

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 167**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00	(2006.01) C08F 8/44	(2006.01)
A61K 47/12	(2006.01) C08F 220/22	(2006.01)
A61K 47/26	(2006.01) B01J 39/20	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01)	
A61K 31/745	(2006.01)	
A61K 31/795	(2006.01)	
C08F 8/36	(2006.01)	
C08F 212/08	(2006.01)	
C08F 212/36	(2006.01)	
C08F 2/30	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015** **PCT/US2015/067460**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2016** **WO16111855**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015** **E 15828619 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020** **EP 3236940**

54 Título: **Composiciones y métodos para tratar hiperpotasemia**

30 Prioridad:

23.12.2014 US 201462096447 P

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

28.12.2020

73 Titular/es:

ARDELYX, INC. (100.0%)
34175 Ardenwood Blvd.
Fremont, California 94555, US

72 Inventor/es:

CHARMOT, DOMINIQUE;
DAVIDSON, JAMES P.;
LIN, FANGLING;
JACOBS, JEFFREY W.;
BLINOVA, NATALIA;
LABONTE, ERIC;
LANGSETMO, INGRID y
BLANKS, ROBERT C.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 800 167 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 y métodos para tratar hiperpotasemia

5 **Campo de la invención**

La presente divulgación se refiere a composiciones y métodos para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal, incluyendo métodos para tratar la hiperpotasemia, mediante la administración de polímeros de intercambio catiónico reticulados con un bajo nivel de reticulación para mejorar la excreción de potasio y para mejorar la tolerancia y el cumplimiento del paciente.

Antecedentes de la invención

El potasio es el catión más abundante en el fluido intracelular y juega un papel importante en la fisiología humana normal, especialmente con respecto al disparo del potencial de acción en las células nerviosas y musculares (Giebisch G. *Am. J. Physiol.* 1998, 274(5), F817-33). El contenido total de potasio corporal es de aproximadamente 50 mmol/kg de peso corporal, lo que se traduce en aproximadamente 3500 mmol de potasio en un adulto de 70 kg (Ahmed, J. y Weisberg, L. S. *Seminars in Dialysis* 2001, 14(5), 348-356). La mayor parte del potasio corporal total es intracelular (~98 %), con sólo aproximadamente 70 mmol (~2 %) en el espacio extracelular (Giebisch, G.H., *Kidney Int.* 2002 62(5), 1498-512). Este gran diferencial entre el potasio intracelular (~120-140 mmol/l) y el potasio extracelular (~4 mmol/l) determina en gran medida el potencial de reposo de la membrana de las células. Como consecuencia, muy pequeños cambios absolutos en la concentración de potasio extracelular tendrán un efecto importante sobre esta relación y consecuentemente sobre la función de los tejidos excitables (músculo y nervio) (Weiner, I. D. y Wingo, C. S., *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998, 9, 1535-1543). Por lo tanto, los niveles de potasio extracelular están fuertemente regulados.

Dos sistemas separados y cooperativos participan en la homeostasis del potasio, uno que regula el equilibrio de potasio externo (la paridad corporal de la ingesta de potasio frente a la eliminación de potasio) mientras que el otro regula el equilibrio de potasio interno (distribución entre los compartimentos intracelulares y extracelulares del fluido) (Giebisch, *Kidney Int.* 2002). El equilibrio intracelular/extracelular proporciona un manejo a corto plazo de los cambios en el potasio sérico y es impulsado principalmente fisiológicamente por la acción de las "bombas" de Na⁺, K⁺-ATPasa que usan la energía de la hidrólisis de ATP para bombear Na y K contra sus gradientes de concentración (Giebisch, *Kidney Int.* 2002). Casi todas las células poseen una Na⁺, K⁺-ATPasa (Palmer, B.F., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015, 10(6), 1050-60). La paridad corporal se controla mediante mecanismos de eliminación a través del riñón y del tracto gastrointestinal: en los riñones sanos, el 90-95 % de la carga diaria de potasio se excreta a través de los riñones y el equilibrio se elimina en las heces (Ahmed, *Seminars in Dialysis* 2001).

Debido al hecho de que la relación de potasio intracelular/extracelular (relación K_i:K_e) es el principal determinante del potencial de membrana de reposo de las células, los pequeños cambios en K_e (es decir, [K] en suero) tienen efectos profundos sobre la función de tejidos eléctricamente activos, tales como músculo y nervio. Los iones potasio y sodio impulsan los potenciales de acción en las células nerviosas y musculares cruzando activamente la membrana celular y desplazando el potencial de la membrana, que es la diferencia en el potencial eléctrico entre el exterior y el interior de la célula. Además del transporte activo, K⁺ también puede moverse pasivamente entre los compartimentos extracelular e intracelular. Una sobrecarga de transporte pasivo de K⁺, causada por niveles más altos de potasio en sangre, despolariza la membrana en ausencia de un estímulo. El exceso de potasio sérico, conocido como hiperpotasemia, puede interrumpir el potencial de membrana en las células cardíacas que regulan la conducción ventricular y la contracción. Desde el punto de vista clínico, los efectos de la hiperpotasemia sobre la electrofisiología cardíaca son de mayor preocupación porque pueden causar arritmias y muerte (Kovesdy, C.P., *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014, 10(11), 653-62). Dado que el grueso de la paridad corporal se mantiene por excreción renal, por lo tanto, es de esperar que a medida que disminuye la función renal, la capacidad para controlar el potasio total del cuerpo se ve afectada.

El equilibrio y la regulación del potasio en la sangre requieren un nivel apropiado de ingesta a través de los alimentos y la eliminación efectiva a través de los riñones y el tracto digestivo. En condiciones de no enfermedad, la cantidad de ingesta de potasio es igual a la cantidad de eliminación, y las hormonas como la aldosterona actúan en los riñones para estimular la eliminación del exceso de potasio (Palmer, B. F. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015, 10(6), 1050-60). El principal mecanismo a través del cual los riñones mantienen la homeostasis del potasio es la secreción de potasio en el túbulo convoluto distal y el conducto colector proximal. En seres humanos sanos, los niveles séricos de potasio están estrechamente controlados dentro del estrecho intervalo de 3.5 a 5.0 mEq/l (Macdonald, J. E. y Struthers, A. D. *J. Am. Coll. of Cardiol.* 2004, 43(2), 155-61). A medida que disminuye la tasa de filtración glomerular (GFR), la capacidad de los riñones para mantener los niveles séricos de potasio en un intervalo fisiológicamente normal está cada vez más amenazada. Los estudios sugieren que los riñones pueden ajustarse a una disminución en el número de nefronas al aumentar la secreción de potasio por las nefronas sobrevivientes, y seguir siendo capaces de mantener la normopotasemia. Sin embargo, como la función renal continúa disminuyendo estos mecanismos compensatorios no pueden responder a la carga de potasio y el K en suero aumenta (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014). La homeostasis del potasio generalmente se mantiene en pacientes con CKD avanzada hasta

que la tasa de filtración glomerular (GFR, una medida de la función renal) cae por debajo de 10-15 ml/min. En este punto, los aumentos compensatorios en la tasa secretora de K⁺ en las nefronas restantes no pueden mantenerse con la carga de potasio (Palmer, *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2015). Los niveles excesivos de potasio se acumulan en el líquido extracelular, por lo tanto conduce a la hiperpotasemia.

La hiperpotasemia es una anomalía electrolítica clínicamente significativa que puede causar trastornos electrofisiológicos graves, incluyendo arritmias cardíacas y muerte. La hiperpotasemia se define como un nivel de potasio sérico por encima del intervalo normal, típicamente >5,0 mmol/l (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014). Se ha informado que la hiperpotasemia moderada (potasio sérico por encima de 6,0 mEq/l) tiene una tasa de mortalidad de 1 día hasta 30 veces mayor que la de los pacientes con potasio sérico inferior a 5,5 mEq/l (Einhorn, M., *et al.*, *Arch Intern Med.* 2009, 169(12), 1156-1162). La hiperpotasemia grave (K⁺ en suero de al menos 6,5 mmol/l) es un trastorno electrolítico potencialmente mortal que se ha reportado que ocurre en el 1 al 10 % de todos los pacientes hospitalizados y constituye una emergencia médica que requiere tratamiento inmediato (An, J. N. *et al.*, *Critical Care* 2012, 16, R225). La hiperpotasemia es causada por deficiencias en la excreción de potasio y, como el riñón es el principal mecanismo de remoción de potasio, la hiperpotasemia afecta comúnmente a pacientes con enfermedades renales como la enfermedad renal crónica (CKD, Einhorn, *Arch Intern Med.* 2009) o enfermedad renal en etapa final (ESRD, Ahmed, *Seminars in Dialysis* 2001). Sin embargo, los episodios de hiperpotasemia pueden ocurrir en pacientes con función renal normal, donde sigue siendo una condición potencialmente mortal. Por ejemplo, en pacientes hospitalizados, la hiperpotasemia se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con y sin CKD (Fordjour, K. N. *et al.*, *Am. J. Med. Sci.* 2014, 347(2), 93-100).

Aunque la CKD es la afección predisponente más común para la hiperpotasemia, los mecanismos que conducen a la hiperpotasemia típicamente implican una combinación de factores, tales como aumento de la ingesta de potasio en la dieta, distribución desordenada de potasio entre compartimentos intracelulares y extracelulares y anomalías en la excreción de potasio. Estos mecanismos pueden ser modulados por una variedad de factores con causalidad fuera de la CKD. Estos incluyen la presencia de otras comorbilidades, como diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), enfermedad cardiovascular (CVD) o el uso de co-medicamentos que pueden alterar la homeostasis del potasio como efectos secundarios, como el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Estos factores que contribuyen a la hiperpotasemia se describen a continuación.

En la práctica clínica, la CKD es la afección predisponente más común para la hiperpotasemia (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014). Otras afecciones comunes predisponentes, a menudo las comorbilidades con CKD, incluyen tanto la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) como la enfermedad cardiovascular (CVD), ambas relacionadas con el desarrollo de la hiperpotasemia a través de diferentes mecanismos. La deficiencia de insulina y la hipertoncicidad causada por la hiperglucemia en los pacientes con diabetes contribuye a la incapacidad de dispersar elevadas cargas agudas de potasio en el espacio intracelular. Además, la diabetes mellitus se asocia con hipoaldosteronismo hiporeninémico y la consiguiente incapacidad para aumentar la secreción tubular de potasio (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014). Las enfermedades cardiovasculares (CVD) y otras afecciones asociadas, como la isquemia miocárdica aguda, la hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), requieren varios tratamientos médicos que se han relacionado con la hiperpotasemia. Por ejemplo, los bloqueadores de los receptores β 2-adrenérgicos, que tienen efectos antihipertensivos beneficiosos mediante la modulación de la frecuencia cardíaca y la contractilidad cardíaca, contribuyen a la hiperpotasemia a través de la inhibición de la translocación del potasio dependiente del receptor adrenérgico celular, causando una disminución de la capacidad de redistribuir el potasio al espacio intracelular (Weir, M. A., *et al.*, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010, 5, 1544-15515). El tratamiento con heparina, usado para controlar o prevenir los coágulos sanguíneos en CVD, también se ha relacionado con la hiperpotasemia a través de la disminución de la producción de aldosterona (Edes, T. E. *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 1985, 145, 1070-72). Los glucósidos cardíacos, como la digoxina, usados para ayudar a controlar la fibrilación auricular y el aleteo auricular, inhiben la Na⁺/K⁺-ATPasa cardíaca, pero también modulan las Na⁺/K⁺-APTasas relacionadas en las nefronas. Esto puede inhibir la capacidad del riñón para secretar potasio en el conducto colector y también puede causar hiperpotasemia.

La hiperpotasemia ocurre con especial frecuencia en pacientes con CKD que son tratados con ciertas clases de medicamentos, tales como inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB) u otros inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.*, 2014). El RAAS es importante para la regulación de la presión arterial, y las dosis máximas de los inhibidores RAAS son ampliamente recomendadas para pacientes con hipertensión, insuficiencia cardíaca (HF), enfermedad renal crónica (CKD) y diabetes. Los estudios de resultados grandes han demostrado que los inhibidores de RAAS pueden disminuir significativamente la hospitalización, la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. En pacientes con CKD, la inhibición de RAAS es beneficiosa para algunas de las comorbilidades comunes, como insuficiencia cardíaca congestiva (CHF). Sin embargo, la inhibición de la vía RAAS también promueve la retención de potasio y es una de las principales causas de hiperpotasemia. Incluso en las poblaciones sin CKD, la monoterapia con inhibidor de RAAS (tratamiento con un solo agente) tiene una incidencia de hiperpotasemia <2 %, pero ésta aumentó a ~5 % en pacientes que recibieron terapia con inhibidor de RAAS de agente dual. Esto se exagera aún más en los pacientes con CKD, donde la incidencia de hiperpotasemia aumenta hasta 5-10 % cuando se administra la terapia dual (Bakris, G. L., *et al.*, *Kid. Int.* 2000, 58, 2084-92, Weir, *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2010). Por lo tanto, a menudo es difícil o imposible continuar el tratamiento con inhibidores de RAAS durante largos

períodos de tiempo. La hiperpotasemia es quizás la causa más importante de la intolerancia a los inhibidores de RAAS observada en pacientes con CKD. Como consecuencia, la hiperpotasemia ha llevado al uso subóptimo de inhibidores de RAAS en el tratamiento de enfermedades graves tales como CKD e insuficiencia cardíaca (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* 2014).

5 Los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente aquellos que toman inhibidores RAAS, son otro grupo grande que está en riesgo de desarrollar niveles potencialmente mortales de potasio sérico. La disminución de la salida cardíaca y el correspondiente flujo sanguíneo bajo a través de los riñones, junto con la inhibición de la aldosterona, puede conducir a hiperpotasemia crónica. Aproximadamente 5.7 millones de personas en los EE.UU. tienen insuficiencia cardíaca congestiva (Roger, V. L., *et al.*, *Circulation*, 2012, 125, 188-197). La mayoría de estos

10 pacientes están tomando al menos un inhibidor de RAAS y los estudios muestran que muchos están tomando una dosis subóptima, a menudo debido a la hiperpotasemia (Choudhry, N. K. *et al.*, *Pharmacoepidem, Dr. S.* 2008, 17, 1189-1196).

15 En resumen, la hiperpotasemia es un factor de riesgo probado para eventos cardíacos adversos, incluyendo arritmias y muerte. La hiperpotasemia tiene múltiples causalidades, la más común de las cuales es la enfermedad renal crónica o en etapa terminal (CKD, ESRD); sin embargo, los pacientes con T2DM y CVD también están en riesgo de hiperpotasemia, especialmente si la CKD está presente como comorbilidad. El tratamiento de estas afecciones con agentes comúnmente prescritos, incluyendo los inhibidores de RAAS, puede exacerbar la

20 hiperpotasemia, lo que a menudo conduce a limitaciones de dosificación de estos agentes beneficiosos que de otra manera se demostrarían. Por lo tanto, existe una clara necesidad de un régimen de control de potasio para no sólo controlar K sérico en la población CKD/ESRD, sino también permitir la administración de dosis terapéuticas de terapia de inhibidor de RAAS cardio-protectora.

25 La intervención dietética es un posible punto de control para controlar la carga de potasio, pero es difícil de manejar. Además, en la población de pacientes susceptibles a la hiperpotasemia, las modificaciones dietéticas suelen implicar un énfasis en la restricción de sodio, y algunos pacientes cambian a sustitutos de la sal, sin darse cuenta de que éstos pueden contener sales de potasio (Kovesdy, *Nat. Rev. Nephrol.* 2014). Por último, las dietas "saludables para el corazón" son inherentemente ricas en potasio. El potasio ingerido también es fácilmente biodisponible y

30 rápidamente se divide en líquido extracelular. Por ejemplo, la ingesta diaria de potasio típica en individuos sanos en los Estados Unidos es de aproximadamente 70 mmol/d, o ~1 mmol/kg de peso corporal para un individuo de 70 kg (Holbrook, J. T., *et al. Am. J. of Clin. Nutrition*, 1984, 40, 786-793). Dado que la absorción de potasio ingerido desde el intestino hacia el líquido extracelular está casi completa y suponiendo ~17 l de fluido extracelular en un adulto de 70 kg, esta carga de potasio esencialmente duplicaría el K sérico (70 mmol/17 l = ~4 mmol/l de incremento). Tal

35 aumento sería letal en ausencia de mecanismos compensatorios y el hecho de que los pacientes con ESRD en diálisis no mueren durante el intervalo interdialítico es un testimonio de la integridad de los mecanismos extrarrenales de eliminación de potasio que se incrementan en la ESRD (Ahmed, *Seminars in Dialysis* 2001). Los pacientes con función renal normal eliminan ~5-10 % de su carga diaria de potasio a través del intestino (heces). En pacientes con insuficiencia renal crónica, la excreción fecal puede representar hasta un 25 % de la eliminación diaria de potasio.

40 Esta adaptación está mediada por una mayor secreción colónica, que es 2 a 3 veces mayor en pacientes en diálisis que en voluntarios normales (Sandle, G. I. y McGlone, F., *Pflugers Arch* 1987, 410, 173-180). Este aumento en la excreción fecal se debe a la regulación positiva de la cantidad y localización de los llamados canales de "potasio grande" (canales BK, KCNMA1) presentes en las células epiteliales del colon, así como una alteración en las señales reguladoras que promueven la secreción de potasio a través de estos canales (Sandle, G. I. y Hunter, M. Q., *J Med* 2010, 103, 85-89; Sorensen, M. V. *Pflugers Arch-Eur. J. Physiol* 2011, 462, 745-752). Una compensación

45 adicional también se proporciona por la captación celular de potasio (Tzamaloukas, A. H. y Avasthi, P. S., *Am. J. Nephrol.*, 1987, 7, 101-109). A pesar de estos mecanismos compensatorios, ~15-20 % del potasio ingerido se acumula en el espacio extracelular y debe ser eliminado por diálisis. Los aumentos interdialíticos que ocurren durante el fin de semana pueden conducir a los acontecimientos cardiovasculares serios, incluyendo muerte súbita.

50 En resumen, la intervención dietética es a la vez poco práctica e insuficiente.

El potasio sérico puede reducirse mediante dos mecanismos generales: el primero es desplazando el potasio intracelularmente usando agentes tales como insulina, albuterol o bicarbonato de sodio (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014). La segunda es excretándola del cuerpo usando 1 de 4 rutas: las heces con resinas de unión a K como el sulfonato de sodio (Na-PSS), la orina con diuréticos, la sangre con hemodiálisis o el líquido peritoneal con diálisis peritoneal (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014). Aparte de Na-PSS, los medicamentos que tratan la hiperpotasemia, como la insulina, diuréticos, beta-agonistas y bicarbonato de sodio, simplemente causan hipocalcemia como un efecto secundario y no son adecuados como tratamientos crónicos. La terapia definitiva requiere la eliminación del potasio del cuerpo. Los estudios han confirmado que la reducción de los niveles de potasio sérico en pacientes con

55 hiperpotasemia realmente reduce el riesgo de mortalidad, solidificando aún más el papel del exceso de potasio en el riesgo de muerte. Un estudio encontró que el tratamiento de la hiperpotasemia con terapias comunes mejoró los niveles de potasio sérico y resultó en un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia (An, *Critical Care* 2012). Otro estudio, realizado en pacientes hospitalizados que recibieron cuidados críticos, mostró que la reducción del potasio sérico por ≥ 1 mEq/l 48 horas después de la hospitalización también disminuyó el riesgo de mortalidad (McMahon, G. M., *et al.*, *Intensive Care Med*, 2012, 38, 1834-1842). Estos estudios sugieren que el tratamiento de la hiperpotasemia en la configuración aguda y crónica puede tener un impacto real en los resultados del paciente al

reducir el riesgo de muerte.

El aglutinante de potasio poliestirensulfonato de sodio (Na-PSS, Kayexalate) es el agente más usado en el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes hospitalizados (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014). El sulfonato de poliestireno (PSS) se proporciona típicamente como una sal sódica (Na-PSS) y en el lumen del intestino intercambia sodio por potasio secretado. La mayor parte de esto tiene lugar en el colon, el sitio de la mayor parte de la secreción de potasio en el intestino (y la región donde la secreción de K parece ser subregulada en CKD). Cada gramo de Na-PSS puede teóricamente unirse a ~4 mEq de catión; sin embargo, se secuestra *in vivo* aproximadamente 0.65 mmol de potasio debido a cationes competidores (por ejemplo, ión hidrógeno, sodio, calcio y magnesio). El sodio se libera concomitantemente. Esto puede conducir a la retención de sodio, que puede conducir a hipernatremia, edema y posible empeoramiento de la hipertensión o HF aguda (Chernin, G. *et al.*, *Clin. Cardiol.* 2012, 35(1), 32-36).

Na-PSS fue aprobado en 1958 por la FDA de los Estados Unidos, como una resina de unión a potasio en el colon para el tratamiento de la hiperpotasemia. Esta aprobación se basó en un ensayo clínico realizado en 32 pacientes hiperpotasémicos, que mostraron una disminución del potasio sérico de 0.9 mmol/l en las primeras 24 horas después del tratamiento con Na-PSS (Scherr, L., *et al.*, *NEJM* 1961, 264(3), 115-119). Este uso agudo de Na-PSS se ha vuelto común. Por ejemplo, el uso de resinas de unión a potasio ha demostrado ser de valor en el establecimiento de CKD pre-diálisis y en el manejo de la hiperpotasemia de emergencia y se informa que se usa en >95 % de los episodios hiperpotasémicos en el hospital (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014). Na-PSS se puede administrar por vía oral o rectal. Cuando se administra por vía oral, se administra comúnmente con sorbitol para promover la diarrea/prevenir el estreñimiento. El inicio de la acción es dentro de 1-2 h y dura aproximadamente 4-6 horas. La dosis diaria media recomendada es de 15-60 g administrados individualmente o en dosis divididas (Kessler, C. *et al.*, *J. Hosp. Med.* 2011, 6(3), 136-140). Se ha demostrado que el Kayexalate® es activo en poblaciones amplias de pacientes hiperpotasémicos, incluyendo sujetos con y sin enfermedad renal crónica (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014).

Hay menos informes sobre el uso de Na-PSS en la hiperpotasemia crónica, pero el tratamiento crónico no es infrecuente. Chernin *et al.*, reportan un estudio retrospectivo de pacientes con terapia de inhibición de RAAS tratados crónicamente con Na-PSS como prevención secundaria de la hiperpotasemia (Chernin, *Clin. Cardiol.*, 2012). Cada paciente comenzó un tratamiento crónico después de ser tratado por primera vez por un episodio agudo de hiperpotasemia (niveles de K^+ $\geq 6,0$ mmol/l). Catorce pacientes fueron tratados con dosis bajas de Na-PSS (15 g una vez al día) durante un total de 289 meses y se encontró que este régimen era seguro y eficaz. No se registraron episodios de hiperpotasemia mientras los pacientes estaban en tratamiento, pero dos pacientes experimentaron hipocalcemia que resolvió cuando se redujo la dosis de Na-PSS. Por último, ninguno de los pacientes desarrolló necrosis colónica o cualquier otro evento potencialmente mortal que pudiera atribuirse al uso de Na-PSS (Chernin, *Clin. Cardiol.*, 2012). El tratamiento crónico con Na-PSS una vez al día se encontró seguro y eficaz en este estudio.

Aunque el Na-PSS es el tratamiento estándar actual para la reducción de potasio en los EE.UU., la sal de calcio de PSS (Ca-PSS) también se usa comúnmente en otras partes del mundo, incluyendo Europa (por ejemplo, Resonium) y Japón. Todas las formas de sal de estos polímeros son mal toleradas por los pacientes debido a una serie de propiedades limitantes del cumplimiento, incluyendo tanto efectos secundarios GI tales como estreñimiento, como complejidades de dosificación debido al tamaño y frecuencia de dosificación, sabor y/o textura que contribuyen a una baja palatabilidad general. La seguridad y la eficacia de PSS ha sido subexplorada (según los estándares modernos) en ensayos clínicos aleatorios y controlados.

El Kayexalate/Na-PSS también es poco tolerado, causando una alta incidencia de efectos secundarios GI incluyendo náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Además, el Kayexalate es un producto molido y consta de partículas de forma irregular que varían en tamaño desde aproximadamente 1-150 μm de tamaño y tiene propiedades similares a la arena en la boca humana: al ingerir, produce una fuerte sensación de materia extraña en el paladar y esta sensación contribuye negativamente al cumplimiento por parte del paciente (Schroder, C. H., *Eur. J. Pediatr.*, 1993, 152, 263-264). En total, las propiedades físicas y los efectos secundarios asociados de Kayexalate conducen a un cumplimiento deficiente y hacen que el fármaco sea subóptimo para uso crónico. Debido a estas propiedades, ha habido una larga necesidad de proporcionar un fármaco óptimo para uso crónico.

Dowex® 50WX2 es una resina de estireno-divinilbenceno con grupos funcionales de ácido sulfónico disponible en Sigma Aldrich. El documento WO 2010/022381 A1 divulga polímeros de intercambio catiónico para su uso en el tratamiento de la hiperpotasemia.

En resumen, la hiperpotasemia es una afección médica grave que puede conducir a arritmias potencialmente mortales y muerte súbita. Las personas con CKD corren un riesgo particular; sin embargo, la hiperpotasemia puede ser una comorbilidad para los individuos con T2DM y CVD y también puede ser exacerbada por medicamentos comunes, especialmente los inhibidores de RAAS. El manejo de la hiperpotasemia implica el tratamiento de los aumentos tanto agudos como crónicos del K^+ sérico. Por ejemplo, en un entorno de medicina de emergencia, los pacientes pueden presentar aumentos significativos de K^+ en suero debido a comorbilidades que causan un deterioro agudo en la excreción renal de potasio. Ejemplos de hiperpotasemia crónica incluyen las elevaciones recurrentes de K^+ en suero que pueden ocurrir durante el intervalo interdiálisis para pacientes con ESRD o las

elevaciones persistentes de K^+ en suero que pueden ocurrir en pacientes con CKD que se sometan a bloqueo de RAAS doble. Existe, por lo tanto, una clara necesidad de agentes que puedan usarse para tratar la hiperpotasemia. Tales agentes, adecuados para el tratamiento de la hiperpotasemia aguda y crónica, aunque sean palatables y bien tolerados por el paciente, serían adecuados.

5

Sumario de la invención

La invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

- 10 La presente invención resuelve estos problemas proporcionando un aglutinante polimérico o una composición que contiene un aglutinante polimérico que puede administrarse una vez, dos o tres veces al día, posee una eficacia equivalente o significativamente mejor y tiene propiedades físicas que incluyen una morfología esférica, distribución de tamaño de partícula más pequeña y más uniforme y factores de textura significativamente mejorados que contribuyen dramáticamente a mejorar la palatabilidad. Estas mejoras en la eficacia (potencialmente dosis más bajas y/o dosis menos frecuentes) y palatabilidad (mejor sensación bucal, gusto, etc.) deben aumentar la tolerancia, lo que mejorará la conformidad del paciente y, por lo tanto, la eficacia de unión a potasio.

15

Los polímeros de intercambio catiónico con bajos niveles de reticulación descritos en esta invención tienen generalmente una mayor eficacia para el potasio *in vivo* que las resinas tales como Kayexalate. Sorprendentemente, alrededor de 1,4 a 1,5 veces más potasio se excreta fecalmente que el que se consigue cuando, por ejemplo, Resonium, con un alto nivel de reticulación, se dosifica de manera similar (las mismas condiciones de dosificación y recolección fecal). La mayor capacidad de potasio de los polímeros de esta invención puede permitir la administración de una dosis más baja del polímero y satisfacer la larga necesidad de proporcionar un fármaco óptimo para uso crónico en el tratamiento de la hiperpotasemia.

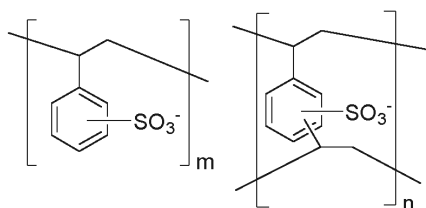
20

25

En resumen, la presente invención se refiere a composiciones para su uso en la eliminación del potasio del tracto gastrointestinal, incluyendo el tratamiento de hiperpotasemia, mediante la administración de polímeros de intercambio catiónico reticulados con un bajo nivel de reticulación y una partícula esférica y distribución de tamaño de partícula mejor controlada, para una mejor tolerancia y cumplimiento del paciente.

30

Un primer aspecto de la invención se refiere a una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la estructura:



35

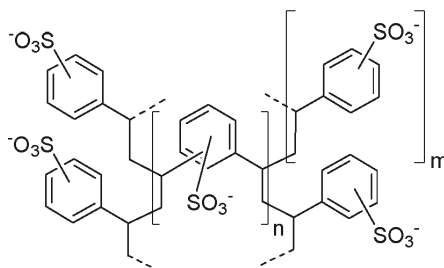
en donde la relación de "m" y "n" proporciona un polímero que tiene aproximadamente 1,8 % con una desviación de ± 5 % de reticulación.

40

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un polímero de unión a potasio reticulado según se define anteriormente y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. Otro aspecto de la invención se refiere a una sal de calcio según se define anteriormente para su uso en un método para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal de un paciente que muestra signos clínicos de hiperpotasemia o se sospecha que tiene hiperpotasemia. El método comprende administrar la sal de calcio del polímero de unión a potasio o la sal del mismo, al paciente.

45

Otro aspecto de la invención se refiere a una sal de calcio de polímero de unión a potasio reticulado que tiene la siguiente estructura:



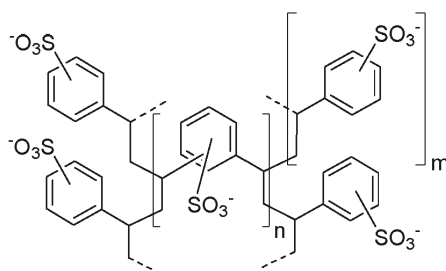
y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1 y

en donde el polímero de unión a potasio reticulado se caracteriza por una reticulación de menos de 1,8 % con ± 5 % de desviación.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

i) aproximadamente 86,5 % a aproximadamente 91 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la siguiente estructura:



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1; y

en donde el polímero de unión a potasio reticulado se caracteriza por una reticulación de menos de 1,8 % con ± 5 % de desviación.

ii) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de citrato de calcio tetrahidratado;

iii) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de ácido cítrico anhidro;

iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de sucralosa;

v) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de polvo aromatizado de naranja artificial y

vi) aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa A4C.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

i) aproximadamente 86,5 % a aproximadamente 91 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado tal como se define en la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

ii) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de citrato de calcio tetrahidratado;

iii) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de ácido cítrico anhidro;

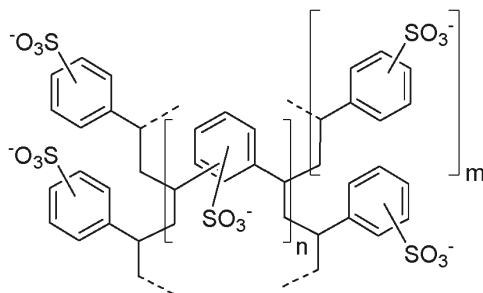
iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de sucralosa;

v) aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de polvo aromatizado de naranja artificial y

vi) aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa A4C.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

i) de aproximadamente 89 % a aproximadamente 94,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la siguiente estructura:



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

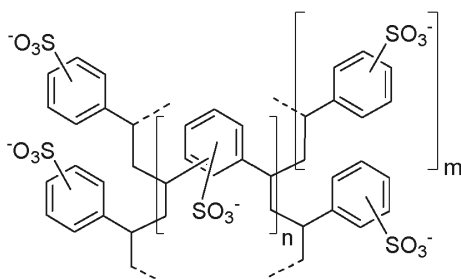
- 5 en donde la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1 y
- en donde el polímero de unión a potasio reticulado se caracteriza por una reticulación de menos de 1,8 % con ± 5 % de desviación;
- 10 ii) aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de citrato de calcio tetrahidratado;
- iii) aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,5 % de ácido cítrico anhidro;
- iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de sucralosa;
- 15 v) aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de polvo de vainillina;
- vi) aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa A4C y
- 20 vii) aproximadamente 1,6 % a aproximadamente 2,6 % de dióxido de titanio.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 25 i) aproximadamente 89 % a aproximadamente 94,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado tal como se define en la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;
- ii) aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de citrato de calcio tetrahidratado;
- 30 iii) aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,5 % de ácido cítrico anhidro;
- iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de sucralosa;
- v) aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de polvo de vainillina;
- 35 vi) aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa A4C y
- vii) aproximadamente 1,6 % a aproximadamente 2,6 % de dióxido de titanio.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- 40 i) aproximadamente 10 % a aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la siguiente estructura:



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1 y

5 en donde el polímero de unión a potasio reticulado se caracteriza por una reticulación de menos de 1,8 % con ± 5 % de desviación;

ii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de citrato de calcio tetrahidratado;

10 iii) aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,15 % de ácido benzoico;

iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de ácido cítrico anhidro;

15 v) aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,15 % de sucralosa;

vi) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de anaranjado natural WONF FV7466;

vii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de goma de xantano cp y

20 viii) aproximadamente 73,7 % a aproximadamente 85,57 % de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

25 i) aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado como se define en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables;

ii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de citrato de calcio tetrahidratado;

30 iii) aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,15 % de ácido benzoico;

iv) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de ácido cítrico anhidro;

v) aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,15 % de sucralosa;

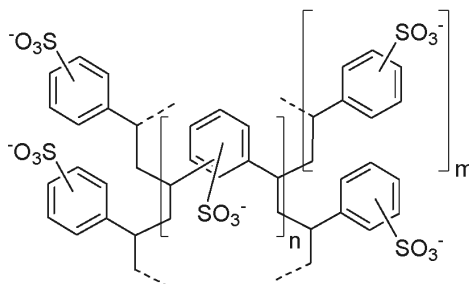
35 vi) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de anaranjado natural WONF FV7466;

vii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de goma de xantano cp y

40 viii) aproximadamente 73,7 % a aproximadamente 85,57 % de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

45 i) aproximadamente 10 % a aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la siguiente estructura:



y sus sales farmacéuticamente aceptables,

50 en donde la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1 y

en donde el polímero de unión a potasio reticulado se caracteriza por una reticulación de menos de 1,8 % con ± 5 % de desviación;

55 ii) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de citrato de calcio tetrahidratado;

- iii) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % de ácido sórbico;
- iv) aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,1 % de ácido cítrico anhidro;
- v) aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 % de sucralosa;
- vi) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de vainilla VM36 de SuperVan art;
- vii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de goma de xantano cp;
- viii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de dióxido de titanio y
- ix) aproximadamente 73,2 % a aproximadamente 86,65 % de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

- i) aproximadamente 10 % a aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado tal como se define en la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables;
- ii) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de citrato de calcio tetrahidratado;
- iii) aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,1 % de ácido sórbico;
- iv) aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 0,1 % de ácido cítrico anhidro;
- v) aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,15 % de sucralosa;
- vi) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de vainilla VM36 de SuperVan art;
- vii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de goma de xantano cp;
- viii) aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de dióxido de titanio y
- ix) aproximadamente 73,2 % a aproximadamente 86,65 % de agua.

Breve descripción de las figuras

FIG. 1: muestra la relación de hinchamiento de las resinas de sulfonato de poliestireno de calcio en agua, así como la excreción de potasio fecal observada de roedores oralmente dosificados con resinas seleccionadas.

FIG. 2: muestra la excreción fecal de K^+ de ratas dosificadas con polímeros de Ca-PSS con diferentes niveles de reticulación (reticulación de DVB al 2 %, 4 % y 8 %) mezcladas en alimento al 4 % u 8 % en peso/peso. El K^+ fecal más alto se observó en el grupo que se alimentó con un polímero reticulado de DVB al 2 %, cuando el polímero estaba presente al 8 % p/p en alimento.

FIG. 3: muestra la excreción de K^+ fecal de ratones dosificados con polímeros de Ca-PSS con diferentes niveles de reticulación (reticulación de DVB al 2 %, 4 % y 8 %) mezclados en alimento al 8 % p/p. El K^+ fecal más alto se observó en el grupo que se alimentó con un polímero reticulado de DVB al 2 %.

FIG. 4: muestra la excreción fecal de K^+ de ratones dosificados con polímeros de Ca-PSS con diferentes niveles de reticulación (reticulación de DVB al 1,6 %, 1,8 %, 2 % y 8 %) mezclados en alimento al 8 % p/p. El nivel de K^+ en las heces fue significativamente mayor con DVB al 1,6 %, 1,8 % y 2 % (Ejemplos 9, 10 y 4) en comparación con el vehículo o DVB al 8 % (Ejemplo 6).

FIG. 5: muestra la excreción fecal de K^+ de ratones dosificados con Na-PSS, USP, Ca-PSS, BP y Ejemplo 10, todos mezclados en alimento al 8 % p/p en comparación con un control de vehículo. Sólo Ca-PSS, BP y el Ejemplo 10 proporcionaron niveles significativos de excreción de K^+ fecal y se observó el K^+ fecal más alto en el grupo que se alimentó con el Ejemplo 10.

FIG. 6: muestra la excreción de K^+ fecal de ratones dosificados con Na-PSS, USP y Ejemplo 10, ambos mezclados en alimento al 4 % y 8 % en peso/peso y comparados con un control de vehículo. El nivel de K^+ en las heces era significativamente mayor con el Ejemplo 10, cuando estaba presente en el alimento a 4 % u 8 % en peso, en comparación con el vehículo. Na-PSS, USP proporcionó una excreción de K^+ fecal significativa sólo cuando estaba presente en el alimento al 8 % p/p. El K^+ fecal más alto se observó en el grupo que se alimentó con el Ejemplo 10.

FIG. 7: muestra datos de respuesta a la dosis para ratones alimentados con el Ejemplo 10 mezclados en alimento al 2 %, 4 %, 6 % y 8 %, peso/peso, en comparación con un control de vehículo. El nivel de K^+ en las heces era significativamente más alto para el Ejemplo 10 cuando estaba presente en el alimento al 4 %, 6 % y 8 %, peso/peso, mientras que el 2 % en el alimento proporcionaba una tendencia pero no era significativo. Las cantidades crecientes del Ejemplo 10 mezcladas en alimento proporcionan cantidades crecientes de K^+ en las heces.

FIG. 8: muestra la excreción fecal de K^+ de ratones dosificados con varios ejemplos de la invención, mezclados en alimento al 8 %, peso/peso y comparados con el ejemplo 6 como control. Los Ejemplos 10, 13 y 18 proporcionaron cantidades significativas de K^+ en las heces.

FIG. 9: muestra la secreción fecal de K^+ de ratones dosificados con dos ejemplos de la invención, mezclados en alimento al 8 %, peso/peso y comparados con Ca-PSS, BP como control. El ejemplo 20 proporcionó el nivel más alto de potasio fecal en este experimento.

FIG. 10: muestra imágenes de micrografía electrónica de barrido (SEM) para Na-PSS, USP, Ca-PSS, USP, Ejemplo 13 y Ejemplo 10.

FIG. 11: muestra datos de análisis de tamaño de partícula (difracción de láser) para muestras de Na-PSS, USP y Ca-PSS, BP obtenidos de varios fabricantes diferentes en comparación con el Ejemplo 10 de la presente invención.

FIG. 12: muestra la relación entre el porcentaje en peso de DVB, el porcentaje en mol de DVB y la relación de estireno:DVB para poliestireno reticulado.

FIG. 13: muestra la excreción fecal y urinaria de fosfato en ratones tratados con el Ejemplo 10 en comparación con Na-PSS, USP como control.

FIG. 14: muestra la excreción de K^+ fecal en ratones tratados con los Ejemplos 30 y 31 en comparación con Na-PSS, USP y Ca-PSS, BP como controles.

FIG. 15: muestra la excreción de K^+ fecal y urinaria en ratones tratados con los Ejemplos 32 y 33 en comparación con Na-PSS, USP como control y vehículo.

FIG. 16: muestra la excreción fecal de fosfato y la excreción urinaria de sodio en ratones tratados con los Ejemplos 32 y 33 en comparación con Na-PSS, USP como control y vehículo.

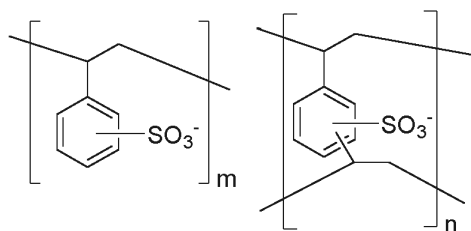
FIG. 17: muestra la excreción fecal de K^+ de ratones dosificados con los Ejemplos 36, 37, 38 y 34 en comparación con Na-PSS, USP como control.

Descripción detallada de la invención

Los detalles de la invención se exponen en la siguiente descripción adjunta. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos aquí en la práctica o prueba de la presente invención, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en la técnica al que pertenece esta invención.

Por conveniencia, se recogen aquí ciertos términos empleados en la descripción, ejemplos y reivindicaciones. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en esta divulgación tienen los mismos significados que los entendidos comúnmente por un experto en la técnica al que pertenece esta invención. La definición inicial proporcionada para un grupo o término proporcionado en esta divulgación se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente descripción individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique lo contrario.

Un primer aspecto de la invención se refiere a una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la estructura:



en donde la relación de “m” y “n” proporciona un polímero que tiene aproximadamente 1,8 % con $\pm 5\%$ de desviación de reticulación.

En algunas realizaciones, la relación molar de m a n es de aproximadamente 120:1 a aproximadamente 40:1. En otra realización, la relación de m a n es de aproximadamente 70:1 a aproximadamente 50:1. En otra realización más, la relación de m a n es de aproximadamente 70:1 a aproximadamente 60:1. En otra realización, la relación de m a n es de aproximadamente 68:1.

En algunas realizaciones, la composición es además sustancialmente activa como un aglutinante de fosfato. En otra realización, el paciente experimenta hiperpotasemia. En aún otra realización, el polímero tiene una capacidad para aumentar la producción de fósforo fecal en un sujeto. En otra realización, el polímero tiene una capacidad para disminuir la producción de fósforo urinario en un sujeto.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: i) una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; ii) citrato de calcio tetrahidratado; iii) ácido cítrico anhidro; iv) sucralosa; v) polvo artificial con sabor a naranja y vi) metilcelulosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 86,5 % a aproximadamente 91 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 87 % a aproximadamente 90 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 88 % a aproximadamente 89 % de la sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 % o aproximadamente 90 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 88,6 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,1 % a aproximadamente 2,9 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,2 % a aproximadamente 2,8 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente de 2,3 % a aproximadamente 2,7 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,4 % a aproximadamente 2,6 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 2,7 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 % o aproximadamente 3,0 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,64 % de citrato de calcio tetrahidratado.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,1 % a aproximadamente 2,9 % de ácido cítrico anhidro. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,2 % a aproximadamente 2,8 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2,3 % a aproximadamente 2,7 % de ácido cítrico anhidro. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,4 % a aproximadamente 2,6 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 2,7 % de ácido cítrico anhidro. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 % o aproximadamente 3,0 % de ácido cítrico anhidro. En otra

realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,66 % de ácido cítrico anhidro.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,9 % de sucralosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,8 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,8 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,7 % de sucralosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, o aproximadamente 1,0 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,53 % de sucralosa.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 3,0 % de polvo de sabor a naranja artificial. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,1 % a aproximadamente 2,9 % de polvo de sabor a naranja artificial. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2,2 % a aproximadamente 2,8 % de polvo de sabor a naranja artificial. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente de 2,3 % a aproximadamente 2,7 % de polvo de sabor a naranja artificial. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente de 2,4 % a aproximadamente 2,6 % de polvo de sabor a naranja artificial. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 2,7 % de polvo de sabor a naranja artificial. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, o aproximadamente 3,0 % de polvo artificial de sabor naranja artificial. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,66 % de polvo de sabor a naranja artificial. En una realización, el polvo artificial con sabor a naranja es polvo de sabor a naranja artificial FV633.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2,6 % a aproximadamente 3,4 % de metilcelulosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,7 % a aproximadamente 3,3 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,8 % a aproximadamente 3,2 % de metilcelulosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,9 % a aproximadamente 3,1 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,8 % a aproximadamente 3,0 % de metilcelulosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 %, o aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,92 % de metilcelulosa. En una realización, la metilcelulosa es metilcelulosa A4C.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: i) una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; ii) citrato de calcio tetrahidratado; iii) ácido cítrico anhidro; iv) sucralosa; v) vainillina en polvo; vi) metilcelulosa y vii) dióxido de titanio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 89 % a aproximadamente 94,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 90 % a aproximadamente 93,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 91 % a aproximadamente 92,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 89 %, aproximadamente 89,5 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 90,5 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 91,5 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 92,5 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 93,5 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 94,5 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 91,7 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1,5 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1,4 % de citrato de calcio

- tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 1,2 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 % o aproximadamente 1,6 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,21 % de citrato de calcio tetrahidratado.
- 5
- 10 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,5 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,4 % de ácido cítrico anhidro. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,3 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,2 % de ácido cítrico anhidro. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 0,3 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,3 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,02 %, aproximadamente 0,03 %, aproximadamente 0,04 %, aproximadamente 0,05 %, aproximadamente 0,06 %, aproximadamente 0,07 %, aproximadamente 0,08 %, aproximadamente 0,09 %, aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, o aproximadamente 0,5 % de ácido cítrico anhidro. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,24 % de ácido cítrico anhidro.
- 15
- 20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,9 % de sucralosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,8 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,7 % de sucralosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,6 % de sucralosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, o aproximadamente 1,0 % de sucralosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,55 % de sucralosa.
- 25
- 30 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,6 % a aproximadamente 1,6 % de polvo de vainillina. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 1,5 % de polvo de vainillina. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,8 % a aproximadamente 1,4 % de polvo de vainillina. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,9 % a aproximadamente 1,3 % de polvo de vainillina. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,0 % a aproximadamente 1,2 % de polvo de vainillina. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, aproximadamente 1,0 %, aproximadamente 1,1 %, aproximadamente 1,2 %, aproximadamente 1,3 %, aproximadamente 1,4 %, aproximadamente 1,5 % o aproximadamente 1,6 % de vainillina en polvo.
- 35
- 40 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 2,6 % a aproximadamente 3,4 % de metilcelulosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,7 % a aproximadamente 3,3 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,8 % a aproximadamente 3,3 % de metilcelulosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,9 % a aproximadamente 3,3 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3,0 % a aproximadamente 3,2 % de metilcelulosa. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,9 % a aproximadamente 3,1 % de metilcelulosa. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 2,6 %, aproximadamente 2,7 %, aproximadamente 2,8 %, aproximadamente 2,9 %, aproximadamente 3,0 %, aproximadamente 3,1 %, aproximadamente 3,2 %, aproximadamente 3,3 %, aproximadamente 3,4 % o aproximadamente 3,5 % de metilcelulosa. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 3,03 % de metilcelulosa. En una realización, la metilcelulosa es metilcelulosa A4C.
- 45
- 50 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,6 % a aproximadamente 2,6 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,7 % a aproximadamente 2,5 % de dióxido de titanio. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,8 % a aproximadamente 2,4 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 1,9 % a aproximadamente 2,3 % de dióxido de titanio. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 2,0 % a aproximadamente 2,3 % de dióxido
- 55
- 60
- 65

de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 1,6 %, aproximadamente 1,7 %, aproximadamente 1,8 %, aproximadamente 1,9 %, aproximadamente 2,0 %, aproximadamente 2,1 %, aproximadamente 2,2 %, aproximadamente 2,3 %, aproximadamente 2,4 %, aproximadamente 2,5 % o aproximadamente 2,6 % de dióxido de titanio.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: i) una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; ii) citrato de calcio tetrahidratado; iii) ácido benzoico; iv) ácido cítrico anhidro; v) sucralosa; vi) de naranja natural WONF FV7466; vii) goma de xantano y viii) agua.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10 % a aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 11 % a aproximadamente 25 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 12 % a aproximadamente 24 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 13 % a aproximadamente 23 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 14 % a aproximadamente 22 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 21 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 16 % a aproximadamente 20 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 19 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 16 % a aproximadamente 18 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 17 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 % o aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 16.28 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,9 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,8 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,7 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,6 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,6 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,5 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 %, o aproximadamente 1,0 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,49 % de citrato de calcio tetrahidratado.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,015 % a aproximadamente 0,15 % de ácido benzoico. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,12 % de ácido benzoico. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,13 % de ácido benzoico. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,12 % de ácido benzoico. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 0,11 % de ácido benzoico. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,06 % a aproximadamente 0,10 % de ácido benzoico. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,11 % de ácido benzoico. En otra

realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,68 % de goma de xantano. En una realización, la goma de xantano es goma de xantano cp.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 73,7 % a aproximadamente 85,6 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 74 % a aproximadamente 84 % de agua. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 75 % a aproximadamente 83 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 76 % a aproximadamente 82 % de agua. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 77 % a aproximadamente 81 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 78 % a aproximadamente 82 % de agua. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 79 % a aproximadamente 82 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 80 % a aproximadamente 82 % de agua. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 73,7 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, o aproximadamente 84 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 81,4 % de agua.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende: i) una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; ii) citrato de calcio tetrahidratado; iii) ácido sórbico; iv) ácido cítrico anhidro; v) sucralosa; vi) vainilla VM36 de SuperVan art; vii) goma de xantano cp; viii) dióxido de titanio y ix) agua.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 11 % a aproximadamente 25 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 12 % a aproximadamente 24 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 13 % a aproximadamente 23 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 14 % a aproximadamente 22 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 21 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 16 % a aproximadamente 20 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 19 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 16 % a aproximadamente 18 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 15 % a aproximadamente 17 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 10 %, aproximadamente 11 %, aproximadamente 12 %, aproximadamente 13 %, aproximadamente 14 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 16 %, aproximadamente 17 %, aproximadamente 18 %, aproximadamente 19 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 21 %, aproximadamente 22 %, aproximadamente 23 %, aproximadamente 24 %, aproximadamente 25 % o aproximadamente 26 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente aceptables. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 16,36 % de una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado de la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 0,4 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,03 % a aproximadamente 0,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,04 % a aproximadamente 0,2 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,06 % a aproximadamente 0,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,07 % a aproximadamente 0,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,08 % a aproximadamente 0,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,09 % a aproximadamente 0,3 % de citrato de calcio tetrahidratado. En aún otra

aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,8 % de goma de xantano. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,8 % de goma de xantano. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,7 % de goma de xantano. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,6 % de goma de xantano. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,5 % de goma de xantano. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 % o aproximadamente 1 % de goma de xantano. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,59 % de goma de xantano. En una realización, la goma de xantano es goma de xantano cp.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1,0 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,2 % a aproximadamente 0,9 % de dióxido de titanio. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,8 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,4 % a aproximadamente 0,8 % de dióxido de titanio. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 0,7 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,6 % de dióxido de titanio. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 0,5 % de dióxido de titanio. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,1 %, aproximadamente 0,2 %, aproximadamente 0,3 %, aproximadamente 0,4 %, aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 0,6 %, aproximadamente 0,7 %, aproximadamente 0,8 %, aproximadamente 0,9 % o aproximadamente 1 % de dióxido de titanio. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 0,39 % de dióxido de titanio.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 73,2 % a aproximadamente 86,65 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 74 % a aproximadamente 86 % de agua. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 75 % a aproximadamente 85 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 76 % a aproximadamente 84 % de agua. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 77 % a aproximadamente 83 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 78 % a aproximadamente 82 % de agua. En aún otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 79 % a aproximadamente 82 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 80 % a aproximadamente 82 % de agua. En otra realización más, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 73,2 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, o aproximadamente 84 % de agua. En otra realización, la composición farmacéutica comprende aproximadamente 81,8 % de agua.

A menos que el contexto lo exija de otro modo, a lo largo de la presente descripción y reivindicaciones, la palabra "comprenden" y sus variaciones, tales como "comprende" y "que comprende" deben ser interpretadas en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "incluyendo pero no limitado a".

La referencia en toda esta descripción a "una realización" significa que una función, estructura o característica particular descrita en relación con la realización está incluida en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de la frase "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta descripción no se refieren necesariamente a la misma realización. Además, las funciones, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

Entre los diversos aspectos de la invención se encuentran polímeros de intercambio catiónico reticulados que tienen tamaño de partícula forma de partícula, distribución de tamaño de partícula, relación de hinchamiento, capacidad de fijación de potasio deseables y dichos polímeros para su uso en métodos para eliminar el potasio administrando el polímero- o una composición farmacéutica que incluye el polímero- a un sujeto animal que lo necesite. Otro aspecto de la divulgación es un método para eliminar el potasio y/o tratar hiperpotasemia de un sujeto animal que lo necesite, que comprende administrar un polímero de unión a potasio al sujeto animal. El polímero de unión a potasio es un polímero de intercambio catiónico reticulado que comprende grupos ácidos en su forma de ácido o de sal y en forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen una distribución de tamaño de partícula más controlada que Kayexalate, Kalimate y similares.

A menos que las partículas sean perfectamente monodispersas, es decir, todas las partículas tengan las mismas dimensiones, las resinas poliméricas consistirán típicamente en una distribución estadística de partículas de diferentes tamaños. Esta distribución de partículas puede representarse de varias maneras. Sin estar ligados a una teoría en particular, a menudo es conveniente evaluar el tamaño de las partículas usando tanto las distribuciones ponderadas en número como las distribuciones ponderadas en volumen. El análisis de imagen es una técnica de

conteo y puede proporcionar una distribución ponderada en número: cada partícula recibe igual ponderación independientemente de su tamaño. Las técnicas de dispersión de la luz, tales como la difracción láser, dan una distribución ponderada en volumen: la contribución de cada partícula en la distribución se relaciona con el volumen de esa partícula, es decir, la contribución relativa será proporcional a (tamaño)³.

5 Al comparar los datos del tamaño de partícula para la misma muestra medida por diferentes técnicas, es importante darse cuenta de que los tipos de distribución que se miden e informan pueden producir resultados de tamaño de partícula muy diferentes. Por ejemplo, para una muestra que consista en un número igual de partículas con diámetros de 5 µm y 50 µm, un método analítico que proporcione una distribución ponderada daría igual
10 ponderación a ambos tipos de partículas y la muestra consistiría en 50 % de partículas de 5 µm y 50 % de partículas de 50 µm, en número. La misma muestra, analizada usando un método analítico que proporciona una distribución ponderada en volumen, representaría las muestras de 50 µm presentes a 1000X la intensidad de las partículas de 5 µm (ya que el volumen es una función (radio)³ si se asume que las partículas sean esferas).

15 Para las distribuciones de tamaño de partícula ponderado en volumen, tales como las medidas mediante difracción láser, a menudo es conveniente informar parámetros con base en el tamaño máximo de partícula para un porcentaje de volumen dado de la muestra. Los percentiles se definen aquí usando la nomenclatura "D_v(B)", en donde "D" = diámetro, "v" = volumen y "B" = es el porcentaje expresado como fracción decimal. Por ejemplo, al expresar el tamaño de partícula para una muestra dada como "D_v(0,5) = 50 µm," el 50 % de la muestra está por debajo de este
20 tamaño de partícula. Por lo tanto, el D_v(0,5) sería el diámetro de partícula máximo por debajo del cual existe el 50 % del volumen de la muestra- también conocido como el tamaño de partícula medio en volumen. Para el escenario descrito anteriormente en donde una muestra consta de números iguales de partículas con diámetros de 5 µm y 50 µm, un análisis de volumen de esta muestra realizado por difracción láser podría teóricamente proporcionar: D_v(0,999) = 50 µm y D_v(0,001) = 5 µm. En la práctica, las muestras se caracterizan típicamente por informar un
25 intervalo de percentiles, típicamente la mediana, D_v(0,5) y valores por encima y por debajo de la mediana (por ejemplo, típicamente D_v(0,1) y D_v(0,9)).

El polímero de unión a potasio es un polímero de intercambio catiónico reticulado que comprende grupos ácidos en su forma de ácido o de sal y en forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio, cuando
30 están en su forma de sal de calcio e hinchadas en agua, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 200 µm. En otras realizaciones, las partículas sustancialmente esféricas tienen un diámetro medio, cuando están en su forma de sal de calcio e hinchadas en agua, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 130 µm. En otra realización, las partículas sustancialmente esféricas tienen un diámetro medio, cuando están en su forma de sal de calcio e hinchadas en agua, de aproximadamente 1 µm a aproximadamente 60 µm. En otra realización más, las partículas
35 sustancialmente esféricas tienen un diámetro medio, cuando están en su forma de sal de calcio e hinchadas en agua, de aproximadamente 60 µm a aproximadamente 120 µm.

En algunas realizaciones, el D_v50 - el tamaño de partícula medio en volumen y definido como el diámetro de partícula máximo por debajo del cual existe el 50 % del volumen de muestra- está entre aproximadamente 20 µm y
40 aproximadamente 100 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 60 µm y aproximadamente 90 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 60 µm y aproximadamente 70 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 80 µm y aproximadamente 90 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 70 µm y aproximadamente 80 µm. En algunas realizaciones, el D_v(0,5) es de aproximadamente 75 µm.

45 En otras realizaciones, el D_v50 está entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 50 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 40 µm y aproximadamente 50 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 30 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 25 µm y aproximadamente 35 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 35 µm y aproximadamente
50 45 µm. En otra realización, D_v(0,5) está entre aproximadamente 30 µm y aproximadamente 40 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) es de aproximadamente 35 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) es de aproximadamente 30 µm. En otra realización, D_v(0,5) es de aproximadamente 40 µm. En aún otra realización, D_v(0,5) es de aproximadamente 45 µm. En otra realización, D_v(0,5) es de aproximadamente 25 µm.

55 En algunas realizaciones, el D_v90 -el tamaño de partícula mediano en volumen y definido como el diámetro de partícula máximo por debajo del cual existe el 90 % del volumen de muestra- está entre aproximadamente 40 µm y aproximadamente 140 µm. En aún otra realización, D_v(0,9) está entre aproximadamente 80 µm y aproximadamente 130 µm. En otra realización, D_v(0,9) está entre aproximadamente 90 µm y aproximadamente 120 µm. En otra
60 realización, D_v(0,9) está entre aproximadamente 90 µm y aproximadamente 100 µm. En otra realización, D_v(0,9) está entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 120 µm. En otras realizaciones, el D_v(0,9) está entre aproximadamente 85 µm y aproximadamente 115 µm. En otra realización, D_v(0,9) está entre aproximadamente 100 µm y aproximadamente 120 µm. En aún otra realización, D_v(0,9) es de aproximadamente 100 µm. En otra realización, D_v(0,9) es de aproximadamente 105 µm. En aún otra realización, D_v(0,9) es de aproximadamente 110 µm. En otra realización, D_v(0,9) es de aproximadamente 90 µm. En aún otra realización, D_v(0,9) es de
65 aproximadamente 95 µm. En aún otra realización, D_v(0,9) es de aproximadamente 85 µm.

aproximadamente 70 μm , $D_v(0,1)$ está entre 6 μm y aproximadamente 23 μm . En otra realización más, el $D_v(0,5)$ está entre 30 μm y aproximadamente 40 μm , $D_v(0,9)$ está entre 40 μm y aproximadamente 70 μm , $D_v(0,1)$ está entre 6 μm y aproximadamente 23 μm . En otra realización, el $D_v(0,5)$ está entre 20 μm y aproximadamente 50 μm , $D_v(0,9)$ está entre 50 μm y aproximadamente 60 μm , $D_v(0,1)$ está entre 6 μm y aproximadamente 23 μm . En otra realización más, el $D_v(0,5)$ está entre 30 μm y aproximadamente 40 μm , $D_v(0,9)$ está entre 50 μm y aproximadamente 60 μm , $D_v(0,1)$ está entre 6 μm y aproximadamente 23 μm .

En otra realización, el $D_v(0,5)$ está entre 70 μm y aproximadamente 80 μm , $D_v(0,9)$ está entre 110 μm y aproximadamente 120 μm , $D_v(0,1)$ está entre 50 μm y aproximadamente 60 μm . En otra realización más, el $D_v(0,5)$ está entre 50 μm y aproximadamente 60 μm , $D_v(0,9)$ está entre 85 μm y aproximadamente 95 μm , $D_v(0,1)$ está entre 25 μm y aproximadamente 35 μm . En otra realización, el $D_v(0,5)$ está entre 70 μm y aproximadamente 80 μm , $D_v(0,9)$ está entre 100 μm y aproximadamente 110 μm , $D_v(0,1)$ está entre 50 μm y aproximadamente 60 μm .

En otra realización, el $D_v(0,5)$ está entre 25 μm y aproximadamente 35 μm , $D_v(0,9)$ está entre 45 μm y aproximadamente 55 μm , $D_v(0,1)$ está entre 10 μm y aproximadamente 20 μm . En otra realización más, el $D_v(0,5)$ está entre 10 μm y aproximadamente 20 μm , $D_v(0,9)$ está entre 25 μm y aproximadamente 35 μm , $D_v(0,1)$ está entre 1 μm y aproximadamente 10 μm . En otra realización, el $D_v(0,5)$ es $<35 \mu\text{m}$, $D_v(0,9)$ es $<55 \mu\text{m}$, $D_v(0,1)$ es $>5 \mu\text{m}$.

En aún otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 60 μm y aproximadamente 90 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 60 μm y aproximadamente 70 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 80 μm y aproximadamente 90 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 70 μm y aproximadamente 80 μm . En algunas realizaciones, el $D_v(0,5)$ es de aproximadamente 75 μm .

En algunas realizaciones, las relaciones de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ y $D_v(0,5):D_v(0,1)$ son cada una independientemente <2 . En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es de aproximadamente dos o menos y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es de aproximadamente cinco o menos. En otra realización más, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es $<1,8$. En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es aproximadamente 2,0. En otra realización más, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es aproximadamente 1,8. En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es aproximadamente 1,6.

En otra realización, la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<2,0$. En aún otra realización, $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<1,9$. En otra realización, la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es aproximadamente 2,0. En otra realización más, la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es aproximadamente 1,8. En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es aproximadamente 1,6.

En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es $<5,0$ y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<5,0$. En otra realización más, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es $<2,0$ y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<2,0$. En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es $<1,8$ y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<1,8$. En otra realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es $<1,6$ y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es $<2,0$.

En algunas realizaciones, el D_v50 es de aproximadamente 75 μm . En algunas realizaciones, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 30 y 100 μm . Más preferiblemente, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 60 y 90 μm . En estas realizaciones, $D_v(0,1)$ está entre aproximadamente 10 y 80 μm , más preferiblemente entre aproximadamente 30 y 60 μm , y $D_v(0,9)$ está entre aproximadamente 80 y 150 μm , más preferiblemente entre aproximadamente 90 y 120 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 60 y 90 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 70 y 80 μm . En una realización, las relaciones de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ y $D_v(0,5):D_v(0,1)$ son cada una independientemente menos de aproximadamente dos. En una realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es de aproximadamente dos o menos y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es de aproximadamente cinco o menos.

En otras realizaciones, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 1 y 25 μm , más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 20 μm . En estas realizaciones, $D_v(0,1)$ está entre aproximadamente 1 y 10 μm , más preferiblemente entre aproximadamente 2 y 6 μm , y $D_v(0,9)$ está entre aproximadamente 5 y 50 μm , más preferiblemente entre aproximadamente 20 y 35 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 5 y 20 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ está entre aproximadamente 10 y 20 μm . En otra realización, $D_v(0,5)$ es de aproximadamente 15 μm . En una realización, las relaciones de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ y $D_v(0,5):D_v(0,1)$ son cada una independientemente menos de aproximadamente dos. En una realización, la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es de aproximadamente dos o menos y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es de aproximadamente cinco o menos.

En algunas realizaciones, la distribución del tamaño de partícula es relativamente estrecha. Por ejemplo, el 90 % de las partículas están dentro del intervalo de 10 μm a 25 μm . En algunas realizaciones, las partículas son esencialmente monodispersas con un tamaño controlado de aproximadamente 5-10 μm .

Se ha teorizado que las partículas pequeñas, de menos de 3 μm de diámetro, podrían ser absorbidas potencialmente en el torrente sanguíneo del paciente dando como resultado efectos indeseables tales como la acumulación de partículas en el tracto urinario del paciente y particularmente en los riñones del paciente. Después de la ingestión, la translocación de las partículas en y a través de la mucosa gastrointestinal puede ocurrir a través de cuatro vías diferentes: 1) endocitosis a través de células epiteliales; 2) transcitosis en las células M localizadas en

los parches de Peyer (agregados linfoides del intestino delgado), persorción (paso a través de "huecos" en la punta de las vellosidades) y 4) captación paracelular putativa (Powell, J. J. *et al.*, *Journal of Autoimmunity* 2010, 34, J226-J233). La ruta de captación de micropartículas más documentada y común es a través de la capa rica en células M de Peyer's Patches, especialmente para pequeñas micropartículas del orden de 0,1 a 0,5 μm de tamaño (Powell, *Journal of Autoimmunity* 2010). Por lo tanto, las partículas excesivamente pequeñas, a menudo llamadas las "finas", deben ser controladas durante el proceso de fabricación del polímero. La presencia de tales partículas finas podría presentar un desafío de seguridad y, como mínimo, afectaría a la naturaleza no absorbida del fármaco polimérico y las ventajas de seguridad asociadas.

En otro aspecto de la invención, las relaciones de hinchamiento de las partículas de polímero se han optimizado. En algunas realizaciones, los polímeros tienen una relación de hinchamiento de menos de aproximadamente 10 gramos de agua por gramo de polímero y más de aproximadamente 2 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, las partículas de polímero tienen una relación de hinchamiento de menos de aproximadamente 7 gramos de agua por gramo de polímero, pero superior a aproximadamente 2 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización más, la relación de hinchamiento es menor de aproximadamente 4,5 gramos de agua por gramo de polímero y más de aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero.

En algunas realizaciones, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 8 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 4,5 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización más, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de aproximadamente 4,3 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3,5 a aproximadamente 6,5 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 4,0 a aproximadamente 6,0 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, los polímeros tienen una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 4,0 a aproximadamente 5,8 gramos de agua por gramo de polímero.

En algunas realizaciones, el polímero de unión a potasio se caracteriza por una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 8 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, el polímero de unión a potasio se caracteriza por una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 4,5 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización más, el polímero de unión a potasio se caracteriza por una relación de hinchamiento en agua de aproximadamente 3,3 gramos de agua por gramo de polímero. En otra realización, el polímero de unión a potasio se caracteriza por una relación de hinchamiento en agua de aproximadamente 4,3 gramos de agua por gramo de polímero.

La presente divulgación proporciona un método para eliminar el potasio y/o tratar la hiperpotasemia en un sujeto animal que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz una vez, dos o tres veces al día al sujeto de un polímero de intercambio catiónico reticulado en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen una distribución de tamaños de partícula bien definida y una relación de hinchamiento preferida en agua. La forma de las partículas, la distribución de tamaños y la proporción de hinchamiento del polímero se eligen no solo para aumentar la cantidad de potasio que puede desviarse hacia las heces en un sujeto animal que consume tal polímero, sino que estas propiedades físicas también mejoran la palatabilidad, (sensación bucal, sabor, etc.) del polímero cuando es ingerido por un sujeto que lo necesita. Las propiedades físicas preferidas incluyen una forma generalmente esférica de las partículas, una distribución de tamaño de partícula bien definida con las partículas más pequeñas típicamente no menores de 1-2 μm y las partículas más grandes típicamente no mayores de 100-120 μm y una relación de hinchamiento entre aproximadamente 2 gramos de agua por gramo de polímero a 6 gramos de agua por gramo de polímero cuando se mide en agua con el polímero en la forma de sal de calcio.

Generalmente, los polímeros de unión a potasio descritos en el presente documento no se absorben desde el tracto gastrointestinal. El término "no absorbido" y sus equivalentes gramaticales (tales como "no sistémico", "no biodisponible", etc.) no pretende significar que el polímero no puede ser detectado fuera del tracto gastrointestinal. Se anticipa que se pueden absorber ciertas cantidades del polímero. Por ejemplo, aproximadamente 90 % o más del polímero no se absorbe, más particularmente, aproximadamente 95 % del polímero no se absorbe y más particularmente todavía aproximadamente 98 % o más del polímero no se absorbe.

En algunas realizaciones, los polímeros de unión a potasio descritos en la presente invención son polímeros (o "resinas") de intercambio catiónico reticulados derivados de al menos un reticulante y al menos un monómero. El monómero (o reticulante) puede contener un grupo ácido en varias formas, incluyendo formas protonadas o ionizadas o en una forma químicamente protegida que puede ser liberada ("desprotegida") posteriormente en la síntesis del polímero. Alternativamente, el grupo ácido puede ser instalado químicamente después de la primera polimerización de los grupos reticulantes y monómero. Los grupos ácidos pueden incluir grupos sulfónico, sulfúrico, carboxílico, fosfónico, fosfórico o sulfámico o combinaciones de los mismos. En general, la acidez del grupo debe ser tal que, a pH fisiológico en el tracto gastrointestinal del sujeto en necesidad, la base conjugada esté disponible para interactuar favorablemente con iones de potasio.

El polímero de la presente invención puede caracterizarse por una reticulación de entre aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 6 %. En algunas realizaciones, el polímero se caracteriza por una reticulación inferior al 6 %. En otra realización, el polímero se caracteriza por una reticulación de menos del 5 %. En otra realización más, el polímero se caracteriza por una reticulación de menos del 3 %. En otra realización, el polímero se caracteriza por una reticulación de aproximadamente 1,8 %, en donde el término "aproximadamente" significa ± 20 %. En otra realización más, el polímero se caracteriza por una reticulación de aproximadamente 1,8 %, en donde el término "aproximadamente" significa ± 10 %. En otra realización, el polímero se caracteriza por una reticulación de aproximadamente 1,8 %, en donde el término "aproximadamente" significa ± 5 %. En otras realizaciones, el polímero se caracteriza por una reticulación del 1,0 %, 1,1 %, 1,2 %, 1,3 %, 1,4 %, 1,5 %, 1,6 %, 1,7 %, 1,8 %, 1,9 %, 2,0 %, 2,1 %, 2,2 %, 2,3 %, 2,4 %, 2,5 %, 2,6 %, 2,7 %, 2,8 %, 2,9 %, 3,0 %, 3,1 %, 3,2 %, 3,3 %, 3,4 %, 3,5 %, 3,6 %, 3,7 %, 3,8 %, 3,9 %, 4,0 %, 4,1 %, 4,2 %, 4,3 %, 4,4 %, 4,5 %, 4,6 %, 4,7 %, 4,8 %, 4,9 % o 5,0 %.

La relación de monómero(s) a agente(s) de reticulación puede elegirse para afectar a las propiedades físicas del polímero. Factores adicionales incluyen el tiempo de adición del reticulante, el tiempo y la temperatura de la reacción de polimerización, la naturaleza del iniciador de polimerización, el uso de diferentes aditivos para ayudar a modular la aglomeración del polímero en crecimiento o estabilizar otros reactantes antes o durante, el proceso de polimerización. La proporción del (de los) monómero (s) y el (los) reticulante (s), o las "unidades repetidas", puede ser elegida por los expertos en la técnica con base en las propiedades físicas deseadas de las partículas de polímero. Por ejemplo, la relación de hinchamiento puede usarse para determinar la cantidad de reticulación basada en principios generales que indican que a medida que aumenta la reticulación, la relación de hinchamiento en agua generalmente disminuye. En una realización específica, la cantidad de reticulante en la mezcla de reacción de polimerización está en el intervalo de 1 % en peso a 10 % en peso, más específicamente en el intervalo de 1 % en peso a 8 % en peso, e incluso más específicamente en el intervalo de 1,8 % en peso a 2,5 % en peso. Para un experto en la técnica, estas proporciones en peso pueden convertirse en relaciones molares -basadas en los pesos moleculares de los monómeros- y estos cálculos basados en molares pueden usarse para asignar valores numéricos a "m" y "n" en (Fórmula I). También se observa que para un experto en la técnica que en la práctica, los monómeros individuales pueden reaccionar a velocidades diferentes y por lo tanto su incorporación en el polímero no es necesariamente cuantitativa. Con esto en mente, la cantidad de reticulante en la mezcla de reacción de polimerización está en el intervalo de 1 % molar a 8 % molar, más específicamente en el intervalo de 1 % molar a 7 % molar, e incluso más específicamente en el intervalo de 1,5 % molar a 2 % molar.

En otro aspecto de la invención, los polímeros de la invención tienen una puntuación de sensación bucal mayor que 3. En algunas realizaciones, los polímeros tienen una puntuación de sensación bucal mayor que 3,5. En otra realización, los polímeros tienen una puntuación de sensación bucal superior a 4,0. En otra realización más, los polímeros tienen una puntuación de sensación bucal superior a 5,0. En otra realización, los polímeros de la invención tienen una puntuación de sensación de la boca de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 6,0. En otra realización más, los polímeros de la invención tienen una puntuación de sensación bucal entre aproximadamente 4,0 y aproximadamente 6,0. En otra realización, los polímeros de la invención tienen una puntuación de sensación de la boca de entre aproximadamente 5,0 a aproximadamente 6,0.

Los polímeros de la invención también pueden tener una puntuación de rugosidad que es mayor que 3. En algunas realizaciones, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad mayor que 3. En otra realización, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad mayor que 4. En todavía otra realización, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad mayor que 4,5. En otra realización, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad mayor que 5. En otra realización, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad mayor que 5,5. En otra realización más, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad de entre aproximadamente 3,0 y aproximadamente 6,0. En otra realización más, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad comprendida entre aproximadamente 3,5 y aproximadamente 6,0. En otra realización más, los polímeros tienen una puntuación de rugosidad comprendida entre aproximadamente 4,5 y aproximadamente 6,0.

Definiciones

"Amino" se refiere al radical -NH_2 .

"Aminocarbonilo" se refiere al radical -C(=O)NH_2 .

"Carboxi" se refiere al radical $\text{-CO}_2\text{H}$. "Carboxilato" se refiere a una sal o éster del mismo.

"Ciano" se refiere al radical -CN .

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical -OH .

"Imino" se refiere al radical =NH .

"Nitro" se refiere al radical -NO_2 .

"Oxo" o "carbonilo" se refiere al radical $=O$.

"Tioxo" se refiere al radical $=S$.

5

"Guanidinilo" (o "guanidina") se refiere al radical $-NHC(=NH)NH_2$.

"Amidinilo" (o "amidina") se refiere al radical $-C(=NH)NH_2$.

10

"Fosfato" se refiere al radical $-OP(=O)(OH)_2$.

"Fosfonato" se refiere al radical $-P(=O)(OH)_2$.

15

"Fosfinato" se refiere al radical $-PH(=O)OH$, en donde cada R^a es independientemente un grupo alquilo como se define en el presente documento.

"Sulfato" se refiere al radical $-OS(=O)_2OH$.

20

"Sulfonato" o "hidroxisulfonilo" se refiere al radical $-S(=O)_2OH$.

"Sulfinato" se refiere al radical $-S(=O)OH$.

25

"Sulfonilo" se refiere a un resto que comprende un grupo $-SO_2-$. Por ejemplo, "alquilsulfonilo" o "alquilsulfona" se refiere al grupo $-SO_2-R^a$, en donde R^a es un grupo alquilo como se define aquí.

30

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que es saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más enlaces dobles y/o triples), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo de C_1-C_{12}), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C_1-C_8) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C_1-C_6) y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido.

35

"Alquilenilo" o "cadena alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente, lineal o ramificada, que une el resto de la molécula a un grupo radical, constituido únicamente por carbono e hidrógeno, que es saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más enlaces dobles y/o triples) y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno y similares. La cadena alquilenilo se une al resto de la molécula a través de un enlace simple o doble y al grupo radical mediante un enlace simple o doble. Los puntos de unión de la cadena alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, una cadena de alquilenilo puede estar opcionalmente sustituida.

40

45

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido.

50

"Alquilamino" se refiere a un radical de fórmula $-NHR_a$ o $-NR_aR_a$ en la que cada R_a es, independientemente, un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

55

"Tioalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-SR_a$ en la que R_a es un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

60

"Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") pretende incluir radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

65

"Aralquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_b-R_c$ en la que R_b es una cadena alquilenilo como se ha definido anteriormente y R_c es uno o más radicales ariilo como se han definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo aralquilo

puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarbonado, monocíclico o policíclico, no aromático, estable, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que pueden incluir sistemas de anillos condensados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente teniendo de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_d$ en la que R_d es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_b es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en el presente documento que se fusiona con una estructura de anillo existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo condensado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura de anillo existente que se convierte en parte del anillo heterociclilo condensado o el anillo heteroarilo condensado puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo no aromático, estable, de 3 a 18 miembros, que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. A menos que se indique de otro modo específicamente en la descripción, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique de otro modo específicamente en la descripción, un grupo N-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_e$ en donde R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente y, si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y al menos un anillo aromático. Para los fines de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la descripción, un grupo N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula $-R_bR_f$ en la que R_b es una cadena alquileo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique otra cosa específicamente en la descripción, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" usado en el presente documento significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, N-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, N-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en donde al menos

un átomo de hidrógeno está sustituido por un enlace a un átomo que no sea hidrógeno tal como, pero sin limitarse a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br e I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos carboxilo, grupos fosfato, grupos sulfato, grupos alcoxi y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfinato, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de fósforo en grupos tales como grupos fosfinato y grupos fosfonato; un átomo de nitrógeno en grupos tales como grupos guanidina, aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarylaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas y enamidas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo y grupos triarilsililo y otros heteroátomos en varios otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un enlace de orden superior (por ejemplo, un enlace doble o triple) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo y éster y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos con $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ y $-SO_2NR_gR_h$. "Sustituido" significa también cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen con $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$, $-(CH_2CH_2O)_{1-10}R_g$, $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$, $-(OCH_2CH_2)_{1-10}R_g$ y $-(OCH_2CH_2)_{2-10}R_g$. En lo anterior, R_g y R_h son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa además cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Los anteriores grupos que no son hidrógeno se denominan en general en el presente documento como "sustituyentes" o "sustituyentes que no son hidrógeno". Además, cada uno de los sustituyentes anteriores también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Por "reticular" y "reticulación" se entiende un enlace o cadena de átomos unidos entre y que enlazan dos cadenas poliméricas diferentes.

Los artículos "uno", "una", "el" y "la" se usan en el presente documento para referirse a uno o a más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. Por ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

A menos que se indique específicamente, tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 200" incluye $\pm 10\%$ de 200, o de 180 a 220. Cuando se indica lo contrario, el término aproximadamente se referirá a un intervalo de valores que incluyen $\pm 20\%$, $\pm 10\%$ o $\pm 5\%$, etc.

El término "activar" se refiere a la aplicación de condiciones, sustancias o procesos físicos, químicos o bioquímicos que un receptor (por ejemplo, receptor de poros) cambie estructuralmente de una manera que permita el paso de iones, moléculas u otras sustancias.

El término "estado activo" se refiere al estado o condición de un receptor en su condición de no descansar.

"Eflujo" se refiere al movimiento o flujo de iones, moléculas u otras sustancias desde un espacio intracelular hasta un espacio extracelular.

Administración "enteral" o "entérica" se refiere a la administración a través del tracto gastrointestinal, incluyendo la administración oral, sublingual, sublabial, bucal y rectal e incluyendo la administración a través de un tubo de alimentación gástrico o duodenal.

El término "estado inactivo" se refiere al estado de un receptor en su estado endógeno original, es decir, su estado de reposo.

El término "modular" incluye "aumentar" o "potenciar", así como "disminuir" o "reducir", típicamente en una cantidad estadísticamente significativa o fisiológicamente significativa en comparación con un control. Una cantidad "incrementada" o "aumentada" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir un aumento que sea aproximadamente 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,2, 3,4, 3,6, 3,8, 4,0, 4,2, 4,3, 4,4, 4,6, 4,8, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50 o más veces (por ejemplo 100, 200, 500, 1000 veces) (incluyendo todos los números enteros y puntos decimales e intervalos entre y por encima de 1, por ejemplo, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, etc.) La cantidad producida por un control (por ejemplo, la ausencia o menor cantidad de un compuesto, un compuesto o tratamiento diferente) o la cantidad de un punto de tiempo anterior (por ejemplo, antes del tratamiento con un compuesto). Una cantidad "disminuida" o "reducida" es típicamente una cantidad "estadísticamente significativa" y puede incluir una disminución de 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %.

- 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % (incluyendo todos los números enteros y puntos decimales intermedios) en la cantidad o actividad producida por un control (por ejemplo, la ausencia o una cantidad menor de un compuesto, un compuesto o tratamiento diferente) o la cantidad de un punto de tiempo anterior (por ejemplo, antes del tratamiento con un compuesto).
- 5 "Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos tales como vida salvaje y similares.
- 10 El término "sensación en la boca" o "sensación bucal" de una sustancia de acuerdo con la presente invención es las sensaciones táctiles percibidas en el recubrimiento de la boca, incluyendo la lengua, las encías y los dientes.
- 15 "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancias descritas posteriormente pueden o no producirse y que la descripción incluye casos en los que ese suceso o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, arilo opcionalmente sustituido significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.
- 20 "Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, agente deslizante, edulcorante, diluyente, conservador, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, solvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.
- 25 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para los mismos.
- 30 Se entiende por "compuesto estable" y "estructura estable" un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico eficaz.
- 35 Por "estadísticamente significativo", se quiere decir que el resultado era poco probable que se hubiera producido por casualidad. La significación estadística puede determinarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Las medidas de significación usadas comúnmente incluyen el valor p, que es la frecuencia o probabilidad con la que ocurriría el evento observado, si la hipótesis nula fuera verdadera. Si el valor p obtenido es menor que el nivel de significación, entonces la hipótesis nula es rechazada. En casos simples, el nivel de significación se define en un valor p de 0,05 o menos.
- 40 "Sustancialmente" o "esencialmente" incluye casi totalmente o completamente, por ejemplo, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de cierta cantidad dada.
- 45 El término "secundario" se refiere a una condición o estado que puede ocurrir con otro estado de enfermedad, condición o tratamiento, puede seguir a otro estado de enfermedad, condición o tratamiento, o puede resultar de otro estado de enfermedad, condición o tratamiento. El término también se refiere a situaciones en las que un estado de enfermedad, condición o tratamiento puede desempeñar un papel secundario en la creación de síntomas o una respuesta en el estado final de un paciente, síntomas o condición.
- 50 Los "sujetos" o "pacientes" (los términos se usan indistintamente en el presente documento) que necesitan tratamiento con un compuesto de la presente descripción incluyen, por ejemplo, sujetos "con necesidad de reducción de potasio". Se incluyen mamíferos con enfermedades y/o afecciones descritas en el presente documento, particularmente enfermedades y/o afecciones que pueden ser tratadas con los compuestos de la invención, con o sin otros agentes activos, para conseguir un resultado beneficioso terapéutico y/o profiláctico.
- 55 Un resultado beneficioso incluye una disminución en la gravedad de los síntomas o el retraso en el inicio de los síntomas, la modulación de una o más indicaciones descritas en este documento (por ejemplo, niveles reducidos de ión de potasio en suero o sangre de pacientes con o en riesgo de hiperpotasemia, producción fecal incrementada de iones potasio en pacientes con o en riesgo de hiperpotasemia), aumento de la longevidad y/o resolución más rápida o más completa de la enfermedad o condición.
- 60 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.
- 65 Un "tautómero" se refiere a un cambio de protón desde un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de tales compuestos.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para aumentar la producción fecal de iones potasio, reducir los niveles séricos de potasio, tratar la hiperpotasemia en el mamífero, preferiblemente un ser humano y/o tratar cualquiera de las otras afecciones descritas en el presente documento. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

"Tratar" o "tratamiento" tal como se usa en el presente documento cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés e incluye:

(i) prevenir que la enfermedad o afección se produzca en un mamífero, en particular, cuando tal mamífero esté predispuesto a la afección pero todavía no haya sido diagnosticado como que la tiene;

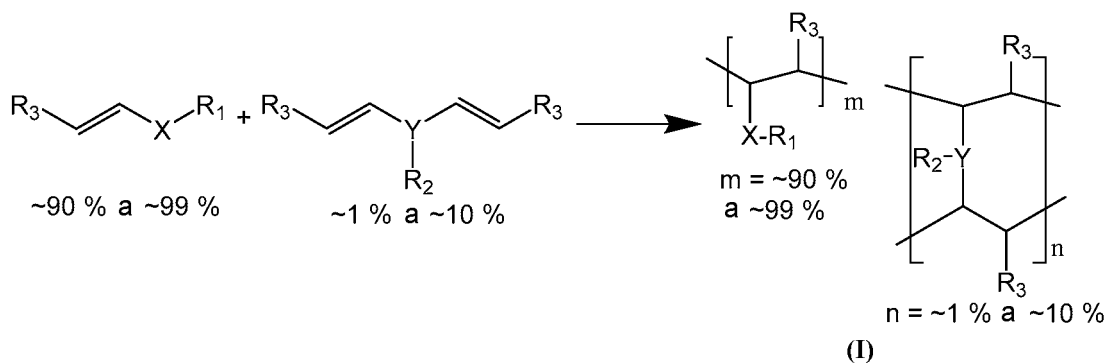
(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;

(iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección o

(iv) aliviar los síntomas que resulten de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Tal como se usa en el presente documento, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes porque la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha elaborado) y por lo tanto aún no es reconocido como una enfermedad, sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en donde un conjunto más o menos específico de síntomas han sido identificados por los médicos.

Métodos de fabricación de los polímeros reticulados de unión de potasio

ESQUEMA 1.

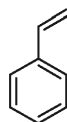


Copolimerización de un monómero orgánico "R₁-X" que muestra una sola olefina con un monómero orgánico "reticulante" "R₂-Y" que muestra dos olefinas.

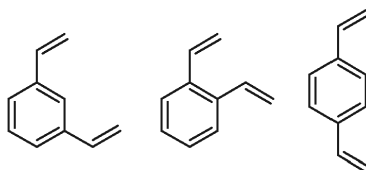
El Esquema 1 ilustra la copolimerización de un monómero orgánico que muestra una sola olefina (R₁-X-CH=CH-R₃) con un segundo monómero orgánico que muestra dos grupos olefina (R₂-Y-(CH=CH-R₃)₂; un reticulante). R₁ y R₂ pueden ser -H, grupos funcionales ácidos tales como grupos sulfónico, sulfúrico, carboxílico, fosfónico, fosfórico o sulfámico, o combinaciones de los mismos o radicales alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos. R₃ pueden ser -H, halógeno, grupos funcionales ácidos tales como grupos sulfónico, sulfúrico, carboxílico, fosfónico, fosfórico o sulfámico, o combinaciones de los mismos, o radicales alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos. X e Y pueden ser iguales o diferentes y pueden ser radicales alquilo o arilo sustituidos o no sustituidos. Más preferiblemente, R₁-X representa un grupo aromático y R₂-Y representa un grupo aromático. Más preferiblemente, R₁-X es fenilo y R₂-Y es fenilo y R₃ es -H- por lo tanto R₁-X-CH=CH-R₃ es estireno y R₂-Y-(CH=CH-R₃)₂ es divinilbenceno. El divinilbenceno puede ser orto-, meta- o para-divinilbenceno y es más comúnmente una mezcla de dos o tres de estos isómeros. Cuando R₁-X es fenilo, R₂-Y es fenilo y R₃ es -H, el polímero resultante se modifica adicionalmente para mostrar una funcionalidad ácida capaz de unirse a iones de potasio. En una realización preferida, el polímero se sulfona por tratamiento con ácido sulfúrico concentrado, usando opcionalmente un catalizador tal como sulfato de plata. El material sulfonilado resultante puede retenerse en su forma ácida o, alternativamente, tratarse con base y convertirse en una forma de sal. Esta forma de sal puede incluir sales metálicas tales como sales de sodio, calcio, magnesio o hierro. Éstas pueden ser también sales orgánicas, incluyendo sales de aminas o aminoácidos y

similares. En una realización preferida, se forma la sal de calcio. En esta realización preferida, (I) en el Esquema de reacción 1 consiste en $X=Y=\text{fenilo (Ph)}$, $R_1 = R_2 = -\text{SO}_3[0,5 \text{ Ca}^{2+}]$, y R_3 es $-\text{H}$. En esta realización preferida, la relación de m a n ($m:n$) es de aproximadamente 11:1 a aproximadamente 120:1, más preferiblemente aproximadamente 14:1, más preferiblemente todavía de aproximadamente 40:1 y lo más preferiblemente de aproximadamente 50:1, aproximadamente 60:1 y aproximadamente 70:1.

Fórmula 1

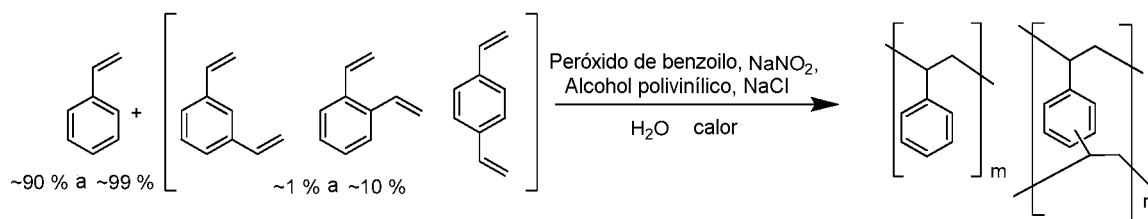


Fórmula 2



En una realización, el polímero se prepara a partir de unidades estructurales de la Fórmula 1 (por ejemplo, estireno) y la Fórmula 2 (por ejemplo, divinilbenceno), que proporcionan un intermedio copolímero de poliestireno divinilbenceno. La relación en peso de las unidades estructurales de la Fórmula 1 a Fórmula 2 es tal que el polímero consiste en aproximadamente 90 % de la Fórmula 1 y 10 % de la Fórmula 2. Debe observarse que, en la mayoría de los casos, la Fórmula 2 puede ser una mezcla. En el caso de divinilbenceno, los isómeros posicionales *orto*, *meta* y *para* pueden estar presentes. Las composiciones más preferibles incluyen aproximadamente 97,5 % de la Fórmula 1 y 2,5 % de la Fórmula 2, 98 % de la Fórmula 1 y 2 % de la Fórmula 2 y 98,2 % de la Fórmula 1 y 1,8 % de la Fórmula 2, en peso. El Esquema 2 ilustra una copolimerización de esta descripción, en donde " m " y " n " en el producto reflejan las cantidades variables de estireno (m) y divinilbenceno (n).

ESQUEMA 2.



En una realización, el iniciador de polimerización usado en la polimerización en suspensión juega un papel en la calidad de las partículas de polímero, incluyendo rendimiento, forma y otros atributos físicos. Sin estar ligado a una teoría particular, el uso de iniciadores de radicales libres insolubles en agua, tales como peróxido de benzoilo, inicia la polimerización principalmente dentro de la fase que contiene los monómeros. Dicha estrategia de reacción proporciona partículas poliméricas en lugar de un gel polimérico en masa. Otros iniciadores de radicales libres adecuados incluyen otros peróxidos tales como peróxido de lauroilo (LPO), hidroperóxido de *terc*-butilo y similares. Los iniciadores de tipo azo comúnmente incluyen azobisisobutironitrilo (AIBN), pero también se usan dimetil-2,2'-azobis(2-metil-propionato), 2,2'-azo bis(2,4-dimetilvaleronitrilo) y similares. Estos agentes inician el proceso de polimerización.

Los componentes de polimerización adicionales que no se pretenden incorporar en el polímero incluyen aditivos tales como tensioactivos, solventes, sales, tampones, inhibidores de polimerización en fase acuosa y/u otros componentes conocidos por los expertos en la técnica. Cuando la polimerización se lleva a cabo en un modo de suspensión, los componentes adicionales pueden estar contenidos en una fase acuosa, mientras que los monómeros y el iniciador pueden estar contenidos en una fase orgánica. Un tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en aniónicos, catiónicos, no iónicos, anfóteros o zwitteriónicos o una combinación de los mismos. Los tensioactivos aniónicos se basan típicamente en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato e incluyen dodecilsulfato de sodio (SDS), laurilsulfato de amonio, otras sales alquilsulfato, lauretilsulfato de sodio (o lauril éter sulfato de sodio (SLES)), sal sódica de N-lauroilsarcosina, óxido de laurildimetilamina (LDAO), bromuro de etiltrimetilamonio (CTAB), sal sódica de bis(2-etilhexil)sulfosuccinato, alquilbencensulfonato, jabones, sales de ácidos grasos o una combinación de los mismos. Los tensioactivos catiónicos, por ejemplo, contienen cationes de amonio cuaternario. Estos tensioactivos son bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB o bromuro de hexadeciltrimetilamonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), amina de sebo polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio

(BAC), cloruro de bencetonio (BZT) o una combinación de los mismos. Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen dodecil betaína, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropil betaína, coco anfoglicinato o una combinación de los mismos. Los tensioactivos no iónicos incluyen alquil poli(óxido de etileno), copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (comercialmente llamados Poloxámeros o Poloxaminas), alquilpoliglucósidos (incluyendo octilglucósido, decilmaltósido), alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA o una combinación de los mismos. Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica y se describen en McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007).

- 10 Los estabilizadores de la reacción de polimerización se pueden seleccionar del grupo que consiste en polímeros orgánicos y estabilizadores de partículas inorgánicas. Los ejemplos incluyen alcohol poli(vinílico)-co-acetato de vinilo y su gama de productos hidrolizados, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, sales de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, gomas naturales o una combinación de los mismos. Los tampones pueden seleccionarse del grupo que consiste en ácido 4-2-hidroxietil-1-piperazinetansulfónico, ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etansulfónico, ácido 3-(N-morfolino)propansulfónico, ácido piperazin-N,N'-bis(2-etansulfónico), fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidrato o una combinación de los mismos.

Generalmente, la mezcla de monómeros y aditivos se somete a condiciones de polimerización. Estos pueden incluir condiciones de polimerización en suspensión así como procedimientos de polimerización en masa, en solución o en emulsión. Las condiciones de polimerización incluyen típicamente temperaturas de reacción de polimerización, presiones, mezcla y geometría del reactor, secuencia y velocidad de adición de mezclas de polimerización y similares. Las temperaturas de polimerización están típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 °C a 100 °C. Las polimerizaciones se realizan típicamente a presiones atmosféricas, pero se pueden ejecutar a presiones más altas (por ejemplo 896,33 kPa (130 PSI) de nitrógeno). La mezcla depende de la escala de la polimerización y del equipo usado, pero puede incluir la agitación con el impulsor de un reactor al uso de inmersión o homogeneizadores en línea capaces de crear gotitas más pequeñas bajo ciertas condiciones.

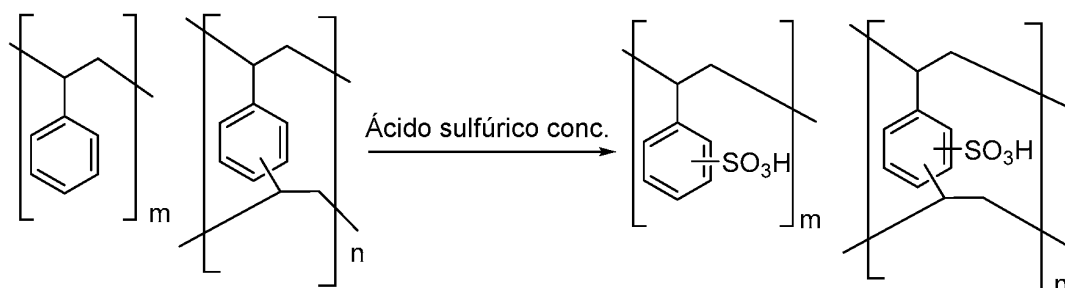
En una realización, la polimerización se puede lograr usando un enfoque de polimerización en suspensión. La polimerización en suspensión es un proceso heterogéneo de polimerización radical. En este enfoque, la agitación mecánica se usa para mezclar un monómero o mezcla de monómeros en una fase líquida inmiscible, tal como agua. Mientras los monómeros se polimerizan, retienen su forma de suspensión casi esférica, formando esferas de polímero. Se pueden usar estabilizadores de la suspensión de la polimerización, tales como alcohol polivinílico, para evitar la coalescencia de las partículas durante el proceso de polimerización. Factores tales como la relación de los monómeros respecto al enlace cruzado, la velocidad de agitación, la fuerza iónica de la fase líquida, la naturaleza del estabilizador de la suspensión, etc., contribuyen al rendimiento, forma, tamaño y otras propiedades físicas del polímero.

En una realización, se pueden producir partículas de tamaño muy uniforme a través de un enfoque de varios pasos inspirado en Ugelstad (Ugelstad_1979). En este enfoque, las "semillas" se preparan primero por polimerización en dispersión de estireno en presencia de un estabilizador estérico tal como polivinilpirrolidona, usando un iniciador tal como AIBN y usando un medio de polimerización agua/alcohol. Las semillas se aíslan y luego se hinchan con una solución de monómero-iniciador que contiene estireno adicional así como divinilbenceno y BPO y después se polimerizan para dar perlas de estireno-divinilbenceno altamente uniformes. Como alternativa, también se puede usar un procedimiento de inyección usando boquillas vibradoras para crear gotas microdispersas de monómeros y de esta manera permitir la síntesis de perlas de polímero reticulado altamente uniformes (Dow Chemical, patente de E.U.A. n.º 4.444.961).

En otra realización, las partículas de estireno-sulfonato reticuladas de la invención pueden producirse mediante un proceso de suspensión inversa, en donde una solución de estireno-sulfonato, un reticulante soluble en agua y un iniciador de radicales libres se dispersan en un solvente orgánico y se convierten en perlas reticuladas.

Los polímeros ilustrados en el Esquema 1 y Esquema 2 son más preferiblemente sulfonilados y el ácido sulfónico resultante convertido en una sal farmacéuticamente aceptable. El Esquema 3 ilustra la sulfonación de una realización preferida. El ácido sulfónico resultante puede tratarse adicionalmente con acetato de calcio para proporcionar la sal de calcio. A pH fisiológico dentro del tracto gastrointestinal de un sujeto en necesidad, la base conjugada del ácido sulfónico está disponible para interactuar favorablemente con los iones de potasio. Al interactuar favorablemente, esto significa unirse a, o secuestrar de otro modo, cationes de potasio para la subsiguiente eliminación fecal.

ESQUEMA 3.

5 Sulfonación polimérica

Las resinas que comprenden la estructura general de sulfonato de poliestireno reticulado con divinilbenceno están disponibles y se usan clínicamente, por ejemplo, Kayexalate®, Argamate®, Kionex® y Resonium®. Sin embargo, estas resinas no poseen la reticulación, la forma de partícula, la distribución de tamaño de partícula y las propiedades de hinchamiento optimizadas como lo hacen los nuevos polímeros descritos en la presente. Por ejemplo, los polímeros de intercambio catiónico reticulados descritos en esta invención tienen generalmente una mayor eficacia para el potasio *in vivo* que las resinas tales como Kayexalate. Cuando se administran a roedores sanos los polímeros de la presente invención, aproximadamente 1,4 a 1,5 veces más potasio se excreta fecalmente de lo que se consigue cuando, por ejemplo, se administra el Resonium de manera similar (las mismas condiciones de dosificación y recolección fecal). En algunas realizaciones, aproximadamente 2 veces más potasio se excreta fecalmente que el que se alcanza cuando, por ejemplo, Na-PSS, USP (por ejemplo, Kayexalate®) se dosifica de manera similar (las mismas condiciones de dosificación y recolección fecal). La mayor capacidad de los polímeros de esta invención puede permitir la administración de una dosis más baja del polímero. Típicamente, la dosis de Na-PSS o Ca-PSS usada clínicamente para obtener los beneficios terapéuticos y/o profilácticos deseados es de aproximadamente 10 a 60 gramos/día y puede ser tan alta como 120 g/día. Un intervalo de dosis típico es 10-20 g, 30-40 g y 45-120 g, que puede dividirse en una, dos o tres dosis/día (Fordjour, *Am. J. Med. Sci.* 2014). Los polímeros de la presente invención podrían permitir una reducción significativa en la carga de fármaco para el paciente.

25 Métodos de uso de polímeros reticulados de unión a potasio

Los pacientes que sufren de CKD y/o CHF pueden necesitar particularmente de eliminación de potasio porque los agentes usados para tratar estas afecciones pueden causar retención de potasio. Muchos de estos sujetos también están tomando medicamentos que interfieren con la excreción de potasio, por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de RAAS, betabloqueantes, inhibidores de la aldosterona sintasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprima. En ciertas realizaciones particulares, los polímeros de la presente invención pueden administrarse periódicamente para tratar la hiperpotasemia crónica. Tal tratamiento permitiría a los pacientes continuar usando fármacos que pueden causar hiperpotasemia. Además, el uso de las composiciones poliméricas descritas en el presente documento permitirá a las poblaciones de pacientes, que anteriormente no podían usar los medicamentos anteriormente enumerados, ser tratables con estos agentes terapéuticos beneficiosos.

Los polímeros de intercambio catiónico descritos en el presente documento pueden administrarse al paciente usando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías más preferidas son oral, intestinal (por ejemplo, vía tubo gastrointestinal) o rectal. Las vías rectales de administración son conocidas por los expertos en la técnica. La vía más preferida para la administración es la oral.

Los polímeros descritos en la presente invención pueden administrarse en forma de polvos puros y secos o en forma de una composición farmacéutica en la que el polímero está mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Estos pueden incluir vehículos, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y otros excipientes generalmente reconocidos como seguros (GRAS) diseñados para presentar el ingrediente activo en una forma conveniente para el consumo por el paciente. La naturaleza y composición de estos excipientes dependen de la vía de administración elegida.

Para la administración oral, el polímero se puede formular combinando las partículas de polímero con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos excipientes pueden permitir que el polímero sea formulado como una suspensión (incluyendo suspensiones tixotrópicas), comprimidos, cápsulas, grageas, geles (incluyendo gominolas o dulces), jarabes, suspensiones, obleas, líquidos y similares, para la ingestión oral por un paciente. En una realización, la composición oral no tiene un revestimiento entérico. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como un excipiente sólido, opcionalmente triturando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, añadiendo después los auxiliares adecuados, si se desea, para

obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP) y diversos agentes aromatizantes conocidos en la técnica. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

En varias realizaciones, el ingrediente activo (por ejemplo, el polímero) constituye más de aproximadamente 10 %, más particularmente más de aproximadamente 30 %, aún más particularmente más de aproximadamente 60 % y más particularmente más de aproximadamente 80 % en peso de la sustancia oral, comprendiendo el resto un excipiente (s) adecuado (s).

En una cierta formulación, los excipientes se escogerán de manera que los polímeros de la presente invención estén bien dispersados y suspendidos, de tal manera que cualquier sensación de material particulado en el paladar sea significativamente atenuada o eliminada. Tales formulaciones podrían incluir, por ejemplo, suspensión como un gel o pasta en una matriz acuosa de agar o gelatina o pectina o carragenano o una mezcla de tales agentes. Tal formulación tendría una densidad suficiente para suspender las partículas de polímero en una matriz no sedimentadora. Se pueden añadir aromatizantes, tales como edulcorantes y estos edulcorantes pueden incluir agentes tanto nutritivos (extracto de malta, jarabe de maíz alto en fructosa y similares) como no nutritivos (por ejemplo, aspartamo, nutrasweet y similares), que pueden crear un sabor agradable. Pueden usarse lípidos tales como tripalmitina, aceite de ricino, esterotex y similares, para suspender las partículas de una manera que evita una sensación extraña en el paladar y también pueden conducir a propiedades de sabor favorables. Los sólidos lácteos, la manteca de cacao y los productos de chocolate se pueden combinar para crear una mezcla de tipo pudín o crema que suspendan los polímeros de la invención y también enmascaren su contacto en el paladar. Las formulaciones del tipo descrito en el presente documento deben ser presentaciones fácilmente ingeridas para el paciente.

Ejemplos

La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos que no entran dentro del alcance de las reivindicaciones son únicamente para fines ilustrativos.

EJEMPLO 1: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 8 %, tamaño de malla 200-400

Se obtuvieron perlas de poliestirensulfonato reticulado (8 %) (tamaño de malla 200-400) en la forma ácida (H⁺) de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217514). Las perlas (100 g, peso húmedo) se suspendieron en NaOH acuoso (1 M, 300 ml) y se agitaron durante 20 horas a 27 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas húmedas se lavaron con agua (2 x 300 ml). Las perlas se suspendieron en CaCl₂ acuoso (0,5 M, 700 ml) y se agitaron durante 2 días a 37 °C. Las perlas se filtraron y se suspendieron en CaCl₂ fresco (0,5 M, 700 ml) y se agitaron durante 2 días a 37 °C. Las perlas se filtraron a continuación, se lavaron sucesivamente con agua (3 x 400 ml) y se secaron a presión reducida para dar 56,9 g del Ejemplo 1 en forma de una fina arena de color pardo claro. Intervalo de tamaño de partícula aproximado de 30-120 µm determinado por microscopía visual digital.

EJEMPLO 2: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 4 %, tamaño de malla 200-400

El Ejemplo 2 se preparó a partir de 100 g de perlas de poliestirensulfonato reticulado (4 %) (tamaño de malla 200-400), forma H⁺, obtenido de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217484) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para dar 37,1 g de Ejemplo 2 en forma de un polvo fino de color pardo claro. Intervalo de tamaño de partícula aproximado de 30-130 µm determinado por microscopía visual digital.

EJEMPLO 3: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 2 %, tamaño de malla 200-400

El Ejemplo 3 se preparó a partir de 100 g de perlas de poliestirensulfonato reticulado (2 %) (tamaño de malla 200-400), forma H⁺, obtenido de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217476) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 para dar 21,8 g de Ejemplo 3 como una arena de color pardo claro: Tamaño de partícula: d_v(0,1) = 90 µm; D_v(0,5) = 120 µm; D_v(0,9) = 170 µm.

EJEMPLO 4: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 2 %, tamaño de malla 200-400

Se obtuvieron perlas de poliestirensulfonato reticulado (2 %) (tamaño de malla 200-400) en la forma ácida (H⁺) de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217476). Las perlas (400 g, peso húmedo) se suspendieron en CaCl₂ acuoso (200 g de CaCl₂, 1,8 l de agua) y se agitaron durante 24 horas a 38 °C, después la mezcla se filtró. Las perlas se suspendieron en Ca(OAc)₂ acuoso (166 g, 2 l de agua) y se agitaron durante 2 días a 37 °C. Las perlas se filtraron a continuación, se lavaron con agua (1 l) y se secaron a presión reducida para dar el Ejemplo 4 en forma de una arena de color pardo claro. Intervalo de tamaño de partícula aproximado de 40-160 µm determinado por microscopía visual digital.

EJEMPLO 5: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 4 %, tamaño de malla 200-400

El Ejemplo 5 se preparó a partir de 400 g de perlas de poliestirensulfonato reticulado (4 %) (tamaño de malla 200-400), forma H⁺, obtenida de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217484) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 para dar el Ejemplo 5 como una arena de color pardo claro. Intervalo de tamaño de partícula aproximado de 30-130 µm determinado por microscopía visual digital.

EJEMPLO 6: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con DVB al 8 %, tamaño de malla 200-400

El Ejemplo 6 se preparó a partir de 400 g de perlas de poliestirensulfonato reticulado (8 %) (tamaño de malla 200-400), forma H⁺, obtenida de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo 217514) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 4 para dar el Ejemplo 6 como una arena de color pardo claro. Intervalo de tamaño de partícula aproximado de 30-120 µm determinado por microscopía visual digital.

EJEMPLO 7: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 0,96 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 0,96 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió alcohol poli(vinílico) (10 g), NaCl (10 g), NaNO₂ (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (75 ml), divinilbenceno (0,94 ml, 80 % de grado técnico) y peróxido de benzoílo (3 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 horas y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (700 ml) y se calentaron a 85 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces mientras se calentaba usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en metanol (700 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces mientras todavía estaba caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 61 g de perlas de poliestireno como un polvo blanco. Tamaño de partícula estimado por microscopía visual d(50) = 40 µm.

Ejemplo 7: A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador superior, entrada de N₂ y un termopar, se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (3 kg). La mezcla se diluyó a continuación a un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron en Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 0,5 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego se filtró la mezcla y se suspendieron las perlas en una nueva solución acuosa de Ca(OAc)₂ (20 % en peso, 0,5 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (3 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 27,4 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 7** en forma de una arena de color pardo claro. Relación de hinchamiento en agua DI: 9,1 g/g con fuerza centrífuga relativa de 2000 x g; estireno residual: No detectado (<0,1 ppm).

EJEMPLO 8: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,12 % de divinilbenceno (DVB)

El **Ejemplo 8** se preparó a partir de estireno (75 ml) y divinilbenceno (1,1 ml, 80 % de calidad técnica) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 para dar aproximadamente 25 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 8** como una arena pardo claro. Relación de hinchamiento en agua DI: 7,9 g/g con fuerza centrífuga relativa de 2000 x g; estireno residual: No detectado (<0,1 ppm).

EJEMPLO 9: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,6 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 1,6 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió alcohol polivinílico (10 g), NaCl (10 g), NaNO₂ (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (75 ml), divinilbenceno (1,5 ml, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoílo (3 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 85 °C durante 18 horas y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (1 l) y se calentaron a 85 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación en caliente usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en metanol (1 l) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces mientras todavía estaba caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 61 g de perlas de poliestireno como un polvo blanco. Tamaño de partícula: d(0,1) = 27 µm; d(0,5) = 40 µm; d(0,9) = 60 µm.

Ejemplo 9: A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador superior, entrada de N₂ y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (3 kg). La mezcla se diluyó entonces hasta un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Después se suspendió una muestra de perlas húmedas en Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 1 l) y se agitó durante 24 horas a 37 °C, después se filtró la mezcla y se suspendieron las perlas en solución acuosa nueva de Ca(OAc)₂ (20 % en peso, 1 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (3 x 150 ml), 50 % de EtOH-agua (2 x 150 ml), 75 % de EtOH-agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar 31 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 9** en forma de un polvo de color pardo claro. Tamaño de partícula: d(0,1) = 51 µm; d(0,5) = 75 µm; d(0,9) = 105 µm. Sal de Ca (8,53 % en peso por titulación); estireno residual: No detectado (<0,1 ppm).

EJEMPLO 10: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,8 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 1,8 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió alcohol polivinílico (10 g), NaCl (10 g), NaNO₂ (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (150 ml), divinilbenceno (3,5 ml, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (6 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 91-94 °C durante 18 horas y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (1 l) y se calentaron a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación aun caliente usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en isopropanol ("IPA") (1 l) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces mientras todavía estaba caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 134 g de perlas de poliestireno como un polvo blanco. Tamaño de partícula: d_v(0,1) = 30 µm; d_v(0,5) = 40 µm; d_v(0,9) = 60 µm.

Ejemplo 10: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N₂ y un termopar se le añadieron sulfato de plata (0,44 g) y ácido sulfúrico (98 %, 330 ml). La mezcla se calentó a 80 °C para disolver y luego se añadieron perlas de poliestireno (22 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 3,5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 1 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de Ca(OAc)₂ 20 % en peso, 1 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 1 l), 50 % de etanol-agua ("EtOH-agua") (2 x 150 ml), 75 % EtOH-agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar 35,5 g del **Ejemplo 10** de resina de Ca-PSS en forma de un polvo fino de color pardo claro. Tamaño de partícula: d(0,1) = 53 µm; d(0,5) = 78 µm; d(0,9) = 114 µm. Sal de Ca (7,80 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K⁺ 1,6 mEq/g (por BP); estireno residual (2,1 ppm).

EJEMPLO 11: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 2,0 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 2,0 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió alcohol polivinílico (10 g), NaCl (10 g), NaNO₂ (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (75 ml), divinilbenceno (1,9 ml, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (3 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 85 °C durante 24 horas y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (700 ml) y se calentaron a 85 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación en caliente usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en IPA (700 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró entonces mientras todavía estaba caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 41.9 g de perlas de poliestireno como un polvo blanco.

Ejemplo 11: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N₂ y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 h, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó entonces hasta un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante

oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4 , según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en acetato de calcio acuoso ($\text{Ca}(\text{OAc})_2$) (20 % en peso, 2 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego se filtró la mezcla y se suspendieron las perlas en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 2 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml) y MeOH al 100 % (2 x 1500 ml) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar 29,8 g de la resina de Ca-PSS del Ejemplo 11 como un polvo de color pardo claro y fino. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 32 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 49 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 69 \mu\text{m}$ (microscopía visual). Sal de Ca (8,6 % p/p por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,4 mEq/g, por BP).

EJEMPLO 12: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 2,2 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 22 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió alcohol polivinílico (10 g), NaCl (10 g), NaNO_2 (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 h para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (150 ml), divinilbenceno (3,5 ml, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoílo (6 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 91-94 °C durante 18 h y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (1 l) y se calentaron a 90 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a continuación en caliente usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en IPA (1 l) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró entonces mientras todavía estaba caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 134 g de perlas de poliestireno como un polvo blanco. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 30 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 45 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 70 \mu\text{m}$.

Ejemplo 12: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 90 °C durante 1,5 h, luego a 100 °C durante 1 h, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó luego hasta un volumen final de 4 l con agua y se dejó en reposo durante la noche para asentarse. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4 , según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (2 x 1 l), 50 % de EtOH-agua (2 x 150 ml), 75 % de EtOH-agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 36,9 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 12** en forma de un polvo de color pardo claro fino. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 53 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 76 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 108 \mu\text{m}$; sal de Ca (8,3 % p/p por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,3 meq/g por BP); estireno residual (6 ppm).

EJEMPLO 13: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 2,08 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 2,08 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió alcohol polivinílico (1 g), NaCl (10 g), NaNO_2 (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para disolverla y luego se enfrió a 20 °C. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (147 g), divinilbenceno (3,9 g, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoílo (6,5 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa y se homogeneizó durante 5 min a 6000 rpm (IKA Ultra-Turrax T50 básico, S50N-G45F). La mezcla se agitó a 300 rpm y se calentó a 92 °C durante 21 horas. La suspensión se enfrió y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se lavaron sucesivamente con agua (2 x 350 ml), acetona (2 x 350 ml) e IPA (2 x 350 ml) y se secaron en un horno de vacío para dar 135 g de perlas de poliestireno en forma de un polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 6,17 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 10,1 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 17,1 \mu\text{m}$.

Ejemplo 13: A un matraz de fondo redondo de 1 l equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadieron sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó a 85 °C para disolver y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (700 ml). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 3000 l con agua y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4 , según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1,4 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1,4 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 20 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml), EtOH al 70 % en agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 28,6 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 13** en forma de un polvo de color pardo claro. El material se tamizó

usando una malla 270 (tamiz de 53 μm para dar un polvo con tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 2 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 15 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 30 \mu\text{m}$. Sal de Ca (9,1 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,46 mE/g, por BP); estireno residual: No detectado (<0,1 ppm).

5 **EJEMPLO 14:** Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 2,5 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 2,5 % de DVB: A un matraz de fondo redondo equipado con una camisa calefactora, un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió alcohol polivinílico (1 g), NaCl (10 g), NaNO_2 (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para disolverla y luego se enfrió a 20 °C. En un recipiente separado, se mezclaron estireno, DVB y (147 g), divinilbenceno (4,7 g, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (6,5 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa y se homogeneizó durante 5 minutos a 6000 rpm (IKA Ultra-Turrax T50 básico, S50N-G45F). La mezcla se agitó a 300 rpm y se calentó a 92 °C durante 21 horas. La suspensión se enfrió y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se lavaron sucesivamente con agua (2 x 350 ml), acetona (2 x 350 ml) e IPA (2 x 350 ml) y se secaron en un horno de vacío para dar 133 g de perlas de poliestireno como un polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 4 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 8 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 15 \mu\text{m}$.

Ejemplo 14: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó a 85 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (800 ml). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 3000 l con agua y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1,4 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1,4 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 20 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml), EtOH al 70 % (2 x 150 ml) y 100 % de EtOH (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 30 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 14** como un polvo de color pardo claro. El material se tamizó usando un tamiz de malla 270 (53 μm) para dar un polvo con tamaño de partícula: $d(0,1) = 3 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 15 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 27 \mu\text{m}$; sal de Ca (9,05 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,41 mE/g, por BP); estireno residual: no detectado.

35 **EJEMPLO 15:** Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 4 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 4 % de DVB: A un matraz de fondo redondo equipado con una camisa calefactora, un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió alcohol polivinílico (1 g), NaCl (10 g), NaNO_2 (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para disolverla y luego se enfrió a 20 °C. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (143,4 g), divinilbenceno (7,5 g, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (6,5 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa y se homogeneizó durante 5 minutos a 8000 rpm (IKA Ultra-Turrax T50 básico, S50N-G45F). La mezcla se agitó a 300 rpm y se calentó a 92 °C durante 21 horas. La suspensión se enfrió y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se lavaron sucesivamente con agua (2 x 350 ml), acetona (2 x 350 ml) e IPA (2 x 350 ml) y se secaron en un horno de vacío para dar 132 g de perlas de poliestireno en forma de polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 2 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 7 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 11 \mu\text{m}$.

Ejemplo 15: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (3 kg). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 4 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1,4 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1,4 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml), EtOH al 70 % (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 34 g del **Ejemplo 15** resina de Ca-PSS como un polvo de color pardo claro. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 3 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 12 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 21 \mu\text{m}$. Sal de Ca (9,05 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,32 mE/g, por BP); estireno residual (0,1 ppm).

EJEMPLO 16: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 8 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 8 % de DVB: A un matraz de fondo redondo equipado con una camisa calefactora, un agitador superior, termopar y entrada de N_2 se le añadió alcohol polivinílico (1 g), NaCl (10 g), NaNO_2

(0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para disolverla y luego se enfrió a 20 °C. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (98 g), divinilbenceno (10,7 g, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (4,5 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa y se homogeneizó durante 5 min a 8000 rpm (IKA Ultra-Turrax T50 básico, S50N-G45F). La mezcla se agitó a 300 rpm y se calentó a 92 °C durante 4 horas, después a 85 °C durante la noche. La suspensión se enfrió y se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se lavaron sucesivamente con agua (2 x 350 ml), acetona (2 x 350 ml) e IPA (2 x 350 ml) y se secaron en un horno de vacío para dar 91 g de perlas de poliestireno en forma de un polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 3 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 7 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 11 \mu\text{m}$.

Ejemplo 16: A un matraz de fondo redondo de 1 l, equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadieron sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (3 kg). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 4 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4 , según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1,4 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1,4 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml), EtOH al 70 % en agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 32,4 g del **Ejemplo 16** Resina de Ca-PSS como un polvo de color pardo claro. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 2 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 11 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 17 \mu\text{m}$. Sal de Ca (8,58 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ (1,43 mE/g, por BP).

EJEMPLO 17: Preparación de poliestirensulfonato de calcio a partir de polimerización sembrada

Partículas de semilla de poliestireno intermedias (2 μm) mediante polimerización en dispersión: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió estireno (136 ml, usado tal cual) polivinilpirrolidona ("PVP") (12 g, PM 40.000), y EtOH anhidro (784 ml). La mezcla se agitó a 200 rpm y se calentó a 70 °C para conseguir la solución completa. Después de 30 minutos, AIBN (1,2 g) disuelto en EtOH anhidro (224 ml) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas, después se enfrió a 20 °C. Las partículas de semilla de PS se aislaron por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos, se desechó el sobrenadante y se suspendió el sólido en EtOH (2 x 150 ml) agitando durante 15 minutos y el sólido se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dar 73,9 g de partículas de semilla como un polvo de color blanco. $d_v(0,1) = 0,6 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 2 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 3 \mu\text{m}$.

Perlas de PS intermedias de polimerización sembrada. A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadieron partículas de semillas de PS (5 g) y solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (0,25 % (p/p), 500 ml) y la mezcla se agitó durante la noche (35 °C, 120 rpm). Después, una solución de monómero-iniciador que contenía BPO (1,5 g), estireno (50 ml), divinilbenceno (3,62 g, 6,4 % basado en estireno) (el divinilbenceno se purificó pasando 10 g de DVB de calidad técnica a 10 g de alúmina básica) se añadió a la mezcla que contenía semillas de PS. La mezcla se homogeneizó (homogeneizador VWR, modelo VDI 25) a 17500 rpm durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante la noche (35 °C a 120 rpm) para hinchar las partículas de semilla. El hinchamiento se controló por microscopía óptica. Después de 20 horas, la mezcla se homogeneizó de nuevo (homogeneizador VWR, modelo VDI 25). Por separado, se disolvió PVP (2,5 g, PM 350.000) en agua desionizada (250 ml) y se añadió a la mezcla de semillas hinchadas. La mezcla se agitó a 400 rpm y se calentó a 75 °C durante 24 horas, luego se enfrió a 20 °C. Las perlas de PS se aislaron por centrifugación a 5300 G durante 10 min. El sólido se suspendió en agua (200 ml) durante 10 minutos agitando y se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. El sólido se suspendió en EtOH (2 x 150 ml) durante 15 minutos mediante agitación y se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos y el sobrenadante se descartó. El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dar 32,1 g de partículas de perla como un polvo de color blanco.

Ejemplo 17: A un matraz de fondo redondo equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolver y luego se añadieron perlas de PS intermedias de polimerización sembrada (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó entonces hasta un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. Se eliminó el sobrenadante oscuro y se aisló la capa de perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos; el sobrenadante se desechó y las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4 , según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron a continuación en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 2 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, después se aislaron las perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos. El sobrenadante se desechó y las perlas se suspendieron en nuevo $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 2 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se aislaron por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos. Las perlas se lavaron y centrifugaron sucesivamente con MeOH (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 36,9 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 17**. Una porción de las perlas (19 g)

se lavó adicionalmente mediante suspensión sucesiva y centrifugación a 3400 x g con agua (700 ml), EtOH al 70 % (2 x 250 ml) y EtOH al 100 % (2 x 250 ml). El sólido aislado se secó luego a presión reducida a 50 °C para dar 18,8 g del **Ejemplo 17** en forma de un polvo de color pardo claro. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 1 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 6 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 10 \mu\text{m}$. Sal de Ca (7,55 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ 1,0 mEq/g (por BP); estireno residual 0,4 ppm.

EJEMPLO 18: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 2,0 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 2,0 % de DVB: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadieron alcohol polivinílico (10 g), NaCl (10 g), NaNO_2 (0,2 g) y agua (1 l). La mezcla se agitó y se calentó a 70 °C durante 1 hora para formar una solución ligeramente turbia. En un recipiente separado, se mezclaron estireno (150 ml), divinilbenceno (3,8 ml, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (6 g, 98 %) para formar una solución homogénea de monómeros e iniciador. La solución de monómero-iniciador se añadió a la solución acuosa caliente y en 1-2 minutos se consiguió una suspensión blanca uniforme con agitación a 600 RPM. La mezcla se calentó a 91-94 °C durante 18 horas y después se filtró mientras estaba caliente usando un embudo fritado grueso. Las perlas de poliestireno sólido se suspendieron en agua (1 l) y se calentaron a 90 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a continuación en caliente usando un embudo fritado grueso y las perlas de poliestireno se suspendieron en IPA (1 l) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se filtró mientras seguía caliente usando un embudo fritado grueso y se secó en un horno de vacío para dar 136 g de perlas de poliestireno como un polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 30 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 40 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 60 \mu\text{m}$.

Ejemplo 18: A un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de poliestireno (20 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H_2SO_4 acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó a continuación hasta un volumen final de 3,5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. El sobrenadante oscuro se descartó y la capa de perlas se filtró usando un embudo fritado grueso. Las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron entonces en $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ acuoso (20 % en peso, 1 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, luego la mezcla se filtró y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$ (20 % en peso, 1 l) y se volvió a agitar durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se lavaron sucesivamente con agua (4 x 200 ml), EtOH al 70 % en agua (2 x 150 ml) y EtOH al 100 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 35,7 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 18** en forma de un polvo fino de color pardo claro. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 57 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 80 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 110 \mu\text{m}$.

EJEMPLO 19: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,8 % de divinilbenceno (DVB)

El **Ejemplo 19** se preparó a partir de 40 g de perlas de poliestirensulfonato reticulado (1,8 %) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 10 para dar 69,4 g del Ejemplo 19 como un polvo de color pardo claro: tamaño de partícula 30-130 μm (microscopía visual). Estireno Residual: No Detectado.

EJEMPLO 20: Preparación de poliestirensulfonato de calcio a partir de polimerización de semillas

Partículas de semillas de poliestireno intermedias (2 μm) por polimerización en dispersión: Las semillas se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 17.

Esferas de PS intermedias a partir de polimerización de siembra: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 se le añadió partículas de semillas PS (5 g), solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (0,25 % (p/p), 500 ml). La mezcla se agitó durante la noche (35 °C, 120 rpm). Después, una solución de monómero-iniciador que contenía BPO (1,5 g), estireno (50 ml), divinilbenceno (0,91 g, 1,8 % a base de estireno) (el divinilbenceno se purificó pasando 10 g de DVB calidad técnica a 10 g de alúmina básica) se añadió a la mezcla que contenía semillas PS. La mezcla se homogeneizó (Homogeneizador IKA, modelo T50 Digital) a 2000 rpm durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante la noche (35 °C a 120 rpm) para hinchar las partículas de semilla. La hinchazón se controló por microscopía óptica. Después de 20 horas, la mezcla se homogeneizó de nuevo a 2000 rpm durante 30 minutos (homogeneizador IKA, modelo T50 Digital). Por separado, se disolvió PVP (2,5 g, PM 350.000) en agua desionizada (250 ml) y se añadió a la mezcla de semillas hinchada. La mezcla se agitó a 400 rpm y se calentó a 75 °C durante 24 horas, luego se enfrió a 20 °C. Las perlas PS se aislaron por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. El sólido se suspendió en MeOH (200 ml) durante 15 minutos mediante agitación y se aisló por centrifugación a 5300 g durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dar 27,74 g de partículas de perla como un polvo de color blanco. Tamaño aproximado de partícula 6-8 μm por microscopía visual.

Ejemplo 20: A un matraz de fondo redondo equipado con agitador superior, entrada de N_2 y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,4 g) y ácido sulfúrico (98 %, 300 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de PS intermedias de polimerización sembrada (20 g) y la mezcla se agitó para formar

una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó entonces hasta un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. Se eliminó el sobrenadante oscuro y se aisló la capa de perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos; el sobrenadante se desechó y las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron a continuación en Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 2 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, después se aislaron las perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos. El sobrenadante se desechó y las perlas se suspendieron en nuevo Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 2 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se aislaron por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos. Las perlas se lavaron y centrifugaron sucesivamente con agua (200 ml) y MeOH al 70 % (2 x 150 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 33,2 g de resina de Ca-PSS del **Ejemplo 20** en forma de trozos de color pardo oscuro. Las perlas se suspendieron y se centrifugaron sucesivamente con agua (700 ml), EtOH al 70 % (500 ml) e IPA al 100 % (200 ml) y se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 27,8 g del **Ejemplo 20** de resina Ca-PSS como trozos de color pardo oscuro. Se suspendió una porción de las perlas y se centrifugaron sucesivamente con agua (2 x 2 l), seguido de EtOH al 70 % (500 ml) y EtOH al 100 % (500 ml). El material se secó a presión reducida (50 °C) para dar 16,3 g de la resina de Ca-PSS del **Ejemplo 20** en forma de un polvo de color pardo claro: tamaño de partícula $d_v(0,1) = 4 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 7 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 12 \mu\text{m}$; sal de Ca (7,53 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K⁺ 1,4 mEq/g (por BP); estireno residual 0,09 ppm.

EJEMPLO 21: Preparación de poliestirensulfonato de calcio a partir de polimerización sembrada

Partículas de semillas de poliestireno intermedias (4 μm) por polimerización en dispersión: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió estireno (68 ml, usado tal cual), polivinilpirrolidona, PVP, (6 g, PM 40.000) e IPA (392 ml). La mezcla se agitó a 200 rpm y se calentó a 70 °C para conseguir la solución completa. Después de 30 minutos, azobisisobutironitrilo ("AIBN") (0,6 g) disuelto en IPA (112 ml) se añadió a la solución. La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas, después se enfrió a 20 °C. Las partículas de semilla de PS se aislaron por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos, el sobrenadante se descartó y el sólido se suspendió en EtOH (150 ml) agitando durante 15 minutos y el sólido se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dar 55,28 g de partículas de semilla como un polvo de color blanco. Tamaño de partícula $d_v(0,1) = 2 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 4 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 6 \mu\text{m}$.

Esferas de PS intermedias a partir de polimerización de siembra: A un recipiente cilíndrico de tipo Morton con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂ se le añadió partículas de semillas PS (3 g), solución acuosa de dodecilsulfato de sodio (0,25 % (p/p), 300 ml). La mezcla se agitó durante la noche (35 °C, 120 rpm). Después, una solución de monómero-iniciador que contenía BPO (1,5 g), estireno (30 ml), divinilbenceno (0,54 g, 1,8 % a base de estireno) (el divinilbenceno se purificó pasando 10 g de DVB calidad técnica a 10 g de alúmina básica) se añadió a la mezcla que contenía semillas PS. La mezcla se homogeneizó (homogeneizador IKA, modelo T50 Digital) a 2000 rpm durante 30 minutos. La mezcla se agitó durante la noche (35 °C a 120 rpm) para hinchar las partículas de semilla. La hinchazón se controló por microscopía óptica. Por separado, se disolvió PVP (1,5 g, PM 350.000) en agua desionizada (150 ml) y se añadió a la mezcla de semillas hinchadas. La mezcla se agitó a 400 rpm y se calentó a 75 °C durante 24 horas, luego se enfrió a 20 °C. Las perlas PS se aislaron por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. El sólido se suspendió en agua (200 ml) durante 10 minutos agitando y se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos. A continuación, el sólido se suspendió en EtOH (2 x 150 ml) durante 15 minutos mediante agitación y se aisló por centrifugación a 5300 G durante 10 minutos y el sobrenadante se desechó. El sólido se secó a presión reducida a 50 °C para dar 16 g de partículas de perla como un polvo de color blanco.

Ejemplo 21: A un matraz de fondo redondo equipado con agitador superior, entrada de N₂ y un termopar se le añadió sulfato de plata (0,32 g) y ácido sulfúrico (98 %, 240 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C para disolverla y luego se añadieron perlas de PS intermedias de la polimerización sembrada (16 g) y la mezcla se agitó para formar una suspensión. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, luego se vertió en H₂SO₄ acuoso al 50 % enfriado con hielo (2 kg). La mezcla se diluyó entonces hasta un volumen final de 5 l con agua y se dejó reposar toda la noche para sedimentar. Se eliminó el sobrenadante oscuro y se aisló la capa de perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos; el sobrenadante se desechó y las perlas se lavaron con agua hasta que el pH del filtrado fue >4, según se midió mediante tiras indicadoras de pH. Las perlas húmedas se suspendieron a continuación en Ca(OAc)₂ acuoso (20 % en peso, 1 l) y se agitaron durante 24 horas a 37 °C, después se aislaron las perlas por centrifugación a 3400 G durante 10 minutos. El sobrenadante se desechó y las perlas se suspendieron en una nueva solución acuosa de Ca(OAc)₂ (20 % en peso, 1 l) y se agitó de nuevo durante 24 horas a 37 °C. Las perlas se aislaron por centrifugación a 3400 x g durante 10 min. Las perlas se suspendieron y se centrifugaron sucesivamente con agua (200 ml), EtOH al 70 % (350 ml), EtOH al 100 % (350 ml) y se secaron a presión reducida.

Se suspendió una porción de material (19,5 g) en agua (2000 ml) agitando a 150 rpm durante la noche y se aisló por centrifugación a 3400 G durante 10 min. Las perlas se lavaron de nuevo con agua (2000 ml) y se centrifugaron sucesivamente con EtOH al 70 % (2 x 250 ml) y EtOH al 100 % (2 x 250 ml), se secaron a presión reducida a 50 °C para dar el Ejemplo 21 como un polvo de color pardo claro. Sal de Ca-sal (8,56 % en peso por titulación); estireno residual 0,21 ppm.

EJEMPLO 22: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS), tamaño de partícula $\leq 43 \mu\text{m}$, divinilbenceno (DVB) al 8 %

Se depositaron aproximadamente 15 g de Ionex Ca-PSS (Phaex Polymers, India), calidad British Pharmacopeia (BP) sobre un tamiz de malla 320 (tamaño de poro de $43 \mu\text{m}$) y se agitó mecánicamente en un agitador orbital durante aproximadamente 30 minutos y la fracción tamizada (sólidos $\leq 43 \mu\text{m}$) se recogió (aproximadamente 3 g). Tamaño de partícula $d_v(0,1) = 9 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 30 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 60 \mu\text{m}$; sal de Ca (8,69 % en peso por titulación); capacidad de intercambio de K^+ 1,35 mEq/g (por BP); estireno residual 0,2 ppm.

EJEMPLO 23: Preparación de poliestirensulfonato de sodio (Ca-PSS) con 8 % de divinilbenceno (DVB)

Se depositaron aproximadamente 20 g de una suspensión acuosa de Na SPS (8 % de DVB) en una suspensión de agua/sorbitol (Carolina Medical Products) sobre un embudo de vidrio sinterizado y se lavó varias veces con agua DI para eliminar el sorbitol y a continuación se secó para proporcionar un sólido de color castaño.

EJEMPLO 24: Preparación de un copolímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbencen-1,7-octadieno insoluble reticulado

En un reactor de tamaño apropiado con agitación apropiada y otros equipos, se prepara una mezcla de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo, 1,7-octadieno y divinilbenceno en una relación molar de aproximadamente 120:1:1, respectivamente. Aproximadamente una parte de peróxido de lauroilo se añade como iniciador de la reacción de polimerización. Se prepara una fase acuosa estabilizante a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. Las fases acuosa y monomérica se mezclan en nitrógeno a presión atmosférica, manteniendo la temperatura por debajo de 30°C . La mezcla de reacción se calienta gradualmente mientras se agita continuamente. Una vez que comienza la reacción de polimerización, se deja que la temperatura de la mezcla de reacción aumente hasta un máximo de 95°C .

Una vez completada la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfría y la fase acuosa se elimina. Se añade agua, se agita la mezcla y se aísla el material sólido por filtración. El sólido se lava con agua para dar un copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbencen-1,7-octadieno reticulado. El copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbencen-1,7-octadieno se hidroliza con un exceso de solución acuosa de hidróxido de sodio a 90°C durante 24 horas para dar el copolímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbencen-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtra y se lava con agua. El copolímero de (2-fluoroacrilato de sodio)-divinilbencen-1,7-octadieno se expone a temperatura ambiente a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir un copolímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbencen-1,7-octadieno insoluble reticulado. Después del intercambio de iones calcio, el producto se lava con agua y se seca.

EJEMPLO 25: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) a partir de perlas de poliestireno monodisperso de 30 micrómetros

El Ejemplo 25 se preparó a partir de 20 g de perlas de poliestireno (Amberchrom™ XT30, obtenido de Octochemstore.com), usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 7 para dar el Ejemplo 25 (29,6 g) como un polvo de color pardo. Tamaño de partícula: $d_v(0,1) = 25 \mu\text{m}$; $d_v(0,5) = 34 \mu\text{m}$; $d_v(0,9) = 48 \mu\text{m}$.

EJEMPLO 26: Procedimiento para pruebas táctiles

Experimento de prueba táctil n.º 1. Las muestras de prueba táctil se prepararon suspendiendo 2,1 g de polvo de resina de poliestirensulfonato seco (formas de calcio y/o sodio) en agua DI (15 ml) a 20°C en botellas de color ámbar. Las mezclas se agitaron vigorosamente durante 1 min a mano y después se dejaron reposar durante la noche. Inmediatamente antes de dispensar las muestras a los sujetos de ensayo, los viales se agitaron usando un mezclador de vórtice de mesa durante aproximadamente 20 segundos. Los sujetos de prueba se lavaron las manos con agua y jabón antes de comenzar. Se dispuso una muestra táctil de ensayo de $150 \mu\text{l}$ sobre la eminencia tenar de una mano y se ordenó a los sujetos de ensayo frotar la muestra de ensayo entre la eminencia tenar de ambas manos. Los sujetos de prueba calificaron su experiencia en dos sensaciones: rugosidad (Tabla 1) y pegajosidad (Tabla 2). Las sensaciones se clasificaron de 1-5 con 1 = sin sensación y 5 = fuerte sensación. Después de cada muestra, los sujetos de prueba se lavaron las manos con agua y jabón.

TABLA 1. DATOS DE RUGOSIDAD A PARTIR DE EXPERIMENTO DE PRUEBA TÁCTIL N.º 1

N.º de Ejemplo	22	N/D ¹	12	11	10	9	4	23
ID Resina	1	2	3	4	5	6	7	8
Reticulación	~8 %	~8 %	~2,2 %	~2,0 %	~1,8 %	~1,6 %	~2,0 %	~8 %
Tamaño de partícula (Dv50)	45 µm	N/D	76 µm	44 µm	77 µm	75 µm	120 µm	69 µm
Morfología	Concha	Concha	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Concha
ID del Sujeto	Rugosidad							
Sujeto 1	4	5	4	2	1	3	5	5
Sujeto 2	3	2	2	1	1	2	3	3
Sujeto 3	5	4	2	1	2	2	4	5
Sujeto 4	3	3	3	1	2	2	4	4
Sujeto 5	4	4	1	1	2	1	2	4
Sujeto 6	4	3	3	1	2	2	4	4
Sujeto 7	3	3	1	1	1	1	3	2
Sujeto 8	2	3	2	1	1	2	2	3
Sujeto 9	4	4	4	1	1	1	3	4
Sujeto 10	3	3	2	1	1	2	4	5
Sujeto 11	5	2	1	1	2	2	3	3
Sujeto 12	4	2	1	1	1	2	3	3
Sujeto 13	5	4	3	2	1	1	1	5
Sujeto 14	5	4	2	2	1	1	3	4
Sujeto 15	5	4	2	2	1	1	4	5
Sujeto 16	3	3	2	1	2	1	3	4
Sujeto 17	5	2	2	1	1	2	3	5
Sujeto 18	5	4	3	2	1	2	4	5
Promedio	4,0	3,3	2,2	1,3	1,3	1,7	3,2	4,1
Desv. Est.	1,0	0,9	0,9	0,5	0,5	0,6	0,9	0,9
Total	72	59	40	23	24	30	58	73

¹RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis**TABLA 2. DATOS DE PEGAJOSIDAD A PARTIR DE EXPERIMENTO DE PRUEBA TÁCTIL N.º1**

N.º de Ejemplo	22	N/D ¹	12	11	10	9	4	23
ID Resina	1	2	3	4	5	6	7	8
Reticulación	~8 %	~8 %	~2,2 %	~2,0 %	~1,8 %	~1,6 %	~2,0 %	~8 %
Tamaño de partícula (Dv50)	45 µm	N/D	76 µm	44 µm	77 µm	75 µm	120 µm	69 µm
Morfología	Concha	Concha	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Concha
ID del Sujeto	Pegajosidad							
Sujeto 1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sujeto 2	1	1	1	1	1	2	3	1
Sujeto 3	1	2	1	1	2	2	1	1
Sujeto 4	1	1	1	2	1	1	1	1
Sujeto 5	1	1	1	1	1	2	1	1
Sujeto 6	1	1	1	1	1	2	1	1
Sujeto 7	2	1	2	2	3	3	2	2
Sujeto 8	1	1	2	3	4	3	2	1
Sujeto 9	1	1	1	2	3	4	3	1
Sujeto 10	1	2	1	3	2	3	1	2
Sujeto 11	1	1	1	1	1	1	1	1
Sujeto 12	1	1	2	2	1	3	1	2
Sujeto 13	1	1	1	2	3	3	3	1
Sujeto 14	3	2	2	3	2	1	2	3
Sujeto 15	1	1	1	1	5	5	1	1
Sujeto 16	1	1	1	1	1	2	1	1
Sujeto 17	3	2	2	1	2	3	3	3
Sujeto 18	1	1	1	1	3	3	2	2
Promedio	1,3	1,2	1,3	1,6	2,1	2,4	1,7	1,4
Desv. Est.	0,7	0,4	0,4	0,8	1,2	1,1	0,8	0,7
Total	23	22	23	29	37	44	30	26

¹RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis

- 5 **Experimento de prueba táctil n.º 2.** Se prepararon muestras de prueba táctil suspendiendo 3 g de polvo de resina de poliestirensulfonato seco (formas de calcio y/o de sodio) en agua DI (15 ml) a 20 °C en botellas de color ámbar. Las mezclas se agitaron vigorosamente durante 1 minuto a mano y después se dejaron reposar durante la noche. Inmediatamente antes de dispensar las muestras a los sujetos de ensayo, los viales se agitaron usando un mezclador de vórtice de mesa durante aproximadamente 20 segundos. Los sujetos de prueba se lavaron las manos

con agua y jabón antes de comenzar. Se dispuso una muestra de prueba táctil de 150 µl sobre la eminencia tenar de una mano y se ordenó a los sujetos de prueba frotar la muestra de ensayo entre la eminencia tenar de ambas manos. Los sujetos de prueba calificaron su experiencia en dos sensaciones: rugosidad (Tabla 3) y pegajosidad (Tabla 4). Las sensaciones se clasificaron entre 1-5 con 1 = sensación baja y 5 = sensación alta. Después de cada muestra, los sujetos de prueba se lavaron las manos con agua y jabón.

TABLA 3. DATOS DE RUGOSIDAD A PARTIR DE EXPERIMENTO DE PRUEBA TÁCTIL #2

N.º de Ejemplo	N/D ¹	4	13	14	15	16	17	18	19	22	25	11
Reticulación	N/D	2,0 %	2,08 %	2,5 %	4,0 %	8,0 %	6,5 %	2,0 %	1,8 %	N/D	N/D	2 %
Tamaño part. (Dv50)	N/D	120 µm	13 µm	14 µm	12 µm	11 µm	7 µm	81 µm	N/D	31 µm	N/D	44 µm
Morfología	Conchas	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera
ID de Resina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
ID de Sujeto	Rugosidad											
Sujeto 1	5	5	2	3	3	2	1	4	3	4	4	4
Sujeto 2	2	3	1	1	1	2	1	2	3	1	2	1
Sujeto 3	2	1	1	1	2	1	2	1	1	3	2	1
Sujeto 4	4	3	2	3	2	1	2	1	3	1	2	1
Sujeto 5	4	3	1	1	2	2	2	1	3	1	2	2
Sujeto 6	5	3	1	2	2	2	1	1	1	3	1	3
Sujeto 7	4	5	1	1	2	3	1	1	2	3	2	1
Sujeto 8	4	5	1	2	5	3	3	4	2	2	2	2
Sujeto 9	4	2	2	2	1	1	1	1	1	3	3	2
Sujeto 10	4	3	1	3	2	2	3	1	4	1	1	3
Sujeto 11	3	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1	2
Sujeto 12	4	3	1	1	2	2	3	1	3	3	3	2
Sujeto 13	5	4	2	2	1	2	3	3	3	4	4	2
Promedio	3,8	3,2	1,3	1,8	2,0	1,8	1,8	1,7	2,3	2,3	2,2	2,0
Desv. Est.	1,0	1,2	0,5	0,5	1,1	0,7	0,9	1,2	1,0	1,2	1,0	0,9
Total	50	42	17	24	26	24	24	22	30	30	29	26
¹ RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis												

TABLA 4. DATOS DE PEGAJOSIDAD A PARTIR DE EXPERIMENTO DE PRUEBA TÁCTIL #2

N.º de Ejemplo	4	13	14	15	16	17	18	19	22	25	11
Reticulación	N/D	2,0 %	2,08 %	2,5 %	4,0 %	6,5 %	8,0 %	1,8 %	N/D	N/D	2,0 %
Tamaño part. (Dv50)	N/D	120 µm	13 µm	14 µm	12 µm	7 µm	81 µm	N/D	31 µm	N/D	44 µm
Morfología	Conchas	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera	Esfera
ID de Resina	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
ID de Sujeto	Rugosidad										
Sujeto 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Sujeto 2	1	1	2	1	1	2	2	2	1	1	2
Sujeto 3	1	3	3	2	1	1	5	2	1	1	2
Sujeto 4	1	4	2	1	1	1	2	4	1	2	1
Sujeto 5	1	1	2	2	1	2	2	2	1	2	2
Sujeto 6	1	1	4	3	2	4	4	5	1	4	3
Sujeto 7	1	1	2	1	1	1	2	2	1	1	1
Sujeto 8	1	1	3	3	1	2	2	2	1	3	3
Sujeto 9	1	2	3	2	2	1	3	4	1	2	3
Sujeto 10	1	2	3	4	1	1	3	4	1	1	2
Sujeto 11	1	1	1	1	1	1	2	3	1	1	1
Sujeto 12	2	1	2	3	3	2	3	2	1	4	3
Sujeto 13	1	2	2	2	1	1	3	3	2	1	2
Promedio	1.1	1.6	2.3	2.1	1.5	1.2	1.8	2.7	1.1	1.8	2.0
Desv. Est.	0.3	0.9	0.8	1.0	0.7	0.4	0.8	1.0	0.3	1.1	0.8
Total	14	21	30	27	20	16	23	34	14	24	26
¹ RESONIUM CALCIUM®, Ca-PSS, Sanofi-Aventis											

EJEMPLO 27: Mediciones de la relación de hinchamiento de la resina de poliestirensulfonato de calcio

La relación de hinchamiento se midió mediante un método de centrifugación usando el siguiente procedimiento: pesar con precisión aproximadamente 1 g de resina de sulfonato de calcio (Ca-PSS) en un tubo de centrifugación previamente pesado de 50 ml. Añadir aproximadamente 10-15 ml de agua desionizada (o solución salina al 0,9 %) para sumergir la resina y agitar durante un mínimo de 30 minutos. Centrifugar con fuerza relativa de la centrífuga (RCF) de 2000 x g o 2500 x g durante 30 minutos y retirar cuidadosamente el sobrenadante. Determinar el peso de la muestra húmeda y calcular la relación entre el peso de la muestra húmeda *versus* el peso de la muestra seca. La relación de hinchamiento de Ca-PSS está correlacionada con el porcentaje de reticulación de DVB. No hubo diferencias significativas entre las proporciones de hinchamiento medidas en agua frente a las determinadas en solución salina al 0,9 % cuando el % de reticulación de DVB estaba por encima de 1,0 % (Fig. 1 y Tabla 1).

EJEMPLO 28: Análisis del tamaño de partícula de resina de poliestirensulfonato de calcio y sodio

El tamaño de partícula se midió por difracción con láser usando un Malvern Mastersizer 2000. Las muestras se introdujeron como suspensiones en agua DI en un muestreador hidro2000S, sonicadas si era necesario para descomponer la aglomeración y se dejaron 5-10 minutos de circulación para equilibrar antes de las mediciones. Los resultados se presentan en la Figura 11 (FIG. 11).

Tabla 5. Comparación de relación de hinchamiento de en agua y 0,9 % de solución salina

Resina CA-PSS	Relación de hinchamiento en agua (RCF=2000 x g)	Relación de hinchamiento en solución salina al 0,9 % (RCF=2000 x g)
Phaex SC40, calidad BP; 8 % reticulación DVB ¹	2,18	2,26
Phaex SC47, calidad JP; 8 % reticulación ²	2,25	2,27
SKK Argamate 89,29 % polvo; 8 % reticulación ³	2,11	2,11
Ejemplo 1; 8 % reticulación DVB	2,10	2,08
Ejemplo 2; 4 % reticulación DVB	2,92	2,82
Ejemplo 3; 2 % reticulación DVB	4,03	3,72
Ejemplo 8; 1,12 % reticulación DVB	7,87	7,80
Ejemplo 7; 0,96 % reticulación DVB	9,08	8,11

¹Ca-PSS, calidad de Farmacopea Británica (BP), fabricada por Phaex Polymers PVT LTD, Maharashtra, India;
²Ca-PSS, calidad de Farmacopea Japonesa (JP), Phaex Polymers PVT LTD, Maharashtra, India;
³Ca-PSS, calidad JP, fabricado por Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd., Japón.

Ejemplo 29: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,8 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 1,8 % de DVB: A un recipiente cilíndrico con camisa, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂, se le añadió alcohol polivinílico (0,1 kg), NaCl (1,0 kg), NaNO₂ (0,02 g) y agua (100 kg). La mezcla se agitó y se calentó a 85°C para disolver sólidos, luego se enfrió a 25 °C. A un recipiente separado equipado con un agitador superior y entrada de N₂ se le añadió estireno (14,7 kg), divinilbenceno (0,34 kg, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (0,85 kg, 75 %, estabilizado con agua) y la mezcla se agitó para combinar monómeros e iniciador. Los líquidos acuosos y monómeros se mezclaron a continuación en 4 porciones (~25-30 l acuoso, ~5 l de monómero) y se homogeneizaron usando tanto un agitador de paletas de acero (600-800 RPM) como un mezclador alto (IKA T-50 Ultra Turrax, 3000 RPM). Las mezclas resultantes se transfirieron a un recipiente cilíndrico con camisa equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N₂ y se calentaron a 92 °C durante 16 horas y después se enfriaron a 45 °C para aislamiento.

La suspensión de perlas de poliestireno se filtró y las perlas se resuspendieron en agua (70 kg), se agitaron y se calentaron a 80 °C durante 20 minutos, después se filtraron. Las perlas se volvieron a suspender en 2-propanol (55 kg), se agitaron y se calentaron a 75 °C durante 20 minutos, luego se filtraron y se secaron al vacío para dar 11 kg de perlas de poliestireno como un polvo de color blanco que se usó en el siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 29: Se añadieron perlas de poliestireno (7 kg) y ácido sulfúrico (98 %, 156 kg) a un recipiente cilíndrico con camisa equipado con un agitador superior, un termopar y una entrada de N₂. La mezcla se agitó para formar una suspensión y se calentó a 100-105 °C durante 16 horas. La mezcla oscura se enfrió a 45 °C y se transfirió lentamente a agua fría (90 kg). La mezcla se filtró y las perlas sulfonadas se lavaron repetidamente en forma de suspensión con agua a ~50°C y se filtraron hasta que el efluente contuvo ácido sulfúrico < 0,05 M. Las perlas se lavaron con solución acuosa de acetato de calcio (34 kg de agua, 8,4 kg de Ca(OAc)₂) a 50 °C, se agitaron durante 2 horas y después se filtraron. Las perlas se lavaron de nuevo con solución acuosa de acetato de calcio (34 kg de agua, 8,4 kg de Ca(OAc)₂) a 50 °C, se agitaron durante 2 horas y se filtraron. Las perlas se lavaron con agua hasta que el contenido de calcio en el efluente fue <1000 ppm. La torta de filtración se secó luego al vacío para dar 12,76

kg del **Ejemplo 29** en forma de un sólido de color pardo. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 13 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 29 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 52 \mu\text{m}$. Sal de Ca 8,8 % en peso (base seca, por titulación); capacidad de intercambio de K^+ 1,3 mEq/g (por BP, base seca); estireno residual <1 ppm; contenido de agua 5,6 % (Karl Fisher); relación de hinchamiento 5,7 (base seca).

EJEMPLO 30: Preparación de poliestirensulfonato de sodio (Na-PSS) con 1,8 % de divinilbenceno (DVB)

A un recipiente con camisa equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió Ag_2SO_4 (2 g) y H_2SO_4 conc. (1050 ml). La mezcla se calentó a 80 °C para disolverla. Se añadieron perlas de poliestireno intermedias, preparadas de acuerdo con el **Ejemplo 29** (100 g) y la suspensión se calentó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a 60 °C y se añadió lentamente a la mezcla un volumen igual de H_2SO_4 acuoso al 30 % (1050 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 85 °C. Después, la mezcla se filtró. Una porción (aproximadamente 1/3) de esta torta de filtro se lavó repetidamente y se filtró en forma de una suspensión con agua a ~50 °C, hasta pH del efluente > 4. Después, la torta de filtración se lavó sobre el filtro con IPA (2 x 150 ml). Las perlas se suspendieron en NaOH acuoso (200 ml de agua, 2 g de NaOH) y se agitaron durante 2 horas, después se filtraron. El material se suspendió de nuevo en NaOH acuoso (200 ml de agua, 2 g de NaOH) y se agitó durante 2 horas, después se filtró. Después, el material se lavó sucesivamente con agua caliente (3 x 250 ml), IPA (2 x 75 ml) y etanol (50 ml). Las perlas se secaron a continuación en un horno de vacío a 50 °C para dar 17,2 g del **Ejemplo 30** en forma de un sólido de color pardo. Sal de Na 8,9 % en peso; tamaño de partícula en agua 20-135 μm (microscopía visual).

EJEMPLO 31: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 18 % de divinilbenceno (DVB)

Una porción (aproximadamente 1/3) de resina sulfonada del **Ejemplo 30**, se lavó repetidamente y se filtró en forma de una suspensión con agua a ~50 °C, hasta que el efluente tuvo un pH > 4. Después, la torta de filtración se lavó sobre el filtro con IPA (2 x 150 ml). Las perlas se suspendieron entonces en solución acuosa de acetato de calcio (180 g de agua, 20 g de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$) a temperatura ambiente, se agitaron durante 2 horas, después se filtraron. Las perlas se suspendieron de nuevo en solución acuosa de acetato de calcio (180 g de agua, 20 g de $\text{Ca}(\text{OAc})_2$) a temperatura ambiente, se agitaron durante 2 horas y después se filtraron. Las perlas se lavaron repetidamente con agua para eliminar el calcio soluble. Las perlas se lavaron a continuación con IPA (2 x 75 ml) y etanol (50 ml). Las perlas se secaron luego en un horno de vacío a 50 °C para dar 16,7 g del **Ejemplo 31** como un sólido de color pardo. Sal de Ca 7,45 % en peso; Tamaño de partícula en agua 12-94 μm (microscopía visual).

EJEMPLO 32: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con 1,8 % de divinilbenceno (DVB)

Perlas de poliestireno intermedias a 1,8 % de DVB: A un recipiente cilíndrico revestido equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió alcohol polivinílico (0,51 kg), NaCl (5,1 kg), NaNO_2 (0,10 kg) y agua (470 kg). La mezcla se agitó y se calentó a 75 °C para formar una solución ligeramente turbia, luego se enfrió a 25 °C. Se añadieron estireno (75 kg), divinilbenceno (1,8 kg, 80 % de calidad técnica) y peróxido de benzoilo (4,3 kg, 75 %, estabilizado con agua) a un recipiente cilíndrico con camisa, separado, equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 y la mezcla se agitó para combinar los monómeros y el iniciador. La mezcla de monómero-iniciador se añadió al recipiente que contenía la solución acuosa y se agitó durante 0,5 horas para formar una suspensión gruesa. Esta suspensión gruesa se homogeneizó después bombeando el líquido dos veces a través de un mezclador de alto cizallamiento. La mezcla homogeneizada resultante se calentó a 92 °C durante 5 horas, y después se enfrió a 20-30 °C para el aislamiento.

La suspensión de perlas de poliestireno se separó por centrifugación-decantación para eliminar partículas pequeñas y para lavar las perlas. La suspensión final se aisló por filtración o centrifugación y se secó al vacío para dar 55 kg de perlas de poliestireno como un polvo de color blanco. Tamaño de partícula: $d(0,1) > 5 \mu\text{m}$; $d(0,9) = <40 \mu\text{m}$.

Ejemplo 32: A un recipiente cilíndrico con camisa equipado con un agitador superior, termopar y entrada de N_2 , se le añadió perlas de poliestireno (15 kg) y ácido sulfúrico (98 %, 345 kg). La mezcla se agitó para formar una suspensión y luego se calentó a 100-105 °C durante 3,5-4 horas. La mezcla oscura se enfrió a 35 °C y se diluyó lentamente con agua fría (150 kg). La mezcla se filtró sobre un filtro tipo Neutsche en agitación y las perlas sulfonadas se lavaron con agua. Se añadió una solución acuosa de acetato de calcio (180 kg, 10 % en peso), la mezcla se agitó durante 2 horas, después se filtró. Se añadió una solución acuosa de acetato de calcio (180 kg, 10 % en peso), la mezcla se agitó durante 2 horas, después se filtró. Las perlas se lavaron con agua. La torta de filtración se lavó con acetona y luego se secó a vacío para dar 25 kg del **Ejemplo 32** en forma de un polvo de color pardo claro. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 19 \mu\text{m}$; $d(0,5) = 35 \mu\text{m}$; $d(0,9) = 54 \mu\text{m}$. Sal de Ca 9,5 % en peso (base seca, por titulación); capacidad de intercambio de K^+ 1,5 mEq/g (por BP, base seca); estireno residual <1 ppm; relación de hinchamiento 5,6 (tal como está).

EJEMPLO 33: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,8 %

El **Ejemplo 33** se preparó en una escala de 10 kg usando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 32 con las siguientes modificaciones: el iniciador de polimerización fue *tert*-butil-peroxi-etilhexanoato; se consiguió un control del tamaño de partícula ($D_{0,5}$) de 50 micrómetros mediante un proceso de inyección (véase, por ejemplo,

Dow Chemical, patente de Estados Unidos n.º 4.444.961). Después sulfonación y el intercambio de calcio; el secado del Ca-PSS se consiguió a través de un secador de lecho fluidizado. Tamaño de partícula (seco): $d(0,1) = 38$; $d(0,5) = 51$; $d(0,9) = 62$. Sal de Ca 9,7 % en peso (por titulación); capacidad de intercambio de K^+ 1,5 mEq/g (por BP).

5 **EJEMPLO 34:** Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 2,5 %

El **Ejemplo 34** se preparó en una escala de 500 g usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 33 e incorporando divinilbenceno al 2,5 %. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 54$ μm ; $d(0,5) = 75$ μm ; $d(0,9) = 104$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,7 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 3,7.

10

EJEMPLO 35: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,5 %

El **Ejemplo 35** se preparó en una escala de 500 g usando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 33 e incorporando divinilbenceno al 1,5 %. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 54$ μm ; $d(0,5) = 78$ μm ; $d(0,9) = 114$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,4 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 4,5.

15

EJEMPLO 36: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,6 %

El **Ejemplo 36** se preparó en una escala de 500 g usando procedimientos análogos a los descritos para el Ejemplo 33 e incorporando divinilbenceno al 1,6 % de. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 53$ μm ; $d(0,5) = 75$ μm ; $d(0,9) = 106$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,5 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 4,5.

20

EJEMPLO 37: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,7 %

El **Ejemplo 37** se preparó en una escala de 500 g usando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 33 e incorporando divinilbenceno al 1,7 % de. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 53$ μm ; $d(0,5) = 74$ μm ; $d(0,9) = 105$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,5 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 4,3.

25

EJEMPLO 38: Preparación de poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,8 %

El **Ejemplo 38** se preparó en una escala de 500 g usando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 33 e incorporando divinilbenceno al 1,8 %. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 51$ μm ; $d(0,5) = 77$ μm ; $d(0,9) = 114$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,5 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 4,1.

30

EJEMPLO 39: Poliestirensulfonato de calcio (Ca-PSS) con divinilbenceno (DVB) al 1,8 %

El **Ejemplo 39** se preparó sobre una escala de 5,6 kg usando métodos análogos a los descritos para el Ejemplo 29. Tamaño de partícula: $d(0,1) = 30$ μm ; $d(0,5) = 56$ μm ; $d(0,9) = 91$ μm . Capacidad de intercambio de K^+ 1,4 mEq/g (por BP); relación de hinchamiento 5,1.

35

EJEMPLO 40: Polvo para Suspensión Oral (POS), sabor y consistencia de "batido de fresa", libre de sodio

Sin un agente de suspensión, algunos ejemplos de la presente descripción se separan del agua en pocos minutos, resaltando la necesidad de un sistema de viscosificación. Los hidrocoloides retardan la sedimentación de partícula aumentando la viscosidad; sin embargo, a una viscosidad demasiado alta, la formulación se vuelve imbebible. Para determinar una viscosidad máxima para un líquido bebible, se midió la viscosidad de los productos líquidos comerciales (Tabla 6, más adelante). Los datos se generaron usando un viscosímetro Brookfield EV-I usando un adaptador pequeño de tamaño de muestra con el husillo 18, comenzando a 60 RPM y disminuyendo la velocidad como sea necesario para obtener una lectura dentro del intervalo. Se seleccionó una viscosidad objetivo de menos de 400 cps para un producto bebible, similar a un batido mezclado a base de fruta.

40

45

50

Tabla 6. Viscosidad de productos líquidos comerciales

Viscosidad de Producto (cps)*	Viscosidad de Producto (cps)*
Jarabe de Chocolate Hershey	7528
Jarabe Vermont Maid	635
Batido de Fresa Plátano Odwalla	302
Pepto Bismol	195
Syrpalta (Vehículo de Dosificación Oral)	86
Crema Pesada	18
Crema Ligera	7
*Nota: Se entiende por un experto en la técnica que la medición de viscosidad es un campo de la ciencia complicado y un solo número puede ser una sobre-simplificación del sistema.	

Los criterios adicionales incluyeron una formulación que podría dispersar fácilmente ~5 g de polímero en menos de 35 ml de agua y la creación de una suspensión estable para la duración prevista de consumo (aproximadamente

55

5 minutos). Por último, se deseaba eliminar el sodio de la formulación puesto que el consumo excesivo de este electrolito está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal. Además, se eligió un pH de ~3-3,5 para ser compatible con las propiedades de estabilidad y sabor de una formulación con un tema frutal. La composición de la Tabla 7, preparada a partir del **Ejemplo 39**, alcanza las consideraciones de diseño anteriores y cuando se añade a ~28-30 ml de agua se humedece y suspende fácilmente después de una breve y suave mezcla (inversión 4-5 veces en un recipiente cerrado).

Tabla 7. Composición del **Ejemplo 40**, suspensión en polvo oral de "batido de fresa"

Ingrediente	g/30 ml de suspensión
Citrato de calcio tetrahidratado	0,049
Ácido cítrico, anhidro	0,150
Sucralosa	0,030
Saborizante de Fresa #2342 Michaelock N&A	0,075
Metilcelulosa A4C	0,150
Rojo 3 FD&C (solución al 0,1 %)	0,430
Dióxido de Titanio	0,060
Ejemplo 39	5,00
Agua	Cs para 30 ml (pH Resultante: 3,41)

EJEMPLO 41: Suspensión bebible de "batido de fresa" lista para usar (RTU)

Ejemplo 41. Una variante lista para usar del **Ejemplo 40** se preparó a partir del **Ejemplo 39** al incluir un sistema conservador en la formulación reconstituida, reemplazando ácido cítrico anhidro con ácido benzoico (0,030 g). Esta formulación también está libre de sodio.

EJEMPLO 42: Formulación para cuchara lista para usar (RTU), con sabor a chocolate, libre de sodio

Se encontró que las formulaciones de viscosidad más alta atenuaban la sensación de rugosidad y mejoraban las características de sensación bucal de algunos ejemplos descritos en el presente documento (véase el **Ejemplo Biológico 14**). El **Ejemplo 42** es una formulación a base de yogur/gel "para cuchara" que se desarrolló con un tema de sabor "indulgente" de chocolate (Tabla 8). Esta formulación también evita excipientes que contienen sodio y tiene un pH casi neutro (5,0), consistente con los requisitos de sabor y estabilidad del agente aromatizante.

Tabla 8. Composición del **Ejemplo 42**, una formulación con sabor a chocolate "para cuchara"

Ingrediente	g/30 ml de suspensión
Citrato de calcio tetrahidratado	0,003
Ácido cítrico, anhidro	0,004
Sucralosa	0,030
Goma xantano	0,165
Sabor Chocolate Natural n.º 37620	0,120
Ácido sórbico	0,015
Ejemplo 39	5,00
Agua	25 g (pH Resultante: 5,0)

EJEMPLO 43: Formulación "para cuchara" lista para usar (RTU), con sabor a fresa, libre de sodio

El **Ejemplo 43** se preparó aplicando los principios descritos en los **Ejemplos 40-42** y el **Ejemplo Biológico 14** para producir una formulación para cuchara de pH inferior de temática frutal (Tabla 9).

Tabla 9. Composición del **Ejemplo 43**, una formulación "para cuchara" libre de sodio, con sabor a fresa

Ingrediente	Suspensión de g/30 ml
Citrato de calcio tetrahidratado	0,042
Ácido cítrico, anhidro	0,130
Sucralosa	0,030
Goma xantano	0,135
Sabor fresa Michaelock N&A n.º 2342	0,075
Rojo 3 FD&C (solución al 0,1 %)	0,430
Dióxido de Titanio	0,060
Ácido benzoico	0,025
Ejemplo 39	5,00
Agua	25 g (pH Resultante: 3,3)

EJEMPLO 44: Formulación de comprimidos masticables con sabor cítrico

Se diseñó un comprimido masticable determinando primero una dureza de comprimido apropiada para una forma de dosificación masticable: los comprimidos deben ser lo suficientemente duros como para mantenerse unidos durante el procesamiento y el envío, manteniendo al mismo tiempo una textura masticable. Por consiguiente, se midió la dureza de varios productos OTC masticables comercialmente disponibles (Tabla 10), después de lo cual se fijó un objetivo de dureza del comprimido de aproximadamente 9-15 kp.

Tabla 10. Dureza de los comprimidos masticables OTC

Producto	Dureza (kp)
Antiácido Tums Kids	7,4
Batidos Tums	10,4
Masticable Spectravite Senior	11,9
Tums Regular	12,4
Vitaminas Masticables para Niños Centrum	12,9
Vitaminas Masticables Completas para Niños CVS	15,7
Vitaminas Masticables de los Picapiedra con Hierro	16,4

Aparte del ingrediente activo, un comprimido masticable se compone principalmente (pero no exclusivamente) de un aglutinante para comprimidos, por lo que se exploraron múltiples aglutinantes de comprimidos en los ejercicios piloto de formación de comprimidos. Estos incluyen lactosa de compresión directa (Supertab 11SD-DSM), manitol de compresión directa (Pearlitol 100SD-Roquette), sacarosa (Di-Pac-Domino), todo en uno de -glicolato de almidón de sodio (ProSolv Easytab SP-JRS) y un todo en uno basado en manitol (ProSolv ODT G2- JRS). La carga de fármaco se exploró con el objetivo de lograr un alto porcentaje. El **Ejemplo 39** se sometió a un cribado iterativo en varios de los sistemas aglutinantes enumerados anteriormente y se consiguió una carga de aproximadamente 30 % en un formato de comprimido masticable. Los comprimidos se crearon basándose en un peso bruto de comprimido de 3 g, con 900 mg del **Ejemplo 39** por comprimido. Las mezclas se cargaron en una matriz de comprimidos de 25 mm de diámetro y se usó una prensa manual hidráulica Carver (Modelo 3912) para comprimir las mezclas hasta una fuerza máxima de 6.800 kilos (15.000 libras) para proporcionar los comprimidos.

La ProSolv Easytab SP tenía una sensación bucal extremadamente calcárea y se excluyó de consideración, mientras que tanto ProSolv ODT G2 como Pearlitol 100SD tenían sensaciones de boca similares y lisas y estaban avanzadas. La carga del ingrediente activo se volvió a explorar y, mientras que una carga de fármaco al 41,66 % no podía proporcionar comprimidos suficientemente duros, una carga de 33,3 % era aceptable. A continuación, se determinaron las propiedades dulces/agrias de los comprimidos. Como la sucralosa y el ácido cítrico habían demostrado ser un emparejamiento eficaz en las formulaciones en suspensión, se evaluaron niveles variables de estos en ambos sistemas aglutinantes (Pearlitol 100SD con aditivos y ProSolv ODT G2). Un nivel final de sucralosa de 0,15 % y ácido cítrico de 1,5 % proporcionó el equilibrio dulce/agrio deseado. Finalmente, los candidatos de sabor se seleccionaron en ambos sistemas de aglutinante base e incluyeron temas con sabor a fruta tales como cítricos, naranja, bayas mixtas, fresa y ponche. Estos se incorporaron en la base mimética (excipiente) comenzando en 0,25 %, y ajustándose hacia arriba o hacia abajo según sea apropiado. Cuando se compararon los sistemas de saborizantes miméticos (excipientes) finales (Pearlitol 100 SD con aditivos y ProSolv), era evidente que el sistema Pearlitol (basado en manitol) tenía una mejor sensación bucal en general y se seleccionó como sistema preferido. Esta formulación, **Ejemplo 44**, se muestra a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11. Composición del **Ejemplo 44**, una formulación de comprimidos masticables

Ingrediente	Formulación a base de manitol g/100 g
Ejemplo 39	33,33
Dióxido de Silicio Coloidal, NF-M-5P	0,85
Sucralosa, NF	0,15
Estearato de Magnesio, NF	1,35
Croscarmelosa Sodio, NF Ac-DI-Sol SD-711 NF	2,80
Avicel CE-15	5,30
Ácido Cítrico, Anhidro	1,50
Sabor Naranja Natural n.º SC356177	0,45
Manitol, USP Pearlitol 100 SD	54,27

EJEMPLO 45: Suspensión bebible lista para usar (RTU) tipo "batido", sabores de naranja y vainilla

El **Ejemplo 37** se formuló como un "batido" bebible, listo para usar, con sabor tanto a naranja como a vainilla, usando los procedimientos y conceptos descritos en el **Ejemplo 40** y el **Ejemplo 41**. Ambas formulaciones están libres de sodio.

Tabla 12. Composiciones del **Ejemplo 45**, "batido" potable sabor tanto naranja como vainilla

Ingrediente	Formulación de naranja (g/30 ml suspensión)	Formulación de vainilla (g/30 ml suspensión)
Citrato de Calcio Tetrahidratado	0,149	0,066
Ácido Benzoico	0,030	--
Ácido Sórbico	--	0,015
Ácido Cítrico Anhidro	0,150	0,004
Sucralosa	0,030	0,030
Naranja Natural WONF FV7466	0,150	--
Vainilla SuperVan Art VM36	--	0,150
Metilcelulosa A4C	0,165	0,165
Dióxido de Titanio	--	0,120
Ejemplo 37	5,624	5,624
Agua	25,72	25,68

EJEMPLO 46: Polvo para suspensión oral (POS), consistencia de "batido", sabor a naranja y vainilla, libre de sodio

- 5 El **Ejemplo 37** se formuló tanto en polvo de sabor tanto a naranja como de vainilla para suspensión oral usando los procedimientos y conceptos descritos en el **Ejemplo 40**. Ambas formulaciones están libres de sodio y se reconstituyen a una suspensión bebible con la consistencia de un "batido" a base de frutas después de la adición a 0,029 l (una onza) de agua y una breve agitación.

- 10 **Tabla 13.** Composiciones del **Ejemplo 46**, polvos para suspensión oral sabor tanto a naranja como a vainilla

Ingrediente	Formulación de naranja (g/30 ml de suspensión)	Formulación de vainilla (g/30 ml de suspensión)
Citrato de Calcio Tetrahidratado	0,149	0,066
Ácido Cítrico Anhidro	0,150	0,013
Sucralosa	0,030	0,030
Polvo sabor naranja artificial FV653	0,150	--
Vainillina en polvo	--	0,060
Metilcelulosa A4C	0,165	0,165
Dióxido de Titanio	--	0,120
Ejemplo 37 (incluye 11,1 % de agua (KF))	5,624	5,624

EJEMPLO 47: Formulación "para cuchara" sabor naranja y vainilla, libre de sodio

- 15 El **Ejemplo 37** se formuló en formulaciones con sabor a naranja y vainilla "para cuchara" listas para usar, usando los procedimientos y conceptos descritos en el **Ejemplo 42** y el **Ejemplo 43**. Ambas formulaciones están libres de sodio y su composición se ilustra en la Tabla 14.

Tabla 14. Composiciones del **Ejemplo 47**, suspensiones RTU "cuchareables" sabor a naranja y vainilla

Ingrediente	Formulación de naranja (g/30 ml suspensión)	Formulación de vainilla (g/30 ml suspensión)
Citrato de Calcio Tetrahidratado	0,149	0,066
Ácido Benzoico	0,030	--
Ácido Sórbico	--	0,015
Ácido Cítrico Anhidro	0,150	0,004
Sucralosa	0,030	0,030
Naranja Natural WONF FV7466	0,150	--
Vainilla SuperVan Art VM36	--	0,150
Goma Xantano CP	0,210	0,180
Dióxido de Titanio	--	0,120
Ejemplo 37 (incluye 11,1 % de agua (KF))	5,624	5,624
Agua	25,0	25,0

- 20 **EJEMPLO BIOLÓGICO 1: Preparación de ratones para estudios animales *in vivo***

Preparación del Estudio: Se usaron ratones CD-1 macho ~25-35 gramos (Charles River) para estos estudios. A la llegada, los animales se dejaron aclimatar en jaulas estándar, en comida estándar antes de la iniciación del estudio. El día de iniciación de aclimatación de la dieta, los pesos corporales se obtuvieron y los ratones se colocaron en jaulas metabólicas. Los animales fueron alimentados *ad libitum* durante el estudio. A los ratones se les

25

proporcionó comida en polvo normal o un compuesto de estudio mezclado en comida en polvo al porcentaje designado durante un período de 48 horas (para asegurar que la dieta del estudio hubiera pasado la longitud del IG y los animales alcanzaran el “estado estable”). Las mediciones de alimentos y agua se registraron tras la colocación de animales en jaulas metabólicas y cada 24 horas hasta la terminación del estudio. Después de 48 horas de aclimatación, comenzó el período de recolección de 24 horas. Se colocaron tubos de recogida limpios en la jaula. Los ratones recibieron su dieta de estudio designada durante el período de recolección. La orina y las heces se recogieron al final de este período de 24 horas. Los alimentos y el agua se pesaron de nuevo para determinar la cantidad consumida durante el período de estudio.

Procesamiento y análisis de la muestra: Orina y heces se recogieron directamente en tubos previamente pesados colocados en los anaqueles metabólicos. En el momento de la recolección se taponaron los tubos de orina y se pesó la orina. La orina se pipeteó a continuación en un par de placas de 96 pocillos con 0,2 ml de cada muestra de orina añadida a cada placa. Se acidificó una placa (20 µl de HCl 6 N por muestra). Las placas se almacenaron congeladas hasta su análisis. Se eliminaron las heces de las jaulas metabólicas, se cerraron los frascos, se registraron pesos húmedos y después se congelaron las muestras durante ~3-4 horas. Las heces se secaron luego sobre un liofilizador durante al menos 3 días antes de tomar un peso en seco y se calculó el contenido de fluido fecal. Las heces y la orina se analizaron mediante espectroscopia de plasma de microondas-emisión atómica (MP-AES) o cromatografía iónica (IC) para el contenido de iones.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2: Preparación de ratas para estudios de animales *in vivo*

Preparación del estudio: Se usaron ratas macho Sprague Dawley (Charles River) (~200-250 gm) para estos estudios. A la llegada, los animales se dejaron aclimatar en jaulas estándar, en comida estándar, durante al menos 2 días antes de la iniciación del estudio. El día anterior a su colocación en jaulas metabólicas, se obtuvieron pesos corporales y se proporcionó a las ratas alimento normal en polvo o compuesto de estudio en polvo, a través de un alimentador J, comenzando a las ~1:00 pm (para asegurar que la dieta del estudio hubiera pasado la longitud de la IG). El día del estudio, las ratas se transfirieron a jaulas metabólicas a las 3:30 pm, donde se les proporcionó la dieta de estudio designada durante 16 horas. Se obtuvieron pesos tara de alimento y agua antes de que los animales fueran colocados en las jaulas. La orina y las heces se recogieron ~16 horas más tarde. Los alimentos y el agua se pesaron de nuevo para determinar la cantidad consumida durante el período de estudio.

Formulación de alimento: Alimento para animales (comida de roedor estándar, 2018C) se pesó en un recipiente de mezcla y se colocó en un mezclador de pie (KitchenAid). Se pesó PSS y se añadió al alimento para conseguir la concentración final deseada (2-8 % de polímero en peso de alimento). El mezclador se ajustó a agitar a baja durante al menos 10 minutos para distribuir uniformemente el polímero en el alimento. El alimento se transfirió entonces a una bolsa de almacenamiento con cierre de cremallera etiquetada.

Procesado y análisis de muestras: Se recogió orina directamente en tubos cónicos previamente pesados de 50 ml colocados dentro de los colectores de orina en los bastidores metabólicos. En el momento de la recolección se taponaron los tubos de orina y se pesó la orina. La orina se pipeteó a continuación en un par de placas de 96 pocillos con 0,5 ml de cada muestra de orina añadida a cada placa. Se acidificó una placa (50 µl de HCl 6 N por muestra). Ambas placas se sometieron el mismo día al análisis bioanalítico (o se colocaron en un congelador -20). Las heces se transfirieron de los colectores metabólicos a los recipientes con tapa previamente pesados, se registraron los pesos húmedos y después se congelaron las muestras durante ~3-4 horas. Las heces se secaron en un liofilizador durante al menos 3 días antes de tomar un peso en seco y se calculó el contenido de fluido fecal. Las heces se pusieron entonces sobre un homogeneizador y se molieron hasta obtener un polvo fino. Para cada muestra, se pesaron dos partes alícuotas. Se pesaron 500 mg en un tubo cónico de 50 ml y se añadieron 50 mg en un tubo Eppendorf. Las heces y la orina se analizaron por MP-AES o IC para el contenido de iones.

EJEMPLO BIOLÓGICO 3: Efectos sobre los niveles de potasio fecal en ratas tras la dosificación con Ca-PSS

Usando los métodos descritos en el Ejemplo Biológico 2, las ratas se dosificaron con Ca-PSS mezclado en comida al 4 % o 8 % p/p. Estos polímeros tenían diferentes niveles de reticulación (reticulación de DVB al 2 %, 4 % y 8 %). En este experimento, todas las ratas dosificadas con Ca-PSS mezclado en la dieta al 8 % p/p tuvieron incrementos significativos en la excreción de K. El K fecal más alto se observó en el grupo que se alimentó con un polímero reticulado de DVB al 2 %, cuando tal polímero estaba presente a un 8 % en peso en peso. Este aumento fue significativamente mayor que el observado para los otros polímeros que se dosificaron de manera similar como mezclas al 8 % en peso en peso (figura 2).

EJEMPLO BIOLÓGICO 4: Efectos sobre la excreción de potasio en ratones tras la dosificación de los Ejemplos 4, 5, 6, Ca-PSS y BP

Usando los métodos descritos en el Ejemplo Biológico 1, los ratones fueron dosificados con Ca-PSS (es decir, polímeros de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) mezclados en alimento (Alimento Standard 2018) al 8 % p/p. Los polímeros tenían diferentes niveles de reticulación: DVB al 2 %, (Ejemplo 4); DVB al 4 %, (Ejemplo 5); DVB al 8 % (Ejemplo 6) y Ca-PSS, BP (Ca-PSS, BP con reticulación de DVB al 8 %) como

control. Todos los ratones dosificados con Ca-PSS mezclados en la dieta al 8 % peso/peso tuvieron aumentos significativos en la excreción de K. Se observó el nivel más alto de secreción de K con el material DVB al 2 % (Ejemplo 4, Figura 3).

5 **EJEMPLO BIOLÓGICO 5:** Efectos sobre la excreción de potasio en ratones tras la dosificación de los Ejemplos 4, 6, 9 y 10

Usando los métodos del Ejemplo Biológico 1, los ratones fueron dosificados con Ca-PSS (es decir, polímeros de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos) mezclados en alimento al 8 % p/p. Los artículos de prueba incluyeron lo siguiente: Vehículo (Alimento 2018); Ca-PSS de 200-400 mesh de con 2 % de reticulación de DVB (Ejemplo 4); Ca-PSS de 200-400 mesh con reticulación DVB al 8 % (Ejemplo 6), polímero Ca-PSS con reticulación DVB al 1,6 % (Ejemplo 9) y material Ca-PSS con reticulación de DVB al 1,8 % (Ejemplo 10). Todos los ratones dosificados con 8 % p/p de Ca-PSS en su dieta tuvieron aumentos significativos en la excreción de K. Los niveles más altos de secreción de K se observaron con polímeros que poseían niveles de DVB de 2 % o menos (Figura 4). El nivel de K en las heces fue significativamente mayor con 1,6 %, 1,8 % y 2 % de DVB (Ejemplos 9, 10 y 4) en comparación con vehículo o DVB al 8 % (Ejemplo 6).

20 **EJEMPLO BIOLÓGICO 6:** Efectos sobre los niveles de potasio fecal en ratones tras la dosificación con el Ejemplo 10, Na-PSS, USP, CA-PSS y/o BP

Usando los métodos del Ejemplo Biológico 1, los ratones se dosificaron con Na-PSS, USP, Ca-PSS, BP y el Ejemplo 10 mezclados en alimento al 8 % p/p. Se observó un aumento significativo del potasio fecal en animales que consumían Ca-PSS, BP o el Ejemplo 10, con el potasio fecal más alto observado en el Ejemplo 10 (Figura 5).

25 **EJEMPLO BIOLÓGICO 7:** Efectos sobre los niveles fecales y de fosfato urinario en ratones tras la dosificación con el Ejemplo 10

Usando los métodos del Ejemplo Biológico 1, los ratones se dosificaron con Na-PSS, USP y Ejemplo 10, mezclados en alimento al 4 % y al 8 % p/p. Se observó un aumento significativo en el potasio fecal en animales que consumían Na-PSS, USP o el Ejemplo 10 cuando estaban presentes a un 8 % p/p en comida, pero sólo el Ejemplo 10 mostró un aumento significativo en potasio fecal al 4 % p/p en comida. Además, había significativamente más K en las heces de ratones alimentados con el Ejemplo 10 frente a Na-PSS, USP cuando estos artículos de ensayo estaban presentes a un 8 % en peso en peso (figura 6). Además, el grupo tratado con el Ejemplo 10 mezclado en alimento al 8 % en peso tenía niveles más altos de fosfato fecal en comparación con aquellos ratones idénticamente dosificados con Na-PSS y niveles más bajos de fosfato urinario comparados con los grupos tratados tanto con Na-PSS o vehículo (figura 13).

40 **EJEMPLO BIOLÓGICO 8:** Efectos sobre los niveles de potasio fecal en los ratones después de dosificación con el Ejemplo 10

Usando los métodos del Ejemplo biológico 1, los ratones se alimentaron con cantidades crecientes del Ejemplo 10 mezcladas en alimento a 2, 4, 6 y 8 % p/p. El grupo de control fue alimentado con comida de roedor estándar (Harlan Teklad 2018). Hubo un aumento dependiente de la dosis en el contenido de potasio fecal con la adición del Ejemplo 10 al alimento, con el potasio fecal más alto visto en el grupo 8 % p/p (Figura 7).

45 **EJEMPLO BIOLÓGICO 9:** Efectos en niveles de potasio fecal en los ratones después de la dosificación con los Ejemplos 10, 13 y 18

Usando los métodos del Ejemplo Biológico 1, los ratones se dosificaron con Ca-PSS mezclado en alimento al 8 % p/p. Los artículos de ensayo incluyeron el Ejemplo 10, el Ejemplo 13 y el Ejemplo 18; el Ejemplo 6 sirvió como control. El nivel de K⁺ en las heces fue significativamente mayor para los Ejemplos 32, 35 y 41 en comparación con el Ejemplo 6. (Figura 8).

55 **EJEMPLO BIOLÓGICO 10:** Efectos en los niveles de potasio fecal en los ratones después de la dosificación con los Ejemplos 20 y 21

Usando los métodos del Ejemplo biológico 1, los ratones se dosificaron con Ca-PSS mezclado en alimento al 8 % p/p. Los artículos de ensayo incluyeron Ca-PSS, BP como un control, así como el Ejemplo 20 y el Ejemplo 21, todos los cuales se mezclaron en alimento al 8 % p/p (Figura 9). El mayor nivel de potasio fecal se observó en el Ejemplo 21.

EJEMPLO BIOLÓGICO 11: Efectos sobre la salida de potasio en los ratones dosificados con los Ejemplos 30 y 31

Usando los métodos del Ejemplo Biológico 1, los ratones se dosificaron con resinas mezcladas en alimento al 8 % p/p. Los grupos de artículos de ensayo incluyeron Na-PSS, USP (grado US Pharmacopeia, Purolite, Inc.), Ca-PSS, BP (calidad British Pharmacopeia, Purolite, Inc.), Ejemplo 30 y Ejemplo 31. Los grupos dosificados con Na-PSS,

USP y el Ejemplo 30 tuvieron una salida de iones fecales significativamente inferior y tuvieron una producción media de K⁺ de 8 mg/24 h. Ca-PSS, BP mostró una producción media de K⁺ de 15 mg/24 h. El Ejemplo 31 tenía la máxima producción de K⁺ en este ejemplo a 23 mg/24 h. Los Ejemplos 30 y 31 se prepararon a partir del mismo lote de resina sulfonada, y difieren sólo en la forma de sal. (Figura 14)

EJEMPLO BIOLÓGICO 12: Efectos sobre los niveles de potasio y fósforo fecal y niveles de sodio y potasio urinarios en ratones después de la dosificación de los Ejemplos 32 y 33

Usando los métodos del Ejemplo biológico 1, los ratones se dosificaron con resinas mezcladas en alimento al 8 % p/p. Los grupos de artículos de ensayo incluyeron vehículo (comida normal sin ningún fármaco), Na-PSS, USP, Ejemplo 32 y Ejemplo 33. Comparados con Na-PSS, USP, tanto el Ejemplo 32 como el Ejemplo 33 dieron como resultado 1) cantidades significativamente más altas de potasio fecal, 2) cantidades significativamente más altas de fósforo fecal y 3) cantidades significativamente más bajas de orina de sodio y potasio. (Figura 15 y figura 16)

EJEMPLO BIOLÓGICO 13: Efectos sobre la salida fecal en ratones después de la dosificación con los Ejemplos 34, 36, 37 y 37

Usando los métodos del Ejemplo biológico 1, los ratones se dosificaron con resinas mezcladas en alimento al 8 % p/p. Los grupos de artículos de ensayo incluyeron Na-PSS, USP, Ejemplo 34, Ejemplo 36, Ejemplo 37 y Ejemplo 38. Las salidas fecales de potasio son significativamente elevadas para todos los ejemplos relativos a Na-PSS, USP, mientras que los Ejemplos 36, 37 y 38 causan mayor potasio fecal que el Ejemplo 34. (Figura 13)

EJEMPLO BIOLÓGICO 14: Un estudio aleatorio de fase I para evaluar la aceptación global por el consumidor del sabor y la sensación bucal del Ejemplo 29 y formulaciones del mismo en sujetos sanos

El objetivo primario del estudio era evaluar la aceptación general, así como la aceptación de atributos específicos, de sabor y sensación bucal de diferentes formulaciones orales del Ejemplo 29 en comparación con una formulación de referencia (Resonium A, poliestirensulfonato de sodio [Na PSS], Sanofi-Aventis). Se trató de un estudio cruzado de un solo centro, aleatorio, para evaluar el sabor de diferentes formulaciones orales del **Ejemplo 29** en sujetos sanos. La visita 1 fue abierta y la visita 2 fue simple ciega para los regímenes E a I y abierta para el régimen J que se probó en último lugar. Los regímenes de formulación se muestran en la Tabla 15 e incluyen una exploración sistemática de la viscosidad (variando la cantidad de goma de xantano) y sabor (vainilla, cítricos y menta).

Los sujetos se seleccionaron para su inclusión en el estudio hasta 28 días antes de la dosificación. Los sujetos elegibles fueron admitidos a la unidad aproximadamente a las 21:00 de la tarde antes de la administración del primer régimen (Día -1) y se les dio de alta después de la última prueba de sabor o permanecieron en el sitio hasta aproximadamente 24 horas después de la prueba inicial, dependiendo de lo que sea más conveniente para el sujeto.

Tabla 15. Formulaciones para el Ejemplo biológico 14

Régimen	Descripción	Formulación
A	Resonium A reconstituido en agua según instrucciones del paciente (3 ml - 4 ml de agua/g)	Resonium A contiene sacarina (edulcorante) y vainillina (agente aromatizante)
B	Ejemplo 29 reconstituido (en agua) con sacarina y vainillina	Excipientes idénticos y formulación equivalente al Régimen A
C	Ejemplo 29 formulación en suspensión sabor a vainilla	Suspensión acuosa que contiene el Ejemplo 29 (16,5 %), vainillina (0,17 %), metilparabeno (0,18 %) propilparabeno (0,02 %), sucralosa en polvo (0,02 %) y goma de xantano (0,67 %)
D	Ejemplo 29 formulaciones de jalea sabor a vainilla	Igual que el Régimen C excepto que la goma de xantano estaba presente en 1,00 %
E	Ejemplo 29 formulación de jalea sabor a vainilla	Idéntico al régimen D

(continuación)

F	Ejemplo 29 formulación de jalea sabor cítricos	Igual que el Régimen D, excepto que la vainillina fue reemplazada por Polvo Sabor Naranja N&A, FlavorProducers artículo n.º M680957M
G	Ejemplo 29 formulación de jalea sabor a menta wintergreen	Equivalente al Régimen D, excepto que la vainillina fue reemplazada por Wintergreen Garden Mint (FL Emul. N & A WS), Sensient n.º de artículo SN2000016303
H	Ejemplo 29 formulación de baja viscosidad en suspensión sabor a yogur cítrico	Igual que el Regimen F excepto que la goma de xantano estaba presente en 0,37 %
I	Ejemplo 29 formulación de viscosidad intermedia sabor a cítricos	Igual que el Regimen F excepto que la goma de xantano estaba presente en 0,67 %
J	Ejemplo 29 formulación reconstituida sabor a cítricos	Igual que el Regimen B, excepto que la vainillina fue reemplazada por Sabor Naranja N&A en Polvo, Flavor Producers artículo n.º M680957M

Se realizaron pruebas de sabor durante dos visitas. Durante la Visita 1, cada sujeto recibió 1 g cada uno de los regímenes A, B, C y D en un orden aleatorio usando un diseño cuadrado latino. Cada régimen se administró en forma de formulación de 4 a 6 ml y cada sujeto probó los 4 regímenes. Durante la Visita 2, cada sujeto recibió aproximadamente 5 ml de cada uno de los regímenes E, F, G, H, I y J. Todas las formulaciones se administraron oralmente. El sabor fue evaluado usando un cuestionario diseñado por Sensory Research Ltd (Cork, Irlanda). El cuestionario pidió a los sujetos que evaluaran la aceptabilidad de varios parámetros (incluyendo olor, dulzor, sabor, sensación/textura de la boca y rugosidad), así como la aceptabilidad general, en una escala de 9 puntos (de 1 - disgusta total mente a 9 - gusta totalmente).

No se realizó ningún ensayo estadístico formal sobre el cribado o los datos de referencia. Se resumieron los datos de los resultados de la prueba de sabor (media, mediana, SD, CV (%), mínimo, máximo y N) por régimen para la Visita 1 y la Visita 2 por separado. El número y porcentaje de sujetos asignados a cada grado de las categorías de aceptabilidad en el cuestionario de sabor también se resumieron por régimen para la Visita 1 y la Visita 2 por separado. La formulación con el puntaje mediano más alto en la aceptabilidad general se consideró la formulación con el perfil de sabor y la sensación bucal más aceptables.

Visita 1. El régimen A (Resonium A) fue consistentemente la formulación de menor rendimiento durante la evaluación del sabor que ilustra que el Ejemplo 29 y las formulaciones del Ejemplo 29 proporcionan una aceptabilidad superior al Resonium A (Tabla 16). Para la Visita 1, aunque el Régimen D ("formulación de jalea" con sabor a vainilla) tenía la puntuación mediana general más alta, el Régimen C (formulación en suspensión con sabor a vainillina) produjo resultados similares (Tabla 16). Se concluyó que el Régimen D sería reevaluado en la Visita 2, incluyendo variantes de sabor.

Tabla 16. Resultados de la prueba de sabor de la Visita 1

Régimen	Puntuacion mediana (media)					
	Olor	Dulzura	Sabor	Sensación bucal/Textura	Rugosidad	Total
Régimen A	5,0 (5,5)	5,0 (5,9)	5,0 (5,4)	3,0 (3,4)	3,0 (2,8)	4,0 (4,3)
Régimen B	5,5 (6,1)	6,0 (6,1)	5,5 (5,6)	4,5 (4,9)	3,5 (4,3)	5,0 (5,1)
Régimen C	7,0 (7,0)	7,0 (7,0)	7,0 (6,6)	6,0 (5,4)	5,5 (5,9)	6,0 (6,2)
Régimen D	7,5 (7,2)	7,0 (6,5)	7,0 (6,1)	6,0 (5,3)	6,0 (6,3)	7,0 (6,2)

Las puntuaciones más altas por evaluación se muestran en negrita

Visita 2. El régimen E (formulación de jalea sabor a vainilla, idéntica al Régimen D) tuvo la puntuación mediana más alta y la media más alta para la evaluación general del sabor, así como la puntuación más alta en la mayoría de las otras valoraciones gustativas (Tabla 17). El régimen F proporcionó respuestas similares a las del régimen E, pero obtuvo una puntuación más alta para rugosidad. Los regímenes E, F y G fueron formulaciones de jalea que investigan diferentes opciones de sabor: vainilla, cítricos y menta de wintergreen, respectivamente. La vainilla y el cítrico obtuvieron la misma puntuación media de sabor, con una puntuación de vainilla más consistente entre los sujetos, lo que sugiere que este es el sabor preferido. La menta de wintergreen tuvo las medianas más bajas de

sabor. Los regímenes F, H, I y J fueron formulaciones de diferente viscosidad con el mismo sabor cítrico. El régimen F (formulación de jalea, 1 % de goma de xantano) tuvo la puntuación mediana más alta en comparación con las otras formulaciones de cítricos, confirmando los resultados de las evaluaciones de la Visita 1 (es decir, una formulación "jalea" es la viscosidad preferida) (**Tabla 17**).

5 El Ejemplo 29 superó consistentemente al Resonium A en todos los aspectos de las evaluaciones de sabor. La formulación de jalea era la viscosidad preferida y la vainilla (aromatizada por vainillina) y los cítricos eran comparables para el sabor; sin embargo, la vainilla (aromatizada por vainillina) anotó más consistentemente que los cítricos, lo que sugiere que era el sabor preferido.

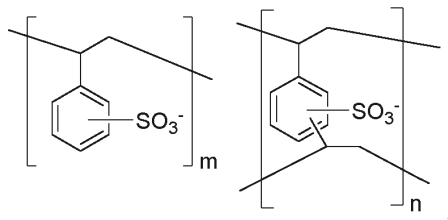
10

Tabla 17. Resultados de la prueba de sabor de la Visita 2

Régimen	Puntuación mediana (media)					
	Olor	Dulzura	Sabor	Sensación bucal/Textura	Rugosidad	Total
Régimen E	7,0 (6,9)	7,0 (7,0)	7,0 (6,9)	7,0 (6,5)	6,0 (6,2)	7,0 (6,8)
Régimen F	6,5 (6,4)	7,0 (6,8)	7,0 (6,5)	6,5 (6,4)	6,5 (6,3)	7,0 (6,4)
Régimen G	5,0 (5,5)	6,0 (5,5)	6,0 (5,4)	5,0 (5,3)	5,5 (5,7)	5,0 (5,3)
Régimen H	6,0 (5,7)	6,5 (6,1)	6,0 (5,9)	6,0 (5,8)	5,5 (5,7)	6,0 (5,7)
Régimen I	6,0 (5,9)	6,0 (6,2)	6,0 (6,1)	6,0 (5,8)	5,0 (5,7)	6,0 (6,0)
Régimen J	5,0 (4,9)	5,5 (5,2)	4,5 (4,6)	4,0 (4,1)	4,0 (4,0)	4,0 (4,1)
<i>Las puntuaciones más altas por evaluación se muestran en negrita y las puntuaciones más bajas en cursiva</i>						

REIVINDICACIONES

1. Una sal de calcio de un polímero de unión a potasio reticulado que tiene la estructura siguiente:



5

en donde la relación de “m” a “n” proporciona unpolímero que tiene aproximadamente 1,8 % con ± 5 % de desviación de reticulación.

10 2. La sal de calcio de la reivindicación 1, en donde la relación de m a n es 68:1.

3. La sal de calcio de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el polímero de unión a potasio se **caracterizado por** (1) una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 8 gramos de agua por gramo de polímero; (2) una relación de hinchamiento en agua de entre aproximadamente 3 gramos de agua por gramo de polímero a aproximadamente 4,5 gramos de agua por gramo de polímero; (3) una relación de hinchamiento en agua de aproximadamente 3,3 gramos de agua por gramo de polímero o (4) una relación de hinchamiento en agua de aproximadamente 4,3 gramos de agua por gramo de polímero.

20 4. La sal de calcio de la reivindicación 1, en donde el polímero de unión a potasio comprende además partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 5 μm a aproximadamente 130 μm .

5. La sal de calcio de la reivindicación 4, en donde las partículas tienen un tamaño de partícula medio (1) $D_v(0,9)$ de entre aproximadamente 80 μm y aproximadamente 130 μm ; (2) $D_v(0,9)$ de entre aproximadamente 90 μm y aproximadamente 120 μm ; (3) $D_v(0,9)$ de entre aproximadamente 40 μm y aproximadamente 70 μm o (4) $D_v(0,9)$ de entre aproximadamente 50 μm y aproximadamente 60 μm .

6. La sal de calcio de la reivindicación 4, en donde las partículas tienen un tamaño de partícula medio (1) $D_v(0,5)$ de entre aproximadamente 60 μm y aproximadamente 90 μm ; (2) $D_v(0,5)$ de entre aproximadamente 70 μm y aproximadamente 80 μm ; (3) $D_v(0,5)$ de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 50 μm medio (4) $D_v(0,5)$ de entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 40 μm .

7. La sal de calcio de la reivindicación 4, en donde las partículas tienen un tamaño de partícula medio (1) $D_v(0,1)$ de entre aproximadamente 20 μm y aproximadamente 70 μm ; (2) $D_v(0,1)$ de entre aproximadamente 30 μm y aproximadamente 60 μm ; (3) $D_v(0,1)$ de entre aproximadamente 5 μm y aproximadamente 30 μm o (4) $D_v(0,1)$ de entre aproximadamente 6 μm y aproximadamente 23 μm .

8. La sal de calcio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ es de aproximadamente dos o menos y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ es de aproximadamente cinco o menos o donde la relación de $D_v(0,9):D_v(0,5)$ y la relación de $D_v(0,5):D_v(0,1)$ son cada una independientemente dos o menos.

9. La sal de calcio de la reivindicación 1, en donde el polímero de unión a potasio tiene una capacidad de intercambio de potasio de aproximadamente 1 mEq a aproximadamente 4 mEq por gramo de polímero de unión a potasio.

45 10. La sal de calcio de la reivindicación 1, en donde el polímero de unión a potasio se **caracterizado por** una reticulación de 1,8 %.

11. Una composición farmacéutica que comprende la sal de calcio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

50 12. La sal de calcio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en la eliminación de potasio del tracto gastrointestinal de un paciente.

55 13. La sal de calcio de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de hiperpotasemia en un paciente.

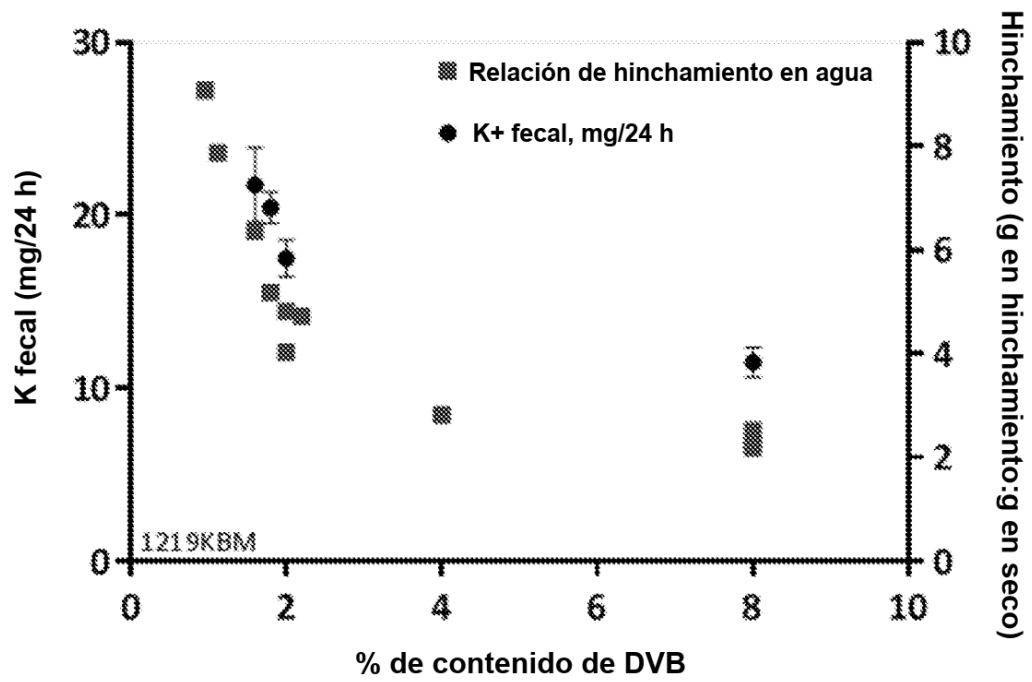


Figura 1

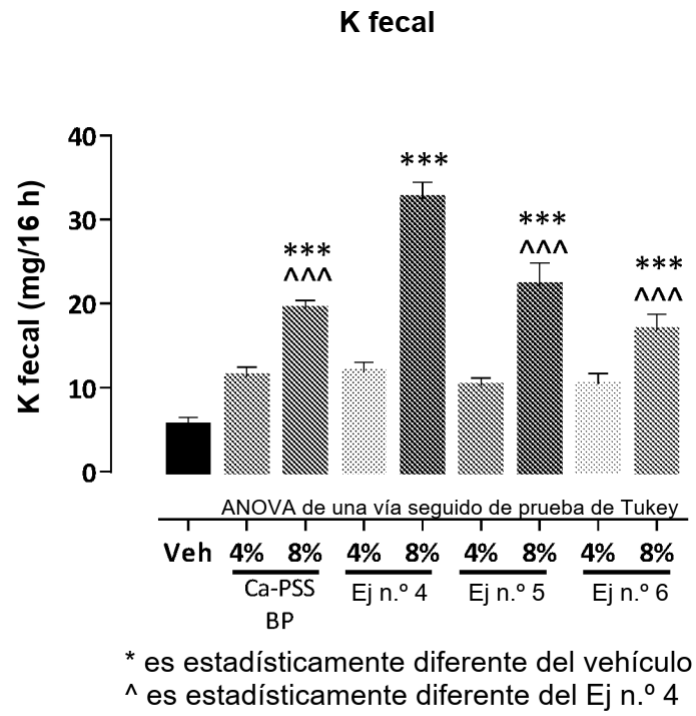


Figura 2

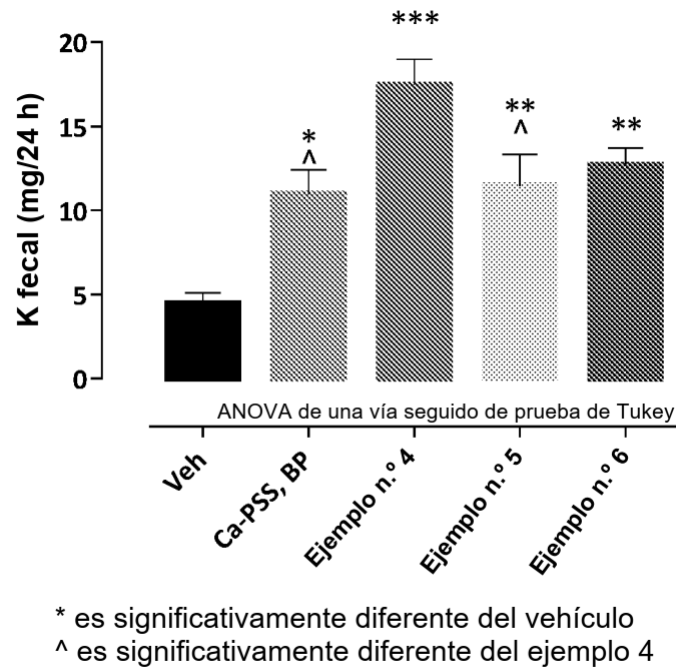


Figura 3

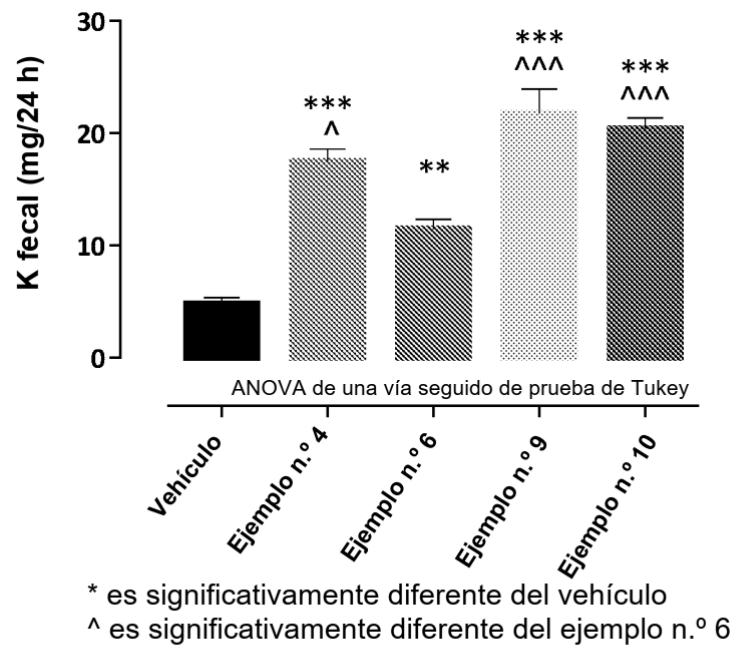
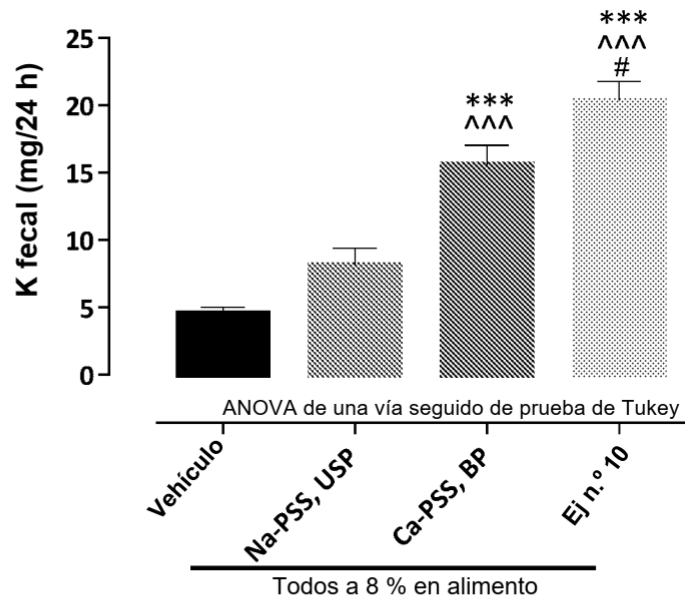


Figura 4

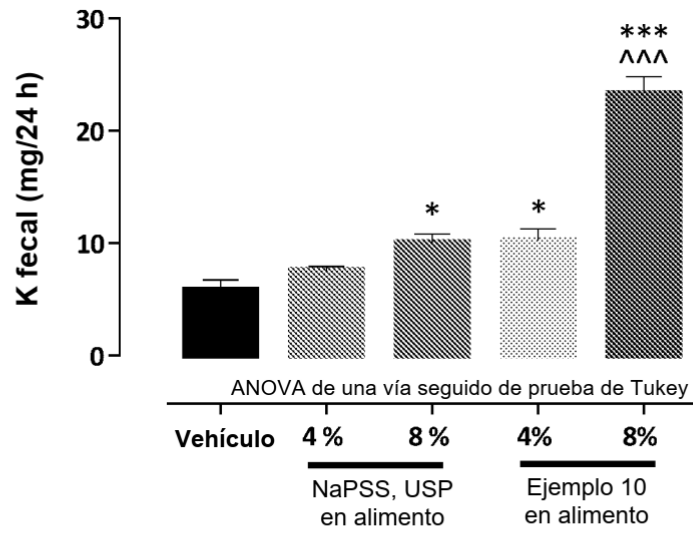


* Significativo con respecto a vehículo; ^ significativo con respecto a Na PSS, USP:

significativo con respecto a CaPSS, BP

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

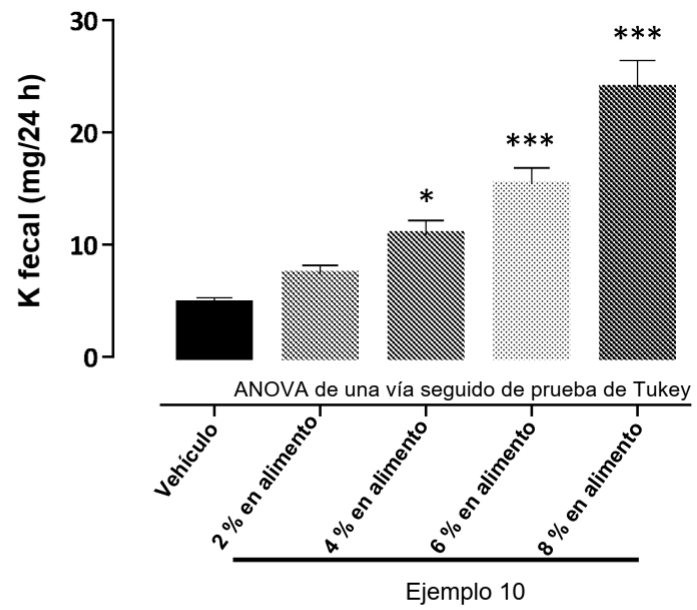
Figura 5



* Significativo con respecto a vehículo; ^ significativo con respecto a NaPSS, USP

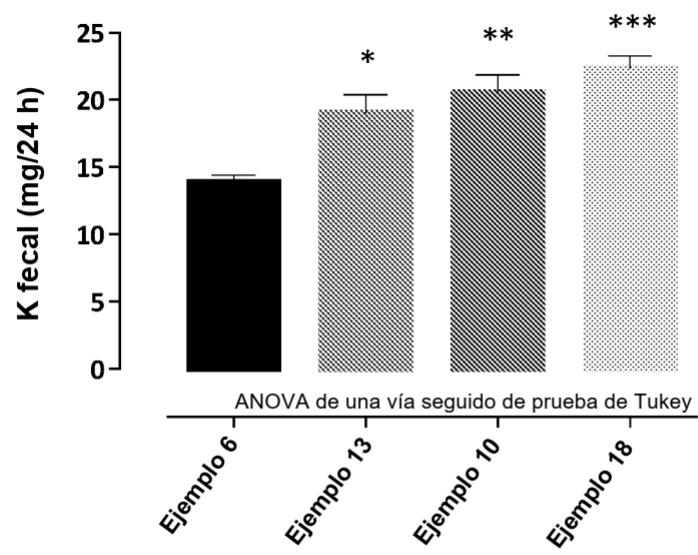
* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figura 6



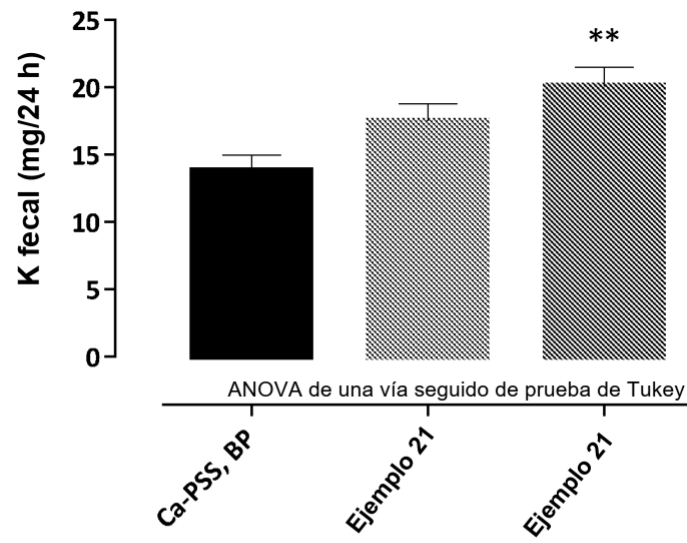
* Significativo con respecto a control
 * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figura 7



*Significativamente diferente con respecto al ejemplo n.º 6

Figura 8



*Significativamente diferente con respecto a CA-PSS, BP

Figura 9

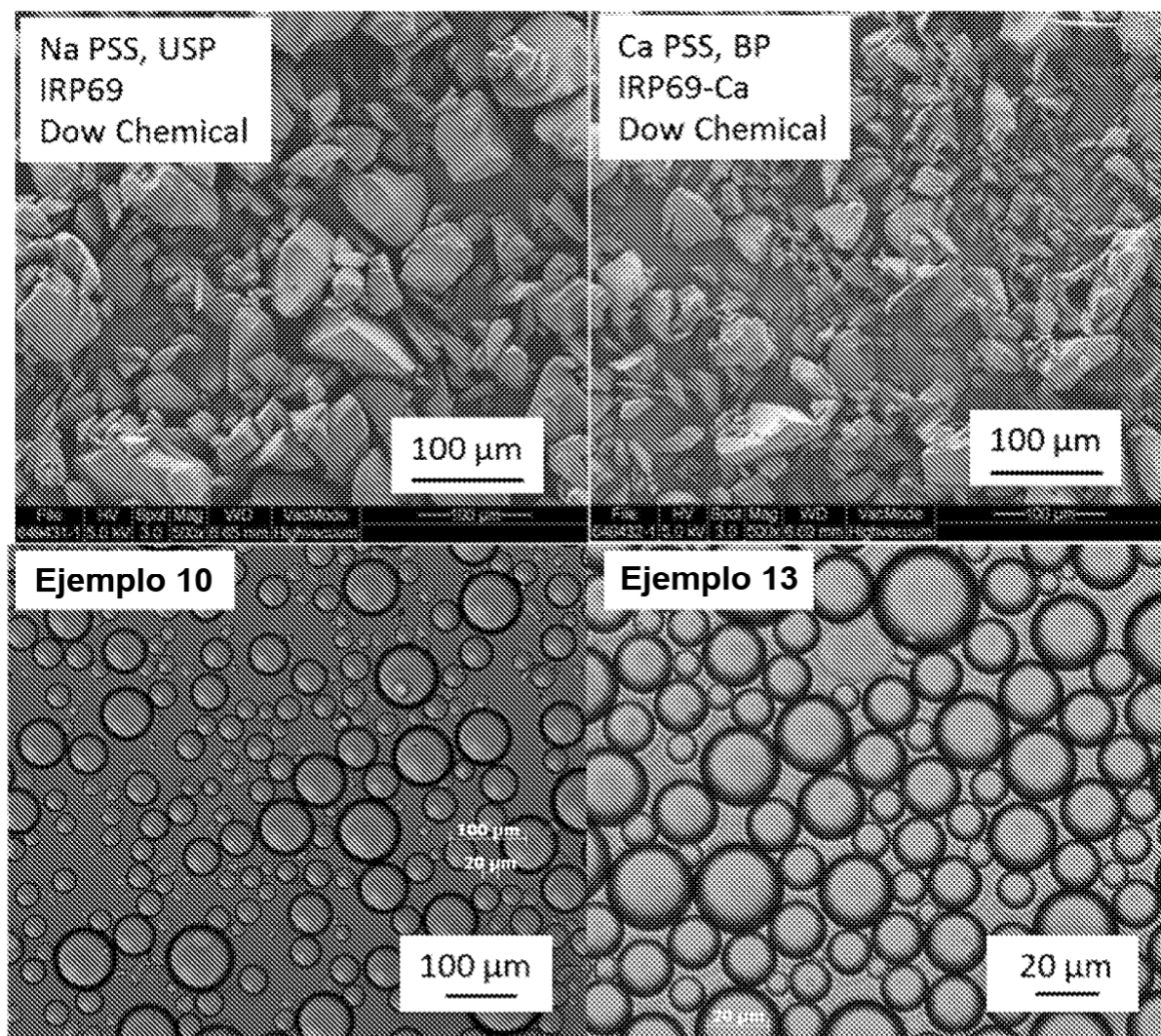


Figura 10

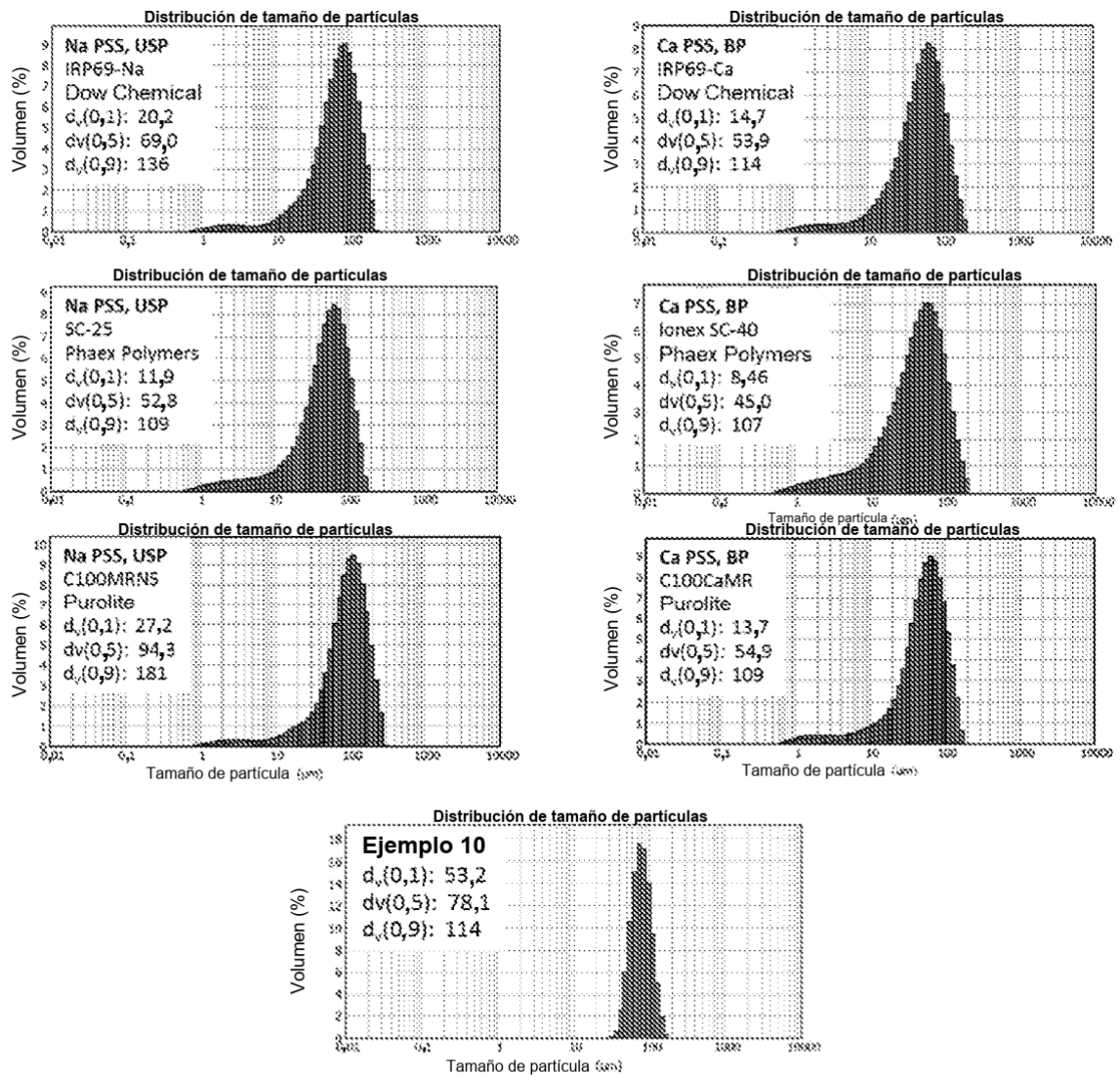


Figura 11

% en peso de DVB	% en mol de DVB	Estireno:DVB
		(relación de "m" con respecto a "n")
1,00%	0,80	123,8
1,20%	0,96	102,9
1,50%	1,20	82,1
1,60%	1,28	76,9
1,80%	1,45	68,2
2,00%	1,61	61,3
2,08%	1,67	58,8
2,20%	1,77	55,6
2,50%	2,01	48,8
3,00%	2,41	40,4
4,00%	3,23	30,0
6,40%	5,19	18,3
8,00%	6,50	14,4
10,00%	8,16	11,3

Figura 12

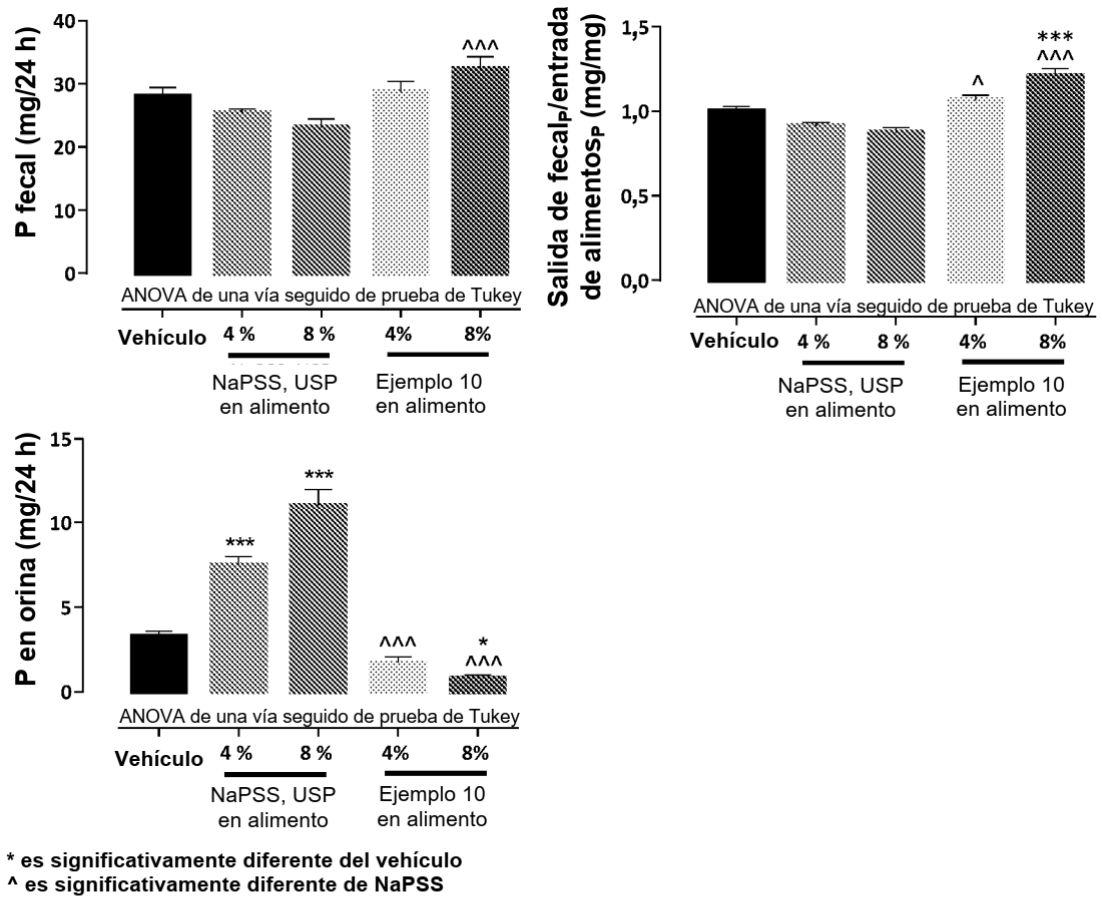
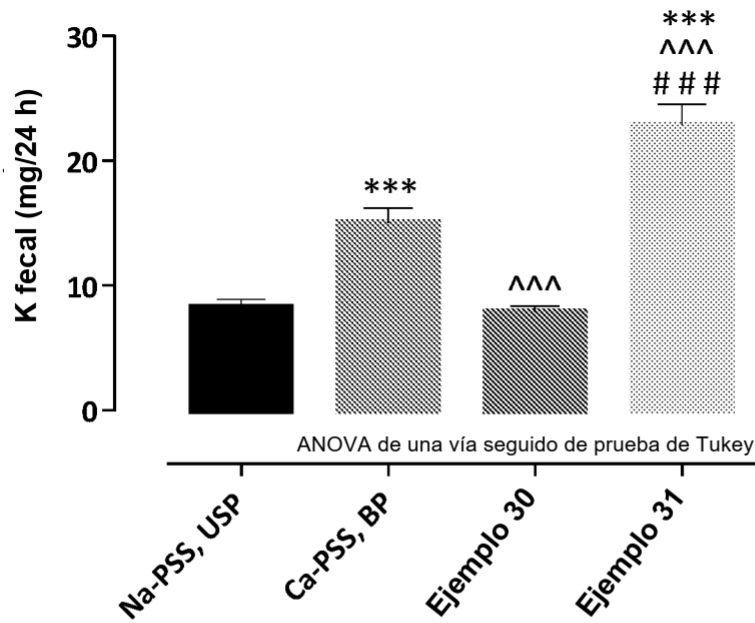


Figura 13



* Es estadísticamente diferente de Na-PSS, USP

^ Es estadísticamente diferente de Ca-PSS, BP

Es estadísticamente diferente del ejemplo 30

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figura 14

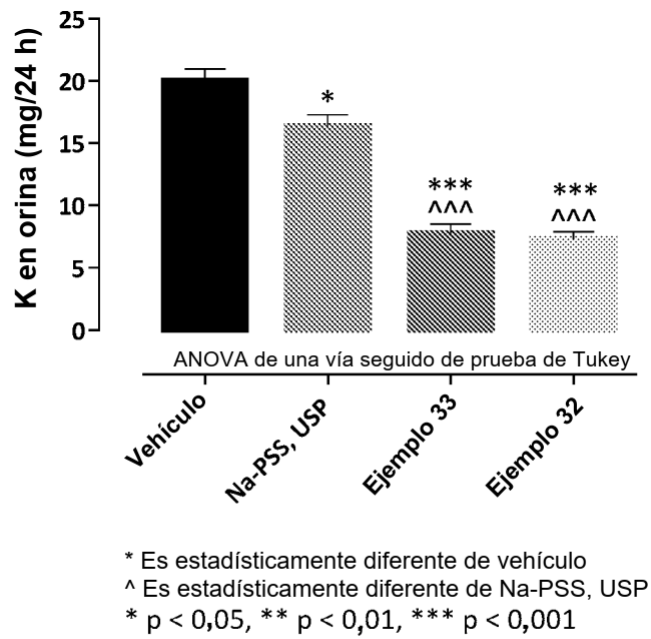
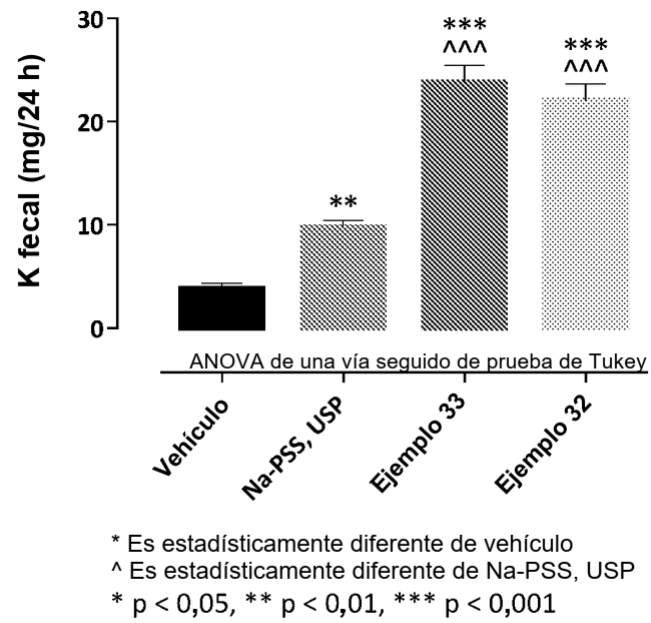


Figura 15

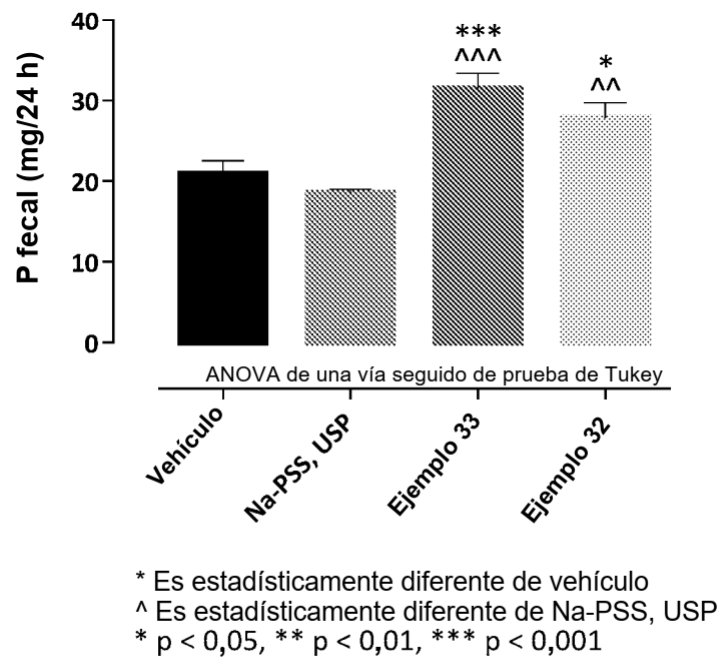
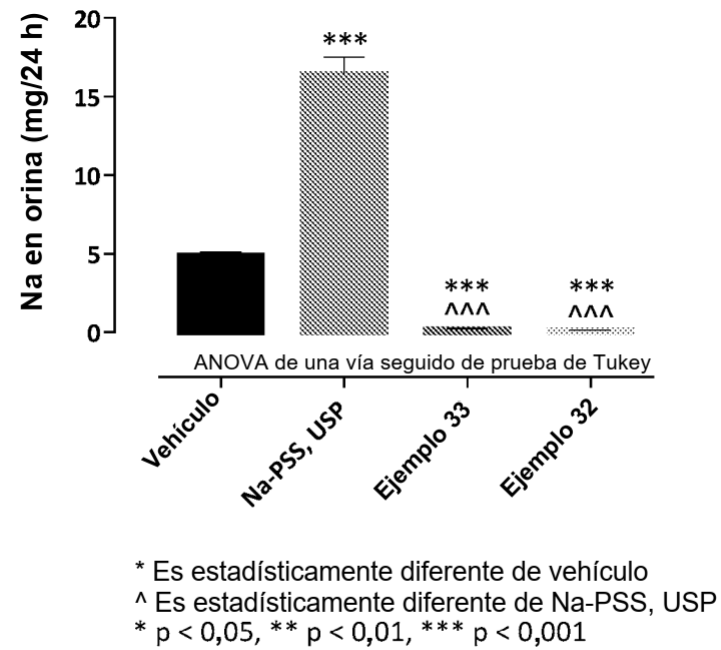
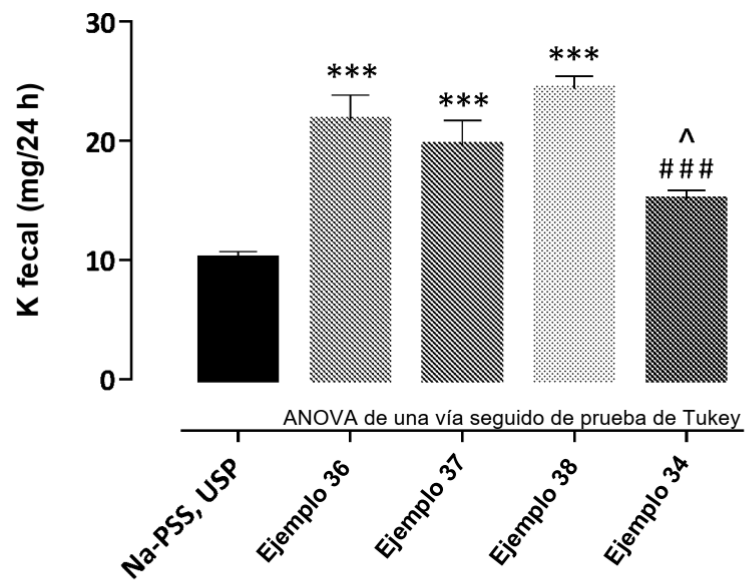


Figura 16



* Es estadísticamente diferente de Na-PSS, USP

^ Es estadísticamente diferente del ejemplo 36

Es estadísticamente diferente del ejemplo 38

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Figura 17