó la morfología superficial de las perlas usando SEM. Como muestra la Figura 4, las perlas de la reacción B1 tenían una estructura superficial rugosa. De B1 a B8, la concentración de cloruro de sodio aumentó en la fase acuosa del 3% en peso al 13% en peso. Se observó una estructura superficial más homogénea para las superficies de las perlas que se obtuvieron con una mayor concentración de cloruro de sodio (por ejemplo, SEM B7 y B8).

### **Ejemplo 13: Estudio clínico humano**

#### Parte A:

Se compró 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA) y se destiló al vacío antes del uso. Se compró divinilbenceno (DVB) de Aldrich, calidad técnica, 80%, mezcla de isómeros, y se usó tal como se recibió. Se compraron 1,7-octadieno (ODE), peróxido de lauroilo (LPO), polialcohol vinílico (PVA) (peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89% hidrolizado), cloruro de sodio (NaCl), fosfato de sodio dibásico heptahidratado ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) y fosfato de sodio monobásico monohidratado ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) de fuentes comerciales y se usaron tal como se recibieron.

45 En un reactor del tamaño adecuado con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla en proporción de 90:5:5 de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo, 1,7-octadieno y divinilbenceno. Se añadió media parte de peróxido de lauroilo como iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, polialcohol vinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95°C.

Después de la terminación de la reacción de polimerización, se enfrió la mezcla de reacción y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua, se agitó la mezcla y se aisló el material sólido por filtrado. A continuación se lavó el sólido con agua para producir un polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Se hidrolizó el copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de solución acuosa de

hidróxido de sodio a 90°C durante 24 horas para producir polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, se filtró el sólido y se lavó con agua. Se expuso el polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

Después del intercambio de iones calcio, se obtiene una suspensión espesa del polímero húmedo con el 25-30% p/p de solución acuosa de sorbitol a temperatura ambiente para producir polímero cargado con sorbitol. Se elimina el exceso de sorbitol por filtrado. Se seca el polímero resultante a 20-30°C hasta que se alcanza el contenido deseado de humedad (10-25% p/p). Se proporciona así un polímero reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno cargado con sorbitol.

#### Parte B:

El objetivo del estudio era evaluar la equivalencia de una vez al día, dos veces al día y tres veces al día de administración de dosis del polímero de la Parte A de este ejemplo. Después de un periodo de cuatro días para controlar la alimentación, se aleatorizó a 12 voluntarios sanos en un estudio cruzado de dosis múltiple de etiqueta abierta. Se administró el polímero oralmente como una suspensión acuosa de 30 gramos (g) una vez al día durante seis días, 15 g dos veces al día durante seis días y 10 g tres veces al día durante 6 días en un orden asignado aleatoriamente basado en secuencias de 1 de 6 dosis. Se realizaron valoraciones de laboratorio y episodios adversos a lo largo del estudio para vigilar la seguridad y la tolerabilidad. Se instó a los sujetos a que consumieran una alimentación controlada en el transcurso del estudio. Se recogieron muestras de heces y orina en intervalos de 24 horas en determinados días del estudio para valorar la excreción de potasio.

Los sujetos eran hombres o mujeres adultos sanos sin antecedentes de enfermedades médicas importantes, de 18 a 55 años de edad, con un índice de masa corporal entre 19 y 29 kg/m<sup>2</sup> en la visita de cribado, nivel sérico de potasio > 4,0 y ≤ 5,0 mEq/L, y niveles séricos de magnesio, calcio y sodio dentro de los intervalos normales. Las mujeres en edad fértil no deben estar gestantes ni en periodo de lactancia materna y deben haber usado una forma muy eficaz de anticoncepción antes, durante y después del estudio.

Una administración de dosis múltiples de 30 g de polímero durante 6 días, ya sea 30 g una vez al día, 15 g dos veces al día o 10 g tres veces al día, respectivamente, fue bien tolerada. No se refirieron episodios adversos graves, y todos los episodios adversos fueron leves o de gravedad moderada. Se hizo evidente un efecto en la excreción fecal y urinaria de potasio.

Para excreción fecal de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores basales aumentaron significativamente para los tres regímenes posológicos. Los voluntarios que recibieron el polímero una vez al día excretaron el 82,8% de la cantidad fecal de potasio que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad del mismo polímero tres veces al día. También se demuestra que los voluntarios que recibieron el polímero dos veces al día excretaron el 91,5% de la cantidad fecal de potasio que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad del mismo polímero tres veces al día. Para excreción urinaria de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores basales se redujeron significativamente para los tres regímenes posológicos. Sorprendentemente, no existió una diferencia estadísticamente significativa entre los tres regímenes posológicos.

En lo que respecta a la tolerabilidad, 2 de los 12 sujetos que recibieron la dosis una vez al día o dos veces al día refirieron episodios gastrointestinales adversos leves o moderados (que incluyen flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos). Además, 2 de los 12 sujetos refirieron episodios gastrointestinales adversos leves o moderados sobre la alimentación base de control. Así, menos del 16,7% de estos sujetos refirieron episodios gastrointestinales adversos leves o moderados, un indicio de que, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la administración de la dosis una vez o dos veces al día era bien tolerada. Ninguno de los sujetos refirió episodios gastrointestinales adversos para ninguno de los regímenes posológicos o en el valor de referencia.

#### Parte C:

Se realizó otro estudio para evaluar la seguridad y la eficacia de un polímero de unión que era el mismo que el descrito anteriormente en la Parte A de este ejemplo, pero sin la carga de sorbitol. Treinta y tres sujetos sanos (26 hombres y 7 mujeres) de edades comprendidas entre 18 y 55 años recibieron dosis únicas y múltiples de polímero o placebo en un estudio en doble ciego aleatorizado de grupos en paralelo. Ocho sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento que recibieron polímero o placebo equivalente. Los sujetos recibieron 1, 5, 10 ó 20 g de polímero o placebo como dosis única en el día de estudio 1, seguido por tres veces al día de dosis durante ocho días después de siete días de control de la alimentación. Se instó a los sujetos a que consumieran una alimentación controlada en el transcurso del estudio.

El polímero fue bien tolerado por todos los sujetos. No se produjeron episodios adversos graves. Los episodios gastrointestinales adversos referidos fueron de gravedad leve o moderada para un sujeto. No se observó una

relación aparente de respuesta a la dosis en los episodios adversos gastrointestinales o generales referidos, y tampoco ningún incremento en los informes de episodios adversos con respecto al placebo.

5 Al final del periodo de estudio de dosis múltiples, se hizo evidente un efecto de respuesta a la dosis para excreción fecal y urinaria de potasio. Para excreción fecal de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores basales aumentaron significativamente de una forma relacionada con la dosis. Para la excreción urinaria de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores basales se redujeron de una forma relacionada con la dosis.

10 Al comparar la Parte C y la Parte B, los voluntarios que recibieron la misma cantidad de polímero que tenía la carga de sorbitol (Parte B) excretaron un 20% más potasio en las heces que los voluntarios que recibieron un polímero sin carga de sorbitol (Parte C).

#### **Ejemplo 14: Preparación de la Muestra A**

15 En un reactor de 2 L con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla de fase orgánica de monómeros con una proporción en peso de 180:10:10 mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~0,24 kg), 1,7-octadieno (~0,0124 kg) y divinilbenceno (~0,0124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,0012 kg) como iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, polialcohol vínfico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95°C. Después de la terminación de la reacción de polimerización, se enfrió la mezcla de reacción y se retiró la fase acuosa. Se añadió agua, se agitó la mezcla y se aisló el material sólido por filtrado, y a continuación se lavó con agua.

20 Se repitió la reacción de polimerización 5 veces más, se combinaron conjuntamente los polímeros de los lotes para producir 1,7 kg de un polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Se hidrolizó el polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio e isopropanol a 65°C durante 24 horas para producir polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, se filtró el sólido y se lavó con agua. Se expuso el polímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbenceno-1,7-octadieno a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio de iones calcio, se lavó con agua el producto de la Muestra A-Ca y se secó.

35 Para preparar la forma de sodio de el polímero, se colocaron diez gramos de resina de lo anterior en un frasco de 250 mL, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico (HCl) 1 N y se agitó la mezcla por movimiento espiral durante aproximadamente 10 minutos. Se dejó sedimentar las perlas, se decantó el sobrenadante y se repitió el procedimiento. Después de decantar el ácido, las perlas se lavaron una vez con 200 mL de agua aproximadamente, después dos veces con 200 mL de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M durante 10 minutos aproximadamente. A continuación se lavaron las perlas de nuevo con 200 mL de agua y finalmente se transfirieron a un embudo sinterizado y se lavaron (con aspiración) con 1 L de agua desionizada. Se secó la torta resultante durante toda la noche a 60°C, para producir la Muestra A-Na.

#### **Ejemplo 15: Estudios de unión a potasio *ex vivo***

50 Se evaluó la unión a potasio de la Muestra A-Na y la Muestra A-Ca, del Ejemplo 14, en extractos *ex vivo* humanos fecales y de colon. Se proporcionaron dos muestras fecales y una muestra colónica obtenida través del uso de una bolsa de colostomía, de tres voluntarios humanos. Se centrifugaron las muestras, y se aisló el sobrenadante resultante para su uso como un medio de prueba en el estudio de unión. Se añadió la Muestra A en la forma de sodio y de calcio a las muestras del extracto a 20 mg/mL, y se incubó durante 24 horas a 37°C. La unión de potasio, así como de otros cationes presentes en los extractos se determinó por gramo de Muestra A.

55 Se secaron los dos agentes de prueba por liofilización antes del uso. La forma de sodio (Muestra A-Na) se unió a y eliminó una media de 1,54 miliequivalentes (mEq) de potasio por gramo, mientras que la forma de calcio (Muestra A-Ca) se unió a una media de 0,85 mEq de potasio por gramo de los tres extractos.

60 Las muestras fecales fueron suministradas por dos voluntarios varones sanos (sujetos #1 y #2), de 36 y 33 años de edad, de ascendencia caucásica y asiática, respectivamente. Las muestras fecales se recogieron en bolsas Ziploc de 3,8 L (1 galón) y se mezclaron y transfirieron inmediatamente en tubos de centrifuga. La muestra colónica fue proporcionada por una donante caucásica de 81 años (sujeto #3) a través del uso de una bolsa de colostomía. El contenido de la bolsa de colostomía se entregó en hielo seco, se descongeló, se mezcló y se transfirió a tubos de centrifuga. Las muestras fecales y colónicas se centrifugaron a 21.000 rpm durante 20 horas a 4°C (rotor Beckman JS-25,50 en centrifuga Beckman-Coulter Avanti J-E). Se guardó una reserva del sobrenadante resultante por sujeto, y se filtró usando una unidad de filtro desechable Nalgene de 0,2 µm. A continuación, los extractos fecales y colónicos se usaron frescos, o se congelaron a -20°C hasta que se necesitaron.

5 *Procedimiento para determinar la unión a cationes de la Muestra A en los extractos fecales y colónicos.* Los extractos fecales y colónicos se descongelaron en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitaron en una placa de agitación magnética. Se añadió penicilina G / estreptomicina (Gibco, 15140-122) (1/100 volumen de 100x solución de reserva) y acida sódica (1/1.000 volumen de solución de reserva al 10%) a cada muestra del extracto para evitar el crecimiento bacteriano o fúngico durante el ensayo. Se añadieron la Muestra A-Na y la Muestra A-Ca a tubos de vidrio de 16 x 100 mm en duplicado, con cada tubo recibiendo 140 a 170 mg de muestra seca pesada con precisión. Mientras se agitaba, se dispensó extracto fecal o colónico en los tubos para crear una concentración final de 20 mg de muestra de prueba por mL de extracto. Cada extracto se dispensó adicionalmente en tubos en duplicado que no contenían muestra de ensayo. Todos los tubos se sellaron y se incubaron durante 24 horas a 10 37°C, girando en una mezcladora. Después de la incubación, se diluyeron 25 µL de cada muestra en 475 µL de agua purificada Milli-Q (dilución 1:20). A continuación se filtraron las muestras diluidas por centrifugado a 13.200 rpm a través de unidades de filtro Microcon YM-3 (3.000 de corte de peso molecular) durante 1 hora. Se transfirieron los filtrados en una placa de 96 pocillos de 1 mL y se enviaron para análisis de concentraciones de cationes por 15 cromatografía de iones.

20 *Procedimiento de cromatografía de iones para la medida de concentraciones de cationes en extractos fecales y colónicos.* Las concentraciones de cationes en muestras de extracto fecal y colónico se analizaron usando un conjunto de columna de intercambio de cationes (Dionex CG16 50 x 5 mm ID y CS 16 250 x 5 mm ID), en un sistema Dionex ICS2000 equipado con un procesador de muestras automático Dionex WPS3000, celda de flujo de conductividad DS3 y supresor CSRS-Ultra II de 4 mm. El procedimiento de detección de cromatografía de iones incluyó una elución isocrática que usaba 30 mM de ácido metanosulfónico a una velocidad de flujo de 1 mL/minuto, y el tiempo de ejecución total fue de 30 minutos por muestra.

25 *Análisis de datos.* La unión a cationes se calculó como  $(C_{\text{inicio}} - C_{\text{eq}}) / 20 \cdot \text{valencia del ion}$ , en el que  $C_{\text{inicio}}$  es la concentración de partida del catión en el extracto fecal o colónico (en mM),  $C_{\text{eq}}$  es la concentración de catión que queda en la muestra en equilibrio después de la exposición al agente de prueba (en mM) y 20 corresponde a la concentración del agente de prueba (en mg/mL). Al multiplicar por la valencia del ion (1 para potasio, amonio y sodio; 2 para calcio y magnesio) se obtiene un valor de unión expresado en miliequivalentes (mEq) de ion ligado por gramo de agente de prueba. Todas las muestras se sometieron a ensayo por duplicado con valores referidos como 30 media, +/- desviación típica (DT).

TABLA 23.

Nº	Muestra de extracto	C <sub>inicio</sub> (mM)	C <sub>eq</sub> (mM)	Unión a K <sup>+</sup> (mEq/g)	Unión a K <sup>+</sup> en extractos individuales		Todas las muestras de extracto Media ± DT
					Media	DT	
Muestra A-Na	Fecal, sujeto #1	92,7	65,3	1,37	1,33	0,06	1,54 ± 0,18
			67,0	1,29			
	Fecal, sujeto #2	106,6	73,9	1,64	1,63	0,01	
			74,3	1,62			
	Colónica, sujeto #3	128,8	93,9	1,74	1,67	0,10	
			96,6	1,61			
Muestra A-Ca	Fecal, sujeto #1	92,7	77,8	0,75	0,77	0,03	0,85 ± 0,10
			76,9	0,79			
	Fecal, sujeto #2	106,6	90,2	0,82	0,82	0,00	
			90,2	0,82			
	Colónica, sujeto #3	128,8	109,0	0,99	0,97	0,02	
			109,7	0,96			
				Media	DT		

35 Se determinó la unión a potasio en mEq/g para la Muestra A cargada con calcio y con sodio después de una incubación de 24 horas en dos extractos fecales humanos y un extracto colónico. Los niveles iniciales de potasio en las tres muestras de extracto estuvieron comprendidos entre 92,7 mM y 128,8 mM. Con la adición de 20 mg/ml de Muestra A-Na con carga de sodio, la concentración de potasio en los extractos se redujo en el 28% 40 aproximadamente. El potasio unido por gramo de polímero se situó en promedio en 1,54 mEq/g. La Muestra A-Ca cargada con calcio se unió en un promedio de 0,85 mEq/g.

**Ejemplo 16: Estudio de unión de cationes en modelos de cerdos**

45 Se usaron cerdos con función renal normal como un modelo para evaluar los efectos farmacológicos de Ca(poliFAA) en la unión y eliminación de potasio del aparato digestivo. Se usa un modelo de cerdo basado en las semejanzas bien conocidas entre el aparato digestivo del cerdo y el humano. Se alimentó a los cerdos con una alimentación suplementada con Ca(poliFAA) a una concentración de 1 gramo por kilogramo de peso corporal al día. Como

control, se suministró a los cerdos la alimentación sin Ca(poliFAA).

*Materiales.* Se sintetizó Ca(poliFAA) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 14 y se usó en su forma de calcio. Se añadió óxido férrico (adquirido en Fisher Scientific), número de lote 046168, como un marcador indigerible. El óxido férrico se usó como un marcador visible diario para determinar la velocidad de paso del digesto a través del aparato digestivo de cada animal.

*Animales.* En este estudio se usaron catorce cerdos machos castrados de aproximadamente nueve semanas de vida (15 o 22 hembras Camborough x machos Terminal Sire; PIC Canada Inc.) que pesaban aproximadamente 25 kg. Al inicio del experimento, se pesó a catorce cerdos y se eligieron aleatoriamente grupos de control y tratamiento según el peso. El experimento se dividió en dos periodos de alimentación. El primer periodo fue el periodo de aclimatación, días (D(-7) a D(-1)), y el segundo fue el periodo de prueba, (D(1) a D(9)).

Antes del periodo de aclimatación, se alimentó a los cerdos con una alimentación de producción estándar. Durante el periodo de aclimatación, se ofrecieron progresivamente a los cerdos cantidades crecientes de la alimentación de control como una proporción de una alimentación de crecimiento de producción estándar.

El mismo día en que se suministró a los cerdos el óxido férrico, se cambió a los siete cerdos de prueba a la alimentación de prueba. Los cerdos de control se mantuvieron con la alimentación de control (aclimatación). La alimentación de prueba se suministró durante diez días (D(1) a D(10)). En el curso del estudio, la ración diaria de alimentación para los cerdos individuales se dividió en dos tamaños iguales y se ofreció aproximadamente a las 08:30 y las 15:30. Se entrenó a los cerdos para que ingirieran su ración diaria de alimentación una vez que se les suministraba; se pesó todo el pienso que no se ingería y se retiraba antes de la siguiente ración.

*Recogida de orina.* La recogida de orina comenzó con la administración de bolo de óxido férrico en D(1). La muestra de cada día se mantuvo separada para cada cerdo. Después de terminar la recogida de orina, se descongelaron las muestras diarias para cada cerdo, se mezclaron bien y se submuestrearon. Se analizó la submuestra de al menos 10 mL de la muestra de 24 horas de cada cerdo para determinar las concentraciones de electrolitos tal como se describe a continuación.

*Recogidas de material fecal.* La recogida de material fecal se inició con la administración del bolo de óxido férrico en D(1). La muestra de cada día se mantuvo separada para cada cerdo.

*Electrolitos en la orina.* Las muestras de orina se descongelaron, se diluyeron 30 veces en ácido clorhídrico 50 mM y a continuación se filtraron (placa de filtro PP Whatman de 0,45 micrómetros, 1.000 x g durante 10 minutos). Se analizaron las concentraciones de cationes en estas muestras de orina usando un conjunto de columna de intercambio de cationes intenso (Dionex CG16 50 x 5 mm ID y CS16 250 x 5 mm ID), en un sistema Dionex ICS2000 equipado con un procesador de muestras automático Dionex AS50, celda de flujo de conductividad DS3 y supresor CSRS-Ultra II 4 mm. El procedimiento de detección cromatográfica de iones incluyó una elución isocrática que usaba ácido metanosulfónico 31 mM a una velocidad de flujo de 1 mL/minuto, y el tiempo total de ejecución fue de 33 minutos por muestra.

*Electrolitos fecales.* A un tubo cónico de 15 mL se le añadieron 200 mg de heces y 10 mL de ácido clorhídrico 1 M. Se incubó la mezcla fecal durante aproximadamente 40 horas en una mezcladora a temperatura ambiente. Se aisló una muestra de sobrenadante fecal después de centrifugado (2000 x g, 15 minutos) y después se filtró (Whatman placa de filtro PP de 0,45 micrómetros, 1000 x g durante 10 minutos). Se diluyó el filtrado 2 veces con agua Milli-Q.

Se midió el contenido de cationes del filtrado diluido mediante espectroscopia por emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES) usando Thermo Intrepid II XSP Radial View. Se infundieron las muestras en la cámara de nebulización usando una bomba peristáltica y un procesador de muestras automático CETAC ASX-510. Se empleó un patrón interno, itrio (10 ppm en ácido clorhídrico 1 M), para corregir la variación en el flujo de muestras así como las condiciones del plasma. La línea de emisión que se usó para cuantificar el potasio fue 7.664 nm (patrón interno 437,4 nm).

*Análisis de datos.* Los electrolitos fecales se calcularon en miliequivalentes al día (mEq/día) usando la siguiente ecuación:

$$\text{mEq/día} = \left( \frac{(\text{mEq/L electrolito} \times \text{volumen de ensayo (L)})}{(\text{gramos de heces en ensayo})} \right) \times \left( \frac{\text{heces totales (gramos)}}{\text{día}} \right)$$

En la ecuación anterior, mEq/L electrolito era la concentración de un electrolito referida por espectrometría ICP después de ajustar el factor de dilución y la valencia, y heces totales al día era la cantidad, en gramos, de heces recogidas en un periodo de 24 horas después de liofilización.

Los electrolitos urinarios se calcularon en mEq electrolito excretados al día (mEq/día) usando la siguiente ecuación:

(mEq electrolito por L) \* (volumen de orina 24 horas). Los datos se presentaron usando medias  $\pm$  desviación típica, y/o por gráfico de dispersión de puntos. El análisis estadístico se realizó en GraphPad Prism, versión 4.03. Para los análisis de orina y fecales, los valores de probabilidad (p) se calcularon usando una prueba t de dos colas para comparar el grupo tratado con Ca(poliFAA) con el grupo de control sin tratamiento. La significación estadística se indica si el valor p calculado es inferior a 0,05.

Para análisis fecal, la media de resultados de cada grupo se determinó promediando los valores combinados de mEq/día electrolito para los días tres a ocho para cada animal y después promediando este resultado para cada grupo de tratamiento. Esta metodología se empleó también para los electrolitos urinarios, aunque la media para cada animal se obtuvo del día de tratamiento (1) a (8).

*Tiempo de tránsito GI.* En la Tabla 24 se muestran los tiempos de tránsito del marcador de óxido férrico administrados en dosis en el día (1) del estudio, basándose en la aparición de rojo en las heces. En ningún cerdo se observó un tiempo de tránsito superior a 60 horas. Por tanto, se evaluó el contenido de cationes en las heces del día 3 en adelante.

TABLA 24. Tiempo de tránsito del óxido férrico

Tiempo de tránsito de óxido férrico	Media (horas)	Desviación típica
horas hasta primera aparición	23,9	11,3
horas hasta última aparición	54,6	5,2

*Electrolitos fecales.* En el día 1 se midieron los cationes fecales basales en las muestras recogidas antes de que se observara la presencia de óxido férrico en las heces. Los valores basales de potasio fecal se resumen en la Tabla 25. Los valores de potasio fecal para los días de tratamiento 3-8 se resumen en la Tabla 26. Los cerdos tratados con Ca(poliFAA) tenían niveles significativamente superiores de excreción fecal de potasio que los grupos sin tratamiento ( $p < 0,05$ ).

TABLA 25. Electrolitos fecales, referencia (día 1)

	Potasio mEq/día
Sin tratamiento	31,2 $\pm$ 5,5
Ca(poliFAA)	27,0 $\pm$ 7,2
p	ns

\*p valores calculados usando una prueba t de dos colas

ns = estadísticamente no significativo

TABLA 26. Electrolitos fecales, media (días 3-8)

	Potasio mEq/día
Sin tratamiento	37,4 $\pm$ 7,8
Ca(poliFAA)	45,3 $\pm$ 5,3
p	$p < 0,05$

\*p valores calculados usando una prueba t de dos colas

*Electrolitos en la orina.* No se realizaron medidas de los electrolitos en la orina basales. Los valores de electrolitos en la orina para los días de tratamiento 1-8 se resumen en la Tabla 27.

TABLA 27. Electrolitos en la orina, media (días 1-8)

	Potasio mEq/día
Sin tratamiento	88,9 $\pm$ 15,5
Ca(poliFAA)	71,8 $\pm$ 9,7
p	$p < 0,05$

\*p valores calculados usando una prueba t de dos colas

Cuando se presentan elementos de la presente invención o la o las realizaciones de la misma, los artículos “un”, “una”, “el/los” “la/las” y “dicho/dicha(s)” pretenden indicar que existen uno o varios de los elementos. Los términos “que comprende(n)”, “que incluye(n)” y “que tiene(n)” pretenden ser incluyentes e indican que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos incluidos en la lista.

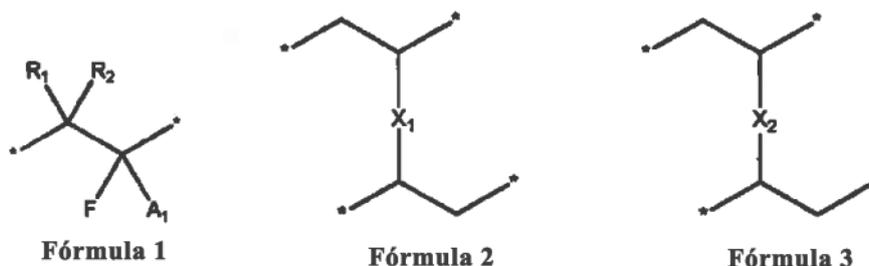
A la vista de lo anterior, se observará que se consiguen los diversos objetos de la invención y se alcanzan otros resultados ventajosos.

- 5 Dado que podrían introducirse diversos cambios en las composiciones y procedimientos anteriores sin apartarse del alcance de la invención, se pretende que todo el objeto contenido en la descripción anterior se interprete como ilustrativo y en ningún modo como limitativo.

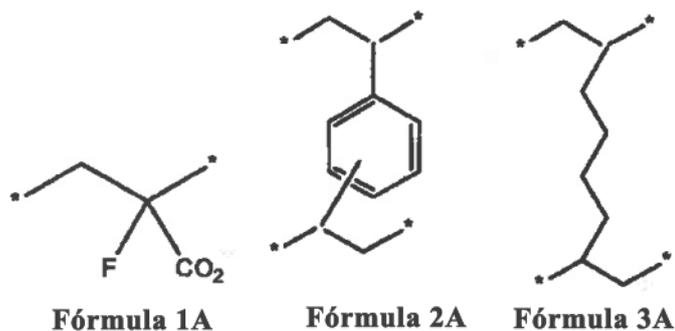
## REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y desde el 10% en peso al 40% en peso de un azúcar lineal basándose en el peso total de la composición, comprendiendo el polímero reticulado de intercambio catiónico unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1 y 2, las Fórmulas 1 y 3 o las Fórmulas 1, 2 y 3, en las que

la Fórmula 1, la Fórmula 2 y la Fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



- en las que
- $R_1$  y  $R_2$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;
- $A_1$  es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;
- $X_1$  es arileno; y
- $X_2$  es alquileo, una fracción de éter o una fracción de amida.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 en la que las unidades estructurales representadas por las Fórmulas 1, 2 y 3 están representadas por las siguientes estructuras:

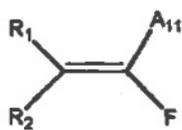


3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2 en la que el polímero comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 1, 2 y 3.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la que:
- (i) las unidades estructurales que corresponden a la Fórmula 1 constituyen al menos el 85% en peso basándose en el peso total de unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3 en el polímero calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización, y la proporción en peso entre la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 2 y la unidad estructural que corresponde a la Fórmula 3 es de 4:1 a 1:4, o
- (ii) la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1 en el polímero es al menos 0,87 basándose en el número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1, 2 y 3 calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización, y la fracción molar entre la unidad estructural de Fórmula 2 y la unidad estructural de Fórmula 3 es de 0,2:1 a 7:1.
5. Una composición farmacéutica que comprende una sal de polímero reticulado de intercambio catiónico y del 10% en peso al 40% en peso de un azúcar lineal basándose en el peso total de la composición, siendo el

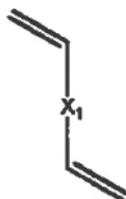
polímero reticulado de intercambio catiónico un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) Fórmulas 11 y 22, (ii) Fórmulas 11 y 33 o (iii) Fórmulas 11, 22 y 33, en las que

la Fórmula 11, la Fórmula 22 y la Fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras

5



Fórmula 11



Fórmula 22



Fórmula 33

y en la que

10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;

A<sub>11</sub> es grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente;

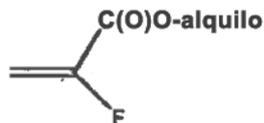
X<sub>1</sub> es arileno; y

15

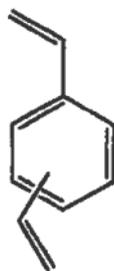
X<sub>2</sub> es alquileo, una fracción de éter o una fracción de amida.

6. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 en la que las Fórmulas 11, 22 y 33 están representadas por las siguientes estructuras:

20



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6 en la que el polímero comprende unidades estructurales que corresponden a las Fórmulas 11, 22 y 33.

25

8. La composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la que

(i) los monómeros que corresponden a la Fórmula 11 constituyen al menos el 85% en peso basándose en el peso total de monómeros de Fórmula 11, 22 y 33 en la mezcla de polimerización y la proporción en peso entre los monómeros que corresponden a la Fórmula 22 y los monómeros que corresponden a la Fórmula 33 es de 4:1 a 1:4,

30

o

(ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11 en la mezcla de polimerización es al menos 0,87 basándose en el número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33 y la fracción molar entre el monómero de Fórmula 22 y el monómero de Fórmula 33 en la mezcla de polimerización es de 0,2:1 a 7:1.

35

9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que la composición comprende del 15% en peso al 35% en peso de azúcar lineal basándose en el peso total de la composición.

40

10. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la que el azúcar lineal se selecciona entre el grupo que consiste en arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, manitol, ribitol, sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos, opcionalmente el azúcar lineal es sorbitol., xilitol, o una combinación de los mismos.
- 5 11. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende además del 10% en peso a 25% en peso de humedad o agua basándose en el peso total de la composición de azúcar lineal, polímero y humedad o agua.
- 10 12. Una composición farmacéutica para eliminar potasio del aparato digestivo en la que la terapia comprende la administración de una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 a un sujeto animal que lo necesita, en la que la composición farmacéutica pasa a través del aparato digestivo del sujeto, y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ion potasio del aparato digestivo del sujeto.
- 15 13. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 en la que se reduce el nivel sérico de potasio en el sujeto.
14. La composición farmacéutica según la reivindicación 12 ó 13 en la que el sujeto padece hiperpotasemia, padece nefropatía crónica, padece insuficiencia cardíaca congestiva o se somete a diálisis.
- 20 15. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14 en la que el sujeto es un ser humano y el ser humano está siendo tratado con un agente que provoca retención de potasio, de manera que el agente que provoca retención de potasio es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (opcionalmente captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, fosinopril, o una combinación de los mismos), un bloqueador del receptor de la angiotensina (opcionalmente candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán o una combinación de los mismos) y un antagonista de la aldosterona (opcionalmente espironolactona, eplerenona, o una combinación de las mismas).
- 25



FIG. 1B

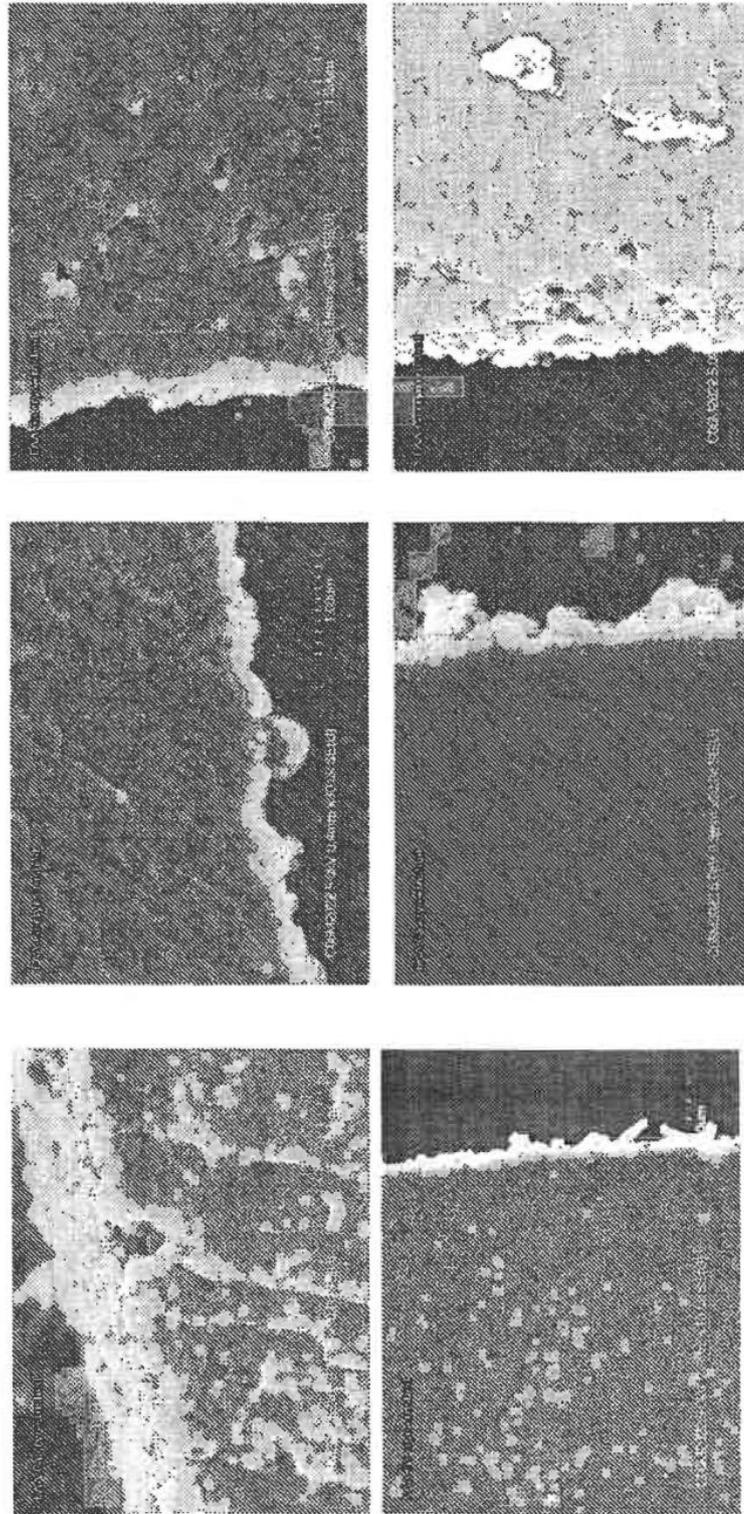


FIG. 2A

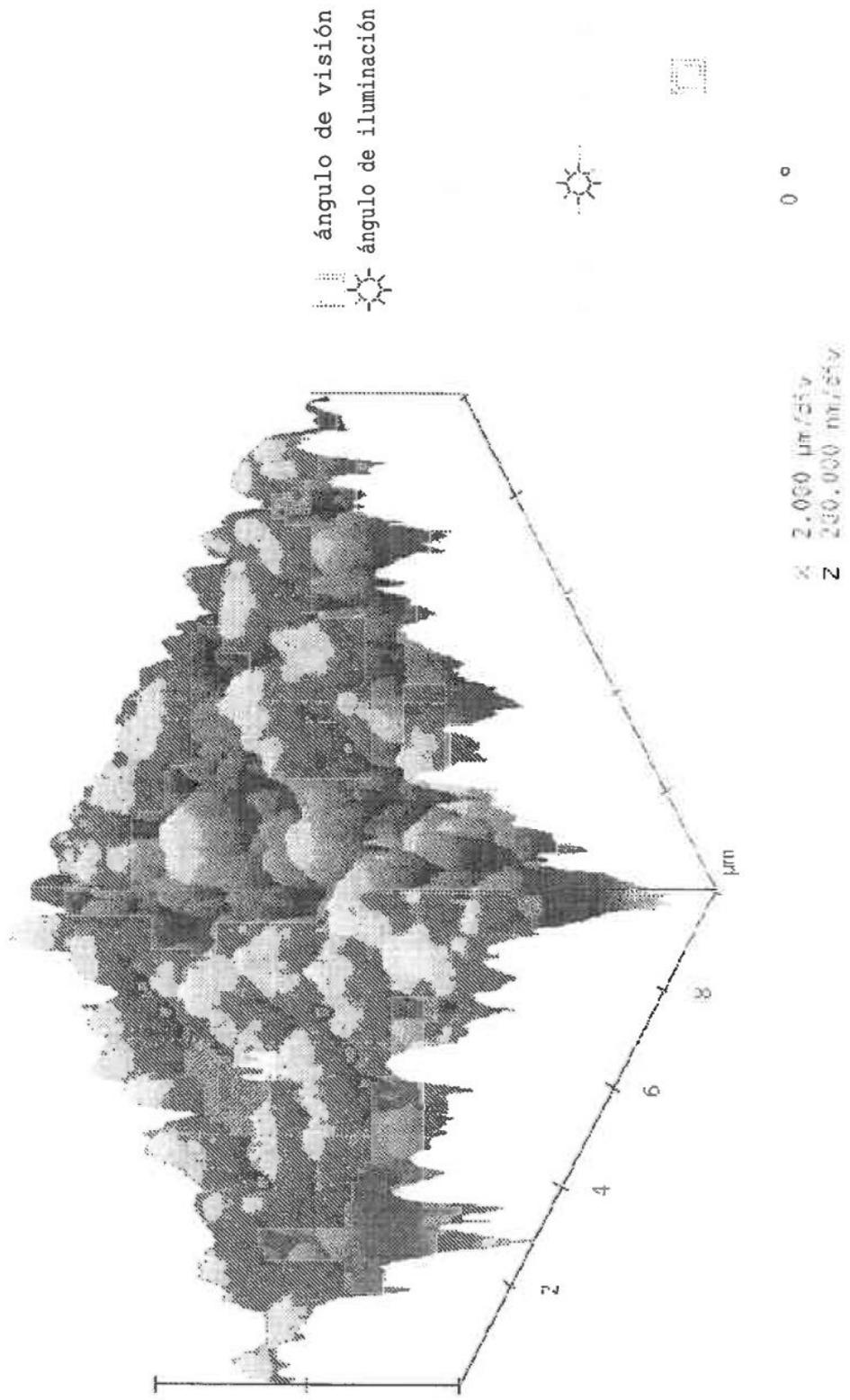


FIG. 2B

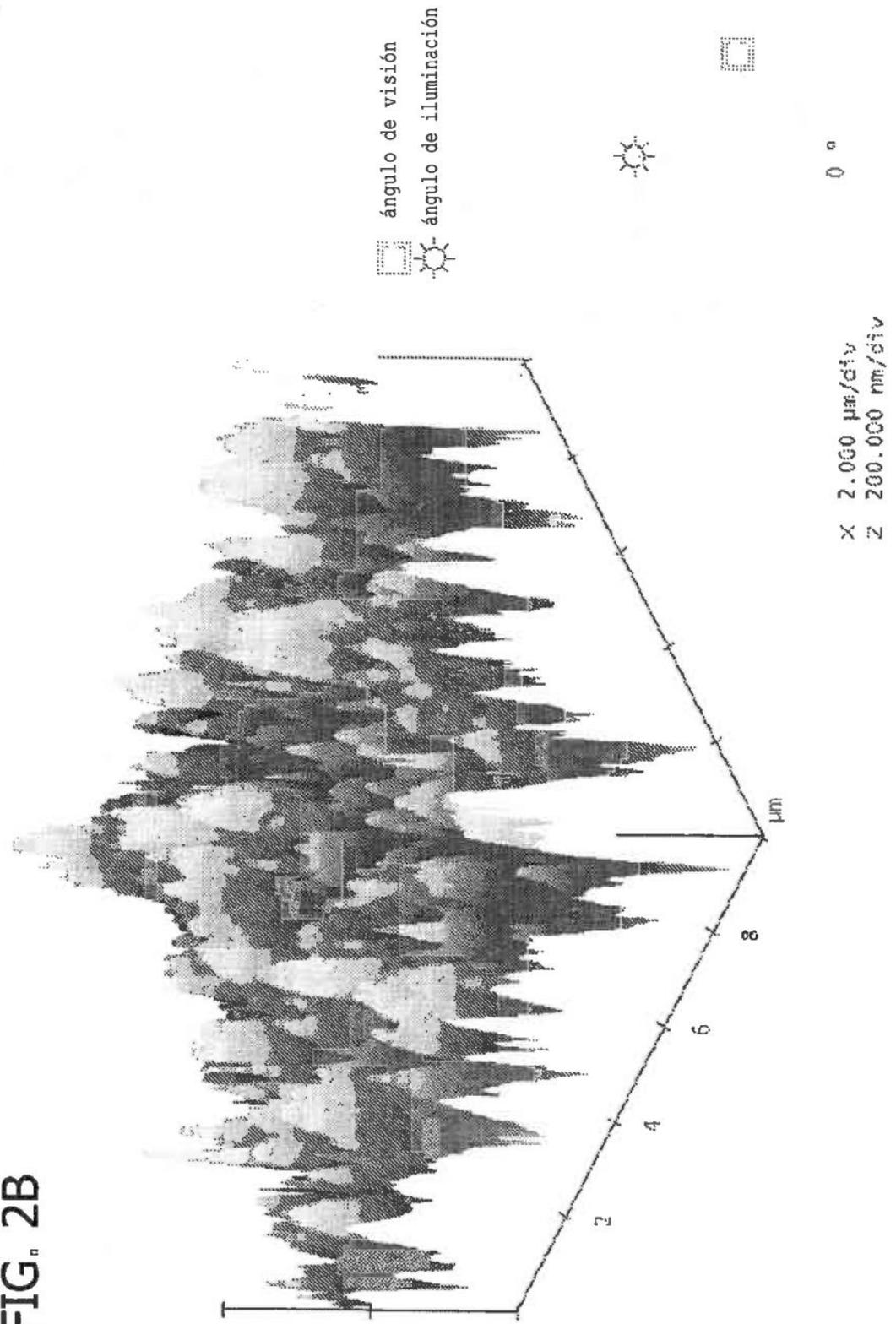
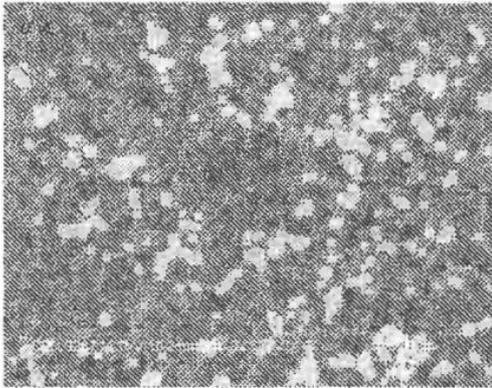
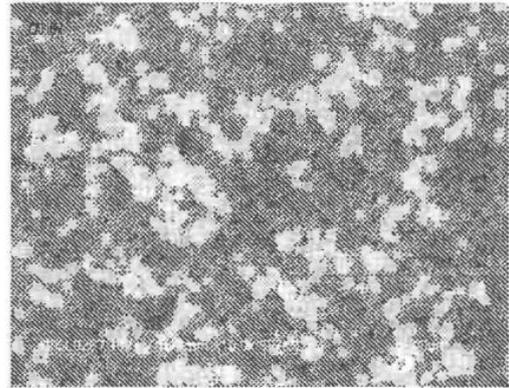


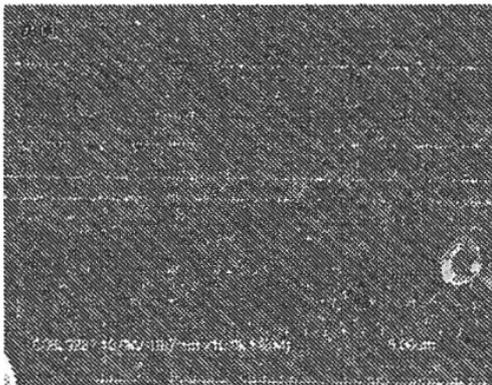
FIG. 3



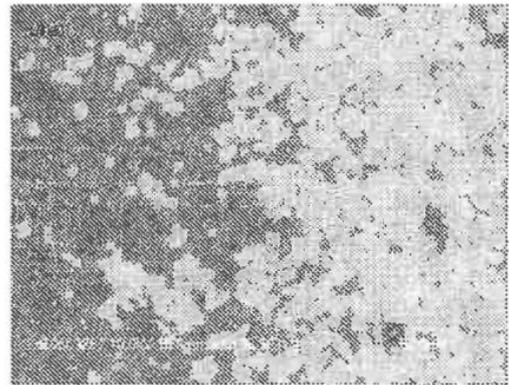
A1



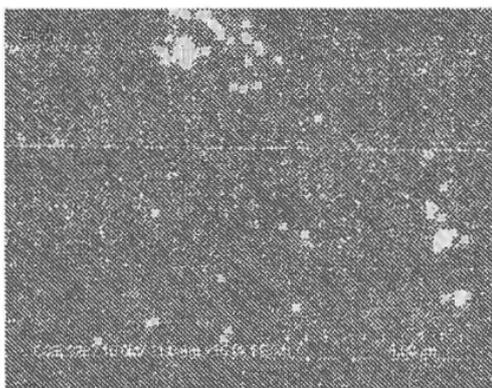
A2



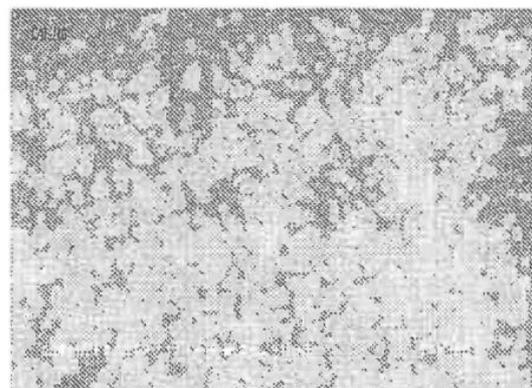
A3



A4

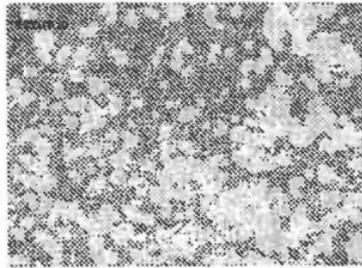


A5

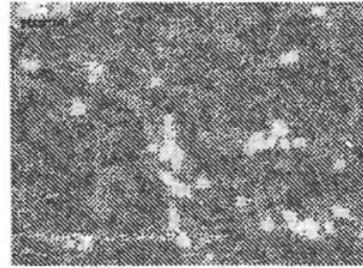


A6

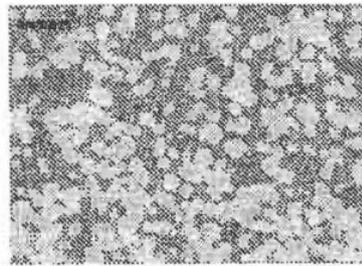
**FIG. 4**



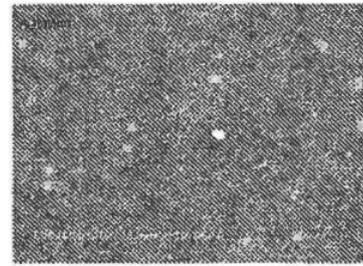
**B1**



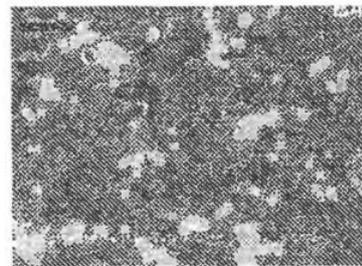
**B2**



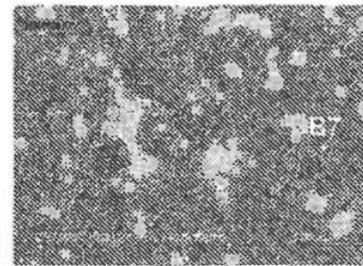
**B3**



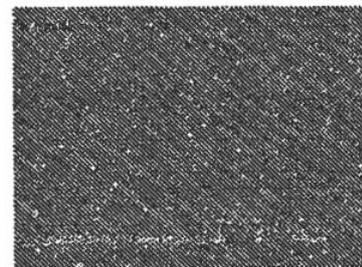
**B4**



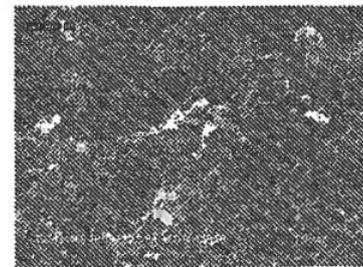
**B5**



**B6**



**B7**



**B8**

FIG. 5A

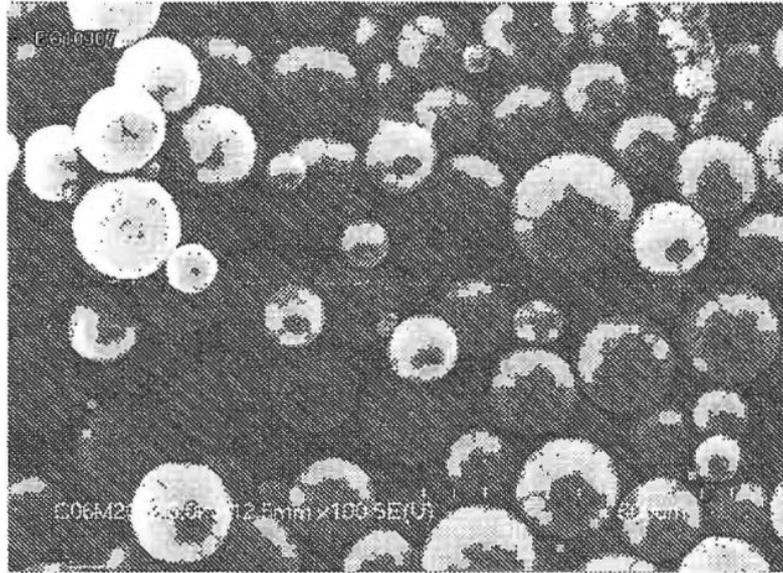


FIG. 5B

