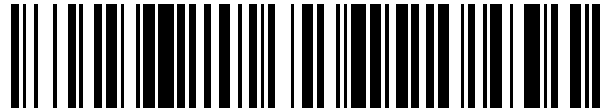


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 580**

51 Int. Cl.:

C08F 2/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2011 PCT/US2011/028950**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2011 WO11119422**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2011 E 11711211 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2550305**

54 Título: **Procedimiento continuo para preparar partículas de polifluoroacrilato**

30 Prioridad:

20.03.2010 US 315937 P

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

31.05.2018

73 Titular/es:

**RELYPSA, INC. (100.0%)
5301 Patrick Henry Drive
Santa Clara, CA 95054, US**

72 Inventor/es:

TYSON, GEORGE

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 670 580 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

Procedimiento continuo para preparar partículas de polifluoroacrilato

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a procedimientos para fabricar un polímero reticulado que comprende un grupo fluoro y un grupo ácido. El procedimiento permite fabricar el polímero a escala comercial y los polímeros resultan útiles para unirse al potasio en el tubo digestivo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El potasio (K^+) es uno de los cationes intracelulares más abundantes. La homeostasis del potasio se mantiene predominantemente a través de la regulación de la excreción renal. Diversos trastornos médicos, como por ejemplo una disminución de la función renal, enfermedad genitourinaria, cáncer, diabetes mellitus grave, insuficiencia cardíaca congestiva y/o el tratamiento de estos trastornos pueden llevar o predisponer a los pacientes a padecer hiperpotasemia. La hiperpotasemia se puede tratar con diversos polímeros de intercambio catiónico entre los que se incluye el poliácido fluoroacrílico (poliFAA), tal como se describe en los documentos WO2005/097081, WO2010/022381, WO2010/022382 y WO2010/022383.

20

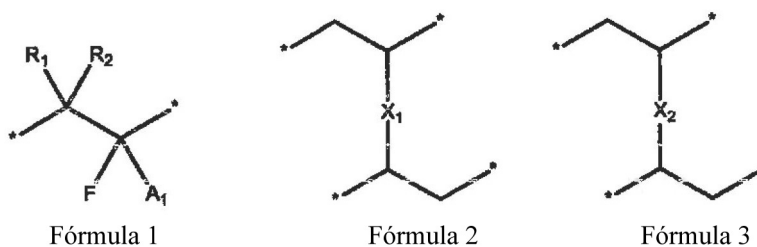
En los anteriores procedimientos de fabricación, se emplearon procedimientos por lotes o semicontinuos. No obstante, dichos procedimientos no resultan adecuados para la producción comercial de este polímero debido al aumento en los costes, por lo cual, un objeto de la presente invención consistía en encontrar un procedimiento para la preparación de partículas de polímero de (2-fluoroacrilato)-divinilbenceno-1,7-octadieno reticulado, que resulta apto para un procedimiento de producción a escala industrial. El objetivo consistía en llevar a cabo, en determinados procedimientos industriales, la preparación de partículas en bruto (reticulación), su lavado, secado, preparación de sales y coordinación coherente de estos procedimientos entre sí a fin de llegar a un procedimiento de preparación que sea lo más sencillo y eficaz posible y que garantice el cumplimiento de los requisitos de calidad (la menor formación de subproductos posible) y un alto rendimiento.

25

RESUMEN DE LA INVENCION

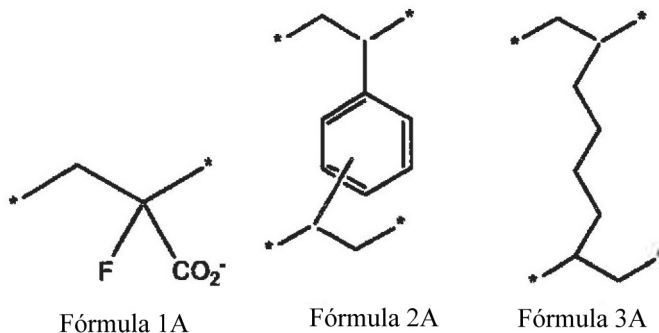
La presente invención proporciona un procedimiento continuo para fabricar un polímero reticulado.

35 El polímero reticulado comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, las fórmulas 1 y 3 o las fórmulas 1, 2 y 3, en las que la fórmula 1, la fórmula 2 y la fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



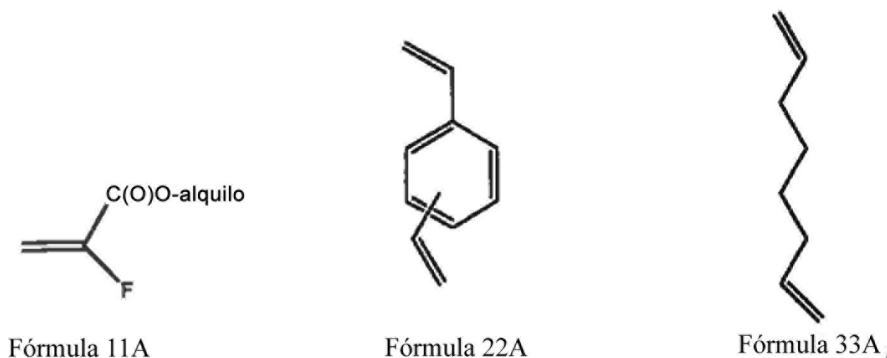
40

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



Otro aspecto consiste en un polímero reticulado que comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, fórmulas 1 y 3 o fórmulas 1, 2, y 3. En algunos casos, las unidades estructurales de fórmula 1, 5 fórmula 2 y fórmula 3 corresponden a la fórmula 1A, la fórmula 2A y la fórmula 3A, respectivamente.

En algunos casos, la fórmula 11, la fórmula 22 y la fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



10

El procedimiento, por lo general, emplea un reactor continuo 30, preferentemente un reactor de flujo de pistón con camisa, con un orificio en la parte frontal, alimentado desde una mezcladora 10, que mezcla la fase orgánica de los monómeros antes de su adición al reactor 30, y un recipiente 20 que consiste en un recipiente para mezclar alimentaciones acuosas dirigidas hacia el reactor 30, y en el que las reacciones procedentes del mezclador 10 y el
15 recipiente 20 se introducen y mezclan en un punto anterior 32 al orificio 34, con un diseño de orificio que incluye uno o más agujeros, en los que los agujeros del orificio tienen una forma basada en el control del cizallamiento y el tamaño de la gota, y todos ellos tienen las dimensiones adecuadas para producir una partícula con las propiedades físicas deseadas.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un esquema del procedimiento de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

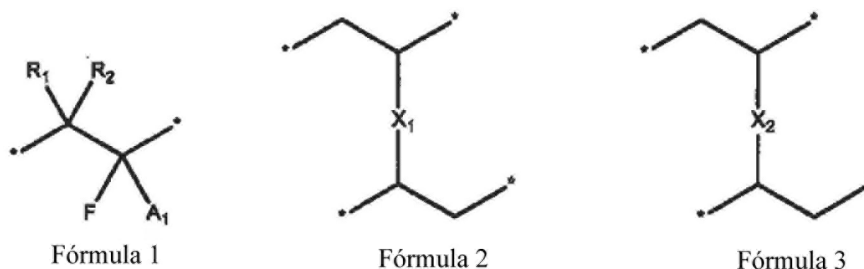
25

La presente invención consiste en un procedimiento continuo para preparar un polímero reticulado. Una polimerización en suspensión por lotes, tal como se describe en el documento WO2010/022380. Un procedimiento por lotes, por ejemplo, produce un producto que cumple con los requisitos, pero el procedimiento requiere mucho tiempo y grandes cantidades de materiales reactivos y puede dar lugar a cierta variabilidad entre lotes. Un
30 procedimiento y un reactor continuos ofrecen varias posibles ventajas importantes, entre ellas (1) un procedimiento y un reactor continuos pueden trabajar a una alta eficiencia volumétrica, ocupando menos espacio y requiriendo una menor inversión de capital que un reactor por lotes; (2) la gran área superficial de refrigerante para los reactivos en un reactor y un procedimiento continuos permite un mejor control de la temperatura, lo que ofrece mejores conversiones de reacción al tiempo que reduce al mínimo la cantidad de componentes reactivos en cualquier
35 momento o lugar dados, lo cual supone una mejora en la seguridad; (3) la alimentación de materiales de partida, así como el control de la temperatura se pueden optimizar para reducir al mínimo la variabilidad en el producto a lo largo

del tiempo, lo cual da lugar a una producción más uniforme del producto; y (4) el alto grado de automatización del equipo continuo puede dar lugar a una reducción en los costes de mano de obra. Los expertos en la materia pueden utilizar estas ventajas del procedimiento continuo para crear una gran variedad de diseños de reactor, incluidos, por ejemplo, un reactor de flujo de pistón o un reactor de tanque con agitación continua. Cualquiera de estos reactores se puede utilizar en un procedimiento continuo para la producción del polímero reticulado que se desee.

El polímero reticulado comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, las fórmulas 1 y 3 o las fórmulas 1, 2 y 3, en las que la fórmula 1, la fórmula 2 y la fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:

10



en las que R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo; A₁ es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico; X₁ es arileno; y X₂ es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida. Más concretamente, R₁ y R₂ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo; A₁ es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico; X₁ es arileno; y X₂ es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida.

Cuando X₂ es una fracción de éter, la fracción de éter puede ser -(CH₂)_d-O-(CH₂)_e- o -(CH₂)_d-O-(CH₂)_e-O-(CH₂)_d-, en las que d y e son independientemente un número entero de 1 a 5. En algunos casos, d es un número entero de 1 a 2 y e es un número entero de 1 a 3. Cuando X₂ es una fracción de amida, la fracción de amida puede ser -C(O)-NH-(CH₂)_p-NH-C(O)- en la que p es un número entero de 1 a 8. En algunos casos, p es un número entero de 4 a 6.

La unidad correspondiente a la fórmula 2 se puede obtener a partir de un monómero de reticulación difuncional con la fórmula CH₂=CH-X₁-CH=CH₂ en la que X₁ es tal como se define en relación con la fórmula 2. Además, la unidad correspondiente a la fórmula 3 se puede obtener a partir de un monómero de reticulación difuncional con la fórmula CH₂=CH-X₂-CH=CH₂ en la que X₂ es tal como se define en relación con la fórmula 3.

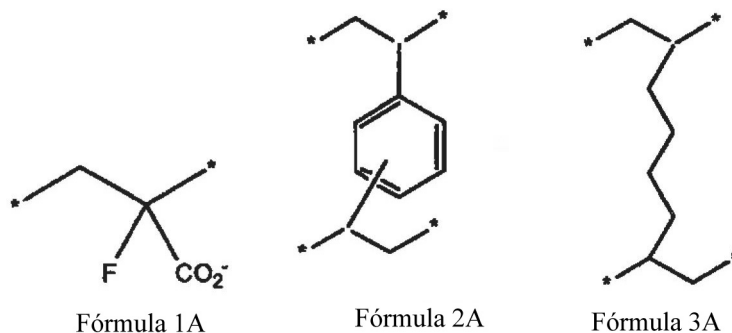
En relación con la fórmula 1, en una realización, R₁ y R₂ son hidrógeno y A₁ es un grupo carboxílico. En relación con la fórmula 2, en una realización, X₁ es un fenileno opcionalmente sustituido, y preferentemente fenileno. En relación con la fórmula 3, en una realización, X₂ es etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno opcionalmente sustituido; más específicamente, X₂ es etileno, propileno, butileno, pentileno o hexileno; y preferentemente X₂ es butileno. En una realización específica, R₁ y R₂ son hidrógeno, A₁ es un grupo carboxílico, X₁ es fenileno y X₂ es butileno.

En una realización, el polímero reticulado comprende al menos, aproximadamente, el 80% en peso, en particular al menos, aproximadamente, el 85% en peso, y más en particular al menos, aproximadamente, el 90% en peso o de aproximadamente el 80% en peso a aproximadamente el 95% en peso, o de aproximadamente el 85% en peso a aproximadamente el 95% en peso de unidades estructurales correspondientes a la fórmula 1, basándose en el peso total de las unidades estructurales tal como se usa en la mezcla de polimerización correspondiente a (i) las fórmulas 1 y 2, (ii) las fórmulas 1 y 3, o (iii) las fórmulas 1, 2 y 3. Además, el polímero puede comprender una unidad de fórmula 1 con una fracción molar de al menos, aproximadamente, 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94 o de aproximadamente 0,90 a aproximadamente 0,92, basándose en el número total de moles de las unidades correspondientes a (i) las fórmulas 1 y 2, (ii) las fórmulas 1 y 3, o (iii) las fórmulas 1, 2 y 3.

En una realización, el polímero contiene unidades estructurales de las fórmulas 1, 2 y 3 y tiene una proporción en peso entre la unidad estructural correspondiente a la fórmula 2 y la unidad estructural correspondiente a la fórmula 3 de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:1. Además, este polímero puede tener una relación molar entre la unidad estructural de fórmula 2 y la unidad estructural de fórmula 3 de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 3,5:1; de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,3:1, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9, o 0,85:1.

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

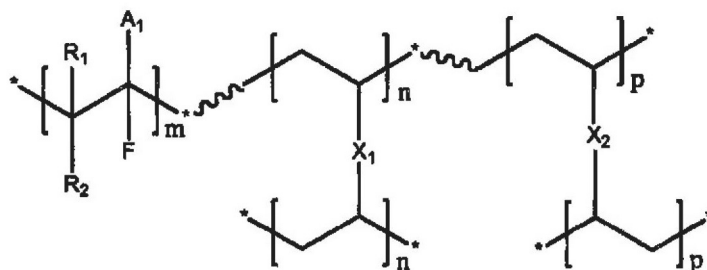
En algunos aspectos, el polímero reticulado comprende unidades que corresponden a (i) fórmulas 1A y 2A, (ii) fórmulas 1A y 3A o (iii) fórmulas 1A, 2A y 3A, en las que la fórmula 1A, la fórmula 2A y la fórmula 3A corresponden a las siguientes estructuras.



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

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

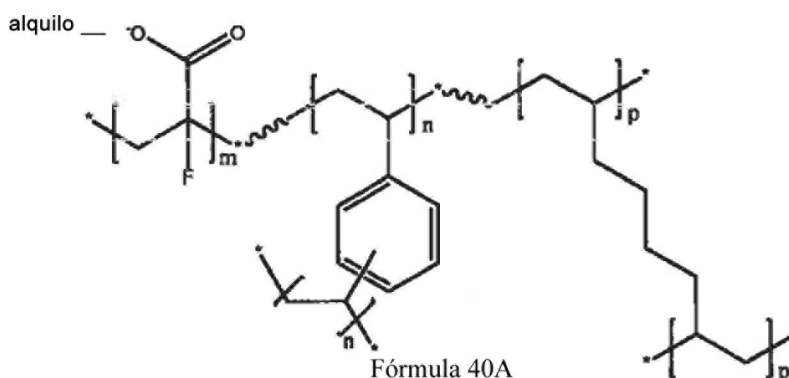
Un polímero obtenido a partir de los monómeros de las Fórmulas 11, 22 y 33, realizando posteriormente una hidrólisis, puede tener una estructura representada de la siguiente manera:



Fórmula 40

en la que R₁, R₂, A₁, X₁, y X₂ son tal como se definen en relación con las fórmulas 1, 2 y 3 y m está en el intervalo de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 93% en moles, n está en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% en moles, calculados basándose en las proporciones de los monómeros añadidos a la mezcla de polimerización. Los enlaces ondulantes de las estructuras de polímero de la fórmula 40 se han incluido para representar la unión aleatoria de las unidades estructurales entre sí, en las que la unidad estructural de fórmula 1 puede unirse a otra unidad estructural de fórmula 1, una unidad estructural de fórmula 2 o una unidad estructural de fórmula 3; las unidades estructurales de las fórmulas 2 y 3 tienen el mismo intervalo de posibilidades de unión.

Mediante el procedimiento de polimerización descrito en la presente memoria descriptiva, con monómeros representados generalmente por las fórmulas 11A, 22A y 33A, se obtiene un polímero representado por la estructura general que se muestra a continuación:

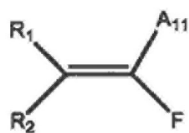


Fórmula 40A

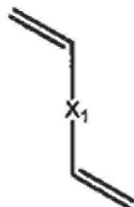
en la que m está en el intervalo de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 93% en moles, n está en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% en moles y p está en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10% en moles, calculados basándose en las proporciones de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

El polímero reticulado es generalmente el producto de reacción de una mezcla de polimerización que se somete a condiciones de polimerización. La mezcla de polimerización también puede contener componentes que no se incorporan químicamente en el polímero. El polímero reticulado comprende normalmente un grupo fluoro y un grupo ácido protegido que es el producto de la polimerización de al menos dos, y opcionalmente tres, unidades de monómero diferentes en las que un monómero comprende un grupo fluoro y un grupo ácido protegido y el otro monómero es un monómero difuncional de arileno o un monómero difuncional que contiene alquilenos, éter o amida, o una combinación de los mismos. Más concretamente, el polímero reticulado puede ser el producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de (i) las fórmulas 11, 22, (ii) fórmulas 11 y 33 o (iii) las

fórmulas 11, 22 y 33. Los monómeros de las fórmulas 11, 22 y 33 se representan generalmente de la siguiente manera:



Fórmula 11



Fórmula 22

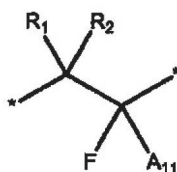


Fórmula 23

5

en las que R_1 y R_2 son tal como se definen en relación con la fórmula 1, X_1 es tal como se define en relación con la fórmula 2, X_2 es tal como se define en relación con la fórmula 3, y A_{11} es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido opcionalmente. En una realización preferida, A_{11} es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido. El producto de una reacción de polimerización que comprende monómeros de (i) fórmulas 11 y 22, (ii) fórmulas 11 y 33, o (iii) fórmulas 11, 22 y 33 comprende un polímero que posee grupos ácidos protegidos opcionalmente y comprende unidades correspondientes a la fórmula 10 y unidades correspondientes a las fórmulas 2 y 3. Los productos de polímeros que poseen grupos ácidos protegidos se pueden hidrolizar para formar un polímero que posee grupos ácidos no protegidos y que comprende unidades correspondientes a las fórmulas 1, 2 y 3. Las unidades estructurales representadas generalmente por la fórmula 10 presentan la siguiente estructura:

15



Fórmula 10

en la que R_1 , R_2 y A_{11} son tal como se definen en relación con la fórmula 11.

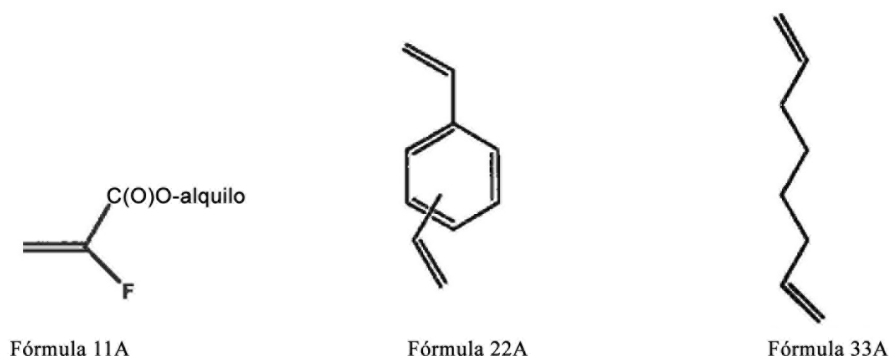
20 En realizaciones preferidas de cualquiera de los procedimientos de la invención en los que el polímero reticulado es un producto de reacción de una mezcla de polimerización de monómeros, A_{11} es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido. El polímero formado en la reacción de polimerización contiene grupos carboxílico, fosfónico o fosfórico protegidos.

25 En una realización, la mezcla de reacción comprende al menos, aproximadamente, el 85% en peso o de aproximadamente el 80% en peso a aproximadamente el 95% en peso de monómeros correspondientes a la fórmula 11, basándose en el peso total de los monómeros correspondientes a (i) las fórmulas 11 y 22, (ii) las fórmulas 11 y 33 o (iii) las fórmulas 11, 22 y 33. Además, la mezcla de reacción puede comprender una unidad de fórmula 11 con una fracción molar de al menos, aproximadamente, 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94, basándose en el número total de moles de los monómeros correspondientes a (i) las fórmulas 11 y 22, (ii) las fórmulas 11 y 33 o (iii) las fórmulas 11, 22 y 33.

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

40

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



- en las que el alquilo se selecciona preferentemente entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, *sec*-pentilo o *terc*-pentilo. Con mayor preferencia, el grupo alquilo es metilo o *terc*-butilo. La fracción -O-alquilo protege a la fracción carboxilo de la reacción con otras fracciones reactivas durante la reacción de polimerización y se puede eliminar mediante hidrólisis u otros procedimientos de desprotección tal como se describe en mayor detalle más adelante. El alquilo de la fórmula 11A es preferentemente metilo o etilo.
- 5
- 10 Además, la mezcla de reacción de polimerización contiene al menos, aproximadamente, el 85% en peso, o de aproximadamente el 80% en peso a aproximadamente el 95% en peso de monómeros correspondientes a la fórmula 11A, basándose en el peso total de los monómeros que se representan generalmente mediante (i) las fórmulas 11A y 22A, (ii) las fórmulas 11A y 33A, o (iii) las fórmulas 11A, 22A y 33A. Además, la mezcla de reacción puede comprender una unidad de fórmula 11A con una fracción molar de al menos aproximadamente 0,87, o de
- 15 aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94, o de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,92, basándose en el número total de moles de los monómeros presentes en el polímero que se representan generalmente mediante (i) las fórmulas 11A y 22A, (ii) las fórmulas 11A y 33A, o (iii) las fórmulas 11A, 22A y 33A.

En algunos casos, la mezcla de reacción contiene monómeros de las fórmulas 11, 22 y 33 y la proporción en peso

20 entre el monómero representado generalmente por la fórmula 22A y el monómero representado generalmente por la fórmula 33A es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:1. Además, esta mezcla posee una proporción molar entre el monómero de fórmula 22A y el monómero de fórmula 33A de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 3,5:1, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,3:1, de aproximadamente 0,8:1 a aproximadamente 0,9:1, o aproximadamente 0,85:1.

25 Para aquellas reacciones de polimerización que contienen componentes adicionales en la mezcla de polimerización que no están destinados a incorporarse en el polímero, dichos componentes adicionales comprenden normalmente tensioactivos, disolventes, sales, tampones, inhibidores de polimerización en fase acuosa y/u otros componentes conocidos por los expertos en la materia. Se puede utilizar un iniciador de polimerización que puede elegirse entre

30 diversas clases de iniciadores. Por ejemplo, los iniciadores que generan radicales de imitación de polímeros tras la exposición al calor incluyen peróxidos, persulfatos o iniciadores de tipo azo (por ejemplo, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), peróxido de lauroilo, hidroperóxido de *terc*-butilo, 2,2'-azobis(2-metilpropionato) de dimetilo, 2,2'-azobis(2-metil-N-(2-hidroxietil)propionamida), 2,2'-azobis(2-(2-imidazolin-2-il)propano), 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo), peroxipivalato de *t*-butilo, peróxido de lauroilo (LPO), o una combinación de los mismos. Otra

35 clase de radicales de iniciación de polímeros es la de los radicales generados a partir de reacciones redox, tales como persulfatos y aminas. Se puede seleccionar un tensioactivo entre el grupo formado por un tensioactivo aniónico, catiónico, no iónico, anfótero, de iones bipolares, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos aniónicos se basan normalmente en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato. Estos tensioactivos incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, otras sales alquilsulfato, lauriletersulfato sódico (SLES), sal

40 sódica de N-lauroilsarcosina, óxido de laurildimetilamina (LDAO), bromuro de etiltrimetilamonio (CTAB), bis(2-etilhexil)sulfosuccinato sódico, sulfonato de alquibenceno, jabones, sales de ácidos grasos, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos catiónicos contienen, por ejemplo, cationes de amonio cuaternario. Estos tensioactivos son bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB o bromuro de hexadeciltrimetilamonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT),

45 o una combinación de los mismos. Los tensioactivos anfóteros o de iones bipolares incluyen dodecilbetaína, óxido de dodecildimetilamina, cocamidopropilbetaína, cocoanfoglucinato, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos no iónicos incluyen poli(óxido de etileno) de alquilo, copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (denominados comercialmente Poloxámeros o Poloxaminas), poliglucósidos de alquilo (entre ellos,

glucósido de octilo, maltósido de decilo, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA), o una combinación de los mismos.

- Se pueden seleccionar estabilizadores de las reacciones de polimerización entre el grupo formado por polímeros orgánicos y estabilizadores inorgánicos de partículas. Entre los ejemplos se incluyen poli(alcohol vinílico-co-acetato de vinilo) y su gama de productos hidrolizados, poliacetato de vinilo, polivinilpirrolidona, sales de poliácido acrílico, éteres de celulosa, gomas naturales, o una combinación de los mismos. Se pueden seleccionar tampones entre el grupo formado, por ejemplo, por ácido 4-2-hidroxiethyl-1-piperazinetanosulfónico, ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanosulfónico, ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico, ácido piperazin-N,N'-bis(2-etanosulfónico), fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, o una combinación de los mismos. Se pueden seleccionar sales de reacción de polimerización entre el grupo formado por cloruro de potasio, cloruro de calcio, bromuro de potasio, bromuro de sodio, bicarbonato de sodio, peroxodisulfato de amonio, o una combinación de los mismos.
- 15 En general, el procedimiento continuo se lleva a cabo de la manera que se muestra en la figura 1. Tal como se muestra en la figura 1, hay una mezcladora 10 que mezcla la fase orgánica (por ejemplo, monómeros) antes de su adición al reactor 30. La mezcladora 10 puede tener un diseño conocido por los expertos en la materia, como por ejemplo una mezcladora estática, que es la preferida debido a que no posee partes móviles y es la más adecuada en términos de espacio. La mezcladora 10 recibe diversas entradas, como por ejemplo monómeros 11A, 22A y 33A, que son tal como se describen anteriormente. Otras entradas pueden incluir iniciadores 12, que se describen anteriormente, y/u otros elementos orgánicos conocidos en la técnica. Puede haber equipos adicionales entre la mezcladora 10 y el reactor 30, como por ejemplo bombas, filtros, etc., que no se muestran. Además, los monómeros 11A, 22A y 33A se pueden introducir en la mezcladora 10 bombeándolos, pero no se muestran dichas bombas.
- 25 La figura 1 también muestra el recipiente 20, que es un recipiente para mezclar flujos de alimentación acuosos al reactor 30. El recipiente 20 recibe diversas alimentaciones, entre los que se encuentran los números 22, 24 y 26 que incluyen agua, sales de polimerización, tensioactivos y estabilizadores, todos ellos citados anteriormente. Además, se muestra un agitador 28 en el recipiente 20 para obtener una buena mezcla antes de introducirla en el reactor 30. Puede haber equipos adicionales entre el recipiente 20 y el reactor 30, como por ejemplo bombas, filtros, etc., que no se muestran.

En la figura 1 se muestra el reactor 30 con alimentaciones procedentes de la mezcladora 10 y el recipiente 20. Las alimentaciones se introducen y mezclan en un punto anterior 32 al orificio 34. En una realización, el reactor 30 es un reactor de flujo de pistón. Entre los elementos de diseño relevantes para el reactor 30, se incluye la alimentación precisa de la fase acuosa 29 desde el recipiente 20 y la fase orgánica 14 desde la mezcladora 10 en las proporciones correctas, que se detallan anteriormente. Diversos equipos pueden medir correctamente las alimentaciones 14, 29, incluidos bombas, control de presión, etc. Un reactor de flujo de pistón incluirá un orificio 34, con unas dimensiones adecuadas para dispersar la fase orgánica en la fase acuosa, de manera que las partículas dispersadas (o suspendidas) presentan la distribución de tamaños correcta (que se explica más adelante) para el producto polimérico. Un reactor de flujo de pistón incluye un diámetro de tubo que se encuentra en el intervalo correcto para generar turbulencia, de manera que las partículas orgánicas suspendidas se mantienen en suspensión y no se fusionan antes de que concluya la polimerización. Los expertos en la materia pueden calcular dichos diámetros de tubo mediante procedimientos conocidos de ingeniería química. Un reactor de flujo de pistón también puede incluir un controlador de temperatura de camisa (que no se muestra), de manera que el calor de reacción se controla a fin de que la suspensión alcance el perfil de tiempo/temperatura para producir una progresión de la reacción sustancialmente completa.

Entre los ejemplos concretos de reactor 30, se incluye: un reactor de tipo miniplanta con una producción de aproximadamente 20 kg/h de polímero, que se basa en un tubo de 1/8" (schedule 80) con un diámetro de orificio de 4,09 mm para dar una partícula media de 100 micrómetros. Otro ejemplo concreto es el de un reactor a gran escala con una producción de aproximadamente 295 kg/h de polímero (o 2,2 millones de kg/año), que se basa en un tubo de 3/4" (schedule 40) con un diámetro de orificio de 14,5 mm para dar una partícula media de 100 micrómetros. Un tercer ejemplo es el de un reactor a gran escala ampliado, con una producción de 477 kg/h de polímero (o 3,55 millones de kg/año), que se basa en un tubo de 1" (schedule 40) con un diámetro de orificio de 18,2 mm para dar una partícula media de 100 micrómetros.

Los expertos en la materia conocen diseños de orificios, incluidos uno o más agujeros que comprenden el tamaño total del orificio. Los agujeros del orificio pueden tener una forma específica, por ejemplo cónica o plana, tal como entenderán los expertos en la materia, basada en el control del cizallamiento y los tamaños de gota. El reactor 30 puede comprender uno o más tubos, incluidos múltiples tubos en un haz. El reactor 30 puede estar diseñado para mantener una cierta turbulencia para la formación de partículas y la transferencia de calor. En una realización

preferida, un reactor de flujo de pistón puede comprender un haz de tubos que forman un único reactor contenido en una carcasa.

La figura 1 también muestra una corriente de salida 32 del reactor 30 que se dirige a un reactor de tanque agitado 40. La corriente de salida 32 puede consistir en una suspensión que incluye el polímero deseado, dependiendo del reactor escogido. El reactor de tanque agitado 40 puede permitir la finalización de la reacción para evitar que las partículas de polímero se aglomeren. El reactor de tanque agitado 40 también puede permitir una alimentación más continua a través de la salida 42, dirigida hacia los equipos adicionales situados posteriormente (que no se muestran); los equipos situados anteriormente pueden ser procedimientos por lotes o continuos.

La polimerización se lleva a cabo en condiciones de polimerización, incluida una temperatura generalmente en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 50-70 °C, con una temperatura posterior a la reacción de hasta 90 °C. Las presiones de reacción son condiciones de polimerización estándar conocidas por los expertos en la materia y, generalmente, suficientes para garantizar que los monómeros permanecen en la fase líquida (por ejemplo, presión superior a la atmosférica) dadas las temperaturas de reacción. Los materiales de construcción de la mezcladora estática y el reactor continuo deberían ser materiales inatacables por la corrosión producida por los fluidos del proceso.

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

Las partículas de polímero reticulado tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 200 µm. Los intervalos específicos son aquellos en los que las partículas reticuladas tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 200 µm, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 150 µm o de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 125 µm. Otros intervalos incluyen de aproximadamente 35 µm a aproximadamente 150 µm, de aproximadamente 35 µm a aproximadamente 125 µm. o de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 125 µm. Los tamaños de partícula, que incluyen diámetros medios, distribuciones, etc., se pueden determinar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la Farmacopea de EE. UU. (USP) <429> describe procedimientos para determinar los tamaños de partícula.

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

La distribución de partículas del polímero reticulado puede describirse como extensión. La extensión de la distribución de partículas se define como $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$, siendo $D(0,9)$ el valor en el que el 90% de las

partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, $D(0,1)$ es el valor en la que el 10% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor, y $D(0,5)$ es el valor en el que el 50% de las partículas tienen un diámetro superior a ese valor y el 50% de las partículas tienen un diámetro inferior a ese valor medido por difracción láser. La extensión de la distribución de partículas es normalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,95, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,90, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,85. Las distribuciones de tamaño de partícula se pueden medir por el método Niro n.º A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, mediante el Malvern Mastersizer.

Los polímeros reticulados usados en la presente invención tienen también características convenientes de compresibilidad y densidad aparente en la forma de un polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros reticulados en forma seca tienen una densidad aparente de aproximadamente $0,8 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,82 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,84 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,86 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,5 \text{ g/cm}^3$, de aproximadamente $0,8 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,2 \text{ g/cm}^3$ o de aproximadamente $0,86 \text{ g/cm}^3$ a aproximadamente $1,2 \text{ g/cm}^3$.

Un polvo compuesto por las partículas del polímero reticulado en forma seca tiene un índice de compresibilidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, de aproximadamente 3 a aproximadamente 14, de aproximadamente 3 a aproximadamente 13, de aproximadamente 3 a aproximadamente 12, de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 5 a aproximadamente 13 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 11. El índice de compresibilidad se define como $100 \cdot (DC - DA) / DC$, expresión en la que DA y DC son la densidad aparente y la densidad de compactación, respectivamente. Además, la forma en polvo de los polímeros se sedimenta en su volumen más pequeño más fácilmente que los polímeros usados convencionalmente para tratar la hiperpotasemia. Esto hace que la diferencia entre la densidad aparente y la densidad de compactación (densidad del polvo medida tras compactarlo golpeándolo un número preestablecido de veces) de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 13%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 12%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 11%, de aproximadamente el 3% a aproximadamente el 10%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 14%, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 12% o de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 10% de la densidad aparente.

Generalmente los polímeros en forma de partículas no son absorbidos del aparato digestivo. La expresión "no absorbido" y sus equivalentes gramaticales no pretenden dar a entender que la totalidad de la cantidad de polímero administrado no se absorba. Es de esperar que puedan absorberse determinadas cantidades del polímero. En particular, aproximadamente el 90% o más del polímero no se absorbe, más en particular, aproximadamente el 95% o más no se absorbe, aún más en particular, aproximadamente el 97% o más no se absorbe y, muy especialmente, aproximadamente el 98% o más del polímero no se absorbe.

La relación de hinchamiento de los polímeros de unión a potasio en tampón isotónico fisiológico, que representa al tubo digestivo, es normalmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, más en particular de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, y más concretamente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5. En algunas realizaciones, los polímeros reticulados de la invención tienen una relación de hinchamiento inferior a aproximadamente 5, inferior a aproximadamente 4, inferior a aproximadamente 3, inferior a aproximadamente 2,5 o inferior a aproximadamente 2. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "relación de hinchamiento" se refiere al número de gramos de disolvente capturados por un gramo de polímero reticulado no solvatado cuando se equilibra en un entorno acuoso. Cuando se toma más de una medida del hinchamiento de un polímero dado, se adopta la media de las medidas como relación de hinchamiento. El hinchamiento del polímero se puede calcular también por la ganancia de porcentaje en peso del polímero no solvatado tras capturar el disolvente. Por ejemplo, una relación de hinchamiento de 1 corresponde a un hinchamiento del polímero del 100%.

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

La morfología superficial se puede medir mediante varias técnicas que incluyen las destinadas a medir la rugosidad. La rugosidad es una medida de la textura de una superficie. Se cuantifica mediante las desviaciones verticales de una superficie real con respecto a su forma ideal. Si estas desviaciones son grandes, la superficie es rugosa; si son pequeñas, la superficie es lisa. Normalmente se considera que la rugosidad es el componente de alta frecuencia y

corta longitud de onda de una superficie medida. Por ejemplo, la rugosidad se puede medir mediante procedimientos de contacto o sin contacto. Los procedimientos de contacto incluyen el arrastre de un punzón de medida a través de la superficie; estos instrumentos incluyen perfilómetros y microscopios de fuerza atómica (AFM). Los procedimientos sin contacto incluyen interferometría, microscopía confocal, capacitancia eléctrica y microscopía electrónica. Estos procedimientos se describen en más detalle en el capítulo 4 de: *Surface Roughness and Microtopography* de L. Mattson en *Surface Characterization*, ed. de D. Brune, R. Hellborg, H. J. Whitlow, O. Hunderi, Wiley-VCH, 1997.

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

Se pueden realizar ensayos para determinar las características y las propiedades de los polímeros mediante diversos procedimientos de ensayo establecidos. Por ejemplo, se puede determinar el porcentaje de fluoruro inorgánico en la composición mezclando una muestra en seco de la composición con C-Wax en una proporción definida, y formando un granulado comprimiéndola con una fuerza de aproximadamente 40 kN en un vaso de aluminio. El contenido porcentual de flúor se analiza mediante fluorescencia por rayos X de una manera conocida por los expertos en la materia, por ejemplo, mediante un Bruker AXS SRS 3400 (Bruker, Wisconsin). En general, la cantidad de flúor inorgánico en la composición es inferior al 25% en peso y, preferentemente, inferior al 20% en peso, basándose en el peso total de la composición.

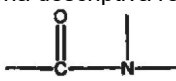
Además, por ejemplo, se puede usar la capacidad de unión a potasio para la caracterización del polímero o la composición. En este ejemplo, la capacidad de unión a potasio se realiza *in vitro*, pesando y transfiriendo aproximadamente 300 mg de una mezcla en seco de polímero a un vial de 40 mL con tapón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

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

El término "tratamiento", tal como se usa en relación con pacientes que lo requieren, incluye la consecución de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación, mejoría o prevención del trastorno subyacente que se está tratando. Por ejemplo, en un paciente con hiperpotasemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejoría de la hiperpotasemia subyacente. También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación, mejoría o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de manera que se observe una mejoría en el paciente, independientemente de que el paciente pueda seguir padeciendo el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente aquejado de hiperpotasemia proporciona un beneficio terapéutico, no sólo cuando disminuye el nivel sérico de potasio en el paciente, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a la hiperpotasemia, como la insuficiencia renal. En algunos regímenes de tratamiento, se puede administrar el polímero reticulado o composición de la invención a un paciente en riesgo de padecer hiperpotasemia o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de la hiperpotasemia, aunque pueda no haberse diagnosticado una hiperpotasemia.

A menos que se indique lo contrario, un grupo alquilo tal como se describe en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo es un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal opcionalmente sustituido que contiene de uno a veinte átomos de carbono y preferentemente de uno a ocho átomos de carbono, o un grupo de hidrocarburo monovalente saturado ramificado opcionalmente sustituido que contiene de tres a veinte átomos de carbono y, preferentemente de tres a ocho átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos, se incluyen: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, t-pentilo, y similares.

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

decir, difuncional) que incluye al menos un enlace amídico (es decir, , tal como -C(O)-NR_A-R_C-NR_B-C(O)-, en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno o alquilo y R_C es alquileno. Por ejemplo, una fracción de

amida puede ser $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$, en la que p es un número entero de 1 a 8.

5 El término "arilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo denota un radical hidrocarburo aromático monovalente opcionalmente sustituido, preferentemente un radical monocíclico o bicíclico monovalente que contiene de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, como por ejemplo: fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. El fenilo y el fenilo sustituido son los grupos arilo de mayor preferencia. El término "arilo" también incluye heteroarilo.

10 Los términos "grupo de ácido carboxílico", "carboxílico" o "carboxilo" denotan el radical monovalente $-C(O)OH$. Dependiendo de las condiciones de pH, el radical monovalente puede presentar la forma $-C(O)O-X^+$, en la que X^+ es un catión, o dos de los radicales monovalentes en estrecha proximidad se pueden unir con un catión divalente X^{2+} , o se halla presente una combinación de estos radicales monovalentes y $-C(O)OH$.

15 El término "cicloalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva denota opcionalmente un radical de hidrocarburo monovalente saturado con o sin puentes opcionalmente sustituido que contiene de tres a ocho átomos de carbono en un anillo y hasta 20 átomos de carbono en un grupo de anillos múltiples. Entre los grupos de cicloalquilo no sustituidos ejemplares, se incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo, norbornilo y similares.

20 La terminación "-eno", usada como sufijo como parte de otro grupo, denota un radical bivalente en el que se elimina un átomo de hidrógeno de uno de cada dos carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de uno de cada dos átomos de carbono diferentes en el anillo. Por ejemplo, alquileno denota un grupo alquilo bivalente tal como metileno ($-CH_2-$) o etileno ($-CH_2CH_2-$), y arileno denota un grupo arilo bivalente tal como *o*-fenileno, *m*-fenileno o *p*-fenileno.

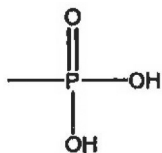
25 El término "fracción de éter" tal como se usa en la presente memoria descriptiva representa un grupo bivalente (es decir, difuncional) que incluye al menos un enlace de tipo éter (es decir, $-O-$). Por ejemplo, en las fórmulas 3 ó 33 tal como se definen en la presente memoria descriptiva, la fracción de éter puede ser $-R_AOR_B-$ o $-R_AOR_COR_B-$, en las que R_A , R_B y R_C son, independientemente, alquilenos.

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

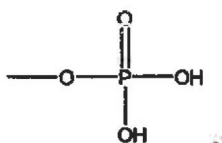
40 El término "heterociclo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva en solitario o como parte de otro grupo, denota un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos en el anillo, en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos, seleccionados independientemente entre N, O y S, y los restantes átomos del anillo son átomos de carbono. Además, el anillo heterocíclico puede fusionarse con un anillo de fenilo o heteroarilo, siempre que el anillo heterocíclico al completo no sea enteramente aromático. Entre los ejemplos de grupos de heterociclo ejemplares, se incluyen los grupos heteroarilo descritos anteriormente, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino y similares.

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

50 El término "fosfónico" o "fosfonilo" denota el radical monovalente



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



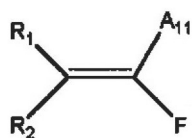
El término “protegido” tal como se usa en la presente memoria descriptiva como parte de otro grupo denota un grupo que bloquea la reacción en la parte protegida de un compuesto y, al mismo tiempo, se elimina fácilmente en condiciones que son suficientemente suaves como para no interferir con otros sustituyentes del compuesto. Por ejemplo, un grupo protegido de ácido carboxílico $-C(O)OP_g$ o un grupo protegido de ácido fosfórico $-OP(O)(OH)OP_g$ o un grupo protegido de ácido fosfónico $-P(O)(OH)OP_g$ poseen cada uno un grupo protector P_g asociado con el oxígeno del grupo ácido en el que P_g puede ser alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, i-pentilo, s-pentilo, t-pentilo, y similares), bencilo, sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se pueden encontrar diversos grupos protectores y su síntesis en *Protective Groups in Organic Synthesis* de T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Cuando el término “protegido” viene precedido de una lista de posibles grupos protegidos, se entiende que el término se aplica a todos los miembros de dicho grupo. Es decir, la expresión “carboxílico, fosfónico o fosfórico protegido” debe interpretarse como “carboxílico protegido, fosfónico protegido o fosfórico protegido”. Asimismo, la frase “carboxílico, fosfónico o fosfónico protegido opcionalmente” debe interpretarse como “carboxílico protegido opcionalmente, fosfónico protegido opcionalmente o fosfórico protegido opcionalmente”.

El término “sustituido” como, por ejemplo, en “arilo sustituido”, “alquilo sustituido” y similares, hace referencia a que en el grupo en cuestión (es decir, el grupo alquilo, arilo u otro grupo seguido de dicho término), al menos un átomo de hidrógeno enlazado con un átomo de carbono se sustituye por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo ($-OH$), alquiltio, fosfino, amido ($-CON(R_A)(R_B)$, en el que R_A y R_B son, independientemente, hidrógeno, alquilo o arilo), amino ($-N(R_A)(R_B)$, en el que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo o arilo), halógeno (fluro, cloro, bromo o yodo), sililo, nitro ($-NO_2$), un éter ($-OR_A$, en el que R_A es alquilo o arilo), un éster ($-OC(O)R_A$ en el que R_A es alquilo o arilo), ceto ($-C(O)R_A$ en el que R_A es alquilo o arilo), heterociclo y similares. Cuando el término “sustituido” viene precedido de una lista de posibles grupos sustituidos, se entiende que el término se aplica a todos los miembros de dicho grupo. Es decir, la expresión “alquilo o arilo opcionalmente sustituido” debe interpretarse como “alquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido”.

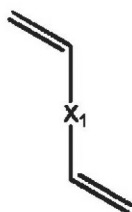
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento continuo para preparar un polímero reticulado que comprende

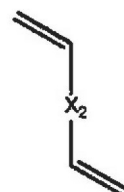
5 hacer reaccionar una mezcla de polimerización que comprende monómeros de o bien (i) fórmulas 11 y 22, o (ii) fórmulas 11 y 33 o (iii) fórmulas 11, 22 y 33, en las que la fórmula 11, la fórmula 22 y la fórmula 33 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 11



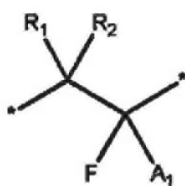
Fórmula 22



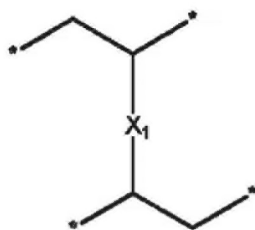
Fórmula 23

10

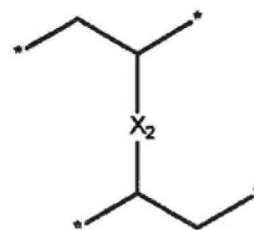
en un procedimiento continuo para formar polímero reticulado que comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1 y 2, fórmulas 1 y 3 o fórmulas 1, 2 y 3, en las que la fórmula 1, la fórmula 2 y la fórmula 3 están representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 1



Fórmula 2



Fórmula 3

15

en las que

R₁ y R₂ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o arilo;

20 A₁ es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico;

A₁₁ es un grupo carboxílico, fosfónico o fosfórico opcionalmente sustituido;

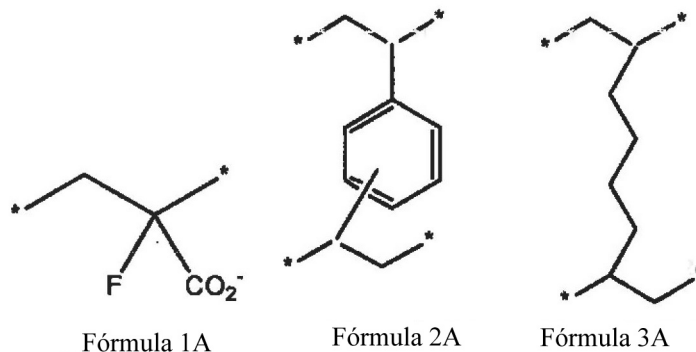
X₁ es arileno; y

X₂ es alquileno, una fracción de éter o una fracción de amida,

25 en el que el procedimiento continuo comprende un reactor continuo 30 con alimentaciones procedentes de una mezcladora 10, que mezcla la fase orgánica de los monómeros antes de su adición al reactor 30, y un recipiente 20 que consiste en un recipiente para mezclar alimentaciones acuosas dirigidas al reactor 30, y en el que las alimentaciones procedentes del mezclador 10 y el recipiente 20 se introducen y mezclan en un punto anterior 32 al orificio 34, con un diseño de orificio que incluye uno o más agujeros, en los que los agujeros del orificio tienen una forma basada en el control del cizallamiento y el tamaño de la gota.

30

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las unidades estructurales representadas por las fórmulas 1, 2 y 3 están representadas por las siguientes estructuras:



3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2 en el que el polímero comprende unidades estructurales correspondientes a las fórmulas 1, 2 y 3.
- 5
4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que, o bien:
- (i) las unidades estructurales correspondientes a la fórmula 1 constituyen al menos el 85% en peso, basado en el peso total de unidades estructurales de fórmulas 1, 2 y 3 en el polímero calculado a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización, y la proporción de peso de la unidad estructural correspondiente a la fórmula 2 con respecto a la unidad estructural correspondiente a la fórmula 3 es de 4:1 a 1:4, o bien
- 15 (ii) la fracción molar de la unidad estructural de fórmula 1 en el polímero es al menos 0,87, basada en el número total de moles de las unidades estructurales de fórmulas 1, 2 y 3 calculado a partir de las cantidades de monómeros utilizados en la reacción de polimerización, y la proporción molar de la unidad estructural de fórmula 2 con respecto a la unidad estructural de fórmula 3 es de 0,2:1 a 7:1.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que la mezcla de polimerización
- 20 comprende además un iniciador de polimerización.
6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que los elementos de diseño relevantes para el reactor incluyen la alimentación precisa de la fase acuosa y la fase orgánica en las proporciones correctas.
- 25
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la fase acuosa comprende una mezcla de agua, tensioactivo y sales que se mezclan antes su introducción en el reactor.
8. El procedimiento de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el reactor 30 es un reactor de flujo de pistón
- 30 que incluye un orificio 34, que tiene unas dimensiones adecuadas para dispersar la fase orgánica en la fase acuosa, de manera que las gotas dispersadas o suspendidas presentan la distribución de tamaños correcta para el producto polimérico.
9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende un reactor continuo
- 35 que incluye un diámetro de tubo que se encuentra en el intervalo correcto para generar turbulencia, de manera que las partículas orgánicas suspendidas se mantienen en suspensión y no se fusionan antes de que concluya la polimerización, en el que el reactor es un reactor de flujo de pistón.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el reactor de flujo de pistón comprende además una
- 40 placa de orificios.
11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la placa de orificios posee uno o más orificios con las dimensiones y la forma adecuadas para producir una partícula polimérica que es sustancialmente esférica y presenta una relación altura-anchura media de 1,0 a 2,0.
- 45
12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que además comprende un reactor de tanque con agitación continua 40 para recibir la corriente de salida 32 del reactor 30.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el polímero es un polímero reticulado de (2-fluoroacrilato)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

5 14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el polímero reticulado se presenta en forma de partícula y no más del 5% en volumen de las partículas poseen un diámetro inferior a 30 μm ($D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), no más del 5% en volumen de las partículas poseen un diámetro superior a 250 μm ($D(0,05) > 250 \mu\text{m}$), y al menos el 50% en volumen de las partículas poseen un diámetro en el intervalo de 70 a 150 μm , en el que el procedimiento para determinar los tamaños de partícula es tal como se describe en la Farmacopea de EE.
10 UU. (USP) <429>.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el polímero reticulado se presenta en forma de partícula con una extensión de la distribución de partículas, definida como $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$ y medida mediante difracción láser, de 0,5 a 1.
15

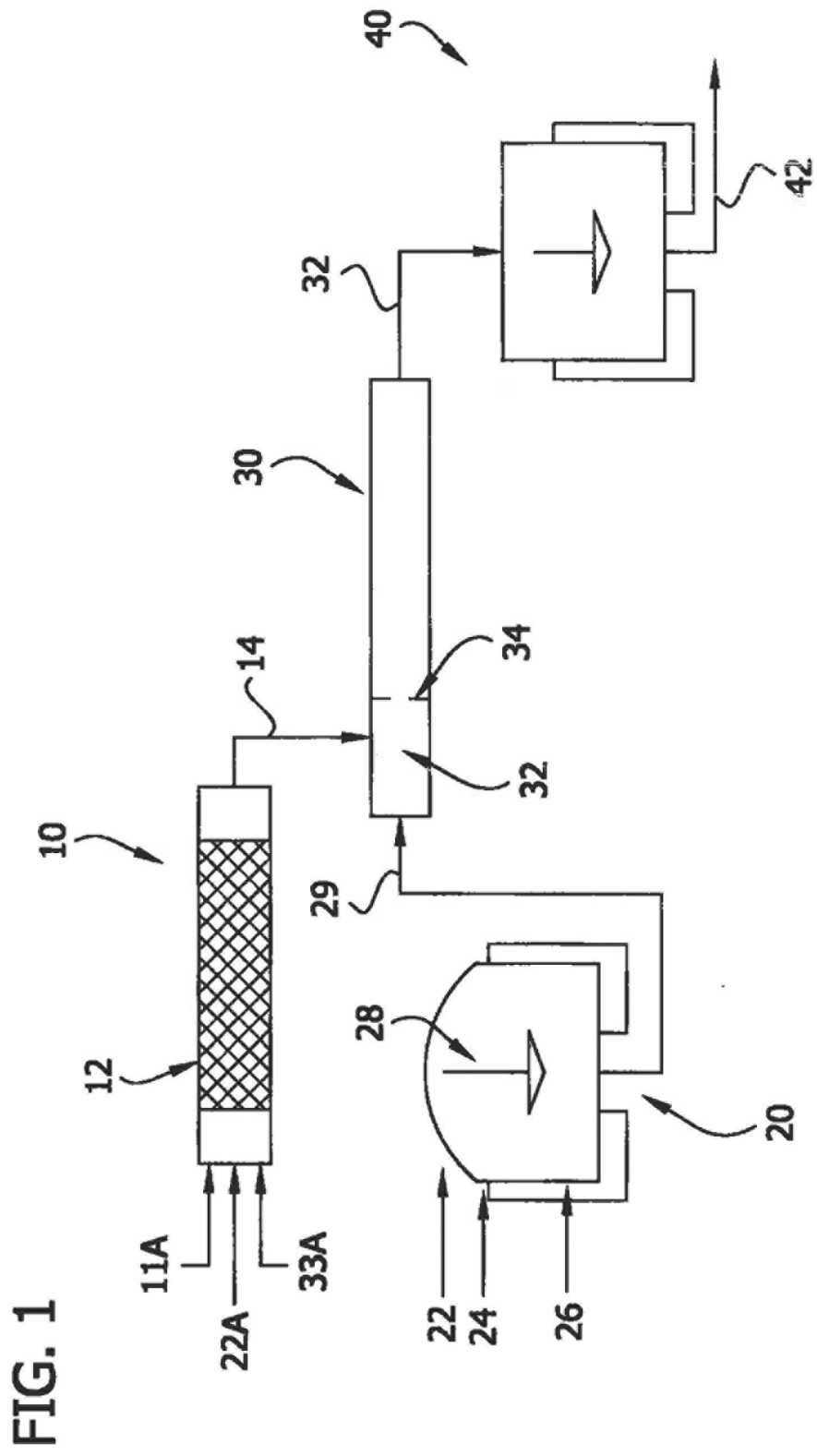


FIG. 1