

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 386**

51 Int. Cl.:

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2005** **E 09176701 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2017** **EP 2158902**

54 Título: **Composiciones de unión a iones y su uso**

30 Prioridad:

30.03.2004 US 814749

30.03.2004 US 813872

30.03.2004 US 814527

13.10.2004 US 965274

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

15.03.2018

73 Titular/es:

RELYPSA, INC. (100.0%)

100 Cardinal Way

Redwood City, CA 94063, US

72 Inventor/es:

CHARMOT, DOMINIQUE;

FORDTRAN, JOHN;

CHANG, HAN TING;

CONNOR, ERIC;

LIU, MINGJUN y

KLAERNER, GERRIT

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 659 386 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

Composiciones de unión a iones y su uso

5 INTRODUCCIÓN

- Los sorbentes selectivos de iones se han usado en terapia humana para corregir trastornos en el equilibrio de electrolitos, en dolencias como hiperfosfatemia, hiperoxaluria, hipercalcemia e hipercalemia. La hiperfosfatemia se produce en pacientes con insuficiencia renal, cuyos riñones dejan de excretar los bastantes iones fosfato como para compensar la ingesta exógena de fosfatos en la dieta. Esta dolencia lleva a una alta concentración de fosfatos en suero y alto producto calcio x fosfato. Aunque la etiología no se ha demostrado completamente, se ha mantenido que el alto producto calcio x fosfato es responsable de la calcificación de tejidos blandos y enfermedad cardiovascular. La enfermedad cardiovascular es la causa de muerte en casi la mitad de todos los pacientes de diálisis.
- Se han prescrito sales de aluminio, calcio y, más recientemente, lantano para controlar la absorción de iones fosfato en el tracto gastrointestinal (GI) y restaurar los niveles sistémicos de fosfatos a la normalidad. Sin embargo, estas sales liberan cationes solubles de aluminio y calcio en el tracto GI, que a continuación se absorben parcialmente en el torrente sanguíneo. La absorción de aluminio puede causar graves efectos secundarios como enfermedad ósea por aluminio y demencia; la alta ingesta de calcio lleva a la hipercalcemia y pone a los pacientes en riesgo de calcificación coronaria.
- Se han sugerido aglutinantes de fosfatos sin metales como materiales intercambiadores de iones de bases fuertes, resinas Dowex y de colestiramina, para su uso como aglutinantes de fosfatos. Sin embargo, su baja capacidad de unión requiere una alta dosificación que no es bien tolerada por los pacientes.
- Se han descrito polímeros funcionales de amina como aglutinantes de fosfatos u oxalatos. Por ejemplo, véanse los documentos 5.985.938; 5.980.881; 6.180.094; 6.423.754; y la publicación PCT WO-95/05.184. Renagel, una resina de polialilamina reticulada, es un material de secuestro de fosfatos introducido en el mercado como un aglutinante de fosfatos sin metales. La unión de fosfatos *in vitro* de Renagel es aproximadamente de 6 mmol/g en agua y 2,5 mmol/g cuando se mide en solución de cloruro de sodio 100 mM. La dosificación recomendada para la población de pacientes objeto está normalmente entre 5 g/día y 15 g/día para mantener la concentración de fosfatos por debajo de 6 mg/dL. Los ensayos clínicos de fase I publicados sobre Renagel, realizados en voluntarios sanos, indican que 15 g de Renagel reducen la excreción urinaria de fosfatos a partir de una línea de referencia de 25 mmoles a 17 mmoles, excretándose la diferencia en las heces como fosfato libre y unido a polímeros. A partir de estos datos, el intervalo de capacidad *in vivo* puede establecerse en 0,5-1 mmol/g, que es mucho menos que la capacidad *in vitro* de 2,5 mmol/g medida en suero salino. Considerando sólo la capacidad de unión *in vitro* de Renagel medido en suero salino, una dosificación de 15 g de los 2,5 mmol/g de aglutinante de fosfatos se uniría al contenido fosforoso completo de la dieta media de los estadounidenses, es decir, 37 mmol/día. La discrepancia entre la capacidad de unión *in vitro* y la baja capacidad de unión *in vivo* documentada tiene un impacto negativo en el beneficio terapéutico del fármaco ya que se necesita más resina para llevar el fosfato en suero a un intervalo seguro.
- Esta pérdida de capacidad de resinas de intercambio iónico no se limita a Renagel cuando se usa en el entorno completo del entorno del tracto GI. Por ejemplo, se han administrado resinas de intercambio de cationes en la forma de sodio o amonio a pacientes con hipercalemia. La capacidad de intercambio de estas resinas se midió a partir de heces aisladas y se encontró que eran aproximadamente el 20% de la capacidad *in vitro* (Agarwal, R., Gastroenterology, 1994, 107, 548-571).
- El documento WO9514531 A1 desvela una partícula para unión a cationes monovalentes, que comprende un núcleo que contiene un material de intercambio de cationes, y un recubrimiento en dicho núcleo que comprende una membrana permeable a los cationes monovalentes, en el que dicha membrana no se desintegra esencialmente durante el paso a través del tracto intestinal.
- Aunque generalmente seguras desde una perspectiva toxicológica, la alta dosis y la incomodidad asociada con la toma de cantidades multigramos de resina (por ejemplo, hasta 15 g/día para Renagel y considerablemente más alta en los casos de resinas de unión a sodio) corroboran la necesidad de mejorar la capacidad de las resinas. Por ejemplo, incluso en estudios de seguridad sobre el aglutinante Renagel, los pacientes han notado malestar gastrointestinal a dosis tan bajas como de 1,2 a 2,0 g/día durante un periodo de tratamiento de 8 semanas. Los pacientes que recibieron 5,4 g de Renagel/día dejaron el tratamiento debido a episodios adversos como malestar GI en el 8,9% de los casos (Slatapolsky, y col. Kidney Int. 55:299-307, 1999; Chertow, y col. Nephrol Dial Transplant 14:2907-2914, 1999). Así, una mejora en la capacidad de unión *in vivo* que se traduzca en dosis más bajas y mejor toleradas sería una mejora bien recibida en las terapias basadas en resinas.

Como consecuencia de estas consideraciones sigue existiendo una gran necesidad de aglutinantes seguros de alta capacidad que eliminen selectivamente iones del cuerpo con una dosificación de fármacos menor y un mejor perfil de cumplimiento de los pacientes.

5 RESUMEN DE LA INVENCION

En un aspecto, la presente invención proporciona una partícula de núcleo-corteza que comprende un núcleo que comprende o consiste en ácido poli-2-fluoroacrílico y una corteza que comprende o consiste en un recubrimiento entérico. Otro aspecto de la invención proporciona el uso de dicha partícula de núcleo-corteza para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la hipercalcemia, síntesis renal deprimida de calcitriol, insuficiencia renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal en fase terminal, sobrecarga de fluidos y metabolismo anabólico. Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende dicha partícula de núcleo-corteza. Otro aspecto de la invención proporciona dichas partículas de núcleo-corteza para su uso en el tratamiento de hipercalcemia, síntesis renal deprimida de calcitriol, insuficiencia renal, hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal en fase terminal, sobrecarga de fluidos y/o metabolismo anabólico. Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de partículas de núcleo-corteza, comprendiendo el procedimiento las etapas de: provisión de un núcleo consistente en ácido poli-2-fluoroacrílico, y deposición de una corteza sobre el núcleo, en el que la corteza comprende o consiste en un recubrimiento entérico. Otro aspecto de la invención proporciona el uso de ácido poli-2-acrílico para la preparación de partículas de núcleo-corteza, comprendiendo dichas partículas un núcleo consistente en ácido poli-2-fluoroacrílico y una corteza que comprende un recubrimiento entérico.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La fig. 1 es una representación esquemática de una forma de realización de una composición de núcleo-corteza; la fig. 2 representa el perfil de unión a soluto en función del tiempo para algunas formas de realización de la invención; la fig. 3 representa la preparación de membrana para la determinación de permeabilidad de iones; la fig. 4 representa los datos de unión de diferentes perlas recubiertas con polietilenimina para diferentes cationes; la fig. 5 representa el efecto de una corteza de Eudragit RL 100 en unión a magnesio y potasio; la fig. 6 representa la unión de magnesio en perlas de Dowex (K) benciladas recubiertas con polietilenimina; la fig. 7 representa la estabilidad de perlas Dowex (K) recubiertas con Ben(84)-PEI en condiciones ácidas representativas de las condiciones ácidas del estómago; la fig. 8 representa unión a potasio y magnesio por perlas Dowex recubiertas con polietilenimina bencilada; la fig. 9 representa unión a magnesio por perlas de ácido fluoroacrílico con corteza de polietilenimina bencilada; la fig. 10 representa una configuración para determinar la permeabilidad de membrana; la fig. 11 representa la permeabilidad de membrana de polietilenimina bencilada; la fig. 12 representa la permeabilidad y la permselectividad de membranas que están compuestas por mezclas de Eudragit RL100 y Eudragit RS 100; la fig. 13 representa los efectos de ácidos biliares en unión a potasio por Dowex(Li) recubierta con polietilenimina.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona composiciones poliméricas de núcleo-corteza. También, en la presente memoria descriptiva se describen procedimientos y kits para el uso de estas composiciones.

45 COMPOSICIONES DE NÚCLEO-CORTEZA

Un aspecto de la invención es una composición de núcleo-corteza que comprende un componente de núcleo y un componente de corteza. La composición de núcleo-corteza es una composición polimérica y el componente de núcleo puede unirse preferentemente a uno o más solutos objeto, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal (GI) de un animal. El término "animal" y "sujeto animal" según se usa en la presente memoria descriptiva incluye seres humanos, así como otros mamíferos.

Según se muestra en la fig. 1, en una forma de realización, la composición de núcleo-corteza comprende partículas de núcleo-corteza con un componente de núcleo 2 y un componente de corteza 4. El componente de núcleo es capaz de unirse preferentemente a uno o más solutos objeto y el componente de corteza tiene una permeabilidad más alta para los solutos objeto en comparación con la permeabilidad de uno o más solutos competidores. El tamaño de las flechas en la fig. 1 corresponde a la magnitud de la permeabilidad de los solutos. En formas de realización preferidas, la corteza de la composición de núcleo-corteza esencialmente no se desintegra durante el periodo de residencia y paso a través del tracto gastrointestinal.

El término "solutos objeto", según se usa en la presente memoria descriptiva, significa un soluto que preferentemente está unido a y/o retenido por el componente de núcleo de la composición de núcleo-corteza. Se prefiere que el soluto objeto tenga una permeabilidad superior a través de la corteza en comparación con uno o más solutos competidores. En formas de realización preferidas, la corteza permite preferentemente el contacto del soluto objeto con el núcleo. Los solutos objeto incluyen tanto iones como moléculas no iónicas. Los iones incluyen iones orgánicos e inorgánicos. Los iones también incluyen iones hidrófilos, iones hidrófobos, moléculas neutras hidrófilas y moléculas neutras hidrófobas. Los ejemplos de solutos objeto aniónicos incluyen iones fosfato, cloruro, bicarbonato y oxalato. Los ejemplos de solutos objeto catiónicos incluyen protones, sodio, potasio, magnesio, calcio, amonio y otros iones metálicos pesados. Los solutos objeto también incluyen toxinas como toxinas urémicas. Los ejemplos de toxinas urémicas incluyen urea, creatinina y clases de compuestos como ribonucleósidos, guanidinas, polioles, péptidos, purinas, pirimidinas. Véase Vanholder y col., *Kidney International*, vol. 63, (2003), 1934-1943.

En una forma de realización, los solutos objeto excluyen moléculas de alto peso molecular como proteínas, polisacáridos y residuos celulares cuyo peso molecular sea mayor que aproximadamente 50.000 daltons, preferentemente mayor que 5.000 daltons. Los solutos objeto también incluyen moléculas no iónicas como moléculas neutras orgánicas e inorgánicas, así como moléculas neutras hidrófilas e hidrófobas. Por ejemplo, las moléculas no iónicas incluyen toxinas biológicas, enzimas, metabolitos, fármacos, secreciones corporales, hormonas, etc. Normalmente, las toxinas unidas por las composiciones desveladas en la presente memoria descriptiva son de menos de aproximadamente 10.000 daltons, preferentemente menos de 5.000 daltons, y más preferentemente todavía menos de 2.000 daltons. Las composiciones desveladas en la presente memoria descriptiva con propiedades adecuadas podrían usarse para tratar toxicidades causadas por uremia, sobredosis de fármacos o exposición a toxinas como toxinas biológicas o contaminantes químicos.

En una forma de realización, la partícula de núcleo-corteza se une preferentemente a solutos objeto, excluyendo ácidos biliares. En otra forma de realización, la partícula de núcleo-corteza se une preferentemente a ácido biliar y un soluto objeto adicional que no es un ácido biliar.

El término "solutos competidor" según se usa en la presente memoria descriptiva significa solutos que compiten con el soluto objeto para unirse a un componente de núcleo, pero para los que no se desea que estén en contacto y/o se unan al componente de núcleo. Normalmente, el soluto competidor para una composición de núcleo-corteza depende de las características de unión del núcleo y/o las características de permeabilidad del componente de corteza. Puede impedirse que un soluto competidor esté en contacto y/o se una a una partícula de núcleo-corteza debido a las características de unión preferentes del componente de núcleo y/o a la permeabilidad reducida del componente de corteza para el soluto competidor desde el entorno externo. Normalmente, el soluto competidor tiene una permeabilidad menor que el entorno externo a través de la corteza en comparación con la del soluto objeto. Por ejemplo, para una composición de núcleo-corteza con un componente de núcleo que se une preferentemente a iones fosfato, un ejemplo de un soluto competidor es ácidos biliares y ácidos grasos. Puede mantenerse los ácidos biliares y ácidos grasos lejos del núcleo y no permitirse que se unan al núcleo debido a la barrera de permeabilidad creada por el componente de corteza que es más permeable a iones fosfato que a ácidos biliares.

En una forma de realización, el soluto objeto es iones hidrófilos. Las composiciones poliméricas de núcleo-corteza que tienen iones hidrófilos como solutos objeto se usan preferentemente para eliminar iones hidrófilos de los fluidos fisiológicos. Más preferentemente, dichas composiciones de núcleo-corteza tienen utilidad para eliminar selectivamente aniones fosfato, oxalato y/o cloruro. En otra forma de realización, los iones hidrófilos eliminados son iones de sodio y/o potasio.

Se prefiere que el componente de núcleo de las partículas de núcleo-corteza se una preferentemente al menos a un soluto objeto. El término "unión preferente" y sus equivalentes gramaticales se usan en la presente memoria descriptiva para describir la unión favorecida del soluto objeto al componente de núcleo y/o partículas de núcleo-corteza en comparación con la unión de solutos competidores. La unión preferente de soluto objeto puede deberse a una afinidad de unión más alta para solutos objeto en comparación con solutos competidores. La unión preferente también abarca una cantidad incrementada de unión de solutos objeto por el componente de núcleo, en comparación con la unión de solutos competidores. En algunas de las formas de realización preferidas, las partículas de núcleo-corteza unen una cantidad mayor de soluto objeto en comparación con el núcleo en sí en ausencia de la corteza. La cantidad incrementada de unión puede ser de aproximadamente el 5% al 100%. Se prefiere que el aumento en la unión de soluto objeto en presencia de la corteza en comparación con la cantidad unida en ausencia de la corteza sea aproximadamente del 10% o superior, más preferentemente aproximadamente del 25% o superior, más preferentemente todavía aproximadamente del 50% o superior, y con la máxima preferencia aproximadamente del 95% o superior.

Se prefiere también que las partículas de núcleo-corteza conserven una cantidad significativa del soluto objeto unido. El término "cantidad significativa" según se usa en la presente memoria descriptiva no pretende significar que se conserve

toda la cantidad del soluto objeto unido. Se prefiere que se conserve al menos parte del soluto unido, de manera que se obtenga un beneficio terapéutico y/o profiláctico. Las cantidades preferidas de solutos objeto unidos que se conservan están comprendidas entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 100%. Se prefiere que las composiciones de núcleo-corteza conserven aproximadamente el 50% del soluto objeto unido, más preferentemente aproximadamente el 75%, y más preferentemente todavía más del 95%. Se prefiere que el periodo de retención del sodio unido sea durante el tiempo en que la composición de núcleo-corteza se está usando terapéutica y/o profilácticamente. En la forma de realización en que la composición de núcleo-corteza se usa para unirse a y eliminar solutos objeto del tracto gastrointestinal, se prefiere que el periodo de retención sea durante el tiempo de residencia de la composición en el tracto gastrointestinal. Para una preparación tópica o una composición de núcleo-corteza usada para un efecto local, el tiempo de retención es normalmente el periodo en que la composición está presente en la localización tópica o la localización en que se desea el efecto local.

En una forma de realización, el componente de núcleo está compuesto por polímeros que contienen grupos funcionales con propiedades de unión específicas para un soluto dado, es decir el soluto objeto. Los grupos funcionales con las propiedades de unión deseadas pueden incorporarse en la estructura del polímero o pendent de la estructura. Las interacciones de unión entre los solutos objeto y los grupos funcionales del núcleo de unión pueden ser de varias clases que incluyen, pero no se limitan a, ácido-base, culombiana, dipolar, de enlace de hidrógeno, de enlace covalente, de interacción P_i y combinaciones de las mismas.

En diferentes formas de realización de la invención, la unión preferente entre el soluto objeto y los solutos competidores puede controlarse mediante la velocidad de sorción de solutos dentro del material de núcleo o por la velocidad de permeación de los solutos a través del componente de corteza. Es decir, es posible modificar la afinidad de un soluto objeto por el componente de núcleo modificando la velocidad de permeación global a través de la partícula mientras se mantienen constantes las características de los núcleos de unión. También, es posible invertir la selectividad para un conjunto de solutos para un núcleo de unión dado, creando una diferencia de coeficientes de permeabilidad en la corteza.

Algunas de las características de la membrana de corteza y los solutos que influyen en la permeación de solutos a través de las partículas de núcleo-corteza son:

tamaño y forma del soluto hidratado;
grado de asociación/agregación del soluto (por ejemplo, cuando se forman micelas);
carga de los solutos;
proporción de hidratación de la corteza;
tamaño de malla de la corteza; e
interacción entre corteza y solutos.
Otros parámetros influyen también en la transferencia global de masa de solutos al interior de las partículas de núcleo-corteza:
área superficial específica (es decir, diámetro de partículas);
grosor de la corteza; y
corriente de convección en el exterior de las partículas.
Cuando no existen interacciones químicas entre la composición polimérica y el soluto, la difusión puede describirse mediante la primera ley de Fick:

$$J_s = \frac{P}{L} (C_o - C_i)$$

en la que J_s es el flujo de soluto en $\text{g/cm}^2/\text{s}$;

L es el grosor de membrana (cm);

P es el coeficiente de permeabilidad en cm^2/s ; y
 $C_o - C_i$ es el gradiente de concentración a través de la membrana.
El coeficiente de permeabilidad se expresa como:

$$P = KD$$

en el que K es un parámetro adimensional (asimilado al coeficiente de reparto de soluto entre la membrana y la solución) y

D es el coeficiente de soluto en la solución acuosa.

Se conocen varios modelos para expresar el coeficiente de permeabilidad P, como el modelo de poros capilares (ecuación de Renkin) y el modelo de volumen libre, entre otros.

5

En el modelo de volumen libre, la composición polimérica que conforma el componente de núcleo y/o de corteza se considera una red hidratada homogéneamente. Se considera que tiene lugar un transporte por difusión de solutos a través de espacios fluctuantes rellenos de agua dentro de la red polimérica. El modelo de difusión de volumen libre predice que D guarda un valor de escala con la fracción de polímero en la membrana, ϕ , y el radio del soluto hidratado,

10 r_s . Se ha propuesto un refinamiento (Peppas y col., J. Appl. Polim. Sci., 36,735-747, 1988) como el modelo hidrodinámico:

$$\frac{D}{D_0} = k_1 \exp \left[-k_1 r_s^2 \left(\frac{\phi}{1 - \phi} \right) \right] \text{ modelo de difusión}$$

$$\frac{D}{D_0} = \exp \left[-k_c r_s \phi^{3/4} \right] \text{ modelo hidrodinámico}$$

15

en el que D y D_0 son los coeficientes de difusión en la membrana y la solución acuosa, respectivamente y k_1 está relacionado con el factor de cribado, cuando la geometría del soluto es el parámetro crítico que dicta la progresión del soluto en la composición de núcleo-corteza y k' y k_c son factores estructurales sin definir.

20 Para un soluto objeto como iones de fosfato, un valor típico de coeficiente de autodifusión es 10^{-5} cm²/s. Basándose en ciertos modelos de difusión, se estima que la velocidad de permeación a través de una membrana de corteza de grosor micrométrico es extremadamente rápida con respecto al tiempo de uso de la resina, normalmente horas.

Si las moléculas de ácidos biliares o ácidos grasos, como solutos competidores, compiten por los mismos sitios de unión al núcleo que los iones de fosfato, su coeficiente de autodifusión es inversamente proporcional a su tamaño en solución, que no es tan diferente del de los iones pequeños. Así, este coeficiente de autodifusión puede no ser suficiente para crear una barrera de permeabilidad, si la difusión no tiene impedimentos. En consecuencia, en algunas formas de realización, varias características del componente de corteza están ajustadas de manera que se establece una diferencia de permeación. Por ejemplo, cuando el tamaño de malla del material de corteza está en el mismo intervalo de tamaño que las dimensiones del soluto, la trayectoria aleatoria del soluto más voluminoso a través del componente de corteza se ralentiza significativamente. Por ejemplo, estudios experimentales (Krajewska, B., Reactive and Functional polymers 47, 2001, 37-47) comunican coeficientes de permeación en membranas de éster de celulosa o de gel de quitosano reticulado para solutos iónicos y no iónicos que muestran una ralentización de los solutos más voluminosos cuando el tamaño de malla se aproxima a las dimensiones del soluto. En consecuencia, los valores de D pueden reducirse en varios órdenes de magnitud dependiendo del tamaño molecular de los solutos y de la fracción del volumen de polímero en las composiciones de núcleo-corteza, siendo la fracción de volumen del polímero en la resina esponjada un buen indicador del tamaño de malla dentro de la composición. Los estudios teóricos han demostrado, por ejemplo, que el tamaño de malla guarda habitualmente un valor de escala con $\phi^{-3/4}$, siendo ϕ la fracción de volumen de polímero en el componente de corteza cuando se esponja en una solución.

40

En algunas formas de realización, la permeabilidad del soluto está modulada por el grado de interacción entre el soluto y el material de corteza. Una interacción intensa puede atrapar al soluto en el interior del componente de corteza, cerrando casi la migración a través de la corteza. Los ejemplos de tipos de interacción incluyen interacciones iónicas, covalentes, polares, de enlaces de hidrógeno, de van der Waals e hidrófobas.

45

En algunas formas de realización, dependiendo de las condiciones de uso y del tipo de solutos, la proporción entre el coeficiente de difusión del soluto objeto y los solutos competidores a través de la corteza, está entre aproximadamente 1,1:1 y aproximadamente 10^9 :1, preferentemente entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10^6 :1.

50 Cuando se usan las partículas de núcleo-corteza de la invención, el perfil de unión a soluto en función del tiempo, de algunas formas de realización, puede representarse esquemáticamente según se ilustra en la fig. 2. En una forma de realización preferida, el soluto objeto migra rápidamente a través de la corteza para unirse al material de núcleo alcanzando rápidamente su valor de unión correspondiente a un modo no competidor. En contraste, el soluto competidor avanza lentamente a través de la corteza como consecuencia de su menor velocidad de permeación; finalmente alcanza su valor de equilibrio de unión posteriormente en el tiempo y después desplaza al soluto objeto, causando una caída en

55

la curva de unión del soluto objeto. Preferentemente la proporción de coeficientes de difusión se ajusta de manera que, al final del tiempo de uso del aglutinante (que puede corresponder a tiempo de residencia medio de la resina en el GI), menos de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% de los solutos competidores han alcanzado su valor de equilibrio de unión. Preferentemente menos de aproximadamente el 10%, más preferentemente menos de aproximadamente el 50%, y más preferentemente todavía menos de aproximadamente el 75% de los solutos competidores han alcanzado su valor de equilibrio de unión. Para los solutos objeto más de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 100% ha alcanzado su valor de equilibrio de unión en un modo no competidor. Preferentemente más de aproximadamente el 25%, más preferentemente más de aproximadamente el 50%, más preferentemente todavía más de aproximadamente el 75% del soluto objeto ha alcanzado su equilibrio de unión.

Se conocen procedimientos para determinar los coeficientes de difusión. Por ejemplo, véase W. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*, Acad. Press, Nueva York, 1960). Por ejemplo, el coeficiente de difusión de un polímero de corteza puede medirse vertiéndolo como una membrana sobre un material poroso sólido, que a continuación se pone en contacto con una solución fisiológica que contiene los solutos de interés, y midiendo las velocidades de permeación en estado estacionario de dichos solutos. A continuación, pueden optimizarse las características de membrana para conseguir la mejor cooperación en términos de selectividad y cinética de velocidades de permeación. Pueden modificarse las características estructurales de la membrana modificando, por ejemplo, la fracción de volumen de polímero (en la membrana esponjada), la naturaleza química del o los polímeros, la composición de mezcla de polímeros (si se usa más de un polímero), la formulación con aditivos como agentes de humectación, plastificantes, y el procedimiento de fabricación.

Alternativamente, si la membrana de corteza se aplica al material de núcleo en un procedimiento de recubrimiento separado, entonces el efecto de selectividad proporcionado por la corteza puede obtenerse midiendo la capacidad de unión para el soluto objeto usando las partículas del núcleo con y sin la corteza. El aumento en la selectividad, IS, puede expresarse simplemente como la proporción de esos dos valores, es decir $IS = CU_{\text{núcleo-corteza}}/CU_{\text{núcleo}}$, en la que CU representa la capacidad de unión (es decir, moles de soluto por unidad de peso de partícula). Preferentemente, IS está entre aproximadamente 1,05 y aproximadamente 10^4 , más preferentemente todavía entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 10^2 .

En algunas formas de realización, la corteza es un polímero de formación de película. En otra forma de realización, el polímero de corteza forma un gel reticulado con una estructura de red tridimensional en la que las cadenas están reticuladas a través de enlaces covalentes, iónicos u otros enlaces. En otra forma de realización más, el material de corteza es químicamente idéntico al material de núcleo de unión, pero la densidad de reticulación aumenta hacia el exterior desde el núcleo a la corteza. En otra forma de realización, el material de corteza adopta una configuración en "cepillo", en la que las hebras de los polímeros individuales se fijan de forma covalente al material de núcleo en sus extremos. En esta forma de realización, el tamaño de malla puede estar dictado por la densidad de cadenas ancladas a la superficie y por el peso molecular de cadena. Las variables de polímeros de diseño en cepillo que controlan la permeabilidad de los cepillos de polímeros a solutos de diversos tamaños y/o pesos son conocidas en la técnica. Por ejemplo, véase el documento WO-0.102.452 (y las referencias del mismo).

La permeabilidad se controla también mediante la interacción del soluto con la corteza. Una interacción intensa y, preferentemente, irreversible de la corteza con los solutos competidores puede atrapar los solutos competidores dentro de la corteza de encapsulado, ralentizando su progresión hacia el interior. Un medio de cuantificar el grado de interacción entre un soluto y la corteza es la energía libre de mezclado, en particular la entalpía libre de mezclado, que puede predecirse por los parámetros de solubilidad. Los parámetros de solubilidad proporcionan un procedimiento numérico de predecir la extensión de la interacción entre materiales, en particular líquidos y polímeros. Este modelo predice que compuestos con parámetros de solubilidad disímiles no se codisolverán y en consecuencia pueden atravesar la membrana sin impedimentos en ausencia de efecto de cribado de tamaño. Inversamente, los compuestos con parámetros de solubilidad similares pueden formar una solución molecular y pueden conservarse. Además, mientras los parámetros de solubilidad describen pobremente las interacciones iónicas, los solutos cargados son conservados generalmente por el material de corteza de carga opuesta. También, puede usarse la combinación de interacciones hidrófobas y iónicas para proporcionar interacciones intensas, a menudo irreversibles, con solutos competidores, para dar como resultado una selectividad de sorción más alta para los solutos objeto que no muestren un carácter hidrófobo o iónico.

El material de corteza puede elegirse entre polímeros naturales o sintéticos, opcionalmente reticulados, en solitario o en combinación con pequeños aditivos funcionales de moléculas como agentes de humectación, plastificantes, potenciadores de la permeabilidad, disolventes, agentes hidratantes, pigmento y/o tintes.

Los polímeros de origen natural o semisintético incluyen: éteres de celulosa (etilcelulosa, metilcelulosa y sus

copolímeros), ésteres de celulosa (acetato de celulosa, propionato de celulosa, ftalato de celulosa, y sus copolímeros), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, chitosán, chitosán deacetilado, y similares. En la siguiente tabla se enumeran otros ejemplos de posibles materiales de corteza:

5

TABLA 1

Acrílicos	Gomas vegetales	Poliacetato de vinilo
Dispersiones acuosas Aquacoat®	Hidrocarburo halogenado	Polivinilpirrolidona
Recubrimientos entéricos Aquateric®	Resinas de hidrocarburo	Alcohol polivinílico
Acetato de celulosa	Hidroxipropilcelulosa	Policloruro de vinilo
Butirato acetato de celulosa	Hidroxipropilmetilcelulosa	Poliftalato-acetato de vinilo
Ftalato acetato de celulosa	Ftalato de hidroxipropilcelulosa	Cloruro de polivinilideno
Caseinatos	Fluoroplásticos Kynar®	Proteínas
Caucho clorado	Maltodextrinas	Caucho sintético
Recubrimientos Coateric®	Metilcelulosa	Goma laca
Mantecas de recubrimiento	Cera microcristalina	Silicona
Látex Daran®	Sólidos lácteos	Almidones
Dextrinas	Melaza	Estearinas
Etilcelulosa	Nylon	Sacarosa
Entéricos	Sistemas de recubrimiento Opadry®	Tensioactivos
Polimetacrilatos Eudragits®	Cera de parafina	Sistemas de recubrimiento Surelease®
Etileno acetato de vinilo	Fenólicos	Fluorocarbonos Teflon®
Grasas	Polilactidas	Ceras
Ácidos grasos	Poliaminoácidos	Zeína
Gelatina	Polietileno	
Glicéridos	Polietilenglicol	
Gomas vegetales		

Los ejemplos de polímeros sintéticos adecuados que pueden usarse en el componente de corteza incluyen polímeros producidos a partir de polimerización de radicales libres de monómeros etilénicos (acrílicos y metacrílicos, estirénicos, diénicos, vinílicos), policondensados (poliéster, poliamidas, policarbonato, polisulfona), poliisocianato, poliurea, resinas epoxídicas y similares.

10

La deposición de corteza sobre el material de núcleo puede efectuarse usando técnicas de recubrimiento como pulverización, recubrimiento en bandeja, lecho fluidizado (unidades de recubrimiento de Wurster), inmersión, coacervación de disolventes, capas de intercomplejos de polielectrolitos y el procedimiento de encapsulado "capa por capa". Son aplicables también otros procedimientos de encapsulado. Por ejemplo, véase Encapsulation and Controlled Release de R. A. Stephenson (Editor), David R. Karsa (Editor), 1993.

15

La corteza puede comprender varias capas de distinta composición, de las que una es un recubrimiento entérico (por ejemplo, polímeros acrílicos Eudragit) que se desintegra y/o se solubiliza en una localización específica del tracto GI. En la técnica se conocen ejemplos de recubrimientos entéricos adecuados, por ejemplo, véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy de A. R. Gennaro (Editor), 20ª Edición, 2000.

20

La corteza puede también hacerse crecer sobre el componente de núcleo a través de medios químicos, por ejemplo, por:

- injerto químico de polímero de corteza en el núcleo usando polimerización viva desde sitios activos anclados en el polímero de núcleo;

- reacción interfacial, es decir, una reacción química localizada en la superficie de las partículas del núcleo, como policondensación interfacial; y

5 - uso de copolímeros de bloque como agentes de suspensión durante la síntesis de partículas del núcleo.

La reacción interfacial y el uso de polímeros de bloque son técnicas preferidas cuando se usan procedimientos químicos. En la ruta de reacción interfacial, normalmente, la periferia de las partículas del núcleo se modifica químicamente mediante la reacción de moléculas pequeñas o macromoléculas en la interfaz del núcleo. Por ejemplo, se hace
10 reaccionar una amina que contiene partículas de núcleo de unión a iones con un polímero que contiene grupos reactivos a aminas como epoxi, isocianato, ésteres activados, grupos haluro para formar una corteza reticulada alrededor del núcleo.

En otra forma de realización, primero se prepara la corteza usando policondensación interfacial o coacervación de
15 disolventes para producir cápsulas. A continuación, se llena completamente el interior de la cápsula con precursores de formación de núcleo para construir el núcleo dentro de la cápsula de la corteza.

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

25 La coacervación de disolventes es uno de los procedimientos preferidos para depositar una película controlada de polímero de corteza en el núcleo. En una forma de realización, la técnica de coacervación consiste en dispersar perlas de núcleos en una fase de líquido continua que contiene el material de corteza en una forma soluble. El procedimiento de coacervación consiste a continuación en cambiar gradualmente la solvibilidad de la fase continua de manera que el
30 material de corteza se hace cada vez más insoluble. En el inicio de la precipitación parte del material de corteza termina por formar un precipitado o película fina en la superficie de la perla. El cambio en la solvibilidad puede desencadenarse por una diversidad de medios físico-químicos como, pero sin limitarse a, cambios en pH, fuerza iónica (es decir, osmolalidad), composición de disolventes (a través de adición de disolvente o destilación), temperatura (por ejemplo, cuando se usa un polímero de corteza con una TSCI (temperatura de solución crítica inferior)), presión (especialmente
35 cuando se usan fluidos supercríticos). Son más preferidos los procedimientos de coacervación de disolventes cuando el desencadenante es el pH o la composición de disolventes. Normalmente cuando se usa un episodio desencadenante de pH y cuando el polímero se selecciona a partir de un material de tipo amina, el polímero de corteza se solubiliza primero a pH bajo. En una segunda etapa, el pH se incrementa gradualmente hasta alcanzar el límite de insolubilidad e inducir deposición de corteza; el cambio de pH se produce a menudo añadiendo una base con fuerte agitación. Otra alternativa
40 es generar una base por hidrólisis térmica de un precursor (por ejemplo, tratamiento térmico de urea para generar amoníaco). El procedimiento de coacervación más preferido es cuando se usa un sistema ternario que comprende el material de corteza y una mezcla de disolvente/no disolvente del material de corteza. Las perlas del núcleo se dispersan en esa solución homogénea y el disolvente se extrae gradualmente por destilación. La extensión del recubrimiento de la corteza puede controlarse mediante una monitorización en línea o fuera de línea de la concentración del polímero de
45 corteza en la fase continua. En el caso más común en el que parte del material de corteza precipita desde la superficie del núcleo bien en forma coloidal o bien como partículas discretas, las partículas de núcleo-corteza se aíslan convenientemente mediante simple filtración y cribado. El grosor de la corteza se controla normalmente mediante la proporción inicial de pesos entre núcleo y corteza, así como la extensión de la coacervación de polímeros de corteza descrita anteriormente. A continuación, las perlas de núcleo-corteza pueden hibridarse para mejorar la integridad de la
50 membrana exterior según se mide por unión competitiva.

En algunas formas de realización, usando el planteamiento de copolímeros de bloque, puede usarse un copolímero de bloque anfífilo como agente de suspensión para formar la partícula de núcleo en un procedimiento de formación de
55 partículas de suspensión inverso o directo. Cuando se usa un procedimiento inverso de suspensión de agua en aceite, a continuación, el copolímero de bloque comprende un primer bloque soluble en la fase de aceite continua y otro bloque hidrófilo contiene grupos funcionales que pueden reaccionar con el polímero de núcleo. Cuando se añade a la fase acuosa, junto con el precursor de formación de núcleos, y la fase de aceite, el copolímero de bloque localiza la interfaz agua-aceite y actúa como un agente de suspensión. El bloque hidrófilo reacciona con el material de núcleo, o correacciona con los precursores de formación de núcleo. Después de que las partículas se aíslan desde la fase de
60 aceite, los copolímeros de bloque forman una fina corteza unida covalentemente a la superficie del núcleo. La naturaleza

química y la longitud de los bloques pueden variarse para variar las características de permeación de la corteza hacia solutos de interés.

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

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

Los agentes de alquilación preferidos son electrófilos como compuestos que llevan grupos funcionales como haluros, epóxidos, ésteres, anhídridos, isocianato o carbonilos $\square\square$ -insaturados. Tienen la fórmula RX en la que R es un grupo alquilo C_1 - C_{20} (preferentemente C_4 - C_{20}), hidroxi-alquilo C_1 - C_{20} (preferentemente hidroxi-alquilo C_4 - C_{20}), aralquilo C_6 - C_{20} , alquilamonio C_1 - C_{20} (preferentemente alquilamonio C_4 - C_{20}) o alquilamido C_1 - C_{20} (preferentemente alquilamido C_4 - C_{20}) y X incluye uno o más grupos electrófilos. Por "grupo electrófilo" se entiende un grupo que es desplazado o que reacciona con un átomo de nitrógeno en el polímero durante la reacción de alquilación. Los ejemplos de grupos electrófilos, X, preferidos incluyen grupo haluro, epoxi, tosilato y mesilato. En el caso, por ejemplo, de grupos epoxi, la reacción de alquilación provoca la apertura del anillo epoxídico de tres eslabones.

Ejemplos de agentes de alquilación preferidos incluyen un haluro de alquilo C_3 - C_{20} (por ejemplo, un haluro de n-butilo, haluro de n-hexilo, haluro de n-octilo, haluro de n-decilo, haluro de n-dodecilo, haluro de n-tetradecilo, haluro de n-octadecilo y combinaciones de los mismos); un haluro de hidroxi-alquilo C_1 - C_{20} (por ejemplo, un 11-halo-1-undecanol); un haluro de aralquilo C_1 - C_{20} (por ejemplo, un haluro de bencilo); una sal de amonio de haluro de alquilo C_1 - C_{20} (por ejemplo, sal de (4-halobutilo)trimetilamonio, sal de (6-halohexil)trimetilamonio, sal de (8-halo-octil)trimetilamonio, sal de (10-halodecil)trimetilamonio, sales de (12-halododecil)trimetilamonio y combinaciones de las mismas); una sal de amonio epoxídica de alquilo C_1 - C_{20} (por ejemplo, una sal de (glicidilpropil)-trimetilamonio); y una alquilamida epoxídica C_1 - C_{20} (por ejemplo, N-(2,3-epoxipropano)butiramida, N-(2,3-epoxipropano)hexanamida y combinaciones de las mismas). Son más preferidos haluro de bencilo y haluro de dodecilo.

La etapa de alquilación en el precursor de corteza de poliamina puede efectuarse en una reacción separada, antes de la aplicación de la corteza en las perlas del núcleo. Alternativamente, la alquilación puede realizarse una vez que el precursor de corteza de poliamina se deposita en las perlas del núcleo. En el último caso, la alquilación se realiza preferentemente con un agente de alquilación que incluye al menos dos grupos electrófilos X de manera que la alquilación también induce la reticulación dentro de la capa de corteza. Los agentes de alquilación polifuncional incluyen dihaloalcano, dihalopolietilenglicol y epiclorohidrina. Son también adecuados otros agentes de reticulación que contienen cloruros de acilo, isocianato, tiocianato, clorosulfonilo, ésteres activados (N-hidroxisuccinimida), productos intermedios de carbodiimida.

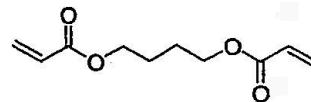
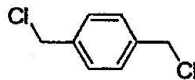
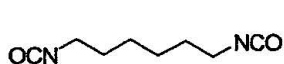
Normalmente, el nivel de alquilación se ajusta dependiendo de la naturaleza del precursor de poliamina y del tamaño de los grupos alquilo usados en la alquilación. Algunos factores que desempeñan un papel en el nivel de alquilación incluyen:

- (a) Insolubilidad del polímero de corteza en las condiciones del tracto GI. En particular, los bajos pH que prevalecen en el estómago tienden a solubilizar los polímeros de poliamina alquilados cuyo pH de ionización es 5 y superior. Para este propósito, se prefieren alta velocidad de alquilación y alquilo de longitud de cadena más alta. Como alternativa, puede usarse un recubrimiento entérico para proteger el material de corteza contra los pH ácidos, de manera que dicho recubrimiento entérico se libera cuando las perlas de núcleo-corteza están avanzando hacia el intestino inferior.
- (b) El perfil de permselectividad: Cuando la proporción de alquilación es baja, la persistencia de la permselectividad para iones competidores (por ejemplo, Mg^{2+} , Ca^{2+}) puede ser más breve que el tiempo de residencia típico en el colon. Inversamente cuando la proporción de alquilación (o la fracción en peso de hidrófobos) es alta, entonces el material se hace casi impermeable a la mayoría de los cationes inorgánicos, y así, la velocidad de equilibrio para K^+ se hace larga.

Preferentemente, el grado de alquilación se selecciona mediante un planteamiento iterativo que monitoriza las dos variables mencionadas anteriormente.

En una forma de realización preferida, la corteza se forma con Eudragit, por ejemplo, Eudragit RL 100 o RS 100 o una combinación de los mismos, o con polietilenimina (PEI). Estas cortezas pueden aplicarse mediante la técnica de

coacervación de disolventes. La PEI puede bencilarse opcionalmente y también reticularse opcionalmente. Los ejemplos de agentes de reticulación adecuados incluyen, pero no se limitan a,



5

En algunas formas de realización, el grosor de la corteza puede estar entre aproximadamente 0,002 micrómetros y aproximadamente 50 micrómetros, preferentemente entre aproximadamente 0,005 micrómetros y aproximadamente 20 micrómetros. Preferentemente el grosor de la corteza es de más de aproximadamente 1 micrómetro, más preferentemente más de aproximadamente 10 micrómetros, más preferentemente todavía más de aproximadamente 20 micrómetros y con la máxima preferencia más de aproximadamente 40 micrómetros. Preferentemente el grosor de la corteza es de menos de aproximadamente 50 micrómetros, más preferentemente menos de aproximadamente 40 micrómetros, más preferentemente todavía menos de aproximadamente 20 micrómetros, y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 10 micrómetros.

15 En otra forma de realización, la proporción en peso corteza-núcleo comprende entre aproximadamente el 0,01% y aproximadamente el 50%, preferentemente entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente el 10%. El tamaño de las partículas de núcleo-corteza está comprendido normalmente entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 2 mm, siendo preferentemente de aproximadamente 500 µm. Preferentemente el tamaño de las partículas de núcleo-corteza es de más de aproximadamente 1 µm, más preferentemente más de aproximadamente 100 µm, más preferentemente todavía más de aproximadamente 200 µm, y con la máxima preferencia más de aproximadamente 400 µm. Preferentemente el tamaño de las partículas de núcleo-corteza es de menos de aproximadamente 500 µm, más preferentemente menos de aproximadamente 400 µm, más preferentemente todavía menos de aproximadamente 200 µm, y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 100 µm.

25 La selectividad de unión del núcleo puede evaluarse mediante procedimientos estándar. Un procedimiento consiste en medir la capacidad de unión del soluto objeto en una solución de modelo simple con especies que no interfieren, Cm, y en un medio de simulación (Cs), y en calcular un índice de selectividad como $IS = Cs/Cm$. Se espera que las partículas de núcleo-corteza de la invención tengan índices de selectividad IS significativamente superiores a los comunicados para las resinas sorbentes de la técnica anterior.

30

En una forma de realización, la permeabilidad de la corteza cambia en función del tiempo. En particular, la permeabilidad de la corteza puede cambiar con el tiempo cuando se usa *in vivo*. Por ejemplo, en ciertas aplicaciones es preferible bien disminuir o, a la inversa, aumentar la permeabilidad para solutos objeto con el tiempo durante la residencia en un tracto GI. Por ejemplo, la resina podría unirse a un soluto iónico hidrófobo en una cierta localización del tracto GI a una velocidad controlada por la concentración de soluto en equilibrio con la resina en esa localización. Cuando la resina se desplaza hacia abajo por el tracto GI, la concentración de soluto objeto local puede variar como consecuencia de dilución o transporte de soluto a través de la membrana del tracto digestivo. En esta forma de realización, el material de corteza se concibe para responder a dicha concentración u otros cambios fisiológicos en el GI, de manera que su permeabilidad esté alterada; más específicamente, la permeabilidad de la corteza puede reducirse durante su recorrido a través del GI de manera que los iones hidrófilos dejen de ser capaces de cruzar la membrana de la corteza, durante el último periodo de la composición de la residencia del núcleo-corteza en el tracto GI. Esta forma de realización se aplica también a solutos más hidrófobos como ácidos biliares. En el caso de agentes de secuestro de ácidos biliares, los estudios han demostrado que la baja velocidad de unión *in vivo* está causada por la liberación de ácidos biliares pasado el segmento del íleon del tracto digestivo. En ese punto, los ácidos biliares son reabsorbidos casi cuantitativamente por la mucosa, de manera que el equilibrio de unión se desplaza y la capacidad de secuestro se reduce. En esta forma de realización, el componente de corteza tiene un desencadenante de permeabilidad que reduce la permeabilidad de la corteza a ácidos biliares, cuando la resina de núcleo-corteza pasa por el íleon de manera que la capacidad global se conserva.

Una manera de conseguir esta pérdida de permeabilidad a iones hidrófilos implica la reducción o incluso la eliminación del volumen libre de permeación de la membrana de corteza. El volumen libre de permeación de la membrana puede modificarse mediante el control de la velocidad de hidratación de la corteza. De esta manera, es posible casi cerrar la velocidad de permeación induciendo un colapso en la corteza. Aunque existen muchas formas de inducir un cambio de fase semejante, el planteamiento preferido consiste en hacer el material de membrana cada vez más hidrófobo de manera que la velocidad de hidratación se reduce casi a cero. Esto puede conseguirse por varias formas dependiendo del tipo de mecanismo de activación. Por ejemplo, el mecanismo de activación puede ser por cambio de pH. El perfil de pH del tracto gastrointestinal presenta varios dominios que pueden cambiar en función del tiempo, pero muestran algunos invariantes indicados más adelante (Fallinborg y col. *Aliment. Pharm. Therap.* (1989), 3, 605-613):

55

TABLA 2

Segmento del tracto GI	Intervalo de pH
Estómago	1-2
Duodeno – intestino delgado distal	6-7
Ciego – colon ascendente	7-5,5
Colon transverso-descendente	5,5-6
Heces	6,5

Los polímeros de corteza que muestran un colapso de cadena en cualquiera de estas regiones de pH serían proclives a cambios de permeabilidad. Por ejemplo, las partículas de núcleo-corteza adecuadas para unión a un soluto selectivamente en el estómago y para mantenerlo en el núcleo de partículas mientras las partículas se mueven en el intestino delgado y grueso, mostrarían alta permeabilidad a solutos a pH bajo y permeabilidad muy baja a pH neutro. Esto puede realizarse teniendo un polímero de corteza con grupos hidrófobos y grupos que ionizan al sujeto al cambio de pH. Por ejemplo, pueden usarse polímeros contruidos a partir de monómeros hidrófobos (por ejemplo (met)acrilatos de alcohol de cadena larga, N-alkil(met)acrilamida) y monómeros básicos que se ionizan a bajo pH y permanecen neutros más allá de su pKa (por ejemplo, vinil-piridina, dialquilaminoetil(met)acrilamida). La relación entre pH y proporción de esponjamiento de corteza, y de ahí la permeabilidad, puede controlarse por el equilibrio de monómeros hidrófobos y monómeros ionizables. En la bibliografía se comunican ejemplos de dichos sistemas. Por ejemplo, véase Batich y col., *Macromolecules*, 26, 4675-4680.

Puede ser deseable un descenso adicional en permeabilidad cuando el pH aumenta (por ejemplo, del íleon al colon) para evitar que electrolitos unidos se liberen cuando cambia el entorno de resinas. Esto puede conseguirse cuando el material de corteza cambia desde un estado hidratado a un estado colapsado impermeable cuando el pH se hace ligeramente básico. En dichas formas de realización, los polímeros de corteza normalmente contienen una cantidad en equilibrio de monómeros hidrófobos y ácidos. Dichos sistemas se describen extensamente en la bibliografía. Por ejemplo, véase Kraft y col. *Langmuir*, 2003, 19, 910-915; Ito y col., *Macromolecule*, (1992), 25, 7313-7316.

Otro medio de cambiar la permeabilidad de la corteza es mediante absorción pasiva. Según se describe anteriormente, los componentes presentes en el tracto GI, ya provengan de la dieta, se produzcan como metabolitos de digestión de la dieta, sean por secreción, etc., son susceptibles de adsorción sobre y dentro de la corteza de una manera casi irreversible y esta adsorción puede modificar el patrón de permeabilidad induciendo colapso de membrana. La inmensa mayoría de estos componentes del tracto GI está cargada negativamente y muestra diversos niveles de hidrofobicidad. Algunas de estas especies tienen un carácter anfífilo, como ácidos grasos, ácidos biliares, fosfolípidos y sales biliares y se comportan como tensioactivos. Los tensioactivos pueden adsorberse no específicamente a superficies a través de interacciones hidrófobas, interacción iónica y combinaciones de las mismas. En el contexto de la presente invención, este fenómeno puede usarse para cambiar la permeabilidad de la resina en el curso de la unión a estos tensioactivos durante la residencia de la resina en el tracto GI.

Por ejemplo, los ácidos grasos y los ácidos biliares forman complejos insolubles cuando se mezclan con polímeros cargados positivamente. Por ejemplo, véase Kaneko y col., *Macromolecular Rapid Communications*, 2003, 24(13), 789-792). Los dos tipos de moléculas presentan semejanzas con tensioactivos aniónicos sintéticos, y numerosos estudios comunican la formación de complejos insolubles entre tensioactivos aniónicos y polímeros cargados catiónicamente. Por ejemplo, véase Chen, L. y col., *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794. En esta forma de realización, el material de corteza se selecciona a partir de copolímeros que contienen grupos hidrófobos y catiónicos, de manera que la corteza forma un complejo, preferentemente un complejo firme, con las sustancias hidrófobas cargadas aniónicamente presentes normalmente en el tracto GI, como ácidos biliares, ácidos grasos, bilirrubina y compuestos relacionados. Las composiciones adecuadas incluyen también materiales poliméricos descritos como agentes de secuestro de ácidos biliares, como los comunicados en los documentos US-5.607.669, US-6.294.163, US-5.374.422, Figuly y col., *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184. La formación de este complejo induce un colapso de membrana de corteza que a su vez reduce o cierra la velocidad de permeación a través de dicha membrana.

La permeabilidad de corteza también puede modularse mediante transformación enzimática. En una forma de realización la corteza comprende una estructura hidrófoba con entidades hidrófilas pendientes que se escinden *por medio de* una reacción enzimática en el tracto digestivo. Conforme avanza la reacción enzimática, la membrana de polímero se hace cada vez más hidrófoba, y pasa de ser un material de alto esponjamiento y alta permeabilidad a una membrana de baja hidratación completamente colapsada con permeabilidad mínima. Las entidades hidrófilas pueden elegirse entre sustratos naturales de enzimas secretados comúnmente en el tracto GI. Dichas entidades incluyen aminoácidos, péptidos, carbohidratos, ésteres, ésteres de fosfatos, monoésteres de oxifosfato, fosforotioatos O y S, fosforamidatos, tiofosfato, grupos azo y otras entidades similares. Los ejemplos de enzimas entéricas que pueden usarse para alterar

químicamente el polímero de corteza incluyen, pero no se limitan a, lipasas, fosfolipasas, carboxilesterasa, glucosidasas, azorreductasas, fosfatasas, amidasas y proteasas.

USOS DE LAS COMPOSICIONES DE NÚCLEO-CORTEZA

5

La descripción proporciona procedimientos de unión preferente de solutos en un mamífero, que comprende la etapa de administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de composiciones de núcleo-corteza. Las composiciones de núcleo-corteza que se unen a cationes y/o aniones hidrófilos pueden usarse para controlar la homeostasis de iones y tratar los trastornos de equilibrio de electrolitos en fosfato (hiperfosfatemia), oxalato (cálculos renales de oxalato de calcio, oxaluria), sodio (hipertensión), potasio (hipercalcemia), cloruro (acidosis) o para eliminar metales tóxicos o aniones oxidativos en casos de intoxicación.

10

Las composiciones de núcleo-corteza con resinas de intercambio aniónico son especialmente útiles en la unión y excreción de iones cargados negativamente del cuerpo. Las composiciones de núcleo-corteza pueden usarse también para unirse a iones metálicos. Estas composiciones pueden administrarse oralmente para unirse a y eliminar de un animal varias entidades cargadas negativamente y especies metálicas del tracto gastrointestinal. En una forma de realización, las composiciones de núcleo-corteza de la presente invención se usan para eliminar fosfato, oxalato, ácidos biliares, moléculas pequeñas, proteínas, iones metálicos como los comprendidos dentro de los grupos 6° y 11° y los periodos 4° y 6° de la Tabla Periódica, lo que incluye también a los lantánidos y los actínidos.

15

20

EN algunas descripciones, las composiciones de núcleo-corteza se usan en el tratamiento de trastornos de desequilibrio de fosfato. El término "trastorno de desequilibrio de fosfato" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a dolencias en que el nivel de fósforo presente en el cuerpo es anormal. Un ejemplo de un trastorno de desequilibrio de fosfato incluye hiperfosfatemia. El término "hiperfosfatemia" según se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a una dolencia en la que el elemento fósforo está presente en el cuerpo en un nivel elevado. Normalmente, un paciente recibe a menudo el diagnóstico de hiperfosfatemia si el nivel de fosfatos en sangre, por ejemplo, es superior a 4,5 miligramos por decilitro de sangre y/o la velocidad de filtración glomerular está reducida, por ejemplo, en más del 20% aproximadamente.

25

30

Las enfermedades que pueden tratarse incluyen hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntesis renal deprimida de calcitriol, tetania debida a hipocalcemia, insuficiencia renal y calcificación ectópica en tejidos blandos incluyendo calcificaciones en articulaciones, pulmones, riñón, conjuntiva y tejidos miocárdicos. También, pueden usarse composiciones de núcleo-corteza para tratar nefropatía en fase terminal y a pacientes de diálisis. Las composiciones de núcleo-corteza se usan para tratamiento profiláctico de enfermedades.

35

Las composiciones de núcleo-corteza descritas en la presente memoria descriptiva pueden usarse también para tratar enfermedades en las que se desea una reducción en los niveles fisiológicos de sal. Las composiciones de núcleo-corteza, dependiendo de las propiedades de unión a iones del componente de núcleo, pueden usarse para eliminar cationes como sodio y/o aniones como cloruro.

40

Las composiciones de núcleo-corteza se usan para tratar intoxicación metálica, como intoxicación por hierro. La intoxicación por hierro es normalmente una consecuencia de niños que ingieren inadvertidamente comprimidos de suplemento de hierro. En sobredosis de hierro, la unión de hierro a carbón vegetal oral, bicarbonato, deferoxamina o hidróxido de magnesio son tratamientos típicos. Se usan lavado gástrico y fluidos orales profusos para intentar expulsar por lavado los comprimidos de hierro. Pueden usarse composiciones no absorbibles de núcleo-corteza con propiedades de quelación del hierro para eliminación de hierro metálico.

45

Dependiendo de las propiedades de los componentes de núcleo y/o de corteza, las composiciones de núcleo-corteza también muestran utilidad en la unión a oxalato de la dieta en pacientes que sufren hiperoxaluria, es decir, niveles anormalmente altos de oxalato en la orina. Los niveles elevados de oxalato en la orina son una de las causas de formación de cálculos de calcio (es decir, cálculos renales). La mayoría de los cálculos de calcio están compuestos por oxalato de calcio, ya sea en solitario o en combinación con fosfato de calcio o urato de calcio. Los niveles elevados de oxalato urinario pueden proceder de una ingesta excesiva en la dieta de oxalato (oxaluria en la dieta), trastornos gastrointestinales que llevan a la malabsorción de oxalato (oxaluria entérica) o una deficiencia hereditaria de enzimas que da como resultado un metabolismo excesivo de oxalato (hiperoxaluria primaria o HP). La oxaluria en la dieta y entérica puede tratarse con restricción en la dieta o modificaciones para limitar la ingesta de alimentos con alto contenido en oxalatos. Sin embargo, a menudo el cumplimiento del paciente es difícil debido a la amplia distribución de oxalato y derivados de purina en muchos alimentos. También pueden tomarse comprimidos de carbonato de calcio (500-650 mg/comprimido; 3 comprimidos por comida) para que se unan a y eliminen el oxalato intestinal, pero de nuevo el cumplimiento por el paciente es difícil debido a la cantidad de carbonato de calcio necesaria. Los componentes de

50

55

60

núcleos pueden coadministrarse con otros agentes farmacéuticos activos dependiendo de la dolencia que se esté tratando. Esta coadministración puede incluir administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Por ejemplo, para el tratamiento de hiperfosfatemia, las composiciones de núcleo-corteza pueden coadministrarse con sales de calcio que se usan para tratar hipocalcemia resultante de hiperfosfatemia. La sal de calcio y la composición de núcleo-corteza pueden formularse conjuntamente en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, la sal de calcio y la composición de núcleo-corteza pueden administrarse simultáneamente, en la que los dos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, la sal de calcio puede administrarse justo después de la composición de núcleo-corteza, o viceversa. En el protocolo de administración separada, la composición de núcleo-corteza y la sal de calcio pueden administrarse separadas por unos minutos, o separadas por unas horas, o separadas por unos días.

El término "tratar", según se usa en la presente memoria descriptiva, incluye conseguir un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende erradicación, mejoría o prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hiperfosfatemia, el beneficio terapéutico incluye erradicación o mejoría de la hiperfosfatemia subyacente. Además, se consigue un beneficio terapéutico con la erradicación, mejoría o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observa una mejoría en el paciente, no obstante, lo cual el paciente puede seguir afligido por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de composiciones de núcleo-corteza a un paciente que sufre insuficiencia renal y/o hiperfosfatemia proporciona beneficio terapéutico no sólo cuando se reduce el nivel de fosfatos en suero del paciente, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a la insuficiencia renal y/o la hiperfosfatemia como calcificación ectópica y osteodistrofia renal. Para el beneficio profiláctico, las composiciones de núcleo-corteza pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar hiperfosfatemia o a un paciente que comunica uno o más de los síntomas fisiológicos de hiperfosfatemia, aun cuando puede no haberse realizado un diagnóstico de hiperfosfatemia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que las composiciones de núcleo-corteza están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad eficaz real para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), la dolencia que se tratará y la ruta de administración. La determinación de una cantidad eficaz está perfectamente dentro de las capacidades 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, puede formularse una dosis para seres humanos para conseguir concentraciones circulantes y/o gastrointestinales que hayan demostrado ser eficaces en animales.

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

En algunas formas de realización, la cantidad de soluto objeto ligado y/o conservado por las partículas de núcleo-corteza es mayor que la cantidad si el componente de núcleo se usa en ausencia de la corteza. De ahí que la dosificación del componente de núcleo en algunas formas de realización es menor cuando se usa en combinación con una corteza en comparación con cuando el núcleo se usa sin la corteza. De ahí que en algunas formas de realización de las composiciones farmacéuticas de núcleo-corteza, la cantidad de componente de núcleo presente en la composición de núcleo-corteza farmacéutica sea menor que la cantidad que se administra a un animal en ausencia del componente de corteza.

Preferentemente, las composiciones de núcleo-corteza usadas para beneficios terapéuticos y/o profilácticos pueden administrarse en solitario o en forma de una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas comprenden las composiciones de núcleo-corteza, uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente agentes terapéuticos adicionales. Las composiciones pueden administrarse por inyección, tópicamente, oralmente, transdérmicamente o rectalmente. Preferentemente, la composición de núcleo-corteza o la composición

farmacéutica que comprende la composición de núcleo-corteza se administran oralmente. La forma oral en que se administra la composición de núcleo-corteza puede incluir polvo, comprimido, cápsula, solución o emulsión. La cantidad terapéuticamente eficaz puede administrarse en una sola dosis o en una serie de dosis separadas por intervalos de tiempo apropiados, por ejemplo, horas.

5

Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Las técnicas adecuadas para preparación de

10

Además de los usos de las composiciones de núcleo-corteza descritos en la presente memoria descriptiva en el tracto gastrointestinal, estas composiciones pueden usarse también para producir efectos locales en otras partes del cuerpo, por ejemplo, en formulaciones tópicas para efectos locales en la piel o en formulaciones sistémicas para producir efectos

15

En algunas descripciones los polímeros de la invención se proporcionan como composiciones farmacéuticas en forma de comprimidos masticables. Además del ingrediente activo, se usan comúnmente los siguientes tipos de excipientes: un agente edulcorante para proporcionar la palatabilidad necesaria, más un aglutinante en la que el primero es inadecuado para proporcionar suficiente dureza de comprimidos; un lubricante para minimizar efectos de rozamiento en la pared del troquel y facilitar la eyección de comprimidos; y, en algunas formulaciones se añade una pequeña cantidad de un desintegrante para facilitar la masticación. En general, los niveles de excipientes en comprimidos masticables disponibles en la actualidad están en el orden de 3 a 5 veces de ingrediente(s) activo(s) mientras el agente edulcorante configura el grueso de los ingredientes inactivos.

25

La descripción proporciona comprimidos masticables que contienen un polímero o polímeros de la invención y uno o más excipientes farmacéuticos adecuados para formulación de un comprimido masticable. El polímero usado en comprimidos masticables de la invención tiene preferentemente una proporción de esponjamiento mientras pasan por la cavidad oral y el esófago de menos de aproximadamente 5, preferentemente menos de aproximadamente 4, más preferentemente

30

menos de aproximadamente 3, más preferentemente menos de 2,5, y con la máxima preferencia menos de aproximadamente 2. El comprimido que comprende el polímero, combinado con excipientes adecuados, proporciona propiedades organolépticas aceptables como sensación en la boca, sabor y relleno dental, y al mismo tiempo no plantea ningún riesgo de obstruir el esófago después de la masticación y el contacto con la saliva.

35

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

50

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

60

- La descripción proporciona una composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un polímero descrito en la presente memoria descriptiva y un excipiente adecuado. En algunas formas de realización la invención proporciona una composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un polímero descrito en la presente memoria descriptiva, una carga y un lubricante. La descripción proporciona una
- 5 composición farmacéutica formulada como un comprimido masticable, que comprende un polímero descrito en la presente memoria descriptiva, una carga y un lubricante, en el que la carga se elige entre el grupo que consiste en sacarosa, manitol, xilitol, maltodextrina, fructosa y sorbitol, y en el que el lubricante es una sal de ácido graso de magnesio, como estearato de magnesio.
- 10 El comprimido puede ser de cualquier tamaño y forma compatible con masticabilidad y desintegración en la boca, preferentemente de una forma cilíndrica, con un diámetro de aproximadamente 10 mm a aproximadamente 40 mm y una altura de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 10 mm, con la máxima preferencia un diámetro de aproximadamente 22 mm y una altura de aproximadamente 6 mm.
- 15 En una descripción, el polímero se preformula con un excipiente de bajo peso molecular de T_g alta/punto de fusión alto como manitol, sorbosa, sacarosa con el fin de formar una solución sólida en la que el polímero y el excipiente se mezclan íntimamente. Son útiles procedimientos de mezcla como extrusión, secado por pulverización, secado por enfriamiento, liofilización o granulación en húmedo. La indicación del nivel de mezclado viene dada por procedimientos físicos conocidos como calorimetría de barrido diferencial o análisis mecánico dinámico.
- 20 Los procedimientos para fabricar comprimidos masticables que contengan ingredientes farmacéuticos, incluyendo polímeros, son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la solicitud de patente europea nº EP-373.852-A2 y la patente de EE.UU. nº 6.475.510, y Remington's Pharmaceutical Sciences.
- 25 En algunas descripciones los polímeros de la invención se proporcionan como composiciones farmacéuticas en forma de formulaciones líquidas. En algunas formas de realización la composición farmacéutica contiene un polímero de unión a iones dispersado en un excipiente líquido adecuado. Los excipientes líquidos adecuados son conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

30 EJEMPLOS

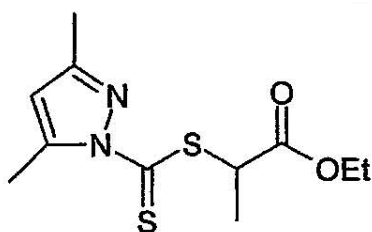
EJEMPLO DE REFERENCIA 1

Síntesis de partículas de polialilamina reticuladas de núcleo-corteza

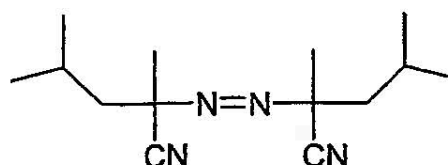
- 35 En este procedimiento, se formaron partículas esféricas mediante un procedimiento de suspensión inversa en el que se reticula un prepolímero (polialilamina) con epíclorohidrina. Se usó un copolímero de bloque para impartir estabilidad mecánica a las gotículas durante la reacción de reticulación y proporcionar una membrana de corteza anclada químicamente a la partícula del núcleo.

40 Procedimiento general para síntesis de copolímeros de bloque

- Los copolímeros de bloque se prepararon por procedimiento de radicales libres vivos RAFT, usando un compuesto de ditiocarbazida como un agente de transferencia de cadena (CTA) reversible y un iniciador de radicales libres de
- 45 diazonitrilo (AMVN) indicados a continuación:



CTA



AMVN

Síntesis de poli(acrilato de n-butilo co-acrilato de t-butilo) primer bloque

Se combinaron acrilato de n-butilo (25 g, 195 mmol) y acrilato de t-butilo (25 g, 195 mmol) con el CTA (173:1 Monómero:CTA, 616 mg, 2,26 mmol) y AIBN (18,6 mg, 0,113 mmol). La proporción entre monómero y CTA se fija de manera que el peso molecular medio en número teórico (Mn) es 20.000 g·mol a conversión del 90%. Se agitó la solución mientras se purgaba con Ar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se calentó a 65°C en Ar mientras se agitaba durante 3 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. ¹H RMN en CDCl₃ mostró conversión del 87% basándose en la desaparición de monómero. Se disolvió el polímero en crudo en 50 ml de acetona y se precipitó en 900 ml de una solución de metanol:agua a 9:1(v/v). Después de varias horas, el aceite polimérico se había separado en el fondo y se desechó la capa superior. Se secó el aceite polimérico al vacío para producir 44 g (rendimiento del 88%) de aceite amarillo extremadamente denso. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 4,15-3,95 (2H, m ancho), 2,45-2,05 (2H, m ancho), 1,95-1,75 (1H, m ancho), 1,60-1,5 (5H, m ancho), 1,5-1,3 (11H, m ancho), 0,93 (3H, t). GPC (THF, estándares de poliestireno): Mn = 25.900; PDI = 1,13. GPC (DMF, estándares de polietilenglicol): Mn = 6.600; PDI = 1,58.

Después de este procedimiento, se prepararon 4 primeros bloques diferentes, que se recogen en la TABLA 3 como Ejemplo 1-1 a 1-4.

TABLA 3

Ejemplo	Identificación	Composición	Peso molecular (g/mol)
1-1	nBA1tBA1_20k	acrilato de n-butilo-co-acrilato de t-butilo 50/50% en moles	20.000
1-2	nDiBA1tBA1_20k	N,N-di-n-butil acrilamida-co-acrilato de t-butilo 50/50% en moles	20.000
1-3	nBA1tBA1_50k	acrilato de n-butilo-co-acrilato de t-butilo 50/50% en moles	50.000
1-4	nDiBA1tBA1_50k	N,N-di-n-butil acrilamida-co-acrilato de t-butilo 50/50% en moles	50.000

Síntesis de poli[(acrilato de n-butilo-co-acrilato de t-butilo)-b-(N,N-dimetilacrilamida-co-metacrilato de glicidilo)]

Primer bloque de Mn = 20.000 teórico y segundo bloque de Mn = 5.000 a conc. del 80%. Se combinaron manualmente una solución de poli(acrilato de n-butilo-co-acrilato de t-butilo) terminada con CTA (2,53 ml, 40% en peso en DMF) y una solución de AMVN (48,1 μ l, 0,00736 mmol, 4% en peso en DMF). A continuación, se purgó la mezcla con Ar durante 20 minutos. Mientras se agitaba a temperatura ambiente, se añadieron N,N-dimetilacrilamida (27,5 μ l, 0,267 mmol) y una solución de metacrilato de glicidilo (14,3 μ l, 0,0296 mmol, 30% en peso en DMF). A continuación, se elevó la temperatura de la solución a 55°C durante 30 minutos mientras se agitaba. En este momento, se añadieron N,N-dimetilacrilamida (10,3 μ l, 0,100 mmol) y una solución de metacrilato de glicidilo (5,4 μ l, 0,0111 mmol, 30% en peso en DMF) por medio de un robot. Cada 10 minutos durante las 4 horas siguientes se añadieron N,N-dimetilacrilamida (10,3 μ l, 0,100 mmol) y una solución de metacrilato de glicidilo (5,4 μ l, 0,0111 mmol, 30% en peso en DMF) mientras la solución se agitaba en Ar a 55°C. Después de que se hubieran completado todas las adiciones, se agitó la solución durante 2 horas adicionales en Ar a 55°C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Se disolvió el polímero en crudo en 2 ml de acetona y se precipitó en 30 ml de agua. Se centrifugó la mezcla resultante a 1.000 rpm durante 60 minutos y a continuación se eliminó la capa de agua superior. Se lavó el polvo polimérico con 10 ml adicionales de agua, se centrifugó y se eliminó la capa de agua. Se secó el polvo húmedo resultante al vacío a 30°C para dar un líquido viscoso. La liofilización subsiguiente proporcionó 1,19 g (rendimiento del 92%) de un sólido pegajoso. GPC (DMF, estándares de polietilenglicol): Mn = 8.500; PDI = 2,10.

Se usaron procedimientos similares para preparar copolímeros de bloque de diversa longitud y composiciones químicas que se comunican en las tablas siguientes, TABLAS 4 y 5.

TABLA 4

Biblioteca: Placa 1 (ID: 100436) Unidad: mg

Fila	Col	nDIBA1tBA1 20k	nDIBA1tBA1 50k	DMF	THE	AMVN	GMA	DMA
A	1	1065,7	0,0	754,2	707,3	2,0	45,8	287,3
A	2	915,9	0,0	709,1	665,0	1,7	78,7	493,8
A	3	714,9	0,0	648,6	608,2	1,3	122,8	770,8
A	4	1065,7	0,0	754,2	707,3	2,0	45,8	287,3
A	5	915,9	0,0	709,1	665,0	1,7	78,7	493,8
A	6	714,9	0,0	648,6	608,2	1,3	122,8	770,8
B	1	982,0	0,0	810,5	760,1	1,8	116,8	190,1
B	2	798,9	0,0	806,5	756,3	1,5	190,1	309,2
B	3	581,8	0,0	801,7	751,8	1,1	276,8	450,4
B	4	982,0	0,0	810,5	760,1	1,8	116,8	190,1
B	5	798,9	0,0	806,5	756,3	1,5	190,1	309,2
B	6	581,8	0,0	801,7	751,8	1,1	276,8	450,4
C	1	0,0	897,8	622,9	584,1	0,7	38,6	242,0
C	2	0,0	770,4	585,8	549,3	0,6	66,2	415,3
C	3	0,0	600,1	536,1	502,7	0,4	103,1	647,0
C	4	0,0	897,8	622,9	584,1	0,7	38,6	242,0
C	5	0,0	770,4	585,8	549,3	0,6	66,2	415,3
C	6	0,0	600,1	536,1	502,7	0,4	103,1	647,0
D	1	0,0	826,5	670,8	629,0	0,6	98,3	160,0
D	2	0,0	671,1	668,2	626,7	0,5	159,7	259,8
D	3	0,0	487,7	665,3	623,9	0,4	232,1	377,6
D	4	0,0	826,5	670,8	629,0	0,6	98,3	160,0
D	5	0,0	671,1	668,2	626,7	0,5	159,7	259,8
D	6	0,0	487,7	665,3	623,9	0,4	232,1	377,6

5 Diseño general y variaciones con respecto al ejemplo (proporciones mol:mol)

Bloque de inicio (sol. 45,5% en peso)

Filas A, B = N,N-di-n-butilacrilamida:acrilato de t-butilo 20k 1:1

Filas C, D = N,N-di-n-butilacrilamida:acrilato de t-butilo 50k 1:1

10 Iniciador: AMVN

Temperatura: 60°C

Composición 2º bloque:

Filas A, C = GMA:DMA 1:9

Filas B, D = GMA:DMA 3:7

Bloque objeto Mn:

A1, B1, A4, B4 = 5k

15

A2, B2, A5, B5 = 10k

A3, B3, A6, B6 = 20k

C1, D1, C4, D4 = 12,5k

C2, D2, C5, D5 = 25k

C3, D3, C6, D6 = 50k

20 Procedimiento 2º bloque:

Columnas 1, 2, 3 = Adición por lotes

Columnas 4, 5, 6 = Adición por puntos

TABLA 5

Biblioteca: Placa 1 (ID: 100369) Unidad: mg

Fila	Col	GMA	DMF	nBA1tBA1 20k	DMA	AIBN
A	1	39,8	1566,0	963,2	249,2	1,2
A	2	72,5	1458,0	842,7	454,2	1,0
A	3	116,8	1311,6	679,3	732,2	0,8
A	4	39,8	1566,0	963,2	249,2	1,2
A	5	72,5	1458,0	842,7	454,2	1,0
A	6	116,8	1311,6	679,3	732,2	0,8
B	1	74,2	1604,6	935,9	206,6	1,2
B	2	132,1	1532,2	800,2	368,0	1,0
B	3	206,6	1439,1	625,7	575,5	0,8
B	4	74,2	1604,6	935,9	206,6	1,2
B	5	132,1	1532,2	800,2	368,0	1,0
B	6	206,6	1439,1	625,7	575,5	0,8

5 Diseño general (proporciones mol:mol)

- Bloque de inicio: Acrilato de n-butilo:acrilato de t-butilo 20k 1:1
 Iniciador: AIBN
 Temperatura: 65°C
 10 Composición 2º bloque: Fila A = GMA:DMA 1:9
 Fila B = GMA:DMA 2:8
 Objeto 2º bloque Mn: Columnas 1, 4 = 5k
 Columnas 2, 5 = 10k
 Columnas 3, 6 = 20k
 15 Procedimiento 2º bloque: Columnas 1, 2, 3 = Adición por lotes
 Columnas 4, 5, 6 = Adición por puntos

Procedimiento general para la síntesis de partículas de polialilamina reticuladas de núcleo/corteza

- 20 Preparación de solución de polialilamina (PAA): se disolvió clorhidrato de polialilamina (Pm 15.000) en agua, y se añadió NaOH para neutralizar el 25% en moles de clorhidrato. La concentración de clorhidrato de polialilamina en solución fue del 33% en peso.

Preparación de solución de copolímero de dibloque: se disolvió copolímero de dibloque en tolueno al 5% en peso.

- 25 Preparación de partículas de núcleo/corteza: En un reactor de vidrio de 15 ml se cargó solución de PAA, solución de copolímero de dibloque y tolueno, y algunas composiciones de solución típica según se muestra en las Tablas 4 a 9. Se emulsionó la mezcla con Ultra-Turrax durante 30 segundos y se introdujo una barra de agitación en la suspensión. Se agitó la suspensión y se calentó a 60°C durante 30 minutos y se añadió epiclorohidrina (10% en moles basado en grupos amina). Se agitó la suspensión adicionalmente a 60°C durante 8 horas y a continuación se enfrió a temperatura ambiente.

- 35 Purificación de partículas de núcleo/corteza: A la mezcla de reacción anterior, se añadió metanol (10 mL) y se precipitaron partículas blancas. Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se centrifugó. Se separaron las partículas blancas de la solución de sobrenadante y se recogieron. Se lavaron adicionalmente las partículas blancas con metanol (10 mL x 2) y agua (10 mL x 3) repitiendo el mismo procedimiento de agitación/centrifuga. Finalmente, las partículas se secaron por congelación durante tres días.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

- 40 Síntesis de perlas reticuladas de 1,3-diaminopropano/epiclorohidrina (referidas en la presente memoria descriptiva como: Perla-Pi-4-s)

El vaso de reacción fue un matraz de 3 litros de tres bocas y base redonda con cuatro deflectores laterales, equipado con un baño de calentamiento de aceite, condensador de reflujo de agua fría y agitador mecánico con un impulsor de 7,6 cm. En este vaso de reacción se introduce una solución de 1,3-diaminopropano (90,2 g, 1,21 moles) disuelto en 90,2 g de agua, tensioactivo (sal sódica de ácido dodecibenzenosulfónico ramificado, 6,4 g disueltos en 100 g de agua) y 1 kg de tolueno. Esta carga inicial se agita a 600 rpm durante 2 minutos y a continuación se reduce a 300 rpm durante 10 minutos antes de la primera adición de epíclorohidrina. Esta velocidad se mantiene durante todo el experimento. La solución se calentó a 80°C y se mantuvo a esta temperatura durante todo el experimento.

En un vaso separado, se preparó una solución del 40% en masa de epíclorohidrina en tolueno. Usando una bomba de jeringuilla, se añadieron 1,2 equivalentes de epíclorohidrina (134,7 g (1,45 moles)) durante un periodo de 3 horas. Se continuó con la reacción durante 2 horas adicionales antes de añadir 0,75 equivalentes de hidróxido de sodio (36,5 g (0,91 moles)) en una solución del 40% en peso. Se añadió la solución de hidróxido de sodio a la reacción por medio de una bomba de jeringuilla durante un periodo de 2,5 horas. La reacción se mantuvo a 80°C durante 8 horas adicionales. Se purificaron las perlas eliminando el tolueno, lavando con 1.000 ml de acetona, seguido por metanol, y a continuación una solución al 20% de NaOH (para eliminar el tensioactivo), y dos veces más con agua desionizada. Las perlas se secaron por congelación durante 3 días para dar un polvo blanco fino que pesaba 160 g (rendimiento del 92%), y que tenía un diámetro medio de 93 µm.

Síntesis de perlas reticuladas de 1,3-diaminopropano/epíclorohidrina (referidas en la presente memoria descriptiva como: Perla-Pi-3-s)

Se usó el procedimiento descrito anteriormente con 1 equivalente de epíclorohidrina.

Síntesis de perlas reticuladas esponjadas con agua preparadas con 1,3-diaminopropano/epíclorohidrina en presencia de tensioactivo (referido en la presente memoria descriptiva como: Perla-Pi-5-s)

Se reprodujo el procedimiento descrito anteriormente para la preparación de perlas a partir de 1,3-diaminopropano/epíclorohidrina exactamente hasta la fase 2. Después de que el matraz de reacción se hubo enfriado a temperatura ambiente, se detuvo la agitación. Las perlas se sedimentan en la base del matraz. Se decantó la capa de tolueno transparente de la reacción y se sustituyó por tolueno nuevo para eliminar la epíclorohidrina sin reaccionar. Este procedimiento se repitió 4 veces y se lavó con un total de 3.000 ml de tolueno. Durante este procedimiento, no se dejaron secar las perlas. El peso total de la solución estaba formado por 756 g añadiendo tolueno para dar una solución del 21% en peso de perla suspendida en tolueno.

35 **EJEMPLO DE REFERENCIA 3**

Preparación de partícula de corteza de etilcelulosa/núcleo 1,3-diaminopropano epíclorohidrina reticulada

Las perlas obtenidas en el Ejemplo 2 se recubren por pulverización con una corteza de polímero de etilcelulosa usando una unidad portátil de recubridora de lecho fluido de Wurster 2"-4"/6". La unidad de lecho fluidizado se acciona de manera que se deposita un recubrimiento de 5 micrómetros de grosor medio en las partículas del núcleo, usando una emulsión acuosa sólida del 30% en peso (Aquacoat® ECD, FMC corp.)

45 **EJEMPLO DE REFERENCIA 4**

Capacidad de unión en una emulación de digestión

Se usó este procedimiento para emular las condiciones de uso de un fármaco de aglutinante de fosfato y medir las características de unión del polímero para fosfato (soluta objeto) en presencia de otros metabolitos (solutos competidores). Se preparó una comida líquida y se digirió artificialmente la comida en presencia de pepsina y jugo pancreático. La secuencia de adición de enzimas y el perfil de pH se controlaron de manera que el procedimiento de digestión se simuló hasta el nivel del yeyuno. Se centrifuga una parte alícuota de la emulación de comida digerida y se somete a ensayo el sobrenadante para fosfato.

Se mezcló una parte alícuota de resina seca de peso P(g) con agitación suave con un volumen fijo, V(ml), de una solución de digestión de comida con una concentración de iones fosfato de C_{inicio} (mM). Después de equilibrado de resina, se decantó la solución por centrifugado y se analizó el sobrenadante para concentración residual de fosfatos por cromatografía iónica, C_{eq} (mM). Se calculó la capacidad de unión como $CU(\text{mmol/g}) = V \cdot (C_{\text{inicio}} - C_{\text{eq}}) / P$.

A. Partículas de polialilamina reticulada de núcleo/corteza

- Los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 se implementaron en un formato de biblioteca de 4 x 6 reactores, en el que la naturaleza del copolímero de bloques se varió de pocillo a pocillo, según se indica en las Tablas 6 a 9. Las entradas corresponden al peso de sustancias químicas usadas en cada pocillo de reacción y a la capacidad de unión de fosfatos medida en el fluido de digestión de la comida. Se calculó un Índice de Selectividad (IS) para medir la unión a fosfatos relativa al material de núcleo (es decir, polialilamina reticulada, Renagel). Cuando el IS era mayor que 1, el material de núcleo de corteza se unía a más fosfato que el polímero de núcleo correspondiente sobre una base de peso. Los valores de IS para los polímeros se incluyen en las Tablas 6 a 9.
- 5
- 10 Los resultados se muestran en las Tablas 6 a 9. Los resultados recopilados en esta serie de ejemplos muestran que las partículas de núcleo-corteza muestran unión superior para fosfato sobre partículas desnudas no encapsuladas en fluido simulado representativo de las condiciones reales de uso. A continuación, se evalúan algunos de los materiales de núcleo-corteza de mejor rendimiento en unión a fosfato en los aspirados ex-vivo a partir del contenido intestinal humano.

TABLA 6

Biblioteca 100411
Biblioteca: Placa 1 Unidad: ul

Fila	Col	tolueno	di-bloque s	PAA s	ECH	di-bloque	Pinicio (mM)	Peg (mM)	CU (mmol/g)	IS (-)
1	1	281	1860	750	22,6	369_A1	7,6	2,98	1,85	1,09
1	2	281	1860	750	22,6	369_A2	7,6	2,41	2,08	1,22
1	3	281	1860	750	22,6	369_A4	7,6	2,99	1,84	1,08
1	4	281	1860	750	22,6	369_A5	7,6	2,85	1,90	1,12
2	1	281	1860	750	22,6	369_B1	7,6	3,15	1,78	1,05
2	2	281	1860	750	22,6	369_B2	7,6	2,35	2,10	1,23
2	3	281	1860	750	22,6	369_B4	7,6	2,76	1,94	1,14
2	4	281	1860	750	22,6	369_B5	7,6	2,86	1,90	1,12
Núcleo de polialilamina							7,6	3,35	1,70	1,00

El dibloque se dispensa como una solución al 5% en peso en tolueno

C:\NrPortb\IPALIB1\SEL\2627159_1.DOC

Nº Expediente WSGR 29.329-715.601

TABLA 7

Biblioteca: Placa 1 (ID: 100482) Unidad: mg

Fila	Cód	Copolímeros de bloque										Piq (mM)	Pincio m(M)	436 D6	436 D5	436 D4	436 B6	436 B5	436 B4	Cód	IS (-)
		436 B6	436 B5	436 B4	436 B3	436 B2	436 B1	436 A6	436 A5	436 A4	436 A3										
1	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,32	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	1,02
1	2	0,00	81,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,05	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2	1,06
1	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,53	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3	1,14
1	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,33	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4	1,02
1	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,57	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	1,28
1	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,66	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6	0,97
2	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,55	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	1,13
2	2	0,00	40,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,36	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2	1,16
2	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,98	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3	1,22
2	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,82	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4	1,24
2	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3,96	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	1,36
2	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,70	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6	1,11
3	1	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	7,09	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	0,91
3	2	0,00	81,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,72	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2	1,11
3	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,57	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3	0,99
3	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,40	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4	1,01
3	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,54	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	0,99
3	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,36	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6	1,16
4	1	0,00	40,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,07	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1	1,06
4	2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,51	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2	1,14
4	3	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,21	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	3	1,33
4	4	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,96	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4	1,22
4	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,58	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5	1,27
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,48	13,41	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6	1,00

Núcleo de polialilamina

Composición de reactor constante (mg)

tolueno PAA H₂O NaOH EPH

1768,95 270,00 511,16 28,64 40,05

Fila 1 y 2: tiempo de sonicación 30 seg

Fila 3 y 4: tiempo de sonicación 90 seg

C:\NirPort\IPALIB1\SEL\2627159_1.DOC

Nº Expediente WSGR 29.329-715.601

TABLA 8

Biblioteca	Muestra	Copolimero de bloque	CU(mmol/g)	Cl(-)
100516	100516 A1	100436 A1	3,02	1,25
100516	100516 A2	100436 A2	3,44	1,43
100516	100516 A3	100436 A3	3,33	1,38
100516	100516 A4	100436 A4	3,01	1,25
100516	100516 A5	100436 A5	3,29	1,37
100516	100516 A6	100436 A6	3,52	1,46
100516	100516 B1	100436 B1	3,30	1,37
100516	100516 B2	100436 B2	3,60	1,49
100516	100516 B3	100436 B3	3,38	1,40
100516	100516 B4	100436 B4	3,52	1,46
100516	100516 B5	100436 B5	3,74	1,55
100516	100516 B6	100436 B6	3,32	1,38
100516	100516 C1	100436 C1	3,89	1,61
100516	100516 C2	100436 C2	3,54	1,47
100516	100516 C3	100436 C3	2,75	1,14
100516	100516 C4	100436 C4	3,57	1,48
100516	100516 C5	100436 C5	3,53	1,47
100516	100516 C6	100436 C6	2,64	1,09
100516	100516 D1	100436 D1	3,78	1,57
100516	100516 D2	100436 D2	3,57	1,48
100516	100516 D3	100436 D3	3,12	1,29
100516	100516 D4	100436 D4	3,40	1,41
100516	100516 D5	100436 D5	3,75	1,55
Núcleo de polialilamina			2,41	1,00

Composición de reactor constante (mg)			
tolueno	PAA	H ₂ O	NaOH
1768,95	270,00	511,16	28,64
			40,05
			40,05

Tiempo de sonicación 30 sec.
La biblioteca 100517 es idéntica a 100516 con la excepción de que las perlas se trataron adicionalmente con HCl 1 M durante 6 h y 60°C para proteger los grupos de terc-butilacrilato en grupos de ácido acrílico.

TABLA 9

Biblioteca	Muestra	Copolímero de bloque	CU(mmol/g)	CI(-)
100517	100517 A1	100436 A1	3,04	1,26
100517	100517 A2	100436 A2	3,30	1,37
100517	100517 A3	100436 A3	3,26	1,35
100517	100517 A4	100436 A4	3,35	1,39
100517	100517 A5	100436 A5	2,86	1,18
100517	100517 B1	100436 B1	3,22	1,33
100517	100517 B2	100436 B2	3,60	1,49
100517	100517 B3	100436 B3	3,64	1,51
100517	100517 B4	100436 B4	3,58	1,48
100517	100517 B5	100436 B5	3,82	1,58
100517	100517 B6	100436 B6	3,62	1,50
100517	100517 C1	100436 C1	3,52	1,46
100517	100517 C2	100436 C2	3,37	1,39
100517	100517 C3	100436 C3	2,86	1,18
100517	100517 C4	100436 C4	3,24	1,34
100517	100517 C5	100436 C5	3,34	1,38
100517	100517 C6	100436 C8	2,22	0,92
100517	100517 D1	100436 D1	3,24	1,34
100517	100517 D2	100436 D2	3,17	1,31
100517	100517 D3	100436 D3	3,21	1,33
100517	100517 D4	100436 D4	3,32	1,38
100517	100517 D5	100436 D5	3,02	1,25
Núcleo de polilamina			2,42	1,00

Composición de reactor constante (mg)			
tolueno	PAA	H ₂ O	NaOH
1768,95	270,00	511,16	28,84
			EPH
			40,05
			Cop. bloque
			40,05

Tiempo de sonicación 30 sec.

La biblioteca 100517 es idéntica a 100516 con la excepción de que las perlas se trataron adicionalmente con HCl 1 M durante 6 h y 60°C para desproteger los grupos de terc-butilacrilato en grupos de ácido acrílico.

C:\NPortb\IPALIB1\SEL12627159_1.DOC

Nº Expediente WSGR 29.329-715.601

B. Partículas de 1,3-diaminopropano/epiclorohidrina reticuladas de núcleo/corteza

- 5 Los procedimientos descritos en el Ejemplo 2 se implementaron en un formato de biblioteca de 4 x 6 reactores, en el que la naturaleza del polímero se varió de pocillo en pocillo, según se indica en las Tablas 11 a 18. Las entradas en las Tablas corresponden al peso de productos químicos usados en cada pocillo de reacción, y a la capacidad de unión a fosfatos medida en el fluido de digestión de la comida. Se calculó un Índice de Selectividad (IS) según se describe anteriormente. Los valores de IS para los polímeros se incluyen en las Tablas 11 a 18.

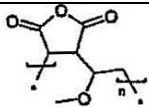
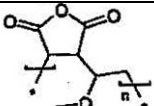
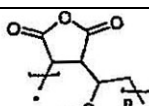
10

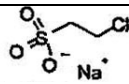
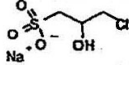
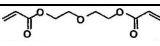
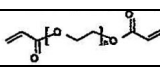
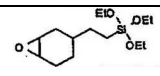
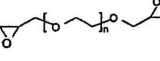
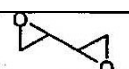
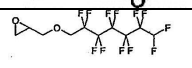
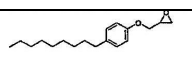
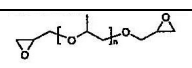
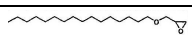
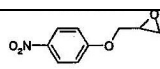
Cada ejemplo comprendía una biblioteca de 22 materiales de núcleo-corteza y un material de núcleo tomado como referencia. Los materiales de núcleo son perlas preparadas a partir de 1,3-diaminopropano/epiclorohidrina reticulada

según se muestra en el Ejemplo 2 (perla 4-s, perla 3-s y perla 5-s). Se usaron como un polvo en seco (perla 4-s, perla 3-s) o como una suspensión espesa en tolueno (perla 5-s). Las partículas de núcleo-corteza se prepararon en reactores semicontinuos dispuestos en un formato de biblioteca 4 x 6. Cada reactor tenía un volumen de 3 ml, se agitó magnéticamente y se controló la temperatura. En un procedimiento típico, las perlas se dispensaron primero, seguido por la adición del disolvente seleccionado en agitación magnética. La temperatura de reacción se estableció en 60°C. A continuación se dispensaron robóticamente los materiales de corteza durante 4 horas y se mantuvieron las 24 reacciones durante otras 12 horas a la temperatura establecida. A continuación se enfrió la biblioteca hasta temperatura ambiente y se transfirió el contenido de los reactores a viales de 15 ml. A continuación se lavaron las perlas de núcleo-corteza repetidamente con un volumen nuevo del mismo disolvente usado durante la reacción de acoplamiento de corteza, a continuación con isopropanol, y finalmente con agua desionizada. Finalmente se liofilizaron las partículas.

Las estructuras químicas de los materiales de corteza usados se muestran en la Tabla 10.

TABLA 10

Etiqueta	Nombre	Nº CAS	Est-ru-c-tura	PM (g/mol)
Corteza-AH-1	POLI(ÉTER METILVINÍLICO-ALT-ANHÍDRIDO MALEICO)			PM ~20.000
Corteza-AH-2	POLI(ÉTER METILVINÍLICO-ALT-ANHÍDRIDO MALEICO)			PM ~50.000
Corteza-AH-3	POLI(ÉTER METILVINÍLICO-ALT-ANHÍDRIDO MALEICO)	9011-16-9		Mn ~80.000 Pm ~216.000
Corteza-AH-4	POLI(ESTIRENO-ANHÍDRIDO MALEICO) 50:50 (molar)			PM = 1.600
Corteza-AH-5	POLI(ESTIRENO-ANHÍDRIDO MALEICO) 75:25 (molar)			PM = 1.900
Corteza-AH-6	POLI(ESTIRENO-co-ANHÍDRIDO MALEICO), TERMINACIÓN CON CUMENO	26762-29-8		Mn = 1.600
Corteza-AH-7	POLI(ESTIRENO-co-ANHÍDRIDO MALEICO), TERMINACIÓN CON CUMENO	26762-29-8		Mn = 1.700
Corteza-AH-8	POLI(ESTIRENO-co-ANHÍDRIDO MALEICO). ÉSTER ISOCTÍLICO PARCIAL, TERMINACIÓN CON CUMENO	160611-46-1		Mn = 2.300 FW = 658,8
Corteza-AH-9	POLI(ESTIRENO-co-ANHÍDRIDO MALEICO), 2-BUTOXIETILÉSTER PARCIAL, TERMINACIÓN CON CUMENO	160611-50-7		Mn medio = 2.500
Corteza-AH-10	POLI(ETILENO-co-ACRILATO DE ETILO-co-ANHÍDRIDO MALEICO)	41171-14-6		/
Corteza-AH-11	POLI(ESTIRENO-co-ANHÍDRIDO MALEICO), ÉSTER PROPÍLICO	160611-48-3		Mn ~1.900

Etiqueta	Nombre	Nº CAS	Est-ruc-tura	PM (g/mol)
	PARCIAL, TERMINACIÓN CON CUMENO			
Corteza-AH-12	POLIETILENO-injerto-ANHÍDRIDO MALEICO	106343-08-2		FW ~154,2
Corteza-AH-13	POLIISOPRENO-injerto-ANHÍDRIDO MALEICO	139948-75-7		FW = 234,3 Mn ~25.000
Corteza-AH-14	POLI(ETILENO-co-ACRILATO DE BUTILO-co-ANHÍDRIDO MALEICO)	64652-60-4		FW = 268,3
Corteza-CI-1	SAL SÓDICA DE ÁCIDO SULFÓNICO DE 2-CLOROETANO	15484-44-3		166,56
Corteza-CI-2	SAL SÓDICA DE ÁCIDO 3-CLORO-2-HIDROXIPROPANOSULFÓNICO	126-83-0		196,59
Corteza-Mc-1	DIACRILATO DE DIETILENGLICOL	4074-88-8		214,22
Corteza-Mc-2	DIACRILATO DE POLI(ETILENGLICOL)	26570-49-8		Mn ~700
Corteza-Mc-3	POLI(co-METACRILATO DE ETILENO-co-METACRILATO DE GLICIDILO)	51541-08-3		FW = 256,3
Corteza-EP-1	2-(3,4-EPOXICICLOHEXIL)-ETILTRIETOXISILANO			288,5
Corteza-EP-2	ÉTER POLI(ETILGLICOL)DIGLICÍLICO	26403-72-5		526,6
Corteza-EP-3	ÉTER POLI(ETILGLICOL) (200)DIGLICÍLICO	26403-72-5		200
Corteza-EP-4	ÉTER POLI(ETILGLICOL) (400)DIGLICÍLICO	26403-72-5		400
Corteza-EP-5	ÉTER POLI(ETILGLICOL) (600)DIGLICÍLICO	26403-72-5		600
Corteza-EP-6	ÉTER POLI(ETILGLICOL) (1000)DIGLICÍLICO	26403-72-5		1.000
Corteza-EP-7	DIEPÓXIDO DE 1,3-BUTADIENO	1464-53-5		86,09
Corteza-EP-8	3-(1H,1H,7H-DODECAFLUOROHEPTILOXI)-1,2-EPOXIPROPANO	799-34-8		388,15
Corteza-EP-9	ÉTER 4-NONILFENILGLICIDÍLICO	6178-32-1		276,42
Corteza-EP-10	ÉTER POLI(PROPILENGLICOL) DIGLICÍLICO	26142-30-3		640
Corteza-EP-11	ÉTER GLICIDILHEXADECÍLICO	15965-99-8		298,51
Corteza-EP-12bis	2-[(4-NITROFENOXI)METIL]OXIRANO	5255-75-4		195,18

Etiqueta	Nombre	Nº CAS	Est-ruc-tura	PM (g/mol)
Corteza-EP-12	POLI(BISFENOL A-co-EPICLOROHIDRINA), EXTREMO PROTEGIDO CON GLICIDILO	25036-25-3		FW = 487,0 Mn ~355
Corteza-EP-13	POLI(BISFENOL A-co-EPICLOROHIDRINA), EXTREMO PROTEGIDO CON GLICIDILO			FW = 487,0 Mn ~1.075
Corteza-EP-14	POLI(BISFENOL A-co-EPICLOROHIDRINA), EXTREMO PROTEGIDO CON GLICIDILO			Mn ~1.750
Corteza-EP-15	POLI(BISFENOL A-co-EPICLOROHIDRINA), EXTREMO PROTEGIDO CON GLICIDILO			/
Corteza-EP-16	POLI(ÉTER o-CRESILGLICÍLICO)-co-FORMALDEHÍDO)	29690-82-2		FW = 194,2 Mn ~540
Corteza-EP-17	POLI(ÉTER o-CRESILGLICÍLICO)-co-FORMALDEHÍDO)	29690-82-3		FW = 194,2 Mn ~1.270
Corteza-EP-18	POLI(ETILENO-co-METACRILATO DE GLICIDILO)	26061-90-5		FW = 170,2
Corteza-EP-19	ÉTER BISFENOL DIGLICÍLICO	1675-54-3		
Corteza-EP-20	POLI(DIMETILOSILOXANO) TERMINADO CON DIGLICIDILO	130167-23-6		FW = 282,5 EW ~490
Corteza-EP-21	POLI[(ÉTER FENILGLICÍLICO)-co-FORMALDEHÍDO]	/		FW = 180,2 Mn ~345
Corteza-EP-22	POLI[(ÉTER FENILGLICÍLICO)-co-FORMALDEHÍDO]	28064-14-4		FW = 180,2 Mn ~570
Corteza-EP-23	POLI[(ÉTER FENILGLICÍLICO)-co-DICICLOPENTADIENO]	119345-05-0		FW = 286,4 Mn ~490
Corteza-EP-24	POLI(EPICLOROHIDRIN-co-ÓXIDO DE ETILENO-co-ÉTER ALIGLICIDÍLICO	26587-37-1		
Corteza-EP-25	ÉTER GLICIDÍLICO DE ACEITE DE RICINO	74398-71-3		
Corteza-EP-26	ÉTER TETRAFENILOLETANOGLICIDÍLICO	/		
Corteza-EP-27	RESINAS EPOXÍDICAS - 828	/		

Los resultados se muestran en las Tablas 11 a 18. Los resultados recopilados en esta serie de ejemplos muestran que las partículas de núcleo-corteza de la invención muestran una velocidad de unión más alta para fosfato sobre partículas desnudas no encapsuladas en fluido simulado representativo de las condiciones reales de uso.

TABLA 11

ID biblioteca	fila	columna	NaOH	Corteza-EP-10	Corteza-EP-12	Corteza-EP-16	Corteza-Mc-3	perla-pi3	perla-pi4	perla-pi5	tolueno	agua	CU (mmol/g)	IS (-)
100433	A	1	0,00					1,25				23,75	0,41	0,78
100433	A	2	0,00					1,25				23,75	0,46	0,85
100433	A	3	0,00					1,25				23,75	0,43	0,81
100433	A	4	0,00					1,25				23,75	0,40	0,74
100433	A	5	0,00					1,25				23,75	0,40	0,75
100433	A	6	0,00					1,25				23,75	0,48	0,90
100433	B	1	0,00					1,25				23,75	0,50	0,93
100433	B	2	0,00					1,25				23,75	0,51	0,94
100433	B	3	0,00					1,25				23,75	0,58	1,07
100433	B	4	0,00					1,25				23,75	0,64	1,19
100433	B	5	0,00					1,25				23,75	0,38	0,70
100433	B	6	0,00					1,25				23,75	0,35	0,68
100433	C	1	0,10					1,25				23,68	0,29	0,55
100433	C	2	0,10					1,25				23,68	0,60	1,12
100433	C	3	0,10					1,25				23,66	0,49	0,91
100433	C	4	0,10					1,25				23,68	0,70	1,30
100433	C	5	0,10					1,25				23,68	0,44	0,82
100433	C	6						25,00					0,54	1,00
100433	D	1						1,25			23,75		0,56	1,03
100433	D	2						1,25			23,75		0,63	1,18
100433	D	3						1,25			23,75		0,50	0,94
100433	D	4						1,25			23,75		0,57	1,06
100433	D	5						1,25			23,75		0,43	0,80
100461	A	1					24,00			120,00	2256,00		1,47	1,08
100461	A	2					56,40			141,00	2622,60		1,46	1,07
100461	A	3					95,88			159,80	2840,32		1,45	1,07
100461	A	4					124,00			155,00	2821,00		1,48	1,09
100461	A	5					108,60			108,60	1954,80		1,40	1,03
100461	B	1		32,92						164,60	3094,48		1,26	0,92
100461	B	2		59,04						147,60	2745,36		1,51	1,11
100461	B	3		95,24						160,40	2851,36		1,46	1,09
100461	B	4		128,12						161,40	2937,48		1,46	1,07
100461	B	5		136,10						136,10	2449,60		1,57	1,15
100461	C	1			33,18					165,90	3116,92		1,38	1,02
100461	C	2			54,20					135,50	2520,30		1,39	1,02
100461	C	3			90,36					150,60	2771,04		1,53	1,13
100461	C	4			93,36					116,70	2123,94		1,35	1,00
100461	C	5			146,70					146,70	2676,60		1,52	1,12
100461	C	6								165,10			1,36	1,00

TABLA 11 (continuación)

ID biblioteca	fila	columna	NaOH	Corteza-EP-10	Corteza-EP-12	Corteza-EP-16	Corteza-Mc-3	perla-pi3	perla-pi4	perla-pi5	tolueno	agua	Cl ⁻ (mmol/g)	IS ⁻
100461	D	1				32,56				162,80	3060,64		1,37	1,01
100481	D	2				75,16				187,90	3494,84		1,24	0,91
100461	D	3				65,94				109,90	2022,18		1,44	1,06
100461	D	4				100,08				125,10	2276,82		1,49	1,10
100461	D	5				166,30				166,30	2993,40		1,47	1,08
100462	A	1					24,21		121,02		2275,23		1,51	1,13
100462	A	2					44,65		111,62		2076,04		1,54	1,15
100462	A	3					84,15		106,91		1967,16		1,45	1,08
100462	A	4					76,94		86,18		1750,48		1,46	1,09
100462	A	5					109,49		109,49		1970,89		1,53	1,14
100462	B	1		22,44					112,20		2109,42		1,49	1,11
100462	B	2		45,46					113,65		2113,93		1,41	1,05
100462	B	3		67,79					112,98		2078,83		1,55	1,16
100462	B	4		89,98					112,46		2046,68		1,55	1,16
100462	B	5		102,12					102,12		1838,21		1,51	1,12
100462	C	1			22,22				111,09		2088,49		1,59	1,28
100462	C	2			42,87				107,44		1998,31		1,76	1,31
100462	C	3			59,03				98,39		1810,28		1,74	1,30
100462	C	4			86,34				107,92		1864,13		1,59	1,18
100462	C	5			108,15				108,15		1946,70		1,48	1,10
100462	C	6							100,30		377,30		1,34	1,00
100462	D	1				20,03			100,15		1882,80		1,60	1,20
100462	D	2				38,24			95,59		1778,01		1,80	1,34
100462	D	3				56,73			94,54		1739,57		1,75	1,31
100462	D	4				85,36			106,70		1941,96		2,00	1,49
100462	D	5				103,19			103,19		1857,49		2,06	1,54

TABLA 12

ID biblioteca	fila	columna	Corteza-AH-11	Corteza-AH-9	Corteza-EP-8	Corteza-IC-1	perla-pi5	acetato de etilo	metanol	tolueno	agua	CU(mmol/g)	IS(-)
100468	A	1		31,70			158,50	2979,80				1,48	0,96
100468	A	2		76,28			190,70	3547,02				1,63	1,06
100468	A	3		106,20			177,00	3256,80				1,56	1,01
100468	A	4		133,20			166,50	3030,30				1,50	0,98
100468	A	5		123,40			123,40	2221,20				1,53	0,99
100468	B	1	28,06				140,30	2637,64				1,70	1,10
100468	B	2	52,48				131,20	2440,32				1,60	1,04
100468	B	3	84,48				140,80	2590,72				1,70	1,10
100468	B	4	106,00				132,50	2411,50				1,73	1,12
100468	B	5	146,40				146,40	2635,20				1,70	1,11
100468	C	1				28,96	144,80			2722,24		1,53	0,99
100468	C	2				50,20	125,50			2334,30		1,45	0,94
100468	C	3				93,48	155,80			2668,72		1,48	0,98
100468	C	4				140,24	175,30			3190,46		1,37	0,89
100468	C	5				188,80	188,80			3398,40		1,19	0,78
100468	C	6					221,10					1,54	1,00
100468	D	1			41,38		206,90			3889,72		1,44	0,94
100468	D	2			61,84		154,60			2875,56		1,49	0,97
100468	D	3			109,62		182,70			3361,68		1,46	0,95
100468	D	4			117,04		146,30			2662,66		1,45	0,94
100468	D	5			148,20		148,20			2667,60		1,48	0,95

TABLA 13

ID biblioteca	fila	columna	Corteza-EP-1	Corteza-EP-10	Corteza-EP-12bis	Corteza-EP-13	Corteza-Mc-2	perla-pis	acetato de etilo	tolueno	Cu[mol/g]	IS(-)
100473	A	1		94,02				156,70		2883,28	1,68	1,10
100473	A	2		89,82				149,70		2754,48	1,52	0,99
100473	A	3		114,12				190,20		3499,68	1,57	1,02
100473	A	4		95,76				159,60		2936,64	1,47	0,96
100473	A	5		81,12				135,20		2487,68	1,47	0,96
100473	B	1		98,52				164,20		3021,28	1,49	0,97
100473	B	2		98,76				164,60		3028,64	1,44	0,94
100473	B	3		109,80				183,00		3367,20	1,37	0,89
100473	B	4		92,70				154,50		2842,80	1,41	0,92
100473	B	5		114,24				190,40		3503,36	1,46	0,96
100473	C	1		90,18				150,30		2765,52	1,46	0,95
100473	C	2		90,00				150,00		2760,00	1,43	0,94
100473	C	3		82,74				137,90		2537,36	1,41	0,92
100473	C	4		99,12				165,20		3039,68	1,35	0,88
100473	C	5		106,32				177,20		3260,48	1,36	0,89
100473	C	6						212,40			1,53	1,00
100473	D	1		90,84				151,40		2785,76	1,24	0,81
100473	D	2		100,68				167,80		3087,52	1,42	0,93
100473	D	3		113,82				189,70		3490,48	1,45	0,95
100473	D	4		105,36				175,60		3231,04	1,46	0,95
100473	D	5		90,30				150,50		2769,20	1,51	0,99
100474	A	1		90,16				150,30		2765,52	1,64	1,19
100474	A	2		86,88				144,80		2664,32	1,42	1,03
100474	A	3		101,94				169,90		3126,16	1,26	0,91
100474	A	4		100,92				168,20		3094,88	1,36	0,99
100474	A	5		94,32				157,20		2892,48	1,47	1,07
100474	B	1		88,02				146,70		2699,28	1,36	0,98
100474	B	2		95,70				159,50		2934,80	1,37	0,99
100474	B	3		89,88				149,80		2756,32	1,48	1,07
100474	B	4		108,02				181,70		3343,28	1,40	1,02
100474	B	5		86,46				144,10		2651,44	1,43	1,04
100474	C	1		84,60				141,00		2594,40	1,42	1,03
100474	C	2		89,52				149,20		2745,28	1,45	1,05
100474	C	3		84,72				141,20		2598,08	1,48	1,07

TABLA 13 (continuación)

ID biblioteca	fila	columna	Corteza-EP-1	Corteza-EP-10	Corteza-EP-12bis	Corteza-EP-13	Corteza-Mc-2	perla-pis	acetato de etilo	tolueno	CU(mmol/g)	ISI
100474	C	4		112,02				186,70		3435,28	1,44	1,04
100474	C	5		104,58				174,30		3207,12	1,42	1,03
100474	C	6						216,20			1,38	1,00
100474	D	1		94,50				157,50		2898,00	1,48	1,07
100474	D	2		110,40				184,00		3385,60	1,42	1,03
100474	D	3		102,18				170,30		3133,52	1,72	1,25
100474	D	4		87,84				146,40		2693,76	1,54	1,12
100474	D	5		97,86				163,10		3001,04	1,53	1,11
100480	A	1			29,76			148,80	2797,44		1,32	0,95
100480	A	2			77,96			194,90	3625,14		1,18	0,85
100480	A	3			102,24			170,40	3135,36		0,95	0,68
100480	A	4			133,28			166,60	3032,12		0,79	0,57
100480	A	5			143,90			143,90	2590,20		0,80	0,57
100480	B	1						160,40	3015,52		0,99	0,71
100480	B	2				32,08		173,00	3217,80		1,14	0,82
100480	B	3				112,20		187,00	3440,80		1,24	0,89
100480	B	4				130,72		163,40	2973,88		1,35	0,96
100480	B	5				155,80		155,80	2804,40		1,12	0,80
100480	C	1	31,16					155,80		2928,04	1,25	0,90
100480	C	2	56,00					140,00		2804,00	1,30	0,93
100480	C	3	95,16					158,60		2918,24	1,45	1,03
100480	C	4	157,76					197,20		3589,04	1,56	1,12
100480	C	5	162,60					162,60		2926,80	1,55	1,11
100480	C	6						149,00			1,40	1,00
100480	D	1						148,80		2797,44	1,44	1,03
100480	D	2					29,76	184,20		3426,12	1,39	0,89
100480	D	3					73,68	156,30		2875,92	1,39	1,00
100480	D	4					93,78	164,20		2988,44	1,34	0,96
100480	D	5					131,36	145,10		2611,80	1,31	0,84

TABLA 14

ID biblioteca	fila	columna	Corteza-EP-11	Corteza-EP-12bis	Corteza-EP-8	Corteza-EP-9	perla-p14	perla-p15	acetato de etilo	metanol	tolueno	CU[mmol/g]	ISI(-)
100484	A	1		3,41				170,70	3299,89			1,89	1,36
100484	A	2		10,50				181,50	3058,00			1,78	1,28
100484	A	3		20,14				183,10	3455,76			1,82	1,31
100484	A	4		21,39				138,00	2800,61			1,36	0,98
100484	A	5		32,68				163,30	3070,04			1,29	0,93
100484	B	1			3,17			159,30			3004,53	1,85	1,33
100484	B	2			10,22			157,20			2976,58	1,83	1,39
100484	B	3			19,91			181,00			3419,09	1,83	1,32
100484	B	4			25,05			181,60			3045,35	1,89	1,38
100484	B	5			28,72			148,50			2783,66	1,91	1,38
100484	C	1				2,99		149,50			2837,51	2,09	1,51
100484	C	2				10,04		154,40			2923,56	1,95	1,41
100484	C	3				19,93		181,20			3422,87	1,83	1,32
100484	C	4				25,78		166,20			3132,04	1,80	1,30
100484	C	5				30,60		153,00			2876,40	1,85	1,33
100484	C	6						211,50				1,39	1,00
100484	D	1	3,07					153,30			2909,63	1,39	1,00
100484	D	2	12,33					185,70			3591,97	1,88	1,35
100484	D	3	18,22					165,60			3128,18	1,76	1,27
100484	D	4	27,27					175,90			3314,84	1,77	1,27
100484	D	5	32,16					160,80			3023,04	1,83	1,32
100485	A	1		3,05			152,38		2318,55		573,15	1,29	0,92
100485	A	2		9,71			149,33		2285,81		561,77	1,03	0,73
100485	A	3		17,53			159,33		2410,31		599,37	1,04	0,74
100485	A	4		25,50			164,51		2481,38		618,89		
100485	A	5		35,53			177,66		2671,67		668,34	0,89	0,63
100485	B	1			3,34		167,03				3170,31	1,39	0,98
100485	B	2			8,54		131,44				2488,80	0,69	0,49
100485	B	3			16,87		153,38				2897,42	1,12	0,80
100485	B	4			23,64		152,48				2873,50	1,49	1,06
100485	B	5			33,68		168,42				3168,30	1,55	1,10
100485	C	1				3,08	152,78				2899,67	1,31	0,93
100485	C	2				9,44	145,19				2749,25	1,50	1,06
100485	C	3				16,51	150,09				2835,14	1,49	1,05
100485	C	4				24,86	160,40				3022,70	1,42	1,01
100485	C	5				28,95	144,82				2722,54	1,38	0,98
100485	C	6					139,29				524,01	1,41	1,00
100485	D	1	3,02				150,99				2865,79	1,45	1,03
100485	D	2	10,35				159,29				3016,06	1,48	1,05
100485	D	3	22,61				205,53				3882,41	1,02	0,73
100485	D	4	23,91				154,29				2807,54	1,24	0,88
100485	D	5	28,81				144,06				2708,33	0,82	0,58

TABLA 15

Biblioteca: Placa 1 (ID: 100500) Unidad: mg

Fila	Col	perla-pi-4	tolueno	Corteza-EP-12	CU(mmol/g)	IS(-)
1,00	1,00	171,99	3233,41	34,40	1,31	1,26
1,00	2,00	144,02	2678,73	57,61	0,93	0,90
1,00	3,00	152,57	2807,20	91,54	1,15	1,10
1,00	4,00	156,60	2850,07	125,28	0,71	0,68
1,00	5,00	156,32	2813,83	156,32	0,78	0,75
2,00	1,00	156,72	2946,39	31,34	1,39	1,33
2,00	2,00	156,74	2915,44	62,70	1,61	1,54
2,00	3,00	154,35	2840,04	92,61	2,08	1,99
2,00	4,00	154,35	2809,17	123,48	0,53	0,50
2,00	5,00	153,59	2764,69	153,59	0,60	0,57
2,00	6,00	140,87	529,93	0,00	0,89	0,86
3,00	1,00	140,18	2635,29	28,04	1,15	1,11
3,00	2,00	148,66	2765,06	59,46	1,84	1,77
3,00	3,00	142,44	2620,95	85,47	1,72	1,65
3,00	4,00	149,00	2711,71	119,20	2,27	2,18
3,00	5,00	137,05	2466,83	137,05	0,73	0,70
3,00	6,00	153,03	575,67	0,00	1,04	1,00
4,00	1,00	141,54	2660,95	28,31	1,24	1,19
4,00	2,00	148,47	2761,54	59,39	1,60	1,54
4,00	3,00	130,16	2394,91	78,09	1,17	1,12
4,00	4,00	137,76	2507,23	110,21	1,37	1,31
4,00	5,00	140,22	2523,91	140,22	0,96	0,93

TABLA 16

Biblioteca: Placa 2 (ID: 100500) Unidad: mg

Fila	Col	perla-pi-4	tolueno	Corteza-EP-16	CU(mmol/g)	IS(-)
1,00	1,00	150,72	2833,48	30,14	0,94	0,87
1,00	2,00	150,15	2792,79	60,06	1,22	1,12
1,00	3,00	143,91	2648,00	86,35	1,33	1,23
1,00	4,00	153,43	2792,35	122,74	1,81	1,67
1,00	5,00	154,94	2788,88	154,94	1,01	0,94
2,00	1,00	150,32	2825,98	30,06	1,00	0,93
2,00	2,00	149,12	2773,65	59,65	1,44	1,33
2,00	3,00	149,18	2744,99	89,51	1,93	1,78
2,00	4,00	147,19	2678,84	117,75	1,49	1,38
2,00	5,00	147,82	2660,74	147,82	0,92	0,85
2,00	6,00	147,27	554,03	0,00	0,92	0,85
3,00	1,00	140,45	2640,42	28,09	0,96	0,88
3,00	2,00	141,39	2629,91	56,56	1,50	1,39
3,00	3,00	140,51	2585,40	84,31	0,96	0,89
3,00	4,00	149,00	2711,71	119,20	1,76	1,63
3,00	5,00	131,23	2362,12	131,23		0,00
3,00	6,00	150,21	565,09	0,00	1,08	1,00
4,00	1,00	149,21	2805,05	29,84	0,98	0,91
4,00	2,00	151,98	2826,77	60,79	1,33	1,23
4,00	3,00	155,36	2858,59	93,21	1,40	1,30
4,00	4,00	173,78	3162,71	139,02	2,00	1,85
4,00	5,00	144,52	2601,40	144,52	2,10	1,94

TABLA 17

Biblioteca: Placa 2 (ID: 100487) Unidad: mg

Fila	Col	perla-pi-4	tolueno	Corteza-EP-9	Corteza-EP-2	Corteza-EP-14	acetato de etilo	CU(mmol/g)	IS(-)
1,00	1,00	164,43	3091,28	8,22	24,66	0,00	0,00	0,66	0,87
1,00	2,00	145,70	2709,98	14,57	43,71	0,00	0,00	0,27	0,36
1,00	3,00	147,57	2715,23	22,14	66,41	0,00	0,00	0,26	0,35
1,00	4,00	149,25	2716,30	29,85	89,55	0,00	0,00	0,54	0,71
1,00	5,00	150,19	2703,46	37,55	112,64	0,00	0,00	0,46	0,60
2,00	1,00	143,43	2696,48	9,56	19,12	0,00	0,00	0,57	0,76
2,00	2,00	134,19	2495,93	17,89	35,78	0,00	0,00	0,57	0,76
2,00	3,00	137,07	2522,03	27,41	54,83	0,00	0,00	0,56	0,74
2,00	4,00	134,36	2445,32	35,83	71,66	0,00	0,00	0,53	0,70
2,00	5,00	133,22	2398,03	44,41	88,82	0,00	0,00	0,51	0,68
3,00	1,00	136,77	2386,69	6,84	0,00	20,52	184,64	0,50	0,66
3,00	2,00	151,94	2415,77	15,19	0,00	45,58	410,22	1,14	1,52
3,00	3,00	150,82	2164,30	22,62	0,00	67,87	610,83	1,50	1,98
3,00	4,00	155,74	1993,42	31,15	0,00	93,44	840,97	1,12	1,48
3,00	5,00	157,73	1774,47	39,43	0,00	118,30	1064,68	0,94	1,24
3,00	6,00	153,01	575,59	0,00	0,00	0,00	0,00	0,75	1,00
4,00	1,00	155,30	2733,19	10,35	0,00	20,71	186,35	0,50	0,67
4,00	2,00	150,36	2435,83	20,05	0,00	40,10	360,86	1,03	1,36
4,00	3,00	153,95	2278,47	30,79	0,00	61,58	554,22	1,36	1,80
4,00	4,00	151,60	2031,43	40,43	0,00	80,85	727,68	1,38	1,83
4,00	5,00	151,56	1818,68	50,52	0,00	101,04	909,34	1,24	1,64

C:\NrPortb\IPALIB1\SEL\2627159_1.DOC

Nº Expediente WSGR 29.329-715.601

TABLA 18

Biblioteca: Placa 1 (ID: 100486) Unidad: mg

Fila	Col	perla-pi-4	tolueno	Corteza-EP-9	Corteza-EP-11	Corteza-EP-2	Corteza-EP-14	acetato de etilo	CU(mmol/g)	IS(-)
1,00	1,00	138,29	2599,76	27,66	0,00	0,00	0,00	0,00	0,69	0,95
1,00	2,00	150,40	2797,48	60,16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,62	0,85
1,00	3,00	152,42	2804,49	91,45	0,00	0,00	0,00	0,00	0,59	0,82
1,00	4,00	157,56	2867,65	126,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,44	0,61
1,00	5,00	140,22	2523,91	140,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,40	0,56
2,00	1,00	153,01	2876,51	0,00	30,60	0,00	0,00	0,00	0,40	0,55
2,00	2,00	154,37	2871,30	0,00	61,75	0,00	0,00	0,00	0,32	0,44
2,00	3,00	162,50	2989,96	0,00	97,50	0,00	0,00	0,00	0,43	0,60
2,00	4,00	150,26	2734,64	0,00	120,20	0,00	0,00	0,00	0,36	0,49
2,00	5,00	139,04	2502,74	0,00	139,04	0,00	0,00	0,00	0,44	0,61
3,00	1,00	157,29	2957,05	0,00	0,00	31,46	0,00	0,00	0,29	0,40
3,00	2,00	153,91	2862,71	0,00	0,00	61,56	0,00	0,00	0,33	0,45
3,00	3,00	150,84	2775,51	0,00	0,00	90,51	0,00	0,00	0,40	0,55
3,00	4,00	162,02	2948,67	0,00	0,00	129,61	0,00	0,00	0,35	0,49
3,00	5,00	154,41	2779,43	0,00	0,00	154,41	0,00	0,00	0,38	0,53
3,00	6,00	161,45	607,35	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,72	1,00
4,00	1,00	156,49	2660,36	0,00	0,00	0,00	31,30	281,69	0,60	0,83
4,00	2,00	157,65	2364,71	0,00	0,00	0,00	63,06	567,53	1,38	1,91
4,00	3,00	157,12	2042,59	0,00	0,00	0,00	94,27	848,46	1,46	2,02
4,00	4,00	153,24	1685,61	0,00	0,00	0,00	122,59	1103,31	1,37	1,89
4,00	5,00	155,00	1395,01	0,00	0,00	0,00	155,00	1395,01	1,20	1,66

C:\NrPortb\IPALIB1\SEL12627159_1.DOC

Nº Expediente WSGR 29.329-715.601

EJEMPLO DE REFERENCIA 5**5 Medidas de capacidad de unión en un tampón que no interfiere**

Se mezcla una parte alícuota de resina seca de peso P(g), con agitación suave, con un volumen fijo, V(ml), de una solución de iones fosfato de concentración C_{inicio} (mM) con tampón a pH 6,5. Después de equilibrado de resinas, se decanta la solución por centrifugado y se analiza el sobrenadante en cuanto a concentración de fosfato residual por

10 cromatografía iónica, C_{eq} (mM). La capacidad de unión se calcula como $CU \text{ (mmol/g)} = V \cdot (C_{\text{inicio}} - C_{\text{eq}})/P$.

Capacidad de unión en aspirados ex-vivo

En este ejemplo se da a pacientes sanos una comida de la misma composición que la preparada para la emulación de digestión y a continuación se muestrean partes alícuotas de quimo usando una sonda colocada en la luz del intestino delgado.

- 5 Se intuba a sujetos normales con una sonda de polivinilo de doble luz, con una bolsa pesada de mercurio fija al extremo de la sonda para facilitar el movimiento de la sonda en el intestino delgado. Se sitúa una apertura de aspiración de la sonda de doble luz en el estómago y la otra apertura está en el ligamento de Treitz (en el yeyuno superior). La colocación tiene lugar con el uso de fluoroscopia.
- 10 Después de colocar la sonda correcta, se infunden 550 mL de una comida de prueba líquida estándar (suplementada con un marcador, polietilenglicol (PEG) - 2 g/550 mL) en el estómago a través de la apertura 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 de tiempo requerida para comer comidas normales.
- 15 Se aspira el quimo yeyunal desde la sonda cuya luz está situada en el ligamento de Treitz. Este fluido se recoge continuamente durante intervalos de 30 minutos durante un periodo de dos horas y media. Esto produce 5 muestras que se mezclan, se mide su volumen y se liofilizan.
- 20 El procedimiento de unión a fosfato es idéntico al descrito anteriormente con el experimento de tampón sin interferencia, con la salvedad de que se usa líquido aspirado ex-vivo (después de reconstitución del material seco por congelación en la cantidad apropiada de agua desionizada). La capacidad de unión en el aspirado ex-vivo (AV) se calcula de la misma manera. Las composiciones de núcleo-corteza se unen a más fosfato que el componente de núcleo correspondiente.

25 **Ejemplo de referencia 6: Procedimiento de selección de membrana semipermeable con alta selectividad de unión a potasio sobre magnesio y calcio**

Este protocolo describe un procedimiento para optimizar materiales poliméricos con referencia a sus características de permselectividad de iones, que a continuación pueden usarse como componente de corteza para fabricación de partículas de intercambio iónico de núcleo-corteza selectivas de potasio.

- 30

Síntesis de polímeros y preparación de membrana:

Se prepararon materiales poliméricos de membrana con diferentes composiciones mediante copolimerización radical de DBA (N,N'-dibutilacrilamida) y DEAEMA (N,N'-dietilaminoetilmetacrilato) en una caja de manipulación con guantes usando reactores miniaturizados en un formato de biblioteca. Se usó AIBN como iniciador y etanol como disolvente. Se aislaron los polímeros por precipitación en agua, se secaron por congelación y se caracterizaron mediante ¹H-RMN. La composición del polímero (% en moles de DBA) está comprendida entre el 30% y el 70% y el peso molecular está comprendido entre 200K y 300K según se muestra a continuación:

- 40

Tabla 19

ID polímero 101224	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Mn (x10 ³)	327	326	322	285	240	217
Mw (x10 ³)	584	563	520	467	411	340
PDI	1,78	1,73	1,61	1,64	1,71	1,56
Composición (DBA, %moles)	31,2	37,1	48,5	56,1	64,4	68,5

- Se prepararon membranas de polímeros vertiendo una solución de tolueno al 2% en peso de DBA-co-DEAEMA en una membrana de diálisis de celulosa regenerada (membrana CR con Pm corte de 14 K). Después de que se evaporara el tolueno, se formó una membrana de polímero en la parte superior de la membrana de diálisis. Se preparó así una membrana compuesta de membrana de polímero y membrana CR.
- 45

Estudio de permeabilidad en cationes

La membrana compuesta se pinzó primero en un tubo de vidrio con diámetro de 13 mm, y a continuación se sumergió en una solución de 2 L de donador de cationes. El tubo se rellenó con 10 ml de solución de aceptor (solución de lactosa con la misma osmolalidad que la solución de donador (240 mM)). Se muestreó la solución de aceptor en un intervalo de tiempo especificado y se analizó mediante cromatografía de iones. Véase fig. 3.

Se preparó la solución de donador mezclando la solución acuosa de NaCl, KCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. Se aplicó tampón a la solución hasta pH 6 usando 14 mM de solución de MES (ácido 2-[N-morfolin]etanosulfónico). Las concentraciones de los diferentes cationes determinadas por CI fueron las siguientes: $[\text{Na}^+]$, 40,46 mM; $[\text{K}^+]$, 31,44 mM; $[\text{Mg}^{2+}]$, 33,25 mM; $[\text{Ca}^{2+}]$, 22,324 mM.

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

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

donde C_0 es la concentración inicial del soluto en el compartimento del donador y C_a la concentración en el compartimento del aceptor en el tiempo t , V_a es el volumen del compartimento del aceptor y S la superficie de la membrana.

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

30 Coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes a través de diferentes membranas:

La Tabla 14 muestra los coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes en diferentes membranas. Cuando los polímeros son más hidrófilos (Polímero D3 y D4 con DBA del 48,5% y el 56,1%, respectivamente), todos los cationes, como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} , son más permeables y sus coeficientes de permeabilidad son comparables a los obtenidos a través de una membrana de diálisis en blanco (membrana CR) y reflejan la autodifusividad de los cationes. Sin embargo, con el contenido de DBA creciente en membrana de polímero (véase Tabla 20 para D5 y D6), los coeficientes de permeabilidad de diferentes cationes disminuyeron en comparación con la membrana en blanco, lo que significa que la naturaleza hidrófoba de la membrana de polímero podría hacer a los cationes menos permeables a través de la barrera hidrófoba.

Tabla 20: Coeficientes de permeabilidad de cationes en diferentes membranas

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

Otra característica para la permeabilidad de diferentes cationes es su permselectividad. Normalizando el valor de P_{Na^+} como 1, puede calcularse la permselectividad para otros cationes y los resultados se muestran en la Tabla 21. La

permselectividad de P_{Mg}/P_{Na} y P_{Ca}/P_{Na} disminuye con el creciente contenido de DBA en las membranas de polímeros, lo que implica que unas membranas más hidrófobas de polímeros pueden tener mejor selectividad para diferentes cationes. Para una mejor selectividad para diferentes cationes, deberían considerarse dos factores: la densidad de carga y la hidrofobicidad de la membrana.

5

Tabla 21

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

Ejemplo 7: Síntesis de perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico

- 10 Se preparan perlas por un procedimiento de suspensión directa en el que se dispersa una mezcla de éster 2-fluoroacrílico de metilo/divinilbenceno/peróxido de benzoilo en una proporción en peso de 90/9/1 en agua con alta cizalla con polivinilalcohol como agente de suspensión. Se agita la suspensión y se calienta a 80°C durante 10 horas. Se elimina el monómero residual por mediante depuración con vapor. A continuación, se filtran las perlas y se tratan con NaOH acuoso 3 M para hidrolizar el polímero, a continuación, se lava, se trata con HCl, se lava con agua, y finalmente se
- 15 seca para formar las partículas deseadas de ácido poli- α -fluoroacrílico. El diámetro medio de las perlas es de 250 micrómetros según se mide mediante Master Sizer (Malvern, RU).

Ejemplo de referencia 8: Preparación de partículas de ácido poli-2-fluoroacrílico/núcleo-(DBA-DEAEMA)/corteza

- 20 Las partículas de núcleo-corteza se preparan formando un recubrimiento de polímero D2 en las perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico preparadas en el ejemplo 5 usando una recubridora Wurster. El polímero de corteza preparado en el ejemplo 4 se disuelve primero en el 20% en peso en tolueno, y a continuación se dispersa la solución así obtenida en agua en una proporción en peso de 1:4 con el 2% en peso basándose en la fase orgánica de CTAB (bromuro de hexadeciltrimetilamonio) como tensioactivo, usando un homogeneizador Ultra-Turrax de alta cizalla. A continuación, se
- 25 elimina el tolueno por evaporación a presión reducida. El diámetro medio de las partículas de dispersión es de 0,3 micrómetros, según se mide mediante Dispersión Luminosa Dinámica. Las perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico se recubren por pulverización con la dispersión del polímero de corteza usando una unidad portátil de recubridora de lecho fluido de Wurster de 5,08 componente – 10,16/15,24 cm (2"-4"/6"). La unidad de lecho fluidizado se acciona de manera que se deposita un recubrimiento de 5 micrómetros de grosor medio en las partículas del núcleo.

30

Ejemplo de referencia 9: Preparación de partículas de núcleo de sulfonato de poliestireno/corteza de polietilenimina con propiedades de unión selectiva a Na^+ y K^+

Procedimiento para recubrimiento de PEI en perlas Dowex

35

Se compraron perlas de PEI (poli(etilenimina), Pm 10.000) y Dowex (forma H, X4-200) a partir de fuentes comerciales. Se prepararon soluciones acuosas de PEI con diferentes concentraciones disolviendo PEI directamente en agua nanopura.

- 40 Se mezclaron perlas Dowex secas pesadas con solución acuosa de PEI en tubos de vidrio de formato de biblioteca. Después de un tiempo de reacción especificado, se sellaron los tubos y se centrifugaron a 1.000 rpm durante 15 minutos, a continuación, se decantaron totalmente las soluciones de sobrenadante. A las perlas de cada tubo se añadió agua nanopura hasta un volumen total de 10 ml y se sellaron todos los tubos y revolvieron durante 30 minutos. Se repitió la misma revolución-centrifugado 3 veces. Las perlas se secaron por congelación y se pesaron hasta que se obtuvo un
- 45 peso constante.

En la Tabla 22 se muestra la composición de la solución de reacción y el peso del gel.

Tabla 22: Condiciones para recubrimiento de PEI en perlas

Peso de perla Dowex (g)	Conc. PEI (% en peso)	Volumen PEI (ml)	Tiempo de reacción (horas)	ID perla recubierta	Aumento de peso ($\Delta\%$ en peso)
0,1274	2,5	10	1	DOWEX(2,5wt-1h)	*
0,2223	2,5	10	6	DOWEX(2,5wt-6h)	3,1
0,1609	1,5	10	1	DOWEX(2,5wt-1h)	*
0,2407	1,5	10	6	DOWEX(2,5wt-6h)	0,9
0,2016	0,5	10	1	DOWEX(2,5wt-1h)	*
0,2347	0,5	10	6	DOWEX(2,5wt-6h)	*

* No se observó aumento de peso.

Procedimiento para estudio de unión

- 5 Se disolvió una mezcla de NaCl, KCl, MgCl₂ y CaCl₂ en un tampón de MES (pH 6,0) (MES, 2-[ácido N-morfolin]etanosulfónico). La concentración para cada catión se determinó por Cl. Las concentraciones para Na⁺, K⁺, Mg²⁺ y Ca²⁺ son 26,4 mM, 9,75 mM, 4,75 mM y 4,16 mM respectivamente.

- 10 Se introdujeron perlas recubiertas con PEI secas pesadas en un tubo que contenía 5 ml de solución tampón de MES de NaCl, KCl, MgCl₂ y CaCl₂. Se selló el tubo y se revolió. Después de un cierto periodo de tiempo según se indica en la fig. 4, el tubo se centrifugó. A continuación, se extrajeron 100 microlitros de solución del sobrenadante para análisis por Cl. La cantidad de unión de perlas recubiertas con PEI para diferentes cationes se calculó a partir del cambio de concentración en la solución.

- 15 El cálculo es el siguiente:

$$\text{Ion unido en perlas (mmol/g)} = [V \times (C_0 - C_t) / \{\text{peso de perlas} \times 1.000\}]$$

C₀: concentración inicial de ion metálico (en mM)C_t: concentración de ion metálico después de unión de perlas en un cierto tiempo (t h) (en mM)

- 20 V: volumen de solución (5 ml)

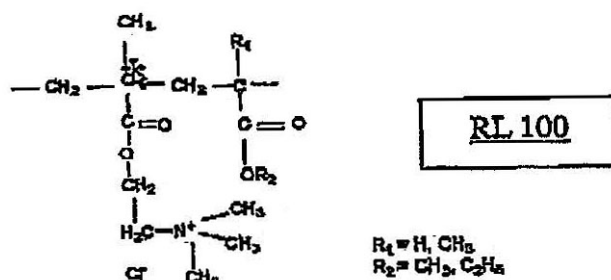
Peso de perlas (g)

- 25 Los datos de unión de diferentes perlas recubiertas con PEI para diferentes cationes se muestran en la fig. 4. Las perlas DOWEX recubiertas con PEI muestran unión mayor a Na⁺ y K⁺ que las perlas sin recubrimiento (perlas desnudas). Las perlas recubiertas muestran una unión mucho más selectiva que las perlas desnudas. Cuanto más grueso es el recubrimiento de PEI (por ejemplo, Dowex (2,5 peso-6 h), recubierto a partir de solución del 2,5% en peso de PEI durante 6 horas), más selectivo es para los diferentes cationes. El estudio cinético de unión muestra que la unión de cationes se equilibra más deprisa para las perlas con recubrimiento más fino y las perlas desnudas.

- 30 **Ejemplo de referencia 10: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de Eudragit**

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

- 35



La corteza se aplicó usando una recubridora Wurster FluidAir.

La unión se midió en las siguientes condiciones:

5 Solución de donador: 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂

Concentración de perlas: 4 mg/ml

Duración: 6 horas

La fig. 5 muestra el efecto de la corteza en unión a Mg²⁺ y K⁺. Con una proporción creciente de corteza-núcleo, la unión a Mg²⁺ disminuyó y la unión a K⁺ aumentó. Un recubrimiento de corteza del 20% en peso dio una capacidad de unión a K⁺

10 de 1,65 meq/g, que es aproximadamente 3 veces más alta que para Dowex sin recubrimiento.

Ejemplo de referencia 11: Perlas de sulfonato de poliestireno con corteza de polietilenimina bencilada

Síntesis de polietilenimina (PEI) bencilada

15

En un matraz de base redonda de 250 ml se cargaron 15,6 g de PEI (363 mmol de -NH₂) y 125 ml de etanol, esta mezcla se agitó magnéticamente hasta que la PEI se disolvió completamente, a continuación, se añadieron posteriormente 30 g de NaHCO₃ (FW, 84; 256 mmol) y 40 ml de cloruro de bencilo (363 mmol). La mezcla anterior se hizo reaccionar a 55°C en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Se añadió diclorometano a la mezcla de reacción de suspensión

20

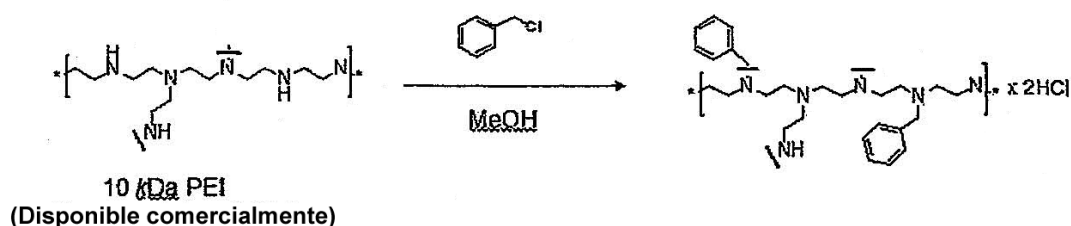
espesa, seguido por filtración para eliminar la sal inorgánica. Se eliminó al vacío el disolvente del filtrado. Se usó diclorometano de nuevo para redissolver el producto de reacción; se eliminó adicionalmente la sal inorgánica por filtrado.

Se eliminó de nuevo al vacío el disolvente en el filtrado. Finalmente, se trituró el producto en hexano, se filtró y se lavó con hexano, y se secó al vacío. El grado de bencilación fue del 84% según se determinó por ¹H RMN. Se prepararon

25

ajustando el cloruro de bencilo a la proporción de PEI.

La polietilenimina bencilada (Ben-PEI) se recubrió en perlas Dowex.



30

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

35

La unión se midió en las siguientes condiciones:

Soluciones de donador: 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂

Concentración de perlas: 4 mg/ml

Duración: 6 y 24 horas

40

Los resultados de las medidas de unión se muestran en la fig. 6. La Ben(84)-PEI mostró unión selectiva para potasio después de 6 y 24 horas según se revela por la menor unión a Mg²⁺ en comparación con perlas desnudas.

La fig. 7 representa la estabilidad de las perlas Dowex (K) recubiertas con Ben(84)-PEI en condiciones ácidas representativas de las condiciones ácidas en el estómago. Las perlas se expusieron a HCl de pH 2 durante 6 horas, se aislaron y se secaron. Se probó la selectividad de unión para las perlas después de tratamiento. Las condiciones de unión fueron las siguientes:

- 5 Soluciones de donador: 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂
 Concentración de perlas: 4 mg/ml
 Duración: 6 y 24 horas

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

Ejemplo de referencia 12: Perlas de FAA con corteza de polietilenimina bencilada

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

La unión se midió en las siguientes condiciones:

- 20 Soluciones de donador: 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂
 Concentración de perlas: 4 mg/ml
 Duración: 6 horas

- 25 La unión a potasio se calculó a partir de la ingesta real de magnesio y la capacidad global de unión de polímero que fue de 5,74 meq/g. Los resultados se muestran en la fig. 8. Aumentando la proporción de corteza/núcleo se produjo una disminución de la unión a magnesio que indica un aumento en la unión a potasio.

Ejemplo de referencia 13: Recubrimiento por precipitación controlada inducida por cambio de pH

- 30 La corteza comprendía PEI bencilada, Ben (~20%); y Ben (~40%) en un núcleo de Dowex (K). La unión se midió en 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂.

- 35 La fig. 9 muestra los resultados de los experimentos de unión. El procedimiento de precipitación controlada para PEI bencilada al 40% muestra mejor recubrimiento y esta combinación de procedimiento de recubrimiento y materiales da una selectividad de unión más alta.

Ejemplo de referencia 14: Cribado de membrana de polímeros de corteza

- 40 Los polímeros de corteza se cribaron por recubrimiento de una membrana plana por medio de vertido de disolvente y uso de la membrana recubierta como barrera en una celda de difusión, según se ilustra en la fig. 10. La solución de donador fue 50 mM de ácido 2-[N-morfolino]etanosulfónico (MES) con tampón a pH 6,5 con 50 mM K⁺ y Mg²⁺. El coeficiente de permeabilidad se calculó según se describe en el Ejemplo 4 anterior. Se sometió a ensayo B-PEI reticulada usando este procedimiento. Se reticuló B-PEI (35% en moles) con diacrilato de 1,4-butanodiol. Se hizo reaccionar el agente de reticulación en la parte superior de una B-PEI seca durante 4 horas. El cribado se realizó en 50 mM KCl y 50 mM MgCl₂ en 50 mM de tampón MES. El agente de reticulación (diacrilato) reaccionó con membrana de B-PEI (35% en moles). Según se muestra en la fig. 11, la adición del agente de reticulación redujo el coeficiente de permeabilidad y también mostró buena selectividad.

- 50 Se evaluaron también las mezclas de Eudragit RL 100 y RS 100 usando el procedimiento de la fig. 10. Los resultados se muestran en la fig. 12. La adición de RS100 en RL100 puede reducir la permeabilidad y la permselectividad permanece en el mismo intervalo. Las membranas con más del 50% en peso de RS 100 pierden selectividad ([K⁺] en la misma escala, pero [Mg²⁺] muy superior que otros compuestos).

Ejemplo de referencia 15: Efectos de los ácidos biliares en unión a K⁺

- 55 Se recubrió primero Dowex(Li) (~100 μ m) con solución acuosa de PEI. Se eliminó el sobrenadante y se reticuló adicionalmente el recubrimiento con 1,2-bis-(2-yodoetoxi)-etano (BIEE). Se midió la unión en 50 mM de KCl y 50 mM de MgCl₂, tampón de MES, pH 6,5. El extracto de ácidos biliares usados fue de 2 mg/ml (extracto porcino biliar con 60% de ácidos biliares y el 40% desconocido, es decir, ácidos grasos libres, fosfolípidos, etc.). Tiempo: 6 y 24 h y contenido de 60 perlas: 4 mg/ml. Los resultados se muestran en la fig. 13. Se observó rendimiento mejorado de la corteza en presencia

de ácidos biliares, ácidos grasos y lípidos.

REIVINDICACIONES

1. Una partícula de núcleo-corteza que comprende
- 5 un núcleo consistente en perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico, y una corteza que comprende un recubrimiento entérico.
2. Una partícula de núcleo-corteza según la reivindicación 1, en la que la corteza comprende un recubrimiento entérico de polímeros acrílicos Eudragit.
- 10 3. Una partícula de núcleo-corteza según la reivindicación 1 o 2, en la que la corteza también comprende Eudragit RL 100 y/o Eudragit RS 100.
4. El uso de una partícula de núcleo-corteza según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la
- 15 preparación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal en fase terminal e hipercalcemia.
5. Una composición farmacéutica que comprende una partícula de núcleo-corteza según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 20 6. Unas partículas de núcleo-corteza según las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento de la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad renal en fase terminal e hipercalcemia.
7. Un procedimiento para la preparación de partículas de núcleo-corteza, comprendiendo el procedimiento
- 25 las etapas de:
provisión de un núcleo que comprende o consiste en perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico,
deposición de una corteza sobre el núcleo, en la que la corteza comprende un recubrimiento entérico.
- 30 8. El uso de perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico para la preparación de partículas de núcleo-corteza, comprendiendo dichas partículas
un núcleo que consiste en perlas de ácido poli-2-fluoroacrílico y
una corteza que comprende un recubrimiento entérico.
- 35 9. Un procedimiento según la reivindicación 7 o un uso según la reivindicación 8, en el que la corteza comprende un recubrimiento entérico de polímeros acrílicos Eudragit.
10. Un procedimiento según la reivindicación 7 o 9 o un uso según la reivindicación 8 o 9, en el que la corteza
- 40 también comprende Eudragit RL 100 y/o Eudragit RS 100.

FIG. 1

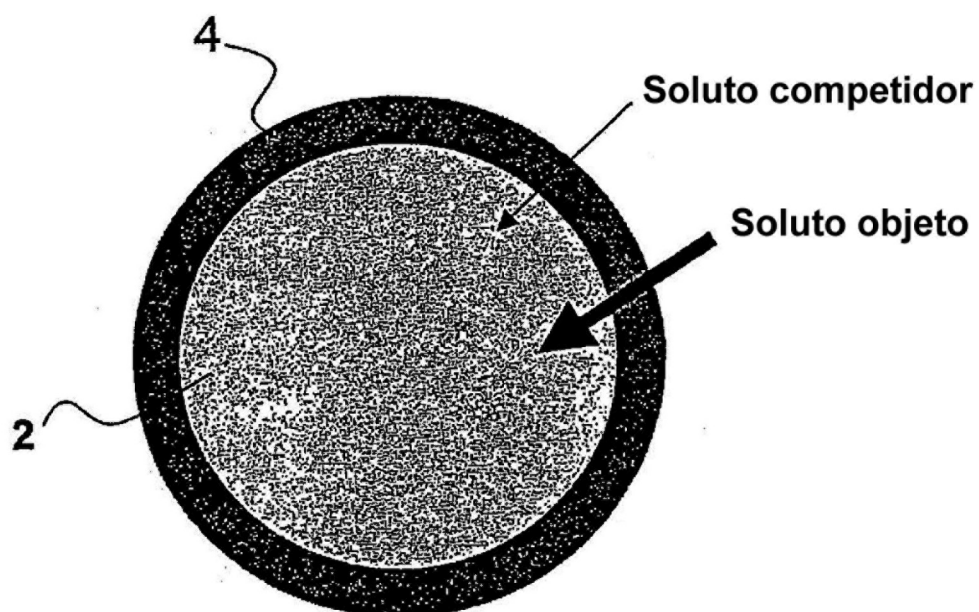


FIG. 2

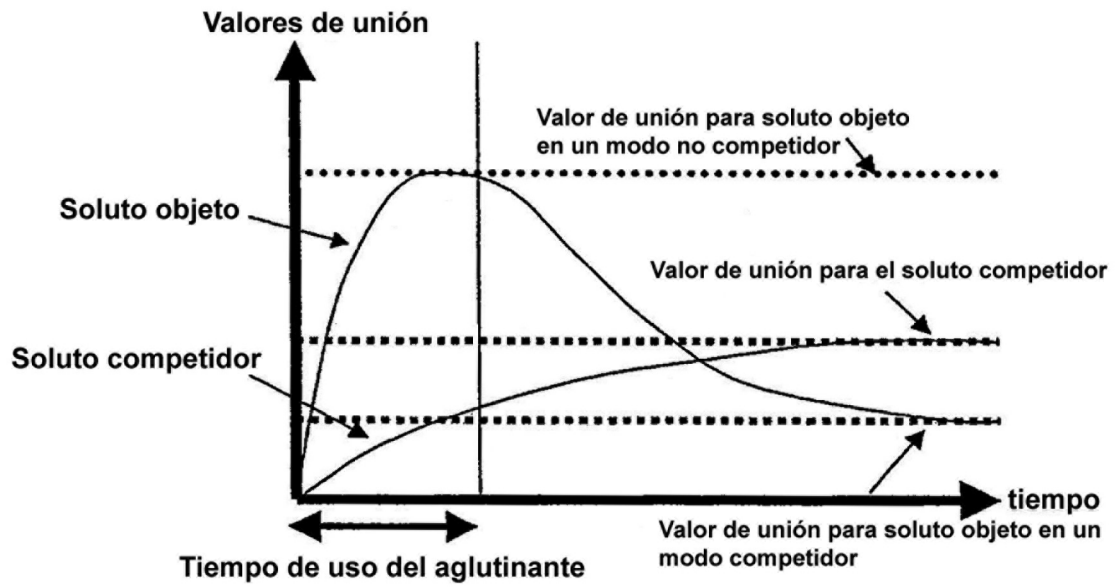


FIGURA 3

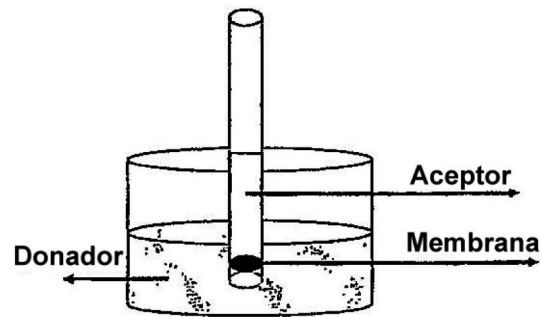


FIGURA 4

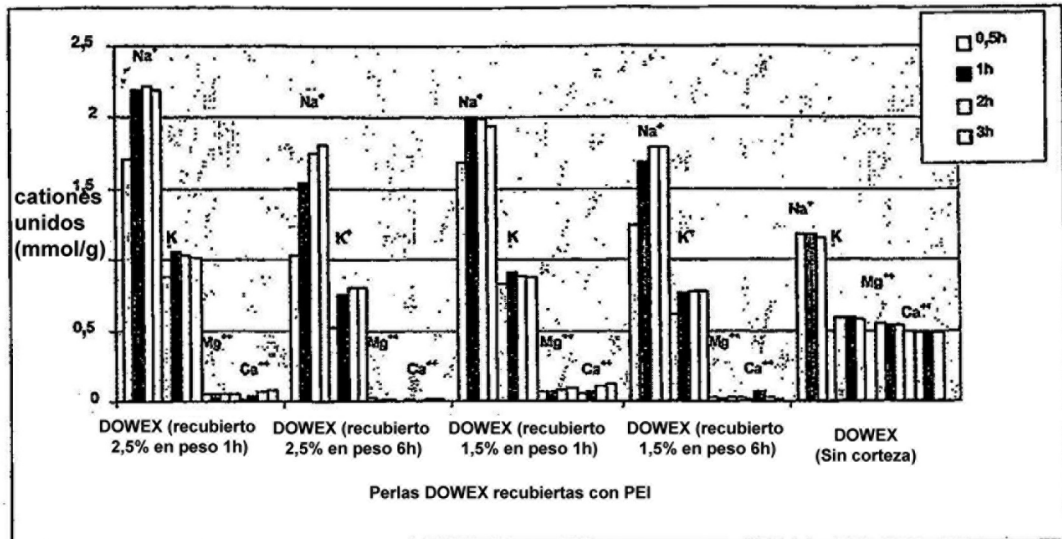


FIGURA 5

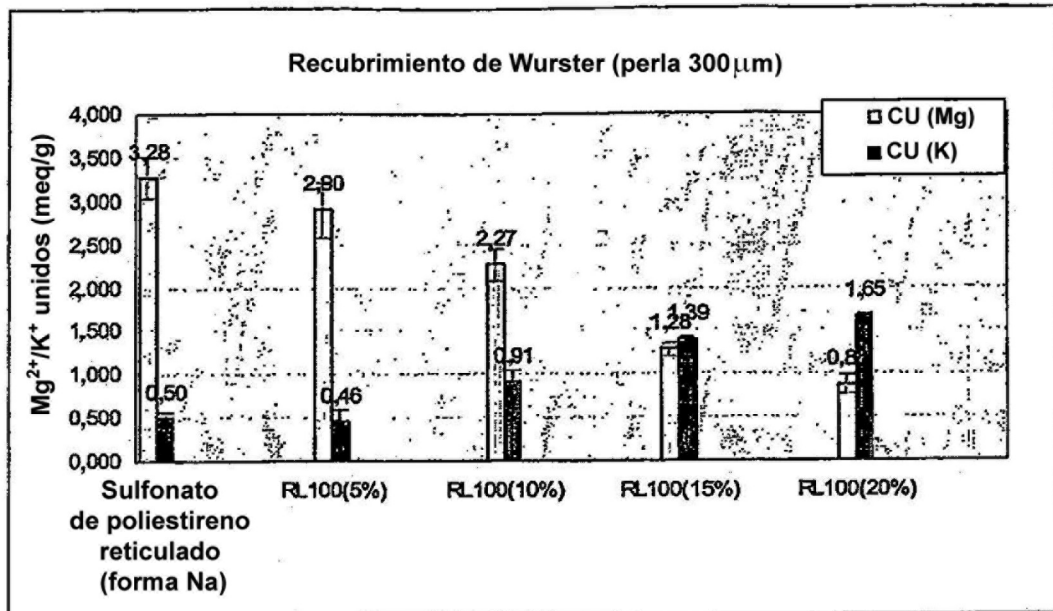


FIGURA 6

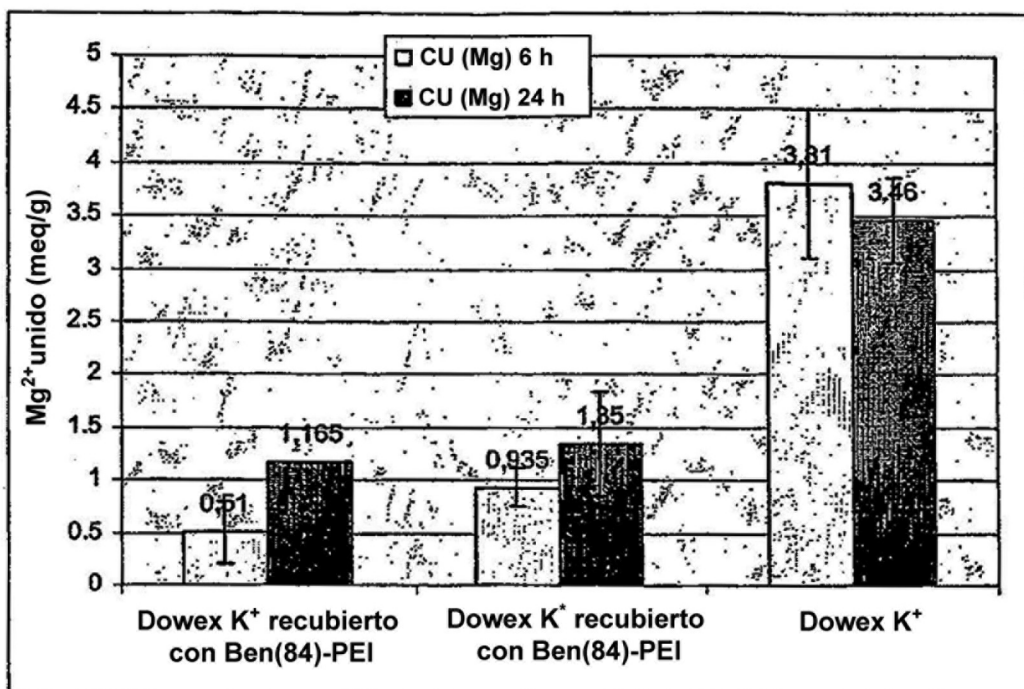


FIGURA 7

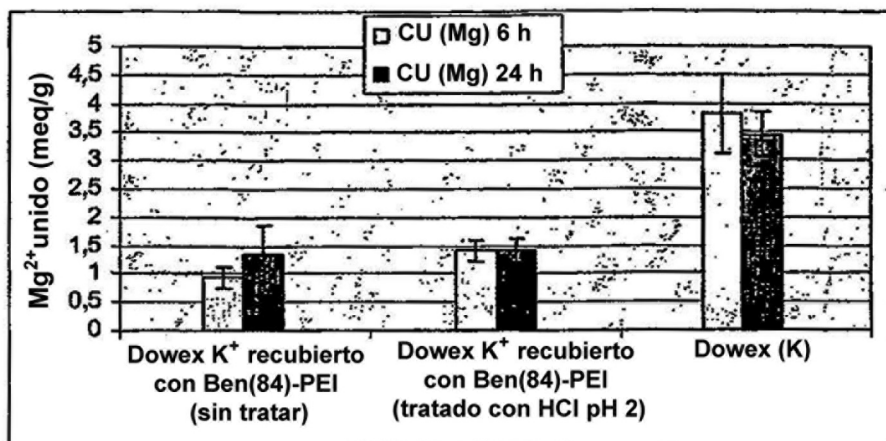


FIGURA 8

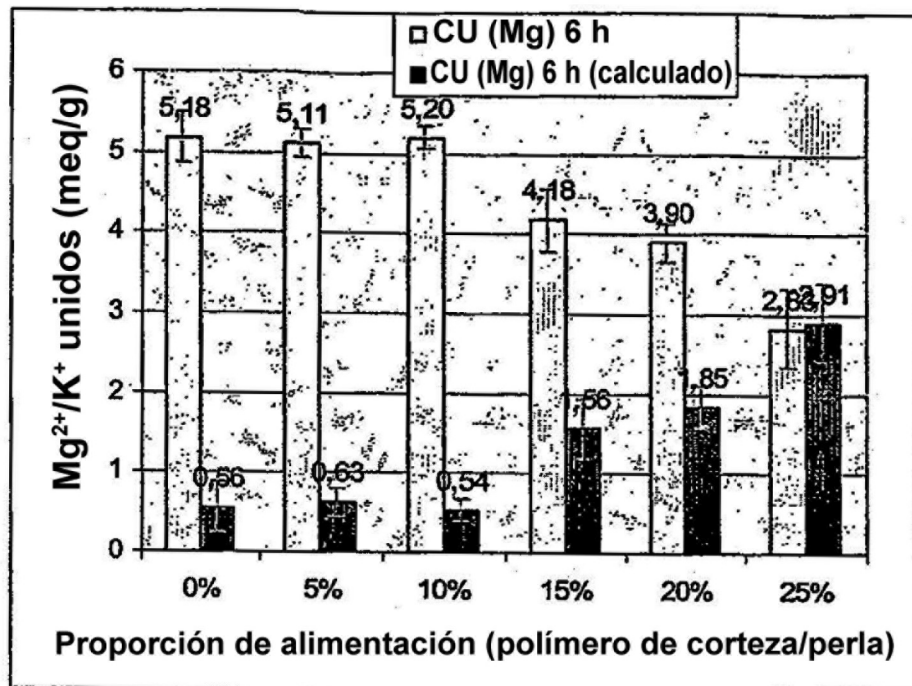


FIGURA 9

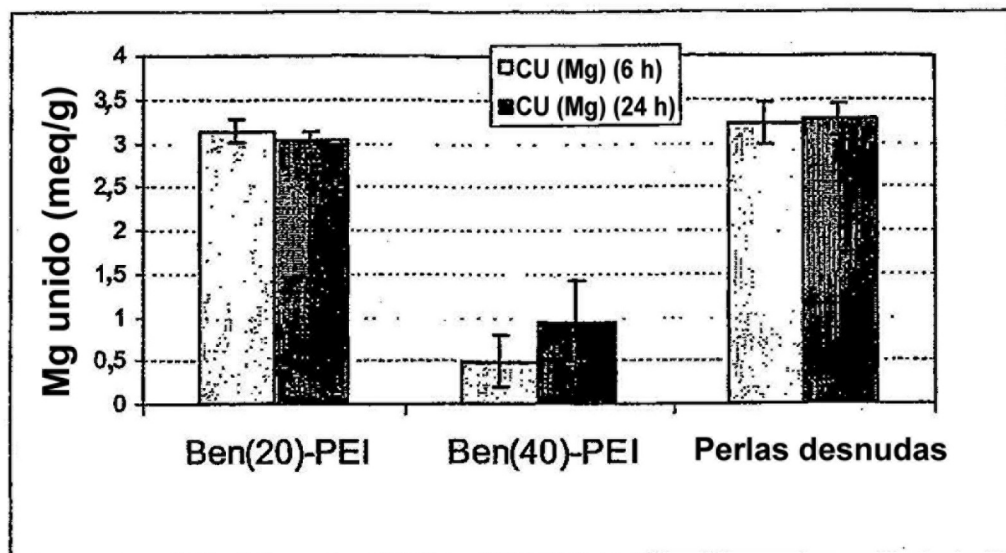


FIGURA 10

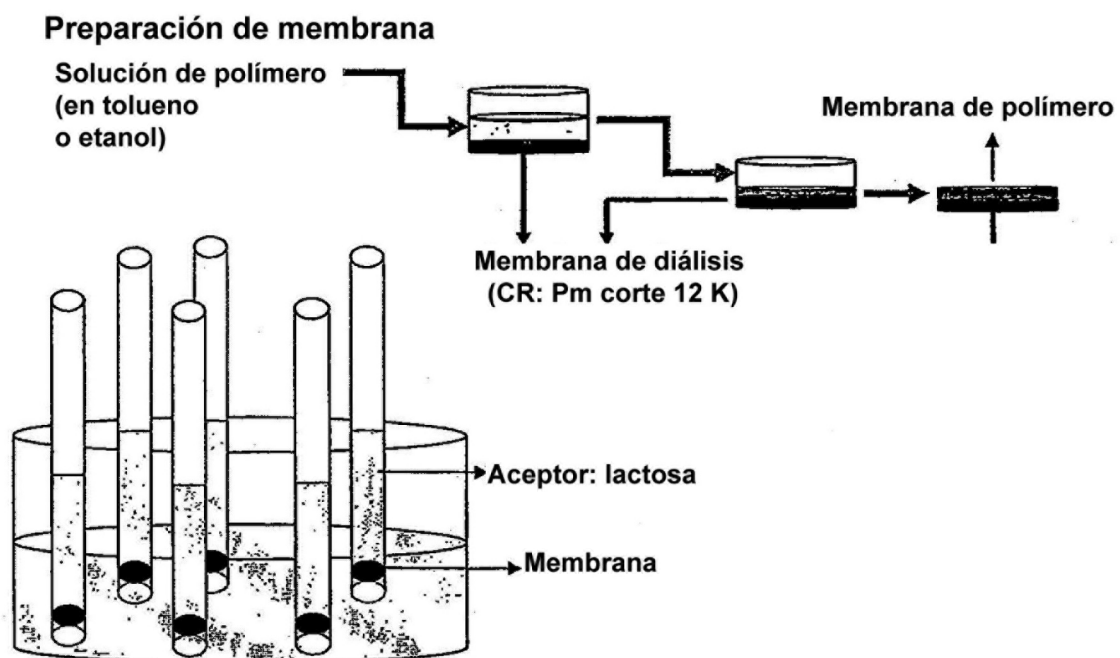


FIGURA 11

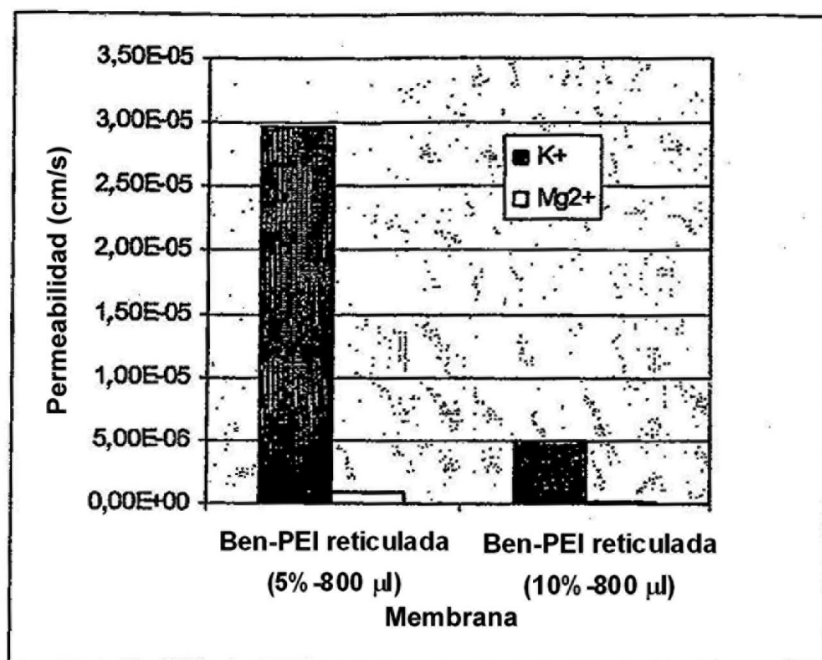


FIGURA 12

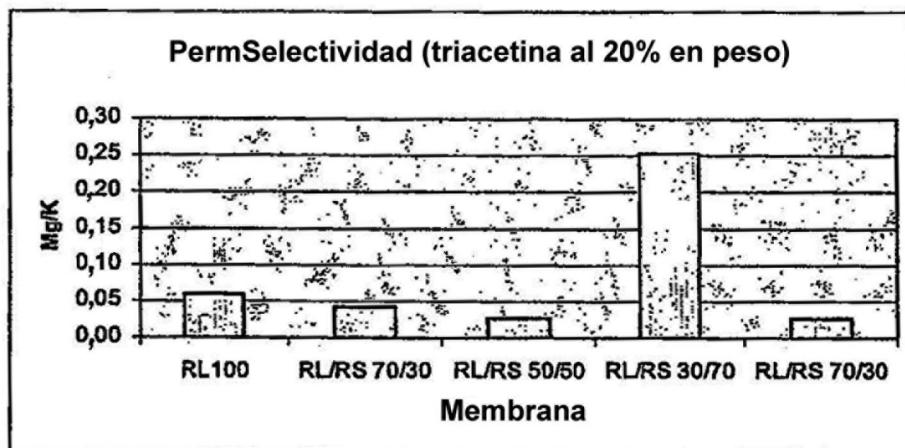
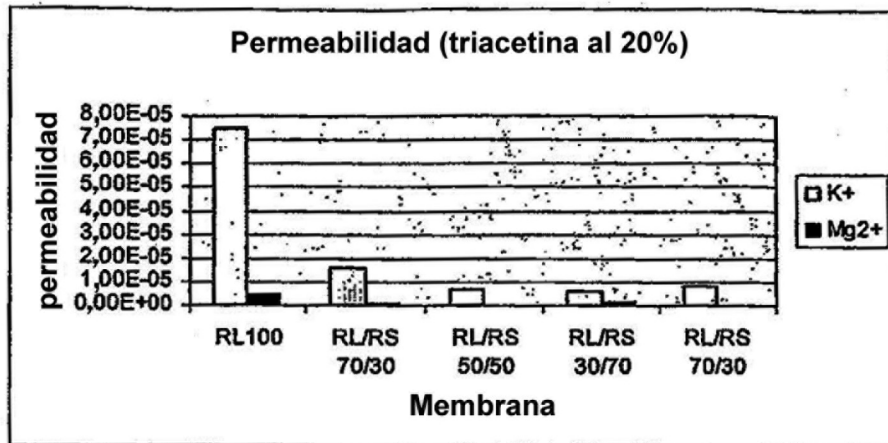


FIGURA 13

