

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2004.11.03	(73) Titular(es): ILYPSA, INC.	
(30) Prioridade(s): 2003.11.03 US 701385 2004.03.22 US 806495 2004.10.13 US 965044	ONE AMGEN CENTER DRIVE THOUSAND OAKS, CA 91320	US
(43) Data de publicação do pedido: 2007.11.14	(72) Inventor(es): DOMINIQUE CHARMOT FLORENCE ROGER GERRIT KLAERNER ERIC CONNOR TING HAN CHANG	US US US US US
(45) Data e BPI da concessão: 2008.11.19 243/2008	(74) Mandatário: PEDRO DA SILVA ALVES MOREIRA RUA DO PATROCÍNIO, N.º 94 1399-019 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: **POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A ANIÕES E SUAS UTILIZAÇÕES**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A ANIÕES E SUAS UTILIZAÇÕES"

REFERÊNCIA CRUZADA

Este pedido é um pedido continuação em parte com o N° de série 10/806495 intitulado **CROSSLINKED AMINE POLYMERS**, apresentado em 22 de Maio de 2004; N° de série 10/701385 intitulado **POLYAMINE POLYMERS**, apresentado em 3 de Novembro de 2003; e N° de série 10/965044 intitulado **ANION-BINDING POLYMERS AND USES THEREOF**, apresentado em 13 de Outubro de 2004, que são aqui incorporados com referência na sua totalidade e cujos pedidos se reclama prioridade sobre o documento 35 USC 9120.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os sorventes selectivos de iões têm sido utilizados em terapia humana para corrigir distúrbios no equilíbrio electrolítico em estados tais como hiperfosfatemia, hiperoxalúria, hipercalcemia e hipercalemia. A hiperfosfatemia ocorre em doentes com insuficiência renal, cujos rins deixaram de excretar iões fosfato suficientes para compensar a captação exógena de fosfato na dieta. Este estado conduz a concentrações de Fosfato no soro elevadas e a um produto Cálcio x Fosfato elevado. Embora a etiologia não esteja totalmente demonstrada, o produto cálcio x fosfato elevado tem sido considerado responsável pela calcificação de tecidos moles e doença

cardiovascular. A doença cardiovascular é a causa de morte em quase metade dos doentes submetidos a diálise.

Os sais de alumínio, cálcio e, mais recentemente, lantânio têm sido prescritos para controlar a absorção de iões Fosfato no tracto gastrointestinal (GI) e para repor os níveis de fosfato sistémico no valor normal. No entanto, estes sais libertam catiões de alumínio e Cálcio solúveis para o tracto GI, os quais são, depois, parcialmente absorvidos na corrente sanguínea. A absorção de alumínio pode originar efeitos secundários graves tais como a doença óssea e a demência pelo alumínio; a captação elevada de Cálcio conduz a hipercalcemia e coloca os doentes em risco de calcificação coronária.

Os aglutinantes de Fosfato sem metais, tais como os materiais de troca iónica básica fortes, resinas Dowex e Colestiramina, foram sugeridos para serem utilizados como aglutinantes de Fosfato. No entanto, a sua baixa capacidade de ligação requer uma dosagem elevada que não é bem tolerada pelos doentes.

Os polímeros funcionais de amina têm sido descritos como aglutinantes de Fosfato ou oxalato. Por exemplo ver os documentos 5985938; 5980881; 6180094; 6423754; e a publicação PCT WO 95/05184. Renagel, uma resina de polialilamina reticulada, é um material sequestrante de Fosfato introduzido no mercado como um aglutinante de Fosfato sem metal. A ligação de fosfato do Renagel *in vitro* é de, aproximadamente, 6 mmol/g em água e de 2,5 mmol/g quando medida em cloreto de sódio 100 mM e fosfato 20 mM a pH neutro. A dosagem recomendada para a população de doentes alvo é, tipicamente, entre 5 g/dia a 15 g/dia para manter a concentração de fosfato abaixo de 6 mg/dL.

Os ensaios clínicos de fase I publicados sobre o Renagel, realizados em voluntários saudáveis, indicam que 15 g de Renagel diminui a excreção urinária de fosfato de um valor de linha de base de 25 mmole para 17 mmole, sendo a diferença excretada nas fezes como fosfato livre e ligado a polímero. A partir destes dados pode estabelecer-se a gama de capacidade *in vivo* em 0,5-1 mmol/g, a qual é muito inferior à capacidade *in vitro* de 6 mmol/g medida em soro fisiológico. Considerando apenas a capacidade de ligação *in vitro* do Renagel medida em soro fisiológico, uma dosagem de 15 g do aglutinante de fosfato ligaria mais do que a totalidade do teor de fósforo presente na dieta média Americana, *i. e.*, 37 mmol/dia. A discrepância entre a capacidade de ligação *in vitro* e a baixa capacidade de ligação documentada *in vivo* tem um impacto negativo no benefício terapêutico do fármaco, uma vez que é necessária mais resina para trazer o fosfato no soro para uma gama segura.

Esta perda de capacidade das resinas de troca iónica não está limitada a Renagel quando utilizadas no meio complexo do tracto GI. Embora sejam de uma maneira geral, seguras de uma perspectiva toxicológica, a dose elevada e a inconveniência associada com a ingestão de quantidades da ordem de vários grama de resina argumenta em favor da necessidade de melhorar a capacidade da resina. Como um exemplo, até mesmo em estudos de segurança descritos para o aglutinante Renagel, os doentes sentiram desconforto gastrointestinal a doses tão baixas quanto 1,2-2,0 g/dia durante um período de tratamento de 8 semanas. Doentes que recebiam 5,4 g de Renagel/dia abandonaram o tratamento devido a eventos adversos tais como desconforto GI em 8,9% dos casos (Slatapolsky, *et al.* *Kidney Int.* 55:299-307, 1999; Chertow, *et al.* *Nephrol Dial Transplant* 14:2907-2914, 1999). Deste modo, um melhoramento na capacidade de ligação

in vivo que se traduza em dosagens mais baixas, melhor toleradas, seria um melhoramento bem-vindo nas terapêuticas à base de resina.

Como um resultado destas considerações continua a existir uma grande necessidade para aglutinantes de alta capacidade, seguros que eliminem selectivamente iões do organismo com uma dosagem menor do fármaco e um melhor perfil de adesão pelo doente.

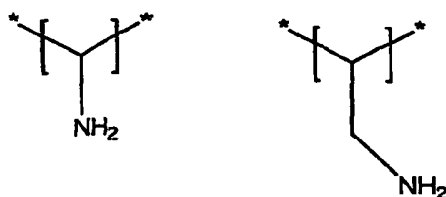
A adesão pelo doente é presentemente reconhecida como um dos principais factores limitantes para que os doentes cumpram com as recomendações da K/DOQI: o aumento da dose implica que os doentes tenham de ingerir dez pílulas de 800 mg por dia e mais. As pílulas de Renagel surgem na forma de comprimidos para ingerir e são administrados com uma quantidade mínima de fluido, o que causa ainda mais dificuldades a doentes ESRD que se encontram sob restrição de fluidos. Seria desejável uma formulação farmacêutica mais fácil de tomar: em particular os comprimidos para mastigar estão a tornar-se mais populares entre a população geriátrica e pediátrica e em tratamentos que requerem um esforço com pílulas grandes: os comprimidos para mastigar permitem pílulas de maior potência e reduzem, em última análise, o número de comprimidos por refeição. Uma vez que a substância activa presente num comprimido para mastigar é primeiro dispersa pelos efeitos de mastigação e da saliva antes de ser engolida, os requisitos em termos de forma e peso do comprimido são muito menos rigorosos do que os impostos aos comprimidos para ingerir. No entanto, até à data, não foi possível formular um hidrogel, tal como o Renagel, num comprimido para mastigar devido às características de dilatação elevada desse polímero: duma maneira geral o Renagel dilata

muito rapidamente a cerca de 10 vezes o seu peso numa solução isotónica. Isto tem duas consequências muito indesejáveis: em primeiro lugar, enquanto na boca, o polímero dilatar-se-á originando uma sensação muito desagradável (boca seca, sensação de sufocação); em segundo lugar, mesmo se o doente ultrapassar a sensação na boca, a administração de um gel dilatado no esófago pode ser perigoso. Além disso é também bem conhecido que, quando administrados numa gama de várias gramas, os géis extremamente dilatáveis provocam efeitos secundários, tais como inchamento, obstipação intestinal ou diarreia.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Num aspecto, a invenção proporciona polímeros de ligação a aniões. Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões, em que o polímero se liga a um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, a proporção de dilatação é menor do que cerca de 4 ou menor do que cerca de 3 ou menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6 ou menor do que cerca de 2,5. Nalgumas formas de realização, o polímero liga ácidos biliares ou citrato

com uma capacidade menor do que cerca de 2 mmol/g ou menor do que cerca de 1 mmol/g ou menor do que cerca de 0,5 mmol/g ou menor do que cerca de 0,3 mm/g ou menor do que cerca de 0,1 mm/g. Nalgumas formas de realização, a proporção de dilatação é medida em solução isotónica e pH neutro. Nalgumas formas de realização, o polímero compreende monómeros de amina. Nalgumas formas de realização, os monómeros de amina são seleccionados do grupo consistindo de alilamina, vinilamina, etilenoimina, 1,3-diamino-propano, e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano, 1,2,3,4-tetraaminobutano, Fórmula 1 e Fórmula 2, em que Fórmula 1 e Fórmula 2 são as estruturas seguintes:



Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões contendo poliaminas reticuladas, em que o polímero é obtido por suspensão inversa, e em que a proporção de dilatação do polímero é menor do que 5.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,5; b) uma distribuição de volume de poro do gel, medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência

na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, a proporção de dilatação é menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6. Nalgumas formas de realização, o polímero liga ácidos biliares ou citrato com uma capacidade menor do que cerca de 2 mmol/g ou menor do que cerca de 1 mmol/g ou menor do que cerca de 0,5 mmol/g ou menor do que cerca de 0,3 mm/g ou menor do que cerca de 0,1 mm/g. Nalgumas formas de realização, a proporção de dilatação é medida em solução isotónica e pH neutro.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato em que o polímero é caracterizado por uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6, de um modo muito preferido, menor do que cerca de 2,5, em que esta proporção é medida em solução isotónica e pH neutro. Em formas de realização, o polímero tem uma capacidade média de ligação de fosfato *in vivo* maior do que cerca de 0,5 mole/g. Em formas de realização, o polímero é um polímero de poliamina e o teor de cloreto do polímero é menor do que cerca de 35% molar do teor de grupos amina.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões, em que o polímero liga um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de

poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente, em que o polímero contém um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes e em que o polímero é produzido por um processo no qual a amina está presente no solvente antes da reticulação numa proporção amina: solvente desde cerca de 3:1 a cerca de 1:3 e o teor total de agente reticulantes adicionado à mistura reaccional é de modo a que o número médio de ligações aos monómeros de amina (NC) esteja entre cerca de 2,05 e cerca de 6 ou entre cerca de 2,2 e cerca de 4,5. Nalgumas formas de realização, o polímero é ainda produzido por um processo em que o anião alvo está presente durante a reacção de reticulação, por exemplo: a) adicionando o monómero de amina como uma base livre e adicionando o anião alvo na sua forma ácida; b) adicionando um agente reticulante, c) realizando a reacção de reticulação; e d) eliminando o ião alvo por lavagem.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões em que o polímero liga um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato), e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico, caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando

medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente, em que o polímero contém um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes e em que o polímero é produzido por um processo incluindo: a) a preparação de um pré-polímero solúvel pela adição de todo o componente monómero de amina e adicionando em seguida continuamente uma fracção do agente reticulante para formar um xarope; b) a emulsificação do xarope em óleo; e c) a adição da fracção remanescente de agente reticulante para formar pérolas reticuladas.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões em que o polímero liga um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente, em que o polímero contém um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes e em que o polímero é produzido por um processo incluindo: a) a realização de uma primeira reacção entre um monómero de amina e um agente reticulante para formar um gel; seguida de b) reacção do gel com um halogeneto de aminoalquilo, em que os grupos aminoalquilo são quimicamente ligados ao gel através da substituição do halogeneto pelos géis com funções amina.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato contendo um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes em que o polímero é produzido por um processo em que o teor total de agente reticulantes adicionado à mistura reaccional é de modo a que o número médio de ligações aos monómeros de amina seja entre 2,2 e 4,5.

Nalgumas destas formas de realização, o monómero de amina é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-diaminopropano e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano e em que o agente reticulante é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-dicloropropano e epicloro-hidrina. Em formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a iões compreendendo N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano reticulado por epicloro-hidrina em que o polímero é produzido por um processo em que a proporção da concentração inicial de N,N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano em relação à água é cerca de 1:3 a cerca de 4:1 ou cerca de 1,5:1 a cerca de 4:1.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato contendo monómeros de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano e epicloro-hidrina agente reticulante, em que o polímero é produzido por um processo no qual a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 200% a cerca de 300% molar, ou cerca de 230 a cerca de 270% molar ou cerca de 250% molar do teor total de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano. Nalgumas destas formas de realização, o polímero é produzido por um processo no qual a proporção dos monómeros em relação à água na mistura reaccional inicial é cerca de 3:1 a

cerca de 1:1 ou cerca de 1,73. Nalgumas formas de realização, o polímero está na forma de pérolas esféricas.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato compreendendo monómeros de polialilamina e epicloro-hidrina agente reticulante, em que o polímero é produzido dissolvendo inicialmente os monómeros de polialilamina em água numa proporção monómero:água de cerca de 3:1 a cerca de 1:3. Nalgumas destas formas de realização, a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é de cerca de 10% molar do teor total de polialilamina.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato compreendendo um pré-polímero compreendendo 1,3-diamino-propano e 1,3-dicloropropano agente reticulante numa proporção molar 1:1, em que o pré-polímero é ainda reticulado com o agente reticulante epicloro-hidrina e em que a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 200% molar do pré-polímero total e em que a proporção pré-polímero: água na mistura reaccional é de cerca de 1,1:1 a cerca de 1,7:1.

A invenção proporciona, ainda, composições contendo qualquer um dos polímeros anteriores em que o polímero está na forma de partículas e em que as partículas poliméricas estão encerradas num revestimento exterior.

Noutro aspecto, a invenção proporciona composições farmacêuticas. Numa forma de realização, a composição farmacêutica contém um polímero da invenção e um excipiente farmacêuticamente aceitável. Nalgumas formas de realização, a

composição é uma formulação líquida na qual o polímero está disperso num veículo líquido de água e excipientes adequados. Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo um polímero de ligação a aniões que liga um anião alvo, e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados, em que a composição está na forma de um comprimido para mastigar ou que se desintegra na boca e em que o polímero tem uma proporção de dilatação enquanto passa pela cavidade oral e pelo esófago menor do que cerca de 5 ou menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6, ou, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,5. Nalgumas formas de realização o comprimido para mastigar contém polímero em que o polímero tem uma temperatura de transição maior do que cerca de 50 °C.

Nalgumas formas de realização, o comprimido para mastigar contém um excipiente farmacêutico seleccionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, sorbitol e suas combinações e é produzido por um processo em que o polímero é pré-formulado com o excipiente para formar uma solução sólida. Nalgumas formas de realização o anião alvo do polímero é fosfato. Nalgumas formas de realização o polímero liga um ião alvo *in vivo* com uma capacidade de ligação maior do que 0,5 mmol/g. Nalgumas formas de realização o polímero de ligação a aniões é mais do que cerca de 50% do peso do comprimido. Nalgumas formas de realização, o comprimido é de forma cilíndrica com um diâmetro de cerca de 22 mm e uma altura de cerca de 4 mm e o polímero de ligação a aniões compreende mais do que cerca de 1,6 g do peso total do comprimido. Nalguns dos comprimidos para mastigar da invenção, os excipientes são esrecolhidos do grupo consistindo de adoçantes, aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes. Opcionalmente, o polímero está

presente como partículas com menos do que cerca de 40 µm de diâmetro médio. Nalgumas destas formas de realização, o adoçante é seleccionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose e sorbitol e suas combinações.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um método para medir a interferência na ligação ao ião alvo para um polímero de ligação a iões que liga um ião alvo: a) adicionando o polímero de ligação a iões a um tampão não interferente contendo o ião alvo e medindo a capacidade de ligação do polímero ao ião alvo; b) digerindo artificialmente uma refeição padrão com enzimas GI de mamíferos e/ou aspirando quimo do tracto gastrointestinal superior de mamíferos que ingeriram a referida refeição padrão; em que a refeição padrão contém o ião alvo; c) adicionando o polímero de ligação a iões e medindo a capacidade de ligação ao ião alvo a partir da diminuição da concentração do ião alvo depois e antes da adição do ião alvo; e d) calculando o grau de interferência na ligação como a diminuição fraccionada na capacidade de ligação ao ião alvo, expresso como uma percentagem, observada entre a medição da ligação num tampão não interferente e na refeição digerida ou nos aspirados ex vivo, à mesma concentração do ião no equilíbrio.

Ainda num outro aspecto, a invenção proporciona um método para seleccionar um polímero de ligação a iões, compreendendo o referido polímero o monómero e o agente reticulante, em que o referido polímero possui, pelo menos, uma das características: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel, medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do

que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal relativamente a um tampão não interferente que inclui os passos de: i) fazer variar as seguintes variáveis da composição e do processo: 1) a proporção de agente reticulante em relação ao monómero; 2) a proporção de (monómero + agente reticulante) em relação ao solvente no meio reacção; 3) a carga líquida de polímero ao pH e tonicidade fisiológicos; e/ou 4) o equilíbrio hidrófilo/hidrófobo da estrutura central do polímero; ii) avaliar a capacidade de dilatação, porosidade e interferência na ligação ao ião do polímero resultante; e iii) seleccionar um polímero que possua, pelo menos, uma das referidas características. Noutro aspecto, a invenção proporciona um método para melhorar as propriedades terapêuticas e/ou aptidão para administração e/ou propriedades farmacêuticas de um polímero de poliamina compreendendo, pelo menos, um dos passos seguintes: a) reticular o referido polímero com um agente reticulante, de modo a que o número médio de ligações ao monómero de poliamina esteja entre cerca de 2,05 e cerca de 6; e/ou b) produzir o referido polímero por um processo em que a poliamina está inicialmente presente na água numa proporção de poliamina:água desde cerca de 3:1 a cerca de 1:3.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um método para preparar um polímero de ligação a aniões que liga um anião alvo, compreendendo combinar um monómero de amina com um agente reticulante por um processo heterogéneo, em que o polímero de ligação ao fosfato é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactivos de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo,

em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo, inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização o monómero de amina é uma polialilamina. Nalgumas formas de realização o agente reticulante é a epicloro-hidrina.

Noutro aspecto a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões que liga um ião alvo, em que o polímero é produzido por um processo compreendendo a reticulação de uma polialilamina por um processo heterogéneo e em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interagentes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Numa forma de realização, a polialilamina é reticulada pela epicloro-hidrina.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um método para remover um anião de um animal administrando uma quantidade eficaz de um polímero da invenção ao animal. Nalgumas formas de realização, o polímero é um polímero de ligação a aniões em que o polímero liga um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do

referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, o anião alvo do polímero é fosfato; nalgumas formas de realização o fosfato é removido do tracto gastrointestinal; nalgumas formas de realização o método de administração é oral. Nalgumas formas de realização, o animal sofre de, pelo menos, uma doença seleccionada do grupo consistindo de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal, calcificação ectópica em tecidos moles e ESRD. Nalgumas formas de realização, o animal é um humano.

Nalgumas formas de realização, o polímero é co-administrado com, pelo menos um, de inibidor da bomba de protões, calcimimético, vitamina e seus análogos ou aglutinante de fosfato, e. g., um aglutinante de fosfato que é carbonato de alumínio, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, carbonato de lantânio, ou cloridrato de SEVELAMER.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados nesta descrição são aqui incorporados por referência na mesma extensão como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse indicado especifica e individualmente para ser incorporado por referência.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 é um gráfico que ilustra a determinação da interferência na ligação comparando uma isotérmica de ligação de um ião alvo por um polímero num tampão não interferente com a ligação de um ião alvo pelo polímero num meio interferente (e. g., simulacro gastrointestinal ou aspirado ex vivo).

A Figura 2 é um gráfico que ilustra o volume não acessível do gel contra o raio do soluto sonda.

A Figura 3 é um gráfico que ilustra a determinação da interferência na ligação para um polímero de ligação a fosfato (EC172A).

A Figura 4 é um gráfico que ilustra a determinação da interferência na ligação para um polímero de ligação a fosfato (RENAGEL).

A Figura 5 é um gráfico do volume não acessível em função do peso molecular da sonda, para sondas não interactuantes, ilustrando a diferença entre um polímero de ligação a fosfato da invenção (EC 172A) e um aglutinante de fosfato comercialmente disponível (RENAGEL).

A Figura 6 é um gráfico do volume não acessível em função do raio da sonda, para sondas não interactuantes, ilustrando a diferença entre um polímero de ligação a fosfato da invenção (EC 172A) e um aglutinante de fosfato comercialmente disponível (RENAGEL).

A Figura 7 é um gráfico que ilustra a alteração na capacidade de ligação pela modificação de FR-005-144 com cloridrato de cloropropilamina.

As novas características da invenção são definidas com particularidade nas reivindicações apensas. Uma melhor compreensão das características e vantagens da presente invenção será obtida por referência à descrição pormenorizada seguinte que define formas de realização ilustrativas, nas quais são utilizadas os princípios da invenção, e às figuras apensas das quais:

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

I. Introdução

Um aspecto da invenção proporciona materiais poliméricos de ligação a aniões que têm uma ou mais das características de baixa dilatação, elevada ligação de iões *in vivo*, baixa interferência de iões interferentes e/ou porosidade específica. Outro aspecto da invenção proporciona composições farmacêuticas dos polímeros de ligação a aniões, em que a composição farmacêutica é um comprimido para mastigar ou uma formulação líquida. Um outro aspecto da invenção proporciona métodos para preparar ou melhorar polímeros de ligação a aniões para que possuam uma ou mais das características de baixa dilatação, elevada ligação de iões *in vivo*, baixa interferência de iões interferentes e/ou porosidade específica. Ainda um outro aspecto da invenção são métodos de utilização dos polímeros de ligação a aniões da invenção para tratar estados nos quais existe um excesso de um ião. Numa forma de realização preferida, os

polímeros de ligação a aniões são utilizados para remover aniões alvo do tracto GI. Exemplos de aniões alvo que podem ser removidos do tracto GI incluem, mas não estão limitados a, fosfato e oxalato. Noutra forma de realização preferida, as composições aqui descritas são utilizadas no tratamento de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatireoidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal, calcificação ectópica em tecidos moles, insuficiência renal crónica e metabolismo anabólico.

II. Polímeros

Os polímeros da invenção são caracterizados pela sua aptidão para ligar iões. De um modo preferido, os polímeros da invenção ligam aniões, de um modo mais preferido, eles ligam fosfato e/ou oxalato e, de um modo muito preferido, eles ligam iões fosfato. Para efeitos de ilustração serão descritos polímeros de ligação a aniões e, em especial, polímeros de ligação a fosfato; no entanto, entenda-se que esta descrição se aplica igualmente, com as modificações apropriadas que serão evidentes aos especialistas na técnica, a todos os iões e solutos. Como aqui utilizado, um polímero "liga" um ião, e. g., um anião ou é um polímero de "ligação a iões" (e. g., um polímero de "ligação a fosfato") quando ele se associa com o ião, geralmente, embora não necessariamente, de um modo não covalente, com uma força de associação suficiente para que , pelo menos, uma fracção dos iões permaneça ligada nas condições *in vitro* ou *in vivo* nas quais o polímero é utilizado, durante um período de tempo suficiente para efectuar uma remoção do ião da solução ou do organismo. Um "ião alvo" é um ião ao qual o polímero se liga e refere-se geralmente ao ião maioritário

ligado pelo polímero ou ao ião cuja ligação ao polímero se julga que produza o efeito terapêutico do polímero. Um polímero pode ter mais do que um ião alvo. "Ligação" de um anião, refere-se a uma ligação superior à mínima, i. e., pelo menos, cerca de 0,01 mmole de anião/g de polímero, de um modo mais preferido, pelo menos, cerca de 0,05 mmole de anião/g de polímero, ainda de um modo ainda mais preferido, pelo menos, cerca de 0,1 mmole de anião/g de polímero e de um modo muito preferido, pelo menos, cerca de 0,5 mmole de anião/g de polímero. A invenção proporciona polímeros que são caracterizados pela sua ligação selectiva de aniões; por exemplo, nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção ligam ácidos biliares com uma actividade de ligação menor do que cerca de 2 mmol/g, de um modo preferido, menor do que cerca de 1 mmol/g, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 0,5 mmol/g, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 0,3 mmol/g e, de um modo muito preferido, menor do que cerca de 0,1 mmol/g. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção ligam citrato com uma actividade de ligação menor do que cerca de 2 mmol/g, de um modo preferido, menor do que cerca de 1 mmol/g, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 0,5 mmol/g, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 0,3 mmol/g e, de um modo muito preferido, menor do que cerca de 0,1 mmol/g.

A. Características

Os polímeros da invenção são caracterizados por uma ou mais das características seguintes: 1) proporção de dilatação baixa; 2) interferência na ligação baixa nas condições fisiológicas; 3) uma porosidade apropriada para ligar o anião alvo e excluir os solutos interferentes; 4) uma capacidade de ligação *in vivo* do

anião alvo suficiente para ser eficaz em utilizações terapêuticas. Nalgumas formas de realização, o polímero é um polímero de ligação a aniões (e. g., um polímero que liga fosfato e/ou oxalato), em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: 1) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; 2) uma distribuição de volume de poro do gel, medida num meio fisiológico, caracterizada por ser menor do que cerca de 20% do referido volume de poro acessível a solutos não interactuantes solúveis em água de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo; e 3) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo do referido polímero inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, o polímero é um polímero de ligação a fosfato caracterizado por, pelo menos, uma das características seguintes: 1) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,5; 2) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por ter menos do que cerca de 20% do referido volume de poro acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200; e 3) uma interferência na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, o polímero de ligação a fosfato tem uma proporção de dilatação menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6. Um "meio fisiológico" é um meio que é isotónico e a pH neutro. Nalgumas formas de realização a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato caracterizado por uma proporção de dilatação, medido em meio isotónico a pH neutro, menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,5, opcionalmente com uma

capacidade de ligação média *in vivo* para o fosfato maior do que cerca de 0,5 mole/g. Nalgumas formas de realização, o polímero de ligação a fosfato tem uma proporção de dilatação menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção ligam ácidos biliares com uma actividade de ligação menor do que cerca de 2 mmol/g, de um modo preferido, menor do que cerca de 1 mmol/g, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 0,5 mmol/g, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 0,3 mmol/g e, de um modo muito preferido, menor do que cerca de 0,1 mmol/g. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção ligam citrato com uma actividade de ligação menor do que cerca de 2 mmol/g, de um modo preferido, menor do que cerca de 1 mmol/g, de um modo mais preferido, o menor do que cerca de 0,5 mmol/g, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 0,3 mmol/g e, de um modo muito preferido, menor do que cerca de 0,1 mmol/g. De um modo preferido, os polímeros são constituídos por monómeros de amina.

De um modo geral, estas características são atingidas manipulando um ou mais factores na produção do polímero.

1) Proporção de dilatação. Os polímeros da invenção são materiais reticulados, o que significa que eles não se dissolvem em solventes, podendo no máximo, sofrer dilatação em solventes.

A proporção de dilatação em tampão fisiológico isotónico, representativo do meio de utilização, *i. e.*, é o tracto gastrointestinal, está tipicamente na gama de cerca de 1,2 a cerca de 100, de um modo preferido, de cerca de 2 até 20. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção têm uma proporção de dilatação menor do que 5 ou menor do que cerca de 4

ou menor do que cerca de 3 ou menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6 ou menor do que cerca de 2,5. Como aqui utilizada, “proporção de dilatação” refere-se ao número de grama de solvente captado por um grama de polímero reticulado seco, quando equilibrado num meio aquoso. Quando é efectuada mais do que uma medição de dilatação para um dado polímero toma-se a média das medições como correspondendo à proporção de dilatação.

As proporções de dilatação são medidas utilizando uma diversidade de métodos: o mais preferido é o método gravimétrico, no qual o polímero seco é pesado e adicionado a um excesso de líquido. Nalguns casos o líquido pode ser água destilada; de um modo preferido, o líquido é uma solução aquosa que é isotónica com o plasma; de um modo muito preferido o líquido é uma solução aquosa que é isotónica com o plasma e que está tamponada a um pH neutro. Por exemplo, pode utilizar-se solução de NaCl a 0,9%. Também se pode utilizar soro fisiológico tamponado com fosfato (PBS). O meio fisiológico mais preferido para medições de dilatação é NaCl a 0,9% tamponado com MES 30 mM a um pH entre cerca de 6,5 e 7,5. O polímero seco (e. g., um polímero de ligação a fosfato) é geralmente utilizado na forma totalmente protonada com contraíção, e. g., cloreto. O polímero é enxaguado no líquido até ao equilíbrio. O gel enxaguado é, depois centrifugado, o sobrenadante decantado e o gel húmido pesado. Deverá ter-se o cuidado de não centrifugar a um número de g demasiado elevado para evitar o colapso do gel. A proporção de dilatação (SR) é calculada como o peso de gel húmido menos o peso de polímero seco, dividida pelo peso do polímero seco.

Um outro método é o método do corante, no qual se prepara uma solução aquosa de um corante de peso molecular muito elevado

e que se sabe que não interacciona com o gel, à qual se adiciona uma alíquota de polímero seco. A proporção em peso da solução relativamente ao polímero é ajustada para ser próxima mas ligeiramente superior à da proporção de dilatação esperada. Como o corante é de peso molecular muito elevado (e. g., maior do que 200000 g/mol) ele não atravessa o gel enquanto a água o faz, levando a um aumento na concentração resultante de corante, a partir da qual é determinada a proporção de dilatação. Um exemplo de corante útil é o dextrano modificado com isotiocianato de fluoresceína (FITC).

A proporção de dilatação de um polímero depende de um número de variáveis tais como temperatura, força iónica, densidade de carga do polímero, coeficiente de Flory-Huggins do polímero-solvente e densidade de reticulação. Uma vez que os polímeros de ligação a iões da invenção são polímeros extremamente carregados (e. g., as poliaminas de ligação ao ião fosfato estão protonadas ao pH intestinal), o seu comportamento de dilatação é tipicamente o de géis polieletrólitos. Apesar da proporção de dilatação e o tamanho de poro estarem de certo modo relacionados, i. e., uma proporção de dilatação grande é geralmente acompanhada de poros grandes, não existe qualquer base teórica para estimar com exactidão o limite de exclusão de géis polieletrólitos.

2) Interferência na ligação. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção têm uma interferência na ligação menor do que cerca de 70%, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 60%, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 50%, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 40%, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 30%, e, de um modo muito preferido menor do que cerca de 20%, quando

medida num simulacro gastrointestinal (GI). Os polímeros de ligação a fosfato da invenção exibem uma interferência na ligação menor do que cerca de 70%, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 60%, de um modo ainda mais preferido menor do que cerca de 50%, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 40%, de um modo ainda mais preferido menor do que cerca de 30% e de um modo muito preferido menor do que cerca de 20%, quando medida num simulacro GI.

O “grau de interferência na ligação” ou “interferência na ligação,” como aqui utilizado, refere-se à diminuição fraccionada na capacidade de ligação para o ião alvo, expressa como uma percentagem, observada entre uma experiência de ligação num tampão não interferente e num simulacro gastrointestinal (GI), à mesma concentração de anião alvo no equilíbrio. Um “tampão não interferente,” como aqui utilizado, refere-se a um tampão que não contém um ou mais solutos que interfiram com a ligação do ião alvo e que está tamponado ao mesmo pH que o simulacro GI. Um tampão não interferente não está necessariamente livre de todos os solutos interferentes, por exemplo, um tampão não interferente pode conter um ou ambos dos iões gastrointestinais ubíquos, cloreto e bicarbonato; se presentes, estes podem encontrar-se à sua concentração fisiológica. Um exemplo de um tampão não interferente é dado no Exemplo 1. Um “simulacro GI” refere-se aqui a uma preparação que é concebida para mimetizar o meio de uma parte do tracto GI após ingestão de uma refeição, de um modo preferido, a parte do tracto GI na qual o polímero ligará a maior parte do ião alvo. O simulacro GI é tipicamente preparado pelo método ilustrado no Exemplo 1. O ião alvo deveria estar presente no simulacro GI à(s) mesma(s) concentração(ões) que a(s) utilizada(s) nos estudos em tampão não interferente. O grau de interferência é

facilmente ilustrado representando as duas isotérmicas de ligação correspondentes, *i. e.*, em simulacro GI e num tampão não interferente, como mostrado na Figura 1. Um exemplo de determinação da interferência na ligação utilizando um simulacro GI é dado no Exemplo 1.

Também é possível medir a interferência na ligação comparando a ligação do ião alvo em aspirado digestivo recolhido de indivíduos, de um modo preferido, indivíduos humanos, com a ligação do ião alvo em tampão não interferente. Se for efectuada esta medição, os aspirados deverão ser obtidos de um número de indivíduos e a interferência média tomada como a interferência na ligação.

Constatou-se que, escolhendo cuidadosamente a proporção de dilatação e/ou ajustando o limite de exclusão de peso molecular do gel, se pode aumentar consideravelmente a capacidade de ligação num modo competitivo (*i. e.*, *in vivo* ou num simulacro GI) relativamente a outros géis com a mesma composição polimérica mas cuja porosidade não foi optimizada.

De modo impressionante, constatou-se que os polímeros com maior reticulação e/ou interligação tinham menor dilatação do que aqueles com menor reticulação e/ou interligação, e que tinham também uma actividade de ligação para o ião alvo (*e. g.*, fosfato) que era igual ou superior aos polímeros com menor reticulação e/ou interligação. Sem se pretender ficar limitado pela teoria, põe-se a hipótese de que os polímeros da invenção exerçam um efeito de peneiro e fixem apenas solutos de um tamanho específico em solução e excluam outras espécies maiores que de outro modo competiriam com os sítios de ligação dentro do polímero. As espécies de maior peso molecular incluem, mas não

estão limitados a, aniões inorgânicos e orgânicos, oligopéptidos, hidratos de carbono, bilirrubina, micélios de lípidos e vesículas de lípidos.

3) Porosidade. Constatou-se que é possível manipular o processo de produção de um polímero para que o polímero apresente de modo optimizado uma porosidade apropriada para se ligar o ião alvo (e. g., aniões) ao qual se destina e para excluir substâncias interferentes.

A distribuição de tamanho de poro de géis poliméricos é obtida por vários métodos, tais como porosimetria de mercúrio, adsorção de azoto, calorimetria de varrimento diferencial ou técnicas de permeação-partição de soluto. A última técnica, técnica de permeação-partição de soluto, é muito preferida uma vez que ela testa o gel num estado totalmente hidratado idêntico ao que prevalece no meio de utilização. A técnica de permeação de soluto é um método indirecto introduzido por Kuga (Kuga S.J., *J. of Chromatography*, 1986, 206:449-461) e consiste na medição da partição no gel de solutos de pesos moleculares conhecidos. Este método consiste de três passos principais (Kremer et al., *Macromolecules*, 1994, 27, 2965-73):

- 1. Põe-se em contacto soluções contendo solutos dissolvidos de concentrações e tamanhos moleculares conhecidos, com o gel dilatado. Os tamanhos moleculares dos solutos devem cobrir uma gama considerável.
- 2. Efectua-se a difusão de solutos no gel. A partição de um soluto particular depende do tamanho do soluto e da distribuição de tamanho dos poros do gel.

- 3. Separa-se o gel da sua solução circundante e faz-se medições subsequentes da concentração dos solutos na solução circundante.

A diminuição da concentração de cada soluto relativamente à sua concentração inicial é utilizada para calcular a distribuição de tamanho de poro do gel.

Para isolar os efeitos de exclusão molecular dos efeitos de atracção/repulsão molecular, os solutos são seleccionados de polímeros ou oligómeros que tenham poucas ou nenhuma interacções com o polímero de tipo gel; os polímeros hidrófilos neutros com uma distribuição estreita de peso molecular, tal como polietilenoglicol, poli(óxido de etileno) ou dextrano, são os mais adequados. Assim, a menos que aqui indicado em contrário, os volumes para exclusão de tamanhos particulares de solutos (também aqui referido como "volume de permeação crítico") referem-se a volumes medidos utilizando solutos com substancialmente nenhuma interacção com o polímero para o qual são efectuadas as medições.

Seguindo o protocolo experimental e o tratamento de dados descritos em Kremer *et al.*, *Macromolecules*, 1994, 27, 2965-73, a distribuição de tamanho de poro pode ser representada como se mostra na Figura 2. Na Figura 2, o eixo dos Y representa o volume do gel dilatado não acessível a um soluto de um certo tamanho molecular. No exemplo mostrado na Figura, as moléculas pequenas com um tamanho inferior a 5 angstroms podem penetrar ao longo de todo o gel. No outro extremo, os polímeros com um raio hidrodinâmico superior a 1000 angstroms são totalmente excluídos do gel. Nesse caso o volume não acessível e o volume de gel no equilíbrio são iguais.

O tamanho e o peso molecular dos polímeros estão relacionados através das equações de Mark-Houwink as quais estão tabuladas para os solutos poliméricos utilizados como sondas moleculares. Por exemplo:

Raio (angstrom)= $0,217M^{0,498}$	Dextrano
Raio (angstrom)= $0,271M^{0,517}$	Polietilenoglicol
Raio (angstrom)= $0,166M^{0,573}$	Poli(óxido de etileno)

Também se podem utilizar sondas de peso molecular baixo:

Ureia:	Raio molecular 2,5 angstrom
Etilenoglicol:	Raio molecular 2,8 angstrom
Glicerol:	Raio molecular 3,1 angstrom
Glucose:	Raio molecular 4,4 angstrom
Sacarose:	Raio molecular 5,3 angstrom

Deste modo, o tamanho do soluto pode ser convertido em peso molecular e vice-versa.

O tamanho do soluto não se equipara ao tamanho dos poros; caso contrário isto significaria que todo o líquido existente nos poros maiores que o tamanho molecular do soluto estaria disponível como volume acessível: isto é incorrecto devido ao efeito do volume excluído, também conhecido como efeito de parede.

Uma maneira directa para caracterizar o limite de exclusão molecular é: (i) quantificar a partição de sondas moleculares, (ii) calcular o volume (ou peso) acessível como se descreveu acima e (iii) normalizá-lo ao volume (ou peso) total de gel.

O limite de exclusão molecular desejado é conseguido pela manipulação de variáveis de produção, tais como a interligação das ramificações do polímero e a concentração de agente reticulante (ver abaixo). De um modo geral, os polímeros são produzidos para terem um limite de exclusão molecular que se baseia no ião (e. g., anião) a ser encontrado e na identidade provável das substâncias interferentes que se pretendem excluir, assim como na quantidade tolerável da invenção, de dilatação para a utilização pretendida para o polímero. Nalgumas formas de realização da invenção, o polímero de ligação a iões apresenta uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico), definida segundo o protocolo descrito acima e medida num meio fisiológico, menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo. Nalgumas formas de realização da invenção, o polímero de ligação a iões apresenta uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico) menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 1,8 vezes o PM do ião alvo. Nalgumas formas de realização da invenção, o polímero de ligação a iões apresenta uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico) menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 1,6 vezes o PM do ião alvo. Nalgumas formas de realização da invenção, o polímero de ligação a iões apresenta uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico) menor do que cerca de 60%, menor

do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 1,4 vezes o PM do ião alvo. Nalgumas formas de realização da invenção, o polímero de ligação a iões apresenta uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico) menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 1,2 vezes o PM do ião alvo. Em formas de realização, a invenção proporciona um polímero de ligação a fosfato apresentando uma distribuição de volume de poro do gel (volume de permeação crítico), definida segundo o protocolo descrito acima e medida num meio fisiológico, menor do que cerca de 60%, menor do que cerca de 40% ou menor do que cerca de 20% do volume de poro do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200, de um modo mais preferido, maior do que cerca de 180, de um modo mais preferido, maior do que cerca de 160, de um modo mais preferido, maior do que cerca de 140, e de um modo muito preferido maior do que cerca de 120.

4) Capacidade de ligação. Os polímeros aqui descritos exibem propriedades de ligação a iões, duma maneira geral propriedades de ligação a aniões. Em formas de realização preferidas, os polímeros exibem propriedades de ligação a fosfato. A capacidade de ligação a iões (e. g., fosfato) é uma medida da quantidade de um ião particular que um aglutinante de iões pode fixar numa dada solução. Por exemplo as capacidades de ligação de polímeros de ligação a iões podem ser medidas *in vitro*, e. g., em água ou em soro fisiológico, ou *in vivo*, e. g., a partir da excreção urinária de iões (e. g., fosfato), ou *ex vivo*, utilizando e. g., aspirados, e. g., quimo obtido de

animais de laboratório, doentes ou voluntários. As medições podem ser feitas numa solução contendo apenas o ião alvo, ou, pelo menos, nenhum outro soluto competidor que vá competir com os iões alvo para ligação ao polímero. Nestes casos será utilizado um tampão não interferente. Alternativamente pode efectuar-se medições na presença de outros solutos competidores, e. g., outros iões ou metabolitos, que competem com os iões alvo para ligação à resina.

A capacidade de ligação a iões para um polímero pode ser calculada como $V \cdot (C_{\text{início}} - C_{\text{eq}}) / P$, expressa em mmol/g, em que V é o volume fixo da solução utilizada, em L; $C_{\text{início}}$ é a concentração inicial do ião alvo na solução em mM; C_{eq} é a concentração do ião alvo no equilíbrio na solução em mM, depois de ter sido adicionado um peso P, em gramas, de polímero e deixado equilibrar.

Nalgumas formas de realização, o polímero liga fosfato. Para utilização *in vivo*, e. g., no tratamento da hiperfosfatemia, é desejável que o polímero possua uma capacidade elevada de ligação ao fosfato. As medições *in vitro* da capacidade de ligação não traduzem necessariamente as capacidades de ligação *in vivo*. Assim é útil definir capacidade de ligação em termos de capacidade *in vitro* e *in vivo*.

A capacidade de ligação ao fosfato *in vitro* dos polímeros da invenção num tampão não interferente podem ser maiores do que cerca de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0 ou 10,0 mmol/g. Nalgumas formas de realização, a capacidade de ligação de fosfato *in vitro* dos polímeros da invenção para o ião alvo é maior do que cerca de 0,5 mmol/g, de um modo preferido, maior do que cerca de 2,5 mmol/g, de um modo ainda mais

preferido maior do que cerca de 3 mmol/g, de um modo ainda mais preferido maior do que cerca de 4 mmol/g, e de um modo ainda mais preferido maior do que cerca de 6 mmol/g. Nalgumas formas de realização, a capacidade de ligação de fosfato pode variar desde cerca de 0,5 mmol/g a cerca de 10 mmol/g, de um modo preferido, desde cerca de 2,5 mmol/g a cerca de 8 mmol /g e de um modo ainda mais preferido desde cerca de 3 mmol/g a cerca de 6 mmol/g. Conhece-se várias técnicas na matéria para determinar a capacidade de ligação ao fosfato. A capacidade de ligação ao fosfato *in vitro* dos polímeros da invenção é medida como se descreve no Exemplo 1 para a medição da capacidade de ligação num tampão não interferente.

Nalgumas formas de realização, a capacidade média de ligação ao fosfato *ex vivo* dos polímeros de ligação a fosfato da invenção, medida em aspirados rerecolhidos de indivíduos humanos, é maior do que cerca de 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0 ou 6,0 mmol/g. Os líquidos recolhidos *ex vivo* são obtidos como se descreve no Exemplo 1, a partir de indivíduos normais, e a ligação é medida como para um tampão não interferente. Retiram-se valores médios de cerca de 5-15, ou cerca de 15-30, ou cerca de 30-60 indivíduos. Nalgumas formas de realização são efectuadas medições em 6-12 indivíduos.

Como aqui utilizado, "capacidade média de ligação ao fosfato *in vivo*" refere-se à capacidade de ligação de um polímero como medida em indivíduos humanos normais a menos que especificado de outro modo, e em que a ligação ao fosfato do polímero é medida pela diminuição na excreção urinária de fosfato combinada com a medição do fosfato excretado nas fezes na forma de fosfato livre e ligado ao polímero (ver abaixo). Os

valores médios são retirados de cerca de 5-15, ou cerca de 15-30, ou cerca de 30-60 indivíduos. Nalgumas formas de realização, as medições são efectuadas em 6-12 indivíduos. Nalgumas formas de realização, a capacidade média de ligação ao fosfato *in vivo* dos polímeros da invenção, medida de um modo preferido, em indivíduos humanos, é, pelo menos, cerca de 0,3 mmol/g, pelo menos, cerca de 0,5 mmol/g, pelo menos, cerca de 0,8 mmol/g, pelo menos, cerca de 1,0 mmol/g, pelo menos, cerca de 1,5 mmol/g, pelo menos, cerca de 2,0 mmol/g, pelo menos, cerca de 3,0 mmol/g, pelo menos, cerca de 4,0 mmol/g, pelo menos, cerca de 5,0 mmol/g, ou , pelo menos, cerca de 6,0 mmol/g.

A capacidade de ligação *in vivo* do polímero pode ser de um modo preferido, determinada medindo o balanço do ião alvo (e. g., ião fosfato) em mamíferos, de um modo preferido, em humanos: fornece-se aos indivíduos uma refeição com um teor controlado de fosfato e polímero de ligação e monitoriza-se a ingestão de fosfato e o fosfato excretado nas fezes e na urina. O estudo compreende um período de eliminação seguido de um período em que os indivíduos tomam uma dose diária, de um modo preferido, t.i.d., de aglutinante de fosfato, seguido de vários dias sem tratamento para observar o regresso ao valor de base. A depleção de fosfato na urina coincide geralmente com o aumento de fosfato nas fezes. As moles de fosfato excretadas nas fezes subtraídas do valor de base, e divididas pelo peso de aglutinante administrado proporciona uma medição da capacidade de ligação *in vivo*. A menos que indicado de outro modo, as medições "*in vivo*" aqui mencionadas utilizam o protocolo acima. Um outro método consiste na medição da ligação ao fosfato *in vivo* e *in situ* seguindo o protocolo indicado no Exemplo 1, em que os mamíferos são entubados com um tubo duplo de lúmen para

recuperar o quimo num determinado local do intestino delgado. Fornece-se uma refeição com um certo teor de fosfato em conjunto com um teor conhecido de aglutinante de fosfato e um marcador. O marcador pode ser um corante ou um polímero não absorvível (e. g., polietilenoglicol), o qual é depois doseado no quimo para determinar a diluição que ocorre durante o processo de digestão. A concentração efectiva de aglutinante é depois calculada a partir da concentração inicial na refeição e da proporção de diluição medida a partir da experiência com o marcador. Analisa-se o fosfato total na amostra de quimo. Mede-se o fosfato "solúvel" centrifugando a amostra e decantando o sobrenadante e analisando em relação ao fosfato. O fosfato "ligado" é obtido pela diferença entre os fosfatos total e solúvel. Realiza-se duas séries de experiências num grupo de indivíduos (6-12) que tomam alternadamente um placebo (celulose microcristalina) ou o fármaco: A capacidade de ligação é obtida medindo o aumento do fosfato "ligado" entre os dois conjuntos de experiências, *i. e* com e sem a administração de fármaco e dividindo pela concentração de aglutinante. O cálculo pode ser feito numa base individual ou por grupo.

B. Preparação de Polímeros

Os polímeros da invenção são preparados por métodos conhecidos dos especialistas na técnica; por exemplo, monómeros de ligação a iões ou seus precursores podem ser copolimerizados na presença de um agente reticulante; um polímero de ligação a iões pré-formado é subsequentemente reticulado através de uma reacção química ou por irradiação; ou um polímero precursor é primeiramente reticulado e depois feito reagir para produzir os grupos funcionais de ligação a iões no polímero.

Os polímeros são obtidos por técnicas de suspensão directa ou inversa, emulsão, precipitação, polimerização em aerossol ou utilizando métodos de polimerização/reticulação em bruto e processos de redução de tamanho, tais como extrusão e moagem. Os processos podem ser realizados como processos descontínuos, semi-contínuos e contínuos.

A proporção de dilatação, interferência na ligação, capacidade de ligação e limite de exclusão de PM são afectados por, pelo menos, as seguintes variáveis da composição e processo:

- 1 - Concentração das reticulações químicas das cadeias do polímero.
- 2- A proporção de (monómero + agente reticulante) relativamente ao solvente na reacção de reticulação.
- 3 - A carga líquida de polímero (ao pH fisiológico e tonicidade do meio no qual ele será utilizado).
- 4 - O balanço hidrófilo/hidrófobo da estrutura central do polímero.
- 5 - A presença ou ausência de uma estrutura de revestimento, em que o componente de revestimento restringe a extensão de dilatação do material interior.

No que se segue são exemplificadas as gamas de operação preferidas para as variáveis de composição e processo com materiais de poliamina reticulada com propriedades de ligação a fosfato. Entender-se-á que estas são apenas condições ilustrativas, e que os métodos aqui descritos podem ser utilizados na selecção e produção de polímeros que ligam uma

gama grande de solutos, como será evidente para um especialista na técnica.

1) Concentração das reticulações químicas das cadeias de polímero. A concentração de reticulações químicas é uma particularidade importante que controla as propriedades de dilatação e distribuição de poro do polímero. Uma forma conveniente para descrever os polímeros da invenção é definir uma unidade estrutural de tipo amina e o seu número médio de ligações ao resto do polímero. "A" é definida como a unidade de repetição de tipo amina e "NC" é o número médio de ligações a partir de A; NC pode ser 2, 3, 4 e superior. Para formar um gel insolúvel, NC deverá ser duma maneira geral superior a 2.

Os valores de NC podem ser depois traduzidos em proporções estequiométricas amina: agente reticulante pelas equações seguintes:

Para monómeros com peso molecular baixo, e. g., N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano ou 1,3-diaminopropano, $NC = B \cdot Fb / A$, em que B é o número de moles de agente reticulante, Fb é o número de grupos em B que reagem com A para estabelecer uma ligação covalente e A é o número de moles de amina.

Quando o material de tipo amina é de peso molecular elevado e resulta da polimerização de um monómero de amina, tal como vinilamina, polietilenoimina, polivinilamina ou polialilamina, a expressão é modificada para ter em conta as 2 ligações que unem as unidades estruturais monoméricas na estrutura central do polímero. NC fica então: $NC = (2^\circ A + B^\circ Fb) / A$.

Inversamente, a proporção molar de agente reticulante relativamente à amina pode ser calculada a partir do valor de NC desejado manipulando as equações anteriores:

Amina de peso molecular baixo:

$$B/A = NC \cdot F_b$$

Amina de peso molecular elevado:

$$B/A = (NC - 2) \cdot F_b$$

A Tabela a seguir mostra algumas exemplos de conversão entre NC e a proporção efectiva de agente reticulante em relação à amina, em que a amina é um material de peso molecular elevado ou uma molécula pequena e em que o material agente reticulante é di- ou tri-funcional.

Material de amina	Tipo de amina	Agente reticulantes	F _b	NC desejado	Proporção molar A/B	Equação
Polialilamina	PM elevado	epicloro-hidrina	2	22	0,10	b
Polivinilamina	PM elevado	1,3-dicloropropano	2	25	0,25	b
Polietilenoimina	PM elevado	N-tris(2-cloro-etil)amina	3	22	0,07	b
1,3-diaminopropano	Amina de PM baixo	1,3-dicloropropano	2	2	1,00	a
N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano	Amina de PM baixo	epicloro-hidrina	2	4	2,00	a
N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano	Amina de PM baixo	N-tris(2-cloro-etil)amina	3	4	1,33	a

(a) : $B/A = NC / F_b$

(b) : $B/A = (NC - 2) / F_b$

Surpreendentemente constatou-se que a selectividade de ligação, a qual reflecte a eficácia *in vivo*, passava através de um optimum relativamente ao NC: na gama baixa de valores de NC, o material tendia a dilatar consideravelmente e mostrava acessoriamente muita interferência na ligação num simulacro GI. No entanto na gama alta, o material tinha uma capacidade de ligação intrínseca consideravelmente baixa o que, obviamente, baixava o desempenho global *in vivo*. Determinou-se que os valores optimums de NC se situavam entre 2,05 e 5 dependendo dos sistemas amina/agente reticulante.

No entanto, a gama optimum para dar a combinação desejada de características no polímero final depende do monómero específico e agente reticulante utilizados, assim como de outras condições utilizadas no processo de produção, tal como a concentração inicial do monómero no meio reaccional e é uma questão de experiências de rotina.

Nalgumas formas de realização, a proporção de agente reticulante em relação aos grupos amina totais dos monómeros no polímero é maior do que 50% molar, 60% molar, 70% molar, 80% molar ou 90% molar.

Nalgumas formas de realização da invenção que proporcionam um polímero de ligação a fosfato contendo um ou mais monómeros de amina de peso molecular baixo e um ou mais agente reticulantes, NC é maior do que cerca de 2, ou maior do que cerca de 3, ou maior do que cerca de 4. Nalgumas formas de realização, os polímeros são preparados a partir de monómeros de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano (monómeros de PM baixo) reticulados com epicloro-hidrina ($F_b = 2$), em que B/A é desde cerca de 2,0 (mol/mol) a cerca de 3,0 (mol/mol) (i.

e., NC é desde cerca de 4 a cerca de 6), ou desde cerca de 2,3 (mol/mol) a cerca de 2,7 (mol/mol) (i. e., NC é desde cerca de 4,6 a cerca de 5,4), ou cerca de 2,5 (mol/mol) (isto é, NC é de cerca de 5,0). Nalgumas formas de realização, os polímeros são preparados a partir de monómeros de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano reticulados com epícloro-hidrina, em que a proporção inicial do monómero em relação à água é desde cerca de 3:1 p/p até 1:3 p/p ou desde cerca de 1,5:1 a cerca de 2:1 p/p, ou cerca de 1:1, ou cerca de 3:1, em que B/A é desde cerca de 2,0 (mol/mol) a cerca de 3,0 (mol/mol) (i. e., NC é desde cerca de 4 a cerca de 6), ou desde cerca de 2,3 (mol/mol) a cerca de 2,7 (mol/mol) (i. e., NC é desde cerca de 4,6 a cerca de 5,4), ou cerca de 2,5 (mol/mol) (i. e., NC é de cerca de 5,0).

2) A proporção de (monómero + agente reticulante) relativamente ao solvente na reacção de reticulação. Proporções elevadas de (monómero + agente reticulante) relativamente ao solvente favorecem materiais densamente reticulados quando todas as restantes condições são mantidas constantes. Por exemplo, quando é utilizada uma amina de peso molecular elevado e quando o comprimento da cadeia e a concentração de polímero são suficientemente grandes, são produzidas interligações entre cadeias que dão origem a muitos nódulos de reticulação assim que a estrutura seja quimicamente reticulada. Duma maneira mais geral, tanto para as aminas de peso molecular elevado como baixo, uma proporção elevada de (monómero + agente reticulante) relativamente ao solvente tende a minimizar a extensão das reacções secundárias que originam defeitos no gel (e. g., reticulação intracadeia originando estruturas cíclicas, reacção de reticulação incompleta originando extremidades pendentes).

Esta condição é determinada principalmente pelas concentrações tanto do monómero (e. g., amina) como do agente reticulante no meio reaccional. Nalgumas formas de realização da invenção, a concentração de monómero e agente reticulante no meio reaccional é maior do que cerca de 20% em peso, de um modo preferido, maior do que 40% em peso, de um modo mais preferido, maior do que 60% em peso. Nalgumas formas de realização, utiliza-se uma proporção (monómero + agente reticulante):solvente (e. g., água) entre cerca de 3:1 a cerca de 1:3 (p/p). Nalgumas formas de realização, utiliza-se uma proporção (monómero + agente reticulante):solvente (e. g., água) entre cerca de 3:1 a cerca de 1:1 (p/p). Nalgumas formas de realização, utiliza-se uma proporção (monómero + agente reticulante):solvente (e. g., água) de cerca de 3:1, ou cerca de 2,5:1, ou cerca de 2,0:1, ou cerca de 1,5:1, ou cerca de 1 : 1 (p/p). O agente reticulante pode ser adicionado em várias alturas, dependendo do processo de polimerização. Nalgumas formas de realização, a proporção monómero:solvente inicial (antes da adição do agente reticulante) é entre cerca de 4:1 a cerca de 1:1, ou entre cerca de 3:1 a cerca de 1:1; o agente reticulante é depois adicionado para compreender entre cerca de 100% molar a cerca de 400% molar do teor inicial de monómero, ou entre cerca de 200% molar a cerca de 300% molar do teor inicial de monómero. Nalgumas formas de realização, o monómero é N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano e o agente reticulante é epicloro-hidrina, e a proporção inicial monómero:água é entre cerca de 4:1 até 1:1, ou entre cerca de 3:1 a cerca de 1:1, ou cerca de 1,7, ou cerca de 1,73; e o agente reticulante é adicionado entre cerca de 200% molar a cerca de 300% molar do teor de monómero, ou cerca de 230% molar a cerca de 270% molar, ou cerca de 250% molar.

Nalgumas formas de realização, e. g., as formas de realização nas quais o monómero é uma polialilamina, a quantidade de monómero é muito maior do que a quantidade de agente reticulante (e. g., dez vezes o agente reticulante numa base molar e ainda mais numa base em peso) e as proporções anteriores podem ser expressas como proporções monómero:solvente, ignorando o agente reticulante. Nalgumas formas de realização, o monómero (e. g., polialilamina) está presente numa proporção monómero:solvente de cerca de 3:1 a cerca de 1:3. Nalgumas formas de realização, o monómero é polialilamina e o agente reticulante é epicloro-hidrina, em que a polialilamina está presente numa proporção monómero:água de cerca de 3:1 a cerca de 1:3, e a epicloro-hidrina é adicionada à mistura reaccional a cerca de 10% molar do teor total de polialilamina.

Quando possível os processos sem solvente são ainda mais preferidos: numa forma de realização a amina e o agente reticulante são rapidamente misturados e subsequentemente dispersos puros numa fase contínua, e. g., água. A reacção de reticulação ocorre dentro das gotas dispersas e são recuperadas como pérolas.

3) A carga líquida do polímero (ao pH e tonicidade fisiológicos). A carga líquida do polímero é dada pelo teor em moles da ligação de iões, sua carga intrínseca e grau de ionização ao pH fisiológico. A densidade de carga situa-se de um modo preferido, na gama de 3 até 20 mmol/g, de um modo preferido, 6 até 15 mmol/g.

4) O balanço hidrófilo/hidrófobo da estrutura central do polímero. O balanço hidrófilo/hidrófobo do polímero permite

controlar um tanto independentemente a densidade de reticulação química e a proporção de dilatação. A proporção de dilatação é muito sensível ao parâmetro de interacção polímero-solvente χ_{ij} como descrito no formalismo de Flory-Huggins (Flory PJ. "Principles of Polymer Chemistry, Cornell Ithaca Pub. 1953)). O aumento dos valores de χ_{ij} até 0,4 e mais cria más condições de solvente para o polímero, o qual tenta, então, minimizar a interacção monómero-solvente (água) e consequentemente dilata muito menos. Isto pode ser conseguido incorporando unidades hidrófobas no gel, tal como substituintes (poli)aromáticos hidrófobos de cadeia comprida, ou grupos fluorados. Quando é escolhida esta estratégia para controlar a extensão de dilatação e, consequentemente, o limite de exclusão dos géis, o nível de monómeros hidrófobos e agente reticulantes é entre cerca de 0,5% molar a cerca de 50% molar, de um modo preferido, entre cerca de 20% e 50%.

Em métodos preferidos, a hidrofobicidade absoluta é quantificada pela diferença absoluta no log P dos monómeros. Quantitativamente, a natureza hidrófoba/hidrófila dos monómeros pode ser determinada de acordo com o log P dos monómeros particulares, o qual é por vezes referido como o coeficiente de partição octanol-água. Os valores de Log P são bem conhecidos e são determinados segundo um ensaio corrente que determina a concentração de monómero numa mistura separada de água/1-octanol. Em particular estão comercialmente disponíveis, assim como na internet, programas de computador que permitem estimar os valores de log P para monómeros particulares. Alguns dos valores de log P nesta aplicação foram estimados no sítio da rede <http://esc.syrres.com/interkow/kowdemo.htm>, o qual proporciona um valor estimado de log P para moléculas através da

simples inserção do número de registo CAS ou de uma notação química. Os monómeros hidrófobos terão, tipicamente, um valor de log P superior a zero e os monómeros hidrófilos terão tipicamente um valor de log P próximo ou inferior a zero. De um modo geral, o log P dos monómeros hidrófobos para efeitos deste conceito inventivo deveria ser de, pelo menos, cerca de 0,5, de um modo mais preferido, pelo menos, cerca de 0,75, de um modo ainda mais preferido, pelo menos, cerca de 1,0, de um modo ainda mais preferido de, pelo menos, cerca de 1,5 e de um modo muito preferido de, pelo menos, cerca de 2.

5) A presença de uma estrutura de revestimento do núcleo, na qual o componente de revestimento restringe a extensão de dilatação do material central. Partículas de gel com morfologias de revestimento no núcleo são úteis no contexto da invenção: o material do revestimento pode limitar a dilatação, limitando desse modo o limite de exclusão, através da imposição de uma resistência química à pressão de dilatação proveniente do material no núcleo, o qual poderia de outro modo dilatar muito mais. O material do revestimento pode ter a mesma composição do núcleo, mas com uma densidade de reticulação muito maior. A concepção de tais materiais de revestimento no núcleo e o método para os preparar podem ser encontrados no Pedido de Patente U.S. N° 10/814789.

O material de revestimento pode estar química ou fisicamente ancorado ao material do núcleo ou fisicamente revestido. No primeiro caso, o revestimento pode ser produzido sobre o componente do núcleo por meios químicos, por exemplo., por: enxerto químico do polímero de revestimento no núcleo utilizando polimerização viva a partir de sítios activos ancorados no polímero do núcleo; reacção interfacial, i. e., uma

reação química localizada à superfície da partícula do núcleo, tal como policondensação interfacial; e utilizando copolímeros de bloco como agentes de suspensão durante a síntese de partículas do núcleo.

A reação interfacial e a utilização de polímeros de bloco são técnicas preferidas quando se utilizam métodos químicos. Tipicamente, no percurso de reação interfacial, a periferia da partícula do núcleo é quimicamente modificada fazendo reagir moléculas pequenas ou macromoléculas na interface do núcleo. Por exemplo faz-se reagir uma partícula nuclear de ligação a iões contendo amina com um polímero contendo grupos reactivos com aminas, tais como grupos epoxi, isocianato, ésteres activados, halogenetos para formar um revestimento reticulado em torno do núcleo.

Noutra forma de realização, o revestimento é em primeiro lugar preparado utilizando policondensação interfacial ou coacervação por solvente para produzir cápsulas. O interior da cápsula é depois preenchido com precursores de formação do núcleo para construir o núcleo no interior da película da cápsula.

Nalgumas formas de realização que utilizam a abordagem de copolímero de bloco pode usar-se um copolímero de bloco anfifílico como um agente de suspensão para formar a partícula do núcleo num processo de formação de partícula em suspensão inversa ou directa. Quando se utiliza um processo em suspensão inversa de água-em-óleo, o copolímero de bloco compreende, então, um primeiro bloco solúvel na fase oleosa contínua e um outro bloco hidrófilo contém grupos funcionais que podem reagir com o polímero do núcleo. Quando adicionada à fase aquosa,

conjuntamente com o precursor de formação do núcleo e a fase oleosa, o copolímero de bloco localiza-se na interface água-em-óleo e actua como um agente de suspensão. O bloco hidrófilo reage com o material do núcleo ou co-reage com os precursores de formação do núcleo. Depois das partículas terem sido isoladas da fase oleosa, os copolímeros de bloco formam uma película fina ligada covalentemente à superfície do núcleo. A natureza química e o comprimento dos blocos podem ser modificados para alterar as características de permeação do revestimento em relação aos solutos de interesse.

Quando o material de revestimento é fisicamente adsorvido ao material do núcleo pode utilizar-se técnicas de microencapsulação bem conhecidas, tais como coacervação por solvente, revestimento por pulverização em leito fluidizado ou processos multiemulsão. Um método de microencapsulação preferido é o revestimento por pulverização em leito fluidizado na configuração de Wurster. Ainda numa outra forma de realização, o material de revestimento actua apenas temporariamente para retardar a dilatação da partícula do núcleo enquanto na boca e esófago, e desintegra-se opcionalmente no estômago ou duodeno. Neste caso o revestimento é seleccionado para dificultar a transferência de água para a partícula do núcleo, criando uma camada de hidrofobicidade elevada e de permeabilidade muito baixa à água.

Assim, num aspecto, a invenção proporciona um método para seleccionar um polímero de ligação a iões, em que o polímero contém um monómero e um agente reticulante e em que o polímero possui, pelo menos, uma das características de a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada

por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente:

i) modificando as seguintes variáveis de composição e processo

- 1) a proporção de agente reticulante relativamente ao monómero;
- 2) a proporção de (monómero + agente reticulante) relativamente ao solvente no meio reaccional;
- 3) a carga líquida do polímero aos pH e tonicidade fisiológicos; e/ou
- 4) o balanço hidrófilo / hidrófobo da estrutura central do polímero

ii) avaliando as propriedades de dilatação, porosidade e interferência na ligação ao ião do polímero resultante; e

iii) seleccionando um polímero que possua , pelo menos, uma das características anteriores.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um método para melhorar as propriedades terapêuticas e/ou aptidão para administração e/ou as propriedades farmacêuticas de um polímero de poliamina compreendendo, pelo menos, um dos passos seguintes:

a) reticulação do referido polímero com um agente reticulante, de modo a que o número médio de ligações ao

monómero de poliamina se situe entre cerca de 2,05 e cerca de 6; e/ou

b) produção do referido polímero por um processo em que a poliamina está inicialmente presente em água numa proporção de poliamina: água desde cerca de 3:1 a cerca de 1:3.

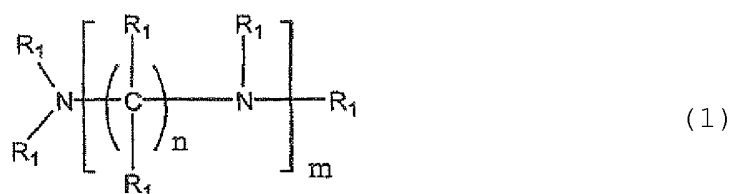
B. Monómeros

Pode utilizar-se quaisquer monómeros e agente reticulantes adequados nos polímeros da invenção. Quando o polímero liga fosfato ou oxalato, o polímero compreende geralmente uma poliamina e um agente reticulante. As poliaminas incluem monómeros funcionais de amina, tais como os descritos nas Patentes U.S. N° 5496545; 5667775; 6509013; 6132706; e 5968499; e nos Pedidos de Patente US N° 10/806495 e 10/701385. Estas patentes e pedidos de patente são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

Nalgumas formas de realização, a invenção proporciona polímeros de ligação a iões que contêm unidades amina reticuladas. Nalgumas destas formas de realização, os polímeros são caracterizados por um ou mais das características de dilatação baixa, ligação de iões *in vivo* elevada, baixa interferência de iões interferentes e/ou porosidade específica. Os polímeros, incluindo os homopolímeros e copolímeros, com unidades estruturais básicas de amina reticuladas são aqui referidos como polímeros de amina reticulados. As unidades repetitivas básicas de amina no polímero podem ser separadas pelo mesmo comprimento ou comprimentos diferentes de unidades estruturais de ligação (ou intercaladas). Nalgumas formas de

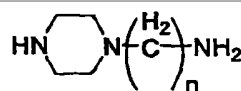
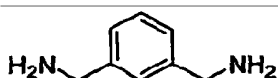
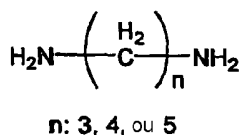
realização, os polímeros compreendem as unidades estruturais básicas de uma amina e de uma unidade de ligação intercalada. Noutras formas de realização, as unidades múltiplas de amina estão separadas por uma ou mais unidades de ligação.

Um monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula I



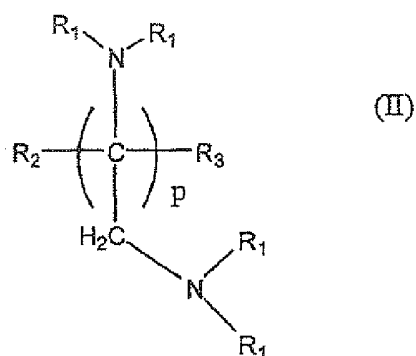
em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; m é igual ou maior do que 1; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Numa forma de realização, a invenção é um polímero de amina reticulado compreendendo uma amina de Fórmula I, como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

As aminas preferidas de fórmula I incluem:



Num aspecto, a invenção proporciona métodos de tratamento de um animal, incluindo um humano, utilizando os polímeros da invenção. Uma forma de realização deste aspecto é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulada, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula I.

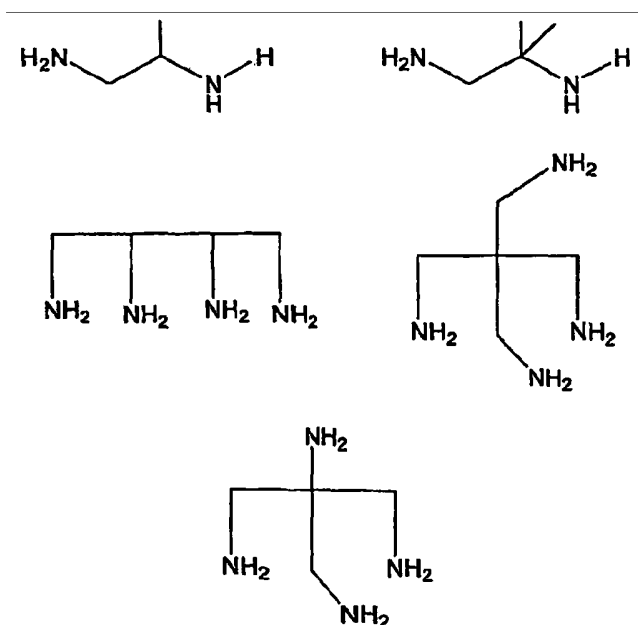
Um segundo monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula II



em que p é 1, 2, 3 ou 4; cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído; R₂ e R₃ são, cada, independentemente, H, alquilo ou arilo opcionalmente substituído, na condição de que quando p=1, R₂ e R₃ não sejam H e quando p=2, 3 ou 4, R₂ e R₃ sejam H, alquilo ou -C(R₁)₂-R₄-N(R₁)₂, em que R₄ é uma ligação ou metileno; além disso, nalgumas formas de realização, as aminas de fórmula II incluem aminas em que p é maior do que 4. Em várias formas de realização, p pode ser maior do que 8, maior do que 12, maior do que 16 ou maior do que 20. Noutras formas de realização, p pode ser menor do que 25, menor

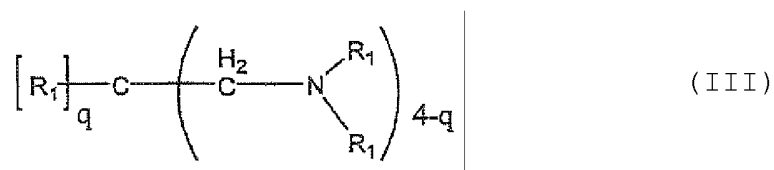
do que 20, menor do que 15 ou menor do que 10. Numa forma de realização a invenção é um polímero de amina reticulado compreendendo uma amina de fórmula II como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

As aminas preferidas de fórmula II incluem:



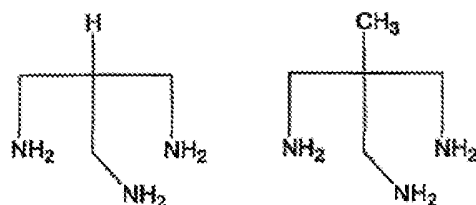
Uma forma de realização da invenção é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal PELA administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulado, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula II.

Um terceiro monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula III



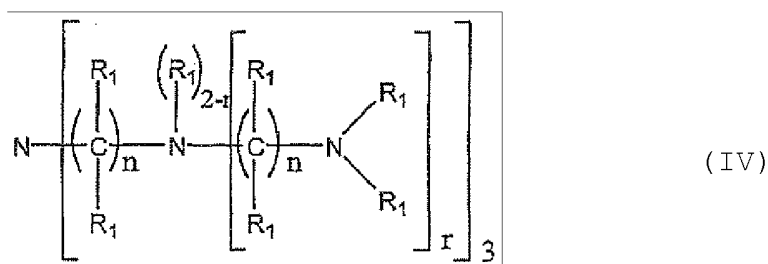
em que q é 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Numa forma de realização, a invenção é um polímero de amina reticulado compreendendo uma amina de fórmula III, como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

As aminas preferidas de fórmula III incluem:



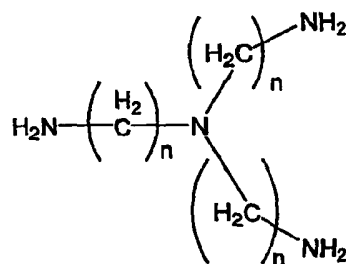
Uma forma de realização da invenção é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulado, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula III.

Um quarto monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula IV



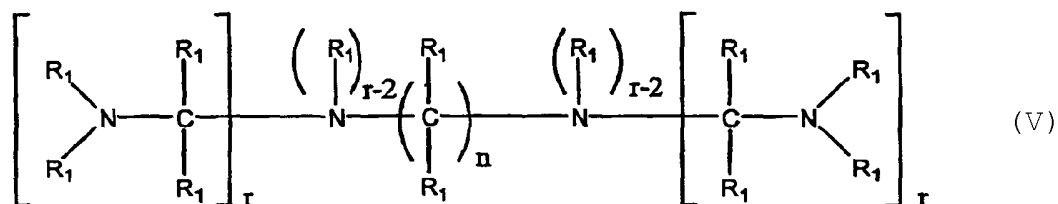
em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R_1 é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R_1 vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Numa forma de realização, a invenção é um polímero de amina reticulado compreendendo uma amina de fórmula IV como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

Uma amina preferida de fórmula IV inclui:



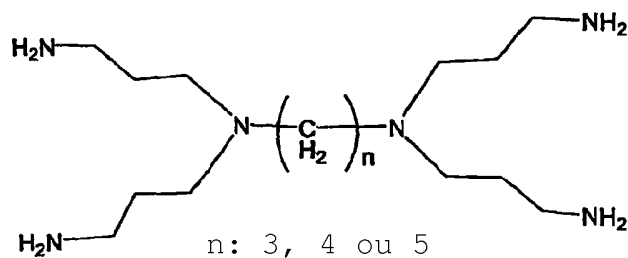
Uma forma de realização da invenção é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulado, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula IV.

Um quinto monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula V



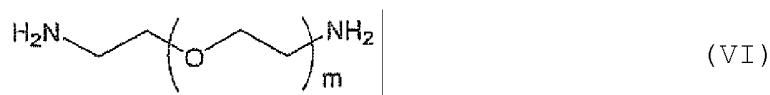
em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R_1 é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R_1 vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído. Numa forma de realização, a invenção é um polímero de amina reticulado compreendendo uma amina de fórmula V como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

As aminas preferidas de fórmula V, incluem:



Uma forma de realização da invenção é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulado, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula V.

Um sexto monómero útil nos polímeros da invenção compreende uma amina de fórmula VI



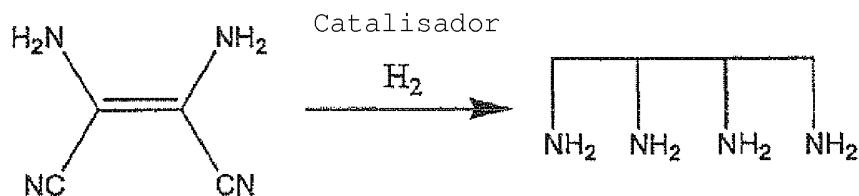
em que cada m é, independentemente, igual ou maior do que 3. Numa forma de realização, a invenção é um polímero de amina

reticulado compreendendo uma amina de fórmula VI, como descrita, em que a amina é reticulada com um agente reticulante.

Uma forma de realização da invenção é um método para remover fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de um polímero de amina reticulado, em que o referido polímero compreende uma amina de fórmula VI.

As aminas representadas pelas fórmulas gerais I-VI podem ser sintetizadas por métodos bem conhecidos na técnica. Estas técnicas de síntese incluem a conversão catalítica de álcoois, aminação redutiva de compostos de carbonilo, adições de Michael e hidrogenação de nitrilos (ver, por axemplo, Karsten Eller *et al*, Ullmann's Enciclopedia of Industrial Chemistry 2002 de Wiley-VCH Verlag GbH & Co. KGaA). Também estão comercialmente disponíveis vários monómeros pequenos de amina e/ou amina e unidades de ligação intercaladas.

Numa forma de realização, uma amina útil na presente invenção, tetrametilenotetraamina, representada abaixo, é sintetizada por hidrogenação catalítica do diaminomaleonitrilo (DAMN) comercialmente disponível:



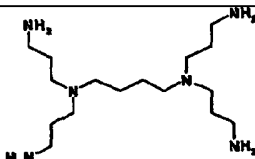
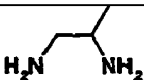
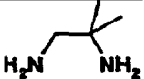
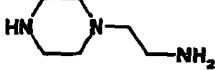
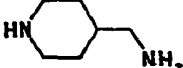
As aminas que podem ser utilizadas na presente invenção não estão limitados a, mas são, tipicamente, aminas pequenas que

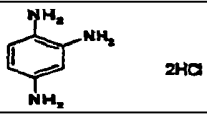
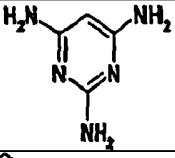
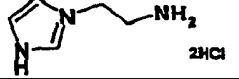
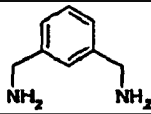
servem como monómeros ou partes de unidades monoméricas para as reacções de polimerização. Nalgumas formas de realização, os monómeros são monómeros de peso molecular baixo, *i. e.*, monómeros com um peso molecular menor do que 200 g/mol.

Em formas de realização da invenção, os monómeros são não poliméricos, *e. g.*, aminas não poliméricas. Como aqui utilizado, um “polímero” abrange uma molécula de massa molecular relativa elevada, cuja estrutura compreende essencialmente a repetição múltipla de unidades derivadas, efectiva ou conceptualmente, de moléculas de massa molecular relativa baixa.

Exemplos de aminas que são adequadas para a síntese dos polímeros da presente invenção incluem, mas não se limitam às aminas apresentadas no Tabela 1.

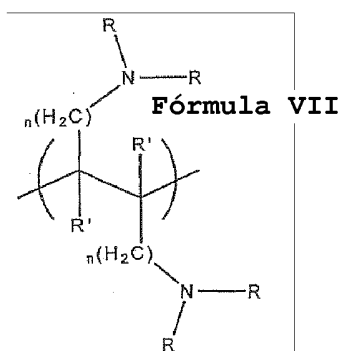
TABELA 1

Etiqueta	Tipo	Estrutura	PM (g/mol)
B-SM-20-TeA	Tetramina		316,54
B-SM-22-DA	Diamina		61,1
B-SM-23-DA	Diamina		88,15
B-SM-24-DA	Diamina		74,13
B-SM-25-DA	Diamina		88,15
B-SM-26-DA	Diamina		129,21
B-SM-27-DA	Diamina		114,19

Etiqueta	Tipo	Estrutura	PM (g/mol)
B-SM-28-TA	Triamina		196,08
B-SM-29-TA	Triamina		125,13
B-SM-31-DA	Diamina		184,07
B-SM-32-DA	Diamina		136,2

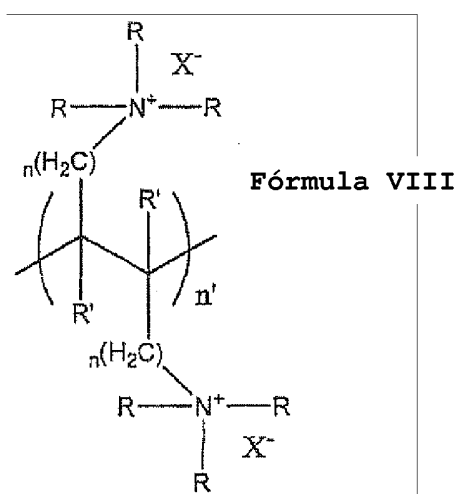
Monómeros de amina adicionais que podem ser utilizados nos polímeros da invenção incluem unidades de amina vicinais. O polímero pode ser um homopolímero incluindo unidades estruturais básicas de aminas vicinais ou ser um copolímero incluindo uma ou mais unidades repetidoras básicas de aminas vicinal e outros monómeros tais como acrilatos, metacrilatos, acrilamidas, metacrilamidas, ésteres de vinilo, vinilamidas, olefinas, estirenos, etc. O tamanho do polímero pode variar entre, por exemplo, cerca de 500 a cerca de 1 000 000 de Daltons.

Um monómero de amina vicinal útil nos polímeros da invenção é o monómero mostrado na fórmula VII:



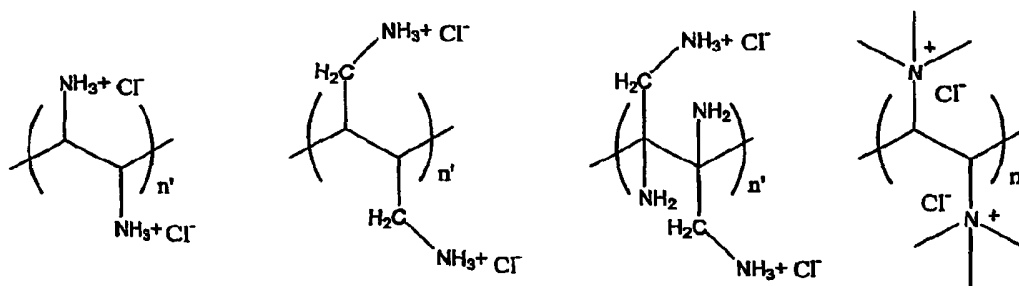
em que n é zero, um ou maior do que 1, cada R é independentemente um grupo químico adequado que complementa a valência do azoto, e cada R' é independentemente H , alquilo ou amino.

Noutra forma de realização, o polímero é caracterizado por uma unidade estrutural respectiva tendo a fórmula

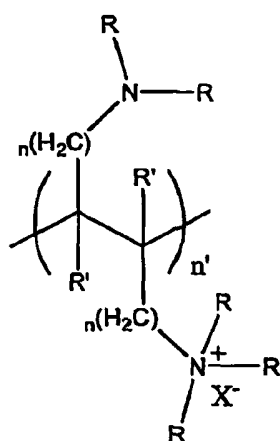


ou um seu copolímero, em que n é zero, um ou maior do que 1, cada R é independentemente um grupo químico adequado que complementa a valência do azoto, cada R' é independentemente H , alquilo ou amino, e X^- é um contraíção orgânico ou inorgânico carregado negativamente.

Os polímeros preferidos de fórmula VIII incluem:



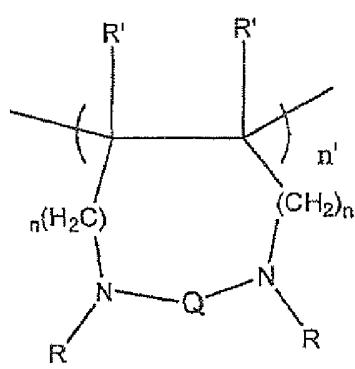
Os polímeros da presente invenção também incluem polímeros caracterizados por uma unidade respectiva tendo a fórmula



Fórmula IX

em que n é zero, um ou maior do que 1, cada R é independentemente um grupo químico adequado que complementa a valência de azoto, cada R' é independentemente H , alquilo ou amino, e X^- é um contra-íão orgânico ou inorgânico carregado negativamente.

Numa forma de realização, os grupos R de átomos de azoto vicinais são ligados um ao outro para originar uma estrutura como representada na fórmula X



Fórmula X

em que Q é uma ligação, alquilo, alquilamino, alquilcarbonilo, alcenilo, arilo ou heterociclilo.

Nos polímeros aqui descritos, n é zero, um ou maior do que 1. Em formas de realização preferidas, n é 0-5, de um modo ainda mais preferido n é zero ou 1.

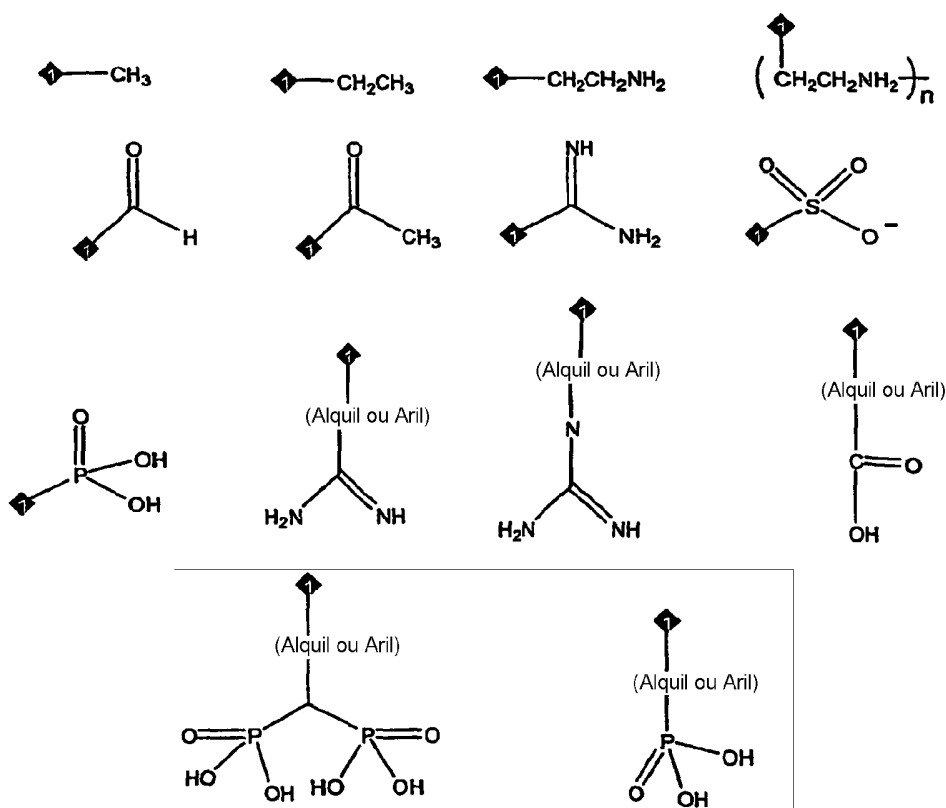
O valor de n' depende das propriedades desejadas para o polímero, da utilização potencial do polímero e das técnicas de síntese utilizadas.

O átomo de azoto pendente nas fórmulas VII, VIII, IX e X pode ser ligado a átomos tais como C, H, O, S, P e N de modo a que os grupos pendentes sejam nitroso, nitro, radical nitróxido, nitrona, nitreno, isocianato, carbazida, hidrazino, grupos diazo, imina, amidina, guanidina, sulfamato, fosforamidato e heterociclo.

Exemplos de grupos R adequados incluem H, halogéneo, R'', CO₂H, CO₂R'', COR'', C(=NR'')(NR''), CN, CONH₂, CONR''₂, OR'', SO₃R'', Si(R'')₃ e P(O)(OR'')₂. Os grupos R'' adequados incluem H, e grupos alquilo, acilo, alquilamino, alcenilo, heterociclilo e arilo opcionalmente substituídos. O R' preferido é H, metilo ou amino.

Os substituintes para os grupos R'' podem ser entidades iónicas com oxigénio, azoto, fósforo ou enxofre. Exemplos de substituintes são os grupos carboxilato, sulfonato, sulfamato, sulfona, fosfonato, fosfazeno, fosforamidata, grupos amónio quaternários ou grupos amina, e. g., alquil ou aril-aminas primárias e secundárias. Exemplos de outros substituintes adequados incluem hidroxilo, alcoxilo, carboxamida, sulfonamida, halogéneo, alquilo, arilo, hidrazina, guanadina, ureia e ésteres de ácido carboxílico.

Os grupos R preferidos incluem H e os grupos seguintes:

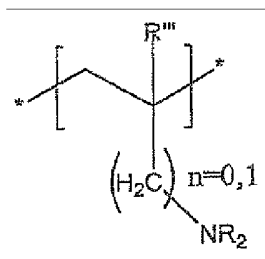


o ponto de ligação para os grupos R

Os contra-íões carregados negativamente, X^- , podem ser iões orgânicos, iões inorgânicos ou uma sua combinação. Os iões inorgânicos adequados para serem utilizados neste conceito inventivo incluem halogenetos (especialmente cloreto), carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato e sulfito. Os iões orgânicos adequados incluem acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicocolato e colato. O X^- preferido é cloreto ou carbonato.

Numa forma de realização preferida, o contra-íão não tem um efeito secundário prejudicial para o doente e é seleccionado de modo a ter um benefício terapêutico ou nutricional para o doente.

Um outro monómero de utilização nos polímeros da invenção é da fórmula XI mostrada a seguir,



em que R''' é H ou CH_3 e R tem o mesmo significado que acima. As estruturas preferidas de fórmula XI são aquelas em que $R=\text{H}$.

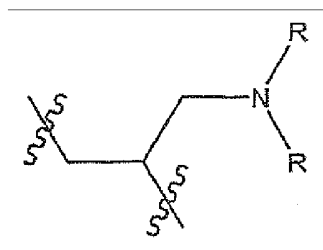
Numa forma de realização, o polímero é um copolímero em que uma das unidades estruturais básicas é um monómero como aqui descrito.

Os copolímeros da presente invenção podem ser copolímeros alternados ou aleatórios. De um modo geral, os monómeros que podem ser co-polimerizados com os precursores de amina incluem um ou mais monómeros seleccionados do grupo consistindo de monómeros de estireno, estireno substituído, acrilato de alquilo, acrilato de alquilo substituído, metacrilato de alquilo, metacrilato de alquilo substituído, acrilonitrilo, metacrilonitrilo, acrilamida, metacrilamida, N-alquilacrilamida, N-alquilmacrilamida, N,N-dialquilacrilamida, N,N-dialquilmacrilamida, isopreno, butadieno, etileno, acetato de vinilo, N-vinilamida, derivados de ácido maleico, éter de vinilo, alilo, metalilo e combinações destes. Também podem ser utilizadas versões funcionalizadas destes monómeros. Os monómeros ou comonómeros específicos que podem ser utilizados nesta invenção incluem, mas não estão limitados a, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo (todos os isómeros), metacrilato de butilo (todos os isómeros), metacrilato de 2-etil-hexilo, metacrilato de isobornilo, ácido metacrílico, metacrilato de benzilo, metacrilato de fenilo, metacrilonitrilo, α -metilestireno, acrilato de metilo, acrilato de etilo, acrilato de propilo (todos os isómeros), acrilato de butilo (todos os isómeros), acrilato de 2-etil-hexilo, acrilato de isobornilo, ácido acrílico, acrilato de benzilo, acrilato de fenilo, acrilonitrilo, estireno, metacrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo (todos os isómeros), metacrilato de hidroxibutilo (todos os isómeros), metacrilato de N,N-dimetilaminoetilo, metacrilato de N,N-dietilaminoetilo, metacrilato de trietilenoglicol, anidrido itacónico, ácido itacónico, acrilato de glicidilo, acrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxipropilo (todos os isómeros), acrilato de hidroxibutilo (todos os isómeros), acrilato de N,N-dimetilaminoetilo, acrilato de N,N-dietilaminoetilo, acrilato de

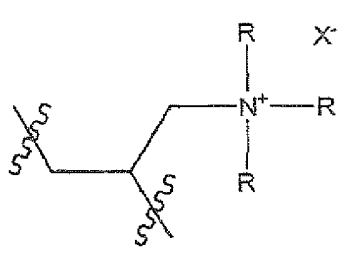
trietilenoglicol, metacrilamida, N-memilacrilamida,
 N,N-dimetilacrilamida, N-terc-butylmetacrilamida,
 N-n-butylmetacrilamida, N-metilolmetacrilamida,
 N-etilolmetacrilamida, N-terc-butylacrilamida,
 N-n-butylacrilamida, N-metilolacrilamida, N-etilolacrilamida,
 4-acriloilmorfolina, ácido vinilbenzóico (todos os isómeros),
 dietilaminoestireno (todos os isómeros), ácido
 α -metilvinilbenzóico (todos os isómeros), dietilamino- α -
 metilestireno (todos os isómeros), ácido
 p-vinilbenzenossulfônico, sal de sódio do ácido
 p-vinilbenzenossulfônico, metacrilato de trimetoxissililpropilo,
 metacrilato de trietoxissililpropilo, metacrilato de
 tributoxissililpropilo, metacrilato de
 dimetoximetilsililpropilo, metacrilato de
 dietoximetilsililpropilo, metacrilato de
 dibutoximetilsililpropilo, metacrilato de
 diisopropoximetilsililpropilo, metacrilato de
 dimetoxissililpropilo, metacrilato de dietoxissililpropilo,
 metacrilato de dibutoxissililpropilo, metacrilato de
 diisopropoxissililpropilo, acrilato de trimetoxissililpropilo,
 acrilato de trietoxissililpropilo, acrilato de
 tributoxissililpropilo, acrilato de dimetoximetilsililpropilo,
 acrilato de dietoximetilsililpropilo, acrilato de
 dibutoximetilsililpropilo, acrilato de
 diisopropoximetilsililpropilo, acrilato de dimetoxissililpropilo,
 acrilato de dietoxissililpropilo, acrilato de
 dibutoxissililpropilo, acrilato de diisopropoxissililpropilo,
 anidrido maleico, N-fenilmaleimida, N-butilmaleimida,
 N-vinilformamida, N-vinilacetamida, alilamina, metalilamina,
 álcool alílico, éter metil-vinílico, éter etil-vinílico, éter
 butil-vinílico, butadieno, isopreno, cloropreno, etileno,
 acetato de vinilo e suas combinações. Os monómeros ou

comonómeros preferidos são acrilamida, dimetilacrilamida, N-vinilformamida, N-vinilacetamida, acetato de vinilo, acrilato de metilo e acrilato de butilo.

Outros monómeros que podem ser utilizados no polímero da invenção incluem:

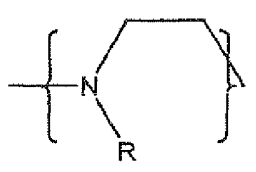


em que cada R é, independentemente, H ou um alquilo substituído ou não substituído, tal como um grupo alquilo inferior (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino) ou arilo (e. g., fenilo);



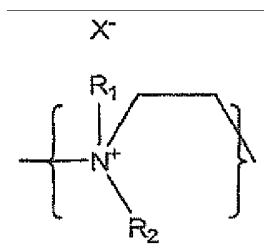
em que cada R é, independentemente, H ou um grupo alquilo substituído ou não substituído (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino) ou arilo (e. g., fenilo), e cada X⁻ é um catião permutável carregado negativamente.

Um outro monómero adequado é uma estrutura da fórmula



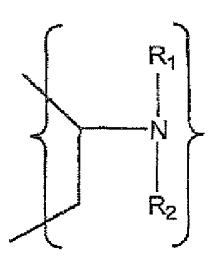
em que R é H ou um grupo alquilo substituído ou não substituído (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive), alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino) ou arilo (e. g., fenilo).

Um outro monómero adequado é uma estrutura da fórmula



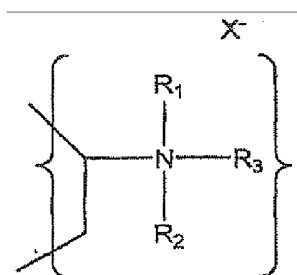
em que cada R_1 e R_2 são, independentemente, H ou um grupo alquilo substituído ou não substituído (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive), e alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino) ou arilo (e. g., fenilo), e cada X^- é um contraíção permutável carregado negativamente. Numa forma de realização, pelo menos, um dos grupos R é um átomo de hidrogénio.

Um outro monómero adequado é uma estrutura da fórmula



em que cada R_1 e R_2 é, independentemente, H, um grupo alquilo substituído ou não substituído contendo 1 até 20 átomos de carbono, um grupo alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino), ou um grupo arilo contendo 6 até 12 átomos (e. g., fenilo).

Um outro monómero adequado é uma estrutura da fórmula



em que cada R_1 e R_2 e R_3 é, independentemente, H, um grupo alquilo substituído ou não substituído contendo 1 até 20 átomos de carbono, um grupo alquilamino (e. g., possuindo entre 1 e 5 átomos de carbono, inclusive, tal como etilamino), ou um grupo arilo contendo 6 até 12 átomos (e. g., fenilo), e cada X^- é um contraíão permutável carregado negativamente.

Em cada um dos casos destes monómeros, os grupos R podem ser portadores de um ou mais substituintes. Os substituintes adequados incluem grupos aniônicos terapêuticos, e. g., grupos de amónio quaternário ou grupos amina, e. g., alquil- ou aril-

aminas primárias e secundárias. Exemplos de outros substituintes adequados incluem hidroxilo, alcóxido, carboxamida, sulfonamida, halogênio, alquilo, arilo, hidrazina, guanadina, ureia e ésteres de ácido carboxílico, por exemplo.

Os contra-íons carregados negativamente, X^- , podem ser íons orgânicos, íons inorgânicos ou uma sua combinação. Os íons inorgânicos adequados para serem utilizados neste conceito inventivo incluem halogeneto (especialmente cloreto), carbonato, bicarbonato, sulfato, bissulfato, hidróxido, nitrato, persulfato e sulfito. Íons orgânicos adequados incluem acetato, ascorbato, benzoato, citrato, di-hidrogenocitrato, hidrogenocitrato, oxalato, succinato, tartarato, taurocolato, glicocolato e colato.

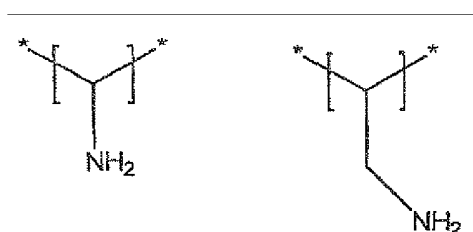
Os polímeros contendo grupos guanidino são também úteis como composições que podem ser produzidas pelos processos aqui descritos de modo a possuir as propriedades desejadas e que ligam aniões, tais como fosfato e oxalato. Tais polímeros são descritos nas Patentes U.S. Nº 6132706; e 5968499, as quais são aqui incorporadas por referência na sua totalidade. Resumidamente liga-se grupos guanidino a uma estrutura polimérica. A natureza da estrutura central polimérica não é de importância primordial uma vez que o efeito de ligação é devido aos grupos guanidino. Os polímeros preferidos nos quais a reticulação e outros factores podem ser controlados incluem polímeros possuindo uma estrutura central de polietileno reticulada com divinilbenzeno. Também podem ser utilizados polímeros possuindo uma estrutura central inorgânica, por exemplo, polímeros de polifosfazeno. Os polímeros podem ser copolímeros derivados de dois ou mais tipos de monómeros diferentes. Outros exemplos de polímeros úteis são os polímeros

de hidratos de carbono incluindo celulose e agarose. Os grupos guanidino são ligados à estrutura central do polímero por meio de ligação química através do grupo NH terminal do grupo guanidino ($\text{NH}_2\text{-C(=NH)--NH--}$). A ligação química dos grupos guanidino à estrutura central do polímero pode ser directa ou através de alguma forma de agrupamento que actue como um "espaçador" através do qual é ligado à estrutura central do polímero. Pode utilizar-se várias formas de ligação, variando as formas preferidas com o tipo básico de polímero. Por exemplo pode utilizar-se grupos alquilenos de 1-4 átomos de carbono, grupos amida, grupos éter ou uma sua combinação. O modo preferido de ligação dos grupos guanidino à estrutura central do polímero dependerá, obviamente, da natureza da estrutura central mas por razões de simplicidade, é preferida a ligação directa entre átomos da estrutura central e o grupo NH do grupo guanidino, sempre que possível.

Os métodos de preparação de polímeros contendo guanidino serão evidentes para um especialista na técnica mas, por exemplo, podem ser preparados seguindo os ensinamentos de Schnaar, R. L. e Lee, Y. C., 1975, *Biochemistry* 14, 1535-1541, aqui incorporada por referência na sua totalidade, a qual descreve um método para ligar ligandos biologicamente activos a uma matriz polimérica, ou os polímeros também podem ser convenientemente preparados através da reacção com um polímero contendo grupos amino ligados à estrutura central do polímero de (a) nitrato de 3,5-dimetilpirazole-1-carboxamidina, (b) sulfato de S-metiltiourónio ou (c) hidrogenossulfato de O-metilpseudoureia.

Os monómeros preferidos da invenção são aminas. Os monómeros muito preferidos para serem utilizados nos polímeros

da invenção incluem alilamina, vinilamina, etilenoimina, metileno-1,3-diamino-propano, e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano, 1,2,3,4-tetra-aminobutano, fórmula 1 e fórmula 2, em que fórmula 1 e fórmula 2 são as estruturas seguintes:



Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção são compostos por um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes, em que o polímero é produzido por um processo no qual a amina está presente no solvente antes da reticulação numa proporção amina: solvente desde cerca de 3:1 a cerca de 1:3 e o teor total de agente reticulantes adicionado à mistura reaccional é de modo a que o número médio de ligações aos monómeros de amina se situe entre cerca de 2,05 e cerca de 6 ou entre cerca de 2,2 e cerca de 4,5. Nalgumas formas de realização, os polímeros da invenção são um polímero de ligação a fosfato constituído por um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes em que o polímero é produzido por um processo em que o teor total de agente reticulantes adicionado à mistura reaccional é de modo a que o número médio de ligações aos monómeros de amina se situe entre 2,2 e 4,5. Em formas de realização preferidas, o monómero de amina é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-diaminopropano, e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano, e em que o agente reticulante é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-dicloropropano e epicloro-hidrina. Nalgumas formas de

realização, os polímeros da invenção são constituídos por um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes, em que os monómeros de amina não são monómeros de polialilamina e/ou os agente reticulantes não são epicloro-hidrina.

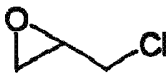
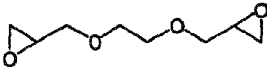
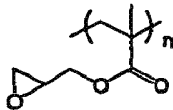
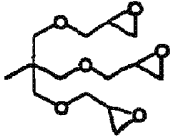
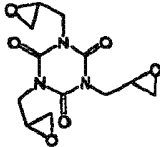
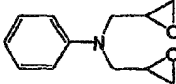
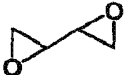
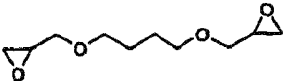
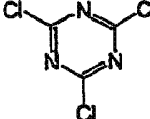
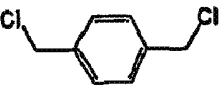
Nalgumas formas de realização, e. g., em polímeros de ligação a fosfato, é desejável manter a proporção de cloreto relativamente à amina do polímero final abaixo de certos níveis. Nalgumas formas de realização, isto é de cerca de 0 a cerca de 35% molar, de um modo preferido, de cerca de 0 a cerca de 15% molar. Os monómeros podem ser seleccionados segundo este critério.

D. Agente reticulantes

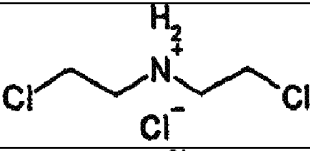
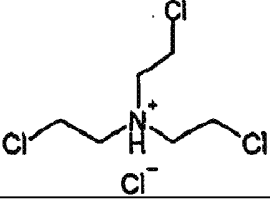
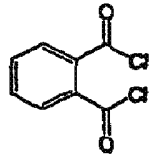
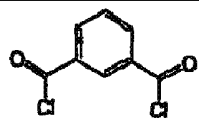
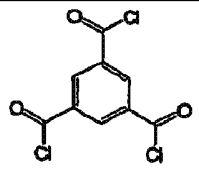
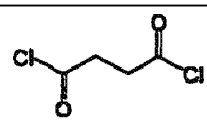
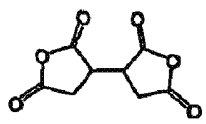
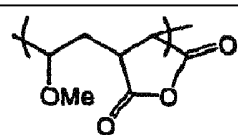
O agente reticulante inclui os descritos nas Patentes U.S. N° 5496545; 5667775; 6509013; 6132706; e 5968499; e Pedidos de Patente U.S. N° 10/806495 e 10/701385.

Os agente reticulantes são, tipicamente, compostos possuindo, pelo menos, dois grupos funcionais que são seleccionados de um grupo halogéneo, grupo carbonilo, grupo epoxi, grupo éster, grupo anidrido ácido, grupo halogeneto ácido, grupo isocianato, grupo vinilo e grupo cloroformato. O agente reticulante pode ser ligado à cadeia central carbonada ou ao azoto pendente do polímero de amina. Exemplos de agente reticulantes que são adequados para a síntese dos polímeros da presente invenção incluem, mas não estão limitados aos agentes reticulantes mostrados na Tabela 2.

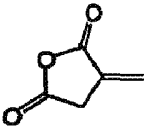
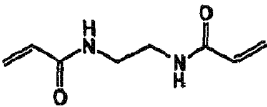
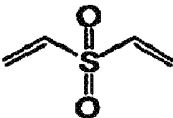
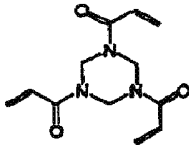
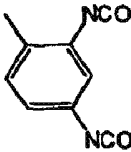
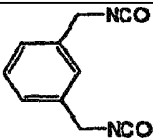
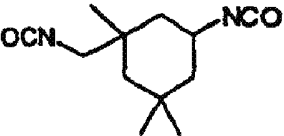
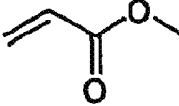
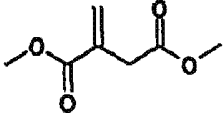
TABELA 2

Etiqueta	Estrutura	PM
X-EP-1		92,52
X-EP-2		174,19
X-EP-3		
X-EP-4		302,37
X-EP-5		297,27
X-EP-6		277,32
X-EP-7		86,09
X-EP-8		202,25
X-Cl-1		184,41
X-Cl-2		175,06
X-Cl-3		112,99

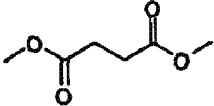
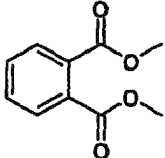
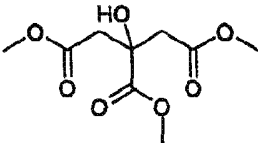
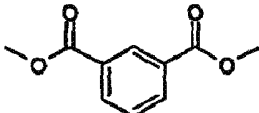
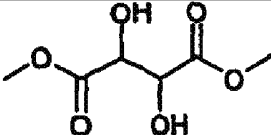
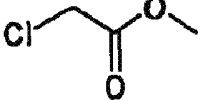
(continuação)

Etiqueta	Estrutura	PM
X-Cl-4		178,49
X-Cl-5		240,99
X-Cl-6		127,01
X-AC-1		203,02
X-AC-2		203,02
X-AC-3		265,48
X-AC-4		154,98
X-AH-1		198,13
X-AH-2		

(continuação)

Etiqueta	Estrutura	PM
X-AH-3		112,08
X-Mc-1		168,2
X-Mc-2		118,16
X-Mc-3		249,27
X-IC-1		168,19
X-IC-2		174,16
X-IC-3		188,18
X-IC-4		222,28
X-ME-1		86,09
X-ME-2		158,16

(continuação)

Etiqueta	Estrutura	PM
X-ME-3		146,14
X-ME-4		194,19
X-ME-5		234,2
X-ME-6	 (continuação) 	252,22
X-ME-7		194,19
X-ME-8		178,14
X-ME-9		108,53

Exemplos de agente reticulantes adequados são os diacrilatos e dimetacrilatos (e. g., diacrilato de etilenoglicol, diacrilato de propilenoglicol, diacrilato de butilenoglicol, dimetacrilato de etilenoglicol, dimetacrilato de propilenoglicol, dimetacrilato de butilenoglicol, polidimetacrilato de etilenoglicol, polidiacrilato de

etilenoglicol), metileno bisacrilamida, metileno bismetacrilamida, etileno bisacrilamida, etileno bismetacrilamida, etilideno bisacrilamida, divinilbenzeno, dimetacrilato de bisfenol A, bisfenol A diacrilato, diepóxidos, di-halogenetos, diisocianatos, cloretos de diacilo, dianidridos e ésteres de dimetilo.

Exemplos de agente reticulantes preferidos incluem epicloro-hidrina, éter 1,4-butanodiol diglicidílico, éter 1,2-etanodiol diglicidílico, 1,3-dicloropropano, 1,2-dicloroetano, 1,3-dibromopropano, 1,2-dibromoetano, dicloreto de succinilo, dimetilsuccinato, tolueno diisocianato, cloreto de acrilóilo, acrilato de metilo, etileno bisacrilamida e dianidrido piromelítico.

E. Polimerização

A polimerização pode ser conseguida por métodos conhecidos na técnica, cujos exemplos são ilustrados em pormenor nos Exemplos aqui descritos. Como se descreveu acima, as condições de polimerização podem ser manipuladas para produzir polímeros com as características desejadas.

A reacção de reticulação é realizada quer em solução em bruto (*i. e.*, utilizando a amina pura e agente reticulante puro) ou em meio disperso. A reacção de reticulação que conduz à formação do gel pode ser realizada utilizando uma diversidade de processos; Estes processos caem em duas categorias:

i) processos homogéneos em que o precursor funcional de amina (molécula pequena de amina ou poliamina de peso molecular

elevado) é solúvel na fase contínua e, em que o gel obtido pela reacção de reticulação é recuperado como um gel em bruto ou pasta de gel na referida fase contínua. Processo de gel em bruto descreve a situação em que a totalidade do solvente está armadilhada na rede do gel formando uma massa que é depois transformada em partículas mais pequenas utilizando extrusão, trituração e métodos relacionados. Quando se utiliza um processo em bruto, os solventes são seleccionados para que co-dissolvam os reagentes e não interfiram com a reacção de reticulação da amina. Os solventes adequados incluem água, álcoois de baixo ponto de ebulição (metanol, etanol, butanol), dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetona, metiletilcetona e semelhantes. É tipicamente obtida uma pasta de gel em que a viscosidade do meio reaccional se situa na gama baixa e uma proporção de cisalhamento elevada pelo que são produzidos pedaços de gel que permanecem em suspensão numa forma de pasta.

ii) Processos heterogéneos, em que o precursor funcional de amina (molécula pequena de amina ou poliamina de peso molecular elevado) é tornado insolúvel na fase contínua de modo a formar gotas ou partículas dispersadas, as quais sofrem em seguida uma reacção de reticulação, formando uma pérola ou partículas de formas irregulares mantidas em suspensão na referida fase contínua.

Os processos homogéneos podem ser impraticáveis para materiais reticulados com proporções de dilatação restringidas, tais como os contemplados neste conceito inventivo: o nível de reticulação típico para a gama desejada de proporção de dilatação e distribuição de tamanho de poro induz geralmente um tempo de gelificação muito curto e uma viscosidade local

elevada, os quais são ambos impraticáveis no fabrico à escala industrial.

Um modo preferido de síntese para a presente invenção é a utilização de processos heterogéneos. Tais processos são também referidos como polimerização em meios dispersos e incluem suspensão inversa, suspensão directa, polimerização por precipitação, polimerização em emulsão e polimerização em microemulsão, reacção em aerossóis e semelhantes. A fase contínua pode ser seleccionada de solventes apolares tais como tolueno, benzeno, hidrocarboneto, solventes halogenados, dióxido de carbono supercrítico e semelhantes. Com um processo em suspensão directa ou em emulsão pode utilizar-se água, embora as soluções saturadas de sal também sejam úteis para “separar do sal” a amina e agente reticulante para uma fase separada na forma de gota, como descrito na Patente US 5414068. Os precursores de monómeros podem ser dispersos puros ou como uma solução na fase contínua. A amina e o agente reticulante são de um modo preferido, introduzidos, em dois passos separados, em que a amina é primeiramente dispersa como gotas e o agente reticulante é subsequentemente adicionado ao meio reaccional e migra para a fase dispersa. A reacção de reticulação ocorre dentro da fase na forma de gota sem originar qualquer aumento significativo na viscosidade da dispersão. Isto tem a vantagem de dissipar o calor gerado pela reacção exotérmica ao mesmo tempo que garante uma boa homogeneidade do gel no interior das pérolas. Um modo de síntese preferido compreende os passos de:

- i) solubilizar o monómero de amina ou polímero amina em água
- ii) neutralizar uma fracção da amina com um ácido, tal como HCl,

- iii) dispersar a referida solução da amina num solvente imiscível em água para formar uma emulsão
- iv) adicionar o agente reticulante à emulsão numa adição faseada
- v) permitir que a reacção de reticulação prossiga até à conclusão
- vi) remover a água por destilação
- vii) isolar as pérolas por filtração
- viii) lavar e secar

Neste processo as partículas de polímero são obtidas como pérolas esféricas, cujo diâmetro é, de um modo preferido, controlado na gama de 5 até 500 micrómetros, de um modo preferido, 25 até 250 micrómetros. Nalgumas destas formas de realização as pérolas têm um diâmetro médio inferior a 40 micrómetros.

Assim, num aspecto, a invenção proporciona um método para preparar um polímero de ligação a aniões que liga um anião alvo, compreendendo a combinação de um monómero de amina com um agente reticulante por um processo heterogéneo, em que o polímero de ligação a fosfato é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5 ou menor do que cerca de 4,5 ou menor do que cerca de 4 ou menor do que cerca de 3; b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização o monómero de amina é uma

polialilamina. Nalgumas formas de realização o agente reticulante é epicloro-hidrina.

Noutro aspecto, a invenção proporciona um polímero de ligação a aniões que liga um ião alvo, em que o polímero é produzido por um processo compreendendo a reticulação de uma polialilamina por um processo heterogéneo e, em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5 ou menor do que cerca de 4,5 ou menor do que cerca de 4 ou menor do que cerca de 3; b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Numa forma de realização, a polialilamina é reticulada pela epicloro-hidrina.

Como discutido acima, as proporções molares de agente reticulante relativamente à amina controlam a extensão de material de gel formado assim como a sua densidade de reticulação. Uma proporção demasiado baixa pode conduzir a reticulação incompleta e à formação de oligómeros solúveis, ao passo que uma proporção demasiado baixa pode produzir uma rede extremamente apertada com poucas propriedades de ligação. O componente amina pode ser uma única ou uma combinação de várias aminas e o mesmo se aplica ao componente agente reticulante. Pode ser necessária uma optimização para qualquer nova combinação de aminas e agente reticulantes, uma vez que a funcionalidade de qualquer um deles pode influenciar a extensão

de formação de gel e as características de dilatação. Nalgumas formas de realização, e. g., nas formas de realização com monómeros de peso molecular baixo reticulados por agente reticulantes com um Fb de 2, as proporções molares de agente reticulante relativamente à amina (B/A) estão compreendidos entre cerca de 0,2 a cerca de 10, de um modo preferido, cerca de 0,5 a cerca de 5 e de um modo muito preferido cerca de 0,5 a cerca de 2. Estas proporções podem ser ajustadas baseando-se o monómero de amina é de peso molecular elevado ou peso molecular baixo e/ou o número Fb do agente reticulante (ver discussão e tabela acima).

Nalguns casos os polímeros são reticulados após polimerização. Um método para obter uma tal reticulação envolve a reacção do polímero com agente reticulantes bifuncionais, tais como epicloro-hidrina, dicloreto de succinilo, o éter diglicidílico de bisfenol A, dianidrido piromelítico, tolueno diisocianato e etilenodiamina. Um exemplo típico é a reacção de poli(etilenoimina) com epicloro-hidrina. Neste exemplo a epicloro-hidrina (1 até 100 partes) é adicionada a uma solução contendo polietilenoimina (100 partes) e aquecida para promover a reacção. Um exemplo típico é a reacção de poliamina vicinal com epicloro-hidrina. Neste exemplo a epicloro-hidrina (1 até 200 partes) é adicionada a uma solução contendo poliamina vicinal (100 partes) e aquecida para promover a reacção. Outros métodos de induzir a reticulação em materiais já pré-polimerizados incluem, mas não estão limitados a, exposição a radiação ionizante, radiação ultravioleta, feixes de electrões, radicais e pirólise.

A reacção de reticulação é realizada de modo descontínuo ou de modo semicontínuo. No último modo, a amina ou o agente

reticulante é adicionado como a carga inicial e o co-reagente é depois doseado durante um certo período de tempo. Numa forma de realização prepara-se em primeiro lugar um pré-polímero solúvel adicionando a totalidade do componente de monómero de amina e adicionando em seguida de modo contínuo uma fracção do agente reticulante, o que formando um xarope. O xarope é depois emulsionado na forma de gotas numa fase oleosa contínua e a fracção remanescente de agente reticulante é adicionada para formar pérolas reticuladas. Quando o agente reticulante é um composto de tipo halogeneto de alquilo, pode utilizar-se uma base para reter o ácido formado durante a reacção. São adequadas bases inorgânicas ou orgânicas. É preferido o NaOH. A proporção de base relativamente ao agente reticulante situa-se de um modo preferido, entre cerca de 0,5 a cerca de 2.

Nalgumas formas de realização os polímeros são submetidos a pós-aminação (pós-reacção com 3-cloropropilamina). Nesta forma de realização efectua-se uma primeira reacção entre um monómero de amina e um agente reticulante para formar um gel, o gel é depois feito reagir com um halogeneto de aminoalquilo, no qual os grupos amina-alquilo são quimicamente ligados ao gel através da substituição do halogeneto pelos géis funcionais de amina.

Todos os polímeros aqui descritos podem ser ainda reticulados e impregnados com anião, e. g., fosfato. Numa forma de realização o anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) está presente durante a polimerização e é depois eliminado por lavagem uma vez concluída a reacção de reticulação. O método é referido como "impregnação" e tende a aumentar a afinidade química do gel para o soluto aniónico criando bolsas "moldadas" no gel que têm um reconhecimento de ligação elevado para um certo anião. Exemplos de géis com impregnação de fosfato são

descritos, e. g., em Fujiwara et al, Analytical Sciences April 2000, vol,16, 407 e em ACS symposium series 703, "Molecular and Ionic Recognition with Imprinted Polymers, Bartsch RA e Maeda M. Editors, 1998, Cap. 22, 315. Tipicamente o anião está presente numa proporção molar relativamente à amina (expressa como átomo de azoto) entre cerca de 10% a cerca de 100%, de um modo mais preferido, cerca de 10% a cerca de 60%, de um modo muito preferido cerca de 30% a cerca de 50%. De um modo muito preferido, o anião é introduzido na forma ácida (e. g., ácido fosfórico, ácido oxálico) e a amina como a base livre, de modo a formar *in situ*, o sal amónio/anião. A reticulação é depois realizada como descrito atrás utilizando a proporção apropriada de agente reticulante relativamente à amina para se obter as características desejadas para o gel em termos de proporção de dilatação, volume de permeação crítico e interferência na ligação. O gel obtido imediatamente após reticulação é depois lavado extensivamente em meio extremamente ácido (e. g., pH < 2) ou extremamente básico (e. g., pH > 12) para eliminar o anião impregnado, depois lavado ainda com meio neutro. Mantendo todos os parâmetros iguais (e. g., a proporção de amina relativamente ao agente reticulante, proporção de monómero relativamente ao solvente) o método de impregnação aqui descrito aumenta geralmente a capacidade de ligação por um factor de 1,1, 1,1 ou até mesmo 1,5.

III. Composições farmacêuticas

Num aspecto a invenção proporciona composições farmacêuticas. Numa forma de realização, as composições farmacêuticas são comprimidos para mastigar. Noutra forma de

realização, as composições farmacêuticas são formulações líquidas.

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições em que os polímeros da invenção, e. g., polímero de amina reticulados, estão presentes numa quantidade eficaz, i. e., numa quantidade eficaz para se atingir um benefício terapêutico e/ou profilático. A quantidade eficaz real para uma aplicação particular dependerá do doente (e. g., idade, peso), do estado a ser tratado e da via de administração. A determinação de uma quantidade eficaz encontra-se dentro das aptidões dos especialistas na técnica, especialmente à luz desta descrição.

A quantidade eficaz para ser utilizada em humanos pode ser determinada a partir de modelos animais. Por exemplo pode formular-se uma dose para humanos para se conseguir concentrações circulantes e/ou gastrointestinais que se tenha constatado serem eficazes em animais.

As composições farmacêuticas compreendem o polímero, e. g., polímeros de amina reticulados, um ou mais veículos, diluentes ou excipientes farmacêuticamente aceitáveis e opcionalmente, agentes terapêuticos adicionais.

As composições farmacêuticas a serem utilizadas de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de um modo convencional utilizando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis compreendendo excipientes e auxiliares que facilitem o processamento dos compostos activos em preparações que podem ser utilizadas farmacêuticamente. A formulação apropriada depende da via de administração escolhida. As técnicas adequadas

para preparar composições farmacêuticas das aminas são bem conhecidos na técnica, e. g., Gennaro AR (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a Edição, Lippincott, Williams e Wilkins, Baltimore MD (2001), a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

As actuais composições farmacêuticas são de um modo geral preparadas por processos conhecidos utilizando ingredientes bem conhecidos e facilmente acessíveis. Ao preparar as composições da presente invenção, o polímero de ligação a iões, e. g., um polímero de ligação a fosfato, pode estar presente sozinho, pode estar combinado com um veículo, diluído com um veículo ou encerrado dentro de um veículo o qual pode estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel ou outro recipiente. Quando o veículo serve de diluente, ele pode ser um material sólido, semi-sólido ou líquido que actue como um veículo, excipiente ou meio para o polímero. Deste modo, as composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, pastilhas, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, xaropes, aerossóis, (como um sólido ou num meio líquido), cápsulas de gelatina mole ou dura, pós estéreis embalados e semelhantes. As formulações preferidas são comprimidos para mastigar e formulações líquidas. Exemplos de veículos, excipientes e diluentes que podem ser utilizados nestas formulações assim como noutras, incluem alimentos, bebidas, lactose, dextrose, sacarose, sorbitol, manitol, amidos, goma-arábica, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo, hidroxibenzoatos de propilo, hidroxibenzoatos de propilo e talco.

Noutro aspecto da invenção, o polímero de ligação ao anião (e. g., fosfato) é formulado na forma de amina livre, sem contra-íões. Estudos a curto e longo prazo demonstraram que doentes submetidos a hemodiálise tratados com Renagel (cloridrato de polialilamina) têm níveis de bicarbonato no soro significativamente inferiores aos doentes tratados com aglutinantes de fosfato contendo cálcio (*i. e.*, sem cloreto). Foi demonstrado (Brezina B. *et al*, *Kidney International*, vol. 66, supl. 90 (2004), 39-45) que o cloridrato de SEVELAMER (Nome comercial da substância activa farmacêutica Renagel) induz uma sobrecarga ácida que provoca acidose. A acidose pode ter efeitos secundários graves para esse tipo de doentes. Noutra forma de realização, o polímero de amina reticulado é um polímero de poliamina em que o teor de cloreto no polímero é menor do que cerca de 40% molar do teor do grupo amina, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 20% molar do teor de grupo amina e de um modo ainda mais preferido menor do que cerca de 5% do teor de grupo amina. De um modo muito preferido, o polímero está essencialmente livre de cloreto.

A. Comprimidos para mastigar

Nalgumas formas de realização os polímeros da invenção são proporcionados como composições farmacêuticas na forma de comprimidos para mastigar.

A adesão do doente é actualmente reconhecida como um dos factores limitantes principais para que os doentes adiram às recomendações no tratamento de distúrbios de desequilíbrios iónicos, tal como hiperfosfatemia. Por exemplo no tratamento da hiperfosfatemia utilizando os polímeros de ligação a fosfato

correntes, tal como RENAGEL, inquéritos recentes mostraram que os doentes têm de tomar em média nove a dez pílulas de 800 mg por dia, tomando 25% da população de doentes doses diárias ainda mais elevadas de doze até quinze pílulas. O Renagel encontra-se na forma de comprimidos para ingerir e é administrado com quantidades de fluido necessárias para ingerir os comprimidos, o que sobrecarrega os doentes ESRD que estão sob restrição de fluidos. A baixa adesão dos doentes devido às doses diárias elevadas sobressai como um factor que afecta claramente a aceitação desta classe de fármacos.

Seriam desejáveis formulações farmacêuticas mais fáceis de tomar. Embora a administração de fármacos através de um comprimido para mastigar fosse extremamente vantajosa em muitos casos, a utilização tem sido limitada uma vez que os formuladores têm encontrado dificuldades em conseguir características sensoriais satisfatórias. Quando se mastiga um comprimido os parâmetros sensoriais seguintes são importantes: sensação de areia, adesão aos dentes, sensação de pó, sensação na boca e palatabilidade global.

Os comprimidos para mastigar correntes são utilizados principalmente em áreas em que têm de ser administradas quantidades significativas de ingredientes activos e incluem produtos de venda livre tais como vitaminas, anti-ácidos, laxantes e medicações para a dor. A prescrição de produtos para mastigar inclui vitaminas pré-natal e produtos antibióticos e antivirais para mastigar que requerem a administração oral de doses grandes. Embora frequentemente grande, a geometria tem de ser optimizada para facilitar a mastigação e "dureza" apropriada para mastigação. São comuns formas redondas de extremidades

biseladas com proporções altura/diâmetro de cerca de 0,3 até 0,4.

Além do ingrediente activo são habitualmente utilizados os seguintes tipos de excipientes: um agente adoçante para proporcionar a palatabilidade necessária mais um aglutinante quando o primeiro é inadequado para proporcionar uma dureza de comprimido suficiente; um lubrificante para minimizar os efeitos de fricção na parede do molde e facilitar a ejeção do comprimido; e, nalgumas formulações é adicionada uma pequena quantidade de um desintegrante para facilitar a mastigação. De uma maneira geral, os níveis de excipiente nos comprimidos para mastigar presentemente disponíveis são da ordem de 3-5 vezes o do(s) ingrediente(s) activo(s) enquanto os agentes adoçantes constituem a maior parte dos ingredientes inactivos.

Uma consideração importante na concepção de um comprimido para mastigar contendo um polímero de ligação a iões é a proporção de dilatação do polímero. Uma vez que a invenção proporciona polímeros que são de dilatação lenta, eles podem ser utilizados em formulações para mastigar sem os efeitos secundários desagradáveis e por vezes perigosos que acompanham os comprimidos para mastigar dos polímeros de maior dilatação. Um exemplo de um material de dilatação elevada que provoca dificuldades durante a administração oral e que resulta potencialmente em colmatação e bloqueio do esófago é o *Psyllium*. O *Psyllium* é proveniente das sementes esmagadas da planta *Plantago ovata*, uma espécie vegetal nativa de partes da Ásia, regiões Mediterrânicas da Europa e Norte de Africa e é geralmente utilizado como um laxante nos EUA. Tipicamente o *Psyllium* dilata 35-50 vezes e tem de ser ingerido com muitos fluidos. A ingestão insuficiente de fluido durante a

administração pode levar a fibra a dilatar e resulta na obstrução ou até mesmo ruptura do esófago. O *Psyllium* é contra-indicado em doentes com disfagia e/ou um esófago estreito.

A presente invenção proporciona comprimidos para mastigar que contêm um polímero ou polímeros da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para a formulação de um comprimido para mastigar. O polímero utilizado nos comprimidos para mastigar da invenção têm de um modo preferido, uma proporção de dilatação enquanto passam pela cavidade oral e pelo esófago menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 4, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 3, de um modo mais preferido, menor do que 2,5 e, de um modo muito preferido menor do que cerca de 2. Nalgumas formas de realização o polímero é um polímero de ligação a aniões tal como um polímero de ligação a fosfato ou oxalato; numa forma de realização preferida, o polímero é um polímero de ligação a fosfato. O comprimido compreendendo o polímero, combinado com excipientes adequados, proporciona propriedades organolépticas aceitáveis tais como sensação na boca, paladar e adesão aos dentes e ao mesmo tempo não coloca qualquer risco de obstrução do esófago após mastigação e contacto com a saliva.

Nalguns aspectos da invenção, o(s) polímero(s) proporciona(m) propriedades mecânicas e térmicas que são geralmente desempenhadas por excipientes, diminuindo desse modo a quantidade de tais excipientes necessários para formulação. Nalgumas formas de realização o ingrediente activo (e. g., polímero, de um modo preferido, um polímero de ligação a aniões) constitui mais do que cerca de 30%, de um modo mais preferido, mais do que cerca de 40%, de um modo ainda mais preferido mais do que cerca de 50% e de um modo muito preferido mais do que

cerca de 60% em peso do comprimido para mastigar, consistindo o remanescente de excipiente(s) adequado(s). Nalgumas formas de realização o polímero, e. g., um polímero de ligação a aniões, compreende cerca de 0,6 g a cerca de 2,0 g do peso total do comprimido, de um modo preferido, cerca de 0,8 g a cerca de 1,6 g. Nalgumas formas de realização, o polímero, e. g., um polímero de ligação a aniões, compreende mais do que cerca de 0,8 g do comprimido, de um modo preferido, mais do que cerca de 1,2 g do comprimido e de um modo muito preferido mais do que cerca de 1,6 g do comprimido. O polímero é produzido para ter resistência/friabilidade e tamanho de partícula apropriados para proporcionar as mesmas qualidades para as quais são frequentemente utilizados excipientes, e. g., dureza adequada, boa sensação na boca, compressibilidade e semelhantes. O tamanho de partícula para os polímeros utilizados nos comprimidos para mastigar da invenção é menor do que cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30 ou 20 micrómetros de diâmetro médio. Em formas de realização preferidas, o tamanho de partícula é menor do que cerca de 80, de um modo mais preferido, menor do que cerca de 60 e, de um modo muito preferido menor do que cerca de 40 micrómetros.

Os excipientes farmacêuticos úteis nos comprimidos para mastigar da invenção incluem um aglutinante, tal como celulose microcristalina, sílica coloidal e suas combinações (Prosolv 90), carbopol, providona e goma de xantana; um aromatizante, tal como sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose ou sorbitol; um lubrificante, tal como estearato de magnésio, ácido esteárico, estearil-fumarato de sódio e ácidos gordos de base vegetal; e, opcionalmente, um desintegrante, tal como croscarmelose de sódio, goma de gelana, éter hidroxipropílico de celulose pouco substituído, amidoglicolato de sódio. Outros aditivos podem incluir

plastificantes, pigmentos, talco e outros. Estes aditivos e outros ingredientes adequados são bem conhecidos na técnica; ver, e. g., Gennaro AR (ed), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a Edição.

Nalgumas formas de realização a invenção proporciona uma composição farmacêutica formulada como um comprimido para mastigar, compreendendo um polímero de ligação a fosfato e um excipiente adequado. Nalgumas formas de realização a invenção proporciona uma composição farmacêutica formulada como um comprimido para mastigar, compreendendo um polímero de ligação a fosfato, um agente de enchimento e um lubrificante. Nalgumas formas de realização a invenção proporciona uma composição farmacêutica formulada como um comprimido para mastigar, compreendendo um polímero de ligação a fosfato, um agente de enchimento e um lubrificante, em que o agente de enchimento é esrecolhido do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose e sorbitol e em que o lubrificante é um sal de magnésio de ácido gordo, tal como estearato de magnésio.

O comprimido pode ser de qualquer tamanho e forma compatível com a mastigação e desintegração na boca, de um modo preferido, de uma forma cilíndrica, com um diâmetro de cerca de 10 mm a cerca de 40 mm e uma altura de cerca de 2 mm a cerca de 10 mm, de um modo muito preferido, um diâmetro de cerca de 22 mm e uma altura de cerca de 6 mm.

Numa forma de realização o polímero tem uma temperatura de transição maior do que cerca de 30 °C, de um modo preferido, maior do que cerca de 50 °C.

Noutra forma de realização, o polímero é pré-formulado com um excipiente de peso molecular baixo, ponto de fusão elevado/Tg elevada, tais como manitol, sorbose, sacarose para formar uma solução sólida, em que o polímero e o excipiente estão intimamente misturados. São úteis métodos de mistura tais como extrusão, secagem por pulverização, secagem por congelação, liofilização ou granulação húmida. A indicação do nível de mistura é dada por métodos físicos conhecidos, tais como calorimetria de varrimento diferencial ou análise mecânica dinâmica.

Os métodos para preparar comprimidos para mastigar contendo ingredientes farmacêuticos, incluindo polímeros, são conhecidos na técnica. Ver, e. g., Pedido de Patente Europeia N° EP373852A2 e Patente U.S. N° 6475510, e Remington's Pharmaceutical Sciences, os quais são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

B. Formulações líquidas

Nalgumas formas de realização os polímeros da invenção são proporcionados como composições farmacêuticas na forma de formulações líquidas. Nalgumas formas de realização a composição farmacêutica contém um polímero de ligação a iões disperso num excipiente líquido adequado. Os excipientes líquidos adequados são conhecidos na técnica; ver, e. g., *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

IV. Métodos de tratamento

Noutro aspecto, a invenção proporciona métodos de tratamento de distúrbios de desequilíbrio iónico. O termo "distúrbios de desequilíbrio iónico" como aqui utilizado refere-se a condições nas quais o nível de um ião presente no organismo é anormal. Numa forma de realização, a invenção proporciona métodos de tratamento de um distúrbio de desequilíbrio de fosfato. O termo "distúrbio de desequilíbrio de fosfato" como aqui utilizado refere-se a estados nos quais o nível de fósforo presente no organismo é anormal. Um exemplo de um distúrbio de desequilíbrio de fosfato inclui hiperfosfatemia. O termo "hiperfosfatemia" como aqui utilizado refere-se a um estado no qual o elemento fósforo está presente no organismo num nível elevado. Tipicamente, um doente é frequentemente diagnosticado como sofrendo de hiperfosfatemia se o nível de fosfato no sangue for, por exemplo, superior a cerca de 4,5 miligramas por decilitro de sangue e/ou a velocidade de filtração glomerular estiver reduzida, e. g., em mais do que cerca de 20%.

Assim, por exemplo, a invenção proporciona métodos para remover um anião de um animal administrando uma quantidade eficaz de um polímero da invenção ao animal. Nalgumas formas de realização, o polímero é um polímero de ligação a aniões em que o polímero liga um anião alvo (e. g., fosfato ou oxalato) e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro acessível a solutos não interactuantes, de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma

interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, o anião alvo do polímero é fosfato; nalgumas formas de realização o fosfato é removido do tracto gastrointestinal; nalgumas formas de realização o método de administração é oral. Nalgumas formas de realização, o animal sofre de, pelo menos, uma doença seleccionada do grupo consistindo de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal, calcificação ectópica em tecidos moles e ESRD. Nalgumas formas de realização, o animal é um humano. Entender-se-á que qualquer polímero aqui descrito pode ser útil para ligar um anião num animal e/ou para tratar estados provocados por um desequilíbrio iónico num animal. Em formas de realização preferidas, o polímero é um polímero de ligação a fosfato em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das características seguintes: a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5, de um modo preferido, menor do que cerca de 2,5; b) uma distribuição de volume de poro do gel medida num meio fisiológico caracterizada por uma fracção do referido volume de poro, acessível a solutos não interactivos de peso molecular maior do que cerca de 200, menor do que cerca de 20% do peso do gel; e c) uma interferência na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente. Nalgumas formas de realização, a proporção de dilatação é menor do que cerca de 2,8 ou menor do que cerca de 2,7 ou menor do que cerca de 2,6.

Outras doenças que podem ser tratadas com os métodos, composições e kits da presente invenção incluem hipocalcemia,

hiperparatiroidismo, síndrome do osso faminto, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal e calcificação ectópica em tecidos moles incluindo calcificações em articulações, e nos tecidos de pulmões, rim, conectivos e miocárdio. De igual modo, a presente invenção pode ser utilizada para tratar doentes com ESRD e submetidos a diálise, incluindo para o tratamento profilático de qualquer um dos anteriores.

De igual modo, os polímeros aqui descritos podem ser utilizados como um adjuvante de outras terapias, e. g., aquelas que utilizam controlo da ingestão alimentar de fósforo, diálise de sais metálicos inorgânicos e/ou outras resinas poliméricas.

As composições da presente invenção são também úteis na remoção de cloreto, bicarbonato, íons ferro, oxalato e ácidos biliares do tracto gastrointestinal. Os polímeros que removem íons oxalato encontram utilização no tratamento de distúrbios de desequilíbrio de oxalato, tal como oxalose ou hiperoxalúria que aumenta o risco de formação de cálculos renais. Os polímeros que removem íons cloreto encontram utilização, por exemplo, no tratamento de acidose, azia, doença de refluxo ácido, estômago ácido ou gastrite. Nalgumas formas de realização, as composições da presente invenção são úteis para remover ácidos gordos, bilirrubina e compostos relacionados. Algumas formas de realização também podem ligar e remover moléculas de peso molecular elevado como proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas ou detritos celulares.

A presente invenção proporciona métodos, composições farmacêuticas e kits para o tratamento de animais. O termo "animal" ou "indivíduo animal" como aqui utilizado inclui seres

humanos assim como outros mamíferos. Uma forma de realização da invenção é um método de remoção de fosfato do tracto gastrointestinal de um animal pela administração de uma quantidade eficaz de, pelo menos, um dos polímeros de amina reticulados aqui descritos.

O termo "tratamento" e os seus equivalentes gramaticais como aqui utilizados incluem alcançar um benefício terapêutico e/ou um benefício profiláctico. Por benefício terapêutico pretende-se referir a erradicação, melhoramento ou prevenção do distúrbio subjacente a ser tratado. Por exemplo num doente com hiperfosfatemia, o benefício terapêutico inclui a erradicação ou melhoramento da hiperfosfatemia subjacente. De igual modo, um benefício terapêutico é alcançado com a erradicação, melhoramento ou prevenção de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente pelo que é observado um melhoramento no doente, se bem que o doente pode continuar afectado pelo distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração dos polímeros de amina reticulados, aqui descritos, a um doente que sofra de insuficiência renal e/ou hiperfosfatemia proporciona um benefício terapêutico não só quando há uma diminuição do fosfato no soro do doente, mas também quando se observa um melhoramento no doente em relação a outros distúrbios que acompanham a insuficiência renal e/ou hiperfosfatemia como a calcificação ectópica e osteodistrofia renal. Para benefício profiláctico, por exemplo, os polímeros de amina reticulados podem ser administrados a um doente em risco de desenvolver hiperfosfatemia ou a um doente que descreva um ou mais dos sintomas fisiológicos de hiperfosfatemia, mesmo que ainda não tenha sido feito um diagnóstico de hiperfosfatemia. Por exemplo, os polímeros da invenção podem ser administrados a

um doente com doença renal crónica no qual não tenha sido diagnosticada hiperfosfatemia.

As dosagens do polímero, e. g., polímeros de amina reticulados, em animais dependerão da doença a ser tratada, da via de administração e das características físicas do animal a ser tratado. Nalgumas formas de realização nas quais são utilizados polímeros de amina reticulados, os níveis de dosagem dos polímeros de amina reticulados para utilizações terapêuticas e/ou profilácticas podem ser desde cerca de 1 g/dia a cerca de 30 g/dia. Prefere-se que estes polímeros sejam administrados juntamente com as refeições. Os polímeros podem ser administrados uma vez ao dia, duas vezes ao dia ou três vezes ao dia. A gama de dosagem preferida é desde cerca de 2 g/dia a cerca de 20 g/dia e uma gama de dosagem ainda mais preferida é desde cerca de 3 g/dia a cerca de 7 g/dia. A dose dos polímeros aqui descritos pode ser menor do que cerca de 50 g/dia, de um modo preferido, menor do que cerca de 40 g/dia, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 30 g/dia, de um modo ainda mais preferido, menor do que cerca de 20 g/dia e, de um modo muito preferido, é menor do que cerca de 10 g/dia.

De um modo preferido, os polímeros de ligação a iões, e. g., polímeros de amina reticulados, utilizados para benefícios terapêuticos e/ou profilácticos podem ser administrados sozinhos ou na forma de uma composição farmacêutica como aqui descrita. Por exemplo os polímeros de amina reticulados da presente invenção podem ser co-administrados com outros agentes farmacêuticos activos dependendo do estado a ser tratado. Exemplos de agentes farmacêuticos que podem ser co-administrados incluem, mas não estão limitados a, inibidores da bomba de protões, miméticos de

cálcio (por exemplo, cinacalcet), Vitamina D e seus análogos e aglutinantes de fosfato. Exemplos de aglutinantes de fosfato adequados incluem, mas não estão limitados a carbonato de alumínio, carbonato de cálcio, acetato de cálcio (PhosLo), carbonato de lantânio (Fosrenol) e Renagel. Esta co-administração pode incluir a administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, administração simultânea em formas de dosagem separadas e a administração separada. Por exemplo para o tratamento de hiperfosfatemia, os polímeros de amina reticulados podem ser co-administrados com sais de cálcio que são utilizados para tratar hipocalcemia resultante de hiperfosfatemia. O sal de cálcio e o polímero podem ser formulados em conjunto na mesma forma de dosagem e administrados simultaneamente. Alternativamente, o sal de cálcio e o polímero podem ser administrados simultaneamente, em que ambos os agentes apresentados em formulações separadas. Noutra alternativa, o sal de cálcio pode ser administrado logo seguido do polímero, ou vice-versa. No protocolo de administração separada, o polímero e o sal de cálcio podem ser administrados separados de alguns minutos, ou separados de algumas horas, ou separados de vários dias.

O polímero pode ser administrado por injeção, por via tópica, oral, transdérmica ou retal. De um modo preferido, o polímero ou a composição farmacêutica compreendendo o polímero é administrado por via oral. A forma oral na qual o polímero é administrado pode incluir pó, comprimido, cápsula, solução ou emulsão. A quantidade eficaz pode ser administrada numa única dose ou numa série de doses separadas por intervalos de tempo apropriados, tais como horas.

A invenção também proporciona métodos para remover poluentes aniônicos de águas residuais pondo em contacto a água residual com um polímero de ligação a aniões da invenção, em que os poluentes aniônicos, e. g., fosfato, são adsorvidos ao polímero.

V. Kits

Ainda num outro aspecto, a presente invenção proporciona kits para o tratamento de distúrbios de desequilíbrio de aniões, e. g., para o tratamento de distúrbio de desequilíbrio de fosfato. Estes kits compreendem um polímero ou polímeros aqui descritos e instruções que explicam a utilização do kit de acordo com os vários métodos e abordagens aqui descritos. Estes kits também podem incluir informação, tais como referências a literatura científica, materiais de embalagem, resultados de ensaios clínicos e/ou resumos destes e semelhantes, os quais indicam ou estabelecem as actividades e/ou vantagens da composição. Esta informação pode basear-se nos resultados de vários estudos, por exemplo, estudos utilizando animais experimentais envolvendo modelos *in vivo* e estudos baseados em ensaios clínicos humanos. Os kits aqui descritos podem ser fornecidos, comercializados e/ou doados para fins de promoção a prestadores de cuidados de saúde, incluindo médicos, enfermeiras, farmacêuticos, oficiais de formulário e semelhantes. Os kits para utilização cosmética podem ser fornecidos, comercializados e/ou doados para fins de promoção directamente aos consumidores.

Todas as publicações e pedidos de patente mencionados nesta descrição são aqui incorporados por referência na mesma extensão

como se cada publicação ou pedido de patente individual fosse indicado especifica e individualmente para ser incorporado por referência.

Será evidente a um especialista na técnica que podem ser feitas muitas alterações e modificações às divulgações aqui apresentadas sem que se saia do espírito ou âmbito das reivindicações apensas.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Protocolos de medição da ligação ao fosfato

Neste Exemplo são descritos vários protocolos para medir a capacidade de um polímero para ligar um anião (neste caso, fosfato).

Medições da capacidade de ligação de fosfato num tampão não interferente

Misturou-se uma alíquota de polímero seco de peso $P(g)$ sob agitação suave com um volume fixo, $V(L)$, do seguinte tampão: H_3PO_4 20 mM, NaCl 80 mM, sal de sódio de MES (ácido morfolinoetanossulfónico) 100mM e um pH de 6,5. Quando foram efectuadas medições únicas da ligação utilizou-se o último tampão. Quando foram efectuadas medições múltiplas, e. g., para representação de uma isotérmica de ligação, variou-se a concentração de fosfato no tampão. A concentração inicial de ião fosfato é referida como $P_{inicial}$ (mM). A solução pode ser referida

como um tampão não interferente uma vez que ela contém mais nenhuns solutos concorrentes que compitam com os iões fosfato para ligação à resina polimérica. Após equilíbrio da resina, decantou-se a solução por centrifugação e analisou-se o sobrenadante em relação à concentração residual de fosfato por cromatografia iónica, P_{eq} (mM). A capacidade de ligação foi calculada como $V \cdot (P_{inicial} - P_{eq}) / P$, expressa em mmol/g como indicado nas tabelas para os polímeros correspondentes.

Capacidade de ligação num simulacro gastrointestinal

Este processo foi concebido para mimetizar as condições de utilização de um polímero de ligação a fosfato num tracto GI e medir as características de ligação do polímero ao fosfato (solute alvo) na presença de outros metabolitos (solutos concorrentes). Digeriu-se artificialmente uma refeição líquida na presença de pepsina e suco pancreático para produzir um simulacro gastrointestinal (GI). A sequência de adição de enzimas e o perfil de pH foram controlados para que o processo de digestão fosse simulado até ao nível do jejuno:

Adicionou-se os seguintes componentes, um de cada vez, pela ordem seguinte: Leite em Pó 291 g, Beneproteína 72,8 g, Dextrose 152 g, Policose 156 g, NaCl 17,6 g a ~2,5 L de H_2O_{dd} até se dissolverem (eles foram agitados vigorosamente, mas evitando a formação de espuma). Depois de se ter dissolvido o NaCl adicionou-se 240 g de óleo de Milho. Fez-se o volume até 4 L com H_2O_{dd} . Agitou-se vigorosamente a mistura durante 2 horas. Nesta altura o pH era de ~6,4. Em seguida adicionou-se, gota a gota, 153 mL de HCl 3M até um pH final de 2,0 (~150 mL). Agitou-se a mistura durante 15 minutos, após o que o pH era de ~2,1.

Adicionou-se então 800 mL de pepsina em HCl 10 mM até uma concentração final de 1 mg/mL. Agitou-se a mistura à TA durante 30 minutos, após o que o pH era de ~2,3. Adicionou-se em seguida 5 L de uma solução-mãe de Pancreatina e Sais Biliares em NaHCO₃ 100 mM, pH 8,4 até uma concentração final de 0,3 mg/mL de Pancreatina e 2 mg/mL de Sais Biliares. Agitou-se a mistura durante 120 minutos à temperatura ambiente, após o que o pH era de ~6,5. Conservou-se o simulacro de refeição a -80 °C durante até um mês antes de ser utilizado.

Centrifugou-se uma alíquota do simulacro GI e analisou-se o sobrenadante em relação ao fosfato. O ensaio de ligação ao fosfato foi semelhante ao descrito acima com tampão não interferente, à exceção de se ter utilizado líquido do simulacro GI.

Capacidade de ligação em aspirados ex vivo

Utilizando um tubo colocado no lúmen do intestino delgado, forneceu-se a indivíduos saudáveis uma refeição da mesma composição que a preparada para o simulacro GI descrito acima e recolheu-se depois alíquotas de quimo.

Os indivíduos foram entubados com um tubo de polivinilo duplo de lúmen com uma quantidade pesada de mercúrio na extremidade do tubo para facilitar o movimento do tubo para o intestino delgado. Utilizando fluoroscopia para orientar a colocação, localizou-se uma abertura de aspiração do tubo duplo de lúmen no estômago e a outra abertura foi localizada no Ligamento de Treitz (no jejuno superior).

Após colocação correcta do tubo infundiu-se 550 mL na refeição teste liquefeita (suplementada com um marcador, polietilenoglicol (PEG) - 2 g/550mL) no estômago através da abertura gástrica a uma velocidade de 22 mL por minuto. Foram necessários aproximadamente 25 minutos para que toda a refeição chegasse ao estômago, simulando o tempo de duração necessário para comer refeições normais.

Aspirou-se o quimo jejunal a partir do tubo cujo lúmen foi colocado no Ligamento de Treitz. Rerecolheu-se este fluido continuamente durante intervalos de 30 minutos durante um período de duas horas e meia. Isto originou 5 amostras que foram misturadas, medidas em relação ao volume e liofilizadas.

Realizou-se um ensaio de ligação a fosfato nos líquidos ex vivo rerecolhidos por aspiração. O processo de ligação a fosfato foi semelhante ao descrito acima com tampão não interferente, à excepção de se ter utilizado o líquido recolhido ex vivo (após reconstituição do material seco por congelação na quantidade apropriada de água desionizada). As capacidades de ligação ao fosfato no líquido recolhido ex vivo foram calculadas do mesmo modo que nas experiências com simulacro GI.

Exemplo 2: Bibliotecas de polímeros reticulados formados num processo de solução em bruto e medição da capacidade de ligação de fosfato

Criação das Bibliotecas de Polímeros

Os cinco exemplos seguintes abrangem, cada um deles, uma biblioteca compreendendo até 24 polímeros reticulados. Os

polímeros foram preparados em reactores descontínuos organizados num formato de matriz de 4x6. Cada reactor tinha um volume de 350 microlitros ou 3 mL foi agitado magneticamente e a temperatura controlada. Num processo típico, a amina, agente reticulantes, solventes e opcionalmente a base foram fornecidos por um robô a cada reactor, opcionalmente sob agitação. Os reactores foram depois selados e aquecidos até à temperatura indicada durante 15 horas. Desmontou-se em seguida a matriz de reactores e transferiu-se os tampões de polímeros reticulados para frascos em vidro, moeu-se, lavou-se repetidamente com água desionizada e liofilizou-se. As cinco bibliotecas estão identificadas em baixo na Tabela 3 juntamente com as condições reaccionais correspondentes utilizadas na sua criação.

TABELA 3

Exemplo	Identificação da biblioteca	Temperatura reaccional (°C)	Volume do reactor (microlitros)
1	100275	85	350
2	100277	60	350
3	100279	80	350
4	100353	80	350
5	100384	80	3000

Medições da capacidade de ligação ao fosfato num tampão não interferente

As capacidades de ligação para o ião fosfato foram também determinadas para cada um dos polímeros das bibliotecas. Ver Exemplo 1 para o processo.

Resultados

As Tabelas 4-8 proporcionam os materiais e as quantidades utilizadas na preparação dos polímeros de cada uma das 5 bibliotecas, conjuntamente com as capacidades de ligação ao fosfato medidas num tampão não interferente para os polímeros formados. As entradas correspondem aos pesos de produtos químicos utilizados em cada poço reaccional em mg, juntamente com a capacidade de ligação ao fosfato do gel polimérico obtido (vazio indica que não foi obtido qualquer gel reticulado nessa reacção particular).

TABELA 4

Biblioteca: Placa 3 (ID;100275) Unidade: mg

Fila	Coluna	água	B-SM-22-DA	X-Cl-3	NaOH	DMSO	Ligação ao fosfato (mmol/g)
1	1	128,51	67,74	51,63	9,14	0,00	
1	2	130,70	57,94	61,82	10,94	0,00	
1	3	132,33	50,61	69,43	12,29	0,00	
1	4	133,59	44,93	75,33	13,33	0,00	3,042
1	5	134,60	40,39	80,04	14,17	0,00	0
1	6	135,43	36,69	83,89	14,85	0,00	0
2	1	136,42	32,26	88,50	15,66	0,00	3,703
2	2	137,05	29,41	91,45	16,19	0,00	3,624
2	3	137,58	27,03	93,93	16,63	0,00	2,858
2	4	138,03	25,00	96,03	17,00	0,00	2,566
2	5	138,42	23,26	97,84	17,32	0,00	2,761
2	6	138,76	21,74	99,42	17,60	0,00	2,82
3	1	132,04	64,98	49,52	17,53	34,60	
3	2	134,77	55,13	58,82	20,82	47,26	

(continuação)

Fila	Coluna	água	B-SM-22-DA	X-Cl-3	NaOH	DMSO	Ligação ao fosfato (mmol/g)
3	3	136,79	47,87	65,67	23,25	57,22	
3	4	138,34	42,30	70,93	25,11	65,27	3,087
3	5	139,57	37,90	75,09	26,58	71,91	2,946
3	6	140,56	34,32	78,47	27,78	77,48	2,535
4	1	141,75	30,06	82,48	29,20	79,73	2,674
4	2	142,50	27,35	85,04	30,11	90,45	3,038
4	3	143,13	25,09	87,18	30,86	97,98	2,895
4	4	143,66	23,17	88,99	31,50	103,56	2,571
4	5	144,12	21,52	90,54	32,05	107,86	2,636
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	5,374

TABELA 5

Biblioteca: Placa 1 (ID;100277) Unidades: mg

Fila	Coluna	água	B-SM-20-TeA	X-EP-1	X-EP-4		Ligação ao fosfato (mmol/g)
1	1	123,69	110,75	12,95	0,00	DMF	
1	2	124,02	107,66	16,36	0,00	0,00	
1	3	124,33	104,74	19,59	0,00	0,00	
1	4	124,63	101,98	22,65	0,00	0,00	
1	5	124,91	99,35	25,55	0,00	0,00	4,183
1	6	125,17	96,86	28,31	0,00	0,00	4,237
2	1	125,59	92,98	32,61	0,00	0,00	4,631
2	2	125,89	90,08	35,81	0,00	0,00	4,594
2	3	126,18	87,37	38,81	0,00	0,00	4,667
2	4	126,45	84,81	41,64	0,00	0,00	4,586
2	5	126,71	82,40	44,31	0,00	0,00	4,535
2	6	126,95	80,12	46,83	0,00	0,00	4,311
3	1	0,00	181,12	0,00	34,60	0,00	
3	2	0,00	159,58	0,00	47,26	104,77	

(continuação)

Fila	Coluna	água	B-SM-20-TeA	X-EP-1	X-EP-4		Ligação ao fosfato (mmol/g)
3	3	0,00	142,63	0,00	57,22	118,23	3,112
3	4	0,00	128,93	0,00	65,27	128,56	2,991
3	5	0,00	117,63	0,00	71,91	136,73	2,798
3	6	0,00	108,15	0,00	77,48	143,35	3,271
4	1	0,00	104,33	0,00	79,73	148,83	3,258
4	2	0,00	86,08	0,00	90,45	156,12	3,062
4	3	0,00	73,27	0,00	97,98	160,76	2,176
4	4	0,00	63,77	0,00	103,56	164,62	2,228
4	5	0,00	56,46	0,00	107,86	167,88	2,407
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	170,67	5,224
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

TABELA 6

Biblioteca: Placa 3 (ID;100279) Unidades: mg

Fila	Coluna	água	B-SM-20-TeA	X-C1-3	X-C1-2		Ligação ao fosfato (mmol/g)
1	1	123,95	108,47	15,49	0,00		
1	2	124,34	104,88	19,47	0,00		
1	3	124,70	101,51	23,19	0,00		
1	4	125,04	98,36	26,66	0,00		
1	5	125,36	95,40	29,97	0,00		3,958
1	6	126,66	92,61	33,06	0,00		4,309
2	1	126,13	88,30	37,82	0,00		4,417
2	2	126,47	85,14	41,33	0,00		4,424
2	3	128,78	82,19	44,59	0,00		4,392
2	4	127,08	79,44	47,84	0,00		4,407
2	5	127,36	76,87	50,49	0,00		4,14
2	6	127,62	74,46	53,16	0,00		4,314

3	1	0,00	118,41	0,00	26,19	
3	2	0,00	102,78	0,00	29,56	
3	3	0,00	90,80	0,00	32,14	
3	4	0,00	81,32	0,00	34,18	
3	5	0,00	73,64	0,00	35,84	
3	6	0,00	87,28	0,00	37,21	2,237
4	1	0,00	58,81	0,00	39,03	2,403
4	2	0,00	53,43	0,00	40,19	2,704
4	3	0,00	48,96	0,00	41,15	2,614
4	4	0,00	45,17	0,00	41,97	1,714
4	5	0,00	41,93	0,00	42,67	2,294
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,295

TABELA 7

Biblioteca: Placa 1 (ID;100353) Unidades: mg

Fila	Coluna	B-SM-20-TeA	B-SM-22-DA	X-Cl-3	NaOH	Ligação ao fosfato (mmol/g)
1	1	142,77	11,14	33,97	24,05	
1	2	117,71	9,19	44,82	31,73	
1	3	100,13	7,82	52,42	37,12	5,838
1	4	87,12	6,80	58,05	41,10	5,38
1	5	77,10	6,02	62,39	44,17	5,549
1	6	69,15	5,40	65,83	46,61	5,826
2	1	64,71	5,05	67,75	47,97	5,452
2	2	57,99	4,53	70,66	50,03	3,358
2	3	52,54	4,10	73,01	51,70	3,45
2	4	48,02	3,75	74,97	53,08	4,27
2	5	44,22	3,45	76,61	54,24	3,469
2	6	40,98	3,20	78,02	55,24	4,058
3	1	111,71	26,16	39,87	28,23	
3	2	89,37	20,93	51,04	38,14	
3	3	74,48	17,44	58,49	41,41	5,154

3	4	63,85	14,95	63,81	45,18	5,784
3	5	55,87	13,08	67,80	48,01	5,596
3	6	49,66	11,63	70,91	50,20	5,287
4	1	46,24	10,83	72,62	51,42	5,261
4	2	41,13	9,63	75,17	53,23	4,743
4	3	37,04	8,67	77,22	54,67	4,076
4	5	33,69	7,89	78,90	55,86	3,924
4	5	30,90	7,24	80,29	56,85	2,898
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,287

TABELA 8

Biblioteca: Placa 1 (ID;100384) Unidade: mg

Fila	Coluna	X-Cl-3	B-SM-22-DA	água	NaOH	Ligação ao fosfato (mmol/g)
1	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
1	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	4,362
1	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	4,09
1	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	3,198
1	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	2,951
1	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	2,005
2	1	64388	422,44	1752,36	227,94	
2	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
2	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
2	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	4,794
2	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	
2	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	4,332
3	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
3	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
3	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
3	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	4,511
3	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	5,086
3	6	815,27	267,44	1722,12	288,62	4,61

4	1	643,88	422,44	1752,36	227,94	
4	2	692,40	378,56	1743,80	245,12	
4	3	731,79	342,94	1736,85	259,06	
4	4	764,40	313,44	1731,10	270,61	
4	5	791,85	288,62	1726,26	280,33	4,816
4	6	0,00	0,00	0,00	0,00	5,17

Exemplo 3: Síntese de pérolas reticuladas de 1,3-Diaminopropano/epicloro-hidrina preparadas num processo em suspensão

Utilizou-se um recipiente reaccional de 3 litros, compreendendo um balão de fundo redondo com três tubuladuras com quatro saídas laterais. O balão reaccional foi equipado com um banho de aquecimento com óleo, condensador de refluxo de água fria e agitador mecânico com uma hélice de 3 polegadas. Neste recipiente reaccional introduziu-se uma solução de 1,3-diaminopropano (90,2 g, 1,21 mol) dissolvido em 90,2 g de água, tensioactivo (sal de sódio de ácido dodecilbenzenossulfónico ramificado, 6,4 g dissolvido em 100 g de água) e 1 Kg de tolueno. Agitou-se esta carga inicial até 600 rpm durante 2 minutos e reduziu-se em seguida para 300 rpm durante 10 minutos antes de se adicionar a epicloro-hidrina. Manteve-se a velocidade de 300 rpm durante o tempo restante da experiência. Aqueceu-se a solução a 80 °C e também se manteve a esta temperatura ao longo da experiência.

Num recipiente separado preparou-se uma solução de epicloro-hidrina em tolueno a 40% em massa. Utilizando uma bomba de seringa, adicionou-se 1,2 equivalentes de epicloro-hidrina (134,7 g, (1,45 mol)) à carga inicial do recipiente reaccional ao longo de um período de 3 horas. Prosseguiu-se a reacção

durante mais 2 horas antes de se adicionar 0,75 equivalentes de hidróxido de sódio (36,5 g (0,91 mole)) numa solução a 40% em peso. Adicionou-se a solução de hidróxido de sódio à reacção através de uma bomba de seringa ao longo de um período de 2,5 horas. Manteve-se a mistura reaccional a 80°C durante mais 8 horas.

Após este período purificou-se as pérolas obtidas eliminando o tolueno, lavando com 1000 mL de acetona, seguida de metanol, uma solução a 20% de NaOH (para eliminar o tensioactivo) e depois mais duas vezes com água desionizada. Secou-se as pérolas por congelação durante 3 dias para dar um pó branco fino com 160 g de peso (92 % de rendimento) e com um diâmetro médio de 93 µm.

Exemplo 4: Síntese de polímero reticulado de 1,3-Diaminopropano/1,3-Dicloropropano

Utilizando água como solvente, misturou-se 1000 mg de B-SM-22-DA com 1524 mg de X-Cl-3 e 2524 mg de água num frasco de cintilação de 20 mL. Submeteu-se a reacção a agitação magnética e manteve-se a uma temperatura de 80 °C dum dia para o outro, seguida de uma temperatura de 90 °C durante mais duas horas. Purificou-se a mistura reaccional a 34% em peso (1716 mg) efectuando 3 passos de lavagem em água/centrifugação para dar 144,7 mg de pó do polímero do presente exemplo.

Exemplo 5: Síntese de polímero reticulado de 1,3-Diaminopropano/1,3-Dicloropropano

Utilizando água como um solvente, misturou-se 2000 mg de B-SM-22-DA com 3048 mg de X-Cl-3 e 5048 mg de água num frasco de cintilação de 20 mL. Submeteu-se a reacção a agitação magnética e manteve-se a uma temperatura de 80 °C de um dia para o outro.

Após 3 horas de reacção adicionou-se 3597 mg de solução de NaOH a 30% em peso em água para reter o ácido produzido durante a reacção uma vez que o agente reticulante utilizado foi um halogeneto de alquila. Purificou-se a mistura reaccional a 20,3% em peso (2773,5 mg) efectuando 3 passos de lavagem em água/centrifugação para dar 591,3 mg de pó do polímero do presente exemplo.

Exemplo 6: Síntese de pérolas reticuladas preparadas com 1,3-Diaminopropano/1,3-dicloropropano utilizando uma abordagem de pré-polímero

Preparação de pré-polímero

O recipiente reaccional utilizado foi um balão de fundo redondo com duas tubuladuras de 250 mL, equipado com um condensador de refluxo de água fria, agitador magnético e sob atmosfera de argon. Neste recipiente reaccional introduz-se uma solução de 1,3-diaminopropano (31,15 g, 0,42 mol) dissolvido em 30,15 g de água. Agita-se esta carga inicial até 300 rpm. Aqueceu-se a solução a 80 °C e manteve-se a esta temperatura ao longo da experiência. Utilizando uma bomba de seringa, adicionou-se 1 equivalente (47,47 g, 40,0 mL, 0,42 mol) de

1,3-dicloropropano (Aldrich 99%) ao longo de um período de 2 horas. Prosseguiu-se a reacção durante mais 2 horas antes de se adicionar 10% molar (relativamente ao 1,3-diaminopropano) de hidróxido de sódio (1,68 g (0,042 mol) de NaOH e fez-se a uma solução a 40% em peso em água). Adicionou-se a solução de hidróxido de sódio à reacção através de uma pipeta ao longo de um período de 2 minutos. Manteve-se a reacção a 80 °C durante mais 4 horas. A solução a 80 °C é viscosa e ao arrefecer até 25 °C torna-se um tampão sólido que é rapidamente solúvel em água.

Purificação

Ao tampão sólido adiciona-se água, lava-se com 200 mL de água e 200 mL de MeOH. Adiciona-se então esta a um copo de 1 L que contém uma solução 50/50 de MeOH/Álcool isopropílico. Precipitou o polímero branco. Depois de colocar a suspensão numa centrífuga, elimina-se o sobrenadante líquido. Repete-se este processo utilizando álcool isopropílico mais 2 vezes. Seca-se então o precipitado branco sob pressão reduzida à temperatura ambiente para eliminar o álcool isopropílico. Peso de polímero isolado: Mn (GPC em relação a um padrão de polietilenoimina) ~600.

Síntese de partículas reticuladas

Colocou-se o pré-polímero branco (8,7 g) num balão com 1,3 g de sal de sódio do ácido dodecilbenzenossulfónico ramificado (solução a 30% em peso em água) e 34,8 g de tolueno. Isto originou uma solução a 20% em peso de polímero suspenso em

tolueno. Moeu-se o polímero até se obterem partículas de gama micrométrica com um moinho mecânico (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Carregou-se 2,2 g da suspensão resultante num balão reaccional de 10 mL equipado com uma manta de aquecimento, um agitador mecânico e uma bomba de seringa. Carregou-se o balão reaccional com mais 3779 mg de tolueno. Aqueceu-se o balão até 80 °C e ligou-se o agitador (500 RPM). Após 3 horas de agitação a esta temperatura, adicionou-se 112,2 mg (0,0012 mol) de epicloro-hidrina ao longo de um período de 1,5 horas. Deixou-se a reacção prosseguir durante mais 2 horas antes de se adicionar 224,4 mg (0,0056 mol) de hidróxido de sódio (numa solução a 40% em peso em água), a qual foi fornecida ao longo de um período de 2 horas. Deixou-se que a reacção arrefecesse até à temperatura ambiente e parou-se a agitação. Purificou-se as pérolas eliminando o tolueno, lavando com metanol e depois com uma solução a 20% de NaOH (para eliminar o tensioactivo) e mais duas vezes com água desionizada. Liofilizaram-se as pérolas durante 3 dias para dar um pó branco fino. A capacidade de ligação medida num tampão não interferente foi de 3,85 mmol/g.

Exemplo 7: Síntese e isolamento de um polímero (pré-polímero) de peso molecular baixo preparado com 1,3-Diaminopropano/1,3-dicloropropano 1

Abreviaturas utilizadas nos exemplos seguintes:

Epicloro-hidrina: ECH

N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano: BTA

BC: capacidade de ligação

Neste Exemplo é demonstrado o efeito da variação da proporção de monómero (neste caso, um pré-polímero) relativamente ao solvente na mistura reaccional sobre a capacidade de ligação e proporção de dilatação. Este Exemplo descreve um processo envolvendo duas partes: primeiro, a síntese de um produto de adição pré-polimérico solúvel de 1,3-diaminopropano e 1,3-dicloropropano e, segundo, a preparação de pérolas insolúveis por reticulação adicional do pré-polímero com ECH. A segunda reacção consistiu de um processo em suspensão inversa em que a proporção de água relativamente ao pré-polímero foi variada. Avaliou-se o impacto desta variação no desempenho de ligação e dilatação.

Síntese de pré-polímero

Passo 1 (Preparação de pré-polímero): O recipiente reaccional utilizado foi um balão de fundo redondo com duas tubuladuras de 250 mL, equipado com um condensador de refluxo de água fria, agitador magnético e utilizado sob uma atmosfera de argon. Neste recipiente reaccional introduziu-se uma solução de 1,3-diaminopropano (31,15 g, 0,42 mol) dissolvido em 30,15 g de água. Agitou-se esta carga inicial até 300 rpm. Aqueceu-se a solução até 80 °C e manteve-se a esta temperatura ao longo da experiência. Utilizando uma bomba de seringa, adicionou-se 1 equivalente (47,47 g, 40,0 mL, 0,42 mol) de 1,3-dicloropropano (Aldrich 99%) ao longo de um período de 2 horas. Prosseguiu-se a reacção durante mais 2 horas antes de se adicionar 10% molar (relativamente ao 1,3-diaminopropano) de hidróxido de sódio (1,68 g (0,042 mole) de NaOH e fez-se a uma solução a 40% em peso em água). Adicionou-se a solução de hidróxido de sódio à reacção através de uma pipeta ao longo de um período de

2 minutos. Manteve-se a reacção a 80 °C durante mais 4 horas. A solução a 80 °C era viscosa e ao arrefecer até 25 °C tornou-se num tampão sólido rapidamente solúvel em água.

Passo 2 (Purificação): Adicionou-se água ao tampão sólido, lavando com 200 mL de água e 200 mL de MeOH. Adicionou-se, então, esta a um copo de 1 L que continha uma solução 50/50 de MeOH/Álcool isopropílico. Precipitou o polímero branco. Após centrifugação, eliminou-se o sobrenadante líquido. Repetiu-se este processo utilizando álcool isopropílico mais 2 vezes. Secou-se então o precipitado branco sob pressão reduzida à temperatura ambiente para eliminar o álcool isopropílico. Peso molecular do polímero isolado: Mn (GPC em relação ao padrão de polietilenoimina) ~600.

Síntese de partículas reticuladas na gama micrométrica preparadas com pré-polímero de 1,3-Diaminopropano/1,3-dicloropropano num reactor de polimerização paralelo de 24 poços semicontínuo.

Colocou-se o pré-polímero branco 1 (8,7 g) num balão com 1,3 g de sal de sódio do ácido dodecilbenzenossulfónico ramificado (solução a 30% em peso em água) e 34,8 g de tolueno. Isto originou uma solução a 20% em peso de polímero suspenso em tolueno. Triturou-se a emulsão até gotas na gama micrométrica com um homogeneizador de cisalhamento elevado (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Carregou-se 2,2 g da emulsão resultante em 24 dos balões reaccionais de 10 mL do reactor o qual estava equipado com uma manta de aquecimento, um agitador mecânico e uma bomba de seringa. Em cada balão reaccional carregou-se mais 3779 mg de tolueno. Aqueceu-se os balões até 80 °C e ligou-se o

agitador (500 RPM). Adicionou-se água aos tubos numa quantidade necessária para produzir várias proporções de pré-polímero/água. Após 3 horas de agitação a esta temperatura, adicionou-se a quantidade desejada de epicloro-hidrina (neste Exemplo, adicionou-se epicloro-hidrina até uma quantidade igual a 20% do peso seco do pré-polímero) ao longo de um período de 1,5 horas. Deixou-se a reacção prosseguir durante mais 2 horas antes de se adicionar 224,4 mg (0,0056 mol) de hidróxido de sódio (numa solução a 40% em peso em água), o qual foi fornecido ao longo de um período de 2 horas. Deixou-se a reacção arrefecer até à temperatura ambiente e parou-se a agitação. Purificou-se as pérolas eliminando o tolueno, lavando com metanol e depois com uma solução a 20% de NaOH (para eliminar o tensioactivo) e depois com HCl para protonar a pérola. As pérolas foram depois lavadas duas vezes com água desionizada para eliminar o excesso de HCl. As pérolas foram liofilizadas durante 3 dias para dar um pó branco fino.

As pérolas de polímero assim obtidas foram analisadas em relação à capacidade de ligação (BC) em tampão não interferente e num simulacro GI e em relação à proporção de dilatação. Os resultados estão resumidos na Tabela 9.

TABELA 9

pérolas de gel de 1,3-diamino-propano/1,3-dicloropropano/ECH.

Efeito da proporção de monómero relativamente à água na
Capacidade de Ligação e Dilatação

Proporção monómero/água	BC (mmol/g) não interferente	BC (mmol/g) simulacro GI	Dilatação (g de H ₂ O/g de polímero)
1,67	3,85	1,54	2,92
1,42	3,68	1,43	3,34
1,25	3,61	1,34	3,50
1,11	3,55	1,34	3,70
0,83	3,31	1,16	5,22
0,55	2,90	0,91	14,00

Estes resultados mostram que as capacidades de ligação tanto em tampão não interferente como em simulacro GI aumentam à medida que aumenta a proporção de monómero relativamente à água, enquanto a proporção de dilatação diminui e alcança a gama desejada.

Exemplo 8: Síntese de partículas reticuladas na gama micrométrica a partir de gel de BTA/ECH em bruto triturado utilizando um reactor de polimerização paralelo de 24 poços

Neste Exemplo é demonstrado o efeito da variação da quantidade de agente reticulante em relação ao monómero na capacidade de ligação e proporção de dilatação.

Preparou-se a solução-mãe seguinte: adicionou-se 2 equivalentes molares de HCl concentrado a 1 equivalente molar de BTA ao longo de um período de 2 horas. Adicionou-se então

água à solução de modo a que a solução resultante atingisse a seguinte composição em % de peso: BTA 45% em peso, HCl 10% em peso, água 45% em peso. Em cada balão de um reactor de 24 poços utilizando balões de 5 mL colocou-se 0,6 g da solução-mãe preparada. Adicionou-se a cada frasco a quantidade desejada de epicloro-hidrina para se obter a proporção monómero:agente reticulante a ser testada. Aqueceu-se o reactor até 80 °C durante 9 horas. Deixou-se arrefecer o reactor. A cada frasco adicionou-se água para dilatar o gel resultante. Triturou-se em seguida o gel até se obterem partículas na gama micrométrica com um homogeneizador de cisalhamento elevado (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Purificou-se as partículas eliminando a água, lavando com metanol e depois com uma solução a 20% de NaOH e em seguida com HCl para protonar a partícula funcionalizada com amina. Lavou-se então as partículas duas vezes com água desionizada para eliminar o HCl em excesso. Liofilizaram-se as partículas durante 3 dias para dar um pó branco fino.

Os resultados dos estudos da capacidade de ligação e dilatação estão resumidos na Tabela 10.

TABELA 10

Gel BTA / ECH: Dados das Capacidades de Ligação e Dilatação contra o teor de agente reticulante. Géis em bruto (a proporção de monómero: água é de 75% em peso de Bow-Tie (2HCl) em água).

As proporções de monómero: água variam desde 3,5 (ECH: BTA =0,85) até 4,8 (EHC: BTA=6,4)

Proporção molar ECH:BTA	BC (mmol/g) não interferente	BC (mmol/g) simulacro GI	Dilatação (g de Água/g de Polímero)
0,70	0,00	0,00	
0,85	2,23	0,35	
1,00	2,46	0,49	16,68
1,15	2,57	0,49	10,98
1,30	2,84	0,58	6,15
1,45	2,91	0,65	4,69
1,60	2,91	0,77	3,85
1,79	2,88	0,85	3,13
1,98	0,00	0,98	2,77
2,00	2,46	1,00	2,55
2,00	2,46	1,00	2,55
2,16	2,73	0,99	2,46
2,35	2,67	0,96	2,20
2,40	2,17	0,93	1,97
2,40	2,17	0,93	1,97
2,80	1,86	0,82	1,81
2,80	1,86	0,82	1,81
3,20	1,63	0,73	1,84
3,20	1,63	0,73	1,84
3,60	1,28	0,64	1,57
3,60	1,28	0,64	1,57
4,00	1,09	0,58	1,57
4,00	1,09	0,58	1,57
4,40	0,88	0,45	2,03
4,40	0,88	0,45	2,03

(continuação)

Proporção molar ECH:BTA	BC (mmol/g) não interferente	BC (mmol/g) simulacro GI	Dilatação (g de Água/g de Polímero)
4,90	0,42	0,35	1,47
4,90	0,42	0,35	1,47
5,40	0,42	0,28	1,50
5,40	0,42	0,28	1,50
5,90	0,07	0,27	1,55
5,90	0,07	0,27	1,55
6,40	0,06	0,22	1,55
6,40	0,06	0,22	1,55

Estes dados mostram que a capacidade de ligação no simulacro GI passa através de um máximo à medida que se varia a proporção de agente reticulante relativamente à amina. Neste sistema particular a capacidade de ligação óptima no simulacro GI é observada a uma proporção de agente reticulante de 1,8 a 2,8, correspondendo a um valor NC de 3,6 a 5,6 respectivamente. Nessa gama de reticulação a proporção de dilatação é mínima. Pode realizar-se testes de rotina semelhantes para outros monómeros e agente reticulantes utilizando este protocolo de polimerização para determinar a proporção que origina os resultados desejados para a utilização particular em que o polímero será colocado.

Exemplo 9: Síntese de pérolas de BTA/ECH reticuladas na gama micrométrica via suspensão inversa

Preparou-se a seguinte solução-mãe: adicionou-se 2 equivalentes molares de HCl concentrado a 1 equivalente molar de BTA ao longo de um período de 2 horas. Adicionou-se então

água e tensioactivo (sal de sódio do ácido dodecilbenzenossulfónico ramificado, 30% em peso em água) à solução para que a solução resultante atingisse as seguintes composições em % de peso: BTA 41,8% em peso, HCl 9,4% em peso, água 41,1% em peso, tensioactivo (30% em peso em água) 7,7% em peso.

O recipiente reaccional utilizado foi um balão de fundo redondo com três tubuladuras de 0,25 litros, com quatro saídas laterais, equipado com um banho de aquecimento de óleo, condensador de refluxo de água fria e agitador mecânico com uma hélice de 1 polegada. Neste recipiente reaccional introduziu-se 25 g da solução-mãe preparada e 75 g de tolueno.

Num recipiente à parte preparou-se uma solução a 40% em massa de epicloro-hidrina em tolueno. Utilizando uma bomba de seringa, adicionou-se a quantidade desejada de ECH ao longo de um período de 90 minutos. Prosseguiu-se a reacção durante mais 2 horas antes de se iniciar uma desidratação utilizando um aparelho de Dean Stark. O final da reacção foi atingido quando toda a água tinha sido eliminada do sistema. Purificou-se as pérolas eliminando o tolueno, lavando com metanol e depois com uma solução a 20% de NaOH (para eliminar o tensioactivo) e em seguida com HCl para protonar a pérola. Lavou-se então as pérolas duas vezes com água desionizada para eliminar o excesso de HCl. Liofilizou-se as pérolas durante 3 dias para dar um pó branco fino.

Os resultados dos estudos da capacidade de ligação e dilatação estão resumidos na Tabela 11.

TABELA 11

Pérolas de gel de BTA/ECH: Capacidades de Ligação e Dilatação
contra o teor de agente reticulante.

Proporção molar ECH:BTA	BC (mmol/g) Não interferente	BC (mmol/g) Refeição Digerida	Dilatação (g de Água/g de polímero)
1,00	2,50	0,58	25,29
1,00	2,77	0,55	13,01
1,25	2,97	0,65	7,69
1,25	3,03	0,61	7,07
1,50	3,13	0,71	4,41
1,50	3,14	0,69	3,99
1,75	3,13	0,78	3,06
1,75	3,10	0,87	3,41
2,00	3,07	0,99	3,13
2,00	2,80	1,00	2,82
2,00	2,82	0,73	3,17
2,50	2,76	1,03	2,48
3,00	2,56	0,82	2,40
3,50	0,00	0,71	2,28
3,00	2,32	0,70	2,25
3,00	2,61	0,80	2,03
3,50	2,81	0,59	1,85
4,00	0,00	0,58	1,99
4,00	2,19	0,77	1,93
4,50	2,11	0,30	1,99
5,00	1,96	0,55	1,72

Estes resultados mostram que a capacidade de ligação no simulacro GI passa através de um máximo à medida que se faz variar a proporção de agente reticulante relativamente à amina. Neste sistema particular a capacidade de ligação óptima no simulacro GI é observada a uma proporção de agente reticulante

de 1,75 a 3, correspondendo a um valor NC de 3,5 a 6 respectivamente. Dentro dessa gama de reticulação a proporção de dilatação é mínima. Pode realizar-se testes semelhantes para outros monómeros e agente reticulantes utilizando este protocolo de polimerização para determinar a proporção que origina os resultados desejados para a utilização particular em que o polímero será colocado.

Exemplo 10: Síntese de partículas reticuladas na gama micrométrica a partir de gel em bruto de polialilamina/ECH triturado utilizando um reactor de polimerização em paralelo de 24 poços

Este Exemplo ilustra a síntese de um polímero utilizando um monómero de peso molecular elevado e variando as proporções de monómero relativamente à água na mistura reaccional. As condições utilizadas foram idênticas às descritas no Exemplo 8, a excepção de se ter utilizado polialilamina (PM=60 000 g/mole) em vez de BTA. A proporção de ECH relativamente à unidade estrutural de tipo alilamina foi de 1:0,106 (correspondente a um NC de 2,2). A proporção inicial de polialilamina relativamente à água foi alterada desde 1:1 a 1,4. Como um exemplo comparativo utilizou-se polialilamina reticulada isolada de comprimidos de Renagel.

Proporção molar de Amina em relação à água	BC (mmol/g) Não interferente	BC (mmol/g) Refeição digerida	Proporção de dilatação (g de Água/g de Polímero)
0,20	3,66	0,92	19,00
0,33	4,12	1,36	6,00
0,50	4,20	1,62	4,00

Proporção molar de Amina em relação à água	BC (mmol/g) Não interferente	BC (mmol/g) Refeição digerida	Proporção de dilatação (g de Água/g de Polímero)
Renagel	3,85	1,40	9,00

Estes dados indicam que uma proporção mais elevada de amina relativamente à água conduziu a uma menor proporção de dilatação e foi acompanhada de uma maior capacidade de ligação no simulacro GI. Pode realizar-se testes semelhantes para outros monómeros e agente reticulantes utilizando este protocolo de polimerização para determinar a proporção que origina os resultados desejados para a utilização particular em que o polímero será colocado.

Exemplo 11: Medição da interferência no nível de ligação

Este exemplo ilustra a medição da interferência na ligação, utilizando um polímero da invenção e, para comparação, um polímero da técnica anterior. Preparou-se um material de poliamina reticulado (EC172A) segundo o protocolo descrito no Exemplo 4, com uma proporção molar BTA:ECH de 2,5 e uma proporção de (BTA+ECH) relativamente à água de 1,73. A interferência na ligação foi comparada com o Renagel.

O "grau de interferência na ligação" ou "interferência na ligação" como aqui utilizado, refere-se a uma diminuição fraccionária na capacidade de ligação ao ião alvo observada entre uma experiência de ligação num tampão não interferente e num simulacro gastrointestinal (GI), à mesma concentração de anião alvo no equilíbrio. Obteve-se em primeiro lugar uma isotérmica de ligação num tampão não interferente representando

a capacidade de ligação contra a concentração de fosfato no equilíbrio para uma variedade de concentrações de fosfato. Essa isotérmica foi depois ajustada por uma função exponencial para prever a capacidade de ligação a qualquer concentração de fosfato. A capacidade de ligação medida no simulacro GI foi depois determinada na mesma isotérmica, representando o ponto da concentração de fosfato contra a ligação ao fosfato no equilíbrio para o simulacro GI e prolongando a linha vertical até ao seu ponto de intercepção com a isotérmica não interferente. O grau de interferência foi depois calculado como $(BCNI-BCGI)/BCNI*100$.

A interferência na ligação para o EC127A é mostrada na Tabela a seguir e na Figura 3.

Pinicial (mM)	Peq (mM)	BC (mmol/g)	BC Previsto (mmol/g)	Interferência (%)
6,25	3,31	1,18	2,17	45,7
6,25	3,28	1,19	2,16	45,0
6,25	3,24	1,21	2,15	44,0

A interferência na ligação para o RENAGEL é mostrada na Tabela a seguir e na Figura 4.

Pinicial (mM)	Peq (mM)	BC (mmol/g)	BC previsto (mmol/g)	Interferência (%)
6,25	2,70	1,42	4,53	66,7
6,25	2,54	1,48	4,46	66,7

A interferência na ligação para o EG127A é cerca de 34% inferior à do RENAGEL.

Exemplo 12: Propriedades de ligação a iões em aspirados ex vivo em humanos

Preparou-se um material de poliamina reticulado (EC172A) de acordo com o protocolo descrito no Exemplo 4, com uma proporção molar BTA : ECH de 2,5 e uma proporção (BTA+ECH) relativamente à água de 1,73. O material foi depois testado para a ligação de fosfato num aspirado humano recolhido ação como se descreveu no Exemplo 1.

A ligação de fosfato do EC172A foi comparada com o fármaco activo de polialilamina reticulada isolada de Renagel (Genzyme). O EC172A exhibe um nível de interferência muito menor, assim como um índice de dilatação muito menor (2,5 vs 9 para o Renagel)

	Peq médio (mM)	DP (mM)	BC médio (mmol/g)	DP (mmol/g)	BC Previsto (mmol/g)	% de interferência
Renagel API	2,37	0,01	1,32	0,00	4,37	70
EC172A	1,55	0,04	1,64	0,02	1,68	2,5

Noutra experiência, ambos os materiais, EC172A e Renagel, foram utilizados num aspirado ex vivo humano diferente para quantificar o grau de interferência na ligação ao fosfato produzida por solutos concorrentes tais como os aniões citrato e ácidos biliares. Os aniões citrato e ácidos biliares foram doseados por cromatografia iónica e ensaio enzimático respectivamente. Os dados apresentados a seguir (média de seis voluntários) indicam que o polímero da presente invenção exhibe uma selectividade e uma ligação global ao fosfato muito melhores.

	[PO ₄]	BC (PO ₄)	[citrato]	BC (citrato)	(Ácidos Biliares)	BC (Biliares)
	mM	mmol/g	mM	mmol/g	mM	mmol/g
Controlo (sem polímero)	5,722		1,667		4,928	
Renagel	3,019	1,078	0,596	0,429	1,32	1,443
EC172A	1,78	1,573	1,316	0,141	4,65	0,109

Exemplo 13: Medição da porosidade do gel utilizando a técnica de partição do soluto

Este Exemplo ilustra a medição da porosidade do gel. As medições foram realizadas num polímero da invenção e num polímero de ligação a fosfato comercialmente acessível para comparação. Como um polímero da invenção, preparou-se um material de poliamina reticulado (EC172A) de acordo com o protocolo descrito no Exemplo 10, com uma proporção molar BTA:ECH de 2,5 e uma proporção de (BTA+BCH) relativamente à água de 1,73. Para comparação, realizou-se as mesmas medições de porosidade em Renagel.

As sondas foram 8 polietilenoglicóis (PEG) com um PM de 200 até 20000 Da e 4 poli(óxidos de etileno) (PEO) (30000 a 230000 Da).

Todas as sondas foram dissolvidas em tampão de acetato de amónio 30 mM pH 5,5 (concentração 5 g/L). As soluções das sondas foram adicionadas a lavagem de EC172A com HCl (5 mL/g) e lavagem de Renagel com HCl (15 mL/g de gel seco) pré-pesados; agitou-se em seguida durante 4 dias num Vortexer.

As soluções das sondas foram diluídas 10x antes da análise por LC utilizando um Detector Evaporativo de Dispersão de Luz Polymer Lab (de modo a estar na gama linear do detector e garantindo que a relação entre as áreas dos picos é igual à relação de concentração em peso).

O cálculo do volume Não acessível = $m_{sw} + [1 - C_{antes}/C_{depois}]m_{solv}$;
em que

m_{sw} é a quantidade de água captada pelo gel (g/g de gel seco]

m_{solv} a quantidade de água, na qual se dissolveu a sonda no início [g/g de gel seco].

C_{antes} e C_{depois} : concentrações da sonda antes e após equilíbrio. A relação C_{antes}/C_{depois} é igual à proporção das áreas dos picos obtidos por análise LC.

Os resultados deste Exemplo comparativo são mostrados nas Figuras 5 e 6; a Figura 5 ilustra os resultados em termos de peso molecular enquanto a Figura 6 ilustra os resultados em termos de tamanho dos solutos. O EC127A apresenta uma exclusão molecular constante para solutos com PM mais elevados até 200, por comparação com o Renagel, o qual apresenta uma exclusão decrescente a PM tão elevados quanto 1000.

Exemplo 14: Pós-modificação de pérolas com cloridrato de cloropropilamina

Preparação da solução-mãe:

- Cloridrato de cloropropilamina (B-SM-34-A) em água a 50% em peso - $d = 1,132$
- Hidróxido de sódio em água a 30% em peso (por diluição de uma solução a 50% em peso) - $d = 1,335$

Síntese:

Utilizou-se FR-0005-144, um polímero aglutinante de fosfato preparado de acordo com o Exemplo 9, com uma proporção molar BTA:ECH de 2,5, e uma proporção (BTA+ECH):água de 1,73, como um substrato para aaminação posterior: Transferiram-se as pérolas de FR-0005-144 para frascos de 4mL (duas placas 4x6 contendo cada uma 21 frascos) e adicionou-se água, solução-mãe de cloridrato de cloropropilamina e solução-mãe de hidróxido de sódio utilizando um robô fornecedor de líquidos. Selou-se os frascos com uma cápsula e colocou-se as placas em reactores equipados com um sistema de aquecimento e agitação individual.

Ligou-se o aquecimento e a agitação durante 12 horas: Ajustou-se a temperatura do reactor para 85 °C e a velocidade de agitação para 200 rpm.

Purificação:

Transferiu-se cada um dos materiais para tubos de cultura descartáveis (16x100mm) e lavou-se uma vez com metanol, duas vezes com uma solução de ácido clorídrico em água a 1 M, e três vezes com água. De cada uma das vezes separou-se as pérolas por centrifugação.

Secou-se em seguida num liofilizador e analisou-se em relação à Refeição Digerida, tampão Não Interferente e proporção de dilatação. Os resultados são mostrados a seguir na Tabela 12 e na Fig. 7.

TABELA 12

Características de polímeros preparados por pós-modificação de pérolas com cloridrato de cloropropilamina

FR-0005-144	água	B-SM-34-A	NaOH	B-SM-34-A proporção em peso vs FR-0005-144	Proporção molar de NaOH (vs. B-SM-34-A)	Rastreo BC digerido (mmol/g)	Rastreo BC não NI (mmol/g)	Proporção de dilatação (g de água/g de gel)
222,1	864,5	22,2	1,71	0,1	0,25	0,94	2,84	2,91
233,3	883,0	46,7	3,59	0,2	0,25	0,91	2,94	2,69
203,7	749,0	61,1	4,70	0,3	0,25	0,95	2,85	2,83
209,1	746,3	83,6	6,43	0,4	0,25	0,97	2,91	2,64
209	723,5	104,5	8,04	0,5	0,25	0,97	2,89	2,58
0	0,0	0,0	0,00					
227	761,3	136,2	10,48	0,6	0,25	0,96	2,90	2,60
235	762,8	164,5	12,65	0,7	0,25	1,00	2,97	2,67
231,3	725,9	185,0	14,23	0,8	0,25	0,99	2,88	2,86
278,5	844,1	250,7	19,28	0,9	0,25	0,99	2,90	3,38

(continuação)

FR-0005-144	água	B-SM-34-A	NaOH	B-SM-34-A proporção em peso vs FR-0005-144	Proporção molar de NaOH (vs. B-SM-34-A)	Rastreio BC digerido (mmol/g)	Rastreio BC não NI (mmol/g)	Proporção de dilatação (g de água/g de gel)
236,2	690,4	236,2	18,17	1,0	0,25	1,00	2,96	2,73
0	0,0	0,0	0,00					
204,1	792,9	20,4	3,14	0,1	0,5	0,92	2,81	2,85
271	1021,5	54,2	8,34	0,2	0,5	0,95	2,81	2,74
247	902,5	74,1	11,40	0,3	0,5	0,97	2,85	2,85
225,5	797,9	90,2	13,87	0,4	0,5	0,97	2,93	2,61
238,2	815,4	119,1	18,32	0,5	0,5	1,01	2,84	2,68
270,7	0,0	0,0	0,00			0,89	2,73	2,98
199,7	660,5	119,8	18,43	0,6	0,5	0,98	2,91	2,70
230,6	736,1	161,4	24,83	0,7	0,5	1,01	3,03	2,46
221,3	680,9	177,0	27,23	0,8	0,5	0,98	2,92	2,58
212,5	629,3	191,3	29,42	0,9	0,5	1,02	3,04	2,61
200,4	570,4	200,4	30,83	1,0	0,5	1,06	2,93	2,46
0	0	0	0					
213,1	826,17	21,3	4,92	0,1	0,75	0,94	2,80	2,92
203,7	764,66	40,7	9,40	0,2	0,75	0,94	2,81	2,82
212,4	771,18	63,7	14,70	0,3	0,75	0,97	2,84	3,04
218,2	765,38	87,3	20,14	0,4	0,75	1,00	2,88	2,99
203,4	688,43	101,7	23,47	0,5	0,75	1,03	2,90	2,64
0	0	0,0	0,00					
214,3	698,95	128,6	29,67	0,6	0,75	1,05	2,94	2,50
228,8	718,09	160,2	36,95	0,7	0,75	1,04	2,95	2,60
235,2	709,23	188,2	43,41	0,8	0,75	1,08	3,02	2,55
216,8	627,06	195,1	45,02	0,9	0,75	1,00	2,95	2,65
206,7	572,41	206,7	47,69	1,0	0,75	1,00	3,03	2,48
0	0	0,0	0,00					
199,7	772,69	20,0	6,14	0,1	1,0	0,97	2,75	2,85
206,4	771,62	41,3	12,70	0,2	1,0	0,97	2,77	3,30
216	779,26	64,8	19,94	0,3	1,0	0,98	2,83	2,93
213,3	741,63	85,3	26,25	0,4	1,0	1,00	2,85	3,43
212,9	712,4	106,5	32,75	0,5	1,0	1,04	2,95	2,66
193,3	0	0,0	0,00			0,95	2,73	2,95
240,6	773,63	144,4	44,41	0,6	1,0	1,02	2,94	2,88

(continuação)

FR-0005-144	água	B-SM-34-A	NaOH	B-SM-34-A proporção em peso vs FR-0005-144	Proporção molar de NaOH (vs. B-SM-34-A)	Rastreio BC digerido (mmol/g)	Rastreio BC não NI (mmol/g)	Proporção de dilatação (g de água/g de gel)
294,5	908,43	206,2	63,42	0,7	1,0	1,07	2,94	2,58
214,1	632,43	171,3	52,69	0,8	1,0	1,06	3,05	2,60
205,5	580,15	185,0	56,90	0,9	1,0	1,08	3,04	2,66
201,2	541,7	201,20	61,90	1,0	1,0	1,09	3,07	2,91
0	0	0,00	0,00					

Exemplo 15: Síntese de partículas reticuladas na gama micrométrica com impressão de fosfato a partir de N,N,N',N'-tetra-3-aminopropil)-1,4-diaminobutano/epicloro-hidrina

Preparou-se a solução-mãe seguinte: adicionou-se 1 equivalente molar de Ácido fosfórico (Aldrich, 85% em água) a 1 equivalente molar de N,N,N',N'-(tetra-3-aminopropil)-1,4-diaminobutano ao longo de um período de 2 horas. Adicionou-se então água à solução para que a solução resultante atingisse a seguinte composição em % de peso: N,N,N',N'-(tetra-3-aminopropil)-1,4-diaminobutano 42% em peso, H₃PO₄ 13% em peso, água 45% em peso. O reactor continha 24 poços de balões de 5 mL, em que cada balão continha uma barra de agitação magnética. Em cada balão colocou-se 0,6-0,7 g da solução-mãe preparada. Ligou-se os agitadores. Adicionou-se a quantidade desejada de epicloro-hidrina pura a cada frasco. Aqueceu-se o reactor até 60 °C durante 1 hora e aqueceu-se em seguida a 80 °C durante 8 horas. Deixou-se arrefecer o reactor. A cada frasco adicionou-se água para dilatar o gel resultante. Transferiu-se o

gel para uma placa de 4x6 com tubos de ensaio de 10 mL. Triturou-se em seguida o gel até partículas de tamanho micrométrico com um triturador mecânico (Marca: IKA. Modelo: Ultra-Turax T8). Purificou-se as partículas eliminando a água, lavando com metanol e lavando ainda com uma solução a 20% de NaOH. Lavou-se subsequentemente as partículas de gel com HCl 1,0 molar, misturou-se durante 30 minutos, deixou-se em seguida o gel repousar e decantou-se o líquido sobrenadante. Repetiu-se este processo 5 vezes para protonar a partícula funcionalizada com amina com Cloreto e substituir o H_3PO_4 ligado. Lavou-se então as partículas de gel com uma solução a 20% de NaOH para desprotonar as partículas de gel funcionalizadas com amina. Lavou-se em seguida as partículas de gel duas vezes com água desionizada para eliminar o excesso de NaOH/NaCl. Liofilizou-se as partículas de gel durante 3 dias para dar um pó branco fino. A síntese é resumida na Tabela 13.

TABELA 13

Síntese de géis que foram Molecularmente impregnados com ácido fosfórico. ID 102776

Fila	Col	B-SM- 20-TeA (mg)	B-SM- 20-TeA (moles)	ácido fosfórico (mg)	água (mg)	X-EP- 1 (mg)	X-EP-1 (moles)	B-SM- 20- TeA/ H3PO4	X-EP- 1/B- SM- 20- TeA	Gel pre- sente no poço
1,0	1,0	347,5	0,0011	107,7	369,8	71,1	0,0008	1,00	0,70	x
1,0	2,0	339,5	0,0011	105,2	361,4	79,4	0,0009	1,00	0,80	x
1,0	3,0	337,7	0,0011	104,6	359,4	88,8	0,0010	1,00	0,90	✓
1,0	4,0	352,1	0,0011	109,1	374,8	102,9	0,0011	1,00	1,00	✓
1,0	5,0	355,4	0,0011	110,1	378,2	114,3	0,0012	1,00	1,10	✓
1,0	6,0	366,1	0,0012	113,4	389,6	128,4	0,0014	1,00	1,20	✓

(continuação)

Fila	Col	B-SM- 20-TeA (mg)	B-SM- 20-TeA (moles)	ácido fosfórico (mg)	água (mg)	X-EP- 1 (mg)	X-EP-1 (moles)	B-SM- 20- TeA/ H3PO4	X-EP- 1/B- SM- 20- TeA	Gel pre- sente no poço
2,0	1,0	355,3	0,0011	110,1	378,1	135,0	0,0015	1,00	1,30	✓
2,0	2,0	338,6	0,0011	104,9	360,4	138,6	0,0015	1,00	1,40	✓
2,0	3,0	356,2	0,0011	110,4	379,1	156,2	0,0017	1,00	1,50	✓
2,0	4,0	349,7	0,0011	108,3	372,2	163,5	0,0018	0,99	1,61	✓
2,0	5,0	342,2	0,0011	106,0	364,2	170,0	0,0018	1,00	1,70	✓
2,0	6,0	351,4	0,0011	108,9	374,1	184,9	0,0020	1,00	1,80	✓
3,0	1,0	364,1	0,0012	112,8	387,5	212,8	0,0023	1,00	2,00	✓
3,0	2,0	351,2	0,0011	108,8	373,8	246,4	0,0027	1,00	2,40	✓
3,0	3,0	358,3	0,0011	111,0	381,4	293,2	0,0032	1,00	2,81	✓
3,0	4,0	340,2	0,0011	105,4	362,1	318,2	0,0034	1,00	3,20	✓
3,0	5,0	368,9	0,0012	114,3	392,6	388,2	0,0042	1,00	3,59	✓
3,0	6,0	360,5	0,0011	111,7	383,7	421,5	0,0046	1,00	4,00	✓
4,0	1,0	345,3	0,0011	107,0	367,5	444,0	0,0048	1,00	4,40	✓
4,0	2,0	364,0	0,0012	112,8	387,4	510,7	0,0055	1,00	4,80	✓
4,0	3,0	351,2	0,0011	108,8	373,7	533,7	0,0058	1,00	5,20	✓
4,0	4,0	365,5	0,0012	113,2	389,0	598,3	0,0065	0,99	5,63	✓
4,0	5,0	358,5	0,0011	111,1	381,6	628,8	0,0068	1,00	6,02	✓

Os polímeros sintetizados como descrito ligam fosfato.

Embora tenham sido aqui apresentadas e descritas formas de realização preferidas da presente invenção, será evidente para os especialistas na técnica que tais formas de realização são proporcionadas apenas a título de exemplo. Virão à mente dos especialistas na técnica um grande número de variações, alterações e substituições sem que se saia da invenção. Deverá entender-se que várias alternativas às formas de realização da invenção aqui presente podem ser utilizadas na prática da invenção. Deverá entender-se que as reivindicações seguintes definem o âmbito da invenção e que métodos e estruturas no

âmbito destas reivindicações e suas equivalentes, são cobertas pelas mesmas.

Segue-se uma lista de formas de realização adicionais da invenção

Forma de realização 1. Um polímero de ligação a aniões em que o referido polímero se liga a um anião alvo e em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das seguintes características:

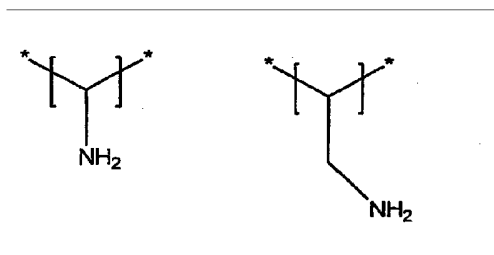
- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 2. O polímero com as características da forma de realização 1 em que o referido polímero se liga a ácidos biliares ou citrato com uma capacidade de menos do que cerca de 2 mmol/g.

Forma de realização 3. O polímero com as características da forma de realização 1 em que a proporção de dilatação é medida numa solução isotónica e/ou pH neutro.

Forma de realização 4. O polímero com as características da forma de realização 1 em que o polímero compreende grupos amina.

Forma de realização 5. O polímero com as características da forma de realização 4 em que os monómeros de amina são seleccionados do grupo consistindo de alilamina, vinilamina, etilenoimina, Formula 1 e Formula 2, em que a Formula 1 e a Formula 2 são as seguintes estruturas:



Forma de realização 6. O polímero com as características da forma de realização 4 em que os monómeros de amina são monómeros não poliméricos de amina seleccionados do grupo consistindo de 1,3-diaminopropano e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano, 1,2,3,4-tetraaminobutano.

Forma de realização 7. O polímero com as características da forma de realização 1 em que o polímero compreende um monómero não polimérico de amina e um agente reticulante.

Forma de realização 8. O polímero com as características da forma de realização 1 em que o polímero compreende monómeros de amina e agente reticulante, em que o agente reticulante está presente numa quantidade que é superior a 50% molar do conteúdo total de amina dos monómeros.

Forma de realização 9. Um polímero de ligação a aniões compreendendo um monómero não polimérico de amina e um agente

reticulante, em que o polímero é obtido por um processo heterogéneo e a proporção de dilatação do polímero é menos de 5.

Forma de realização 10. Uma composição farmacêutica compreendendo o polímero com as características da forma de realização 1 ou 9 e um excipiente farmaceuticamente aceitável.

Forma de realização 11. A composição com as características da forma de realização 1, em que o anião alvo é seleccionado do grupo consistindo de fosfato e oxalato.

Forma de realização 12. A composição com as características da forma de realização 1, em que o anião alvo é fosfato.

Forma de realização 13. Um polímero de ligação a fosfato compreendendo um monómero não polimérico de amina e um agente reticulante, em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico; e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 14. Um polímero de ligação a fosfato compreendendo um monómero de amina não polimérico e agente

reticulante, em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 2,5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico; e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 15. Um polímero de ligação a fosfato, em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das seguintes características:

- a) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de 200, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico; e
- b) uma interferência na ligação ao ião para o fosfato inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 16. O polímero com as características da forma de realização 15 em que o polímero compreende monómeros de amina e agente reticulante, em que o agente reticulante está presente numa quantidade que é superior a 50% molar do conteúdo total de amina dos monómeros.

Forma de realização 17. O polímero com as características da forma de realização 14 em que o referido polímero se liga a ácidos biliares ou citrato com uma capacidade de menos do que cerca de 2 mmol/g.

Forma de realização 18. O polímero com as características da forma de realização 14 em que a proporção de dilatação é medida numa solução isotónica e/ou pH fisiológico.

Forma de realização 19. O polímero com as características da forma de realização 15 em que o referido polímero tem uma capacidade média de ligação a fosfato *in vivo* maior do que cerca de 0,5 mole/g.

Forma de realização 20. O polímero com as características da forma de realização 15 em que o referido polímero é um polímero de poliamina e em que o conteúdo em cloreto do polímero é menos do que cerca de 35% molar do conteúdo de grupos amina.

Forma de realização 21. O polímero com as características da forma de realização 1 compreendendo um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes, em que o polímero é produzido por um processo em que a amina está presente no solvente antes da reticulação numa proporção de amina:solvente de cerca de 3:1 a cerca de 1:3 e o conteúdo total dos referidos agente reticulantes adicionados à mistura de reacção é tal que o número médio de ligações aos monómeros de amina (NC) está entre cerca de 2,05 e cerca de 6.

Forma de realização 22. A composição com as características da forma de realização 21 em que o conteúdo total de agente

reticulantes adicionado à mistura de reacção é tal que o NC está entre cerca de 2,2 e cerca de 4,5.

Forma de realização 23. O polímero com as características da forma de realização 1 que é produzido por um processo em que o anião alvo está presente durante a reacção de reticulação

Forma de realização 24. O polímero com as características da forma de realização 23 em que a reacção de reticulação compreende os passos de

- a) adicionar o monómero de amina como uma base livre e adicionar o anião alvo na sua forma ácida;
- b) adicionar um agente reticulante;
- c) realizar a reacção de reticulação; e
- d) remover por lavagem o ião alvo.

Forma de realização 25. O polímero com as características da forma de realização 1, compreendendo um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes, em que o polímero é produzido por um processo compreendendo:

- a) formar pré-polímero solúvel ao
 - i) adicionar o monómero de amina; depois
 - ii) adicionar uma fracção do agente reticulante para formar um xarope;
- b) emulsionar o xarope em óleo; e
- c) adicionar a fracção restante do agente reticulante para formar pérolas reticuladas.

Forma de realização 26. O polímero com as características da forma de realização 1, compreendendo um ou mais monómeros de

amina e um ou mais agente reticulantes, em que o polímero é produzido por um processo compreendendo:

- a) realizar uma primeira reacção entre um monómero de amina e um agente reticulante para formar um gel; depois
- b) reagir o referido gel com um halogeneto de aminoalquilo, em que um grupo alquilamina é quimicamente ligado ao gel por substituição de halogeneto.

Forma de realização 27. Uma composição farmacêutica compreendendo o polímero com as características da forma de realização 21 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Forma de realização 28. O polímero com as características da forma de realização 1 em que o polímero está na forma de partículas e em que as partículas poliméricas estão encerradas num revestimento exterior.

Forma de realização 29. Um polímero de ligação a fosfato compreendendo um ou mais monómeros de amina e um ou mais agente reticulantes, em que o polímero é produzido por um processo em que o conteúdo dos agente reticulantes adicionados à mistura de reacção é tal que o número médio de ligações aos monómeros de amina é cerca de 2,2 a cerca de 4,5.

Forma de realização 30. O polímero com as características da forma de realização 29 em que o monómero de amina é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-diaminopropano e N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano e em que o agente reticulante é seleccionado do grupo consistindo de 1,3-dicloropropano e epicloro-hidrina.

Forma de realização 31. Uma composição farmacêutica compreendendo o polímero com as características da forma de realização 29 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Forma de realização 32. Um polímero de ligação a iões compreendendo N,N,N',N' -tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano reticulado por epicloro-hidrina em que o polímero é produzido por um processo em que a proporção da concentração inicial de N,N,N',N' -tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano em relação à água é cerca de 1:3 a cerca de 4:1 ou cerca de 1,5:1 a cerca de 4:1..

Forma de realização 33. O polímero com as características da forma de realização 32 em que a proporção da concentração inicial de N,N,N',N' -tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano para água é cerca de 1,5:1 a cerca de 4:1.

Forma de realização 34. Uma composição farmacêutica compreendendo o polímero com as características da forma de realização 32 e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

Forma de realização 35. polímero de ligação a fosfato contendo monómeros de N,N,N',N' -tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano e epicloro-hidrina agente reticulante, em que o polímero é produzido por um processo no qual a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 200% até cerca de 300% molar do teor total de N,N,N',N' -tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano.

Forma de realização 36. O polímero com as características da forma de realização 35 em que o polímero é produzido por um

processo em que a proporção dos monómeros para água na mistura inicial da reacção é cerca de 3:1 a cerca de 1:1.

Forma de realização 37. O polímero com as características da forma de realização 35 em que a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 230 a cerca de 270% molar do teor total de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano.

Forma de realização 38. O polímero com as características da forma de realização 35 em que a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 250% molar do teor total de N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano.

Forma de realização 39. O polímero com as características da forma de realização 38 produzido por um processo em que a proporção de (N,N,N',N'-tetraquis(3-aminopropil)-1,4-diaminobutano + epicloro-hidrina) para água é cerca de 1,73.

Forma de realização 40. O polímero com as características da forma de realização 35 em que o polímero está na forma de pérolas esféricas.

Forma de realização 41. Um polímero de ligação a fosfato compreendendo monómeros de polialilamina e epicloro-hidrina agente reticulante, em que o polímero é produzido dissolvendo inicialmente os monómeros de polialilamina em água numa proporção monómero:água de cerca de 3:1 a cerca de 1:3.

Forma de realização 42. O polímero com as características da forma de realização 41 em que a epicloro-hidrina agente

reticulante total adicionada à mistura reaccional é de cerca de 10% molar do teor total de polialilamina.

Forma de realização 43. Um polímero de ligação a fosfato compreendendo um pré-polímero compreendendo 1,3-diamino-propano e 1,3-dicloropropano agente reticulante numa proporção molar 1:1, em que o pré-polímero é ainda reticulado com o agente reticulante epicloro-hidrina e em que a epicloro-hidrina agente reticulante total adicionada à mistura reaccional é cerca de 200% molar do pré-polímero total e em que a proporção pré-polímero:água na mistura reaccional é de cerca de 1,1:1 até cerca de 1,7:1.

Forma de realização 44. A composição farmacêutica com as características da forma de realização 10, 24, 31 ou 34, em que a composição é uma formulação líquida compreendendo água e excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Forma de realização 45. Uma composição farmacêutica compreendendo um polímero de ligação a aniões que se liga a um anião alvo e um ou mais excipientes farmacêuticamente adequados, em que a composição está na forma de um comprimido para mastigar ou que se desintegra na boca e em que o polímero tem uma taxa de dilatação enquanto passa pela cavidade oral e pelo esófago menor do que cerca de 5.

Forma de realização 46. Uma composição farmacêutica compreendendo um polímero de ligação a aniões que se liga a um anião alvo e um ou mais excipientes farmacêuticamente adequados, em que a composição está na forma de um comprimido para mastigar ou que se desintegra na boca e em que o polímero têm as seguintes características:

- a) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e
- b) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 47. A composição com as características da forma de realização 46 em que o polímero tem uma temperatura de transição maior do que cerca de 50 °C.

Forma de realização 48. A composição com as características da forma de realização 46 em que um dos excipientes farmacêuticos é seleccionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, fructose, sorbitol, e suas combinações, e em que a composição é produzida por um processo em que o polímero é pré-formulado com o referido excipiente para formar uma solução sólida.

Forma de realização 49. A composição com as características da forma de realização 46 em que o anião alvo do polímero é fosfato.

Forma de realização 50. A composição com as características da forma de realização 46 em que o polímero se liga a um ião alvo *in vivo* com uma capacidade de ligação superior a 0,5 mmol/g.

Forma de realização 51. A composição com as características da forma de realização 46 em que o polímero de ligação a aniões compreende mais do que cerca de 50% do peso do comprimido.

Forma de realização 52. A composição com as características da forma de realização 46 em que o comprimido é de forma cilíndrica com um diâmetro de cerca de 22 mm e uma altura de cerca de 4 mm e o polímero de ligação a aniões compreende mais do que cerca de 1,6 g.

Forma de realização 53. A composição farmacêutica com as características da forma de realização 46 em que os excipientes são escolhidos do grupo consistindo de agentes adoçantes, aglutinantes, lubrificantes e desintegrantes.

Forma de realização 54. A composição farmacêutica com as características da forma de realização 53 em que o polímero está presente como partículas com menos do que cerca de 40 µm de diâmetro médio.

Forma de realização 55. A composição farmacêutica com as características da forma de realização 53 em que o agente adoçante é seleccionado do grupo consistindo de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose e sorbitol, e suas combinações.

Forma de realização 56. Um método para medir a interferência na ligação ao ião alvo para um polímero de ligação a iões por:

- a) adicionar o polímero de ligação a iões a um tampão não interferente contendo o ião alvo e medir a capacidade de ligação do polímero ao ião alvo;
- b) fazer um tampão não interferente por digestão artificial uma refeição padrão com enzimas GI de mamíferos e/ou aspirando quimo do tracto gastrointestinal superior de mamíferos que ingeriram a referida refeição padrão; em que a refeição padrão contém o ião alvo;
- c) adicionar o polímero de ligação a iões e medir a capacidade de ligação ao ião alvo a partir da diminuição da concentração do ião alvo depois e antes da adição do ião alvo; e
- d) calcular o grau de interferência na ligação como a diminuição fraccionada na capacidade de ligação ao ião alvo, observada entre a medição da ligação num tampão não interferente e no tampão interferente à mesma concentração do ião no equilíbrio.

Forma de realização 57. Um método para seleccionar um polímero de ligação a iões que se liga a um ião alvo, compreendendo o referido polímero monómero e agente reticulante, em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, uma das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do gel acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico; e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num

simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente;

compreendendo o referido método:

i) fazer variar:

1) a proporção de agente reticulante para monómero;

2) a proporção de (monómero + agente reticulante) para solvente no meio reaccional;

3) a carga líquida do polímero ao pH e tonicidade fisiológicos; e/ou

4) o equilíbrio hidrófilo/hidrófobo da estrutura central do polímero;

ii) avaliar a capacidade de dilatação, porosidade e interferência na ligação ao ião do polímero resultante; e

iii) seleccionar um polímero que possua, pelo menos, uma das referidas características.

Forma de realização 58. Um método para melhorar as propriedades terapêuticas e/ou aptidão para administração e/ou propriedades farmacêuticas de um polímero de poliamina compreendendo, pelo menos, um dos seguintes passos:

a) reticular o referido polímero com um agente reticulante, de modo a que o número médio de ligações ao monómero de poliamina esteja entre cerca de 2,05 e cerca de 6; e/ou

b) produzir o referido polímero por um processo em que a poliamina está inicialmente presente na água numa proporção de poliamina:água desde cerca de 3:1 a cerca de 1:3.

Forma de realização 59. Um método para preparar um polímero de ligação a aniões que se liga a um anião alvo, compreendendo combinar um monómero de amina com um agente reticulante por um processo heterogéneo, em que o polímero de ligação ao fosfato é caracterizado por, pelo menos, duas das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 60. O método com as características da forma de realização 59 em que o monómero de amina é um monómero não polimérico da amina.

Forma de realização 61. O método com as características da forma de realização 59 em que o polímero compreende monómeros de amina e agente reticulante, em que o agente reticulante está presente numa quantidade que é superior a 50% molar do conteúdo total de amina dos monómeros.

Forma de realização 62. O método com as características da forma de realização 59 em que o monómero de amina é uma polialilamina.

Forma de realização 63. O método com as características da forma de realização 62 em que o agente reticulante é epicloro-hidrina.

Forma de realização 64. Um polímero de ligação a aniões que se liga a um ião alvo, em que o polímero é produzido por um processo compreendendo a reticulação de um monómero de amina com um agente reticulante por um processo heterogéneo, e em que o referido polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 65. O polímero com as características da forma de realização 64 em que o monómero de amina é um monómero não polimérico de amina.

Forma de realização 66. O polímero com as características da forma de realização 64 em que o polímero compreende monómeros de amina e agente reticulante, em que o agente reticulante está presente numa quantidade que é superior a 50% molar do conteúdo total de amina dos monómeros.

Forma de realização 67. O polímero com as características da forma de realização 64 em que o monómero de amina é uma polialilamina.

Forma de realização 68. Os polímeros com as características da forma de realização 64 em que a polialilamina é reticulada por epicloro-hidrina.

Forma de realização 69. Um método para remover um anião de um animal, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz de um polímero ao animal, em que o polímero é um polímero de ligação a aniões que se liga a um anião alvo e em que o polímero é caracterizado por, pelo menos, duas das seguintes características:

- a) uma proporção de dilatação menor do que cerca de 5;
- b) menos do que cerca de 20% do peso do polímero acessível a solutos não interactuantes de peso molecular maior do que cerca de duas vezes o PM do anião alvo, em que a referida percentagem é medida num meio fisiológico, e
- c) uma interferência na ligação ao ião para o anião alvo inferior a cerca de 60% quando medida num simulacro gastrointestinal, relativamente a um tampão não interferente.

Forma de realização 70. O método com as características da forma de realização 69 em que o polímero compreende um monómero não polimérico de amina e um agente reticulante.

Forma de realização 71. O método com as características da forma de realização 69 em que o polímero compreende monómeros de amina e agente reticulante, em que o agente reticulante está

presente numa quantidade que é superior a 50% molar do conteúdo total de amina dos monómeros.

Forma de realização 72. O método com as características da forma de realização 69 em que o anião é fosfato.

Forma de realização 73. O método com as características da forma de realização 72 em que o referido animal sofre de, pelo menos, uma doença seleccionada do grupo consistindo de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hipertiroidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal, calcificação ectópica em tecidos moles e ESRD.

Forma de realização 74. O método com as características da forma de realização 72 em que o referido animal é um humano.

Forma de realização 75. O método com as características da forma de realização 72 em que o referido fosfato é removido do tracto gastrointestinal.

Forma de realização 76. O método com as características da forma de realização 72 em que a referida administração é oral.

Forma de realização 77. O método com as características da forma de realização 72 em que o referido polímero é co-administrado com, pelo menos, um de inibidor da bomba de protões, calcimimético, vitamina e seus análogos ou aglutinante de fosfato.

Forma de realização 78. O método com as características da forma de realização 77 em que o aglutinante de fosfato é, pelo

menos, um de carbonato de alumínio, carbonato de cálcio, acetato de cálcio, carbonato de lantânio ou cloridrato de SEVELAMER.

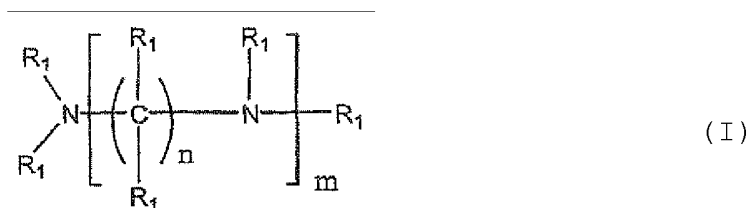
Lisboa, 28 de Novembro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um polímero na produção de uma composição farmacêutica para o tratamento de um estado seleccionado de hiperfosfatemia hipercalcemia, hiperparatireoidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipercalcemia, insuficiência renal, calcificação ecotópica em tecidos moles, insuficiência renal crónica e metabolismo anabólico,

sendo o polímero um polímero reticulado de amina compreendendo um monómero de amina, em que a amina é reticulada com um agente agente reticulante, sendo o monómero de amina uma amina de

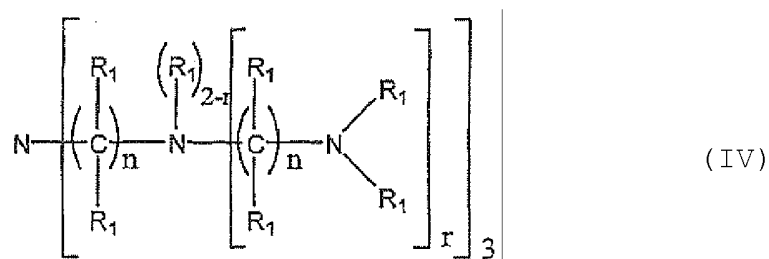
fórmula (I)



em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; m é igual ou maior do que 1; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico

ou

fórmula (IV)

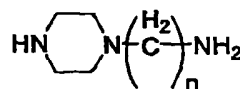
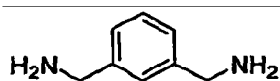
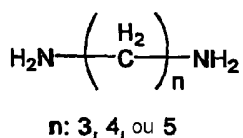


em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que o estado tratado é seleccionado de hiperfosfatemia e insuficiência renal.

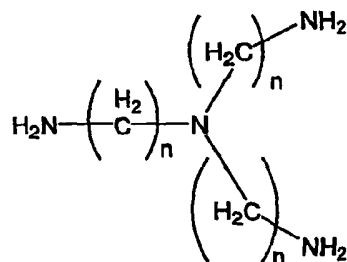
3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que

a amina de fórmula (I) é uma amina seleccionada do grupo consistindo em.

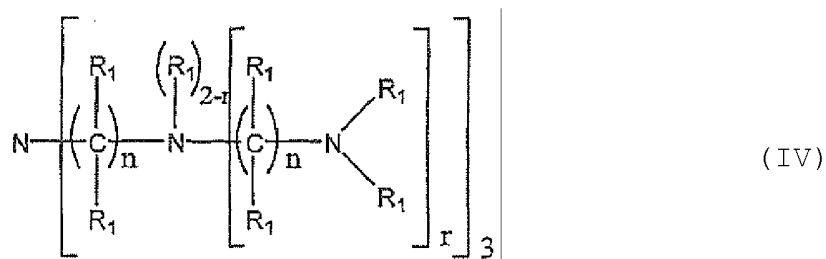


e

a amina de fórmula (IV) é uma amina de fórmula

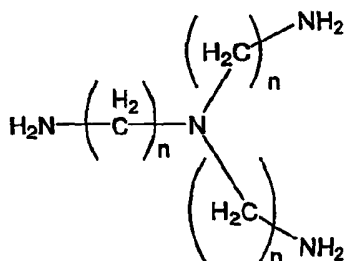


4. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o agente reticulante tem, pelo menos, dois grupos funcionais.
5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a reacção de reticulação é realizada em solução em bruto ou em meio disperso.
6. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que a reacção de reticulação é realizada utilizando um
 - i) processo homogéneo ou
 - ii) processo heterogéneo
7. Composição farmacêutica contendo um polímero e um excipiente farmacêuticamente aceitável, sendo o polímero um polímero de amina reticulado compreendendo um monómero de amina, em que a amina é reticulada com um agente reticulante, sendo o monómero de amina uma amina de fórmula (IV)



em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, em que a amina de fórmula (IV) é uma amina de fórmula



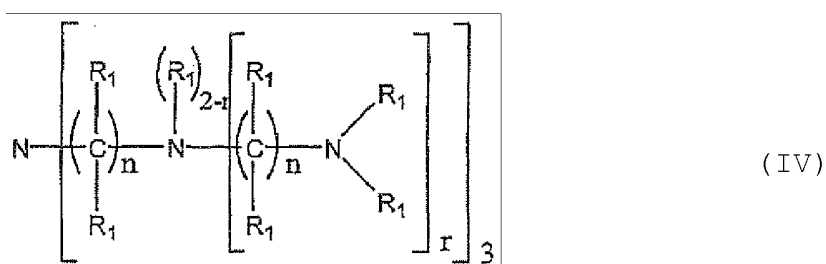
9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 7 ou 8, em que o agente reticulante tem, pelo menos, dois grupos funcionais.
10. Composição farmacêutica de acordo com qualquer das reivindicações 7 ou 9, em que a reacção de reticulação é realizada em solução em bruto ou em meio disperso.

11. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 7 a 10, em que a reacção que leva à formação de gel é realizada utilizando um

- i) processo homogéneo ou
- ii) processo heterogéneo.

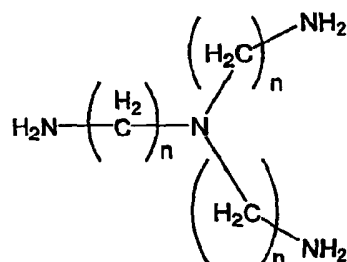
12. Polímero de amina reticulado para utilização como um agente farmacêutico, compreendendo o polímero de amina reticulado um monómero de amina, em que a amina é reticulada com um agente reticulante,

Sendo a amina uma amina de fórmula (IV)



em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

13. Polímero de amina reticulado para utilização como agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 12, em que a amina de fórmula (IV) é uma amina de fórmula



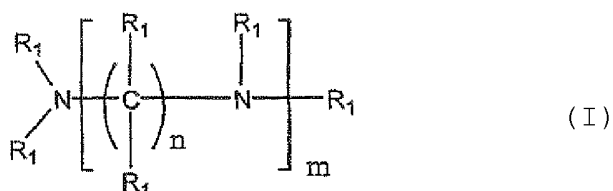
14. Polímero de amina reticulado para utilização como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 12 ou 13, em que o agente reticulante tem, pelo menos, dois grupos funcionais.
15. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 12 a 14, em que a reacção de reticulação é realizada em solução em bruto ou em meio disperso.
16. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 12 a 15, em que a reacção de reticulação que leva à formação de gel é realizada utilizando um
 - i) processo homogéneo ou
 - ii) processo heterogéneo.
17. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico para tratar um estado seleccionado de hiperfosfatemia hipercalcemia, hiperparatireoidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipercalcemia, insuficiência renal, calcificação ecotópica

em tecidos moles, insuficiência renal crónica e metabolismo anabólico,

o polímero de amina reticulado compreendendo um monómero de amina, em que a amina é reticulada com um agente reticulante,

sendo o monómero de amina uma amina de

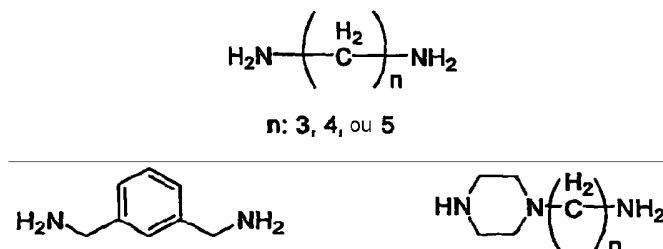
fórmula (I)



em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

18. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 17, pelo que o estado tratado é seleccionado de hiperfosfatemia e insuficiência renal.
19. Polímero de amina reticulado para utilização como um agente farmacêutico de acordo com a reivindicação 18, em que

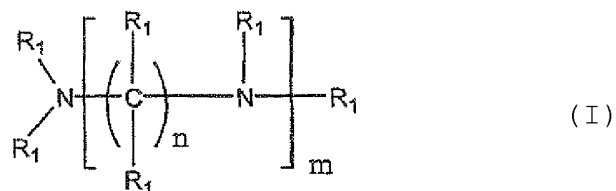
a amina de fórmula (I) é uma amina seleccionada do grupo consistindo em



20. Polímero de amina reticulado para utilização como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 17 a 19, em que o agente reticulante tem, pelo menos, dois grupos funcionais.
21. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 17 a 20, em que a reacção de reticulação é realizada em solução em bruto ou em meio disperso.
22. Polímero de amina reticulado para utilização um como agente farmacêutico de acordo com qualquer das reivindicações 17 a 21, em que a reacção de reticulação que leva à formação de gel é realizada utilizando um
 - i) processo homogéneo ou
 - ii) processo heterogéneo.
23. Composição farmacêutica para tratamento um estado seleccionado de hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperparatiroidismo, síntese renal de calcitriol deprimido, tetania devido a hipocalcemia, insuficiência renal,

calcificação ectópica em tecidos moles, insuficiência renal crónica e metabolismo anabólico, contendo um polímero e um excipiente farmacêuticamente aceitável,

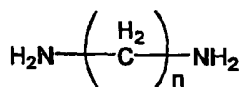
sendo o polímero um polímero de amina reticulado compreendendo um monómero de amina, em que a amina é reticulada com um agente reticulante, sendo o monómero de amina uma amina de fórmula (I)



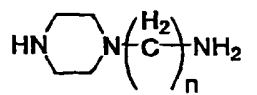
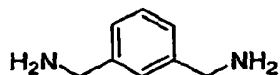
em que cada n é, independentemente, igual ou maior do que 3; cada r é, independentemente, 0, 1 ou 2; e cada R₁ é, independentemente, H ou alquilo ou arilo opcionalmente substituído ou está ligado a um R₁ vicinal para formar um grupo alicíclico, aromático ou heterocíclico opcionalmente substituído.

24. Composição farmacêutica para tratamento de um estado de acordo com a reivindicação 23, em que o estado tratado é seleccionado de hiperfosfatemia e insuficiência renal.
25. Composição farmacêutica para tratamento de um estado de acordo com a reivindicação 24, em que

a amina de fórmula (I) é uma amina seleccionada do grupo consistindo em



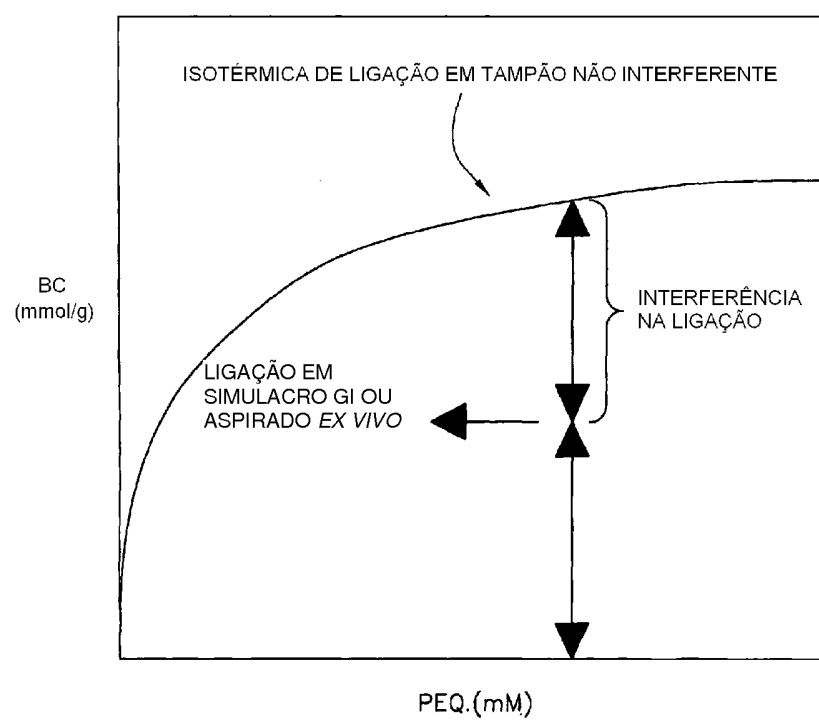
n: 3, 4, ou 5



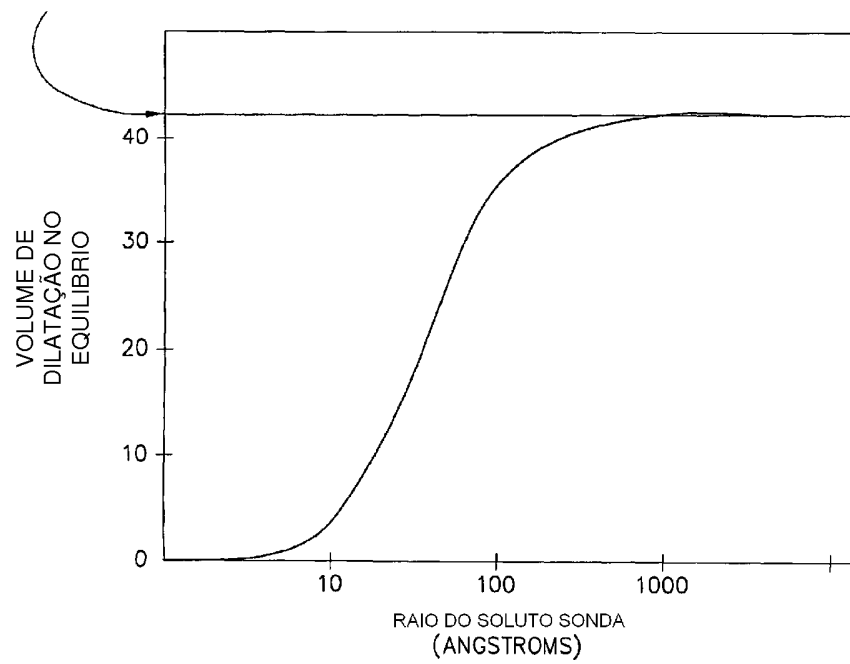
26. Composição farmacêutica para tratamento de um estado de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 25, em que o agente reticulante tem, pelo menos, dois grupos funcionais.
27. Composição farmacêutica para tratamento de um estado de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 26, em que a reacção de reticulação é realizada em solução em bruto ou em meio disperso.
28. Composição farmacêutica para tratamento de um estado de acordo com qualquer das reivindicações 23 a 27, em que a reacção de reticulação que leva à formação de gel é realizada utilizando um
- i) processo homogéneo ou
 - ii) processo heterogéneo.

Lisboa, 28 de Novembro de 2008

FIGURA 1



VOLUME NÃO ACESSÍVEL
(g/g DE GEL SECO)



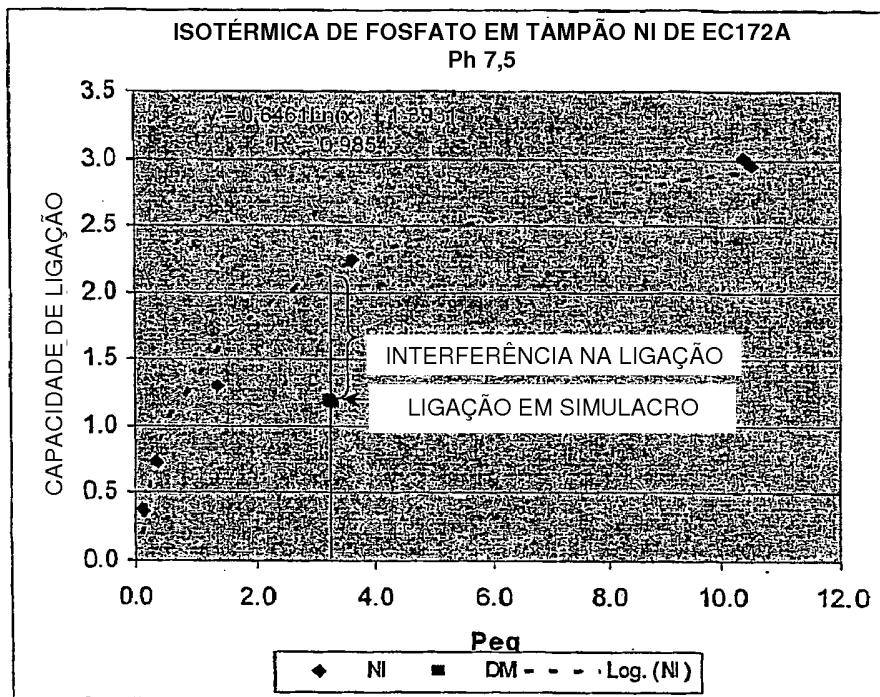


FIGURA 4

ISOTÉRMICA DE LIGAÇÃO AO FOSFATO EM TAMPÃO NI DE RENAGEL
pH7,2

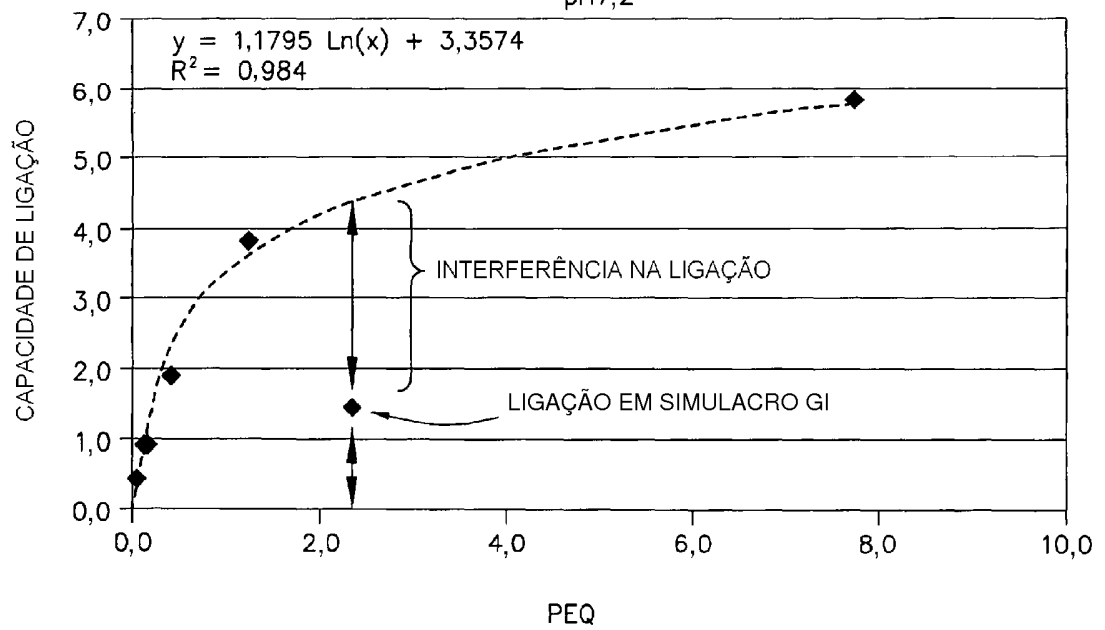


FIGURA 5

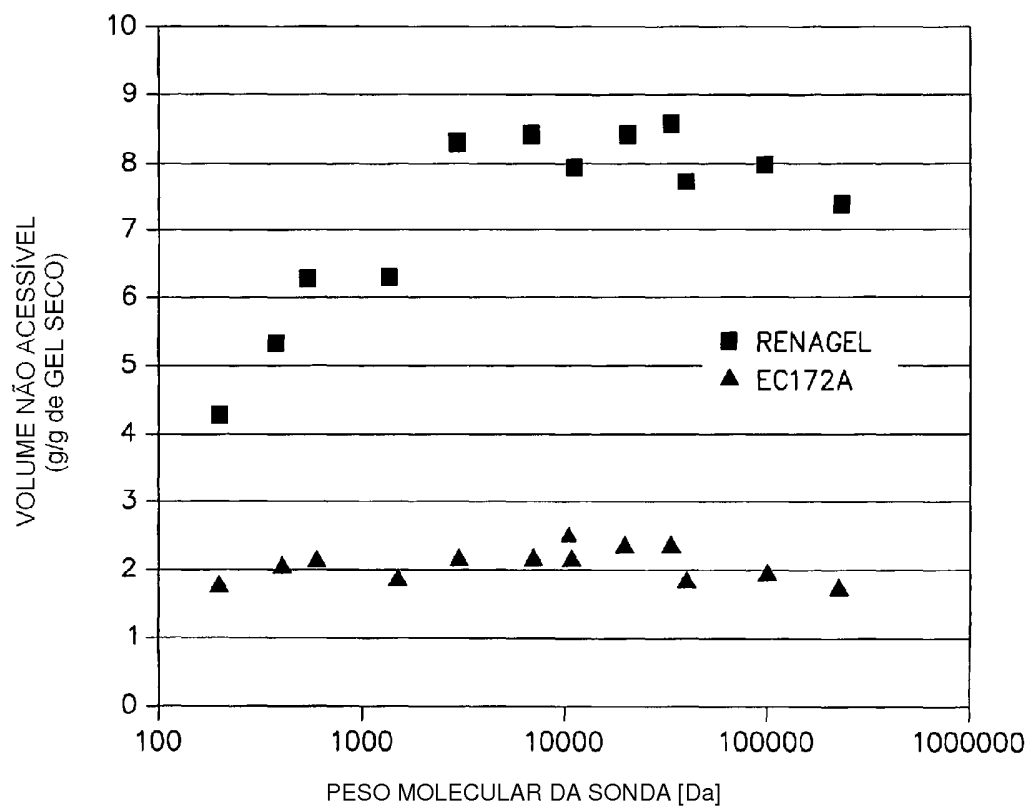
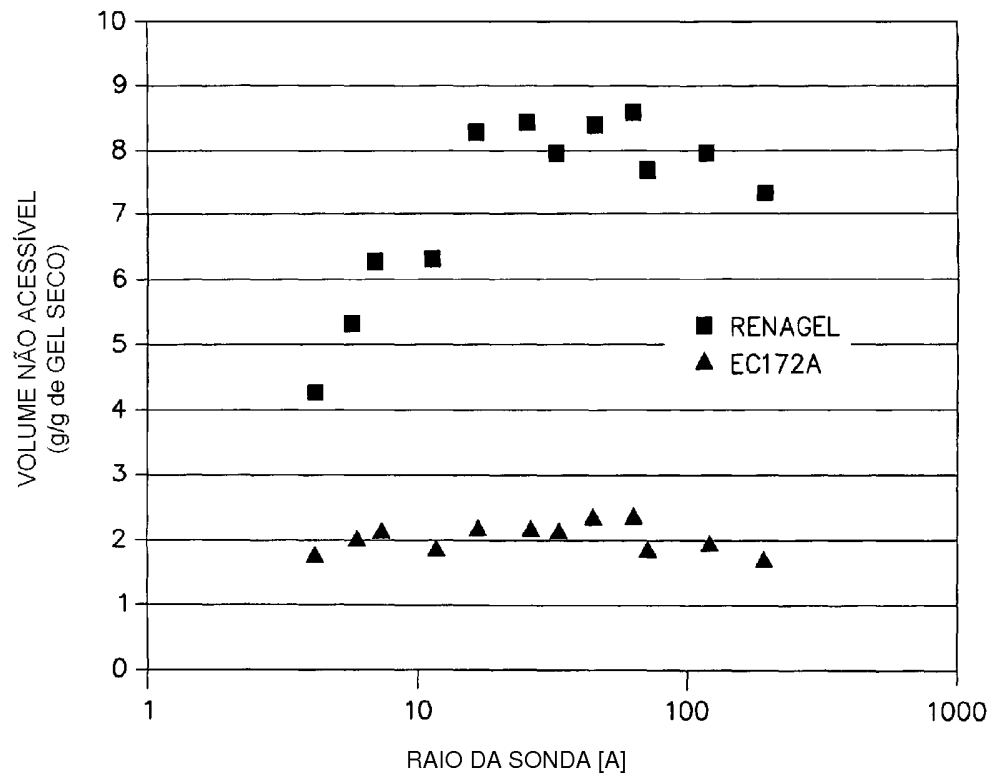
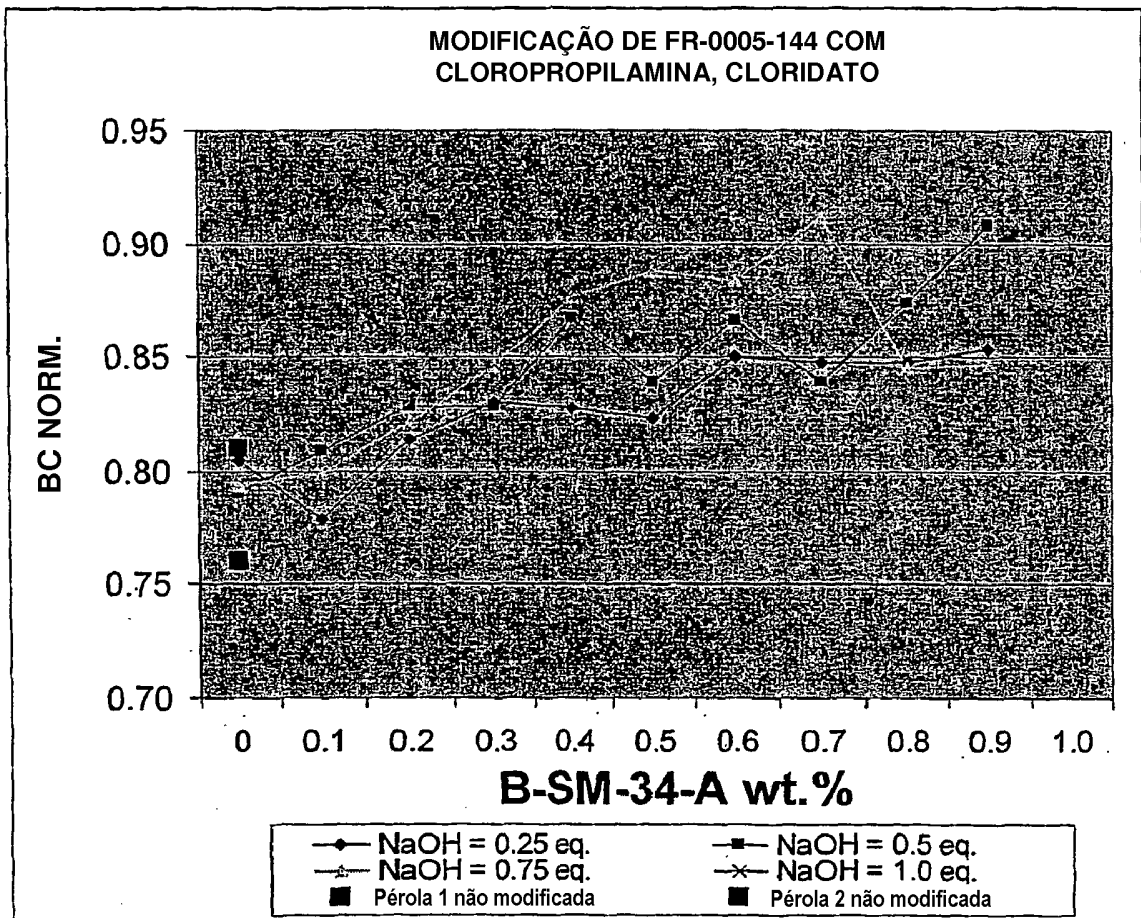


FIGURA 6





RESUMO

"POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A ANIÕES E SUAS UTILIZAÇÕES"

São descritos polímeros de ligação a aniões. Os polímeros de ligação a aniões nalguns casos são polímeros de ligação a aniões de dilatação baixa. Nalguns casos, os polímeros de ligação a aniões têm uma distribuição de volume de poro para que uma fracção do polímero não esteja disponível para solutos não interactuantes acima de determinada percentagem do PM do ião alvo para o polímero. Nalguns casos, os polímeros de ligação a aniões são caracterizados por uma interferência de ligação ao ião baixa, em que a interferência é medida, por exemplo, num simulacro gastrointestinal, relativamente ao tampão não interferente. São também descritos uma composição farmacêutica, métodos de utilização e kits.