

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

(22) Data de pedido: 2005.03.30	(73) Titular(es): RELYPSA, INC. 5301 PATRICK HENRY DRIVE SANTA CLARA, CA 95054 US
(30) Prioridade(s): 2004.03.30 US 813872 2004.03.30 US 814527 2004.03.30 US 814749 2004.10.13 US 965274	(72) Inventor(es): TONY KWOK-KONG MONG US HAN TING CHANG US GERRIT KLAERNER US DOMINIQUE CHARMOT US MICHAEL JAMES COPE US
(43) Data de publicação do pedido: 2010.05.12	(74) Mandatário: MARIA SILVINA VIEIRA PEREIRA FERREIRA RUA CASTILHO, N.º 50, 5º - ANDAR 1269-163 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2012.06.27 129/2012	

(54) Epígrafe: **POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A IÃO E SEUS USOS**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO FORNECE MÉTODOS E COMPOSIÇÕES PARA O TRATAMENTO DE DESEQUILÍBRIOS IÓNICOS. EM PARTICULAR, A INVENÇÃO FORNECE COMPOSIÇÕES COMPREENDENDO POLÍMEROS LIGADOS A POTÁSSIO E COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS DESTES. MÉTODOS DE USO DAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS POLIMÉRICAS PARA BENEFÍCIOS TERAPÊUTICOS E/OU PROFILÁTICOS SÃO AQUI DESCRITOS. EXEMPLOS DESTES MÉTODOS INCLUEM O TRATAMENTO DE HIPERCALEMIA, TAL COMO HIPERCALEMIA CAUSADA POR FALHA RENAL E/OU O USO DE FÁRMACOS CAUSADORES DE HIPERCALEMIA.

RESUMO

"POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A IÃO E SEUS USOS"

A presente invenção fornece métodos e composições para o tratamento de desequilíbrios iônicos. Em particular, a invenção fornece composições compreendendo polímeros ligados a potássio e composições farmacêuticas destes. Métodos de uso das composições farmacêuticas poliméricas para benefícios terapêuticos e/ou profiláticos são aqui descritos. Exemplos destes métodos incluem o tratamento de hipercalemia, tal como hipercalemia causada por falha renal e/ou o uso de fármacos causadores de hipercalemia.

DESCRIÇÃO

"POLÍMEROS DE LIGAÇÃO A IÃO E SEUS USOS"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O potássio (K^+) é o catião intracelular mais abundante, compreendendo ~35-40 mEq/kg em humanos. Ver Agarwal, R, et al. (1994) Gastroenterology 107: 548-571; Mandal, A K (1997) Med Clin North Am 81: 611-639. Somente 1,5-2,5% deste é extracelular. O potássio é obtido através da dieta, principalmente através de vegetais, frutos, carnes e produtos lácteos, com certos alimentos tais como batata, feijão, bananas, carne de bovino e peru sendo especialmente ricos neste elemento. Ver Hunt, C D e Meacham, S L (2001) J Am Diet Assoc 101: 1058-1060; Hazell, T (1985) World Rev Nutr Diet 46: 1-123. Nos US, a ingestão é ~80 mEq/dia. Cerca de 80% desta ingestão é absorvida pelo trato gastrointestinal e excretada na urina, com um equilíbrio entre o excretado no suor e nas fezes. Assim, a homeostase do potássio é mantida predominantemente através da regulação da excreção renal. Quando a excreção renal de K^+ é prejudicada, ocorrem níveis elevados de K^+ sérico. A hipercalemia é uma condição em que o potássio sérico é maior que cerca de 5,0 mEq/L.

Enquanto que uma hipercalemia ligeira, definida como potássio sérico de cerca de 5,0-6 mEq/L, não é normalmente perigosa para a vida, a hipercalemia moderada a grave (com potássio sérico maior que cerca de 6,1 mEq/L) pode ter graves consequências. A arritmia cardíaca e as ondas de ECG alteradas são diagnóstico de hipercalemia. Ver Schwartz, M W (1987) Am J Nurs 87: 1292-1299. Quando os níveis de potássio sérico aumentam acima de cerca de 9 mEq/L, a

dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular, ou fibrilação ventricular podem ocorrer.

A hipercalemia é rara na população em geral de indivíduos saudáveis. Porém, certos grupos definitivamente exibem uma mais alta incidência de hipercalemia. Nos doentes que são hospitalizados, a incidência de hipercalemia varia desde cerca de 1-10%, dependendo da definição da hipercalemia. Doentes nos extremos da vida, ou prematuros ou idosos, estão em alto risco. A presença de diminuição da função renal, doença geniturinária, cancro, diabetes grave, e polimedicação podem também predispor os doentes para hipercalemia.

A maioria das opções de tratamento atuais para a hipercalemia são limitadas a uso hospitalar. Por exemplo, resinas de troca, tais como Kayexalato, não são adequadas para tratamento ambulatorio ou crónico, devido às grandes doses necessárias que levam a uma cooperação do paciente muito baixa, efeitos secundários GI graves e significativa introdução de sódio (potencialmente causando hipernatremia e retenção de fluídos e hipertensão relacionados). Os diuréticos que podem remover o sódio e potássio dos doentes pela via renal são frequentemente limitados na sua eficácia devido a doença renal subjacente e resistência a diuréticos frequentemente relacionada. Os diuréticos são também contraindicados em doentes onde uma baixa na pressão sanguínea e depleção de volume são indesejadas (por exemplo doentes de CHF que adicionalmente ao sofrimento de pressão arterial baixa está frequentemente numa combinação de fármacos tais como inibidores de ACE e diuréticos poupadores de potássio tais como espironolactona que pode induzir hipercalemia).

Kim Ho-Jung et al.: Therapeutic Approach to Hiperkalemis" 1 Outubro 2001 (2002-10-01): Nephron, S. Kaiger AG, Suíça LNK-DOI: 10.1159/000065375. Página(s) 33-40, XP009077430 ISSN: 0028.2766 divulgam um método para tratar hipercalemia incluindo insulina como componente ativo.

Sobretudo, deve ser desejável obter materiais de alta capacidade de ligação para o tratamento de hipercalemia, tais como materiais preferencialmente com uma maior ligação para potássio na gama de pH fisiológico, os quais são também não degradáveis, não absorbíveis e têm efeitos tóxicos diminuídos.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para remoção de iões potássio do trato gastrointestinal de acordo com a reivindicação 1. Uma quantidade eficaz de um polímero de ligação a potássio pode ser administrada a um indivíduo animal, tal como um humano, o polímero sendo capaz de ligar e remover uma média de 1,5 mmol ou mais de potássio por g de polímero. O polímero tem uma média de capacidade de ligação *in vitro* maior que cerca de 5 mmol/g de polímero a um pH acima de cerca de 5,5. O polímero ligado a potássio pode adicionalmente compreender um invólucro que está física e quimicamente ligado ao polímero.

O polímero ligado a potássio é preferencialmente um polímero do ácido polifluoroacrílico, um polímero do ácido polidifluoromaleico, ácido polisulfónico, ou uma combinação destes. Noutras formas de realização o polímero compreende ácido 2-fluoroacrílico reticulado com divinilbenzeno, etileno bisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etileno diamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)2-propanol, vinilsulfona, éter N,N'-metilenobisacrilamida polivinílico, éter polialílico, ou uma combinações destes. Preferencialmente,

o invólucro compreende os copolímeros de uma vinilamina, etilenoimina, propilenoimina, alilamina, metalilamina, vinilpiridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, adutos de amina alifática ou amina aromática com eletrófilos tais como epilcloridrina, halogenetos de alquilo ou epóxidos, e em que a amina é opcionalmente uma forma quaternizada. Opcionalmente, o invólucro pode ser reticulado por epóxidos, halogenetos, ésteres, isocianato, ou anidridos tais como epiclorohidrina, diisocianatos de alquilo, dihalogenetos de alquilo, ou diésteres.

Numa forma de realização preferida, o polímero ligado a potássio é um polímero α -fluoroacrilato reticulado com divinil benzeno. Uma composição de núcleo-invólucro preferida compreende um núcleo de sulfonato de poliestireno ou polímero α -fluoroacrilato reticulado com divinil benzeno e um invólucro de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, uma combinação destes, polietilenoimina benzilada, ou N-dodecil polietilenoimina. Preferencialmente, as composições de invólucro de núcleo são sintetizadas através de um processo de revestimento de leito fluido de Wurster ou um processo de precipitação de revestimento controlado. Processo de precipitação de revestimento controlado adequado inclui o processo de coacervação de solvente, um processo de precipitação desencadeado por pH, ou um processos de precipitação desencadeado por temperatura.

As composições aqui descritas são para uso terapêutico e/ou profilático no tratamento de hipercalemia, e são usados em combinação com fármacos que causam a retenção de potássio tais como diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEIs), bloqueadores de

recetor de Angiotensina (ARBs), fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, ou trimetoprima.

Um método preferido para remover potássio de um indivíduo animal compreende administrar um polímero ligado a potássio um polímero α -fluoroacrilato reticulado com divinil benzeno. Num outro método, o potássio é removido a partir de um doente com uma composição de núcleo de invólucro compreendendo um núcleo de sulfonato de poliestireno ou polímero α -fluoroacrilato reticulado com divinil benzeno e um invólucro de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, uma combinação destes, polietilenoimina benzilada, ou N-dodecil polietilenoimina.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 representa concentrações de catião de partida numa refeição simulada.

A Figura 2 representa ligação de catiões por resinas numa refeição simulada.

A Figura 3 representa as concentrações originais de catiões nas fezes de dois indivíduos.

A Figura 4 representa a ligação de catiões nos extratos fecais humanos para resinas de troca catiónica.

A Figura 5 representa a preparação de membrana para determinação da permeabilidade iónica.

A Figura 6 representa os dados de ligação de diferentes esferas revestidas com polietilenoimina para diferentes catiões.

A Figura 7 representa o efeito de um invólucro de Eudragit RL 100 na ligação de magnésio e potássio.

A Figura 8 representa a ligação de magnésio em esferas Dowex (K) revestidas com polietilenoimina benzilada.

A Figura 9 representa a estabilidade de esferas Dowex (K) revestidas com Ben(84)-PEI sob condições ácidas representativas das condições acídicas do estômago.

A Figura 10 representa ligação potássio e magnésio por esferas Dowex revestidas com polietilenoimina benzilada.

A Figura 11 representa ligação magnésio por esferas de ácido fluoroacrílico com invólucro de polietileno imina benzilada.

A Figura 12 representa uma realização para a determinação da permeabilidade da membrana.

A Figura 13 representa a permeabilidade da membrana de polietilenoimina benzilada.

A Figura 14 representa a permeabilidade e permeseletividade das membranas compreendendo as misturas de Eudragit RL100 e Eudragit RS 100.

A Figura 15 representa os efeitos dos ácidos biliares na ligação potássio por Dowex(Li) revestido com polietilenoimina.

A Figura 16 representa o efeito do pH no copolímero do ácido α -fluoroacrilato acrílico.

A Figura 17 representa os níveis de excreção dos catiões em ratos a seguir à administração de polímero fluoroacrilato e Kayexalato.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece métodos para o tratamento de indivíduos animais. Os termos "indivíduo animal" e "animal" como aqui usados incluem humanos assim como outros mamíferos. Em particular, a presente invenção fornece composições poliméricas para a remoção de iões potássio. Preferencialmente, estas composições são usadas para a remoção de iões potássio a partir do trato gastrointestinal de indivíduos animais.

Um aspeto da invenção é um método de remoção de iões potássio com uma composição polimérica de ligação a potássio. Numa forma de realização, a composição polimérica de ligação potássio tem alta capacidade e/ou seletividade para ligar a potássio e significativamente não liberta o potássio ligado no trato gastrointestinal. É preferido que a composição polimérica exiba ligação selectiva para iões potássio.

É preferido que as composições poliméricas da presente invenção exibam alta capacidade e/ou seletividade para iões potássio. O termo "alta capacidade" como aqui usado engloba uma média de ligação *in vivo* de cerca de 1,5 mmol ou mais de potássio por g de polímero. Tipicamente, esta capacidade de ligação *in vivo* é determinada num humano. Técnicas para determinação *in vivo* da capacidade de ligação a potássio num humano são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, a seguir à administração de um polímero de ligação potássio a um doente, a quantidade de potássio nas fezes pode ser usada para calcular a capacidade de ligação a potássio *in*

vivo. A média *in vivo* de ligação é preferencialmente calculada num conjunto de indivíduos humanos normais, este conjunto sendo cerca de 5 indivíduos humanos, preferencialmente cerca de 10 indivíduos humanos, ainda mais preferencialmente cerca de 25 indivíduos humanos, e o mais preferencialmente cerca de 50 indivíduos humanos.

A média da capacidade de ligação a potássio *in vivo* pode ser igual ou maior que cerca de 1,5 mmol por g de polímero num humano. Preferencialmente a capacidade de ligação a potássio *in vivo* num humano é cerca de 2 mmol ou mais por g, mais preferido é cerca de 3 mmol ou mais por g, mesmo mais preferido é cerca de 4 mmol ou mais por g, e o mais preferido é cerca de 6 mmol ou mais por g. Numa forma de realização preferida, a média da capacidade de ligação a potássio *in vivo* num humano é cerca de 2 mmol até cerca de 6 mmol por g num humano.

A capacidade dos polímeros ligados a potássio pode também ser determinada *in vitro*. É preferido que a capacidade de ligação a potássio *in vitro* seja determinada em condições que mimetizem as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, em particular o cólon. Em algumas formas de realização, a capacidade de ligação a potássio *in vitro* é determinada em soluções com um pH de cerca de 5,5 ou mais. As várias formas de realização, a capacidade de ligação a potássio *in vitro* num pH de cerca de 5,5 ou mais é igual a ou maior que 6 mmol por g de polímero. Uma gama de pH preferida de capacidade de ligação potássio *in vitro* de cerca de 5,5 ou mais é cerca de 6 mmol até cerca de 12 mmol por g de polímero. Preferencialmente a capacidade de ligação a potássio *in vitro* num pH de cerca de 5,5 ou mais é igual a cerca de 6 mmol ou mais por g, mais preferido é cerca de 8 mmol ou mais por g, ainda mais preferido é cerca

de 10 mmol ou mais por g, e o mais preferido é cerca de 12 mmol ou mais por g.

A mais alta capacidade da composição polimérica permite a administração de uma dose menor da composição. Tipicamente a dose da composição polimérica usada para obter os desejados benefícios terapêuticos e/ou profiláticos é cerca de 0,5 g/dia até cerca de 25 g/dia. O mais preferido é cerca de 15 g/dia ou menos. Uma gama de dose preferida é cerca de 5 g/dia até cerca de 20 g/dia, mais preferido é cerca de 5 g/dia até cerca de 15 g/dia, ainda mais preferido é cerca de 10 g/dia até cerca de 20 g/dia, e o mais preferido é cerca de 10 g/dia até cerca de 15 g/dia. Preferencialmente a dose é administrada cerca de três vezes por dia com refeições, o mais preferencialmente a dose é administrada uma vez por dia.

É também preferido que as composições aqui descritas retenham uma quantidade significativa do potássio ligado. Preferencialmente, o potássio é ligado pelo polímero no cólon e não libertado antes da excreção do polímero nas fezes. O termo "quantidade significativa" como aqui usado não é entendido para significar que a quantidade integral do potássio ligado é retida. É preferido que pelo menos algum do potássio ligado seja retido, de modo a ser obtido um benefício terapêutico e/ou profilático. Quantidades preferidas de potássio ligado que podem ser retidas variam desde cerca de 5% até cerca de 100%. É preferido que as composições poliméricas retenham cerca de 25% do potássio ligado, mais preferido é cerca de 50%, ainda mais preferido é cerca de 75% e o mais preferido é a retenção de cerca de 100% do potássio ligado. O período de retenção é preferido que seja durante o tempo que a composição está a ser usada terapêutica e/ou profilaticamente. Na forma de realização em que a composição é usada para ligar e remover potássio

do trato gastrointestinal, o período de retenção é o tempo de permanência da composição no trato gastrointestinal e mais particularmente o tempo médio de permanência no cólon.

Preferencialmente os polímeros ligados a potássio não são absorvidos pelo trato gastrointestinal. O termo "não absorvidos" e os seus equivalentes gramaticais não são entendidos para significarem que a quantidade total do polímero administrado não é absorvida. É esperado que certas quantidades do polímero possam ser absorvidas. É preferido que cerca de 90% ou mais do polímero não sejam absorvidos, preferencialmente cerca de 95% ou mais não sejam absorvidos, ainda mais preferencialmente cerca de 97% ou mais não sejam absorvidos, e o mais preferencialmente cerca de 98% ou mais do polímero não sejam absorvidos.

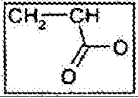
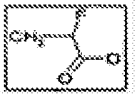
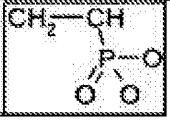
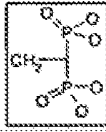
Polímeros ligados a potássio

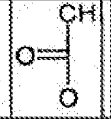
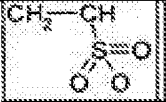
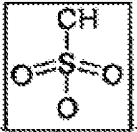
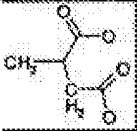
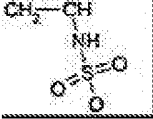
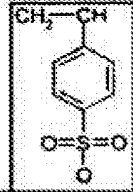
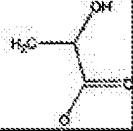
Os polímeros ligados a potássio compreendem grupos ácido selecionados a partir de sulfônico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfônico ($-\text{PO}_3^-$), fosfórico ($-(\text{OPO}_3^-)$), ou sulfamato ($-\text{NHSO}_3^-$). Preferencialmente, a fração de ionização dos grupos ácido é maior que cerca de 75% a pH fisiológico no cólon e a capacidade de ligação a potássio é maior que cerca de 5 mmol/g. Preferencialmente a ionização dos grupos ácido é maior que cerca de 80%, mais preferencialmente é maior que cerca de 90%, e o mais preferencialmente é cerca de 100%. Em certas formas de realização os polímeros contendo ácido contêm mais que um tipo de grupos ácido. Em certas formas de realização os polímeros contendo ácido são administrados na sua forma de anidrido e geram a forma ionizada quando contatados com fluídos fisiológicos.

O grupo de diminuição de pK_a , preferencialmente um substituinte de perda de eletrão, está localizado adjacente ao grupo ácido, preferencialmente está localizado na posição alfa ou beta do grupo ácido. Os substituintes de perda de eletrão são um grupo hidroxilo, um grupo éter, um grupo éster, ou um átomo halogeneto, e o mais preferencialmente F. Os grupos ácido são sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^-$), fosfórico ($-(\text{OPO}_3^-)$), ou sulfamato ($-\text{NHSO}_3^-$). Polímeros preferidos resultam da polimerização de ácido alfa-fluoro acrílico, ácido difluoromaleico, ou um anidrido destes.

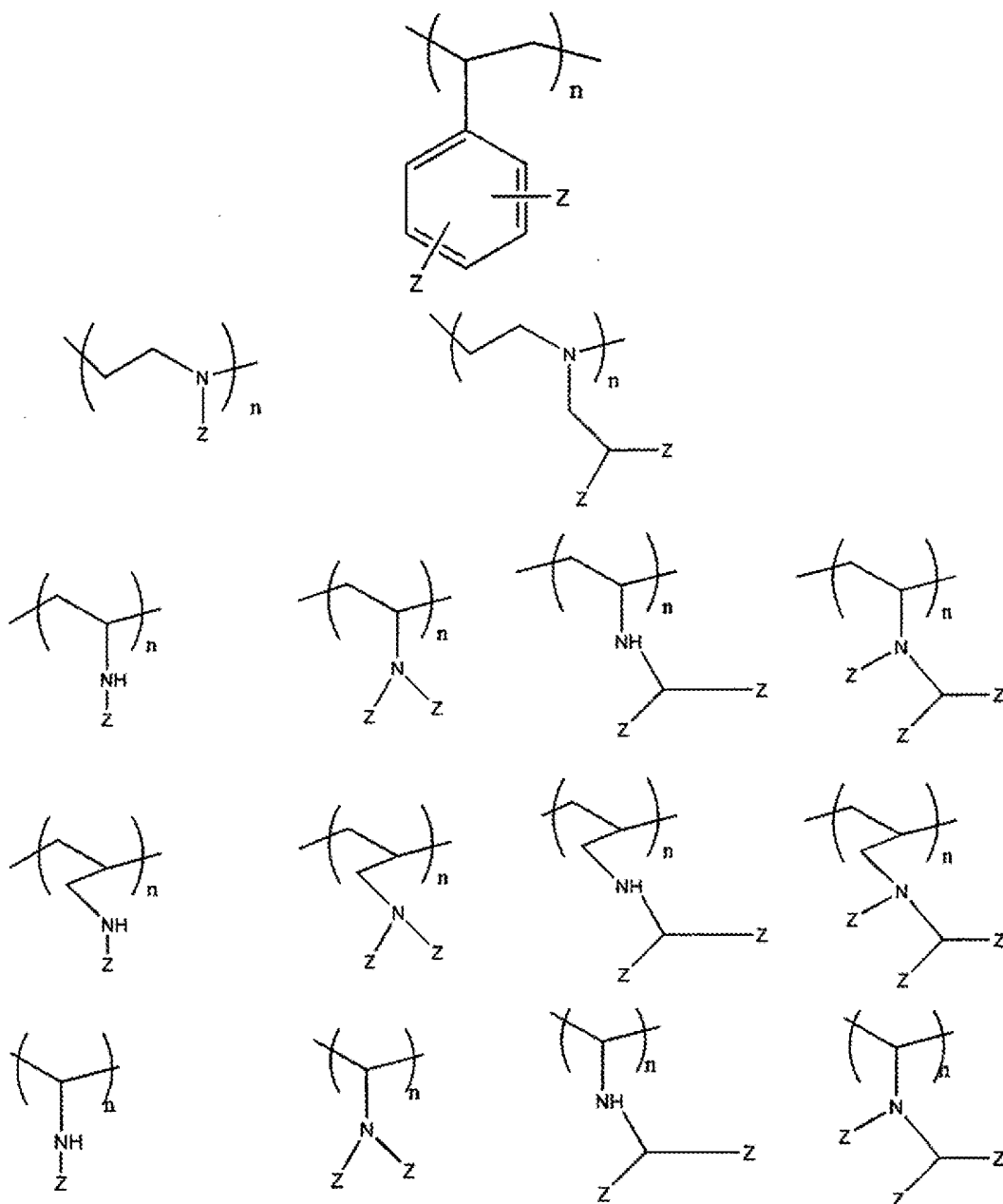
Exemplos de outros monómeros adequados para polímeros ligados a potássio estão incluídos na Tabela 1.

TABELA 1: Exemplos de porções de troca catiónica - estruturas & capacidades de ligação teóricas

	Massa molar por carga	Capacidade teórica	Fração H titulável @pH 3	Fração H titulável 1 @pH 6	Capacidade esperada @pH 3	Capacidade esperada @pH 6
	71	14,1	0,05	,35	0,70	4,93
	87	11,49	0,2	0,95	2,3	10,92
	53	18,9	0,25	0,5	4,72	9,43
	47,5	21,1	0,25	0,5	5,26	10,53

	Massa molar por carga	Capacidade teórica	Fração H titulável @pH 3	Fração H titulável @pH 6	Capacidade esperada @pH 3	Capacidade esperada @pH 6
	57	17,5	0,1	0,5	1,75	8,77
	107	9,3	1	1	9,35	9,35
	93	10,8	1	1	10,75	10,75
	63	15,9	0	0,4	0	6,35
	125	8	1	1	8	8
	183	5,5	1	1	5,46	5,46
	87	11,49	,1	,6	1,14	6,89

Outras porções de troca catiónica adequadas incluem:



em que n é igual a ou maior que um e Z representa tanto SO_3H como PO_3H . Preferencialmente n é cerca de 50 ou mais, mais preferencialmente n é cerca de 100 ou mais, ainda mais preferido é n cerca de 200 ou mais, e o mais preferido é n cerca de 500 ou mais.

Monómeros fosfonato adequados incluem fosfonato de vinilo, 1,1 bisfosfonato de vinilo, e derivados etilénicos de ésteres fosfonocarboxilato, oligo(metilenofosfonatos), e ácido hidroxietano-1,1-difosfónico. Métodos de síntese destes monómeros são bem conhecidos na técnica.

Polímeros sulfâmico (i.e. quando $Z-SO_3H$) ou fosforamídico (i.e. quando $Z-PO_3H$) podem ser obtidos a partir de polímeros ou monómeros amina precursores tratados com um agente de sulfonação tal como trióxido de enxofre/adutos amina ou um agente de fosfonação tal como P_2O_5 , respetivamente. Tipicamente, os protões acídicos dos grupos fosfónicos são permutáveis com catiões, como sódio ou potássio, a pH de cerca de 6 até cerca de 7.

Polímeros radicais livres derivados a partir de monómeros tais como sulfonato de vinilo, fosfonato de vinilo, ou sulfamato de vinilo podem ser usados.

Monómeros preferidos para uso aqui são o ácido α -fluoroacrilato e ácido difluoromaleico, o α -fluoroacrilato sendo o mais preferido. Este monómero pode ser preparado a partir de uma variedade de vias, ver por exemplo, Gassen et al, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, K F Pittman, C. U., M. Ueda, et al. (1980). *Macromolecules* 13(5): 1031-1036. Ácido difluoromaleico é preferido por oxidação de compostos fluoroaromáticos (Bogachev et al, Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), ou fluorinados derivados de furanos (Ver Pat. U.S. No. No. 5,112,993). Um modo preferido de síntese de α -fluoroacrilato é dado em EP 415214.

Outros métodos compreendem o passo de crescimento a partir de polimerização de compostos funcionais fosfonato, carboxílico, fosfato, sulfinato, sulfato e sulfonato. Polifosfonatos de alta densidade tais como Briquest, comercializado pela Rhodia, são particularmente úteis.

[0046] Os polímeros da invenção incluem também resinas de troca iônica sintetizados a partir de polímeros que ocorrem naturalmente, tais como polímeros de sacáridos e polímeros semi-sintéticos, funcionalizados para criar sítios de troca iônica na estrutura ou nos resíduos pendentes. Exemplos de polissacáridos de interesse incluem materiais de origem vegetal ou animal, tais como materiais celulósicos, hemicelulose, alquil celulose, hidroxialquil celulose, carboximetilcelulose, sulfoetilcelulose, amido, xilano, amilopectina, condroitina, hiarulonato, heparina, guar, xantano, manano, galactomanano, quitina e quitosano. Os mais preferidos são polímeros que não se degradam sob as condições fisiológicas do trato gastrointestinal e permanecem não absorvidas, tais como carboximetilcelulose, quitosano, e sulfoetilcelulose.

O polímero ligado a potássio pode ser encerrado num saco de diálise, saco de papel, matriz microporosa, gel de polímero, fibras ocas, vesículas, cápsulas, comprimidos, ou um filme.

Os polímeros podem ser formados através de processos de polimerização usando tanto modo homogêneo como heterogêneo: no primeiro caso é obtido um gel reticulado reagindo as cadeias de polímero solúvel com um agente de reticulação, formando um gel de volume o qual é ou extrudado e micronizado, ou triturado em partículas de tamanho menor. No primeiro caso, as partículas são obtidas por emulsificação ou dispersão de um polímero precursor

solúvel, e subsequentemente reticulado. Num outro método, as partículas são preparadas por polimerização de um monómero num processo de emulsão, suspensão, miniemulsão ou dispersão. A fase continua é ou um veículo aquoso ou um solvente orgânico. Quando um processo de suspensão é usado, qualquer tipo adequado de variantes é possível, incluindo métodos tais como "polimerização modelada," "suspensão semeada multifase," todas as quais rendendo partículas maioritariamente monodispersas. Numa forma de realização particular, as esferas são formadas usando um processo "ejeção" (ver Pat. U.S. No. 4,427,794), em que um "tubo de líquido contendo um monómero mais mistura iniciadora é forçada através de um bico vibratório para a fase contínua. Os bicos podem ser arranjos torretas giratórias de modo a forçar o líquido sob força centrífuga.

Um processo preferido para produzir esferas alfa-fluoroacrilato é a polimerização por suspensão direta. Tipicamente, estabilizadores de suspensão, tais como álcool polivinílico, são usados para prevenir a coalescência das partículas durante o processo. Tem sido observado que a adição de NaCl na fase aqueosa diminui a coalescência e a agregação das partículas. Outros sais adequados para este fim incluem sais que se solubilizam na fase aquosa. Nesta forma de realização, sais solúveis em água são adicionados a uma % em peso compreendida entre cerca de 0,1 até cerca de 10, preferencialmente compreendida entre cerca de 2 até cerca de 5 e ainda mais preferencialmente entre cerca de 3 e cerca de 4.

Tem sido observado que no caso dos ésteres de alfa-fluoroacrilato (por exemplo MeFA) a polimerização da suspensão, a natureza do radical livre iniciador desempenha um papel na qualidade da suspensão em termos de estabilidade de partícula, rendimento das esferas, e a

conservação de uma forma esférica. O uso de radicais livres iniciadores insolúveis em água, tais como peróxido de laurilo, levou quase à ausência de gel e esferas produzidas num alto rendimento. Verificou-se que os radicais livres iniciadores com mais baixa solubilidade em água que 0,1 g/L preferencialmente menor que 0,01 g/L levam a resultados ótimos. Em formas de realização preferidas, esferas de poliMeFA são produzidas com uma combinação de um radical livre iniciador de baixa solubilidade em água e a presença de sal na fase aquosa, tal como NaCl.

Em algumas formas de realização em que o polímero ligado a potássio é usado sem o invólucro, o polímero ligado a potássio não é Kayexalato, sulfonato de sódio de poliestireno, ou uma forma amónio de sulfonato de poliestireno.

Éteres de coroa e éter de coroa tipo moléculas podem ser usados como polímeros ligados a potássio. Os éteres de coroa mostram seletividade para certos metais alcalinos em detrimento de outros, com base no tamanho do orifício e o tamanho do ião metálico. Ver Tabelas 2, 3 e 4 e Pedersen, C. J. 1987. Charles J. Pederson-Nobel Lecture. The discovery of crown ethers. In Nobel Lectures, Chemistry 1981-1990. T. Frangsmyr, editor. World Scientific Publishing Co., Singapura.

Os éteres de coroa podem ser usados como materiais de invólucro para diminuir a passagem do sódio, magnésio, cálcio e outras moléculas interferentes para o núcleo e como resultado, aumenta a capacidade de ligação *in vivo* de um núcleo de polímero.

TABELA 2: Diâmetros de orifícios em Amostra de Éteres de Coroa, em unidades Angstrom

<u>Poliéteres Macroclícos</u>	<u>Diâmetros</u>
Todos 14-coroa-4	1,2-1,5
Todos 15-coroa-5	1,7-2,2
Todos 18-coroa-6	2,6-3,2
Todos 21-coroa-7	3,4-4,3

TABELA 3: Catiões complexáveis e seus diâmetros em unidades Angstrom

<u>Grupo I</u>	<u>Grupo II</u>	<u>Grupo III</u>	<u>Grupo IV</u>
Li 1,36			
Na 1,94			
K 2,66	Ca 1,98		
Cu(I) 1,92	Zn 1,48		
Rb 2,94	Sr 2,26		
Ag 2,52	Cd 1,94		
Cs 3,34	Ba 2,68	La 2,30	
Au(I) 2,88	Hg(II) 2,20	Tl(I) 2,80	Pb(II) 2,40
Fr 3,52	Ra 2,80		
NH ₄ 2,86			

TABELA 4: Ligação relativa de amostras de iões de metal alcalino por amostra de éteres de coroa

<u>Poliéter</u>	<u>Li⁺</u>	<u>Na⁺</u>	<u>K⁺</u>	<u>Cs⁺</u>
Diciclohexil-14-coroa-4	1,1	0	0	0
Ciclohexil-15-coroa-5	1,6	19,7	8,7	4,0
Dibenzo-18-coroa-6	0	1,6	25,2	5,8
Diciclohexil-18-coroa-6	3,3	25,6	77,8	44,2
Diciclohexil-21-coroa-7	3,1	22,6	51,3	49,7
Diciclohexil-24-coroa-8	2,9	8,9	20,1	18,1

Os polímeros ligados a potássio tipicamente incluem contraíões catiónicos. Os catiões podem ser metálicos, não metálicos, ou uma combinação destes. Exemplos de iões metálicos incluem, mas não são limitados a, forma Ca^{2+} , forma H^+ , forma NH_4^+ , forma Na^+ , ou uma combinação destes. Exemplos de iões não metálicos incluem, mas não são limitados a, alquilamónio, hidroxialquilamónio, colina, taurina, carnitina, guanidina, creatina, adenina, e aminoácidos ou derivados destes.

Em formas de realização preferidas, os polímeros ligados a potássio aqui descritos têm uma tendência diminuída para causar efeitos secundários tais como hipernatremia e acidose devidas à libertação de iões prejudiciais. O termo "iões prejudiciais" é usado aqui para referir iões que não se deseja que sejam libertados no organismo pelas composições aqui descritas durante o seu período de uso. Tipicamente, os iões prejudiciais para uma composição depende da condição a ser tratada, das propriedades químicas, e/ou binding properties da composição. Por exemplo, o ião prejudicial pode ser H^+ o qual pode causar

acidose ou Na^+ o qual pode causar hipernatremia. Preferencialmente a proporção de potássio ligado a catiões prejudiciais introduzidos é 1: cerca de 2,5 até cerca de 4.

Composições invólucro-núcleo

A composição invólucro-núcleo pode ser usada para a remoção de potássio. Tipicamente nas composições invólucro-núcleo, o núcleo compreende um polímero de ligação a potássio, preferencialmente o polímero sendo capaz de ligação a potássio com uma alta capacidade de ligação. Os vários polímeros ligados a potássio aqui descritos podem ser usados como o componente do núcleo das composições invólucro-núcleo. Em algumas formas de realização, o invólucro modula a entrada dos solutos concorrentes tais como magnésio e cálcio através do invólucro para o componente do núcleo. Numa forma de realização, a permeabilidade da membrana para catiões divalentes é diminuída por decréscimo da porosidade dos catiões grandes hidratados tais como iões de metais alcalino terrosos, e por incorporação de cargas positivas que criam repulsão electrostática com os referidos catiões multivalentes. É preferido que o invólucro da composição de núcleo-invólucro seja essencialmente não desintegrado durante o período de permanência e passagem através do trato gastrointestinal.

O termo "soluto concorrente" como aqui usado significa solutos que competem com o potássio para a ligação a um componente do núcleo, mas que não são desejados para serem contactados e/ou ligados ao componente do núcleo. Tipicamente, o soluto concorrente para uma composição invólucro-núcleo depende das características do núcleo e/ou das características de permeabilidade do componente do invólucro. Um soluto concorrente pode ser impedido de contactar e/ou ligar a uma partícula do núcleo-invólucro devido às características de ligação preferenciais do

componente do núcleo e/ou da diminuição da permeabilidade do componente do invólucro para o soluto concorrente a partir do ambiente externo. Tipicamente, o soluto concorrente tem uma permeabilidade mais baixa a partir do ambiente externo através do invólucro em comparação com os iões potássio. Exemplos dos solutos concorrentes incluem, mas não são limitados a, Mg^{++} , Ca^{++} , e aminas protonadas.

O invólucro pode ser permeável para catiões mono- e divalentes. Em algumas das formas de realização nas quais o invólucro é permeável tanto para catiões mono- e divalentes, o núcleo liga-se preferencialmente a catiões monovalentes, preferencialmente potássio, devido às características de ligação do núcleo. Noutras formas de realização, o invólucro exhibe permeabilidade preferida aos iões potássio.

É particularmente preferido que as composições invólucro-núcleo e as composições poliméricas ligadas a potássio aqui descritas liguem o potássio em partes do trato gastrointestinal (GI) que têm uma concentração de potássio relativamente alta, tais como no cólon. Este potássio ligado é então preferido para permanecer ligado às composições e ser excretado para fora do organismo.

O material do invólucro pode proteger o componente do núcleo do ambiente externo do GI. O material do invólucro em algumas formas de realização protege os grupos ácido do polímero do núcleo e previne a sua exposição ao ambiente GI. Numa forma de realização, o componente do núcleo é protegido com um componente do invólucro compreendendo um revestimento entérico. Exemplos adequados de revestimentos entéricos são descritos na técnica. Por exemplo, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy por A. R. Gennaro (Editor), 20^a Edição, 2000.

O material do invólucro pode ser manipulado para impor uma menor permeabilidade aos catiões de maior valencia. A permeabilidade do invólucro para catiões alcalino-terrosos é alterada variando a média do tamanho do poro, densidade de carga, e hidrofobicidade da membrana. Os iões Mg^{++} and Ca^{++} hidratados têm um maior tamanho em comparação com catiões monovalentes tais como K^+ e Na^+ como indicado abaixo na Tabela 5 (Nightingale E. R., J. Phys. Chem., 63, (1959), 1381-89).

TABELA 5

<u>Iões metálicos</u>	<u>Raios hidratados (angstroms)</u>
K^+	3,31
NH_4^+	3,31
Na^+	3,58
Mg^{++}	4,28
Ca^{2+}	4,12

Métodos para reduzir as permeabilidades dos catiões divalentes são conhecidos a partir de estudos anteriores sobre membranas de troca catiónica para eletrodiálise (por exemplo Sata et al, J. Membrane Science, 206 (2002), 31-60). Tais métodos são usualmente baseados na exclusão por tamanho do poro e interação eletrostática e combinações destas.

Em conformidade, várias características do componente do invólucro são ajustados de modo a que uma diferença de permeabilidade seja definida. Por exemplo, quando o tamanho de malha do material do invólucro é na mesma gama de tamanho das dimensões do soluto, a passagem aleatória do catião divalente volumoso através do componente do invólucro é significativamente abrandada. Por exemplo,

estudos experimentais (Krajewska, B., *Reactive and Functional polymers* 47, 2001, 37-47) reportam os coeficientes de permeabilização em membranas de éster de celulose ou gel de quitosano reticulado tanto para solutos iónicos como não iónicos mostram abrandamento quando o tamanho da malha se aproxima das dimensões do soluto. A fração de volume do polímero na resina entumescida é um bom indicador do tamanho da malha dentro da composição; estudos teóricos mostraram, por exemplo, que o tamanho da malha usualmente mede-se em $\Phi^{-3/4}$, sendo Φ a fração do volume de polímero no componente do invólucro quando entumescido na solução. A taxa de entumescimento da membrana depende da hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de carga, e força iónica de solvente.

Por exemplo polipirrol em camadas nos materiais de troca catiónica por polimerização *in-situ* de pirrole, é mostrado induzir a permeseletividade criando uma membrana muito firmemente porosa que dificulta a difusão do catião divalente maior relativamente aos catiões monovalentes.

Em alternativa, uma camada fina de um polieletrolito catiónico é adsorvido fisicamente para criar um forte campo eléctrico para repelir catiões altamente carregados tais como Mg^{++} e Ca^{++} . Polieletrolitos catiónicos adequados incluem, mas não são limitados a, copolímeros com uma unidade de repetição selecionados a partir de vinilamina, etilenoimina, propilenoimina, alilamina, vinilpiridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, adutos de amina alifática ou amina aromática com electrófilos tais como epilcloridrina, halogenetos de alquilo ou epóxidos, e em que a amina é opcionalmente numa forma quaternizada. Adutos de amina alifática ou amina

aromática com dihalogenetos de alquilo são também referidos como ionenos. A permeseletividade polimérica pode também ser controlada pelo pH, em que a densidade de carga do polímero e a taxa de entumescimento varia com a taxa de (des)protonação.

Seletividade de ligação controlada por pH é uma importante alavanca quando o contra ião inicialmente carregado no polímero has to be displaced e eventualmente substituído por potássio. Se o polímero é primeiro condicionado com Ca^{++} , um catião divalente com uma constante de alta ligação aos grupos carboxílico ou sulfónico, pode-se tirar proveito do ambiente acídico encontrado no estomago para protonar os locais de ligação do polímero de modo a deslocar o contra ião inicialmente carregado (i.e. Ca^{++}). Neste contexto, é vantajoso para conceber polímeros com propriedades de troca iónica variando com o pH local, mais preferencialmente polímeros com uma baixa capacidade de ligação a pH gástrico e uma alta capacidade a pH maior que cerca de 5,5. Numa forma de realização preferida, os polímeros da invenção têm uma fração de capacidade disponível a pH mais baixo do que cerca de 3, de cerca de 0-10% da capacidade total (i.e. medida a pH cerca de 12), e maior que cerca de 50% a pH maior que cerca de 4.

Um invólucro de um polieletrolito catiónico pode ser adsorvido fisicamente para criar um forte campo eléctrico que repila catiões altamente carregados tais como Mg^{++} e Ca^{++} . Polieletrolitos catiónicos adequados incluem, mas não são limitados a, copolímeros com uma unidade de repetição selecionada a partir de vinilamina, etilenoimina, propilenoimina, alilamina, vinilpiridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, adutos de amina alifática ou amina aromática com

eletrófilos tais como epilcloridrina, halogenetos de alquilo ou epóxidos, e em que a amina é opcionalmente uma forma quaternizada. Adutos de amina alifática ou amina aromática com dihalogenetos de alquilo são também referidos como ionenos. A permeseletividade polimérica pode também ser controlada pelo pH, em que a densidade de carga do polímero e a taxa de entumescimento variar com a taxa de (des)protonação. O polímero é mantido sobre o núcleo através de ligações físicas, ligações químicas, ou uma combinação de ambos. No primeiro caso, a interação eletrostática entre núcleo carregado negativamente e o invólucro carregado positivamente mantém a montagem do invólucro do núcleo durante o transito no trato GI. Neste último caso uma reação química é realizada na interface núcleo-invólucro para evitar a "deslaminação" do material do invólucro.

O invólucro pode ter um fator de permeseletividade (i.e. taxa de ligação de K^+ vs. outros iões concorrentes) acima de um certo valor durante o tempo de permanência da composição no intestino grosso. Não pretendendo ser limitado a um mecanismo de ação, acredita-se que o mecanismo de seletividade depende de um efeito cinético (em oposição a um mecanismo termodinâmico puro para o evento de ligação no núcleo). Ou seja, se as partículas de núcleo-invólucro da invenção são deixadas equilibrar por um período de tempo no cólon, prevê-se que o invólucro-núcleo irá ligar eventualmente os catiões com um perfil similar ao núcleo sozinho. Consequentemente, numa forma de realização o material do invólucro mantém a taxa de permeação para os iões alvo (por exemplo K^+) suficientemente elevada de modo a que os referidos iões alvo equilibrem completamente durante o tempo médio da residência média no cólon, enquanto que a taxa de permeação dos catiões concorrentes (por exemplo Mg^{2+} , Ca^{2+}) é mais

baixa. Esta característica é definida como o tempo de persistência de permeseletividade. Nesta forma de realização, o tempo de persistência pode ser o tempo necessário para atingir entre cerca de 20% e cerca de 80% (i.e., t_{20} , até t_{80}) da capacidade de ligação em equilíbrio em condições que refletem o perfil electrólito do cólon. Tipicamente, para K^+ (e catiões monovalentes em geral), t_{80} , é preferencialmente menor que cerca de 5 h, mais preferencialmente menor que cerca de 2 h. Enquanto que para Mg (e catiões multivalentes em geral), t_{20} , é preferencialmente maior que cerca de 24 h, o mais preferencialmente cerca de 40 h.

A interação do invólucro carregado com alguns dos aniões hidrofóbicos presentes no GI pode atingir um alto nível de persistência (como medido como um aumento do valor t_{80} para Mg^{2+} e Ca^{2+}). Esses aniões hidrofóbicos incluem ácidos biliares, ácidos gordos e digere proteína aniónica. Em alternativa tensoativos aniónicos podem fornecer o mesmo benefício. Nesta forma de realização o material núcleo-invólucro é ou administrado como tal, ou formulado com ácidos gordos ou sais de ácidos biliares ou mesmo detergentes aniónicos sintéticos tais como, mas não limitado a, sulfato de alquilo, sulfonato de alquilo, e sulfonato de alquilarilo.

Em sistemas que combinam cargas e hidrofobicidade, os polímeros de invólucro preferidos incluem polímeros de amina funcional, tais como os divulgados acima, os quais são opcionalmente alquilados com agentes hidrofóbicos.

A alquilação envolve a reação entre os átomos de azoto do polímero e o agente de alquilação (usualmente um grupo alquilo, alquilarilo carregando um electrófilo reativo a amina). Para além disso, os átomos de azoto que reagem com

o(s) agente(s) de alquilação resistem a alquilação múltipla para formar iões de amónio quaternário de modo a que menos que 10 mol % dos átomos de azoto formem iões de amónio quaternário na conclusão da alquilação.

Agentes de alquilação preferidos são eletrofilos tais como compostos que carregam grupos funcionais tais como halogenetos, epóxidos, ésteres, anidridos, isocianato, ou carbonilos $\alpha\beta$ -insaturados. Têm a fórmula RX em que R é um C₁-C₂₀ alquilo (preferencialmente C₄-C₂₀), C₁-C₂₀ hidroxialquilo (preferencialmente C₄-C₂₀ hidroxialquilo), C₆-C₂₀ aralquilo, C₁-C₂₀ alquilamónio (preferencialmente C₄-C₂₀ alquil amónio), ou grupo C₁-C₂₀ alquilamido (preferencialmente C₄-C₂₀ alquilamido) e X inclui um ou mais grupos eletrofílicos. Por "grupo eletrofílico" entende-se um grupo que é deslocado ou reagido com um átomo de azoto no polímero durante a reação de alquilação. Exemplos de grupos eletrofílicos preferidos, X, incluem grupo halogeneto, epoxi, tosilato, e mesilato. No caso de, por exemplo, grupos epoxi, a reação de alquilação causa a abertura do anel epoxi com três membros.

Exemplos de agentes de alquilação preferidos incluem um halogeneto C₃-C₂₀ alquilo (por exemplo, um halogeneto n-butilo, halogeneto n-hexilo, halogeneto n-octilo, halogeneto n-decilo, halogeneto n-dodecilo, halogeneto de n-tetradecilo, n-octadecilo halogeneto de n-octadecilo, e combinações destes); um halogeneto de C₁-C₂₀ hidroxialquilo (por exemplo, um 11-halo-1-undecanol); um halogeneto de C₁-C₂₀ aralquilo (por exemplo, a halogeneto benzilo); um sal halogeneto de C₁-C₂₀ alquilo amónio (por exemplo, um sal (4-halobutil)trimetilamónio, sal (6-halo-hexil)trimetil-amónio, sal (8-halo-octil)trimetilamónio, sal (10-halododecil)trimetilamónio, sais (12-halododecil)-

trimetilamónio e combinações destes); um sal C_1-C_{20} alquil epoxiamónio (por exemplo, a (sal glicidilpropil)-trimetilamónio); e uma C_1-C_{20} epoxi alquilamida (por exemplo, uma N-(2,3-epoxipropano)butiramida, N-(2,3-epoxipropano) hexanamida, e combinações destes). Halogeneto de benzilo e halogeneto de dodecilo são mais preferidos.

O passo de alquilação no precursor do invólucro de poliamida pode ser realizado numa reação separada, antes da aplicação do invólucro sobre as esferas do núcleo. Em alternativa a alquilação pode ser feita assim que o precursor do invólucro de poliamida é depositado sobre as esferas do núcleo. No último caso, a alquilação é preferencialmente realizada como um agente de alquilação que inclui pelo menos dois grupos eletrofílicos X de modo a que a alquilação também induza a reticulação dentro da camada do invólucro. Agentes de alquilação polifuncionais preferidos incluem di-halo alceno, dihalo polietileno glicol, e epíclorohidrina. Outros agentes de reticulação contendo cloretos de acilo, isocianatos, tiocianato, clorosulfonilo, ésteres (N-hidroxisuccinimida) ativados, intermediários carbodiimida, são também adequados.

Tipicamente, o nível de alquilação é ajustado dependendo da natureza do precursor da poliamida e do tamanho dos grupos alquila usados na alquilação. Alguns fatores que desempenham um papel no nível de alquilação incluem:

a. Insolubilidade do invólucro polimérico sob condições do trato GI. Em particular, os pH baixos prevalentes no estômago tendem a solubilizar polímeros de poliamida alquilados cujo pH de ionização é 5 e acima. Para este fim as taxas mais elevadas de alquilação e cadeia alquila de maior comprimento são preferidos. Como uma alternativa, pode usar-se um revestimento entérico para proteger o

material do invólucro contra pH ácidos, o referido revestimento entérico é libertado quando as esferas de núcleo e invólucro vão progredindo na parte inferior do intestino.

b. O perfil de permeseletividade: Quando a taxa de alquilação é baixa a persistência da permeseletividade para iões concorrentes (por exemplo Mg^{2+} , Ca^{2+}) pode ser mais curto que o tempo de persistência típica no cólon. Inversamente quando a taxa de alquilação (ou o peso da fração de hidrofobos) é alta, então o material torna-se quase impermeável para a maioria dos catiões inorgânicos, e assim, a taxa de equilíbrio para K^+ torna-se longa.

Preferencialmente, o grau de alquilação é selecionado por uma abordagem iterativa de monitorização as duas variáveis mencionadas acima.

Métodos para determinar os coeficientes de permeabilidade são conhecidos. Por exemplo, ver, W. Jost, *Diffusion in Solids, Liquids and Gases*, Acad. Press, New-York, 1960). Por exemplo, o coeficiente de permeabilidade iónica num polímero de invólucro pode ser medido moldando o polímero como uma membrana sobre um material sólido poroso, subsequentemente contactado com uma solução fisiológica (dador) contendo os iões de interesse, e medindo as taxas de permeação no estado estacionário dos referidos iões, através da membrana na solução aceitante. As características de membrana podem então ser otimizadas para atingir a melhor cooperação em termos de seletividade e cinéticas da taxa de permeação. Características estruturais da membrana podem variar por modificação, por exemplo, do volume da fração de polímero (na membrana entumecida), a natureza química do(s) polímero(s) e suas propriedades (hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de

carga), a composição da mistura do polímero (se mais que um polímero é usado), a formulação com aditivos tais como agentes molhantes, plastificantes, e/ou o processo de fabrico.

Membranas permeoseletivas são otimizadas estudando o seu perfil de permeoseletividade como uma função das composições de polímero e características físicas. A permeoseletividade é preferencialmente medida em condições próximas às prevalecentes no meio de uso (por exemplo cólon). Numa experiência típica, a solução dadora é um fluido sintético com uma composição iónica, osmolalidade, e pH imitando o fluido do cólon, ou em alternativa, um fluido animal colhido através de ileostomia ou coleostomia. Numa outra forma de realização, a membrana é sequencialmente contactada com fluídos que modelam as condições encontradas em diferentes partes do trato GI, i.e. estomago, duodeno, jejum, e ileo. Ainda numa outra forma de realização, o invólucro é depositado numa esfera de resina de troca catiónica na forma de protão pelo método de microencapsulação e contactado com uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Por monitorização do pH ou da condutividade a taxa de permeação do NaOH através da membrana é então calculada. Numa outra forma de realização a resina é pré-carregada com catiões lítio e a libertação de lítio e absorção de sódio, potássio, magnésio, cálcio e amónio são monitorizadas por cromatografia iónica. Numa forma de realização preferida, a taxa de permeabilidade do potássio e catiões divalentes tais como Mg^{++} e Ca^{++} , medida nas condições supracitadas é compreendido entre cerca de 1:0,5 até cerca de 1:0,0001, preferencialmente entre cerca de 1:0,2 e cerca de 1:0,01.

O invólucro de uma composição de núcleo-invólucro apresenta uma seletividade de permeabilidade por absorção passiva

enquanto passa através da parte superior do trato GI. Muitos componentes presentes no trato GI incluindo componentes de dieta, metabolitos, secreção, etc. são suscetíveis de adsorção sobre e dentro do invólucro num modo quase irreversível e pode modificar fortemente um padrão de permeabilidade do invólucro. A vasta maioria destes materiais solúveis são carregados negativamente e mostram vários níveis de hidrofobicidade. Algumas dessas espécies têm um caráter típico amfifílico, tais como ácidos gordos, fosfolípidos, sais biliares e podem comportar-se como tensoativos. Os tensoativos podem adsorver não especificamente a superfícies através de interações hidrofóbicas, interação iónica e combinações destas. Nesta forma de realização, este fenómeno é usado para mudar a permeabilidade da composição polimérica após o curso de ligação a iões potássio. Numa forma de realização os ácidos gordos podem ser usados para modificar a permeabilidade do invólucro e noutra forma de realização podem ser usados ácidos biliares. Ácidos gordos e ácidos biliares formam ambos agregados (micelas ou vesículas) e podem também formar complexos insolúveis quando misturados com polímeros carregados positivamente (ver por exemplo Kaneko et al, *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24(13), 789-792). Os ácidos gordos e ácidos biliares ambos exibem similaridades com os tensoativos aniónicos sintéticos e numerosos estudos reportam a formação de complexos insolúveis entre tensoativos aniónicos e polímeros carregados cationicamente (por exemplo Chen, L. et al, *Macromolecules* (1998), 31(3), 787-794). Nesta forma de realização, o material do invólucro é selecionado a partir de copolímeros contendo tanto grupos hidrofóbicos e catiónicos, de modo a que o invólucro forme um complexo com hidrófobos anionicamente carregados tipicamente encontrados no trato GI, tais como ácidos biliares, ácidos gordos, bilirubina e compostos relacionados. Composições adequadas

incluem também materiais poliméricos descritos como agentes de sequestração de ácidos biliares, tais como aqueles reportados nas Pat. U.S. Nos. 5,607,669; 6,294,163; e 5,374,422; Figuly et al, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174-6184. A formação de complexo induz o colapso da membrana de invólucro a qual por sua vez pode baixar a difusão dos catiões divalentes volumosos, enquanto que preferencialmente deixam a permeação do potássio não carregada.

A permeabilidade do invólucro da composição de um núcleo-invólucro pode ser modulada por atividade enzimática no trato gastrointestinal. Há várias enzimas secretadas produzidas pela microflora comum colônica. Por exemplo *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, e *Fusobacterium* produzem uma variedade de enzimas secretadas incluindo collagenase, neuraminidase, deoxiribonuclease [DNase], heparinase, e proteinases. Nesta forma de realização o invólucro compreende uma estrutura hidrofóbica com entidades pendentes hidrofílicas que são clivadas para fora via uma reação enzimática no intestino. À medida que a reação enzimática se processa, a membrana polimérica torna-se mais e mais hidrofóbica, e muda de um alto estado de intumescência, material de alta taxa de permeabilidade para uma membrana de baixa hidratação completamente colapsada com permeabilidade mínima aos catiões hidratados volumosos tais como Mg^{++} e Ca^{++} . As entidades hidrofílicas podem ser escolhidas a partir de substratos naturais das enzimas comumente secretadas no trato GI. Tais entidades incluem aminoácidos, péptidos, hidratos de carbono, ésteres, ésteres fosfato, monoésteres oxifosfato, O- e S-fosforotioatos, fosfoamidatos, tiofosfato, grupos azo e afins. Exemplos de enzimas entéricas susceptíveis a alterar quimicamente o polímero de invólucro incluem, mas não são limitados a, lipases, fosfolipases, carboxilesterases,

glicosidases, azoreductases, fosfatases, amidases e proteases. O invólucro pode ser permeável aos iões potássio até entrar no cólon proximal e então as enzimas presentes no cólon proximal podem reagir quimicamente com o invólucro para reduzir a sua permeabilidade aos catiões divalentes.

A espessura do invólucro pode ser entre cerca de 0,002 micron até cerca de 50 micron, preferencialmente cerca de 0,005 micron até cerca de 20 microns. Preferencialmente a espessura do invólucro é mais que cerca de 0,5 micron, mais preferido é mais que cerca de 2 micron, ainda mais preferido é mais que cerca de 5 micron. Preferencialmente a espessura do invólucro é menos que cerca de 30 micron, mais preferido é menos que cerca de 20 micron, ainda mais preferido é menos de cerca de 10 micron, e o mais preferido é menos de cerca de 5 micron.

O tamanho das partículas do núcleo-invólucro tipicamente varia desde cerca de 200 nm até cerca de 2 mm, preferencialmente sendo cerca de 100 microns. Preferencialmente o tamanho das partículas do núcleo-invólucro são mais de cerca de 1 microns, mais preferido é mais de cerca de 10 microns, ainda mais preferido é mais de cerca de 20 microns, e o mais preferido é mais que cerca de 40 microns. Preferencialmente o tamanho das partículas do núcleo-invólucro são menos que cerca de 250 microns, mais preferido é menos que cerca de 150 microns, ainda mais preferido é menos que cerca de 100 microns, e o mais preferido é menos que cerca de 50 microns.

Síntese de partículas núcleo -invólucro

O invólucro pode ser revestido uniformemente no material de núcleo, preferencialmente sem furos ou macroporosidade e é de peso leve relativamente ao material do núcleo (por exemplo, até cerca de 20% em peso). O invólucro pode ser

ancorado no núcleo e preferencialmente suficientemente resistente para conter a limitação mecânica tal como intumescência e compressão encontradas durante a formulação de comprimidos.

O invólucro pode ser formado por processos químicos ou não químicos. Processos não químico incluem revestimento de pulverização, revestimento de leito fluidizado, coacervação de solvente em solvente orgânico ou CO₂ supercrítico, evaporação de solvente, secagem por pulverização, revestimento de disco giratório, extrusão (jato anelar) ou formação camada a camada. Exemplos de processos químicos incluem polimerização interfacial, excerto de, enxerto de, e polimerização do núcleo-invólucro.

No revestimento leito fluidizado, tipicamente as esferas do núcleo são mantidas numa recirculação de leito fluidizado (tipo Wurster) e pulverizada com uma solução ou suspensão de revestimento. O polímero de revestimento pode ser usado como uma solução em álcoois, acetato de etilo, cetonas, ou outros solventes adequados ou como latex. As condições são tipicamente otimizadas de modo a formar uma camada de membrana firme e homogênea, e assegurar que nenhuma fissura é formada após o entumescimento quando as partículas são contatadas com um veículo aquoso. É preferido que o polímero da membrana possa produzir a expansão volumétrica e alongar de modo a acomodar a mudança de dimensão. Membranas poliméricas têm um alongamento de ruptura maior que 10%, preferencialmente maior que 30%. Exemplos desta abordagem são referidos em Ichekawa H. et al, *International Journal of Pharmaceuticals*, 216(2001), 67-76.

A coacervação de solventes é descrita na técnica. Por exemplo, ver Leach, K. et al., *J. Microencapsulation*, 1999, 16(2), 153-167. Neste processo, tipicamente dois polímeros,

polímero do núcleo e polímero do involucro são dissolvidos num solvente os quais são adicionalmente emulsionados como gotículas numa fase aquosa. O interior das gotículas é tipicamente uma solução homogénea de polímero binário. O solvente é depois lentamente removidos por destilação cuidadosa. A solução de polímero em cada gota sofre uma separação de fases de modo a que aumente o volume da fração de polímero. Uma vez que o polímero migre para a interface água/gota e forme uma partícula de núcleo e involucro mais ou menos perfeita (ou microesfera de parede dupla).

A coacervação de solvente é um dos métodos preferidos para depositar uma película controlada de involucro polimérico sobre o núcleo. Numa forma de realização, a técnica de coacervação consiste na dispersão das esferas do núcleo numa fase líquida contínua contendo o material do involucro numa forma solúvel. O processo de coacervação consiste então em variar gradualmente a solvência da fase contínua de modo a que o material do involucro se torne crescentemente insolúvel. No início da precipitação algum do material do involucro termina como um precipitado fino ou película na superfície da esfera. A carga na solvência pode ser desencadeada por uma variedade de meios físico químicos tais como, mas não limitado a, variação no pH, força iónica (i.e. osmolalidade), composição do solvente (através da adição de solvente ou destilação), temperatura (por exemplo quando o involucro polimérico com uma LCST (temperatura solução crítica mais baixa) é usada), pressão (particularmente quando são usados fluídos supercríticos). Mais preferidos são processos de coacervação de solvente quando o acionamento é ou pH ou a composição do solvente. Tipicamente quando um evento acionador pH é usado e quando o polímero é seleccionado a partir de um material tipo amina, o involucro polimérico é primeiro solubilizado a pH baixo. Num segundo passo o pH é gradualmente aumentado para

alcançar o limite de insolubilidade e induzir a deposição do invólucro; a carga do pH é muitas vezes produzida adicionando uma base sob agitação forte. Outra alternativa é gerar uma base por hidrólise térmica de um precursor (por exemplo tratamento térmico de ureia para gerar amónia). O processo de coacervação mais preferido é quando um sistema ternário é usado compreendendo o material do invólucro e uma mistura solvente/não solvente do material do invólucro. As esferas do núcleo são dispersadas nessa solução homogênea e o solvente é gradualmente removido por destilação. A extensão do revestimento do invólucro pode ser controlada por monitorização em linha e fora da linha da concentração de invólucro polimérico na fase contínua. No caso mais comum onde algum material de invólucro precipita fora da superfície do núcleo tanto na forma coloidal ou como partículas discretas, as partículas de núcleo e invólucro são convenientemente isoladas por filtração simples e peneiramento. A espessura do invólucro é tipicamente controlada pela proporção de peso inicial do núcleo-invólucro assim como a extensão da coacervação do invólucro polimérico descrita anteriormente. As esferas de núcleo e invólucro podem depois ser aneladas para melhorar a integridade da membrana exterior como medido por ligação competitiva.

O revestimento por CO₂ supercrítico é descrito na técnica. Por exemplo, ver Benoit J. P. et al, J. Microencapsulation, 2003, 20(1)87-128. Esta abordagem é de certo modo uma variante de uma coacervação de solvente. Primeiro o material de revestimento de invólucro é dissolvido em CO₂ supercrítico, e depois o ativo é dispersado nesse fluido em condições super-críticas. O reator é arrefecido até às condições de CO₂ líquido, condições em que o material do invólucro já não é solúvel e precipita sobre o núcleo das esferas. O processo é exemplificado com materiais de

invólucro selecionados a partir de moléculas tais como ceras e parafinas. O material núcleo-invólucro é recoberto como um pó.

A técnica de revestimento de disco giratório é baseada na formação da suspensão de partículas do núcleo no revestimento, usando depois um disco giratório para remover o excesso de líquido de revestimento na forma de gotículas pequenas, enquanto um revestimento residual permanece em torno das partículas de núcleo. Ver Pat. U.S. No. 4,675,140.

No processo camada a camada, o material de núcleo carregado é contatado com um polieletrólito de carga oposta e é formado um complexo polimérico. Este passo é repetido até uma multicamada ser depositada sobre a superfície do núcleo. Uma reticulação adicional das camadas é opcional.

A polimerização interfacial consiste na dispersão do material do núcleo contendo um monómero de reação numa fase contínua contendo um monómero co-reativo. Ocorre uma reação de polimerização à interface do núcleo criando um invólucro polimérico. O núcleo pode ser hidrofílico ou hidrofóbico. Monómeros típicos usados para este fim podem incluir diacilcloretos/diaminas, diisocianatos/diaminas, diisocianatos/dióis, diacilcloretos/dióis e bicloroformato e diaminas ou dióis. Monómeros trifuncionais podem também ser usados para controlar o grau de porosidade e dureza das membranas.

O invólucro pode ser formado contatando o material de troca iônica com uma dispersão do polímero de carga oposta (i.e. o material do núcleo é tipicamente carregado negativamente e o invólucro positivamente), e filtrar as partículas esféricas e anelá-las num leito fluidizado a uma

temperatura mais elevada que a temperatura de transição (ou ponto de amolecimento) do invólucro polimérico. Nesta forma de realização a dispersão de polímero é um latex ou uma dispersão coloidal de polímero do tamanho de partícula da gama do micron a sub-micron.

O material do invólucro pode compreender o tratamento do material de núcleo contendo ácido ou os seus derivados tais como éster de metilo ou cloreto de acilo com monómero ou polímero reativo. Preferencialmente o material reativo ácido é um polímero e mais preferencialmente uma poliamida: por exemplo um polímero de núcleo carboxilado é tratado com polietilenoimina a alta temperatura num solvente orgânico para criar ligações amida entre os grupos COOH e os grupos NH e NH₂. Pode também ser útil ativar as funções ácido para facilitar a formação da ligação amida, por exemplo tratando os grupos COOH ou SO₃H com ácido cloreto de tionilo ou clorossulfónico para converter os referidos grupos nas suas formas de cloreto de ácido. Ver Sata et al., Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (1989) 101-117 (Nr2794).

O processo de "enxerto de" envolve um sítio ativo capaz de iniciar a polimerização na superfície do núcleo e as cadeias poliméricas são formadas a partir da superfície em monocamada. Métodos de polimerização in vivo tais como polimerizações vivas mediadas por nitróxido, ATRP, RAFT, ROMP são as mais adequadas, mas a polimerizações não em vivo foram também aplicadas.

No processo de "enxerto sobre" uma pequena molécula (tipicamente um eletrófilo, tal como epoxi, isocianato, anidrido, etc.) é posto em contato com o material de núcleo polimérico, o referido núcleo carregando espécies reativas (tipicamente grupos nucleófilo tais como amina, álcool, etc.). A espessura do invólucro assim formado é controlada

pela taxa de difusão do precursor da pequena molécula do invólucro e a taxa de reação com o núcleo. Espécies reativas de difusão lenta/altamente reativas tendem a confinar a reação dentro de uma curta distância da superfície do núcleo produzindo assim um fino invólucro. Enquanto que, espécies de difusão rápida/reação lenta tendem a invadir todo o núcleo com um invólucro não definido e formam um gradiente em vez de um invólucro afiado junto ao núcleo.

Polimerizações núcleo-invólucro podem ser polimerização por emulsão, polimerização por suspensão/mini-emulsão, ou polimerização por dispersão. Todos estes processos empregam polimerizações de radical livre. Na polimerização por emulsão, a polimerização ocorre em meio aquoso com um tensoativo, monómero com uma baixa solubilidade em água, e um radical livre iniciador solúvel em água. As partículas de polímero são formadas por nucleação micelar ou homogénea ou ambas. Partículas núcleo-invólucro podem ser formadas teoricamente primeiro alimentando o monómero do núcleo e segundo o monómero do invólucro à medida que o monómero é espontaneamente consumido ao ser alimentado ("regime de carência"). As esferas do núcleo ligadas a potássio são preferencialmente feitas a partir de um monómero insolúvel em água (por exemplo éster alquilo do ácido α -fluoro-acrílico).

Numa polimerização por suspensão/mini-emulsão, o radical livre iniciador é solúvel com o monómero. Monómero e iniciador são pré-dissolvidos e depois emulsionados em gotículas estabilizadas tanto com tensoativo como com polímeros amfolíticos. Este método permite um polímero pré-formado (por exemplo o invólucro polimérico) para ser também dissolvido. Quando a reacção prossegue, o invólucro

polimérico e a fase de polímero de núcleo separam-se para formar as desejadas partículas núcleo-invólucro.

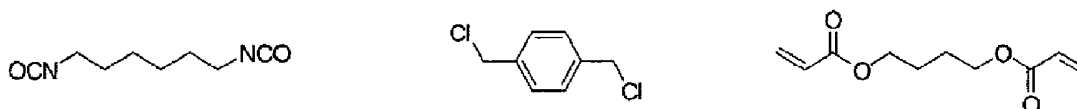
Na polimerização por dispersão, tanto o monómero como o iniciador são solúveis na fase contínua (usualmente um solvente orgânico). Um copolímero de bloco é usado como um estabilizador estérico. As partículas de polímero são formadas por nucleação homogênea e crescimento subsequente. Os tamanhos de partícula são num intervalo de 1 até 10 microns e mono-dispersadas.

Num processo preferido de dispersão, a polimerização emprega um refinamento reportado em Stover H. et al, *Macromolecules*, 1999, 32, 2838-2844, descritas aqui a seguir: O monómero do invólucro contem uma grande fração de monómero divinilo, tal como 1,4 divinilbenzeno, enquanto as partículas do núcleo apresentam algumas duplas ligações polimerizáveis na sua superfície; o mecanismo de polimerização do invólucro é baseado na formação de oligoradicaís curtos na fase contínua, os quais são capturados pela dupla ligação presente na superfície da partícula. Os próprios oligómeros contêm insaturação não reagida que reabastece a superfície em duplas ligações reativas. O resultado líquido é a formação de um invólucro reticulado com um bordo afiado de material do invólucro-núcleo.

A composição invólucro-núcleo da invenção pode ser sintetizada através da formação do núcleo de troca catiónica num processo de suspensão inversa convencional usando monómeros adequados; decorando a superfície da partícula com dupla ligação reativa por pós reação com o presente grupo ácido na partícula do núcleo; e dispersando em polimerização típica por dispersão solvente tal como acetonitrilo (por exemplo um não solvente para o

polímero de troca catiónica do núcleo) e adicionar uma mistura de polimerização de DVB ou EGDMA com um monómero funcional.

O invólucro pode ser formado com Eudragit, por exemplo Eudragit RL 100 ou RS 100 ou uma combinação destes, ou com polietilenoimina (PEI). Estes invólucros podem ser aplicados através da técnica de coacervação de solvente. A PEI pode ser opcionalmente benzilada e também opcionalmente reticulada. Exemplos de agentes de reticulação adequados incluem, mas não são limitados a,



Métodos de Tratamentos

Os métodos e composições aqui descritos são para tratamento da hipercalemia causada por doença ou uso de certos fármacos.

Em algumas formas de realização da invenção, as composições e métodos aqui descritos são usados no tratamento de hipercalemia causada por diminuição da excreção do potássio, especialmente quando a absorção não é reduzida. Uma causa comum da diminuição da excreção do potássio renal é falha renal (especialmente com taxa de filtração glomerular), muitas vezes associada com a ingestão de drogas que interferem com a excreção de potássio, por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (ACEIs), fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, ou trimetoprima. Resposta comprometida do túbulo distal à aldosterona, por exemplo no tipo IV de acidose tubular renal observada com diabetes mellitus assim como doença das células falciformes

e/ou obstrução crónica parcial do trato urinário é outra causa de secreção reduzida do potássio. A secreção é também inibida em insuficiência adrenocortical difusa ou doença de Addison e hipoaldosteronismo seletivo. A hipercalemia é comum quando a diabetes desenvolve hipoaldosteronismo hipoteninémico ou insuficiência renal (Mandal, A. K. 1997. Hypokalemia and hyperkalemia. Med Clin North Am. 81:611-39).

Em certas formas de realização preferidas, os polímeros ligados a potássio aqui descritos são administrados cronicamente. Tipicamente, tais tratamentos crónicos permitirão aos doentes continuar a usar fármacos que causam hipercalemia, tais como diuréticos poupadores de potássio, os ACEI, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, ou trimetoprima. Também, o uso das composições poliméricas aqui descritas vão permitir certas populações de doentes, que foram incapazes de utilizar fármacos causadores de hipercalemia, para usar tais fármacos.

Em certas situações de uso crónico, os polímeros preferidos de ligação a potássio usados são aqueles que são capazes de remover menos que cerca de 5 mmol de potássio por dia ou na gama de cerca de 5 a cerca de 10 mmol de potássio por dia. Nas condições agudas, é preferido que os polímeros ligados a potássio usadas são capazes de remover cerca de 15- cerca de 60 mmol de potássio por dia.

Em outras certas formas de realização, as composições e métodos aqui descritos são usados no tratamento de hipercalemia causada por um desvio do espaço intracelular para o extracelular. A infeção ou trauma resulta em disrupção celular, especialmente rabdomiólise ou lise das células musculares (um maior armazenamento de potássio), e lise tumoral pode resultar em hipercalemia aguda. Mais

frequentemente, fraco a moderado comprometimento de deslocamento intracelular do potássio ocorre com cetoacidose diabética, acidose aguda, infusão de cloreto de argonina ou lisina para o tratamento de alcalose metabólica, ou infusão de soluções hipertónica tais como 50% de dextrose ou manitol. Fármacos bloqueadores de α_1 -receptor podem causar hipercalemia através da inibição do efeito da epinefrina.

Noutras certas formas de realização, as composições e métodos aqui descritos são usados no tratamento de hipercalemia causada por excessiva ingestão de potássio. A ingestão excessiva de potássio sozinha é uma causa incomum de hipercalemia. O mais frequentemente, a hipercalemia é causada por consumo indiscriminado do potássio num doente com mecanismos de deficiência para o desvio intracelular do potássio ou excreção do potássio renal. Por exemplo, a morte súbita entre os doentes dialisados que são incompatíveis com a dieta pode ser atribuída a hipercalemia.

Na presente invenção, os polímeros ligados a potássio e as composições invólucro-núcleo são co-administradas com outros agentes farmacêuticos ativos. Esta co-administração pode incluir a administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, administração simultânea em formas de dosagem separadas, e administração separada. Por exemplo, para o tratamento de hipercalemia, os polímeros ligados a potássio e as composições invólucro-núcleo podem ser co-administradas com fármacos que causam a hipercalemia, tais como diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima convertidora de angiotensina, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, ou trimetoprima. O fármaco a ser co-administrado pode ser formulado juntamente na mesma forma de dosagem e

administrado simultaneamente. Em alternativa, podem ser administrados simultaneamente, em que ambos os agentes estão presentes em formulações separadas. Noutra alternativa, os fármacos são administrados separadamente. No protocolo de administração separada, os fármacos podem ser administrados separados por poucos minutos, ou separados por poucas horas, ou separados por poucos dias.

O termo "tratamento" como aqui usado inclui atingir um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Por benefício terapêutico entende-se erradicação, melhoria, ou prevenção do distúrbio subjacente a ser tratado. Por exemplo, num doente de hipercalemia, benefício terapêutico inclui erradicação ou melhoria da hipercalemia subjacente. Igualmente, um benefício terapêutico é atingido com a erradicação, melhoria, ou prevenção de um ou mais sintomas fisiológicos associado com o distúrbio subjacente de tal modo que uma melhoria é observada no paciente, não obstante o doente pode ainda ser atingido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um polímero de ligação a potássio a um doente que sofre de hipercalemia fornece benefício terapêutico não só quando o nível de potássio sérico do doente está diminuído, mas também quando a melhoria é observada num doente em relação a outros distúrbios que acompanham a hipercalemia como a falência renal. Para um benefício profilático, os polímeros ligados a potássio podem ser administrados a um doente com risco de desenvolvimento de hipercalemia ou a um doente referindo um ou mais dos sintomas fisiológicos de hipercalemia, embora um diagnóstico de hipercalemia possa não ter sido feito.

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições em que os polímeros ligados a potássio estão presentes numa quantidade eficaz, i.e., numa quantidade eficiente para atingir benefício terapêutico ou

profilático. A quantidade eficaz atual para uma aplicação particular vai depender do doente (por exemplo, idade, peso, etc.), o distúrbio a tratar, e a via de administração. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro das capacidades dos especialistas na técnica, especialmente tendo em conta a presente divulgação.

A quantidade eficaz para uso em humanos pode ser determinada a partir de modelos animais. Por exemplo, uma dose para humanos pode ser formulada para atingir concentrações gastrointestinais que mostraram ser eficazes em animais.

A dosagem dos polímeros ligados a potássio em animais irá depender da doença a ser tratada, da via de administração, e das características físicas dos doentes a serem tratados. Níveis de dosagem dos polímeros ligados a potássio para usos terapêuticos e/ou profiláticos podem ser desde cerca de 0,5 g/dia até cerca de 30 g/dia. É preferido que estes polímeros seja administrados com as refeições. As composições podem ser administradas uma vez por dia, duas vezes por dia, ou três vezes por dia. A dose o mais preferida é cerca de 15 g/dia ou menos. Uma gama de dose preferida é cerca de 5 g/dia até cerca de 20 g/dia, mais preferido é cerca de 5 g/dia até cerca de 15 g/dia, ainda mais preferido é cerca de 10 g/dia até cerca de 20 g/dia, e o mais preferido é cerca de 10 g/dia até cerca de 15 g/dia.

[0112] A quantidade de potássio ligada pelas composições núcleo-invólucro é maior que a quantidade do componente do núcleo, i.e., o polímero ligado a potássio é usado na ausência do invólucro. Consequentemente, a dosagem do componente do núcleo em algumas formas de realização é menor quando usado em combinação com um invólucro em comparação como quando o núcleo é usado sem o invólucro.

Consequentemente, em algumas formas de realização das composições farmacêuticas de núcleo-invólucro, a quantidade do componente do núcleo presente na composição farmacêutica núcleo-invólucro é menos que a quantidade que é administrada a um animal na ausência do componente invólucro.

As composições aqui descritas podem ser usadas como produtos alimentares e/ou aditivos alimentares. Podem ser adicionados a alimentos antes do consumo ou durante o empacotamento para diminuir os níveis de potássio. As composições podem também ser usadas em rações para animais para baixar os níveis de K^+ , as quais são por exemplo desejáveis por exemplo em rações para porcos e aves para diminuir a secreção de água.

Formulações e Vias de Administração

As composições poliméricas e composições invólucro-núcleo aqui descritas ou sais destes farmaceuticamente aceitáveis, podem ser fornecidos ao doente usando uma larga variedade de vias ou modos de administração. O mais preferido as vias de administração são orais, intestinais, ou retais.

Os polímeros (ou sais destes farmaceuticamente aceitáveis) podem ser administrados por si ou na forma de uma composição farmacêutica em que os composto(s) ativo(s) são uma mistura com um ou mais transportadores farmaceuticamente aceitáveis, excipientes ou diluentes. Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de modo convencional usando um ou mais transportadores fisiologicamente aceitáveis excipientes e auxiliares de compromisso os quais facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas farmaceuticamente. A formulação apropriada está dependente da via de administração escolhida.

Para administração oral, os compostos podem ser formulados rapidamente através da combinação dos composto(s) ativo(s) com transportadores farmacêuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais transportadores permitem que os compostos da invenção sejam formulados como comprimidos, pílulas, drageias, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas, suspensões, pastilhas, e afins, para ingestão oral por um doente a ser tratado. Numa forma de realização, a formulação oral não tem um revestimento entérico. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas como um excipiente sólido, opcionalmente moendo a mistura resultante, e processando a mistura de grânulos, após adicionar auxiliares adequados, se desejado, para obter núcleos de comprimidos ou drageias. Excipientes adequados, em particular, enchimentos tais como açúcar, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, gelatina, goma de tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, carboximetilcelulose de sódio, e/ou polivinil pirrolidona (PVP). Se desejado, podem ser adicionados agentes de disintegração, tais como a polivinil pirrolidona reticulada, agar, ou ácido algínico ou sais destes tais como alginato de sódio.

Núcleos de drageias podem ser fornecidos com revestimentos adequados. Para este fim, soluções de açúcar concentradas podem ser usadas, as quais podem conter opcionalmente goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietileno glicol, e/ou dióxido de titânio, soluções de laca, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes ou pigmentos podem ser adicionados aos revestimentos dos comprimidos ou drageias para identificação ou para caracterizar combinações diferentes das doses de composto ativo.

Para administrar oralmente, os compostos podem ser formulados como uma preparação de libertação sustentada. Numerosas técnicas para formular preparações de libertação sustentada são conhecidas na técnica.

Preparações farmacêuticas que podem ser usadas oralmente incluem cápsulas de pressão-encaixe feitas de gelatina, assim como cápsulas moles, seladas feitas de gelatina e um plastificante, tais como glicerol ou sorbitol. As cápsulas de pressão-encaixe podem conter os componentes ativos em mistura com enchedores tais como lactose, ligantes tais como amidos, e/ou lubrificantes tais como talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais como óleos gordos, parafina líquida, ou polietilenos glicóis líquidos. Adicionalmente, podem ser adicionados estabilizadores. Todas as formulações para administração oral devem ser em dosagens adequadas para administração.

Os polímeros da invenção podem ser fornecidos como composições farmacêuticas na forma de comprimidos mastigáveis. Adicionalmente ao componente ativo, os tipos de excipientes seguintes são comumente usados: um agente adoçante para fornecer a necessária palatabilidade, mais um ligante quando o anterior é inadequado para fornecer dureza suficiente do comprimido; um lubrificante para minimizar efeitos de fricção na parede do molde e facilitar a ejeção do comprimido; e, em algumas formulações é adicionada uma pequena quantidade de um desintegrante para facilitar a mastigação. Em geral níveis de excipiente em comprimidos mastigáveis atualmente disponíveis são na ordem de 3-5 vezes os componente(s) ativos enquanto que agentes adoçantes constituem a maior parte dos componentes inativos.

São também divulgados comprimidos mastigáveis que contêm um polímero ou polímeros da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para formulação de um comprimido mastigável. O polímero usado nos comprimidos mastigáveis da invenção preferencialmente têm uma taxa de intumescimento enquanto transitam a cavidade oral e no esófago de menos de cerca de 5, preferencialmente menos de cerca de 4, mais preferencialmente menos de cerca de 3, mais preferencialmente menos de 2,5, e o mais preferencialmente menos de cerca de 2. O comprimido compreendendo o polímero, em combinação com excipientes adequados, fornece propriedades organoléticas aceitáveis tais como sensação na boca, sabor e envolvimento dos dentes, e ao mesmo tempo não apresentam o risco de obstrução do esófago após mastigação e contato com a saliva.

O(s) polímero(s) pode(m) fornecer propriedades mecânicas e térmicas que são usualmente realizadas por excipientes, diminuindo assim a quantidade desses excipientes requeridos para a formulação. O componente ativo (por exemplo, o polímero) pode constituir mais de cerca de 30%, mais preferencialmente mais de cerca de 40%, ainda mais preferencialmente mais de cerca de 50%, e o mais preferencialmente mais de cerca de 60% em peso do comprimido mastigável, o restante compreendendo excipiente(s) adequado(s). O polímero pode compreender cerca de 0,6 g até cerca de 2,0 g do peso total do comprimido, preferencialmente cerca de 0,8 g até cerca de 1,6 g. O polímero pode compreender mais de cerca de 0,8 g do comprimido, preferencialmente mais de cerca de 1,2 g do comprimido, e o mais preferencialmente mais de cerca de 1,6 g do comprimido. O polímero é produzido para ter apropriada força/friabilidade e tamanho de partícula para fornecer as mesmas qualidades para as quais os excipientes são frequentemente usados, por exemplo, dureza adequada, boa

sensação na boca, compressibilidade, e afins. O tamanho de partícula não intumescida para polímeros usados em comprimidos mastigáveis da invenção é menos que cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30, ou 20 microns de diâmetro médio. Em formas de realização preferidas, o tamanho de partícula não intumescida é menos de cerca de 80, mais preferencialmente menos de cerca de 60, e o mais preferencialmente menos de cerca de 40 microns.

Excipientes farmacêuticos uteis nos comprimidos mastigáveis da invenção incluem um ligando, tal como celulose microcristalina, sílica coloidal e combinações destas (Prosolv 90), carbopol, providona e goma de xantano um agente aromatizante, tal como sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose, ou sorbitol; um lubrificante, tal como estearato de magnésio, ácido esteárico, estearilfumarato de sódio e ácidos gordos de base vegetal; e, opcionalmente, a desintegrante, tal como croscarmelose de sódio, goma de gelano, éter hidroxipropílico de celulose de baixa substituição, glicolato de amido de sódio. Outros aditivos podem incluir plastificantes, pigmentos, talco, e afins. Esses aditivos e outros componentes adequados são bem conhecidos na técnica; ver, por exemplo, Gennaro AR (ed), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edição.

É também fornecida uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, compreendendo um polímero aqui descrito e um excipiente adequado. Em algumas formas de realização a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, compreendendo um polímero aqui descrito, um enchimento, e um lubrificante. Em algumas formas de realização a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, compreendendo um polímero aqui descrito, um enchimento, e um lubrificante, em que o

enchimento é escolhido a partir do grupo que consiste em 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 mastigabilidade e desintegração na boca, preferencialmente de uma forma cilíndrica, com um diâmetro de cerca de 10 mm até cerca de 40 mm e uma altura de cerca de 2 mm até cerca de 10 mm, o mais preferencialmente um diâmetro de cerca de 22 mm e uma altura de cerca de 6 mm.

O polímero pode ser pré-formulado com um excipiente de alto Tg/alto ponto de fusão baixo peso molecular tal como manitol, sorbose, sacarose com vista a formar uma solução sólida em que o polímero e o excipiente são intimamente misturados. Métodos de mistura tais como extrusão, secagem por pulverização, secagem por refrigeração, liofilização, ou granulação húmida são úteis. A indicação do nível de mistura é dada por métodos físicos conhecidos tais como calorimetria diferencial de varrimento ou análise mecânica dinâmica.

Métodos para fazer comprimidos mastigáveis contendo componentes farmacêuticos, incluindo polímeros, são conhecidos na técnica. Ver, por exemplo, Aplicação da patente europeia No. EP373852A2 e Pat. U.S. No. 6,475,510, e Remington's Pharmaceutical Sciences.

Em algumas formas de realização os polímeros da invenção são fornecidas como composições farmacêuticas na forma de formulações líquidas. Em algumas formas de realização a composição farmacêutica contém um polímero de ligação a ião dispersado num excipiente líquido adequado. Excipientes

líquidos adequados são conhecidos na técnica; ver, por exemplo *Remington's Farmaceutical Sciences*.

EXEMPLOS

Exemplo 1: Preparação de Polímeros com Alta Capacidade de Ligação

Materiais:

Todos os químicos foram comprados a partir de fontes comerciais e usados como recebidos. Todas as reações foram realizadas sob azoto. As estruturas químicas e abreviaturas usadas são dadas a seguir nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6: Abreviaturas e Estruturas dos Monómeros

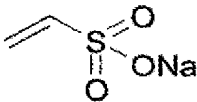
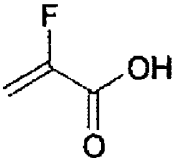
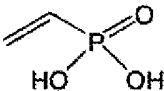
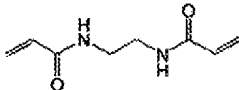
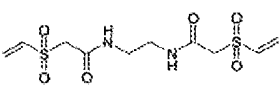
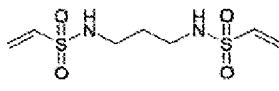
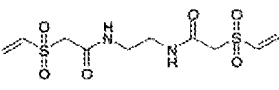
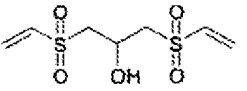
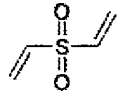
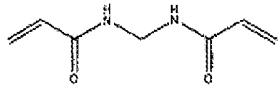
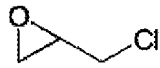
<u>Abreviatura</u>	<u>Nome Químico</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Peso</u> <u>Molecular</u>	<u>CAS #</u>
Referência Na-VSA	sal de sódio de ácido vinilsulfônico		130,1	3039-83-6
FAA	ácido 2- fluoroacrílico ou ácido α - fluoroacrílico ou ácido 2- fluoropropenóico		90,05	430-99-9
Referência VPA	ácido vinilfosfônico		108,03	1746-03-8

TABELA 7: Abreviaturas e estruturas do Agente de reticulação

<u>Abreviatur</u> <u>a</u>	<u>Nome Químico</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Peso</u> <u>Molécula</u> <u>r</u>	<u>CAS #</u>
X-V-1	Etilenebis-acrilamida		168,2	2956-58-3
X-V-2			310,36	
X-V-3			254,33	
X-V-4	N,N'- bis (vinilsulfonil acetil)etileno diamina		324,38	66710-66-5
X-V-5	1,3-bis (vinilsulfonil)2-propanol		240,3	67006-32-0
X-V-6	vinilsulfona		118,15	77-77-0
X-V-7	N,N'-metileno bisacrilamida		154,17	110-26-9
ECH	epiclorohidrin a		92,52	

Iniciadores: VA-044: 2,2'-azobis[2-(2-imidazolin-2-il)propano]dihidrocloreto; K₂S₂O₈, persulfato de potássio

Procedimento Geral para Preparação de Gel a partir de FAA:

Para um tubo de teste de 15 mL foram carregados FAA, X-V-1, e água, seguidos por uma barra de agitação magnética. A mistura foi agitada a 45°C durante 20 minutos e foi adicionado VA-044 (100 mg/mL da solução em água). A solução

gelificou e foi mantida a 45°C durante 4 horas, depois arrefecida à temperatura ambiente.

O gel foi transferido para um tubo de polipropileno de 50 mL e foi adicionada água até um volume total de 30 mL. O gel foi partido com uma espátula, e adicionalmente moído num Ultra-Turrax. O tubo foi tapado e centrifugado a 3000 rpm durante 30 minutos e a solução supernadante foi decantada. Foi adicionado ao gel HCl 1,0 M de um volume total de 45 mL e o tubo foi tapado e deixado a precipitar durante 30 minutos. O tubo foi centrifugado a 3000 rpm durante 30 minutos e a solução sobrenadante foi decantada. O mesmo procedimento de precipitar-centrifugar foi repetido uma vez com HCl 1,0 M e três vezes com água nanopura. O gel foi seco por congelação durante três dias. A composição da solução da reação e o gel produzido são, apresentados na Tabela 8.

TABELA 8: Síntese de géis FAA

Amostra#	Composição de solução da reação				Rendimento
	FAA (mg)	X-V-1 (mg)	Água (mL)	VA-044 (mL)	
628A	757	19	0,757	0,038	740
628B	737	37	0,737	0,037	760
628C	730	73	0,730	0,037	760
628D	691	138	0,691	0,035	780

Procedimento geral para preparação de gel a partir de NaVSA:

NaVSA disponível comercialmente foi convertido em forma ácida e purificado por destilação sob vácuo de acordo o método descrito por Breslow et al (J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 6399-6401). O ácido puro foi depois dissolvido em água e neutralizado com solução de NaOH cuidadosamente a 0°C. A

solução de sal incolor foi concentrada por destilação sob vácuo até uma concentração de 56 % em peso.

Para um tubo de teste de 15 mL foi carregada solução NaVSA, agente de reticulação, e uma barra magnética e a mistura foi agitada a 45°C durante 20 minutos. Foi adicionado VA-044 (50 mg/mL de solução em água) ou $K_2S_2O_8$ (50 mg/mL de solução em água). A solução foi agitada a 45°C (se é usado VA-044) ou a 50°C (se é usado $K_2S_2O_8$) durante 16 horas, depois arrefecido até à temperatura ambiente. O gel foi purificado de acordo com o mesmo procedimento como usado para o gel de FAA. A composição de solução da reação e o gel produzido foram apresentados na Tabela 9.

TABELA 9: Síntese de géis de NaVSA

Amostra#	Composição de solução da reação					Rendimento (mg)
	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	X-V-5 (mg)	VA-044 (mL)	$K_2S_2O_8$ (mL)	
100851A1	1,493	28	0	0,056	0	0
100851A2	1,493	56	0	0,056	0	400
100851A3	1,493	112	0	0,056	0	740
100851A4	1,493	225	0	0,056	0	590
100851B1	1,493	0	28	0,056	0	550
100851B2	1,493	0	56	0,056	0	830
100851B3	1,493	0	112	0,056	0	890
100851B4	1,493	0	225	0,056	0	800
100851C1	1,493	28	0	0	0,056	0
100851C2	1,493	56	0	0	0,056	420
100851C3	1,493	112	0	0	0,056	760
100851C4	1,493	225	0	0	0,056	730

Amostra#	Composição de solução da reação					Rendimento (mg)
	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	X-V-5 (mg)	VA-044 (mL)	K ₂ S ₂ O ₈ (mL)	
100851D1	1,493	0	28	0	0,056	390
100851D2	1,493	0	56	0	0,056	540
100851D3	1,493	0	112	0	0,056	890
100851D4	1,493	0	225	0	0,056	720

Procedimento geral para preparação de gel a partir de Copolimerização de NaVSA e FAA:

Para um tubo de teste de 15 mL foi carregada solução de FAA e NaVSA, seguida por uma barra magnética. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos e todo o FAA dissolvido. Foi adicionado X-V-1 e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 10 minutos, depois a 45°C durante 20 minutos. Foi adicionado VA-044 (100 mg/mL solução em água) e a solução foi agitada a 45°C durante 3 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente. O gel foi purificado de acordo com o mesmo procedimento usado para o gel de FAA. A composição da solução da reação e o gel produzido foram apresentados na Tabela 10

TABELA 10: Síntese de géis NaVSA/FAA

Amostra#	Composição de solução da reação				Rendimento (mg)
	FAA (mg)	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	Va-044 (mL)	
101028A1	0	1,328	100	0,100	600
101028A2	100	1,195	100	0,100	630
101028A3	200	1,062	100	0,100	720
101028A4	300	0,930	100	0,100	780
101028A5	400	0,797	100	0,100	730
101028A6	500	0,664	100	0,100	700

Procedimento geral para preparação de gel a partir da Copolimerização de AA e FAA:

Para um tubo de teste de 15 mL contendo uma barra magnética, foram carregados FAA, X-V-1 e água, e a mistura foi agitada até todos os sólidos se dissolverem. AA Foi adicionado, seguido por VA-044 (100 mg/mL de solução em água). A mistura foi agitada a 45°C durante 3 horas, depois arrefecida até à temperatura ambiente. O gel foi purificado de acordo com o mesmo procedimento usado para o gel de FAA. A composição de solução da reação e o gel produzido foram apresentados na Tabela 11.

TABELA 11: Síntese de géis FAA/AA

Amostra#	Composição de solução da reação					Rendimento (mg)
	FAA	AA	X-V-1	Água	VA-044	
	(mg)	(mL)	(mg)	(mL)	(mL)	
100982A1	800	0	80	0,764	0,040	770
100982A2	720	0,076	80	0,764	0,040	700
100982A3	640	0,152	80	0,764	0,040	730
100982A4	560	0,228	80	0,764	0,040	740
100982A5	480	0,304	80	0,764	0,040	740
100982A6	400	0,380	80	0,764	0,040	730

Procedimento geral para preparação de Gel poli(vinilsulfamato) :

Foi preparado hidrocloreto de polivinilamina (PVAm.HCl) de acordo com um procedimento da literatura em Badesso et al (in *Hydrophilic Polymers: Performance with Environmental acceptance*, P489-504). O gel de PVAm foi preparado por reação de reticulação de PVAm.HCl com epiclorohidrina. O procedimento foi o seguinte: para um frasco de fundo redondo de 100mL foram carregados 33 % em peso de solução aquosa de PVAm.HCl (15 g, 62,9 mmol), seguido por 50 % em peso de solução de NaOH (2,63 g) para neutralizar 50 mol % de PVAm.HCl. Adicionou-se epiclorohidrina (1,0 g) e a

mistura foi agitada magneticamente até a agitação parar devido à formação de gel. O gel foi depois curado a 65°C durante 12 horas e transferido para um tubo de propileno de 50 mL, e depois foi adicionada água até um volume total de 30 mL. O gel foi partido com uma espátula, e moído adicionalmente com um Ultra-Turrax. O gel foi lavado com HCl 1M e água nanopura usando o procedimento descrito para o gel de FAA. Finalmente, o gel de PVAm foi seco por congelação durante 3 dias.

Procedimento geral para preparar Gel poli(vinilsulfamato):

A um frasco de 20 mL adicionaram-se 0,5 g de gel de PVAm e 10 mL de solvente. A mistura foi aquecida a 60°C durante 1 hora, depois foram adicionados 0,5 g de trióxido de enxofre e trimetilamina ($\text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3$). A base inorgânica, solução 2M de Na_2CO_3 ou NaOH, foi adicionada à mistura de reação para manter o pH acima de 9. A mistura foi aquecida a 60°C durante um determinado tempo. A mistura foi centrifugada, e a solução do supernadante foi decantada. O gel foi lavado com água nanopura até o pH atingir 7, e seca a frio. As condições de reação e a conversão do grupo amina no grupo sulfamato são mostradas na Tabela 12.

TABELA 12: Preparação de gel poli(vinilsulfamato)

Amostra#	Razão (CH_3) ₃ -SO ₃ para NH ₂	Base	Tempo de reação (horas)	Solvente	Conversão (%)
001	1:1	Nenhuma	3	Água	22,4
002	1:1	Nenhuma	10	Água	37,1
003	1:1	Nenhuma	22	Água	40,8
008	1:1,5	(CH_3) ₃ N	22	(CH_3) ₃ N/água (20 vol %)	65,5
010	1:1,5	Piridina	22	Piridina/Água (20 % em peso)	4,84
013	1:1	Na_2CO_3	22	Água	80,5
014	1:1,5	Na_2CO_3	22	Água	86,1
015	1:1	NaOH	22	Água	72,5
016	1,5	NaOH	22	Água	73,5

Exemplo 2: Protocolo de rastreio capacidade de ligação

Todas as experiências foram realizadas em duplicado. Aproximadamente 30 mg de cada polímero foram medidos em duplicado em tubos de teste de vidro de 16x100 mm. Dowex 50W e Amberlite CG-50 foram incluídos em cada experiência como controles internos. O tampão de ligação de teste relevante (Tampão 1, Tampão 2 ou Tampão 3, abaixo) foi adicionado a uma concentração final de resina de 2,5 mg/mL. Os tubos de teste foram selados usando uma membrana Teflon e incubados à temperatura ambiente, com rotação extremidade a extremidade, durante pelo menos uma hora para permitir aos cátions atingirem o equilíbrio de ligação com os polímeros. Os tubos de teste foram depois centrifugados a 500 g durante trinta minutos para isolar as resinas. A amostra do sobrenadante foi tomada e as concentrações de equilíbrio do potássio (K^+_{eq}) e sódio (Na^+_{eq}) foram determinadas por Cromatografia Iônica (CI). Comparando K^+_{eq} e Na^+_{eq} com a concentração de potássio no Tampão 1, Tampão 2 ou Tampão 3 na ausência de polímero ($K^+_{partida}$ e $Na^+_{partida}$), a quantidade de catião (em mmoles de catião/grama de polímero) foi calculada. A razão de sódio e potássio ligados ao polímero foi também calculada deste modo.

A capacidade de cada resina para Sódio e para Potássio foi testada sob alguma ou todas as condições seguintes:

1. 75 mM NaOH, 75 mM KOH (pH não ajustado)
2. 50 mM Ácido cítrico, 75 mM KOH, 75 mM NaOH, pH6,35 (com HCl)
3. 50 mM Ácido cítrico, 75 mM KOH, 75 mM NaOH, pH 3 (com HCl)

TABELA 13: Capacidades de ligação a polímeros fosfônico, carboxílico, e sulfônico

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles</u>		<u>Mmoles</u>		<u>Mmoles</u>	
		<u>totais</u>	<u>Razão</u>	<u>totais</u>	<u>Razão</u>	<u>totais (Na⁺ + K⁺) ligados/g</u>	<u>Razão</u>
		<u>(Na⁺+K⁺) ligad</u>	<u>Na⁺:K⁺ a</u>	<u>(Na⁺+K⁺) ligad</u>	<u>Na⁺:K⁺ a</u>	<u>resina, pH 3</u>	<u>Na⁺:K⁺ a</u>
		<u>os/g resina,</u>	<u>pH 12,5</u>	<u>os/g resina,</u>	<u>pH 6,25</u>		<u>pH 3</u>
		<u>pH 12,5</u>		<u>pH 6,25</u>			
616B3	NaVSA + 20 % em peso X-V-1						
624B	NaVSA + 5 % em peso X-V-2						
624C	NaVSA + 10 % em peso X-V-2	6,91	0,76	6,35	0,78	6,43	0,76
624D	NaVSA + 20 % em peso X-V-2	6,50	0,78	6,20	0,84	5,95	0,81
628A	FAA + 2,5 % em peso X-V-1	10,44	0,96	9,76	0,98	2,92	0,50
628A	FAA + 2,5 % em peso X-V-1			9,85	0,97	3,45	0,50
628B	FAA + 5,0 % em peso X-V-1	10,22	1,01	9,61	1,01	2,93	0,48
628C	FAA + 10 % em peso X-V-1	10,05	1,02	9,36	1,02	2,84	0,47
628C	FAA + 10 % em peso X-V-1	10,68	0,98	9,18	0,97	2,85	0,42
628C	FAA + 10 % em peso X-V-1	9,87	0,93	9,63	0,85	2,13	0,27
628D	FAA + 20 % em peso X-V-1	9,12	1,03	8,52	1,02	2,59	0,50

Nome da Amostra	Descrição	Mmoles		Mmoles		Mmoles	
		<u>totais</u> <u>(Na⁺+K⁺)ligad</u> <u>os/g resina,</u> <u>pH 12,5</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺ a</u> <u>pH 12,5</u>	<u>totais</u> <u>(Na⁺+K⁺)ligad</u> <u>os/g resina,</u> <u>pH 6,25</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺ a</u> <u>pH 6,25</u>	<u>totais (Na⁺+K⁺)ligados/g</u> <u>resina, pH 3</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺ a</u> <u>pH 3</u>
629A	FAA + 25 mol % NaOH + 12,5 % em peso X-V-1	9,59	1,02	9,18	1,00	2,87	0,44
		10,27	0,99	9,52	0,98	2,79	0,41
629B	FAA + 50 mol % NaOH + 12,5 % em peso X-V-1	9,58	1,02	9,05	1,02	2,69	0,38
629B	FAA + 5 mol % NaOH + 12,5% em peso X-V-1	10,06	0,93	9,01	0,85	1,68	0,14
629C	FAA + 75 mol % NaOH + 12,5% em peso X-V-1	9,41	0,98	9,33	1,01	3,19	0,54
629D	FAA + 100 mol % NaOH + 12,5% em peso X-V-1	9,55	0,98	9,43	1,00	3,05	0,54
636A2	NaVSA + 5% em peso X-V-3			6,43	0,72	7,15	0,75
636A3	NaVSA + 10% em peso X-V-3	7,93	0,77	6,70	0,76	7,07	0,77
636A4	NaVSA + 20% em peso X-V-3	7,41	0,76	6,29	0,76	6,28	0,75
636B3	NaVSA+ 10% em peso X-V-3	9,52	0,81	6,49	0,74	7,03	0,77
636B4	NaVSA + 20% em peso X-V-3	7,76	0,79	6,10	0,77	6,53	0,78
639A	FAA + 10 % em peso X-V-1	9,72	0,92	8,75	0,84	3,20	0,41
639A	FAA + 10 % em peso X-V-1	10,38	0,90	9,45	0,85	1,92	0,22

Nome da Amostra	Descrição	Mmoles totais (Na ⁺ +K ⁺) ligados /g resina, pH	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 12,5	Mmoles totais (Na ⁺ +K ⁺) ligado s/g resina, pH 6,25	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 6,25	Mmoles totais (Na ⁺ + K ⁺) ligados/g resina, pH 3	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 3
		12,5		pH 6,25			
639B	FAA + 50 mol%NaOH + 12,5% em peso X-V-1	8,97	0,92	8,85	0,85		
639B	FAA + 50 mol% NaOH + 12,5% em peso X-V-1	9,46	0,95	8,68	0,83	1,73	0,17
639B	FAA + 50 mol% NaOH + 12,5% em peso X-V-1	8,447	0,87	8,192	0,834		
616B3	NaVSA + 20 % em peso X-V-1	5,87	0,71	6,14	0,72	6,57	0,78
100851A2	NaVSA purificado + 5% em peso X-V-1	5,92	0,67	6,68	0,70	5,58	0,69
100851A2	NaVSA purificado + 5% em peso X-V-1	7,42	0,79	7,08	0,74	5,99	
100851A2	NaVSA purificado + 5% em peso X-V-1	6,57	0,77	6,45	0,71	5,87	0,74
100851A3	NaVSA purificado + 10% em peso X-V-1	6,27	0,07	6,84	0,72	6,17	0,72
100851A3	NaVSA purificado +10% em peso X-V-1	6,97	0,75	7,50	0,74	6,78	0,77
100851A4	NaVSA purificado+20% em peso X-V-1	5,84	0,71	6,53	0,73	5,21	0,70
100851A4	NaVSA purificado+20% em peso X-V-1	6,28	0,81	6,28	0,75		

Nome da Amostra	Descrição	Mmoles totais (Na ⁺ +K ⁺) ligados /g resina, pH	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 12,5	Mmoles totais (Na ⁺ +K ⁺) ligado s/g resina, pH 6,25	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 6,25	Mmoles totais (Na ⁺ + K ⁺) ligados/g resina, pH 3	Razão Na ⁺ :K ⁺ a pH 3
		12,5		pH 6,25			
100851A4	NaVSA purificado+20% em peso X-V-1	6,22	0,76	6,82	0,75	5,48	0,74
100851B1	NaVSA purificado+2,5% em peso X-V-5	6,42	0,65	6,50	0,65	6,09	0,65
100851B2	NaVSA purificado+ 5 % em peso X-V-5	5,76	0,62	6,72	0,64	6,27	0,65
100851B2	NaVSA purificado+ 5 % em peso X-V-5	6,77	0,73	7,27	0,67	6,48	0,71
100851B3	NaVSA purificado+ 10 % em peso X-V-5	5,83	0,61	7,07	0,64	5,57	0,60
100851B3	NaVSA purificado+ 10 % em peso X-V-5	6,66	0,80	7,27	0,69	6,05	0,68
100851B4	NaVSA purificado+ 20 % em peso X-V-5	6,50	0,65	6,25	0,61	5,22	0,59
100851B4	NaVSA purificado+ 20 % em peso X-V-5	5,50	0,66	6,59	0,66	5,82	0,66
100851C2	NaVSA purificado+ 5 % em peso X-V-1	6,52	0,70	6,40	0,68	5,52	0,67
100851C2	NaVSA purificado+ 5 % em peso X-V-1	7,23	0,78	7,03	0,75		
100851C3	NaVSA purificado+ 10 % em peso X-V-1	6,77	0,72	7,02	0,72	5,90	0,71
100851C4	NaVSA purificado + 20% em peso X-V-1	6,05	0,72	6,08	0,71	4,66	0,68
100851C4	NaVSA purificado + 20% em peso X-V-1	6,51	0,78	8,07	0,80		

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles</u>	<u>Razão</u>
		<u>(Na⁺+K⁺) lig</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>(Na⁺+K⁺) ligados</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>totais (Na⁺+K⁺) ligados/g</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>
		<u>ados/g</u>	<u>a pH</u>	<u>/g resina, pH</u>	<u>a pH</u>	<u>resina, pH 3</u>	<u>a pH 3</u>
		<u>resina, pH</u>	<u>12,5</u>	<u>6,25</u>	<u>6,25</u>		
		<u>12,5</u>					
100851D1	NaVSA purificado+ 2,5% em peso X-V-5	7,07	0,74	7,28	0,71	5,87	0,69
100851D1	NaVSA purificado+ 2,5% em peso X-V-5	7,65	0,73	7,40	0,72		
100851D2	NaVSA purificado+ 5% em peso X-V-5	6,83	0,66	7,17	0,71	5,42	0,64
100851D2	NaVSA purificado+ 5% em peso X-V-5	7,91	0,75	7,37	0,70		
100851D3	NaVSA purificado+ 10% em peso X-V-5	6,70	0,67	6,87	0,66	5,21	0,64
100851D4	NaVSA purificado+ 20% em peso X-V-5	6,24	0,67	6,46	0,67	6,63	0,58
100851D4	NaVSA purificado+ 20% em peso X-V-5	7,01	0,68	6,61	0,70		
100982A1	FAA + 10 % em peso X-V-1	9,66	0,89	9,02	0,86	3,40	0,50
100982A1	FAA + 10 % em peso X-V-1			8,47	0,86		
100982A2	90 % em peso FAA + 10 % em peso ácido acrílico + 10 % em peso X-V-1	9,81	0,92	8,49	0,86	2,98	0,52

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles</u> <u>totais</u> <u>(Na⁺+K⁺)ligad</u> <u>os/g resina,</u> <u>pH 12,5</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺</u> <u>a pH</u> <u>12,5</u>	<u>Mmoles totais</u> <u>(Na⁺+K⁺)ligado</u> <u>s/g resina,</u> <u>pH 6,25</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺</u> <u>a pH</u> <u>6,25</u>	<u>Mmoles</u> <u>totais (Na⁺</u> <u>K⁺) ligados/g</u> <u>resina, pH 3</u>	<u>Razão</u> <u>Na⁺:K⁺</u> <u>a pH 3</u>
100982A2	90% em peso FAA + 10% em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1			8,00	0,86		
100982A3	80% em peso FAA + 20% em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1	10,00	0,95	7,97	0,86	2,89	0,56
100982A3	80% em peso FAA + 20% em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1			7,74	0,87		
100982A4	70% em peso FAA + 30% em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1	9,92	0,97	8,52	0,85	2,42	0,54
100982A4	70% em peso FAA + 30% em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1			7,49	0,88		
100982A5	60 % em peso FAA + 40 % em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1	10,00	1,00	7,48	0,86	2,01	0,53
100982A5	60 % em peso FAA + 40 % em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1			7,10	0,89		
100982A6	50 % em peso FAA + 50 % em peso ácido acrílico + 10 % em peso X-V-1	10,41	1,03	7,56	0,87	2,11	0,61
100982A6	50 % em peso FAA + 50 % em peso ácido acrílico + 10% em peso X-V-1			7,11	0,90		

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles</u>	
		<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>totais (Na⁺+K⁺) ligados/</u>	<u>Razão</u>
		<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>g resina,</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>
		<u>pH 12,5</u>	<u>12,5</u>	<u>pH 6,25</u>	<u>6,25</u>	<u>pH 3</u>	<u>a pH 3</u>
101012A1	NaVSA purificado + 2,5 % em peso X-V-2						
101012A2	NaVSA purificado + 5 % em peso X-V-2	7,50	0,74	7,70	0,74	6,49	0,74
101012A3	NaVSA purificado + 10 % em peso X-V-2	7,04	0,74	7,31	0,74	6,27	0,74
101012A4	NaVSA purificado + 20 % em peso X-V-2	6,52	0,75	6,88	0,75	6,01	0,76
101012B1	NaVSA purificado + 2,5 % em peso X-V-4						
101012B2	NaVSA purificado + 5 % em peso X-V-4	7,53	0,71	7,64	0,71	6,93	0,72
101012B3	NaVSA purificado + 10 % em peso X-V-4	6,88	0,70	7,19	0,71	6,24	0,70
101012B4	NaVSA purificado + 20 % em peso X-V-4	6,34	0,68	6,78	0,70	6,08	0,70
101012D1	NaVSA purificado + 2,5 % em peso X-V-7	7,02	0,73	6,68	0,73	4,86	0,67
101012D2	NaVSA purificado + 5 % em peso X-V-7	7,35	0,74	7,24	0,74	6,58	0,73
101012D3	NaVSA purificado + 10 % em peso X-V-7	7,17	0,74	7,30	0,74	6,64	0,75
101012D4	NaVSA purificado + 20 % em peso X-V-7	6,33	0,72	6,64	0,74	5,83	0,74

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles</u>	<u>Razão</u>
		<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>totais (Na⁺+K⁺) ligados/</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>
		<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>g resina,</u>	<u>a pH 3</u>
		<u>pH 12,5</u>	<u>12,5</u>	<u>pH 6,25</u>	<u>6,25</u>	<u>pH 3</u>	
101028A1	NaVSA purificado+ 10 % em peso X-V-1	6,47	0,76	5,69	0,75	5,47	0,77
101028A2	90 % em peso NaVSA purificado+ 10 % em peso FAA + 10 % em peso X-V-1	6,67	0,81	6,01	0,79	4,67	0,72
101028A3	80 % em peso NaVSA purificado+ 20 % em peso FAA + 10 % em peso X-V-1	7,17	0,82	6,50	0,80	4,25	0,68
101028A4	70 % em peso NaVSA purificado+ 30 % em peso FAA + 10 % em peso X-V-1	7,33	0,84	6,77	0,81	4,12	0,66
101028A5	60 % em peso NaVSA purificado+ 40 % em peso FAA + 10 % em peso X-V-1	7,69	0,85	7,00	0,83	3,43	0,60
101028A6	50 % em peso NaVSA purificado+ 50 % em peso FAA + 10 % em peso X-V-1	8,25	0,87	7,29	0,85	3,80	0,63
101029A2	VPA + 5 % em peso X-V-1						
101029A3	VPA + 10 % em peso X-V-1	11,38	1,49	5,70	1,00	2,37	0,89
101029A4	VPA + 20 % em peso X-V-1	10,15	1,66	4,90	1,03	2,27	0,88
101029B2	VPA + 50 mol % NaOH + 5 % em peso X-V-1						

<u>Nome da</u> <u>Amostra</u>	<u>Descrição</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles totais</u>	<u>Razão</u>	<u>Mmoles</u>	
		<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>(Na⁺+K⁺) ligado</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>	<u>totais (Na⁺+K⁺) ligados/</u>	<u>Razão</u>
		<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>s/g resina,</u>	<u>a pH</u>	<u>g resina,</u>	<u>Na⁺:K⁺</u>
		<u>pH 12,5</u>	<u>12,5</u>	<u>pH 6,25</u>	<u>6,25</u>	<u>pH 3</u>	<u>a pH 3</u>
101029B3	VPA + 50 mol % NaOH + 10 % em peso X-V-1	10,97	1,50	5,27	0,98	2,63	0,91
101029B4	VPA + 50 mol % NaOH + 20 % em peso X-V-1	10,23	1,62	5,10	1,01	2,06	0,88
684A	FAA + 5 % em peso X-V-1	10,7	0,91	10,30	0,84	nm	nm
684B	FAA + 5 % em peso X-V-1	9,80	0,83	9,70	0,82	nm	nm
	Dowex 50WX4-200						
	(média de 15 experiências)	5,37	0,77	5,51	0,77	4,92	0,76
	Dowex 50W						
	(Desvio padrão de 15 experiências)	0,77	0,06	0,81	0,08	0,80	0,06

nm: não medido

Estes exemplos mostram que os polímeros da invenção exibem alta capacidade de ligação a potássio a pHs fisiológicos. Em particular os polímeros preparados a partir de ácido 2-fluoroacrílico ligam até duas vezes mais potássio que as resinas de poliestireno sulfonadas Dowex.

Curvas de titulação de copolímero alfa-fluoroacrilato com ácido acrílico da Tabela 11

O protocolo foi como por Helfferich, F. "Ion Exchange" (1962) McGraw-Hill, New York).

1. Aproximadamente 50 mg de polímero (forma ácida) foram medidos em tubos de teste de vidro de 15x100 mm.
2. O volume de NaOH 1M requerido para gerar o mEq requerido foi calculado, e foi adicionada água suficiente aos tubos para manter constante a proporção do volume da solução para o peso da resina.
3. O mEq de NaOH requerido foi adicionado ao polímero a partir de um stock de NaOH 1M.
4. Os tubos foram selados e rodados durante 4 dias para permitir que entrassem em equilíbrio
5. O pH equilibrado foi medido enquanto se continuava a mistura.

Os resultados são mostrados na Figura 16. Este exemplo mostrou que o polialfa-fluoroacrilato tem um pKa menor (igual ao valor de pH a meia-neutralização) que um metacrílico contendo resina de troca iônica tal como Amberlite CG50. O valor de pKa para o material gel FAA (100982A1 da Tabela 11) pode ser estimado a partir da Figura 16 em cerca de 5,6 versus 8 para Amberlite CG50. A incorporação do ácido acrílico tende a aumentar o pKa na proporção de % em peso de ácido acrílico no copolímero FAA-

Ácido acrílico. Isto indica que um grupo electro-retirado tal como flúor na posição alfa de COOH decresce o pKa e aumenta a capacidade total de ligação dentro da gama típica de pH fisiológico de 5-7.

Exemplo 3: Procedimento para prever a ligação de catiões no GI Humano

Este procedimento foi usado para modelar as condições de uso de um fármaco ligando a potássio e medir as características de ligação do polímero a potássio (soluto alvo) na presença de outros catiões concorrentes. Uma refeição simulada foi preparada e digerida artificialmente na presença de pepsina e suco pancreático. A sequência de adição de enzimas e o perfil de pH foram controlados de modo a que o processo de digestão fosse simulado até ao nível de jejum. Os polímeros de teste, pré-carregados com lítio, foram adicionados à refeição simulada digerida e deixados equilibrar durante um período de tempo fixado; a mistura foi depois centrifugada e o sobrenadante foi analisado quanto a Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Ca^{2+} , e Mg^{2+} por cromatografia iónica. O lítio libertado foi computadorizado como a troca de catiões totais, enquanto que a diminuição nas concentrações dos outros catiões foi usada para calcular as suas variações de ligação em dietas ocidentais.

Preparação da Resina

A resina (teste de resina, ou Dowex 50WX4-200 usada como comparação), foi lavada extensivamente em HCl 1M para a converter na forma H. Foi depois lavada extensivamente em LiOH 1M. O excesso de LiOH foi removido por lavagem em ddH₂O. As resinas foram liofilizadas e armazenadas num exsiccador.

A Figura 1 representa concentrações de catião de partida na refeição simulada e a Figura 2 representa a ligação de catiões por resinas na refeição simulada.

Medição de capacidades de ligação em extratos cecais e fecais

Dois volumes (p/v) de ddH₂O gelada foram adicionados às fezes de humano e aos conteúdos cecais de coelho normal. Estes foram incubados, com rotação a 4°C com rotação extremidade a extremidade, durante pelo menos 1 hora para extrair os catiões solúveis. Extratos fecal e cecal, assim como refeição simulada congelada, foram centrifugados a 2000 g durante 10 minutos para clarificação. Aproximadamente 50 mg de Dowex 50W forma Li foram pesados em tubos de teste de vidro de 16x100 mm. Tubos de teste de controlo foram incluídos sem conterem qualquer resina. Extratos clarificados ou mimetizados foram adicionados à concentração final de resina de 2,5 mg/mL. 5-10 mL de extratos ou mimetizados foram adicionados aos tubos de teste controlo. Os tubos foram selados e rodados a 4°C durante 90 minutos. Os tubos foram centrifugados a 500 g durante trinta minutos para precipitar a resina. As amostras de sobrenadante foram tomadas. As amostras foram então preparadas por cromatografia iónica por rotação a 13,000 g durante dez minutos, tomando o sobrenadante e passando rapidamente através de uma membrana de diálise de corte 3000 Da por centrifugação. Os extratos foram adicionalmente diluídos 1:5 (v/v) em ddH₂O antes da aplicação às colunas de CI. As concentrações de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ à partida, (sem resina) e em equilíbrio (com resina) foram determinadas, e a quantidade (em mmoles de catião/g de resina) de Li⁺ libertado, assim como foram calculados Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ ligados.

Procedimento de medição de ligação de catiões por resinas em extratos fecais humanos

As resinas e fezes foram preparadas como se segues. As resinas foram extensivamente lavadas em HCl 1M para as converter na forma H. O excesso de HCl foi removido por lavagem em ddH₂O. As resinas foram liofilizadas e guardadas num exsiccador. As amostras fecais foram obtidas a partir de dois indivíduos humanos, congeladas imediatamente e guardadas a -80°C para minimizar a produção de amónio ex vivo.

Todas as experiências foram realizadas em triplicado. As barras de erro nas Figuras 3 e 4 indicam valores de desvio padrão. As amostras fecais foram re-suspendidas em dois volumes de ddH₂O gelada (p/v) e incubadas durante a noite a 4°C para extrair os catiões solúveis do extrato. O extrato foi então clarificado por centrifugação a 2000 g durante dez minutos. As resinas de forma H foram pesadas em colunas descartáveis de 15 mL de capacidade. Foram extensivamente lavadas em LiOH 150 mM para as converter na forma Li. Foram lavadas em ddH₂O para remover o excesso de LiOH. O extrato fecal clarificado foi aplicado às colunas numa concentração final de resina de 2,5 mg/mL do extrato. A amostra foi retida para calcular as concentrações de resina na ausência de resina. As colunas foram tapadas e rodadas a 4°C durante três horas. Foram depois eluídas por centrifugação em tubos de propileno de 50 mL. Foi medido o pH dos extratos eluídos e dos extratos fecais retidos e clarificados (não tinham mudado: Amostra 1 pH era 6,75, amostra 2 pH era 7,1). As amostras foram depois preparadas por cromatografia iónica por agitação a 13,000 g durante dez minutos, tomando o sobrenadante e passando rapidamente através de uma membrana de diálise de corte 3000 Da por centrifugação. Os extratos foram adicionalmente diluídos

1:5 (v/v) em ddH₂O antes de aplicação às colunas de CI. As concentrações de Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ à partida (sem resina) e de equilíbrio (com resina) foram determinadas, e a quantidade (em mmoles de catião/g de resina) de Li⁺ libertado, assim como foram calculados os Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺ ligados. Na Figura 4 "total ocupado" refere-se à soma de sítios de ligação Li⁺ (i.e. monovalentes) ocupados por outros catiões, tendo em conta a natureza divalente do Ca⁺⁺ e Mg⁺⁺.

Os dados apresentados na Figura 4 demonstram que a ligação ex-vivo do potássio nos extratos fecais humanos ao material de base FAA é cerca de duas vezes mais que ao Dowex 50WX4-200 (um material essencialmente idêntico ao da composição do ligante potássio Kayexalato). A ligação ex-vivo do potássio da resina Dowex é essencialmente a mesma que a reportada para as resinas de sulfonato de poliestireno em estudos clínicos em humanos, os quais estabelecem este método como um bom indicador para a realização de ligação in-vivo. Indica também que outros catiões, em particular Magnésio e Cálcio, competem com o potássio para os sítios de ligação dos polímeros. A Figura 3 representa as concentrações originais de catiões nas fezes do Indivíduo 1 e Indivíduo 2. A Figura 4 representa a ligação de catiões nos extratos fecais de humanos para as resinas de troca catiónica.

Exemplo 4: Método de seleção de membrana semipermeável com alta seletividade de ligação a potássio sobre magnésio e cálcio

Este protocolo descreve um método para otimizar materiais poliméricos com vista às suas características de permeoseletividade iónica, que pode ser usado como

componente do invólucro para a realização de partículas de troca iônica núcleo-invólucro seletivas para potássio.

Síntese de polímero e preparação de membrana:

Materiais de membrana poliméricos com diferentes composições foram preparados por co-polimerização radical de DBA (N,N'-dibutil acrilamida) e DEAEMA (N,N'-dietilaminoetilmetacrilato) numa caixa de luvas usando reatores miniaturizados num formato de biblioteca. Foi usado AIBN como o iniciador e etanol como solvente. Os polímeros foram isolados por precipitação em água, secos por congelação, e caracterizados por GPC e H-NMR. A composição do polímero (DBA mol %) varia desde 30% até 70% e o peso molecular varia desde 200K até 300K como mostrado a seguir:

Tabela 14

Polímero ID 101224	D1	D2	D3	D4	D5	D6
Mn ($\times 10^3$)	327	326	322	285	240	217
PM ($\times 10^3$)	584	563	520	467	411	340
PDI	1,78	1,73	1,61	1,64	1,71	1,56
Composição (DBA, mol %)	31,2	37,1	48,5	56,1	64,4	68,5

Foram preparadas membranas poliméricas analisando uma solução 2% em peso de tolueno de DBA-co-DEAEMA numa membrana de diálise de celulose regenerada (membrana RC com MWCO de 14 K). Após o tolueno ser evaporado, uma membrana de polímero foi formada no topo da membrana de diálise. Uma membrana compósita de membrana de polímero e membrana RC foi assim preparada.

Estudo de permeabilidade nos catiões

A membrana compósita foi primeiro fixada sobre o tubo de vidro com diâmetro de 13 mm, e depois imersa em 2 L de solução dadora de catiões. O tubo foi filtrado com 10 mL de solução aceitante (solução de lactose com a mesma osmolalidade que a solução dadora (240 mM)). A solução aceitante foi amostrada a um intervalo de tempo específico e analisada por cromatografia iônica. Ver Figura 5.

A solução dadora foi preparada misturando a solução aquosa de NaCl, KCl, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, e $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$. A solução foi tamponada a pH 6 usando 14 mM de MES solução de ácido (2-[N-morfolino]etanosulfônico). As concentrações de diferentes catiões determinadas por CI foram como a seguir: $[\text{Na}^+]$, 40,46 mM; $[\text{K}^+]$, 31,44 mM; $[\text{Mg}^{2+}]$, 33,25 mM; $[\text{Ca}^{2+}]$, 22,324 mM.

Determinação do coeficiente de permeabilidade (P) de diferentes catiões: Como mencionado na configuração de medição, a solução aceitante foi amostrada num intervalo de tempo específico e analisada por CI. Assumindo a primeira lei de difusão de Fick, P é rapidamente obtido por linearização dos dados, seguindo um método de cálculo referido na equação 1 em G. Van den Mooter, C. Samyn, e R. Kinget, *International Journal of Pharmaceutics*, 111, 127-136(1994). Os coeficientes de permeabilidade de diferentes catiões foram assim calculados a partir do declive desta relação linear.

$$-\ln \left(\frac{C_o - C_a}{C_o} \right) = \frac{PS}{V_a} t \quad \text{.....Equação 1}$$

Em que C_o é a concentração inicial do soluto no compartimento dador e C_a a concentração no compartimento

aceitante ao tempo t , V_a é o volume do compartimento aceitante, e S a superfície da membrana.

Permeoseletividade: Como descrita acima, o coeficiente de permeabilidade foi calculado para cada catião. Por normalização do coeficiente de permeabilidade de Na^+ como 1, a permeoseletividade para os catiões M1 e M2 pode ser calculada como a seguir: $P_{M1}^{M2} = P(M2) / P(M1)$

Coefficientes de permeabilidade de diferentes catiões através de diferentes membranas:

A Tabela 14 mostra os coeficientes de permeabilidade de diferentes catiões em diferentes membranas. Quando os polímeros são mais hidrofílicos (Polímero D3 e D4 com DBA % 48,5 e 56,1%, respetivamente), todos os catiões, tais como Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , e Ca^{2+} , são mais permeáveis e os seus coeficientes de permeabilidade são comparáveis com daqueles através de uma membrana de diálise em branco (membrana RC) e reflete a auto-difusividade dos catiões. No entanto, com o aumento de conteúdo de DBA na membrana de polímero (Ver Tabela 15 para D5 e D6), os coeficientes de permeabilidade de diferentes catiões diminui em comparação com a membrana em branco o que significa que a natureza hidrofóbica da membrana de polímero pode fazer catiões menos permeáveis através de barreira hidrofóbica.

TABELA 15: Coeficientes de permeabilidade de catiões a diferentes membranas

Polímero ID	DBA (mol %)	PNa^+ (cm/seg)	PK^+ (cm/seg)	PMg^{2+} (cm/seg)	PCa^{2+} (cm/seg)
D3	48,5	$2,41 (+0,26) \text{E-}4$	$3,11 (+0,34) \text{E-}4$	$6,50 (+0,08) \text{E-}5$	$6,0 (+0,07) \text{E-}5$
D4	56,1	$4,28 (+0,44) \text{E-}5$	$6,11 (+0,61) \text{E-}4$	$1,13 (+0,11) \text{E-}5$	$1,04 (+0,05) \text{E-}5$
D5	64,4	$4,32 (+0,20) \text{E-}6$	$5,79 (+3,59) \text{E-}6$	$5,42 (+4,11) \text{E-}7$	$3,32 (+3,33) \text{E-}7$
D6	68,5	$1,50 (+0,05) \text{E-}7$	–	–	–

Outra característica para a permeabilidade de diferentes catiões é a sua permeoseletividade. Por normalização do valor de PNa^+ como 1, a permeoseletividade para outros catiões pode ser calculada e os resultados são mostrados na Tabela 16. A permeoseletividade de PMg/PNa e PCa/PNa decresce com o aumento do conteúdo em DBA nas membranas poliméricas, o que implica que membranas poliméricas mais hidrofóbicas podem ter seletividade para diferentes catiões. Para uma melhor seletividade para diferentes catiões, dois fatores devem ser considerados - a densidade de carga e a hidrofobicidade da membrana.

TABELA 16

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

Exemplo 5: Síntese de esferas de ácido poli-2-fluoroacrílico

As esferas são preparadas por um processo de suspensão direta onde a mistura de éster 2-fluoroacrílico de metilo/divinilbenzeno/peróxido de benzoílo numa proporção em peso de 90/9/1 é dispersada em água sob alto cisalhamento com álcool polivinílico como um agente de suspensão. A suspensão é agitada e aquecida a 80°C durante 10 horas. O monómero residual é eliminado por arrastamento com vapor. As esferas são depois filtradas e tratadas com NaOH 3M aquoso para hidrolisar o polímero, depois lavado, tratado com HCL, lavado com água, e finalmente seco para formar as desejadas partículas do ácido poli- α -fluoroacrílico. O diâmetro médio das esferas é 250 microns como medido por Master Sizer (Malvern UK).

Exemplo 6: Preparação de ácido poli-2-fluoroacrílico/partículas núcleo-(DBA-DEAEMA)/invólucro

As partículas núcleo-invólucro são preparadas através da formação de um revestimento de polímero D2 sobre as esferas de ácido poli-2-fluoroacrílico preparado no exemplo 5 usando um revestidor Wurster. O invólucro polimérico preparado no exemplo 4 é primeiro dissolvido em tolueno 20% em peso, e a solução assim obtida depois dispersada em água numa proporção de 1:4 em peso com 2% em peso com base na fase orgânica de CTAB (brometo de hexadeciltrimetil-amônio) como tensoativo, usando um homogeneizador de alto cisalhamento Ultra-Turrax. O tolueno é depois removido por evaporação sob pressão reduzida. O diâmetro médio das partículas de dispersão é 0,3 micrómetros, como medido por Dynamic Light Scattering. As esferas de ácido poli-2-fluoroacrílico são revestidas por pulverização com a dispersão do invólucro polimérico usando uma Unidade Portátil de revestidor de leite fluidizado Wurster de 2"-4"/6". A unidade de leite fluidizado é operada de modo a que uma espessura de revestimento médio de 5 microns seja depositada sobre as partículas do núcleo.

A capacidade de ligação a potássio quando medida num extrato fecal como descrito no Exemplo 3 é esperado que seja duas vezes superior à medida nas esferas de ácido poli- α -fluoroacrílico não revestidas.

Exemplo Comparativo 7: Preparação de Sulfonato de poliestireno/Partículas Núcleo-Invólucro Polietilenoimina com propriedade de ligação seletiva a Na⁺ e K⁺

Procedimento para revestimento de PEI sobre esferas Dowex

Esferas de PEI (poli(etilenoimina), pM 10,000) e Dowex (forma H, X4-200) foram compradas a partir de fontes

comerciais. Foram preparadas soluções aquosas PEI com diferentes concentrações dissolvendo o PEI diretamente em água nanopura.

Esferas Dowex pesadas secas foram misturadas com uma solução aquosa de PEI em tubos de vidro de formato de biblioteca. Após um período de tempo de reação específico, os tubos foram selados e centrifugados a 1000 rpm durante 15 minutos, as soluções sobrenadantes foram decantadas. Às esferas de cada tubo adicionou-se água nanopura até um volume total de 10 mL e todos os tubos foram selados e deixados a precipitar durante 30 minutos. A mesma precipitação-centrifugação foi repetida 3 vezes. As esferas foram secas por congelação e pesadas até ser obtido um peso constante.

Os aumentos de peso da composição de solução da reação e do gel são apresentados na Tabela 17.

TABELA 17: Condições para revestimento por PEI as esferas

Dowex

Esferas Dowex Peso (g)	PEI Conc. (% em peso)	Volume PEI (mL)	Tempo de reação (horas)	Esferas revestidas ID	Aumento de Peso (Δ % em peso)
0,1274	2,5	10	1	DOWEX (2,5 p-1 h)	*
0,2223	2,5	10	6	DOWEX (2,5 p-6 h)	3,1
0,1609	1,5	10	1	DOWEX (2,5 p-1 h)	*
0,2407	1,5	10	6	DOWEX (2,5 p-6 h)	0,9
0,2016	0,5	10	1	DOWEX (2,5 p-1 h)	*
0,2347	0,5	10	6	DOWEX (2,5 p-6 h)	*

* Nenhum aumento de peso foi observado.

Estudo do Método para Ligação

A mistura de NaCl, KCl, MgCl₂, e CaCl₂ foi dissolvida num tampão MES (pH 6,0) (MES, ácido 2-[N-morfolino]etanesulfônico). A concentração para cada catião foi determinada por CI. As concentrações para Na⁺, K⁺, Mg²⁺, e Ca²⁺ são 26,4 mM, 9,75 mM, 4,75 mM e 4,16 mM respetivamente.

Esferas revestidas de PEI pesadas e secas foram colocadas num tubo que contém 5 mL de solução tampão MES de NaCl, KCl, MgCl₂, e CaCl₂. O tubo foi selado e deixado a precipitar. Após um certo período de tempo como indicado na Figura 6, o tubo foi centrifugado. 100 microlitros de solução foram então retirados a partir do sobrenadante para análise de CI. A quantidade de ligação de esferas revestidas com PEI para diferentes catiões foi calculada a partir da variação da concentração na solução.

O cálculo foi como se segue:

Ião ligado nas esferas (mmol/g) = $[V * (C_0 - C_t) / \{[\text{peso de esferas}] \times 1000\}]$

C₀: concentração inicial de ião metálico (em mM)

C_t: concentração de ião metálico após ligação da esfera a um determinado tempo (t h) (em mM)

V: volume da solução (5 mL)

Peso das esferas (g)

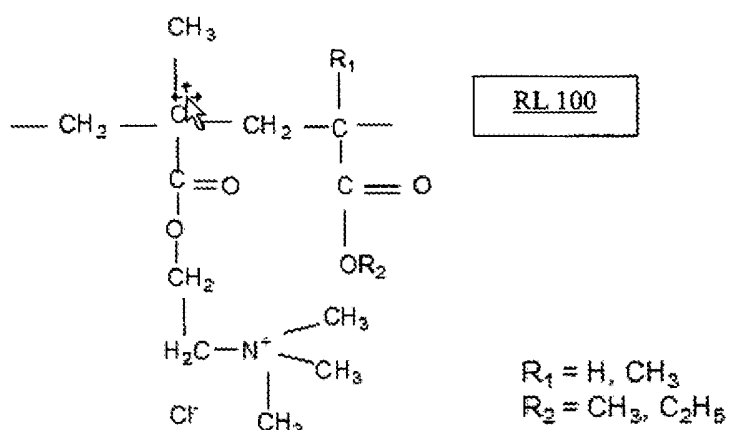
Os dados de ligação de diferentes esferas revestidas com PEI a diferentes catiões são mostrados na Figura 6. As esferas Dowex revestidas com PEI mostram maior ligação a Na⁺ e K⁺ que as esferas não revestidas (esferas nuas). As esferas revestidas mostram ligação muito mais selectiva que as esferas nuas. Quanto mais espesso o revestimento PEI (por exemplo Dowex (2,5 p-6 h), revestido a partir de 2,5 % em peso de solução PEI durante 6 horas), maior a

seletividade para diferentes catiões. Os estudos de cinética de ligação mostram que a ligação de catiões se equilibra mais rapidamente para as esferas revestidas mais finas e esferas nuas.

Exemplo Comparativo 8: Esferas de sulfonato de poliestireno com invólucro Eudragit

Material do invólucro: Eudragit RL100 (Rohm), um copolímero de ésteres do ácido acrílico e metacrílico com 8,85-11,96% de unidades metacrilato de amônio catiónico, 10 % em peso de etanol e 10 % em peso de triacetina.

Núcleo: Lewatit (sulfonato de poliestireno reticulado na forma de sódio), tamanho-300 μm .



O invólucro foi aplicado usando um revestidor FluidAir Wurster.

A ligação foi medida sob as seguintes condições:

Solução dadora: 50 mM de KCl e 50 mM de MgCl_2

Concentração de esferas: 4 mg/mL

Duração: 6 horas

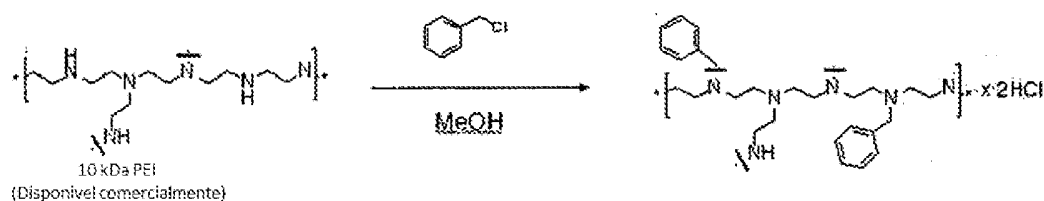
A Figura 7 mostra o efeito do invólucro na ligação Mg^{2+} e K^+ . Com a proporção de aumento do invólucro para o núcleo, diminui a ligação Mg^{2+} e aumenta a ligação K^+ . 20 % em peso de revestimento do invólucro deu uma capacidade de ligação a K^+ de 1,65 meq/g, que é cerca de 3 vezes mais alta que para Dowex não revestido.

Exemplo Comparativo 9: Esferas de sulfonato de poliestireno com Invólucro Polietileno imina benzilado

Síntese de Polietilenoimina benzilada (PEI)

Para um frasco de fundo redondo de 250 mL foram carregados 15,6 g de PEI (363 mmol de $-\text{NH}_2$) e 125 mL de etanol, esta mistura foi agitada magneticamente até o PEI estar completamente dissolvido, depois 30 g de NaHCO_3 (FW, 84; 256 mmol) e 40 mL de cloreto de benzilo (363 mmol) foram adicionados subsequentemente. A mistura acima foi reagida a 55°C sob atmosfera de azoto durante a noite. O diclorometano foi adicionado à mistura de reação pastosa, seguida por filtração para remover o sal inorgânico. O solvente no filtrado foi removido com vácuo. O diclorometano foi usado de novo para redissolver o produto da reação; o sal inorgânico foi removido adicionalmente por filtração. O solvente no filtrado foi removido novamente sob vácuo. Finalmente, o produto foi triturado em hexano, filtrado e lavado com hexano, e seco sob vácuo. O grau de benzilação foi 84% como determinado por $^1\text{HNMR}$. Materiais similares com vários graus de benzilação (respetivamente 20% e 40% para Ben(20) e Ben(40)) foram preparados ajustando a proporção de cloreto de benzilo para PEI.

O polietileno imina benzilado (Ben-PEI) foi revestido sobre as esferas Dowex.



O invólucro foi revestido usando um solvente de coacervação. O invólucro Ben(84)-PEI foi dissolvido em mistura de metanol e água (3:1) a pH 3. O invólucro e o núcleo foram misturados durante 5 minutos e o metanol foi removido por rotovap (40 minutos), isolado, lavado, e seco.

A ligação foi medida sob as seguintes condições:

Soluções dadoras: 50 mM de KCl e 50 mM de MgCl_2

Concentração de esferas: 4 mg/mL

Duração: 6 e 24 horas

Os resultados das medidas de ligação são mostrados na Figura 8. Ben(84)-PEI mostrou ligação seletiva para o potássio após 6 e 24 horas como revelado pela menor ligação a Mg^{2+} em comparação com as esferas nuas.

A Figura 9 representa a estabilidade de esferas Ben(84)-PEI revestidas com Dowex (K) sob condições ácidas representativa das condições acídicas no estômago. As esferas foram expostas a pH 2 HCl durante 6 horas, isoladas, e secas. A seletividade de ligação foi testada para as esferas pós-tratadas. As condições de ligação foram como se segue:

Soluções dadoras: 50 mM de KCl e 50 mM de MgCl_2

Concentração de esferas: 4 mg/mL

Duração: 6 e 24 horas

O revestimento foi estável e a seletividade de ligação foi mantida às 6 e 24 horas.

Exemplo 10: Esferas FAA com invólucro de polietileno imina benzilado

O invólucro foi aplicado sobre o núcleo FAA pelo processo de coacervação de solvente. O invólucro, Ben(84)-PEI, foi dissolvido numa mistura de metanol e água (3:1) a pH de 4,5. O invólucro e o núcleo foram misturados durante 5 minutos e o metanol foi removido por rotovap (40 minutos), isolado, lavado, e seco.

A ligação foi medida sob as seguintes condições:

Soluções dadoras: 50 mM de KCl e 50 mM de $MgCl_2$

Concentração de esferas: 4 mg/mL

Duração: 6 horas

A ligação a potássio foi calculada a partir da real captação de magnésio e sobretudo da capacidade de ligação de polímero que foi 5,74 meq/g. Os resultados são mostrados na Figura 10. O aumento da proporção de invólucro/núcleo causou uma diminuição da ligação a magnésio a qual indica um aumento na ligação a potássio.

Exemplo Comparativo 11: Revestimento por precipitação controlada induzida pela mudança de pH

O invólucro compreende o PEI Benzilado, Ben (~20%); e Ben (~40%) no núcleo Dowex(K). A ligação foi medida em 50 mM de KCl e 50 mM de $MgCl_2$.

A Figura 11 mostra os resultados das experiências de ligação. O método de precipitação controlada para PEI 40% benzilada mostra melhor revestimento e esta combinação de

método e materiais de revestimento dá maior seletividade de ligação.

Exemplo 12: Rastreio de membrana de Polímeros de Invólucro

Polímeros de invólucro foram rastreados para revestimento de uma membrana plana através de modelagem de solvente e usando a membrana revestida como barreira numa célula de difusão, como representado na Figura 15. A solução dadora foi 50 mM de tampão ácido 2-[N-morfolino]etano sulfônico (MES) a pH 6,5 com 50 mM de K^+ e Mg^{2+} . O coeficiente de permeabilidade foi calculado como descrito no Exemplo 4 acima. O B-PEI reticulado foi testado usando este método. O B-PEI (35 mol %) foi reticulado com diacrilado de 1,4-butanediol. O reticulador foi reagido no topo do B-PEI seco durante 4 horas. O rastreio foi realizado em 50 mM de KCl e 50 mM de $MgCl_2$ em 50 mM de tampão MES. O reticulador (diacrilato) reagiu com a membrana B-PEI (35 mol %). Como mostrado na Figura 13, a adição do reticulador reduziu o coeficiente de permeabilidade e mostrou também boa seletividade.

Misturas de Eudragit RL 100 e RS 100 foram também avaliadas usando o método da Figura 12. Os resultados são mostrados na Figura 14. Adicionar RS100 ao RL100 pode reduzir a permeabilidade e a permeoseletividade permanece na mesma gama. Membranas com mais de 50 % em peso de RS 100 perderam seletividade ($[K^+]$ na mesma escala, mas $[Mg^{2+}]$ muito mais alta que ou outros compostos).

Exemplo 13: Efeitos dos ácidos biliares na ligação a K^+

Dowex(Li) (~100 μm) foi primeiro revestido com solução aquosa de PEI. O sobrenadante foi removido e o revestimento foi adicionalmente reticulado com 1,2-Bis-(2-iodoetoxi)-etano (BIEE). A ligação foi medida em 50 mM de KCl e 50 mM

de MgCl_2 , tampão MES, pH 6,5. O extrato dos ácidos biliares usado era 2 mg/mL (extrato de biles porcina com 60% de ácidos biliares e 40% de desconhecidos, i.e., sem ácidos gordos, fosfolípidos, etc.). Tempo: 6 e 24 h e Conteúdo em esferas: 4 mg/mL. Os resultados são mostrados nas Figuras 15A e 15B. Desempenho aumentado do invólucro foi observado na presença de ácidos biliares, ácidos gordos, e lípidos.

Exemplo 13: Síntese de esferas de 2-fluoroacrilato de metilo

Todos os químicos foram comprados a partir de fontes comerciais e usados tal como recebidos, exceto como anotado. As reações foram realizadas sob azoto. Os monómeros usados foram 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA); os reticuladores foram divinilbenzeno (DVB); iniciador: azobisisobutironitrilo (AIBN) e peróxido de lauroílo (LPO); estabilizador de suspensão de álcool polivinílico (PVA)-PM 85,000-146,000, 87-89% hidrolisado; e sais: de cloreto de sódio (NaCl). MeFA e DVB foram destilados sob vácuo.

Procedimento geral para síntese de esferas MeFA:

Para um frasco com 3 tubuladuras tipo Morton equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha carregaram-se uma solução aquosa contendo PVA (e NaCl em alguns casos). A solução foi agitada e purgada com azoto durante 20 min. Foi adicionada uma solução orgânica contendo MeFA, DVB e um iniciador. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min, e aquecida num banho de óleo a 70-80°C durante 2-6 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e o sólido branco foi lavado com água. O sólido foi examinado por microscópio e/ou um Dimensionador Mestre Malvern. O sólido ou isolado por secagem de congelação ou usado diretamente no passo seguinte (reação de hidrólise).

Procedimento Geral para hidrólise de esferas de MeFA para produzir esferas de FAA:

As esferas MeFA foram suspensas numa solução aquosa 10 % em peso NaOH (ou KOH) a uma concentração de 10 % em peso. A mistura foi aquecida num banho de óleos a 90°C durante 20 h, e depois deixada arrefecer até à temperatura ambiente. O sólido foi lavado com água e HCl 4M e depois foi seco por congelação.

Síntese de esferas MeFA com nenhum NaCl em fase aquosa e AIBN como iniciador:

A um 250 mL frasco de 3 tubuladuras tipo Morton equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha carregaram-se 75 g de solução aquosa contendo 1 % em peso de PVA. A solução foi agitada a 605 rpm e purgada com azoto durante 20 min. Uma solução orgânica contendo MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) e AIBN (0,075 g) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min e aquecida num 70°C banho de óleo durante 6 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o sólido branco foi lavado com água. Partículas irregulares grandes (~1 mm) foram observadas ao microscópio

Síntese de esferas MeFA com NaCl na fase aquosa e AIBN como iniciador:

A um frasco de 250 mL de 3 tubuladuras tipo Morton equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e a septo de borracha carregaram-se 75 g de solução aquosa contendo 2 % em peso PVA e 3,75 % em peso de NaCl. A solução foi agitada a 502 rpm e purgada com azoto durante 20 min. Uma solução orgânica contendo MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) e AIBN (0,075 g) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min, e aquecida a 70°C num banho de óleo durante 6 h. A mistura de reação foi

arrefecida até à temperatura ambiente e o sólido branco foi lavado com água. Esferas esféricas ($\sim 90 \mu\text{m}$) e algumas partículas de gel grandes foram observadas ao microscópio

Síntese de esferas MeFA com nenhum NaCl na fase aquosa e LPO como iniciador:

A um frasco der 250 mL com 3 tubuladuras Tipo Morton equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha carregaram-se 75 g de solução aquosa contendo 2 % em peso de PVA. A solução foi agitada a 503 rpm e purgada com azoto durante 20 min. Uma solução orgânica contendo MeFA (13,5 g), DVB (1,5 g) e LPO (0,15 g) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min e aquecida a 70°C num banho de óleo durante 2 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, e o sólido foi lavado com água, e seco por congelação. Foi obtido um pó branco (11,85 g). Partículas irregulares grandes (0,5-1 mm) de esferas agregadas foram observadas ao microscópio.

Síntese de esferas MeFA com NaCl na fase aquosa e LPO como iniciador:

A um frasco de 1000 mL com 3 tubuladuras Tipo Morton equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha carregaram-se 300 g solução aquosa contendo 1 % em peso de PVA e 3,75 % em peso de NaCl. A solução foi agitada a 307 rpm e purgada com azoto durante 20 min. Uma solução orgânica contendo MeFA (54 g), DVB (6 g) e LPO (0,6 g) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min e aquecida a 70°C num banho de óleo durante 4 h. A mistura de reação foi arrefecida até à temperatura ambiente, o sólido foi lavado com água, e seco por congelação. Foi obtido um pó branco

(56 g). Esferas esféricas (~100 μm) foram observadas ao microscópio.

Exemplo 14: Eficácia in vivo do polímero fluoroacrilato (FAA) forma $-\text{NH}_4$ em comparação com Kayexalato (Sulfonato de poliestireno)

40 ratos machos foram aclimatados durante três dias a Dieta Harlan Teklad TD.04498, depois do que foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de dez ratos. Os quatro grupos foram depois alimentados durante mais quatro dias com uma mistura de Dieta Harlan Teklad TD.04498 com artigos de teste ou controlo com a Tabela 18.

TABELA 18

Grupo	Número de animais	Grupos de tratamento	Concentração de artigos de teste na dieta (g/Kg)	Níveis de dose (% dieta p/p)
1	10	Controlo de Celulose	20	2%
2	10	Kayexalato: forma NH_4^+	21,5	2,15%
3	10	polímero FAA: forma NH_4^+	23	2,3%
4	10	Polímero FAA: forma NH_4^+	11,5	1,15%

2,15% de Kayexalato: forma NH_4^+ corresponde a 2% de Kayexalato: forma H^+ e 2,3% polímero FAA: forma NH_4^+ corresponde a 2% polímero FAA: forma H^+ . Os valores de capacidade de ligação reportados a seguir correspondem aos polímeros forma H^+ . O polímero FAA usado neste estudo *in vivo* foi sintetizado usando o mesmo procedimento mostrado na Tabela 11, para o polímero número 100982A1, e o material foi posteriormente objecto de troca iónica com iões amónio.

Foram recolhidas fezes a partir de cada rato e reunidas a cada 24 h. as fezes foram liofilizadas e os pesos secos por rato por dia foram registados. Os catiões fecais foram

extraídos em HCl 1M durante a noite e medidos usando Cromatografia Iônica. O total de moles de cada catião (Sódio, Amônio, Potássio, Magnésio e Cálcio) excretado nas fezes de cada rato por dia foi calculado.

Foi determinado que o efeito dos polímeros nos catiões fecais atingiu o equilíbrio após dois dias de tratamento. Os dados dos terceiro e quarto dias foram agrupados e são mostrados na Figura 17. Uma análise estatística dos dados a partir do terceiro e quarto dia de tratamento indica que o polímero FAA: forma NH_4^+ se liga significativamente mais ao Sódio, Amônio, Potássio e Cálcio do que a Kayexalato.

A quantidade de cada catião (em mEq) ligado por grama de polímero forma H^+ foi calculada com base na ingestão de dieta do polímero e a diferença entre a quantidade de catião nas fezes dos animais controle versus a quantidade de catião nas fezes dos animais de teste nas dietas contendo 2% dos artigos de teste. As capacidades de ligação in vivo calculadas para Kayexalato e FAA polímero: forma NH_4^+ são mostrados na Tabela 19.

TABELA 19: mEq de catiões ligados in vivo por g de resina (quando presente a 2% na dieta)

	Na	NH ₄	K	Mg	Ca	mEq Total
Kayexalato	1,09	0,41	0,24	0,66	0,46	2,87
FAA polímero: forma NH_4^+	2,11	1,10	0,44	1,13	1,30	6,07

Enquanto que as formas de realização preferidas da presente invenção mostradas e aqui descritas, será óbvio para os especialistas na técnica que tais formas de realização são

fornechas a título somente de exemplo. As seguintes reivindicações definem o âmbito da invenção.

Lisboa, 29 de Junho de 2012

REIVINDICAÇÕES

1. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para testar hipercalemia em co-administração com um fármaco que causa retenção de potássio

em que o polímero de ligação a potássio compreende

a) grupos ácido selecionados a partir do grupo que consiste em grupos sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfónico ($-\text{PO}_3^-$), fosfórico ($-\text{PO}_3^-$), e sulfamato ($-\text{NHSO}_3^-$), e

b) substituintes diminuidores de pKa localizado adjacente ao grupo ácido, em que o substituinte de remoção de electrão é selecionado a partir do grupo que consiste de um grupo hidroxilo, um grupo éster, um grupo éter, e um átomo de halogeneto.

2. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hiperkalemia da reivindicação 1 em que o substituinte de diminuição de pKa é fluor quando o grupo ácido é carboxílico.

3. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1 ou 2, em que o fármaco que causa retenção do potássio é selecionado a partir de diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão de angiotensina, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, e trimetoprim.

4. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o fármaco co-administrado é
- a) formulado em conjunto com o polímero de ligação a potássio na mesma forma de dosagem e administrado simultaneamente,
 - b) formulado separadamente a partir de polímero de ligação a potássio numa forma de dosagem separada e administrado simultaneamente, ou
 - c) formulado separadamente a partir de polímero de ligação a potássio numa forma de dosagem separada e administrado separadamente.
5. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o grupo ácido é na sua forma protonada, ionizada ou de anidrido.
6. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que, quando o polímero de ligação a potássio é usado sem um invólucro, o polímero é outro que não o sulfonato de poliestireno.
7. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o fármaco co-administrado causa hipercalemia.
8. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o polímero é um polímero do

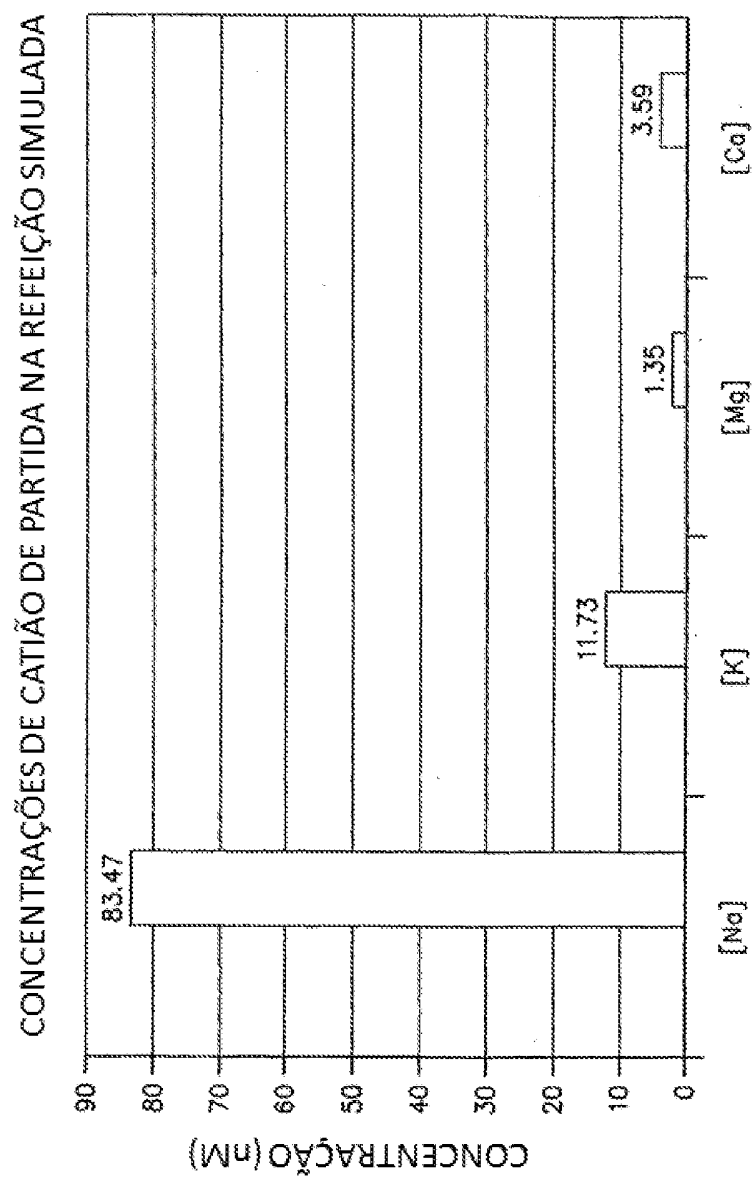
ácido polialfafluoroacético ou ácido polidifluoromaleico, ou um sal destes ou uma combinação destes.

9. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o polímero é um polímero do ácido alfa-fluoroacrílico reticulado com divinilbenzeno, etileno bisacrilamida, N,N'-bis(vinilsulfonilacetil) etileno diamina, 1,3-bis(vinilsulfonil)2-propanol, vinilsulfona, éter N,N'-metilfenobisacrilamida polivinílico, polialiléter, ou uma combinação destes.
10. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 1, em que o polímero de ligação a potássio compreende adicionalmente um invólucro física ou quimicamente ligada ao polímero.
11. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 10, em que o invólucro compreende copolímeros de vinilamina, etilenoimina, propilenoimina, alquilamina, metalilamina, vinilpiridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil(met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, adutos de amina alifática ou amina aromática com electrófilo tal como epiclorohidrina, halogenetos de alquilo ou epóxidos.
12. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia da reivindicação 11, em que o invólucro é reticulado por epóxidos, halogenetos, ésteres, isocianato, ou

anidridos tais como epiclorohidrina, alquildiiisocianatos, halogenetos de alquilo, ou diésteres.

13. Polímero de ligação a potássio para uso num método terapêutico ou profilático para tratar hipercalemia de qualquer das reivindicações 10 até 12, em que o polímero de ligação a potássio compreende
 - a) um núcleo de polímero α -fluoroacrilato reticulado com divinil benzeno e
 - b) um invólucro de polietilenoimina, ou N-dodecil polietilenoimina.
14. Uso de polímero de ligação a potássio de qualquer das reivindicações 1 até 13 para o fabrico de um medicamento para tratamento terapêutico ou profilático de hipercalemia co-administração com um fármaco que causa retenção de potássio.
15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que o medicamento é para co-administração com um fármaco selecionado a partir de diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, fármacos anti-inflamatórios não esteróides, heparina, e trimetoprim.
16. Uso de acordo com as reivindicações 14 até 15, em que o medicamento é para administração simultânea ou administração separada com o fármaco.
17. Uso de acordo com qualquer das reivindicações 14 até 16, em que o fármaco co-administrado causa hipercalemia.

Lisboa, 29 de Junho de 2012

**Figura 1**

TROCA CATIONICA POR RESINAS CARREGADNDO LÍTIO NA REFEIÇÃO SIMULADA

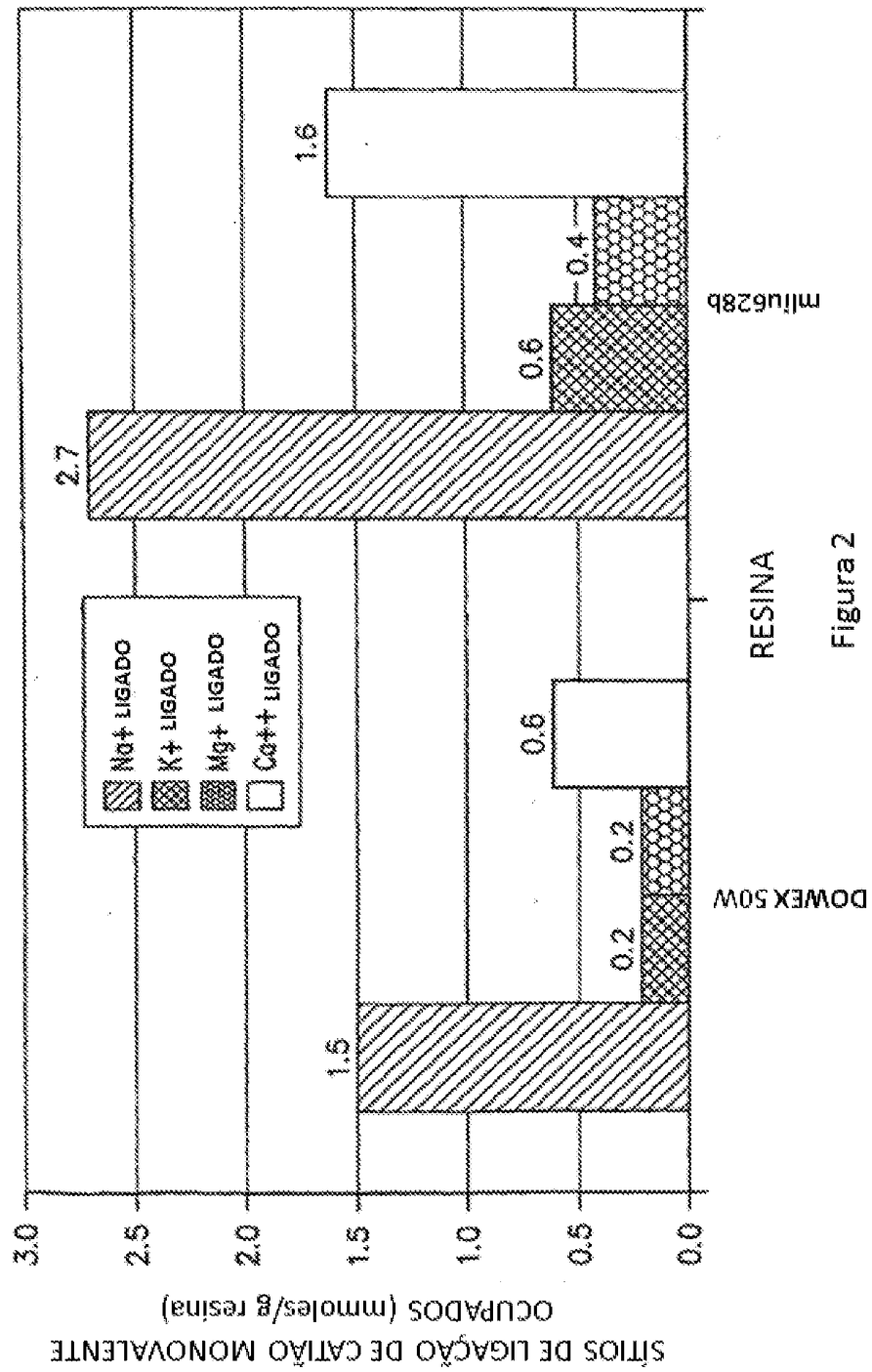


Figura 2

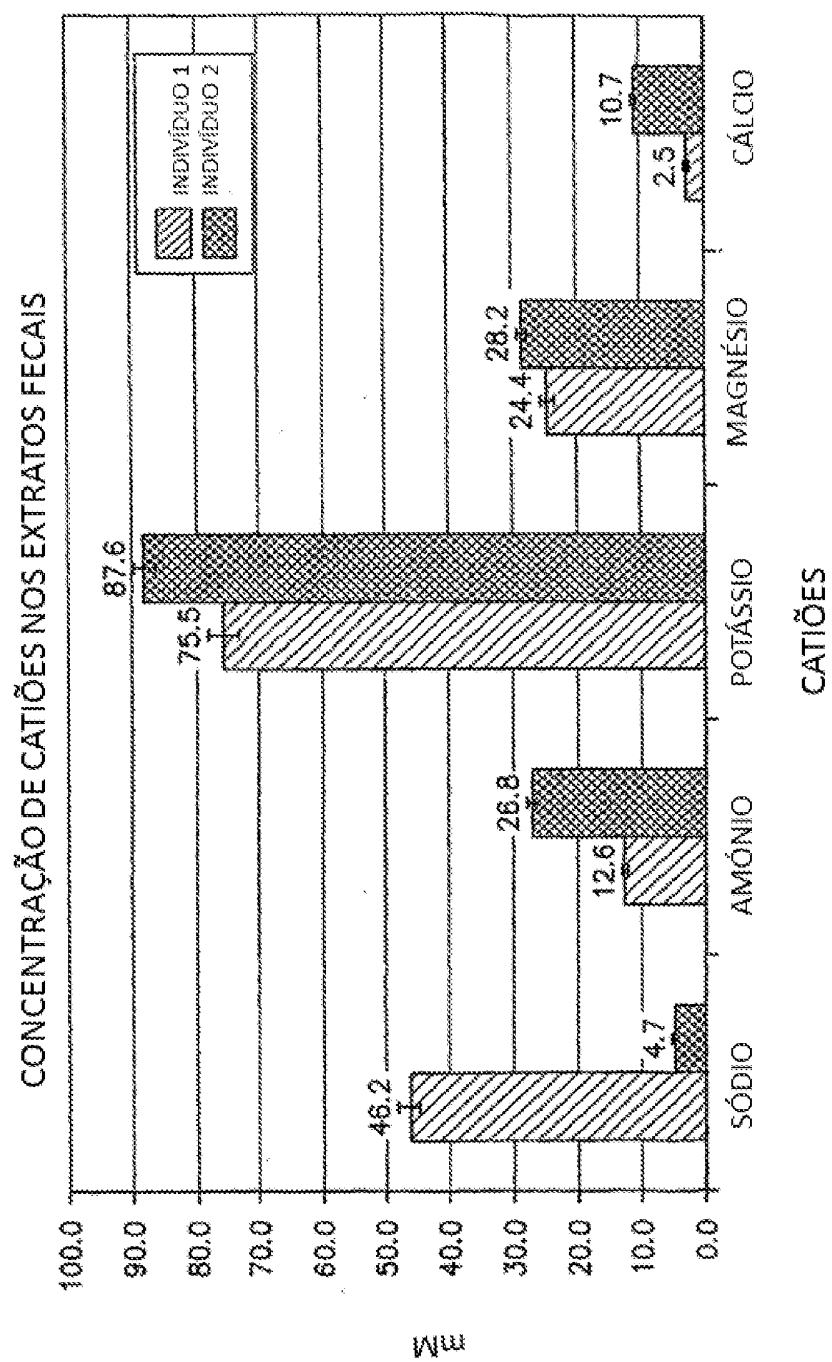


Figura 3

LIGAÇÃO DE CATIONES NOS EXTRATOS FECAIS POR DOWEX 50W COMPARADO COM RESINS
FLUOROACRILATO ILPSA

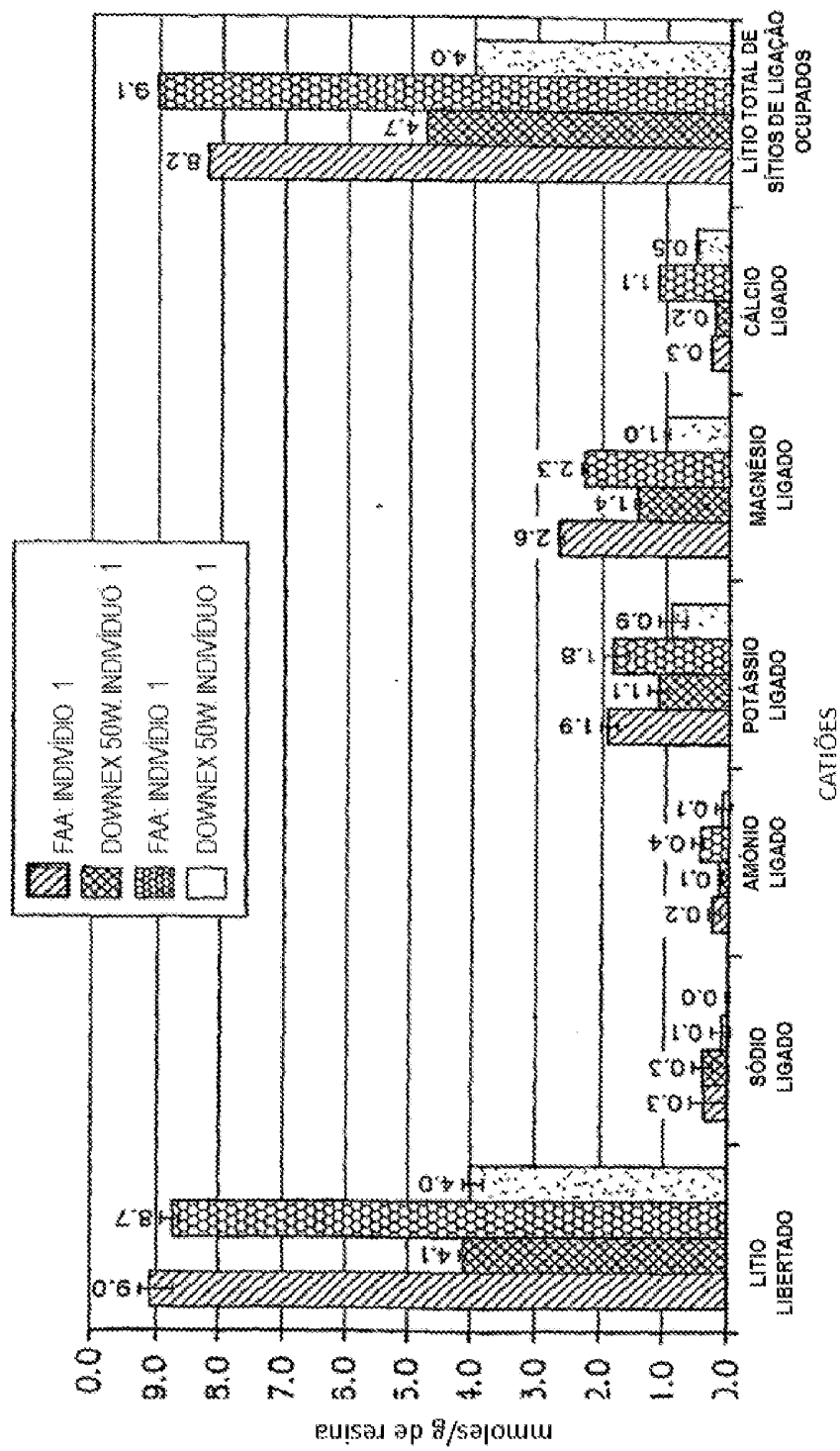
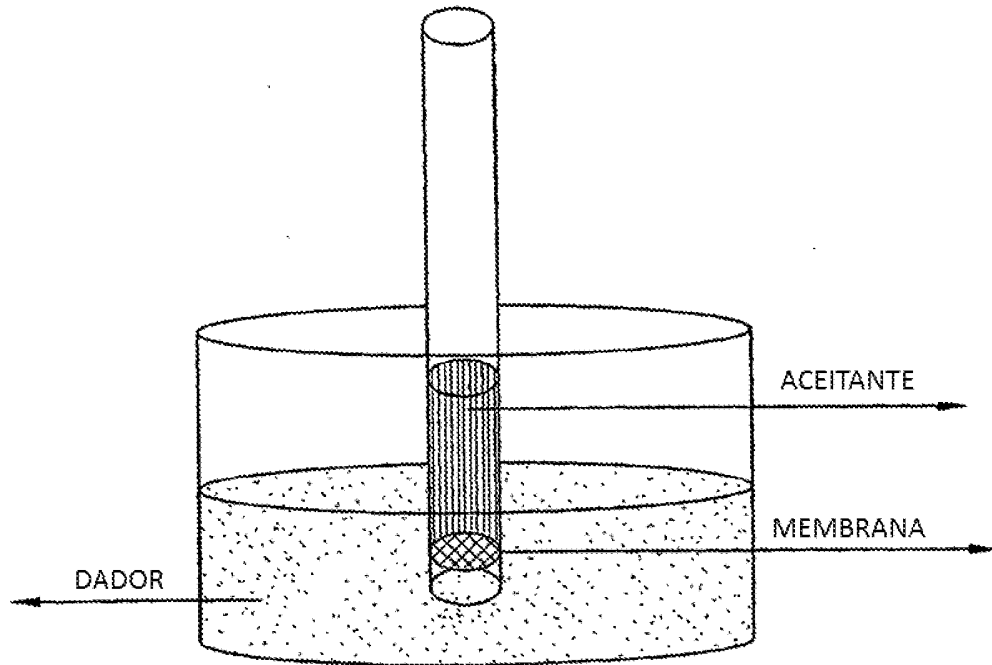


Figura 4

Figura 5



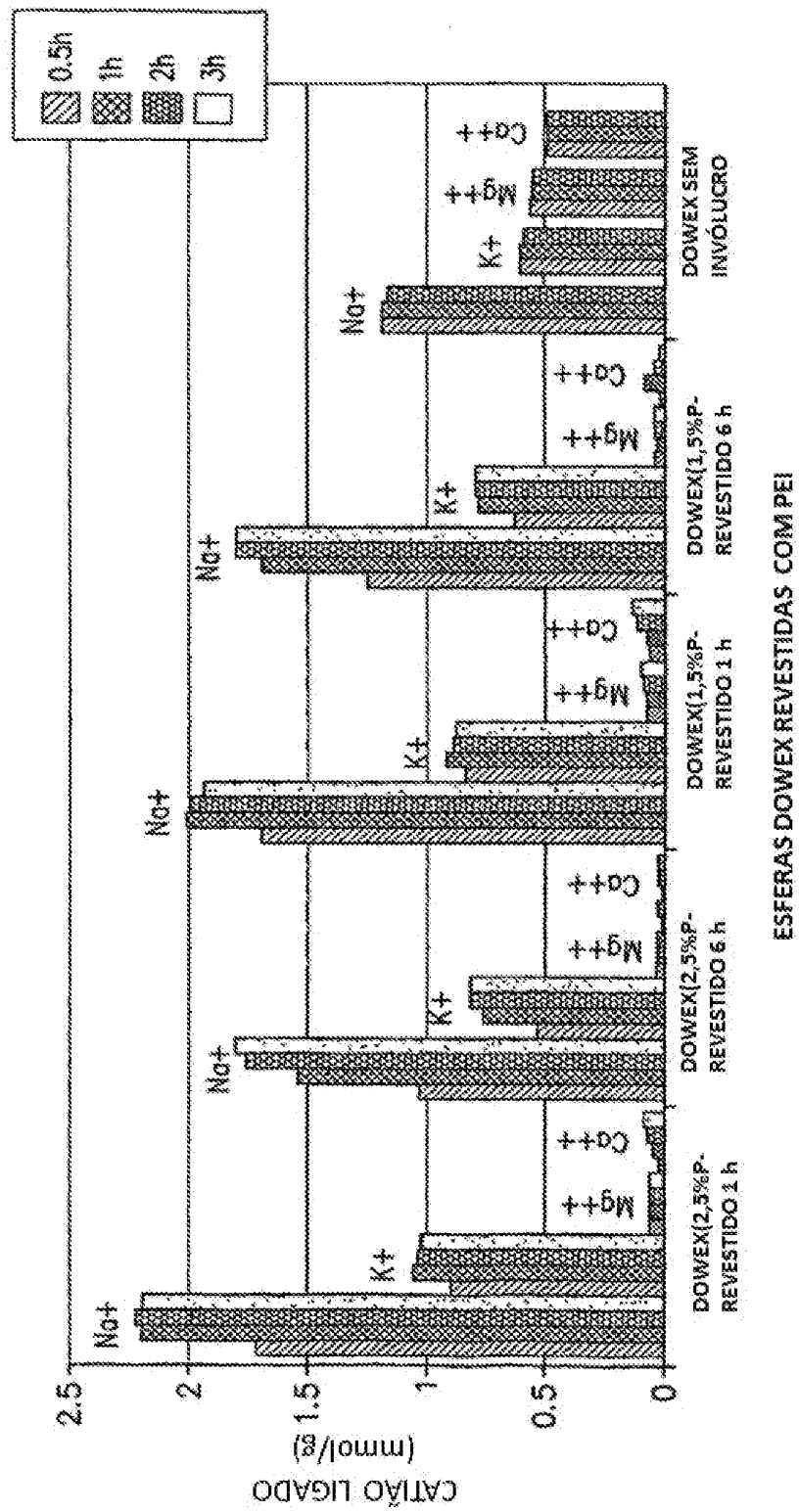


Figura 6

REVESTIMIENTO WURSTER (ESFERA 300 μm)

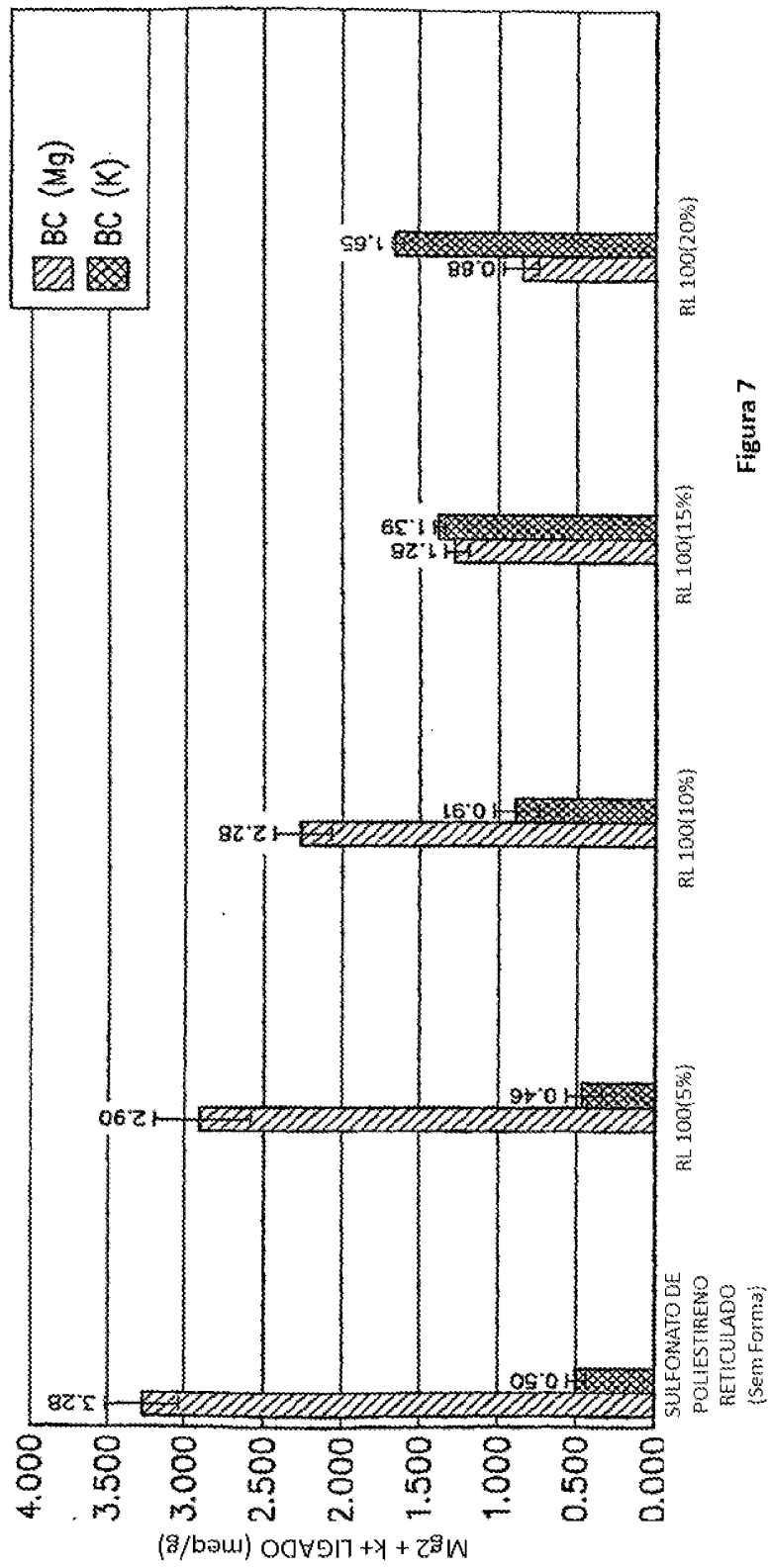


Figura 7

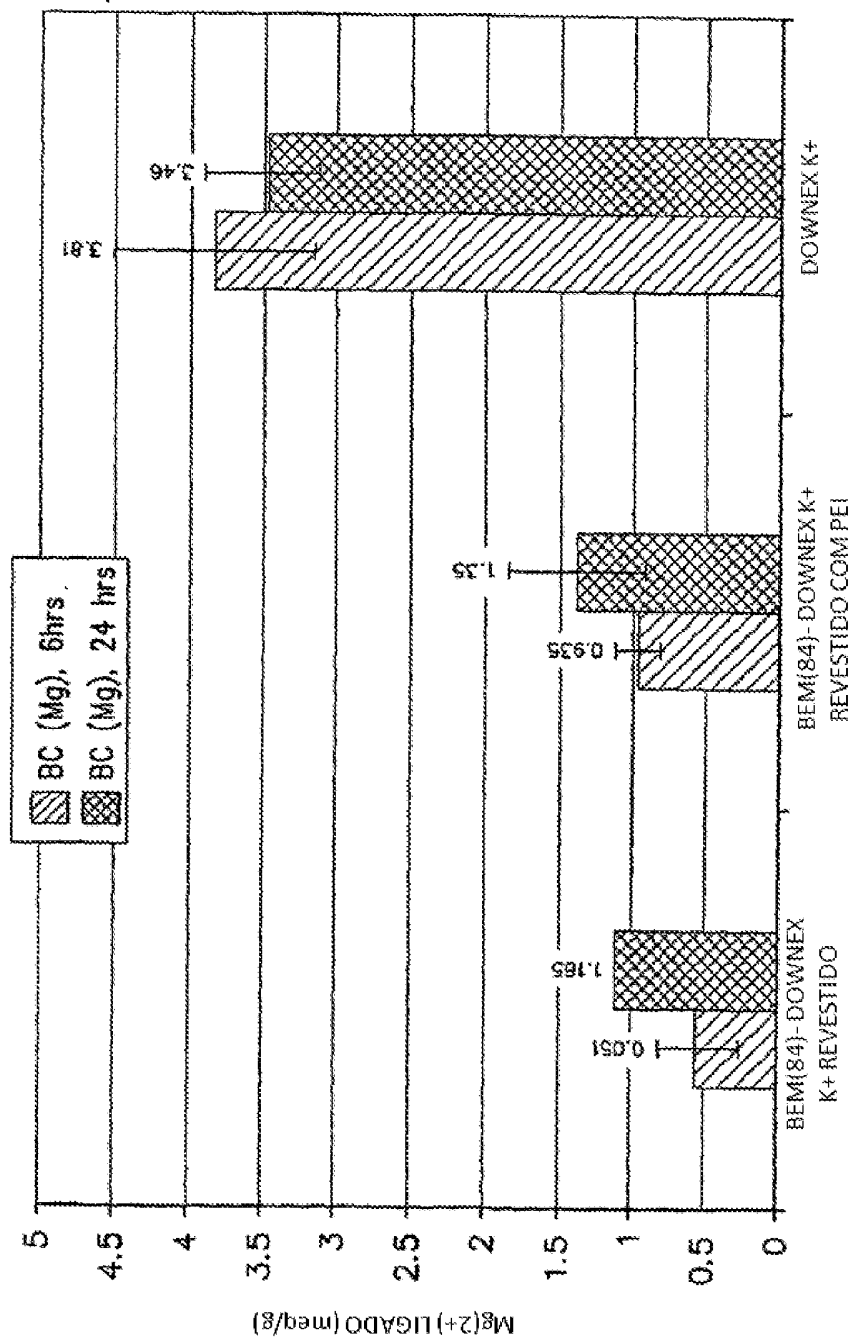


Figura 8

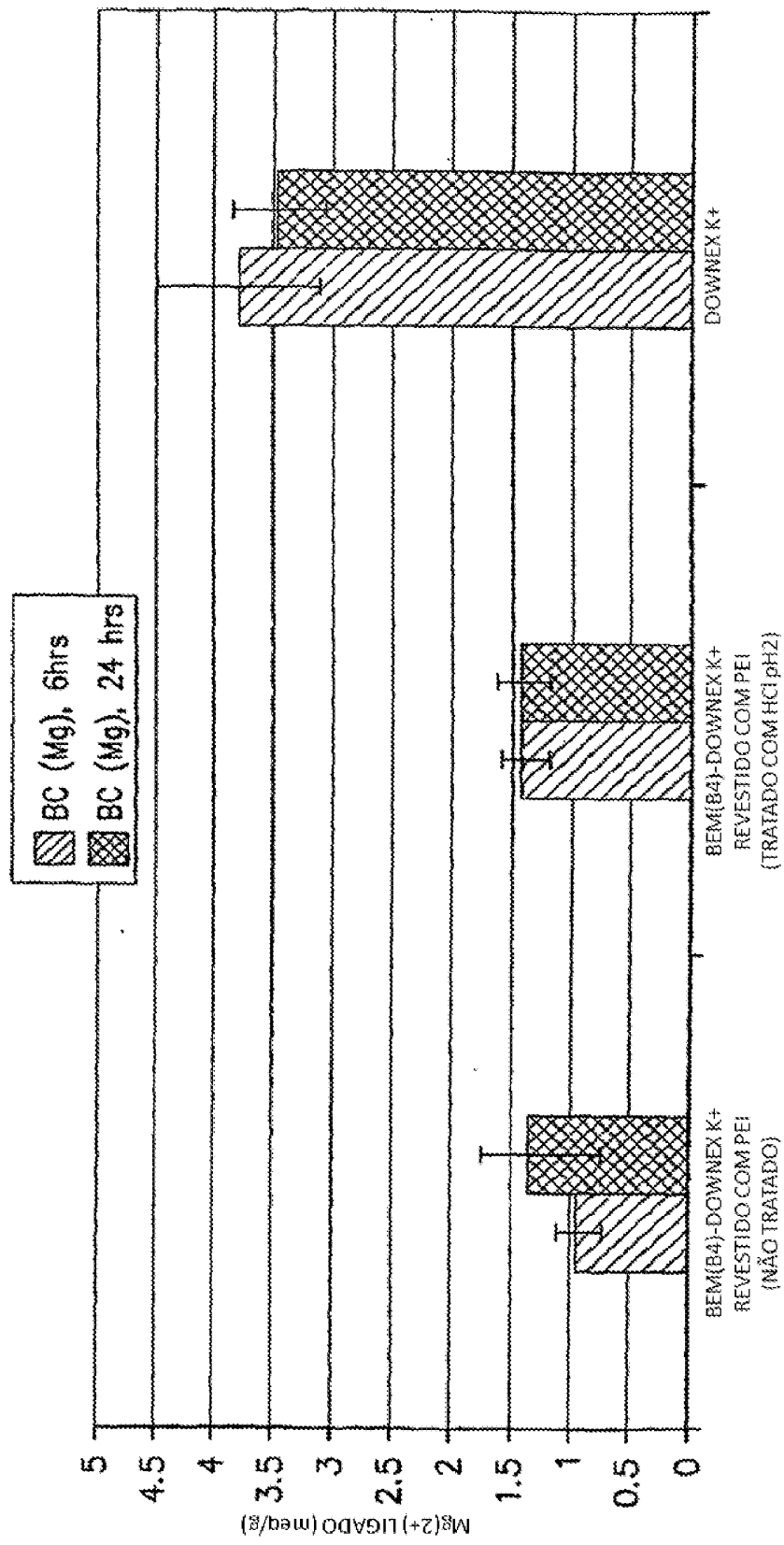


Figura 9

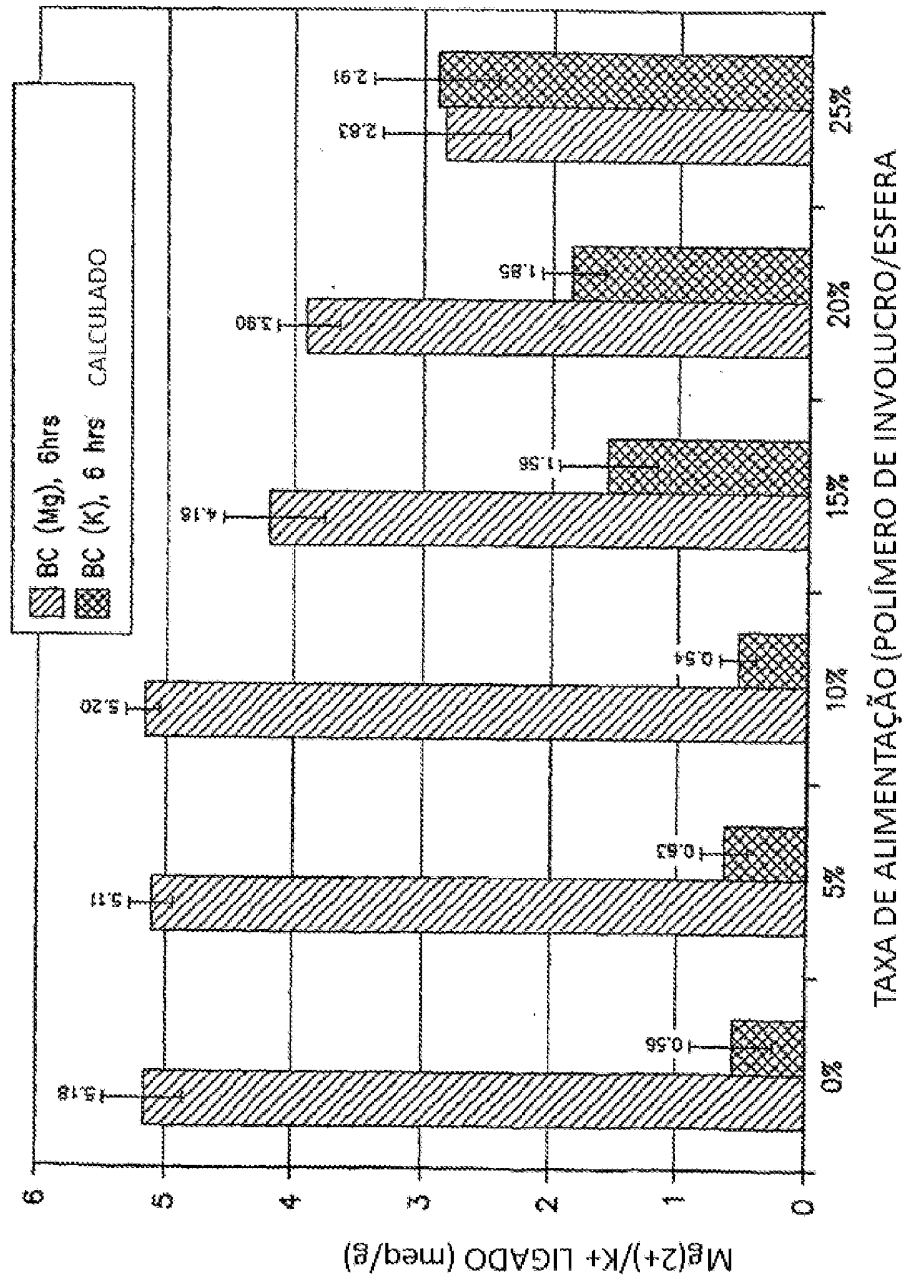


Figura 10

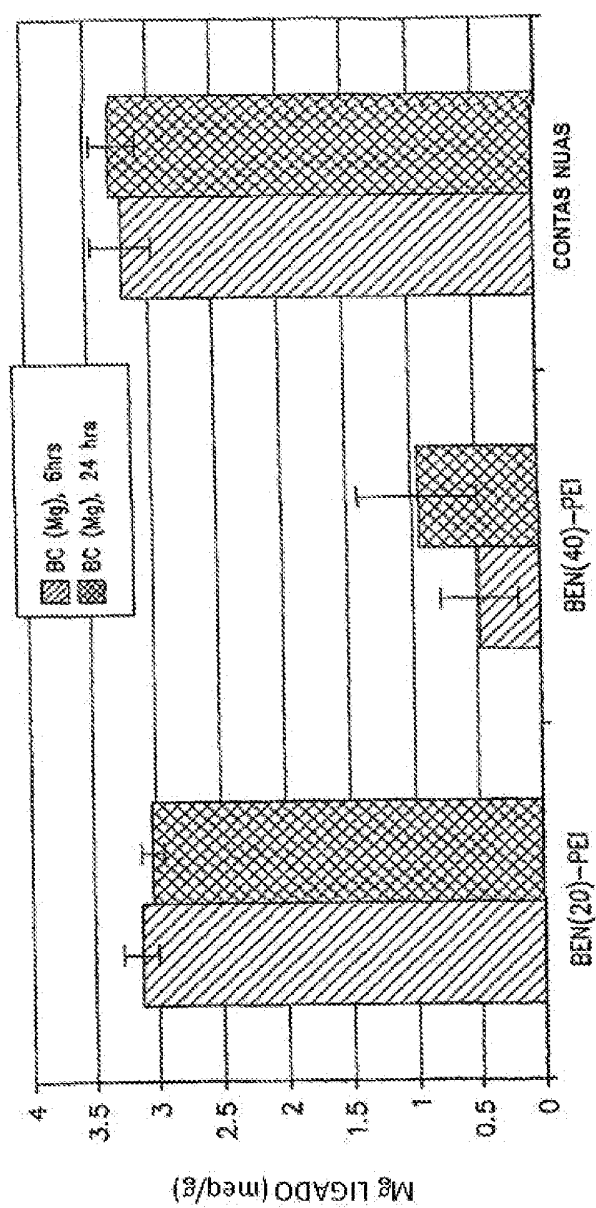


Figura 11

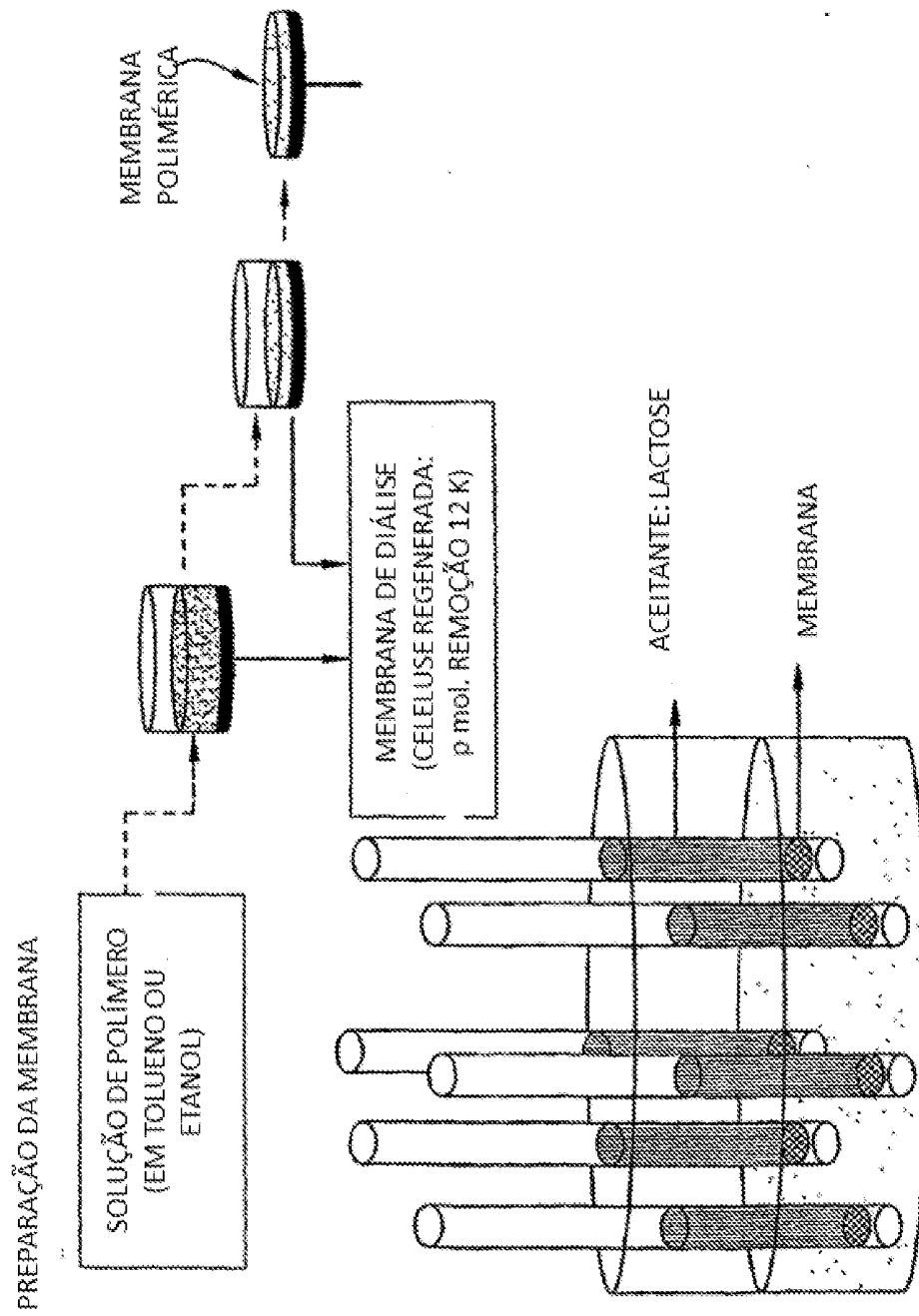


Figura 12

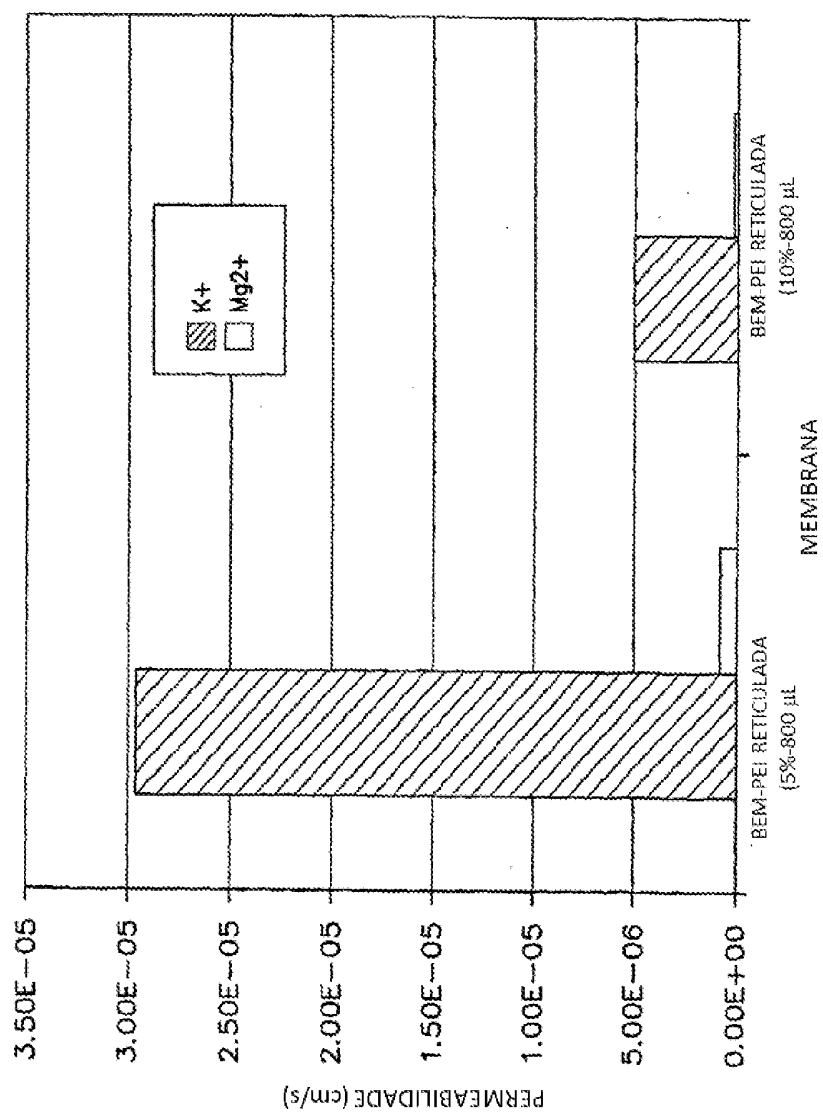


Figure 13

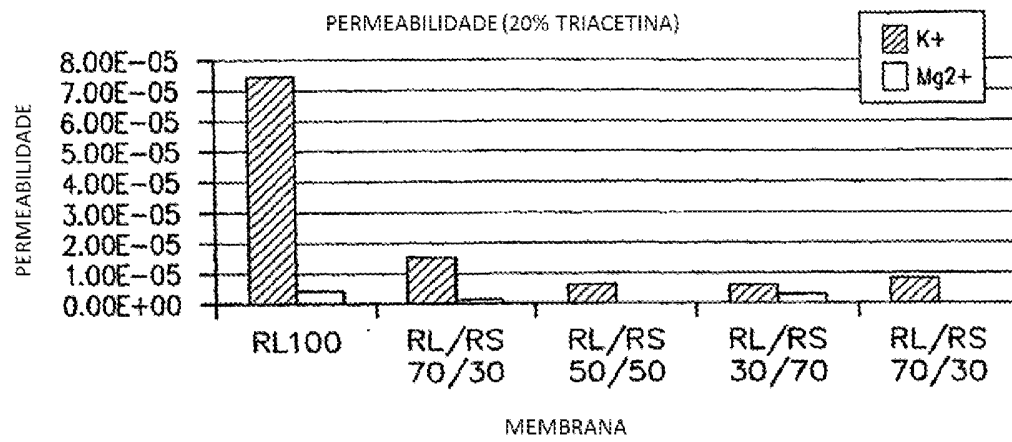


Figura 14A

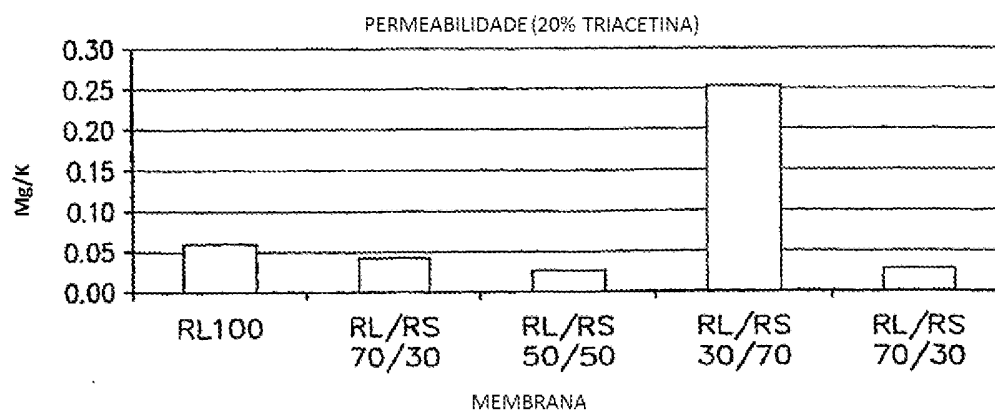


Figura 14B

Figura 15A

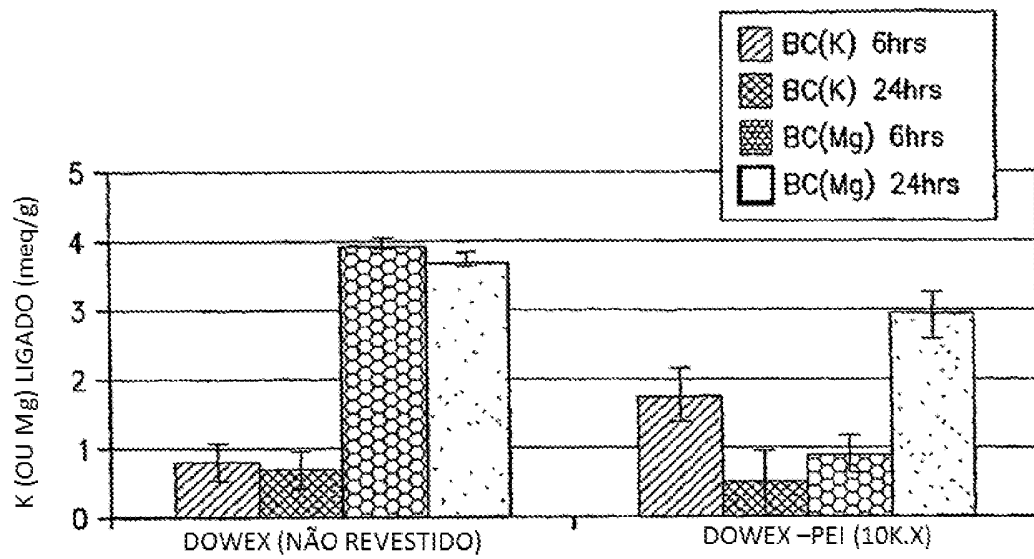
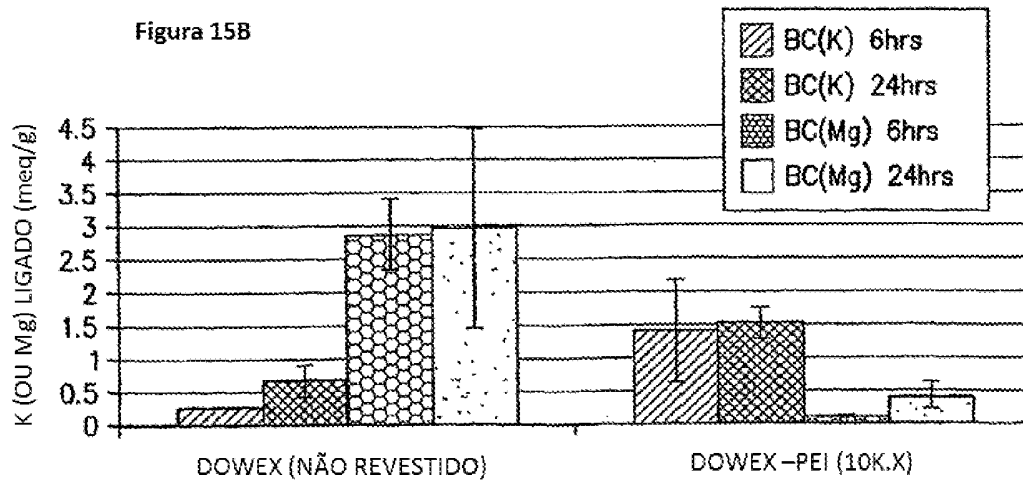


Figura 15B



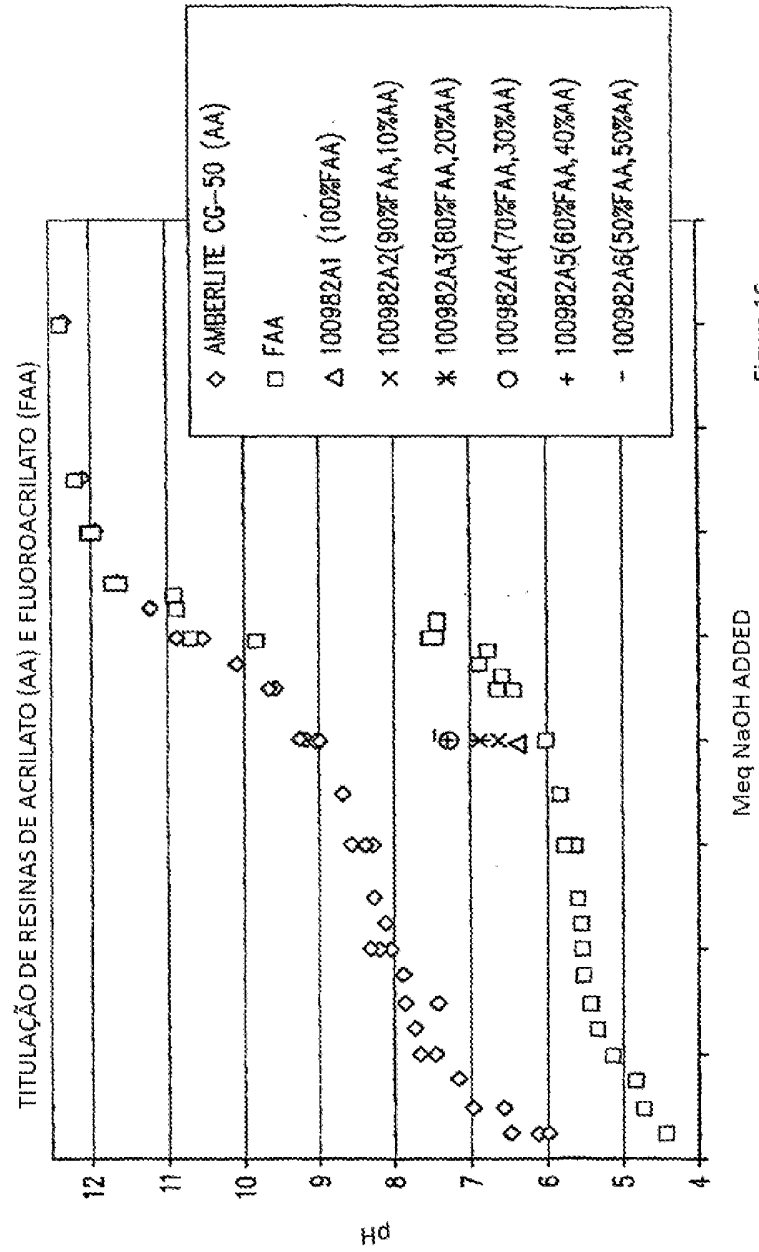


Figura 16

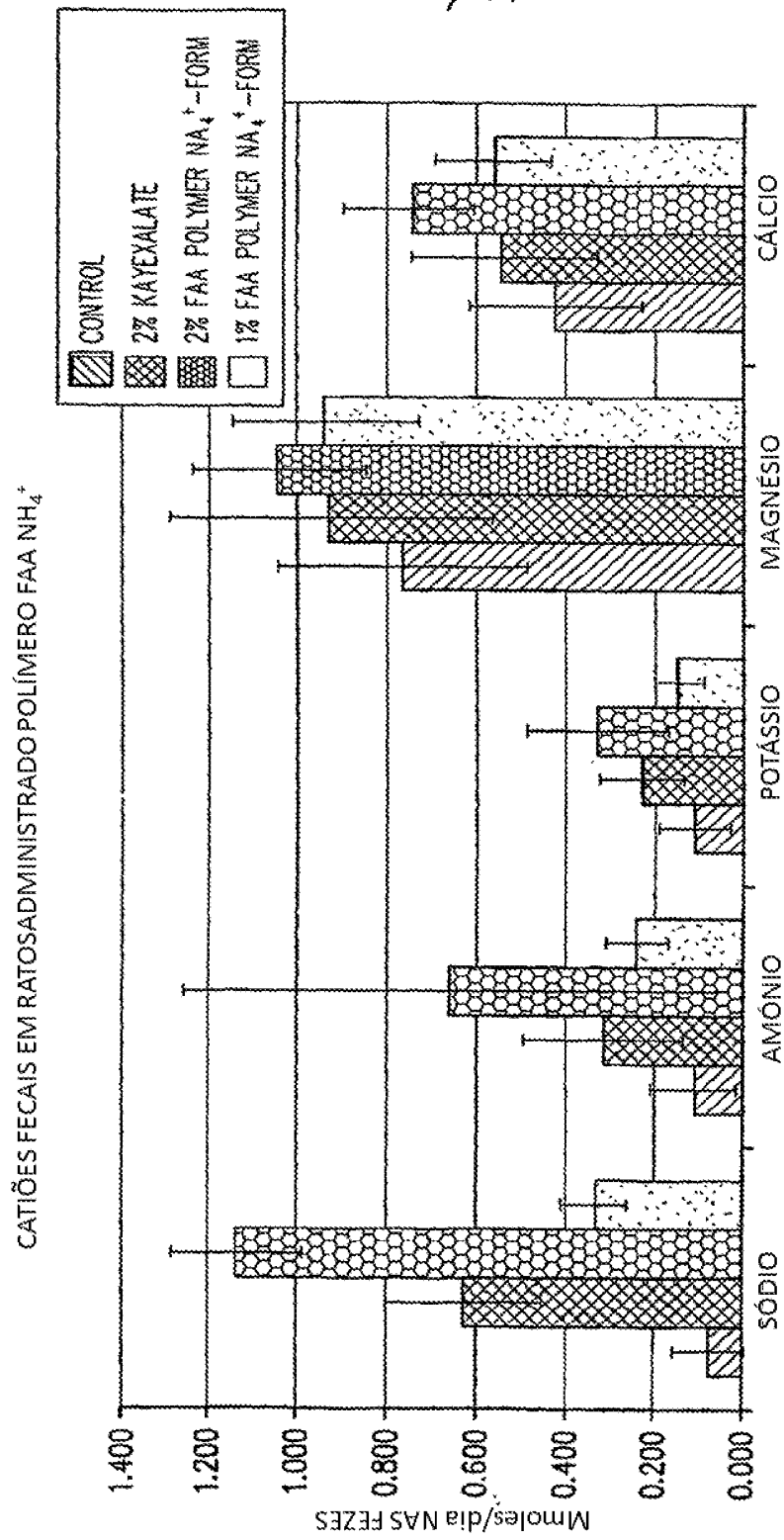


Figura 17