



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0917853-8 B1



(22) Data do Depósito: 22/08/2009

(45) Data de Concessão: 07/04/2020

(54) Título: POLÍMERO RETICULADO DE TROCA IÔNICA

(51) Int.Cl.: A61K 31/7004; A61K 31/78; A61P 7/08.

(30) Prioridade Unionista: 01/04/2009 US 61165899; 01/04/2009 US 61165894; 02/04/2009 US 61165905; 22/08/2008 US 61091125; 22/08/2008 US 61091110; (...).

(73) Titular(es): RELYPSA, INC..

(72) Inventor(es): HAN-TING CHANG; MINGJUN LIU; WERNER STRÜVER; DETLEF ALBRECHT; MICHAEL BURDICK; SHERIN HALFON; I-ZU HUANG; RAMAKRISHNAN CHIDAMBARAM; JONATHAN MILLS; DOMINIQUE CHARMOT; PAUL MANSKY; ERIC CONNOR.

(86) Pedido PCT: PCT US2009054706 de 22/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/022383 de 25/02/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/02/2011

(57) Resumo: POLÍMERO RETICULADO DE TROCA CATIONICA A presente invenção é dirigida a polímeros reticulados de troca cationica, incluindo um grupo flúor e um grupo ácido, composições farmacêuticas destes polímeros, composições de um políol linear e um sal de tais polímeros. Polímeros reticulados de troca cationica com propriedades físicas benéficas, incluindo combinações de tamanho de partícula, forma de partícula, granulometria, viscosidade, elasticidade, compressibilidade, morfologia de superfície e/ou grau de inchaço, também são descritos. Estes polímeros e composições são úteis para ligar potássio no trato gastrointestinal.

POLÍMERO RETICULADO DE TROCA CATIÔNICA

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a métodos de remoção de potássio no trato gastrointestinal, incluindo métodos de tratamento de hipercalemia, pela administração de polímeros reticulados de troca catiônica com propriedades físicas benéficas, incluindo combinações de tamanho de partícula, formato de partícula, distribuição de tamanho de partícula, viscosidade, elasticidade, compressibilidade, morfologia de superfície, e/ou grau de inchamento; processos para preparar polímeros reticulados de troca catiônica compreendendo um grupo flúor e um grupo ácido e sendo o produto da polimerização de pelo menos três unidades monoméricas; e composições de um poliol linear estabilizante e um sal de um polímero reticulado de troca catiônica, compreendendo um grupo flúor e um grupo ácido útil para se ligar a potássio no trato gastrointestinal.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

[0002] Potássio (K^+) é um dos mais abundantes cátions intracelulares. A homeostase do potássio é mantida predominantemente através da regulação da excreção renal. Várias doenças, tais como diminuição da função renal, doença geniturinária, câncer, diabetes mellitus grave, insuficiência cardíaca congestiva e/ou o tratamento destas doenças pode levar ou predispor os pacientes à hipercalemia. A hipercalemia pode ser tratada com vários polímeros troca catiônica, incluindo o ácido polifluoracrílico (poliFAA) como divulgado em WO 2005/097081.

[0003] Vários polímeros de troca catiônica de sulfonato de poliestireno (por exemplo, Kayexalate®, Argamate®, Kionex®) foram usados para tratar hipercalemia em pacientes. Esses polímeros e composições de polímero são conhecidos por terem problemas na adesão do paciente, incluindo a frequência e tamanho de dosagem, sabor e/ou textura e irritação gástrica. Por exemplo, em alguns pacientes, ocorre desenvolvimento de

constipação e, assim, o sorbitol é comumente co-administrado para evitar a constipação, isto leva a diarreia e outros efeitos colaterais gastrointestinais. Sabe-se também que uma ampla variedade de açúcares pode ser usada em composições farmacêuticas. Veja, por exemplo, EP 1785141.

[0004] Descobriu-se que métodos de redução de potássio e/ou tratamento de hipercalemia suscitam problemas na adesão do paciente, em especial em situações crônicas, que são resolvidas pela presente invenção. Tais problemas incluem perda de tolerância à dose terapeuticamente eficaz do aglutinante polimérico (p.ex., anorexia, náusea, dor gástrica, vômito e fecaloma), forma de dosagem (p.ex., gosto, gosto residual na boca, etc.) e frequência da dose (por exemplo, três vezes ao dia). A presente invenção resolve esses problemas, fornecendo um aglutinante polimérico ou uma composição contendo um aglutinante polimérico que pode ser dado uma vez por dia ou duas vezes por dia sem efeitos colaterais gastrointestinais significativos, ao mesmo tempo em que retém eficácia consideravelmente similar. Os métodos da presente invenção reduzem a frequência e a forma de administração de aglutinante de potássio e aumentam a tolerância, o que irá melhorar a adesão do paciente e eficácia de ligação a potássio.

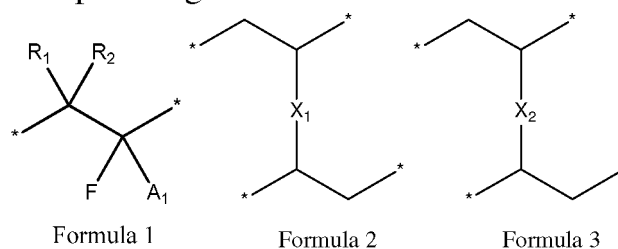
[0005] Além disso, descobriu-se que polióis lineares em particular têm um efeito de estabilização durante o armazenamento sobre ácido poli alfa-fluoracrílico reticulado em sua forma de sal. Também descobriu-se que a produção de polímeros de ácido fluoracrílico reticulado é melhorada pela adição de um segundo reticulador com uma taxa de reatividade mais lenta que DVB.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

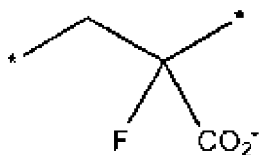
[0006] A presente invenção fornece uma composição farmacêutica que compreende um sal de um polímero reticulado de troca catiônica e um estabilizador de poliol linear. Opcionalmente, umidade é adicionada à composição. O sal de um polímero reticulado de troca catiônica preferido é o

produto da polimerização de pelo menos duas, e opcionalmente três, unidades monoméricas diferentes e é estabilizado com relação à liberação de fluoreto. Entre os vários aspectos da invenção está uma composição que compreende um poliol linear e um sal de um polímero reticulado de troca catiônica compreendendo um grupo flúor e um grupo ácido que é o produto da polimerização de pelo menos duas, e opcionalmente três, diferentes unidades monoméricas. Normalmente, um monômero compreende um grupo de flúor e um grupo ácido e o outro monômero é um monômero de arileno bifuncional ou um monômero contendo amida, éter ou alquilenos bifuncional, ou uma combinação destes.

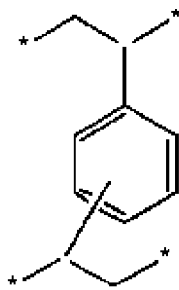
[0007] Um aspecto adicional da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um sal de polímero reticulado de troca catiônica e cerca de 10 % em peso a cerca de 40 % em peso de um poliol linear com base no peso total da composição. O polímero reticulado de troca catiônica compreende unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1 e 2, Fórmulas 1 e 3, ou Fórmulas 1, 2 e 3, onde a Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 e são representadas pelas seguintes estruturas:



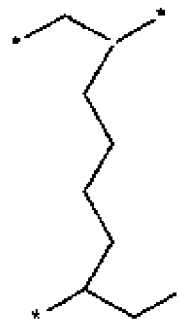
[0008] onde R_1 e R_2 são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_1 é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma porção amida. Em alguns casos, a Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 são representadas pelas seguintes estruturas:



Fórmula 1A



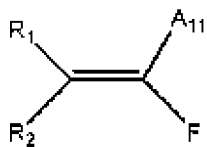
Fórmula 2A



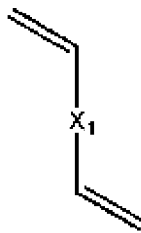
Fórmula 3A

[0009] Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um sal de polímero reticulado de troca catiônica e uma quantidade eficaz de um poliol linear suficiente para estabilizar o sal de polímero, onde o sal do polímero reticulado de troca catiônica compreende unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1 e 2 , Fórmulas 1 e 3, ou Fórmulas 1, 2 e 3. Em alguns casos, as unidades estruturais da Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 correspondem à Fórmula 1A, Fórmula 2A e Fórmula 3A, respectivamente. Opcionalmente, a composição ainda compreende umidade.

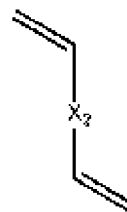
[0010] Um aspecto adicional é uma composição farmacêutica compreendendo um sal de polímero reticulado de troca catiônica e de cerca de 10 % em peso a cerca de 40 % em peso de um poliol linear com base no peso total da composição, o polímero reticulado de troca catiônica sendo um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros das (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33. A Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 são representadas pelas seguintes estruturas:



Fórmula 11

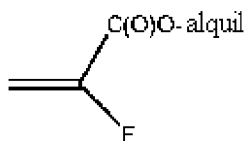


Fórmula 22

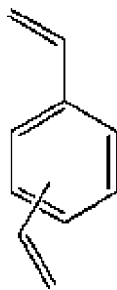


Fórmula 33

onde R_1 e R_2 são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente protegido; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, um porção éter, ou uma porção amida. Em alguns casos, a Fórmula 11, Fórmula 22, e Fórmula 33 são representadas pelas seguintes estruturas:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



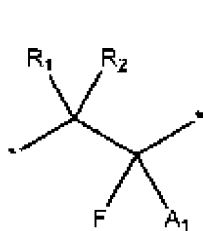
Fórmula 33A

[0011] Outro aspecto da invenção é uma composição farmacêutica compreendendo um sal de polímero reticulado de troca catiônica e uma quantidade eficaz de um poliol linear suficiente para estabilizar o sal de polímero, onde o sal do polímero reticulado de troca catiônica é um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros correspondentes às Fórmulas 11 e 22, Fórmulas 11 e 33, ou Fórmulas 11, 22 e 33. Em alguns casos, a Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 correspondem à Fórmula 11A, Fórmula 22A e Fórmula 33A, respectivamente. Opcionalmente, a composição ainda compreende umidade.

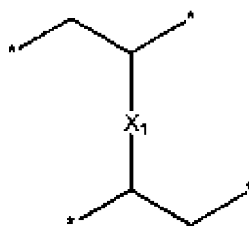
[0012] Ainda outro aspecto é um método para a remoção de potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal em necessidade da mesma. O método compreende a administração de qualquer um dos polímeros reticulados de troca catiônica ou composições farmacêuticas aqui descritas, ao indivíduo, por meio da qual o polímero ou composição farmacêutica passa pelo trato gastrointestinal do indivíduo e remove uma quantidade terapêuticamente eficaz de íon potássio do trato gastrointestinal do indivíduo.

Em algumas modalidades, o indivíduo é um mamífero, de preferência, humano.

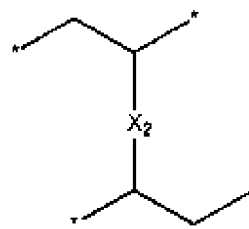
[0013] Um aspecto adicional é um método para a remoção de potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal em necessidade da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz uma vez por dia ou duas vezes por dia ao indivíduo de um polímero reticulado de troca catiônica ou qualquer composição farmacêutica aqui descrita, em que o polímero compreende unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1 e 2, Fórmulas 1 e 3, ou Fórmulas 1, 2 e 3, onde a Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 são representadas pelo seguintes estruturas:



Fórmula 1



Fórmula 2

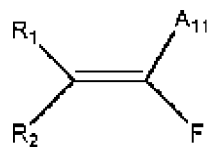


Fórmula 3

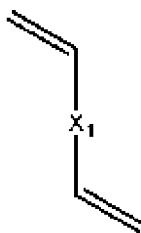
onde R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_1 é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico; X_1 é arileno; X_2 é alquilenos, uma porção éter, ou uma porção amida, em que uma quantidade diária do polímero ou composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 75% da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia.

[0014] A presente invenção fornece também um método para a remoção de potássio em um indivíduo animal em necessidade da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz uma vez por dia ou duas vezes por dia ao indivíduo de um polímero reticulado de troca catiônica ou qualquer composição farmacêutica aqui descrita, em que o polímero é o produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros das (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33. A Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 são representadas pelas

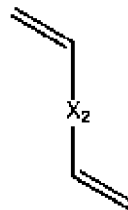
seguintes estruturas:



Fórmula 11



Fórmula 22



Fórmula 33

onde R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente substituído; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida, em que uma quantidade diária do polímero ou da composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 75% da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia.

[0015] Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para a remoção de potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal em necessidade da mesma, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz uma vez por dia ou duas vezes por dia ao indivíduo de uma quantidade diária de um polímero reticulado de troca catiônica ou de uma composição farmacêutica conforme aqui descrito, em que ou (1) menos de 25% dos indivíduos que tomam o polímero ou a composição uma vez por dia ou duas vezes por dia sentem eventos adversos gastrintestinais leves ou moderados ou (2) uma quantidade diária do polímero ou composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 75% da mesma quantidade diária quantidade do mesmo polímero administrada três vezes por dia ou (3) ambos.

[0016] Também descobriu-se que o uso de uma composição compreendendo um polímero reticulado carboxílico alifático e uma quantidade eficaz de, ou em alguns casos de cerca de 10 % em peso a cerca de 40 % em peso de, um poliol linear tem maior eficácia para remoção de

potássio conforme comparada a uma composição que não contenha o poliol linear. A esse respeito, a eficácia aumentada é medida pela quantidade de excreção fecal de potássio. As composições e/ou métodos desta invenção incluem uma composição que compreende uma quantidade eficaz, ou em alguns casos de cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso, de um poliol linear e um polímero reticulado carboxílico alifático que extrai de um indivíduo animal em necessidade disto cerca de 5% mais potássio conforme comparação com a mesma dose e a mesma frequência de administração do mesmo polímero sem estabilização por um poliol linear.

[0017] Entre os vários aspectos da invenção estão polímeros reticulados de troca catiônica com tamanho de partícula desejável, formato de partícula, distribuição de tamanho de partícula, elasticidade, viscosidade, compressibilidade, morfologia de superfície e/ou grau de inchamento e métodos para a remoção de potássio pela administração do polímero ou de uma composição farmacêutica incluindo o polímero a um indivíduo animal em necessidade deste.

[0018] Outro aspecto da invenção é um método para a remoção de potássio e/ou tratamento de hipercalemia de um indivíduo animal em necessidade deste compreendendo a administração de polímero de ligação a potássio ao indivíduo animal. O polímero de ligação a potássio é um polímero reticulado de troca catiônica compreendendo grupos ácidos em sua forma de ácido ou de sal e na forma de partículas consideravelmente esféricas com um diâmetro médio de cerca de 20 μm a cerca de 200 μm e menos de cerca de 4 volumes percentuais das partículas com um diâmetro de menor que cerca de 10 μm . O polímero também têm um limite de escoamento de sedimentos de menos de cerca de 4000 Pa, e uma taxa de expansão de menos de cerca de 10 gramas de água por grama de polímero.

[0019] Um aspecto adicional da invenção é um método para a remoção de potássio e/ou tratamento de hipercalemia em um indivíduo animal

em necessidade disto, compreendendo administrar um polímero de ligação a potássio ao indivíduo animal. O polímero de ligação a potássio é um polímero de troca catiônica reticulado compreendendo grupos ácidos em sua forma de ácido ou sal, está na forma de partículas consideravelmente esféricas com um diâmetro médio inferior a cerca de 250 μm e inferior a cerca de 4 por cento em volume das partículas com um diâmetro inferior a cerca de 10 μm . As partículas de polímero também têm um grau de inchamento inferior a cerca de 10 gramas de água por grama de polímero e uma massa hidratada e sedimentada de partículas de polímero com uma viscosidade inferior a 1.000.000 pascal segundos (Pa·s), em que a viscosidade é medida em uma taxa de cisalhamento de 0,01 s^{-1} .

[0020] Assim, a presente invenção fornece um método para a remoção de potássio e/ou tratamento de hipercalemia em um indivíduo animal em necessidade deste, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz uma vez por dia ou duas vezes por dia ao indivíduo de um polímero reticulado de troca catiônica na forma de partículas consideravelmente esféricas com um diâmetro médio menor que cerca de 250 μm e menos de cerca de 4 volumes percentuais das partículas com um diâmetro menor que cerca de 10 μm , em que uma quantidade diária do polímero administrada uma vez por dia ou duas vezes por dia tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 75% da capacidade de ligação do mesmo polímero administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia.

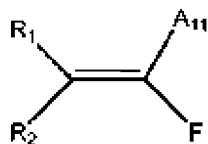
[0021] Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método para a remoção de potássio e/ou tratamento de hipercalemia em um indivíduo animal em necessidade deste, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz uma vez por dia ou duas vezes por dia de uma quantidade diária de um polímero reticulado de troca catiônica na forma de partículas consideravelmente esféricas com um diâmetro médio menor que cerca de 250 μm e menos de cerca de 4 por cento em volume das partículas

com um diâmetro menor que cerca de 10 μm , em que menos de 25% dos indivíduos que tomam o polímero uma vez por dia ou duas vezes por dia sentem efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados. É também uma característica desta invenção que os polímeros de troca catiônica administrados uma vez por dia ou duas vezes por dia, tenham aproximada e consideravelmente a mesma tolerabilidade que o mesmo polímero da mesma quantidade diária administrado três vezes por dia.

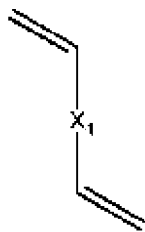
[0022] A presente invenção fornece um polímero reticulado, que é o produto da polimerização de pelo menos três unidades monoméricas diferentes, e processos para preparar esses polímeros. Entre os vários aspectos da invenção estão polímeros reticulados de troca catiônica compreendendo um grupo flúor e um grupo ácido e sendo o produto da polimerização de pelo menos três unidades monoméricas diferentes e processos para a sua preparação. Normalmente, um monômero compreende um grupo flúor e um grupo ácido, um monômero é um monômero de arileno bifuncional e outro monômero é um alquilenos bifuncional, monômero contendo éter ou amida.

[0023] Outro aspecto da invenção é um polímero reticulado que compreende um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo três ou mais monômeros. Os monômeros correspondem à Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33; em que (i) os monômeros correspondentes à Fórmula 11 constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a 95% em peso com base no peso total de monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33 na mistura de polimerização, e a proporção de peso do monômero correspondente à Fórmula 22 para o monômero correspondente à Fórmula 33 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou (ii) a fração molar do monômero de Fórmula 11 na mistura de polimerização é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33, e a proporção molar do monômero de Fórmula 22 para o monômero de Fórmula

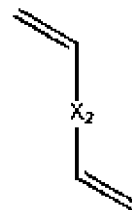
33 na mistura de polimerização é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1. A Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11



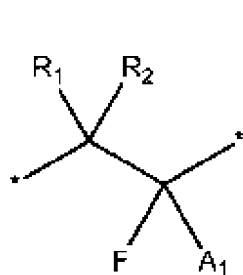
Fórmula 22



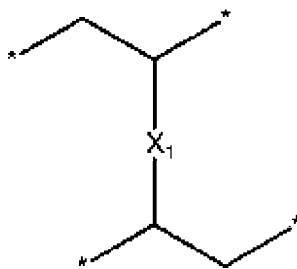
Fórmula 33

em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente protegido; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter ou uma fração amida.

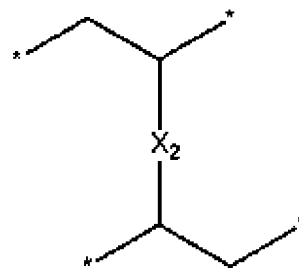
[0024] Ainda um outro aspecto é um polímero de troca catiônica compreendendo unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1, 2 e 3, em que (i) as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1 constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total de unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3 no polímero calculado a partir das quantidades de monômeros usados na reação de polimerização, e a proporção de peso da unidade estrutural correspondente à Fórmula 2 para a unidade estrutural correspondente à Fórmula 3 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou (ii) a fração molar da unidade estrutural de Fórmula 1 no polímero é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no total número de mols das unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3, e a proporção molar da unidade estrutural de Fórmula 2 para a unidade estrutural de Fórmula 3 é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1 (calculada a partir das quantidades de monômeros usados na reação de polimerização). A Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 1



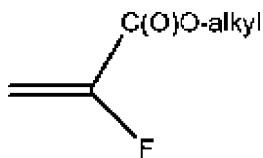
Fórmula 2



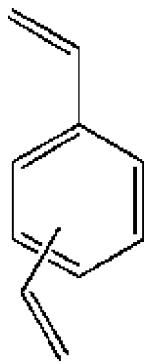
Fórmula 3

em que R_1 e R_2 são independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_1 é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico na sua forma de sal ou ácido; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter ou uma fração amida.

[0025] Um aspecto adicional da invenção é um polímero reticulado que compreende um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo três ou mais monômeros. Os monômeros correspondem à Fórmula 11A, Fórmula 22A e Fórmula 33A; em que (i) os monômeros correspondentes à Fórmula 11A constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total de monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A na mistura de polimerização e a proporção de peso de monômeros correspondentes à Fórmula 22A para monômeros correspondentes à Fórmula 33A é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou (ii) a fração molar do monômero de Fórmula 11A na mistura de polimerização é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A, e a proporção molar do monômero de Fórmula 22A para o monômero de Fórmula 33A na mistura de polimerização é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1. A Fórmula 11A, Fórmula 22A e Fórmula 33A correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11A

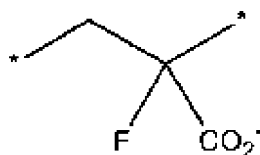


Fórmula 22A

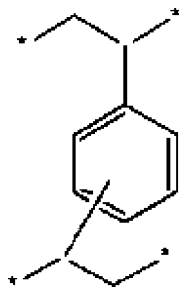


Fórmula 33A

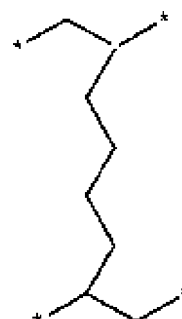
[0026] Outro aspecto é um polímero de troca catiônica compreendendo unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1A, 2A e 3A, em que (i) as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1A constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total de unidades estruturais de Fórmulas 1A, 2A e 3A no polímero, e a proporção de peso da unidade estrutural correspondente à Fórmula 2A para a unidade estrutural correspondente à Fórmula 3A é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4 (calculada a partir das quantidades de monômeros usados na reação de polimerização), ou (ii) a fração molar da unidade estrutural de Fórmula 1A no polímero é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols das unidades estruturais de Fórmulas 1A, 2A e 3A, e a proporção molar da unidade estrutural de Fórmula 2A para a unidade estrutural de Fórmula 3A é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1 (calculada a partir das quantidades de monômeros usados na reação de polimerização). A Fórmula 1A, Fórmula 2A e Fórmula 3A correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 1A



Fórmula 2A



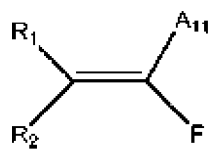
Fórmula 3A

[0027] Um aspecto adicional é uma composição farmacêutica compreendendo quaisquer dos polímeros reticulados de troca catiônica aqui descritos e um excipiente farmacêuticamente aceitável.

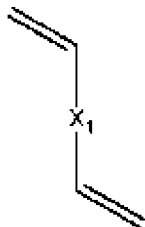
[0028] Ainda outro aspecto da invenção é um método para a remoção de potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal, o método compreendendo a administração de uma composição farmacêutica descrita acima ao indivíduo, por meio de que a composição farmacêutica passa pelo trato gastrointestinal do indivíduo e remove uma quantidade terapeuticamente eficaz de íon potássio do trato gastrointestinal do indivíduo. Em alguns casos, o indivíduo animal é um mamífero ou humano.

[0029] Outro aspecto é um método para fazer um polímero reticulado de troca catiônica compreendendo por em contato uma mistura compreendendo três ou mais monômeros com um iniciador de polimerização para formar um polímero reticulado. Os monômeros correspondem à Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33; em que (i) os monômeros correspondentes à Fórmula 11 constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total de monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33 na mistura de polimerização, e a proporção de peso do monômero correspondente à Fórmula 22 para o monômero correspondente à Fórmula 33 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou (ii) a fração molar do monômero de Fórmula 11 na mistura de polimerização é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33, e a proporção molar do monômero

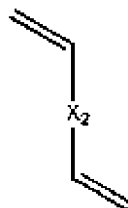
de Fórmula 22 para o monômero de Fórmula 33 na mistura de polimerização é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1. A Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11



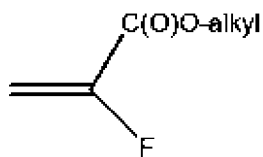
Fórmula 22



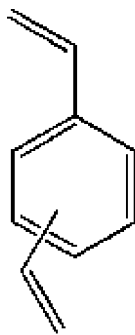
Fórmula 33

em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_{11} é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico protegido; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter ou uma fração amida.

[0030] Um aspecto adicional é um método para fazer um polímero reticulado de troca catiônica compreendendo por em contato uma mistura compreendendo três ou mais monômeros com um iniciador de polimerização para formar um polímero reticulado. Os monômeros correspondem à Fórmula 11A, Fórmula 22A e Fórmula 33A; em que (i) os monômeros correspondentes à Fórmula 11A constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total de monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A na mistura de polimerização e a proporção de peso do monômero correspondente à Fórmula 22 para o monômero correspondente à Fórmula 33A é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou (ii) a fração molar do monômero de Fórmula 11A na mistura de polimerização é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A, e a proporção molar do monômero de Fórmula 22A para o monômero de Fórmula 33A na mistura de polimerização é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1. As Fórmulas 11A, 22A e 33A correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

[0031] Os métodos para fazer os polímeros reticulados de troca catiônica descritos acima podem ainda compreender a hidrólise do polímero reticulado com um agente de hidrólise.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0032] A Figura 1A mostra uma micrografia de microscópio eletrônico de varredura (MEV) da superfície de uma microesfera preparada como descrito no Exemplo 8A. A Figura 1B mostra micrografias de MEV transversais de microesferas do Exemplo 8A que foram quebradas por crio-esmagamento.

[0033] As Figuras 2A e 2B mostram imagens de Microscópio de Força Atômica (MFA) das superfícies de duas amostras de Ca(polifluoracrilato) preparadas pelo processo do Exemplo 8A e as medições são descritas no Exemplo 9.

[0034] As Figuras 3-A1 a 3-A6 mostram uma série de micrografias de MEV de microesferas de poli(FAA) reticulado preparadas com quantidades crescentes de solvente dicloroetano como descrito no Exemplo 11.

[0035] As Figuras 4-B1 a 4-B8 mostram uma série de micrografias de MEV de microesferas de poli(FAA) reticulado que foram preparadas com quantidades crescentes de cloreto de sódio como descrito no Exemplo 12.

[0036] As Figuras 5A e 5B mostram micrografias de MEV de microesferas de poli(FAA) reticulado preparadas por polimerização de monômero de t-butil fluoracrilato, como descrito no Exemplo 8D.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Composições Estabilizadas de Poliol Linear

[0037] A presente invenção é direcionada às composições farmacêuticas compreendendo um poliol e um sal de um polímero reticulado de troca catiônica, com o poliol presente em uma quantidade suficiente para reduzir a liberação de íon fluoreto pelo polímero de troca catiônica durante o armazenamento. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas desta invenção adicionalmente compreendem água também presente em uma quantidade suficiente para reduzir ou auxiliar na redução da liberação de íon fluoreto pelo polímero de troca catiônica durante o armazenamento. Geralmente, o sal de um polímero reticulado de troca catiônica compreendia um grupo flúor e um grupo ácido é o produto da polimerização de pelo menos duas, e opcionalmente três, unidades monoméricas diferentes. Normalmente, um monômero compreende um grupo flúor e um grupo ácido e o outro monômero é um monômero de arileno bifuncional ou um alquilenos bifuncional, monômero contendo éter ou amida. Essas composições farmacêuticas são úteis para se ligarem a potássio no trato gastrointestinal. Em modalidades preferidas, o poliol linear é um álcool de açúcar linear. Maior eficácia e/ou tolerância em diferentes regimes de dosagem, é observada em relação às composições sem o poliol linear e, opcionalmente, incluindo água.

[0038] Um poliol linear é adicionado à composição contendo o sal de um polímero reticulado de troca catiônica em uma quantidade eficaz para estabilizar o sal de polímero, e geralmente de cerca de 10 % em peso a cerca de 40% em peso de poliol linear com base no peso total de a composição. O poliol linear é de preferência um açúcar linear (isto é, um álcool de açúcar

linear). O álcool de açúcar linear é de preferência selecionado do grupo que consiste em D-(+) arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol ribitol, D-sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalte, iditol lactitol, e suas combinações, de maior preferência selecionado do grupo que consiste em D-(+) arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol, ribitol, D-sorbitol, xilitol, e suas combinações, e da maior preferência selecionado do grupo que consiste em xilitol, sorbitol, e uma combinação destes. Preferivelmente, a composição farmacêutica contém de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol estabilizante com base no peso total da composição. Em várias modalidades, esta concentração de poliol linear é suficiente para reduzir a liberação de íon fluoreto pelo polímero de troca catiônica no armazenamento em comparação a uma composição de outro modo idêntica não contendo poliol estabilizante na mesma temperatura e tempo de armazenamento.

[0039] O teor de umidade da composição pode ser equilibrado com o poliol linear estabilizante para fornecer um polímero estabilizado na composição. Em geral, conforme o teor de umidade da composição aumenta, a concentração de poliol pode ser diminuída. No entanto, o teor de umidade não deve ser tão alto que impeça a composição de fluir livremente durante as operações de fabricação ou embalagem. Em geral, o teor de umidade pode variar de cerca de 1 a cerca de 30 por cento em peso baseado no peso total da composição. Mais especificamente, o teor de umidade pode ser de cerca de 10 a cerca de 25% em peso baseado no peso total da composição de polímero, poliol linear e água. Em um caso específico, a composição farmacêutica compreende cerca de 10-40% em peso de poliol linear, cerca de 1-30% em peso de água e o restante de polímero reticulado de troca catiônica, com os percentuais de peso baseados no peso total de poliol linear, água e polímero. Além disso, em casos específicos, a composição farmacêutica compreende cerca de 15% em peso a cerca de 35 % em peso de poliol linear, cerca de 10% a cerca de 25% em peso de água e o restante de polímero reticulado de troca

catiônica, com os percentuais de peso baseados no peso total de poliol linear, água e polímero. Em outro caso específico, a composição farmacêutica compreende de cerca de 10% em peso a cerca de 40 % em peso de poliol linear e o restante de polímero reticulado de troca catiônica, com os percentuais de peso baseados no peso total de poliol linear e polímero.

[0040] O teor de umidade pode ser medido de uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica. O teor de umidade na composição pode ser determinado por dois métodos: (a) método termogravimétrico através de um analisador de umidade durante o processo de fabricação ou (b) medição da perda na secagem de acordo com a US Pharmacopeia (USP) <731>. A condição de operação para o método termogravimétrico através de analisador de umidade é de 0,3 g de composição de polímero aquecida a cerca de 160 ° C por cerca de 45 min. A condição de operação para o método da USP <731> é 1,5-2 g de composição de polímero aquecida a cerca de 130 ° C por cerca de 16 horas sob vácuo de 25-35 mbar.

[0041] Do ponto de vista de estabilização, a concentração de fluoreto inorgânico (por exemplo, de íons fluoreto) na composição farmacêutica é inferior a cerca de 1000 ppm, inferior a cerca de 500 ppm ou inferior a cerca de 300 ppm sob condições típicas de armazenamento. Mais particularmente, a concentração de fluoreto inorgânico na composição farmacêutica é inferior a cerca de 1.000 ppm após o armazenamento em condições de armazenagem acelerada (cerca de 40 ° C por cerca de 6 semanas), inferior a cerca de 500 ppm após o armazenamento em temperatura ambiente (cerca de 25 ° C por cerca de 6 semanas), ou inferior a cerca de 300 ppm, após o armazenamento refrigerado (cerca de 5 ° C por cerca de 6 semanas). Adicionalmente, a concentração de fluoreto inorgânico na composição farmacêutica é geralmente 50% menor e, de preferência 75% menor que a concentração de fluoreto inorgânico na composição de outro modo idêntica não contendo poliol estabilizante na mesma temperatura e tempo de armazenamento.

Polímeros Reticulados de Troca Catiônica de Propriedades Físicas Aperfeiçoadas

[0042] A presente atual é direcionada a métodos para a remoção de potássio de ou tratamento de hipercalemia em um indivíduo animal em necessidade deste através da administração de polímeros reticulados de troca catiônica tendo combinações de determinados tamanhos de partículas e distribuições de tamanho de partícula, formato da partícula, elasticidade, viscosidade, compressibilidade, morfologia da superfície, e/ou graus de inchamento. Os polímeros incluem cátions que podem ser trocados por potássio *in vivo* para remover o potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo em necessidade disto e são, portanto, polímeros de ligação a potássio. Os termos polímero reticulado de troca catiônica e polímero de ligação a potássio são utilizados alternadamente neste documento. Conforme aqueles versados na técnica entenderão, certas propriedades dos polímeros resultam das propriedades físicas do formato do polímero e, portanto, o termo partícula é geralmente usado para se referir a essas propriedades.

[0043] Os polímeros reticulados de troca catiônica utilizado na invenção estão no formato de partículas consideravelmente esféricas. Conforme aqui utilizado, o termo "consideravelmente", significa partículas geralmente arredondadas com uma razão de aspecto média de cerca de 1,0 a cerca de 2,0. Razão de aspecto é a razão da maior dimensão linear de uma partícula sobre a menor dimensão linear da partícula. Razões de aspecto podem ser facilmente determinadas por aqueles de conhecimento ordinário da técnica. Esta definição inclui partículas esféricas, que, por definição, têm uma razão de aspecto de 1,0. Em algumas modalidades, as partículas têm uma razão de aspecto média de cerca de 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 ou 2,0. As partículas podem ser redondas ou elípticas quando observadas em uma ampliação onde o campo de visão é pelo menos duas vezes o diâmetro da partícula. Veja, por exemplo, A Figura 1A.

[0044] As partículas de polímero reticulado de troca catiônica têm um diâmetro médio de cerca de 20 μm a cerca de 200 μm . Intervalos específicos estão onde as partículas reticuladas de troca catiônica têm um diâmetro médio de cerca de 20 μm a cerca de 200 μm , de cerca de 20 μm a cerca de 150 μm , ou de cerca de 20 μm a cerca de 125 μm . Outros intervalos incluem de cerca de 35 μm a cerca de 150 μm , de cerca de 35 μm a cerca de 125 μm , ou de cerca de 50 μm a cerca de 125 μm . Tamanhos de partículas, incluindo diâmetros médios, distribuições, etc., podem ser determinados usando técnicas conhecidas por aqueles versados na técnica. Por exemplo, a U.S. Pharmacopeia (USP) <429> divulga métodos para determinar tamanhos de partículas.

[0045] Várias partículas de polímero reticulado de troca catiônica também têm menos de cerca de 4 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 10 μm ; particularmente, menos de cerca de 2 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 10 μm , mais particularmente, menos de cerca de 1 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 10 μm ; e ainda mais particularmente, menos de cerca de 0,5 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 10 μm . Em outros casos, intervalos específicos são menos do que cerca de 4 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 20 μm ; menos do que cerca de 2 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 20 μm ; menos do que cerca de 1 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 20 μm ; menos de cerca de 0,5 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 20 μm ; menos do que cerca de 2 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que 30 μm , menos do que cerca de 1 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 30 μm ; menos do que cerca de 1 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 30 μm , menos do que cerca

de 1 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 40 μm ; ou menos do que cerca de 0,5 por cento do volume das partículas com um diâmetro menor que cerca de 40 μm . Em várias modalidades, o polímero reticulado de troca catiônica tem uma distribuição de tamanho de partículas na qual não mais que cerca de 5% do volume das partículas têm um diâmetro inferior a cerca de 30 μm (isto é, $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), não mais que cerca de 5 % do volume das partículas têm um diâmetro maior que cerca de 250 μm (isto é, $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$), e pelo menos cerca de 50% do volume das partículas têm um diâmetro no intervalo de cerca de 70 a cerca de 150 μm .

[0046] A distribuição de partículas do polímero reticulado de troca catiônica pode ser descrita como o intervalo. O intervalo da distribuição de partículas é definido como $(D(0,9) - D(0,1)) / D(0,5)$, onde $D(0,9)$ é o valor onde 90% das partículas têm um diâmetro inferior àquele valor, $D(0,1)$ é o valor onde 10% das partículas têm um diâmetro inferior àquele valor, e $D(0,5)$ é o valor onde 50% das partículas têm um diâmetro superior àquele valor e 50% das partículas têm um diâmetro inferior àquele valor como medido por difração de laser. O intervalo da distribuição de partículas é normalmente de cerca de 0,5 a cerca de 1, de cerca de 0,5 a cerca de 0,95, de cerca de 0,5 a cerca de 0,90, ou de cerca de 0,5 a cerca de 0,85. As distribuições de tamanho de partícula podem ser medidas usando o Método Niro No. A 8 d (revisado em setembro de 2005), disponível em GEA Niro, Dinamarca, usando o Malvern Mastersizer.

[0047] Outra propriedade desejável que os polímeros reticulados de troca catiônica podem possuir, é uma viscosidade quando hidratados e sedimentados de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 1.000.000 Pa·s, de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 800.000 Pa·s, de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 600.000 Pa·s, de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 500.000 Pa·s, de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 250.000 Pa·s, ou de cerca de 10.000 Pa·s a cerca de 150.000 Pa·s, de cerca de 30.000 Pa·s a cerca de 1.000.000 Pa·s, de cerca de

30.000 Pa.s a cerca de 500.000 Pa.s, ou de cerca de 30.000 Pa.s a cerca de 150.000 Pa.s, a viscosidade sendo medida a uma taxa de deformação de $0,01 \text{ s}^{-1}$. Esta viscosidade é medida usando um polímero molhado preparado pela mistura do polímero cuidadosamente com um ligeiro excesso de fluido intestinal simulado (por USP <26>), permitindo que a mistura sedimente por 3 dias a 37°C , e decantando o líquido livre do polímero molhado sedimentado. A viscosidade de cisalhamento no estado estacionário deste polímero molhado pode ser determinado usando um reômetro Bohlin VOR (disponível em Malvern Instruments Ltd., Malvern, UK) ou equivalente, com uma geometria de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diâmetro e placa inferior de 30 mm de diâmetro, e distância entre placas de 1 mm) e a temperatura mantida a 37°C .

[0048] Os polímeros reticulados de troca catiônica podem ainda ter uma elasticidade hidratada e sedimentada de cerca de 150 Pa a cerca de 4.000 Pa, de cerca de 150 Pa a cerca de 3.000 Pa, de cerca de 150 Pa a cerca de 2.500 Pa, de cerca de 150 Pa a cerca de 1.500 Pa, de cerca de 150 Pa a cerca de 1.000 Pa, de cerca de 150 Pa a cerca de 750 Pa, ou de cerca de 150 Pa a cerca de 500 Pa, de cerca de 200 Pa a cerca de 4.000 Pa, de cerca de 200 Pa a cerca de 2.500 Pa, de cerca de 200 Pa a cerca de 1.000 Pa, ou de cerca de 200 Pa a cerca de 750 Pa. Medições de tensão dinâmica de varredura (ou seja, elasticidade) podem ser feitas usando um reômetro STRESSTECH Reologica (disponível na Reologica Instruments AB, Lund, Suécia) ou o equivalente de uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica. Este reômetro também tem uma geometria de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diâmetro, placa inferior de 30 mm de diâmetro, e distância entre placas de 1 mm) e a temperatura é mantida a 37°C . A frequência constante de 1 Hz com dois períodos de integração pode ser usada enquanto a tensão de cisalhamento é aumentada de 1 a 10^4 Pa.

[0049] Polímeros reticulados de troca catiônica utilizados nesta

invenção também possuem desejáveis compressibilidade e densidade aparente quando sob a forma de um pó seco. Algumas das partículas dos polímeros reticulados de troca catiônica na forma seca têm uma densidade aparente de cerca de 0,8 g/cm³ a cerca de 1,5 g/cm³, de cerca de 0,82 g/cm³ a cerca de 1,5 g/cm³, de cerca de 0,84 g/cm³ a cerca de 1,5 g/cm³, de cerca de 0,86 g/cm³ a cerca de 1,5 g/cm³, de cerca de 0,8 g/cm³ a cerca de 1,2 g/cm³, ou de cerca de 0,86 g/cm³ a cerca de 1,2 g/cm³. A densidade aparente afeta o volume de polímero reticulado de troca catiônica necessário para a administração a um paciente. Por exemplo, uma maior densidade aparente significa que um volume inferior irá fornecer o mesmo número de gramas de polímero reticulado de troca catiônica. Este volume inferior pode melhorar a adesão do paciente, permitindo que o paciente perceba que está tomando uma quantidade menor devido ao menor volume.

[0050] Um pó composto pelas partículas do polímero reticulado de troca catiônica na forma seca tem um índice de compressibilidade de cerca de 3 a cerca de 15, de cerca de 3 a cerca de 14, de cerca de 3 a cerca de 13, de cerca de 3 a cerca de 12, de cerca de 3 a cerca de 11, de cerca de 5 a cerca de 15, de cerca de 5 a cerca de 13, ou de cerca de 5 a cerca de 11. O índice de compressibilidade é definido como $100 \cdot (DC - DA) / DC$, onde DA e DC são a densidade aparente e densidade compactada, respectivamente. O procedimento para medir a densidade aparente e densidade compactada é descrito abaixo no Exemplo 10. Além disso, a forma em pó dos polímeros de troca catiônica é assentada em seu menor volume com mais facilidade do que polímeros convencionalmente usados para tratar hipercalcemia. Isso faz a diferença entre a densidade aparente e a densidade compactada (densidade de pó medida após compactação em um número definido de vezes) de cerca de 3% a cerca de 14%, de cerca de 3% a cerca de 13%, de cerca de 3% a cerca de 12% , de cerca de 3% a cerca de 11%, de cerca de 3% a cerca de 10%, de cerca de 5% a cerca de 14%, de cerca de 5% a cerca de 12%, ou de cerca de

5% a cerca de 10% da densidade aparente.

[0051] Geralmente os polímeros de ligação a potássio em forma de partículas não são absorvidos pelo trato gastrointestinal. O termo "não absorvido" e seus equivalentes gramaticais não se destinam a significar que a quantidade total de polímero administrado não é absorvida. Espera-se que certas quantidades do polímero possam ser absorvidas. Particularmente, cerca de 90% ou mais do polímero não é absorvido, mais particularmente cerca de 95% ou mais não é absorvido, ainda mais particularmente cerca de 97% ou mais não é absorvido e o mais particularmente em torno de 98% ou mais do polímero não é absorvido.

[0052] O grau de inchamento dos polímeros de ligação a potássio em tampão isotônico fisiológico, que é representativo do trato gastrointestinal, é tipicamente de cerca de 1 a cerca de 7, particularmente de cerca de 1 a cerca de 5, mais particularmente de cerca de 1 a cerca de 3, e mais especificamente, de cerca de 1 a cerca de 2,5. Em algumas modalidades, os polímeros reticulados de troca catiônica da invenção têm um grau de inchamento menor que 5, menor que cerca de 4, menor que cerca de 3, menor que cerca de 2,5, ou menor que cerca de 2. Polímeros da invenção são materiais reticulados, o que significa que geralmente eles não se dissolvem em solventes e, no máximo, incham em solventes. Conforme aqui utilizado, "grau de inchamento" refere-se ao número de gramas de solvente absorvido por um grama de polímero reticulado não solvatado de outra forma quando equilibrado em um ambiente aquoso. Quando mais de uma medição de inchamento é feita para um dado polímero, a média das medições é considerada como o grau de inchamento. O inchamento do polímero também pode ser calculado pelo ganho de peso porcentual do polímero não solvatado de outra forma no momento da absorção de solvente. Por exemplo, um grau de inchamento de 1 corresponde a inchamento de polímero de 100%.

[0053] Polímeros reticulados de troca catiônica com morfologia de

superfície vantajosa são polímeros na forma de partículas consideravelmente esféricas com uma superfície consideravelmente lisa. Uma superfície consideravelmente lisa é uma superfície em que a distância média do pico para o vale de uma característica de superfície determinada aleatoriamente entre várias características de superfície diferentes e entre várias partículas diferentes é menor que cerca de 2 μm , menor que cerca de 1 μm , ou menor que cerca de 0,5 μm . Normalmente, a distância média entre o pico e o vale de uma característica de superfície é menor que cerca de 1 μm .

[0054] A morfologia da superfície pode ser medida através de várias técnicas, incluindo aquelas para a medição da rugosidade. Rugosidade é uma medida da textura de uma superfície. É quantificada pelos desvios verticais de uma superfície real a partir de sua forma ideal. Se esses desvios são grandes, a superfície é rugosa; se eles são pequenos a superfície é lisa. Rugosidade é normalmente considerada como sendo o componente de comprimento de onda curta, de alta frequência de uma superfície medida. Por exemplo, a rugosidade pode ser medida usando métodos de contato ou sem contato. Métodos de contato envolvem arrastar um buril de medição sobre a superfície; estes instrumentos incluem rugosímetros e microscópios de força atômica (MFA). Métodos sem contato incluem interferometria, microscopia confocal, capacitância elétrica e microscopia eletrônica. Estes métodos são descritos em maiores detalhes no Capítulo 4: Surface Roughness and Microtopography por L. Mattson em Surface Characterization, ed. por D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O. Hunderi, Wiley-VCH, 1997.

[0055] Para medições tridimensionais, a sonda é ordenada para escanear uma área bidimensional na superfície. O espaçamento entre os pontos de dados pode não ser o mesmo em ambas as direções. Outra maneira de medir a rugosidade da superfície é de rachar as partículas da amostra e obter uma micrografia de MEV similar à Figura 1B. Desta forma, uma visão lateral da superfície pode ser obtida e o relevo da superfície pode ser medido.

[0056] A rugosidade da superfície pode ser controlada de várias maneiras. Por exemplo, três abordagens foram determinadas para a preparação de partículas de poli(α -fluoracrilato) com uma superfície mais lisa. A primeira abordagem foi a inclusão de um solvente, que foi um solvente aceitável, para os monômeros e o produto polimérico. A segunda abordagem foi a redução da solvatação da fase orgânica na fase aquosa por um processo de *salting out*. A terceira abordagem foi o aumento da hidrofobicidade do monômero de fluoracrilato de partida. Essas abordagens são descritas em maiores detalhes nos Exemplos de 11 a 13.

[0057] Regimes de dosagem para o tratamento crônico de hipercalemia podem aumentar a adesão dos pacientes, particularmente para polímeros reticulados de troca catiônica que são tomados em quantidades de grama. A presente invenção também é direcionada aos métodos de remoção crônica de potássio de um mamífero em necessidade disso, e em particular de tratamento crônico de hipercalemia com um aglutinante de potássio, que é um polímero reticulado carboxílico alifático e de preferência um sal desse polímero estabilizado com um poliol linear, em que o polímero está na forma de uma partícula consideravelmente esférica.

[0058] Foi realmente descoberto que ao utilizar as partículas de polímero, a dosagem de ligação a potássio de uma vez por dia é consideravelmente equivalente à dosagem de ligação a potássio de duas vezes por dia, que também é consideravelmente equivalente a uma dosagem de três vezes por dia. Como mostrado nos exemplos, os voluntários que recebem um poliol estabilizado, sal de cálcio de polímero de ácido poli-alfa-fluoracrílico reticulado uma vez por dia, excretaram 82,8% da quantidade de potássio fecal daqueles voluntários que receberam consideravelmente a mesma quantidade da mesma partícula de polímero de ligação três vezes por dia. Também é demonstrado que voluntários que recebem um poliol estabilizado, sal de cálcio de polímero de ácido poli-alfa-fluoracrílico reticulado duas vezes por

dia excretaram 91,5% da quantidade de potássio fecal daqueles voluntários que receberam consideravelmente a mesma quantidade da mesma partícula de polímero três vezes por dia. A excreção fecal é uma medida de eficácia *in vivo* que se relaciona com a diminuição do potássio sérico em indivíduos que dela necessitam.

[0059] Estes resultados não foram baseados em administração com as refeições nem foram baseados em qualquer formulação específica. Em particular, as partículas de polímero de ligação a potássio, conforme utilizado nesta invenção, são consideravelmente não reativas com comida e podem ser adicionadas a produtos alimentares típicos (por exemplo, água, pudim, molho de maçã, produtos assados, etc.), o que contribui para o aumento da adesão (particularmente para pacientes que estão em uma dieta com restrição de água). Consideravelmente não reativo, neste contexto, significa que as partículas de polímero não alteram efetivamente o sabor, consistência ou outras propriedades do alimento em que são misturadas ou colocadas. Além disso, as partículas de polímero usadas nesta invenção podem ser administradas independentemente do horário das refeições. De fato, já que o potássio a ser ligado não vem apenas das refeições, mas é o potássio que é excretado no trato gastrointestinal, a administração pode ocorrer a qualquer momento. Regimes de dosagem também levam em conta as outras modalidades aqui discutidas, incluindo capacidade, quantidade e formato de partículas.

[0060] Também foi demonstrado que as partículas de polímero conforme utilizadas nesta invenção são bem toleradas quando administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia, em comparação a três vezes por dia. A invenção também é, portanto, direcionada aos métodos para a remoção de potássio de um indivíduo animal pela administração de partículas de polímero ou de uma composição farmacêutica compreendendo as partículas de polímero e de cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso de um poliol

linear uma vez por dia, em que menos de 25% de indivíduos que tomam as partículas de polímero ou composição uma vez por dia sentem efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados. Efeitos colaterais gastrointestinais podem incluir flatulência, diarreia, dor abdominal, constipação, estomatite, náusea e/ou vômito. Em alguns aspectos, as partículas de polímero ou composição são administradas duas vezes por dia e menos de 25% de indivíduos que tomam as partículas de polímero ou composição de duas vezes por dia sentem efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados. Em alguns casos, os indivíduos que tomam as partículas de polímero ou composição uma vez por dia ou duas vezes por dia não sentem graves efeitos colaterais gastrointestinais. As partículas de polímeros ou composições, conforme utilizadas na invenção, têm cerca de 50% ou mais de tolerabilidade em relação as mesmas partículas de polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. Por exemplo, para cada dois pacientes em que a administração do polímero em três vezes por dia é bem tolerada, há pelo menos um paciente em que a administração do polímero em uma vez por dia ou duas vezes por dia é bem tolerada. Em alguns casos, as partículas de polímero ou composições têm cerca de 75% ou mais de tolerabilidade em relação às mesmas partículas de polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que as partículas de polímero ou composições da invenção administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham cerca de 85% ou mais da tolerabilidade das mesmas partículas de polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que as partículas de polímero ou composições administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham cerca de 95% ou mais da tolerabilidade das mesmas partículas de polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que as partículas de

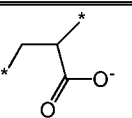
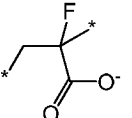
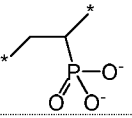
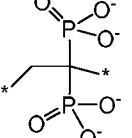
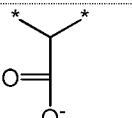
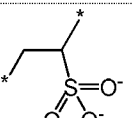
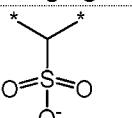
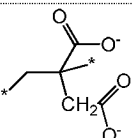
polímero ou composições administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham consideravelmente a mesma tolerabilidade das mesmas partículas de polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia.

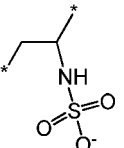
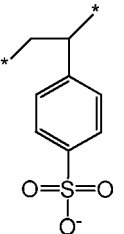
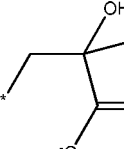
[0061] Quando a administração é bem tolerada, deve haver pouca ou nenhuma modificação significativa de dose ou descontinuação da dose pelo indivíduo. Em algumas modalidades, bem tolerada significa que não há relação dose-resposta aparente para efeitos colaterais gastrointestinais. Em algumas destas modalidades, bem tolerada significa que os seguintes efeitos colaterais gastrointestinais não são relatados por um número estatisticamente significativo de indivíduos, incluindo aqueles efeitos selecionados do grupo consistindo em flatulência, diarreia, dor abdominal, constipação, estomatite, náusea e vômito. Em particular, os exemplos mostram também que não houve graves efeitos colaterais gastrointestinais nos indivíduos.

[0062] Após descrever certas propriedades dos polímeros de ligação a potássio, as características estruturais e/ou químicas dos vários polímeros na forma de partículas que oferecem essas propriedades são presentemente descritas. Em algumas modalidades, os polímeros de ligação a potássio são polímeros reticulados de troca catiônica derivados de pelo menos um reticulador e pelo menos um monômero contendo grupos ácidos na sua forma protonada ou ionizada, tais como grupos sulfônicos, sulfúricos, carboxílicos, fosfônicos, fosfóricos, ou sulfâmicos, ou combinações dos mesmos. Em geral, a fração de ionização dos grupos ácidos dos polímeros utilizados nesta invenção é maior que cerca de 75% no pH fisiológico (por exemplo, em torno do pH 6,5) no cólon e a capacidade de ligação a potássio *in vivo* é maior que cerca de 0,6 mEq/grama, mais particularmente maior que cerca de 0,8 mEq/grama e ainda mais particularmente maior que cerca de 1,0 mEq/grama. Em geral, a ionização dos grupos ácidos é maior que cerca de 80%, mais particularmente, é maior que cerca de 90%, e o mais particularmente é cerca

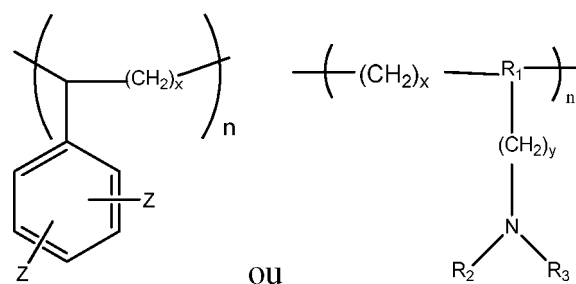
de 100% no pH fisiológico do cólon (por exemplo, em torno do pH 6,5). Em certas modalidades, os polímeros contendo ácido contêm mais de um tipo de grupo ácido. Em outros casos, os polímeros contendo ácido são administrados em suas formas de sal ou consideravelmente anidro e geram a forma ionizada, quando entram em contato com fluidos fisiológicos. Unidades estruturais representativas desses polímeros de ligação a potássio são apresentados na Tabela 1, onde o asterisco no final de uma ligação indica que a ligação está ligada a outra unidade estrutural ou a uma unidade de reticulação.

TABELA 1: Exemplos de unidades estruturais de troca catiônica - estruturas e capacidades de ligação teórica

	Massa molar por carga	Capacidade teórica	Fração de H titulável @pH 3	Fração de H titulável 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
	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

[0063] Outros polímeros de troca catiônica adequados contêm unidades repetidas com as seguintes estruturas:



em que R_1 é uma ligação ou nitrogênio, R_2 é hidrogênio ou Z, R_3 é Z ou $-\text{CH}(\text{Z})_2$, cada Z é independentemente SO_3H ou PO_3H , x é 2 ou 3, e Y é 0 ou 1, n é de cerca de 50 ou mais, mais particularmente, n é de cerca de 100 ou mais, ainda mais particularmente n é cerca de 200 ou mais, e o mais particularmente n é de cerca de 500 ou mais.

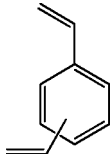
[0064] Polímeros sulfâmicos (isto é, quando $Z = \text{SO}_3\text{H}$) ou fosforamídicos (isto é, quando $Z = \text{PO}_3\text{H}$) podem ser obtidos a partir de precursores monoméricos ou polímeros de amina tratados com um agente de sulfonação, como adutos de trióxido de enxofre/amina ou um agente de fosfonação como P_2O_5 , respectivamente. Normalmente, os prótons ácidos de grupos fosfônicos podem ser trocados por cátions, como sódio ou potássio, em pH de aproximadamente 6 a aproximadamente 7.

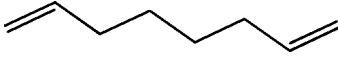
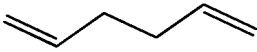
[0065] Monômeros de fosfonato apropriados incluem vinil fosfonato,

vinil-1,1-bis fosfonato e derivados etilênicos de ésteres fosfonocarboxílicos, oligo (metilenefosfonatos) e ácido hidroxietano-1,1-difosfônico. Métodos de síntese destes monômeros são bem conhecidos na técnica.

[0066] As unidades estruturais de troca catiônica e unidades de repetição contendo grupos ácidos, como descrito acima, são reticuladas para formar os polímeros reticulados de troca catiônica da invenção. Monômeros de reticulação representativos incluem aqueles apresentados na Tabela 2.

TABELA 2: Abreviações de Reticuladores e Estruturas

<u>Abreviação</u>	<u>Nome químico</u>	<u>Estrutura</u>	<u>Peso Molecular</u>
X-V-1	etilenobisacrilamida		168,2
X-V-2	N, N'-(etano-1,2-di-il)bis(3-(N-vinilformamido)propanamida)		310,36
X-V-3	N,N'-(propano-1,3-di-il)dietenossulfonamida		254,33
X-V-4	N,N'-bis(vinilsulfonilacetil)etileno diamina		324,38
X-V-5	1,3-bis(vinilsulfonil) 2-propanol		240,3
X-V-6	vinilsulfona		118,15
X-V-7	N,N'-metilenobisacrilamida		154,17
ECH	epicloridrina		92,52
DVB	Divinil benzeno		130,2

ODE	1,7-octadieno		110,2
HDE	1,5-hexadieno		82,15

[0067] A proporção de unidades de repetição para reticulador pode ser escolhida por aqueles versados na técnica com base nas propriedades físicas desejadas das partículas de polímero. Por exemplo, o grau de inchamento pode ser usado para determinar a quantidade de reticulação com base no entendimento geral daqueles versados na técnica de que conforme aumenta a reticulação, o grau de inchamento geralmente diminui. Em uma modalidade específica, a quantidade de reticulador na mistura de reação de polimerização está na faixa de 3 % em peso a 15% em peso %, mais especificamente na faixa de 5 % a 15% em peso e ainda mais especificamente na faixa de 8 % a 12% em peso, com base no peso total dos monômeros e reticuladores adicionados à reação de polimerização. Reticuladores podem incluir um ou uma mistura daqueles na Tabela 2.

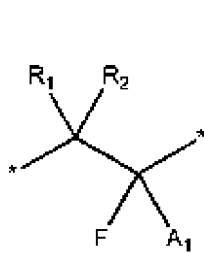
[0068] Em algumas modalidades, o polímero de troca catiônica reticulado inclui um grupo diminuidor de pKa, de preferência um substituinte retirador de elétrons, localizado adjacente ao grupo ácido, de preferência na posição alfa ou beta do grupo ácido. A posição preferida para o grupo que atrai elétrons é ligada ao átomo de carbono alfa do grupo ácido. Geralmente, substituintes que atraem elétrons são um grupo hidroxila, um grupo éter, um grupo éster, um grupo ácido, ou um átomo de haleto. Mais preferivelmente, o substituinte que atrai elétrons é um átomo de haleto. O mais preferivelmente, o grupo que atrai elétrons é fluoreto e está ligado ao átomo de carbono alfa do grupo ácido. Grupos ácidos são carboxílicos, fosfônicos, fosfóricos, ou combinações dos mesmos.

[0069] Outros polímeros particularmente preferidos resultam da polimerização de ácido alfa-flúor acrílico, ácido difluormaleico, ou um anidrido dos mesmos. Monômeros para uso aqui, incluem α -fluoracrilato e

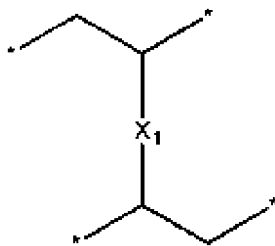
ácido difluormaleico, com α -fluoracrilato sendo o mais preferido. Este monômero pode ser preparado a partir de uma variedade de vias, veja, por exemplo, Gassen *et al*, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C. U., M. Ueda, *et al*. (1980). Macromolecules 13 (5): 1031-1036. O ácido difluormaleico é preparado por oxidação de compostos fluoraromáticos (Bogachev *et al*, Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83), ou derivados de furano fluorados (Veja a patente nos EUA 5.112.993). A modo de síntese de α -fluoracrilato é dada em EP 415.214.

[0070] Geralmente, o sal de um polímero reticulado de troca catiônica compreendia um grupo flúor e um grupo ácido é o produto da polimerização de pelo menos duas, e opcionalmente três, unidades monoméricas diferentes. Em alguns casos, um monômero compreende um grupo flúor e um grupo ácido e outro monômero é um monômero de arileno bifuncional ou um alquilenos bifuncionais, monômero contendo éter ou amida, ou uma combinação dos mesmos.

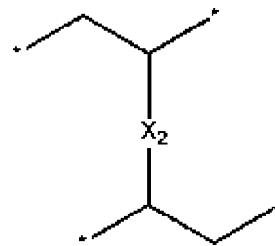
[0071] Em uma modalidade particular, o polímero reticulado de troca catiônica compreende unidades com Fórmulas 1 e 2, Fórmulas 1 e 3, ou Fórmulas 1, 2 e 3, onde a Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 são representadas pelas seguintes estruturas:



Fórmula 1



Fórmula 2



Fórmula 3

em que R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril; A_1 é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida. Mais especificamente, R_1 e R_2 são, cada um, independentemente hidrogênio, alquil,

cicloalquil, ou aril; A_1 é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico; X_1 é arileno; e X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida.

[0072] Quando X_2 é uma fração éter, a fração éter pode ser $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-$ ou $-(CH_2)_d-O-(CH_2)_e-O-(CH_2)_d-$, onde d e e são independentemente um número inteiro de 1 a 5. Em alguns casos, d é um número inteiro de 1 a 2, e e é um número inteiro de 1 a 3. Quando X_2 é uma fração amida, a fração amida pode ser $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ em que p é um número inteiro de 1 a 8. Em alguns casos, p é um número inteiro de 4 a 6.

[0073] A unidade correspondente à Fórmula 2 pode ser derivada de um monômero de reticulação bifuncional com a fórmula $CH_2=CH-X_1-CH=CH_2$ onde X_1 é como definido em relação à Fórmula 2. Além disso, a unidade correspondente à Fórmula 3 pode ser derivada de um monômero de reticulação bifuncional com a fórmula $CH_2=CH-X_2-CH=CH_2$ onde X_2 é como definido em relação à Fórmula 3.

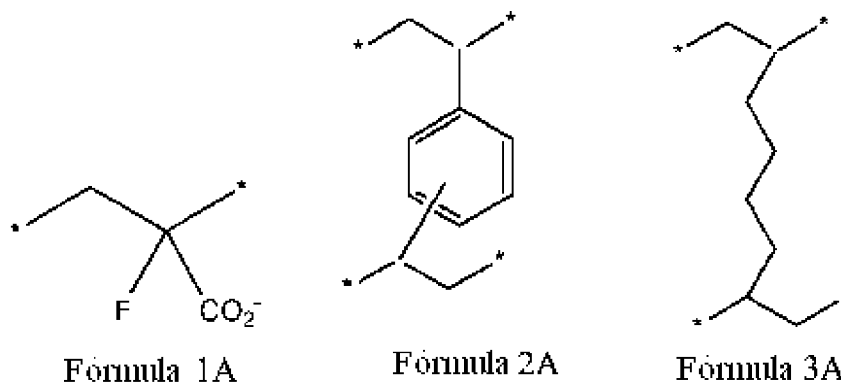
[0074] Em relação à Fórmula 1, em uma modalidade, R_1 e R_2 são hidrogênio e A_1 é carboxílico. Em relação à Fórmula 2, em uma modalidade, X_1 é um fenileno opcionalmente substituído e de preferência fenileno. Em relação à Fórmula 3, em uma modalidade, X_2 é etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno opcionalmente substituído; mais especificamente, X_2 é etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno; e de preferência X_2 é butileno. Em uma modalidade específica, R_1 e R_2 são hidrogênio, A_1 é carboxílico, X_1 é fenileno e X_2 é butileno.

[0075] Quaisquer das composições farmacêuticas da invenção podem compreender um polímero reticulado carboxílico de troca catiônica como aqui descrito. Especificamente, as composições podem incluir um polímero reticulado de troca catiônica compreendendo unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1 e 2, Fórmulas 1 e 3, ou Fórmulas 1, 2 e 3.

[0076] Em uma modalidade, o polímero reticulado de troca catiônica compreende pelo menos cerca de 80% em peso, particularmente pelo menos

cerca de 85% em peso, e mais particularmente pelo menos cerca de 90% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso de unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1 com base no peso total das unidades estruturais, como usado na mistura de polimerização correspondente às (i) Fórmulas 1 e 2, (ii) Fórmulas 1 e 3, ou (iii) Fórmulas 1, 2 e 3. Além disso, o polímero pode compreender uma unidade de Fórmula 1 com uma fração molar de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 ou de cerca de 0,90 a cerca de 0,92 com base no número total de mols de unidades correspondentes às (i) Fórmulas 1 e 2, (ii) Fórmulas 1 e 3, ou (iii) Fórmulas 1, 2 e 3.

[0077] Em alguns aspectos, o polímero reticulado de troca de cátions compreende unidades correspondentes às (i) Fórmulas 1A e 2A, (ii) Fórmulas 1A e 3A, ou (iii) Fórmulas 1A, 2A e 3A, onde as Fórmulas 1A, 2A e 3A são geralmente representadas pelas estruturas a seguir.



[0078] Na Fórmula 1 ou 1A, o ácido carboxílico está preferencialmente na forma de sal (ou seja, equilibrado com uma contra-íon, como Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , NH_4^+ , e semelhantes). Preferencialmente, o ácido carboxílico está na forma de sal e equilibrado com uma contra-íon de Ca^{2+} . Quando o ácido carboxílico da forma reticulado de troca catiônica está equilibrado com um contra-íon divalente, dois grupos de ácido carboxílico

podem estar associados com um cátion divalente.

[0079] Os polímeros aqui descritos são geralmente polímeros aleatórios onde a ordem exata das unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 ou 3 (derivadas de monômeros de Fórmulas 11, 22 ou 33) ou 1A, 2A ou 3A (derivado de monômeros de Fórmulas 11A, 22A ou 33A) não é predeterminada.

[0080] A presente invenção está também direcionada a polímeros reticulados de troca catiônica particularmente preferidos, compreendendo um grupo flúor e um grupo ácido que é o produto de polimerização de pelo menos três monômeros e processos para a sua preparação. Os polímeros ou composições farmacêuticas desses polímeros são úteis para se ligarem a potássio no trato gastrointestinal.

[0081] Em geral, dois dos três monômeros devem ser monômeros de reticulação bifuncionais com diferentes velocidades de reação com o monômero de metil fluoracrilato (MEFA). Sem querer se comprometer com qualquer teoria em particular, acredita-se que durante a polimerização, a utilização de dois diferentes monômeros de reticulação com diferentes velocidades de reação do monômero de Fórmula 11 (por exemplo, MeFA), permite que o monômero de reticulação de velocidade mais rápida seja consumido antes de outros monômeros, criando um intermediário que é rico em monômero de velocidade mais rápida. Isto por sua vez permite que os monômeros restantes sejam consumidos de forma que um segundo reticulador de velocidade de reação mais lenta forneça reticulação adicional. Uma demonstração, por exemplo, pode vir da análise do produto polimérico que revela uma distribuição de unidades de reticulação dentro da estrutura tal que o monômero de maior velocidade de reação esteja mais ricamente presente naquela(s) fração(ões) do polímero produzida(s) anteriormente na reação de polimerização, enquanto que a estrutura de monômero de menor velocidade de reação esteja mais ricamente presente na(s) fração(ões) do produto final

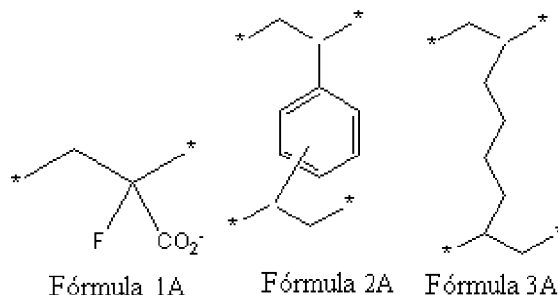
produzidas posteriormente.

[0082] Em uma modalidade, o polímero contém unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3 e tem uma proporção de peso da unidade estrutural correspondente à Fórmula 2 para a unidade estrutural correspondente à Fórmula 3 de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, de cerca de 2:1 a 1:2, ou cerca de 1:1. Além disso, este polímero pode ter uma razão molar da unidade estrutural de Fórmula 2 sobre a unidade estrutural de Fórmula 3 de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1; de cerca de 0,5:1 a cerca de 1,3:1, de cerca de 0,8 a cerca de 0,9, ou cerca de 0,85:1.

[0083] Geralmente, as unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3 do terpolímero têm proporções específicas, por exemplo, onde as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1 constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80 a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso, ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso com base no peso total de unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3 no polímero, calculado com base nas quantidades dos monômeros e reticuladores, ou os monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33, que são usados na reação de polimerização, e a proporção de peso da unidade estrutural correspondente à Fórmula 2 para a unidade estrutural correspondente à Fórmula 3 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou cerca de 1:1. Além disso, a razão de unidades estruturais, quando expressa como a fração molar da unidade estrutural de Fórmula 1 no polímero é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94, ou de cerca de 0,9 a cerca de 0,92, com base no número total de mols de unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3, e a razão molar da unidade estrutural de Fórmula 2 sobre a unidade estrutural de Fórmula 3 é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1, ou de cerca de 0,8 a cerca de 0,9, ou 0,85:1; novamente esses cálculos são feitos usando os valores dos monômeros e reticuladores, ou dos monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33, que são usados na reação de

polimerização. Não é necessário calcular a conversão.

[0084] Em alguns aspectos, o polímero reticulado de troca catiônica compreende unidades correspondentes às Fórmulas 1A, 2A e 3A, em que a Fórmula 1A, Fórmula 2A e Fórmula 3A correspondem às estruturas a seguir.

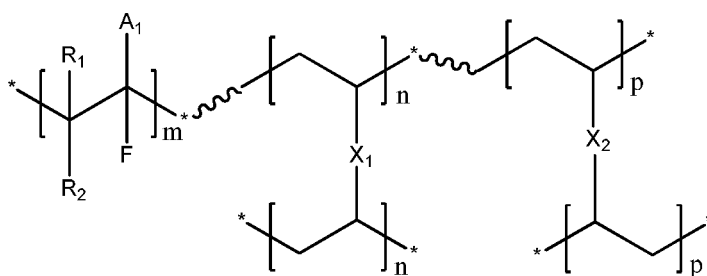


[0085] Na Fórmula 1 ou 1A, o ácido carboxílico pode estar na forma de ácido (ou seja, equilibrado com hidrogênio), na forma de sal (ou seja, equilibrado com um contra-íon, como Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , NH_4^+ , e semelhantes) ou em uma forma de éster (ou seja, equilibrado com um alquil, tal como metil). Preferencialmente, o ácido carboxílico está na forma de sal e equilibrado com uma contra-íon de Ca^{2+} . Quando o ácido carboxílico da forma reticulada de troca catiônica está equilibrado com um contra-íon divalente, dois grupos de ácido carboxílico podem estar associados com um cátion divalente.

[0086] As unidades estruturais do terpolímero podem ter proporções específicas, por exemplo, onde as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1A constituem pelo menos cerca de 85% em peso ou de cerca de 80 a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso, ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso com base no peso total de unidades estruturais de Fórmulas 1A, 2A e 3A, calculado com base nas quantidades de monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A usados na reação de polimerização, e a proporção de peso da unidade estrutural correspondente à Fórmula 2A para a unidade estrutural correspondente à Fórmula 3A é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou cerca de 1:1. Além disso, a razão de unidades

estruturais, quando expressa como a fração molar da unidade estrutural de Fórmula 1A no polímero é de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94, ou de cerca de 0,9 a cerca de 0,92, com base no número total de mols das unidades estruturais de Fórmulas 1A, 2A e 3A, calculada a partir da quantidade de monômeros de Fórmulas 11A, 22A e 33A usadas na reação de polimerização, e a razão molar da unidade estrutural de Fórmula 2A sobre a unidade estrutural de Fórmula 3A é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1, de cerca 0,5:1 a cerca de 1,3:1, de cerca de 0,8:1 a cerca de 0,9:1, ou cerca de 0,85:1.

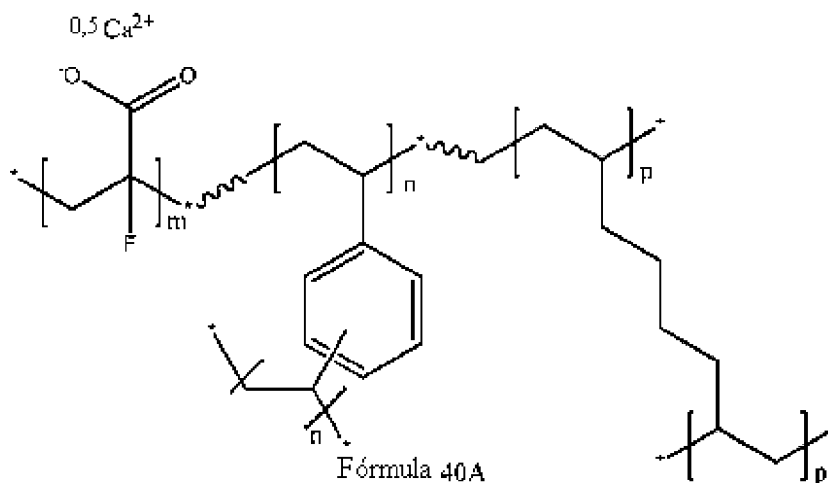
[0087] Um polímero de troca catiônica derivado de monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33, seguido por hidrólise, pode ter uma estrutura representada como se segue:



Fórmula 40

em que R_1, R_2, A_1, X_1 e X_2 são como definidos em relação às Fórmulas 1, 2 e 3 e m está na faixa de cerca de 85 a cerca de 93% em mols, n está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols e p está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols, calculados com base nas razões de monômeros adicionados à mistura de polimerização. As ligações onduladas nas estruturas do polímero de Fórmula 40 são incluídas para representar a ligação aleatória de unidades estruturais umas as outras, onde a unidade estrutural de Fórmula 1 pode ser ligado a outra unidade estrutural de Fórmula 1, uma unidade estrutural de Fórmula 2, ou uma unidade estrutural de Fórmula 3; as unidades estruturais de Fórmulas 2 e 3 têm a mesma faixa de possibilidades de ligação.

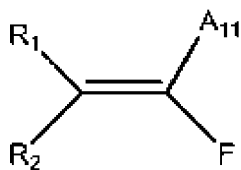
[0088] Usando o processo de polimerização aqui descrito, com monômeros em geral representados pelas Fórmulas 11A, 22A e 33A, seguidos por hidrólise e troca de íons cálcio, um polímero representado pela estrutura geral mostrada abaixo é obtido:



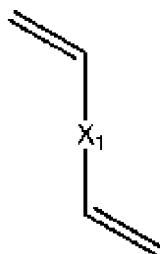
onde m está na faixa de cerca de 85 a cerca de 93% em mols, n está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols e p está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols, calculados com base nas razões de monômeros adicionados à mistura de polimerização. As ligações onduladas nas estruturas de polímero de Fórmula 40A são incluídas para representar a ligação aleatória de unidades estruturais umas as outras onde a unidade estrutural de Fórmula 1A pode ser ligada a outra unidade estrutural de Fórmula 1A, uma unidade estrutural de fórmula 2A, ou um unidade estrutural de Fórmula 3A; as unidades estruturais de Fórmulas 2A e 3A têm a mesma faixa de possibilidades de ligação.

[0089] O polímero reticulado de troca catiônica é geralmente um produto de reação de uma mistura de polimerização que é submetida a condições de polimerização. A mistura de polimerização também pode conter componentes que não são quimicamente incorporados no polímero. O polímero reticulado de troca catiônica compreende tipicamente um grupo flúor e um grupo ácido que é o produto da polimerização de três unidades monoméricas diferentes, onde um monômero compreende um grupo flúor e

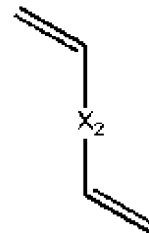
um grupo ácido, outro monômero é um monômero de arileno bifuncional e um terceiro monômero é um alquilenos bifuncional, monômero contendo éter ou amida. Mais especificamente, o polímero reticulado de troca catiônica pode ser um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros de Fórmulas 11, 22, 33. O monômero de fórmula 11, o monômero de Fórmula 22, e o monômero de Fórmula 33 têm as fórmulas gerais:



Fórmula 11



Fórmula 22



Fórmula 33

em que R_1 e R_2 são como definidos em relação à Fórmula 1, X_1 é como definido em relação à Fórmula 2, X_2 é como definido em relação à Fórmula 3, e A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente protegido. Em uma modalidade preferida, A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico protegido. A mistura de polimerização normalmente compreende ainda um iniciador de polimerização.

[0090] O produto de reação da mistura de polimerização compreendendo as Fórmulas 11, 22, 33, compreende um polímero com grupos ácidos protegidos e compreende unidades correspondentes à fórmula 10 e unidades correspondentes às Fórmulas 2 e 3.

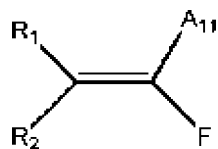
[0091] Geralmente, a mistura de reação contém pelo menos cerca de 80% em peso, particularmente pelo menos cerca de 85% em peso e mais particularmente, pelo menos cerca de 90% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso de monômeros correspondentes à Fórmula 11 com base no peso total dos monômeros correspondentes às Fórmula 11, 22

e 33; e a mistura com uma proporção de peso do monômero correspondendo à Fórmula 22 para o monômero correspondendo à Fórmula 33 de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, de cerca de 2:1 a 1:2, ou cerca de 1:1. Além disso, a mistura de reação pode compreender uma unidade correspondente à Fórmula 11 com uma fração molar de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros correspondentes às Fórmulas 11, 22 e 33 e a mistura com uma razão molar do monômero correspondente à Fórmula 22 sobre o monômero correspondente à Fórmula 33 de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1; de cerca de 0,5:1 a cerca de 1,3:1, de cerca de 0,8 a cerca de 0,9, ou cerca de 0,85:1.

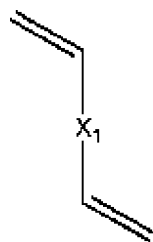
[0092] Em algumas modalidades, o polímero útil para tratar hipercalcemia pode ser uma resina com propriedades físicas discutidas aqui e compreendendo sulfonato de poliestireno reticulado com divinil benzeno. várias resinas com esta estrutura estão disponíveis em The Dow Chemical Company sob o nome comercial Dowex, como Dowex 50WX2, 50WX4 ou 50WX8.

[0093] O polímero reticulado de troca catiônica é geralmente o produto de reação de uma mistura de polimerização que é submetida a condições de polimerização. A mistura de polimerização também pode conter componentes que não são quimicamente incorporados no polímero. O polímero reticulado de troca catiônica compreende tipicamente um grupo flúor e um grupo ácido que é o produto da polimerização de pelo menos dois, e opcionalmente três, unidades monoméricas diferentes, onde um monômero compreende um grupo flúor e um grupo ácido e o outro monômero é um monômero de arileno bifuncional ou um alquilenos bifuncional, monômero contendo éter ou amida, ou uma combinação dos mesmos. Mais especificamente, o polímero reticulado de troca catiônica pode ser um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros de (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33. Os

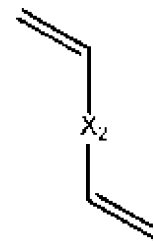
monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33 são em geral representados por



Fórmula 11



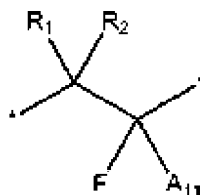
Fórmula 22



Fórmula 33

em que R_1 e R_2 são como definidos em relação à Fórmula 1, X_1 é como definido em relação à Fórmula 2, X_2 é como definido em relação à Fórmula 3, e A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente protegido. Em uma modalidade preferida, A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico protegido.

[0094] O produto de uma reação de polimerização compreendendo monômeros de (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33, compreende um polímero com grupos ácidos opcionalmente protegidos e compreende unidades correspondentes à Fórmula 10 e unidades correspondentes às Fórmulas 2 e 3. Produtos poliméricos com grupos ácidos protegidos podem ser hidrolisados para formar um polímero com grupos ácidos desprotegidos e compreendendo unidades correspondentes às Fórmulas 1, 2 e 3. As unidades estruturais geralmente representadas pela Fórmula 10 têm a estrutura



Fórmula 10

em que R_1 , R_2 e A_{11} são como definido em relação à Fórmula 11.

[0095] Em modalidades preferidas de quaisquer dos métodos da invenção em que o polímero reticulado de troca catiônica é um produto de

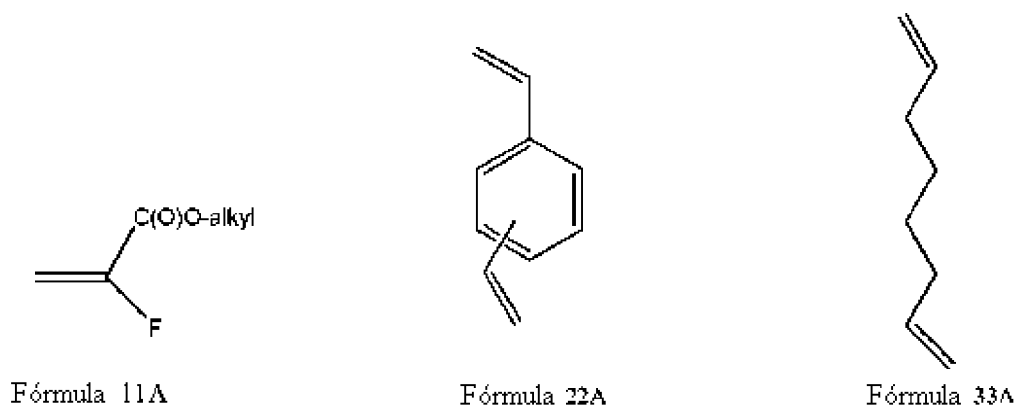
reação de uma mistura de polimerização de monômeros, A11 é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico protegido. O polímero formado na reação de polimerização contém grupos carboxílicos, fosfônicos, ou fosfóricos protegidos. Um agente de hidrólise pode ser adicionado ao polímero formado na reação de polimerização para hidrolisar esses grupos protegidos, convertendo-os em grupos carboxílicos, fosfônicos, ou grupos fosfóricos, ou podem ser utilizados outros métodos de desproteção bem conhecidos na técnica. O polímero hidrolisado é preferivelmente submetido a troca iônica para obter um sal de polímero preferido para uso terapêutico.

[0096] Em uma modalidade, a mistura de reação compreende pelo menos cerca de 80% em peso, particularmente pelo menos cerca de 85% em peso e mais particularmente, pelo menos cerca de 90% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso de monômeros correspondentes à Fórmula 11 com base no peso total dos monômeros correspondentes às (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33. Além disso, a mistura de reação pode compreender uma unidade de Fórmula 11 com uma fração molar de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 com base no número total de mols dos monômeros correspondentes às (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33.

[0097] Em uma modalidade, a mistura de reação de polimerização contém monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33 e tem uma proporção de peso do monômero correspondente à Fórmula 22 para o monômero correspondente à Fórmula 33 de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, de cerca de 2:1 a 1:2, ou cerca de 1:1. Além disso, esta mistura pode ter uma razão molar do monômero de Fórmula 22 sobre o monômero de Fórmula 33 de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1; de cerca de 0,5:1 a cerca de 1,3:1, de

cerca de 0,8:1 a cerca de 0,9:1, ou cerca de 0,85:1.

[0098] Polímeros reticulados de troca catiônica particulares são o produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros de (i) Fórmulas 11 e 22, (ii) Fórmulas 11 e 33, ou (iii) Fórmulas 11, 22 e 33. Os monômeros são geralmente representados pelas Fórmulas 11A, 22A e 33A com a estrutura:



onde alquil é de preferência selecionado de metil, etil, propil, iso-propil, butil, iso-butil, sec-butil, terc-butil, pentil, iso-pentil, sec-pentil ou terc-pentil. Mais preferivelmente, o grupo alquil é metil ou terc-butil. A fração -O-alquil protege a fração carboxila de reagir com outras frações reativas durante a reação de polimerização e pode ser removida por hidrólise ou por outros métodos de desproteção, conforme descrito em maiores detalhes abaixo.

[0099] Além disso, a mistura de reação de polimerização contém pelo menos cerca de 80% em peso, particularmente pelo menos cerca de 85% em peso e mais particularmente, pelo menos cerca de 90% em peso ou de cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 95% em peso, de cerca de 85% em peso a cerca de 93% em peso ou de cerca de 88% em peso a cerca de 92% em peso de monômeros correspondentes à Fórmula 11A com base no peso total dos monômeros que são geralmente representados pelas (i) Fórmulas 11A e 22A, (ii) Fórmulas 11A e 33A, ou (iii) Fórmulas 11A, 22A e 33A. Além disso, a mistura de

reação pode compreender uma unidade de Fórmula 11A com uma fração molar de pelo menos cerca de 0,87 ou de cerca de 0,87 a 0,94, ou de cerca de 0,9 a cerca de 0,92 com base no número total de mols dos monômeros presentes no polímero, que são geralmente representados pelas (i) Fórmulas 11A e 22A, (ii) Fórmulas 11A e 33A, ou (iii) Fórmulas 11A, 22A e 33A.

[00100] Em alguns casos, a mistura de reação contém monômeros de Fórmulas 11, 22 e 33 a proporção de peso do monômero geralmente representado pela Fórmula 22A para o monômero geralmente representado pela Fórmula 33A de cerca de 4:1 a cerca de 1:4 ou cerca de 1:1. Além disso, esta mistura tem uma razão molar do monômero de Fórmula 22A sobre o monômero de Fórmula 33A de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, de cerca de 0,2:1 a cerca de 3,5:1; de cerca de 0,5:1 a cerca de 1,3:1, de cerca de 0,8:1 a cerca de 0,9:1, ou cerca de 0,85:1.

[00101] Em uma modalidade preferida, uma reação de polimerização iniciada é empregada quando um iniciador de polimerização é usado na mistura de reação de polimerização para auxiliar o início da reação de polimerização. Ao preparar o poli(metilfluoracrilato) ou (poliMeFA) ou qualquer outro polímero reticulado de troca catiônica usado na invenção em uma reação de polimerização em suspensão, a natureza do iniciador de radical livre desempenha uma função na qualidade da suspensão em termos de estabilidade da partícula de polímero, produção de partículas de polímero, e do formato da partícula de polímero. Uso de iniciadores de radicais livres insolúveis em água, como lauroil peróxido, pode produzir partículas de polímero em um alto rendimento. Sem estar vinculado a qualquer teoria em particular, acredita-se que um iniciador de radical livre insolúvel em água inicie a polimerização principalmente na fase dispersa contendo os monômeros de Fórmulas 11 e 22, 11 e 33, ou 11, 22 e 33. Esse esquema de reação fornece partículas de polímero, em vez de um gel de polímero em

massa. Assim, o processo usa iniciadores de radical livre com hidrossolubilidade inferior a 0,1 g/L, em particular inferior a 0,01 g/L. Em modalidades particulares, as partículas de polimetilfluoracrilato são produzidas com uma combinação de um iniciador de radical livre de baixa hidrossolubilidade e da presença de um sal na fase aquosa, como cloreto de sódio.

[00102] O iniciador de polimerização pode ser escolhido dentre uma variedade de classes de iniciadores. Por exemplo, iniciadores que geram radicais que imitam polímero na exposição ao calor, incluem peróxidos, persulfatos ou iniciadores tipo azo (p. ex., 2,2'-azobis(2-metilpropionitrila), lauroil peróxido (LPO), terc-butil hidroperóxido, dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato), 2,2'-azobis(2-metil-N-(2-hidroxietil) propionamida), 2,2'-azobis(2-(2-imidazolin-2-il)propano), (2,2''-azo bis-(2,4-dimetilvaleronitrila), azobisisobutironitrila (AIBN) ou uma combinação dos mesmos. Outra classe de radicais iniciadores de polímeros é a de radicais gerados por reações redox, tal como persulfatos e aminas. Radicais também podem ser gerados pela exposição de determinados iniciadores à luz ultravioleta ou exposição ao ar.

[00103] Para aquelas reações de polimerização que contêm componentes adicionais na mistura de polimerização que não são destinados a serem incorporados no polímero, tais componentes adicionais tipicamente compreendem tensoativos, solventes, sais, tampões, inibidores de polimerização em fase aquosa e/ou outros componentes conhecidos por aqueles versados na técnica. Quando a polimerização é realizada em um modo de suspensão, os componentes adicionais podem estar contidos em uma fase aquosa, enquanto os monômeros e iniciador podem estar contidos em uma fase orgânica. Quando uma fase aquosa está presente, a fase aquosa pode ser composta por água, tensoativos, estabilizadores, tampões, sais e inibidores de polimerização. Um tensoativo pode ser selecionado do grupo que consiste em um aniônico, catiônico, não iônico, anfótero, zwitteriônico, ou uma

combinação dos mesmos. Tensoativos aniônicos são tipicamente baseadas em ânions sulfato, sulfonato ou carboxilato. Estes tensoativos incluem dodecil sulfato de sódio (SDS), lauril sulfato de amônio, outros sais de alquil sulfato, laureth sulfato de sódio (ou lauriléter sulfato de sódio (SLES)), sal de sódio e N-lauroilsarcosina, laurildimetilamino-óxido (LDAO), etiltrimetilamôniobrometo (CTAB), sal de bis(2-etilexil) sulfosuccinato de sódio, sulfonato de alquil benzeno, sabonetes, sais de ácido graxo, ou uma combinação dos mesmos. Tensoativos catiônicos, por exemplo, contêm cátions de amônio quaternário. Estes tensoativos são brometo de cetil trimetilamônio (CTAB ou brometo de hexadecil trimetil amônio), cloreto de cetilpiridínio (CPC), amina polioxietilamina (POEA), cloreto de benzalcônio (BAC), cloreto de benzetônio (BZT), ou uma combinação dos mesmos. Tensoativos zwitteriônicos ou anfotéricos incluem dodecil betaína, óxido de dodecil dimetilamina, cocamidopropil betaína, coco anfo glicinato, ou uma combinação dos mesmos. Tensoativos não iônicos incluem óxido de alquil poli(etileno), copolímeros de óxido de poli(etileno), e óxido de poli(propileno) (comercialmente chamado de Poloxâmeros ou Poloxaminas), alquil poliglicosídeos (incluindo octil glicosídeo, decil maltosídeo, álcoois graxos, álcool cetílico, álcool oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA), ou uma combinação dos mesmos. Outros tensoativos farmacologicamente aceitáveis são bem conhecidos na técnica e são descritos em McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, N. American Edition (2007).

[00104] Estabilizadores de reação de polimerização podem ser selecionados do grupo que consiste em polímeros orgânicos e estabilizadores de particulados inorgânicos. Exemplos incluem álcool polivinílico-co-vinilacetato e sua gama de produtos hidrolisados, polivinilacetato, polivinilpirrolidinona, sais de ácido poliacrílico, éteres de celulose, gomas naturais, ou uma combinação dos mesmos.

[00105] Tampões podem ser selecionados do grupo que consiste em,

por exemplo, ácido 4-2-hidroxi-1-piperazinoetanossulfônico, ácido 2-[[tris(hidroximetil)metil]amino]etanossulfônico, ácido 3-(N-morfolino)propanossulfônico, ácido piperazino-N,N'-bis(2-etanossulfônico), fosfato de sódio dibásico heptaidratado, fosfato de sódio monobásico monoidratado ou uma combinação dos mesmos.

[00106] Sais de reação de polimerização podem ser selecionados do grupo que consiste em cloreto de potássio, cloreto de cálcio, brometo de potássio, brometo de sódio, bicarbonato de sódio, peroxodissulfato de amônio, ou uma combinação dos mesmos.

[00107] Inibidores de polimerização podem ser utilizados como conhecido na técnica e selecionados do grupo que consiste em 1,1,3-tris(2-metil-4-hidróxi-5-terc-butilfenil)butano, 1,3,5-trimetil-2,4,6-tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzil)benzeno, 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano-5-metanol, 2,2'-etilideno-bis(4,6-di-terc-butilfenol), 2,2'-etilidenebis(4,6-di-terc-butilfenil) fluorfosfite, 2,2'-metilenebis(6-terc-butil-4-etilfenol), 2,2'-metilenebis(6-terc-butil-4-metilfenol), 2,5-di-terc-butil-4-metoxifenol, 2,6-di-terc-butil-4-(dimetilaminometil)fenol, oxima de 2-heptanona, 3,3',5,5'-tetrametilbifenil-4,4'-diol, 3,9-bis(2,4-dicumilfenóxi)-2,4,8,10-tetraoxa-3,9-difosfospiro[5.5]undecano, 4,4-dimetiloxazolidina, oxima de 4-metil-2-pentanona, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano, 6,6'-dihidróxi-5,5'-dimetóxi-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxaldeído, distearil-3,3'-tiodipropionato, ditetradecil-3,3'-tiodipropionato, ditridecil-3,3'-tiodipropionato, octadecil-3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato, pentaeritritol tetraquis(3,5-di-terc-butil-4-hidroxihidrocinaamato), poli(1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina), D-isoascorbato de sódio monoidratado, tetraquis(2,4-di-terc-butilfenil)-4,4'-bifenildifosfonito, tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibenzil) isocianurato, tris(4-terc-butil-3-hidróxi-2,6-dimetilbenzil) isocianurato, nitrito de sódio ou uma combinação dos mesmos.

[00108] Geralmente, a mistura de polimerização é submetida a

condições de polimerização. Embora a polimerização em suspensão seja preferida, como já foi discutido aqui, os polímeros usados nesta invenção podem também ser preparados em processos de polimerização em emulsão, solução ou em massa. Os detalhes de tais processos estão dentro da competência de alguém versado na técnica com base na divulgação desta invenção. As condições de polimerização normalmente incluem pressões, temperaturas de reação de polimerização, geometria de reator e mistura, sequência e velocidade de adição de misturas de polimerização e semelhantes. Temperaturas de polimerização estão normalmente na faixa de aproximadamente 50 a 100°C. Pressões de polimerização são normalmente executadas sob pressão atmosférica, mas podem ser executados sob pressões mais elevadas (por exemplo, 130 PSI de nitrogênio). A mistura da polimerização depende da escala da polimerização e do equipamento utilizado, e está dentro da competência de uma pessoa ordinariamente versada na técnica. Vários polímeros de alfa-fluoracrilato e a síntese destes polímeros são descritos na Publicação do Pedido de Patente No. U.S. 2005/0220752, aqui incorporada como referência.

[00109] Conforme descrito em maiores detalhes em conexão com os exemplos neste documento, em várias modalidades particulares, o polímero reticulado de troca catiônica pode ser sintetizado através da preparação de uma fase orgânica e uma fase aquosa. A fase orgânica tipicamente contém um iniciador de polimerização e (i) um monômero de Fórmula 11 e um monômero de Fórmula 22, (ii) um monômero de Fórmula 11 e um monômero da fórmula 33, ou (iii) monômeros de Fórmulas 11, 22, e 33. A fase aquosa geralmente contém um estabilizador de suspensão de polimerização, um sal solúvel em água, água e opcionalmente, um tampão. A fase orgânica e a fase aquosa são então combinadas e agitadas sob nitrogênio. A mistura é geralmente aquecida a cerca de 60°C a cerca 80°C por cerca de 2,5 a cerca de 3,5 horas, elevada até 95°C após a polimerização ser iniciada e, em seguida,

resfriada a temperatura ambiente. Após o resfriamento, a fase aquosa é removida. A água é adicionada à mistura, a mistura é agitada, e o sólido resultante é filtrado. O sólido é lavado com água, álcool ou misturas de álcool/água.

[00110] Como descrito acima, estabilizadores de suspensão de polimerização, como o álcool polivinílico, são usados para prevenir a coalescência de partículas durante o processo de polimerização. Além disso, foi observado que a adição de cloreto de sódio na fase aquosa diminuiu a coalescência e a agregação de partículas. Outros sais adequados a este fim incluem sais que são solúveis na fase aquosa. Nesta modalidade, os sais solúveis em água são adicionados a uma concentração de cerca de 0,1% em peso a cerca de 10% em peso, particularmente de cerca de 2% em peso a cerca de 5% em peso, e ainda mais particularmente de cerca de 3% em peso a cerca de 4% em peso.

[00111] De preferência, uma fase orgânica de metil 2-fluoracrilato (90% em peso), 1,7-octadieno (5% em peso) e divinilbenzeno (5% em peso) é preparada e 0,5% em peso de lauroil peróxido é adicionado para iniciar a reação de polimerização. Além disso, é preparada uma fase aquosa de água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. Sob nitrogênio e enquanto a temperatura é mantida abaixo de cerca de 30°C, as fases aquosa e orgânica são misturadas. Uma vez misturada completamente, a mistura de reação é gradualmente aquecida com agitação contínua. Após a reação de polimerização ser iniciada, a temperatura da mistura de reação é elevada até cerca de 95°C. Uma vez que a reação de polimerização seja concluída, a mistura de reação é resfriada a temperatura ambiente e a fase aquosa é removida. O sólido pode ser isolado por filtração, assim a água for adicionada à mistura. O sólido filtrado é lavado com água e em seguida com uma mistura de metanol/água. O produto resultante é um terpolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado.

[00112] Conforme aqui discutido, após a polimerização, o produto pode ser hidrolisado ou desprotegido de outra forma pelos métodos conhecidos na técnica. Para a hidrólise do polímero que possui grupos éster ter para formar um polímero com grupos de ácido carboxílico, de preferência, o polímero é hidrolisado com uma base forte (por exemplo, NaOH, KOH, $Mg(OH)_2$ ou $Ca(OH)_2$) para remover o grupamento alquil (por exemplo, metil) e formar o sal de carboxilato. Alternativamente, o polímero pode ser hidrolisado com um ácido forte (por exemplo, HCl) para formar o sal de carboxilato. Preferencialmente, o terpolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno é hidrolisado com um excesso de solução aquosa de hidróxido de sódio a uma temperatura de cerca de 30°C a cerca de 100°C para produzir o terpolímero de (sódio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Tipicamente, a reação de hidrólise é realizada por cerca de 15 a 25 horas. Após a hidrólise, o sólido é filtrado e lavado com água e/ou álcool.

[00113] O cátion do sal de polímero formado na reação de hidrólise ou em outra etapa de desproteção depende da base utilizada nessa etapa. Por exemplo, quando é utilizado hidróxido de sódio como a base, é formado o sal de sódio do polímero. Este íon de sódio pode ser trocado por outro cátion através do contato do sal de sódio com um excesso de um sal de metal aquoso para produzir um sólido insolúvel do sal de polímero desejado. Após a troca iônica desejada, o produto é lavado com um álcool e/ou água e seco diretamente, ou seco após um tratamento de desidratação com álcool desnaturado; de preferência, o produto é lavado com água e seco diretamente. Por exemplo, o sal de sódio do polímero de troca catiônica é convertido no sal de cálcio por lavagem com uma solução que substitui o sódio por cálcio, por exemplo, utilizando cloreto de cálcio, acetato de cálcio, gluconato e lactato de cálcio ou uma combinação desses. E, mais especificamente, para trocar de íons sódio por íons cálcio, o terpolímero de (sódio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno é posto em contato com um excesso de cloreto

de cálcio aquoso para produzir um sólido insolúvel de terpolímero de (cálcio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado.

[00114] Usando este processo de polimerização em suspensão, o polímero de poliMeFA reticulado é isolado com bom rendimento, geralmente acima de 85%, mais especificamente, acima de cerca de 90%, e ainda mais especificamente, acima de 93%. O rendimento da segunda etapa (isto é, hidrólise) de preferência, é de 100%, proporcionando um rendimento global acima de cerca de 85%, mais especificamente acima de cerca de 90%, e ainda mais especificamente acima de cerca de 93%.

[00115] Para adicionar um poliol linear às composições estabilizadas de poliol linear da invenção, o sal do polímero é impregnado com uma solução aquosa de poliol (por exemplo, sorbitol), tipicamente com a pasta fluida contendo uma quantidade em excesso de poliol com base no peso do polímero. A execução dessa etapa pode reduzir o fluoreto inorgânico na composição. A pasta fluida é mantida sob condições conhecidas por aqueles versados na técnica, como, por pelo menos 3 horas e à temperatura e pressão ambiente. Os sólidos são em seguida filtrados e secos até o teor de umidade desejado.

[00116] As composições da invenção são testadas por suas características e propriedades usando uma variedade de procedimentos de testes estabelecidos. Por exemplo, a porcentagem de fluoreto inorgânico na composição é testada pela mistura de uma amostra seca da composição com o C-Wax em uma proporção definida, e feitura de um pélete, pressionando com uma força de cerca de 40kN em um copo de alumínio. O teor porcentual de flúor é analisado por fluorescência de raios X de um modo conhecido por aqueles versados na técnica, por exemplo, usando um Bruker AXS SRS 3400 (Bruker AXS, Wisconsin). Em geral, a quantidade de flúor orgânico na composição é inferior a 25% em peso, de preferência inferior a 20 % em peso, de maior preferência 7% em peso a 25% em peso e da maior preferência 7%

em peso a 20% em peso com base no peso total da composição. O porcentual de cálcio no polímero ou composição é testado após a extração com um ácido apropriado (por exemplo, ácido clorídrico 3M) usando a análise de espectroscopia de emissão ótica em plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) de uma maneira conhecida por aqueles versados na técnica, por exemplo, usando um IRIS Intrepid II XSP da Thermo (Thermo Scientific, Waltham, MA). Em geral, a quantidade de cálcio no polímero está na faixa de cerca de 8% em peso a cerca de 25% em peso e de preferência cerca de 10% em peso a cerca de 20% em peso, com base no peso total do polímero .

[00117] Também, por exemplo, a capacidade de ligação a potássio pode ser usada para caracterização do polímeros ou composição. Neste exemplo, a capacidade de ligação a potássio é realizada *in vitro* por pesagem e transferência de aproximadamente 300 mg de uma amostra seca de polímero ou composição para um frasco de 40 mL com tampa rosqueada e, em seguida adição de um volume calculado de solução de KCl a 200 mM para alcançar um concentração de 20 mg/mL da substância de teste. O frasco é agitado vigorosamente por duas horas e o sobrenadante é filtrado por um filtro de 0,45 µm, seguido por diluição de 1:20 em água. O sobrenadante é analisado por concentração de potássio através de ICP-OES, e a ligação a potássio é calculada através da seguinte fórmula.

$$\text{Ligação a potássio} = \frac{20 \text{ (fator de diluição)}}{20 \text{ mg/mL (conc. da amostra)}} \times ([K]_{\text{branco}} - [K]_{\text{amostra}}) \frac{\text{mmol de K}}{\text{g de polímero}}$$

[00118] Um aspecto da invenção é um método de remoção de íons potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal que dela necessite com um polímero reticulado de troca catiônica ou uma composição farmacêutica da invenção. O polímero reticulado de troca catiônica geralmente tem uma alta capacidade de troca global. A capacidade de troca global é a quantidade máxima de cátions ligados ao polímero de troca catiônica medida em mEq/g. Uma maior capacidade de troca é desejada, pois é uma medida da densidade de grupos ácidos no polímero e quanto mais

grupos ácidos por unidade de peso, maior a capacidade de troca global do polímero.

[00119] Os polímeros reticulados troca catiônica e as composições compreendendo poliol linear e polímero reticulado de troca catiônica também têm geralmente uma alta capacidade de ligação a potássio. Em particular, a capacidade de ligação *in vivo* é relevante para o benefício terapêutico de um paciente. Geralmente, uma maior capacidade de ligação *in vivo* resulta em um efeito terapêutico mais pronunciado. Entretanto, já que pacientes podem ter uma ampla gama de respostas à administração de polímeros de troca catiônica, uma medida da capacidade de ligação *in vivo* a potássio é a média da capacidade de ligação *in vivo* calculada para um grupo de amostra. O termo "alta capacidade", conforme aqui utilizado abrange uma média de ligação *in vivo* de cerca de 1,0 mEq ou mais de potássio por grama de polímero.

[00120] Uma medida da capacidade de ligação a potássio *in vivo* é o uso de aspirados humanos *ex vivo*. Para este método, pacientes saudáveis recebem uma refeição como uma mímica de digestão e alíquotas de quimo são então coletadas usando um tubo colocado no lúmen do intestino delgado e outras partes dos intestinos. Por exemplo, indivíduos normais são intubados com um tubo polivinílico de duplo lúmen, com uma bolsa de peso determinado de mercúrio aderida à extremidade do tubo para facilitar o movimento do tubo no intestino delgado. Uma abertura de aspiração do tubo de duplo lúmen está localizado no estômago e a outra abertura está no ligamento de Treitz (no jejuno superior). A colocação ocorre com a utilização de fluoroscopia. Depois que o tubo é colocado, 550 mL de uma refeição-teste líquida padrão (complementada com um marcador, polietileno glicol (PEG) - 2 g/550mL) é infundida no estômago através da abertura gástrica em uma velocidade de 22 mL por minuto. São necessários aproximadamente 25 minutos para a refeição inteira chegar ao estômago. Essa taxa de ingestão

simula a duração do tempo necessário para comer refeições normais. O quimo jejunal é aspirado pelo tubo cujo lúmen está localizado no ligamento de Treitz. Este fluido é coletado continuamente durante intervalos de 30 minutos por um período de duas horas e meia. Este processo resulta em cinco amostras que são misturadas, medidas por volume, e liofilizadas.

[00121] O procedimento de ligação a potássio é idêntico àquele descrito abaixo com o experimento de tampão não interferente, exceto pelo fato do líquido de aspirado *ex vivo* ser usado (após reconstituição do material liofilizado na quantidade apropriada de água deionizada). A capacidade de ligação no aspirado *ex vivo* (VA) é calculada a partir da concentração de potássio no aspirado com e sem polímero. Em algumas modalidades, a média da capacidade de ligação *ex vivo* de um aspirado gastrointestinal humano pode ser igual ou superior a cerca de 0,7 mEq por grama de polímero. Mais especificamente, a capacidade de ligação a potássio *ex vivo* de um aspirado gastrointestinal humano é de cerca de 0,8 mEq ou mais por grama, mais particularmente, é de cerca de 1,0 mEq ou mais por grama, ainda mais particularmente é de cerca de 1,2 mEq ou mais por grama, e mais particular é de cerca de 1,5 mEq ou mais por grama.

[00122] Outra medida da capacidade de ligação *in vivo* para o potássio é a capacidade de ligação *in vitro* para o potássio em um ambiente não interferente ou em um ambiente interferente em um pH determinado. Em um ambiente de não interferente, o polímero reticulado de troca catiônica é colocado em uma solução com íons potássio como o único cátion. Esta solução está, de preferência, em um pH fisiológico GI apropriado (por exemplo, cerca de 6,5). A capacidade de ligação a potássio *in vitro* em um ambiente não interferente é uma medida da capacidade total de ligação a cátions.

[00123] Além disso, em um ambiente interferente, o ambiente contém cátions em concentrações relevantes para as concentrações típicas do trato

gastrointestinal e está em pH fisiológico (por exemplo, cerca de 6,5). No ambiente interferente, é preferível que o polímero ou a composição farmacêutica exiba ligação seletiva a íons potássio.

[00124] Em algumas modalidades, a capacidade de ligação a potássio *in vitro* é determinada em soluções com um pH de cerca de 5,5 ou mais. Em várias modalidades, a capacidade de ligação a potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é igual ou superior a 6 mEq por grama de polímero. Uma faixa particular de capacidade de ligação a potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é de cerca de 6 mEq a cerca de 12 mEq por grama de polímero. De preferência, a capacidade de ligação a potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é igual a cerca de 6 mEq ou mais por grama, mais particularmente, é de cerca de 7 mEq ou mais por grama, e ainda mais particularmente é de cerca de 8 mEq ou mais por grama.

[00125] A maior capacidade do polímero pode permitir a administração de uma dose menor da composição farmacêutica. Tipicamente, a dose do polímero usada para obter os benefícios terapêuticos e/ou profiláticos desejados é de cerca de 0,5 gramas/dia a cerca de 60 gramas/dia. Uma faixa de dose particular é de cerca de 5 gramas/dia a cerca de 60 gramas/dia, e mais particularmente é de cerca de 5 gramas/dia a cerca de 30 gramas/dia. Em vários protocolos de administração, a dose é administrada cerca de três vezes por dia, por exemplo, com as refeições. Em outros protocolos, a dose é administrada uma vez por dia ou duas vezes por dia. Estas doses podem ser para administração aguda ou crônica.

[00126] Geralmente, os polímeros, as partículas de polímeros e composições farmacêuticas descritas aqui retêm uma quantidade significativa do potássio ligado e especificamente, o potássio ligado pelo polímero não é liberado antes da excreção do polímero nas fezes. O termo "quantidade significativa", conforme aqui utilizado, não se destina a significar que a quantidade total do potássio ligado é retida antes da excreção. Uma

quantidade suficiente do potássio ligado é retida, tal que um benefício terapêutico e/ou profilático seja obtido. Quantidades particulares de potássio ligado que podem ser retidas variam de cerca de 5% a cerca de 100%. O polímero ou composição farmacêutica deve reter cerca de 25% do potássio ligado, mais particularmente, cerca de 50%, ainda mais particularmente, cerca de 75% e o mais particularmente retém cerca de 100% do potássio ligado. O período de retenção é geralmente o tempo durante o qual o polímero ou composição está sendo usado de forma terapêutica. Na modalidade em que o polímero ou composição é utilizado para se ligar a e remover potássio do trato gastrointestinal, o período de retenção é o tempo de residência do polímero ou composição no trato gastrointestinal e, mais particularmente o tempo médio de residência no cólon.

[00127] Geralmente, os polímeros de troca catiônica e partículas de polímero não são significativamente absorvidos no trato gastrointestinal. Dependendo da distribuição de tamanho de partículas de polímero de troca catiônica, quantidades clinicamente insignificantes dos polímeros podem ser absorvidas. Mais especificamente, cerca de 90% ou mais do polímero não são absorvidos, cerca de 95% ou mais não são absorvidos, ainda mais especificamente cerca de 97% ou mais não são absorvidos e, mais especificamente cerca de 98% ou mais do polímero não são absorvidos.

[00128] Em algumas modalidades da invenção, os polímeros e partículas de polímero utilizadas na invenção serão administradas sem formulação (isto é, não contendo carreadores adicionais ou outros componentes). Em outros casos, uma composição farmacêutica contendo o polímero, um poliol linear estabilizante e, opcionalmente, água, será administrada conforme descrito aqui.

[00129] Os métodos, polímeros, partículas de polímeros e composições descritos aqui são adequados para a remoção de potássio de um paciente, em que um paciente está em necessidade dessa remoção de potássio.

Por exemplo, pacientes que sofrem de hipercalemia causada por doença e/ou uso de certos fármacos, se beneficiam de tal remoção de potássio. Além disso, pacientes em risco de desenvolver altas concentrações séricas de potássio através do uso de agentes que causam a retenção de potássio poderiam estar em necessidade de remoção de potássio. Os métodos aqui descritos são aplicáveis a esses pacientes, independentemente da condição de base que está causando os altos níveis de potássio sérico.

[00130] Regimes de dosagem para tratamento crônico de hipercalemia podem aumentar a adesão de pacientes, particularmente a polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímeros, ou composições da invenção que são tomadas em quantidades de grama. A presente invenção está também direcionada aos métodos de remoção crônica de potássio de um indivíduo animal que dela necessite e, em particular hipercalemia de tratamento crônico com um aglutinante de potássio, que é um polímero carboxílico alifático reticulado e, de preferência uma composição farmacêutica compreendendo um polímero reticulado de troca catiônica e poliol linear como descrito aqui.

[00131] Foi descoberto agora que, quando são utilizados polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero e as composições da presente invenção, uma dose de uma vez por dia é consideravelmente equivalente a uma dose de duas vezes por dia, que também é consideravelmente equivalente a uma dose de três vezes por dia. Geralmente, a administração de uma vez por dia ou de duas vezes por dia de uma quantidade diária do polímero ou da composição, tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 75% da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia. Mais especificamente, a administração de uma vez por dia ou de duas vezes por dia de uma quantidade diária do polímero ou da composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 80, 85, 90 ou 95% da

capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia. Ainda mais especificamente, a administração de uma vez por dia ou de duas vezes por dia de uma quantidade diária do polímero ou da composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 80% da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia. E ainda mais especificamente, a administração uma vez por dia ou duas vezes por dia de uma quantidade diária do polímero ou da composição tem uma capacidade de ligação a potássio de pelo menos 90% da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição administrado na mesma quantidade diária três vezes por dia. Mais preferivelmente, a administração uma vez por dia ou duas vezes por dia de uma quantidade diária do polímero ou da composição tem uma capacidade de ligação a potássio que não é estatisticamente significativamente diferente da capacidade de ligação do mesmo polímero ou composição na mesma quantidade diária administrada três vezes por dia.

[00132] Além disso, a invenção é dirigida a métodos de remoção de potássio de um indivíduo animal pela administração de um polímero reticulado de troca catiônica ou de uma composição farmacêutica compreendendo um polímero reticulado de troca catiônica e uma quantidade eficaz ou de cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso de um poliol linear ao indivíduo uma vez por dia, em que menos de 25% dos indivíduos que tomam o polímero ou composição uma vez por dia sentem efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados. Efeitos colaterais gastrointestinais podem incluir flatulência, diarreia, dor abdominal, constipação, estomatite, náusea e / ou vômito. Em alguns aspectos, o polímero ou composição é administrado duas vezes por dia e menos de 25% dos indivíduos que tomam o polímero ou composição duas vezes por dia sentem efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados. Em alguns casos, os indivíduos que tomam o polímero ou composição uma vez por dia ou duas

vezes por dia não sentem efeitos colaterais gastrointestinais graves. Os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero ou composições farmacêuticas da presente invenção têm cerca de 50% ou mais de tolerabilidade em comparação com o mesmo polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. Por exemplo, para cada dois pacientes em que a administração do polímero três vezes por dia é bem tolerada, há pelo menos um paciente em que a administração do polímero uma vez por dia ou duas vezes por dia é bem tolerada. Os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero ou composições farmacêuticas têm cerca de 75% ou mais de tolerabilidade em comparação com o mesmo polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que os polímeros de troca catiônica, partículas de polímero ou composições administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham cerca de 85% ou mais da tolerabilidade do mesmo polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que os polímeros de troca catiônica, partículas de polímero ou composições administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham cerca de 95% ou mais da tolerabilidade do mesmo polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia. É também uma característica desta invenção que os polímeros de troca catiônica, partículas de polímero ou composições administradas uma vez por dia ou duas vezes por dia tenham consideravelmente a mesma tolerabilidade do mesmo polímero ou composição da mesma quantidade diária administrada três vezes ao dia.

[00133] Em outras modalidades, a presente invenção fornece um método de remoção de potássio do trato gastrointestinal de um indivíduo animal que dela necessite, compreendendo administrar uma quantidade eficaz de qualquer polímero reticulado de troca catiônica, partículas de polímero, composição farmacêutica ou uma composição compreendendo um polímero

reticulado de troca catiônica e um poliol linear como descrito aqui, uma vez por dia ou duas vezes por dia ao indivíduo, em que o polímero, partículas de polímero ou composição são tão bem tolerados como a administração de consideravelmente a mesma quantidade do mesmo polímero ou composição três vezes por dia. Em alguns casos, o indivíduo está sofrendo de hipercalemia e, assim, o método trata hipercalemia. Em outros casos, o método reduz o potássio sérico. Em modalidades particulares, o polímero de potássio é um polímero carboxílico alifático reticulado.

[00134] As composições e/ou métodos desta invenção incluem uma composição que compreende um polímero reticulado de troca catiônica e uma quantidade eficaz, ou de cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso de um poliol linear que extrai de um indivíduo animal em necessidade disto cerca de 5% mais potássio conforme comparação com a mesma dose e a mesma frequência de administração da mesma composição que não contém o poliol linear. Mais especificamente, as composições e/ou métodos incluem uma composição da invenção, que extrai de um indivíduo animal que dela necessite cerca de 10% mais potássio em comparação com a mesma dose e a mesma frequência de administração da mesma composição que não contém o poliol linear. E ainda mais especificamente, as composições e/ou métodos incluem uma composição da invenção que extrai de um indivíduo animal que dela necessite cerca de 15% ou cerca de 20% mais potássio, em comparação com a mesma dose e a mesma frequência de administração da de outro modo mesma composição que não inclui o poliol linear.

[00135] Se necessário, os polímeros reticulados troca catiônica, partículas de polímero, composições farmacêuticas, ou composições compreendendo um polímero reticulado de troca catiônica e um poliol linear pode ser administrado em combinação com outros agentes terapêuticos. A escolha de agentes terapêuticos que podem ser co-administrados com os compostos da invenção dependerá, em parte, da doença a ser tratada.

[00136] Além disso, pacientes que sofrem de doença renal crônica e/ou insuficiência cardíaca congestiva podem estar particularmente em necessidade de remoção de potássio porque os agentes usados para tratar estas doenças podem causar retenção de potássio em uma população significativa desses pacientes. Para esses pacientes, a diminuição da excreção renal de potássio resulta de insuficiência renal (especialmente com a diminuição da taxa de filtração glomerular), frequentemente associada à ingestão de fármacos que interferem na excreção de potássio, por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECAs), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs), beta-bloqueadores, inibidores de renina, inibidores de aldosterona sintase, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, heparina ou trimetoprim. Por exemplo, para pacientes que sofrem de doença renal crônica podem ser prescritos vários agentes que irão retardar a progressão da doença; para esta finalidade, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECAs), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs) e antagonistas de aldosterona são comumente prescritos. Nesses regimes de tratamento, o inibidor da enzima conversora de angiotensina é captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, fosinopril, ou combinações dos mesmos e o bloqueador de receptor de angiotensina é candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan, valsartan ou combinações dos mesmos e o inibidor de renina é alisquireno. Os antagonistas de aldosterona também podem causar retenção de potássio. Assim, pode ser vantajoso para pacientes que necessitem destes tratamentos também ser tratados com um agente que remova potássio do corpo. Os antagonistas de aldosterona tipicamente prescritos são espironolactona, eplerenona e semelhantes.

[00137] Em certas modalidades particulares, os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero ou composições descritas aqui

podem ser administradas em uma base periódica para tratar uma doença crônica. Tipicamente, esses tratamentos permitirão que os pacientes continuem usando fármacos que podem causar hipercalemia, como diuréticos poupadores de potássio, ECAs, BRAs, antagonistas de aldosterona, β -bloqueadores, inibidores de renina, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, heparina, trimetoprim ou combinações dos mesmos. Além disso, o uso das composições poliméricas aqui descritas permitirá que certas populações de pacientes, que eram incapazes de utilizar certos fármacos acima descritos, usem tais fármacos.

[00138] Em certas situações de utilização, os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímeros utilizados são aqueles capazes de remover menos de cerca de 5 mEq de potássio por dia, ou na faixa de cerca de 5 mEq a cerca de 60 mEq de potássio por dia.

[00139] Em outras modalidades determinadas, as composições e métodos aqui descritos são utilizados no tratamento de hipercalemia em pacientes que dele necessitem, por exemplo, quando causada pela ingestão excessiva de potássio. Ingestão excessiva de potássio isoladamente é uma causa incomum de hipercalemia. Mais frequentemente, a hipercalemia é causada pelo consumo indiscriminado de potássio em um paciente com mecanismos deficientes para a mudança intracelular de potássio ou excreção renal do potássio.

[00140] Na presente invenção, os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero ou composições compreendendo um polímero reticulado de troca catiônica e um poliol linear podem ser co-administrados com outros agentes farmacêuticos ativos. Esta co-administração pode incluir a administração simultânea de dois agentes na mesma forma de dosagem, administração simultânea em formas de dosagem separadas e administração separada. Por exemplo, para o tratamento de hipercalemia, o polímero reticulado de troca catiônica ou composição da

invenção pode ser co-administrado com fármacos que causam a hipercalcemia, como diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima conversora de angiotensina (ECAs), bloqueadores de receptor de angiotensina (BRAs), beta-bloqueadores, inibidores de renina, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, heparina ou trimetoprim. Em particular, o polímero reticulado de troca catiônica ou composição pode ser co-administrado com ECAs (por exemplo, captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril e fosinopril), BRAs (por exemplo, candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan e valsartan) e inibidores de renina (por exemplo, alisquireno). Em modalidades particulares, os agentes são administrados simultaneamente, em que ambos os agentes estão presentes em composições separadas. Em outras modalidades, os agentes são administrados separadamente no tempo (ou seja, sequencialmente).

[00141] O termo "tratar" conforme aqui utilizado inclui a obtenção de um benefício terapêutico. Por benefício terapêutico entende-se erradicação, melhora ou prevenção do distúrbio subjacente a ser tratado. Por exemplo, em um paciente de hipercalcemia, o benefício terapêutico inclui a erradicação ou melhora da hipercalcemia subjacente. Além disso, um benefício terapêutico é alcançado pela erradicação, melhora ou prevenção de um ou mais sintomas fisiológicos associados ao distúrbio subjacente, tal que seja observada uma melhora no paciente, mesmo que o paciente ainda seja afligido pelo distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um polímero de ligação a potássio a um paciente que sofre de hipercalcemia fornece benefício terapêutico, não apenas quando o nível de potássio sérico do paciente é diminuído, mas também quando uma melhora é observada no paciente em relação a outros distúrbios que acompanham a hipercalcemia, como insuficiência renal. Em alguns regimes de tratamento, o polímero reticulado de troca catiônica, partículas de polímero ou composição da invenção podem

ser administrados a um paciente em risco de desenvolver hipercalemia ou a um paciente que relate um ou mais sintomas fisiológicos de hipercalemia, embora um diagnóstico de hipercalemia possa não ter sido feito.

[00142] As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições em que os polímeros reticulados de troca catiônica ou partículas de polímeros estão presentes em uma quantidade eficaz, ou seja, em uma quantidade eficaz para conseguir o benefício terapêutico ou profilático. A quantidade eficaz real para uma determinada aplicação dependerá do paciente (por exemplo, idade, peso, etc.), da doença a ser tratada, e da via de administração. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro das capacidades daqueles versados na técnica, especialmente à luz da divulgação neste documento. A quantidade eficaz para o 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 descobriu-se serem eficazes em animais.

[00143] Os polímeros, partículas de polímeros e composições descritas aqui podem ser usados como produtos alimentícios e/ou aditivos alimentícios. Eles podem ser adicionados aos alimentos antes do consumo ou durante a embalagem. Os polímeros, partículas de polímeros e composições também podem ser utilizados em forragem para animais para diminuir níveis de potássio, o que é desejável em forragens para suínos e aves domésticas para diminuir a secreção de água.

[00144] Os polímeros reticulados de troca catiônica, partículas de polímero ou sais farmacêuticamente aceitáveis, ou composições aqui descritas, podem ser distribuídos ao paciente utilizando uma ampla variedade de vias ou modos de administração. As vias mais preferidas para administração são oral, intestinal, ou retal. Vias de administração retal são conhecidas por aqueles versados na técnica. Vias intestinais de administração geralmente, referem-se à administração direta em um segmento do trato

gastrointestinal, por exemplo, através de um tubo gastrointestinal ou através de um estoma. A via mais preferida para administração é a oral.

[00145] Os polímeros, partículas de polímero (ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis) podem ser administrados por si só ou sob a forma de uma composição farmacêutica na qual o(s) composto(s) ativo(s) está na mistura com um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis. Composições farmacêuticas para uso de acordo com a presente invenção podem ser formuladas de maneira convencional, usando um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis compreendendo carreadores, diluentes e auxiliares, que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser usadas fisiologicamente. A composição adequada é dependente da via de administração escolhida.

[00146] Para administração oral, os polímeros, partículas de polímero ou composições da invenção podem ser formulados prontamente pela combinação do polímero ou composição com excipientes farmaceuticamente aceitáveis bem conhecidos na técnica. Tais excipientes permitem que as composições da invenção sejam formuladas como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas fluidas, suspensões, pastilhas e semelhantes, para a ingestão oral por um paciente a ser tratado. Em uma modalidade, a composição oral não tem um revestimento entérico. Preparações farmacêuticas para uso oral podem ser obtidas como um excipiente sólido, moendo opcionalmente uma mistura resultante e processando a mistura de grânulos, após adicionar auxiliares adequados, se desejado, para obter núcleos de drágeas ou comprimidos. Excipientes adequados são, em particular, enchimentos tais como açúcares, incluindo a lactose ou sacarose; preparações de celulose, tais como, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, fécula de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropilmetil-celulose, sódio carboximetilcelulose, e/ou polivinil pirrolidona (PVP); e vários agentes

aromatizantes conhecidos na técnica. Se desejado, agentes desintegrantes podem ser adicionados, tais como a polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido alginico ou um sal dos mesmos, como o alginato de sódio.

[00147] Em várias modalidades, o ingrediente ativo (por exemplo, polímero) constitui mais que cerca de 20%, mais particularmente, mais que cerca de 40%, ainda mais particularmente mais que cerca de 50%, e o mais particularmente mais que cerca de 60% em peso da forma de dosagem oral, o restante compreendendo excipiente(s) adequado(s). Nas composições contendo água e poliol linear, o polímero de preferência constitui mais que cerca de 20%, mais particularmente, mais que cerca de 40%, e ainda mais particularmente mais que cerca de 50% em peso da forma de dosagem oral.

[00148] Em algumas modalidades, composições farmacêuticas estão na forma de composições líquidas. Em várias modalidades, a composição farmacêutica contém um polímero reticulado de troca catiônica disperso em um excipiente líquido adequado. Excipientes líquidos adequados são conhecidos na técnica; veja, por exemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

[00149] Salvo indicação em contrário, um grupo alquil, conforme descrito aqui, isoladamente ou como parte de outro grupo é um radical de hidrocarboneto monovalente saturado linear opcionalmente substituído contendo de um a vinte átomos de carbono e, de preferência um a oito átomos de carbono, ou um radical de hidrocarboneto monovalente saturado ramificado opcionalmente substituído contendo três a vinte átomos de carbono, e de preferência três a oito átomos de carbono. Exemplos de grupos alquil insubstituídos incluem metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, s-pentil, t-pentil, e assim por diante.

[00150] O termo "fração amida", conforme aqui utilizado, representa um grupo bivalente (ou seja, bifuncional), incluindo pelo menos uma ligação amido (ou seja, $\text{—}\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}\text{—}\overset{\text{N}}{\text{—}}$), tais como $\text{—C(O)—NR}_A\text{—R}_C\text{—NR}_B\text{—C(O)—}$ onde R_A e

R_B são independentemente hidrogênio ou alquil e R_C é alquilenos. Por exemplo, uma fração amida pode ser $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ em que p é um número inteiro de 1 a 8.

[00151] O termo "aril", conforme aqui utilizado, sozinho ou como parte de outro grupo denota um radical de hidrocarboneto aromático monovalente opcionalmente substituído, de preferência um grupo monocíclico ou bicíclico monovalente contendo 6 a 12 carbonos na fração do anel, como fenil, bifenil, naftil, fenil substituído, bifenil substituído ou naftil substituído. Fenil e fenil substituído são os grupos aril mais preferidos. O termo "aril" também inclui heteroaril.

[00152] Os termos "grupo ácido carboxílico", "carboxílico" ou "carboxila" denotam o radical monovalente $-C(O)OH$. Dependendo das condições de pH, as vacinas monovalentes radical pode ser na forma $-C(O)O^- Q^+$ onde Q^+ é um cátion (por exemplo, sódio), ou dois dos radicais monovalentes mais próximos podem se ligar com um cátion divalente Q^{2+} (por exemplo, cálcio, magnésio), ou uma combinação destes radicais monovalentes e $-C(O)OH$ está presente.

[00153] O termo "cicloalquil", conforme aqui utilizado, opcionalmente, denota um radical hidrocarboneto com ponte ou sem ponte monovalente saturado cíclico opcionalmente substituído contendo de três a oito átomos de carbono em um anel e até 20 átomos de carbono em um grupo de anel múltiplo. Grupos de cicloalquil insubstituídos exemplares incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, cicloexil, cicloetil, ciclo-oetil, adamantil, norbornil, e assim por diante.

[00154] O termo "-eno", conforme utilizado como um sufixo, como parte de outro grupo denota um radical bivalente em que um átomo de hidrogênio é removido de cada um dos dois carbonos terminais do grupo, ou se o grupo é cíclico, de cada um de dois átomos de carbono diferentes no anel. Por exemplo, alquilenos denota um grupo alquil bivalente, tal como metileno

(-CH₂-) ou etileno (-CH₂CH₂) e arileno denota um grupo aril bivalente, como o-fenileno, m-fenileno, ou p-fenileno.

[00155] O termo "fração éter", conforme aqui utilizada, representa um grupo bivalente (ou seja, bifuncional) incluindo pelo menos uma ligação éter (isto é, -O-). Por exemplo, na Fórmula 3 ou 33, conforme aqui definido, a fração éter pode ser -R_AOR_B- ou -R_AOR_COR_B- em que R_A, R_B e R_C são independentemente alquilenos.

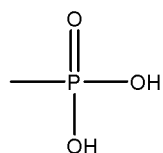
[00156] O termo "heteroaril", conforme aqui utilizado, isoladamente ou como parte de outro grupo, denota um radical aromático monocíclico ou bicíclico monovalente opcionalmente substituído com anel de 5 a 10 membros, onde um ou mais, de preferência um, dois ou três átomos do anel são heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, e os átomos do anel restantes são carbono. Frações heteroaril exemplares incluem, benzofuranil, benzo[d]tiazolil, isoquinolinil, quinolinil, tiofenil, imidazolil, oxazolil, quinolinil, furanil, tazolil, piridinil, furil, tienil, piridil, oxazolil, pirrolil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, e semelhantes.

[00157] O termo "heterociclo", conforme aqui utilizado, sozinho ou como parte de outro grupo, denota um grupo monocíclico monovalente saturado ou insaturado com anel de 4 a 8 membros, em que um ou dois átomos do anel são heteroátomo(s), independentemente selecionados de N, O e S, e os átomos do anel restantes são átomos de carbono. Além disso, o anel heterocíclico pode ser fundido a um anel de fenil ou heteroaril, desde que o anel heterocíclico não seja completamente aromático. Grupos de heterociclos exemplares incluem os grupos heteroaril descritos acima, pirrolidino, piperidino, morfolino, piperazino e semelhantes.

[00158] O termo "hidrocarboneto", conforme aqui utilizado, descreve um composto ou radical consistindo exclusivamente nos elementos carbono e hidrogênio.

[00159] O termo "fosfônico" ou "fosfonil" denota o radical

monovalente



[00160] ---O---C(=O)OH "fosfórico" ou "fosforil" denota o radical monovalente

[00161] O termo "protegido", conforme aqui utilizado, como parte de outro grupo denota um grupo que bloqueia a reação na parte protegida de um composto, embora seja facilmente retirada sob condições que são suficientemente brandas para não perturbar outros substituintes do composto. Por exemplo, um grupo de ácido carboxílico protegido -C(O)OP_g ou um grupo de ácido fosfórico protegido -OP(O)(OH)OP_g ou grupo de ácido fosfônico protegido

[00162] -P(O)(OH)OP_g , cada um, tem um grupo protetor P_g associado ao oxigênio do grupo ácido em que P_g pode ser alquil (por exemplo, metil, etil, n-propil, i-propil, n-butil, i-butil, s-butil, t-butil, n-pentil, i-pentil, s-pentil, t-pentil, e semelhantes), benzil, silil (por exemplo, trimetilsilil (TMS), trietilsilil (TES), tri-isopropilsilil (TIPS), trifenilsilil (TPS), t-butildimetilsilil (TBDMS), t-butildifenilsilil (TBDPS) e similares. Uma variedade de grupos protetores e a síntese dos mesmos podem ser encontradas em "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene e P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999. Quando o termo "protegido" apresenta uma lista de possíveis grupos protegidos, pretende-se que o termo se aplique a todos os membros desse grupo. Ou seja, a expressão "carboxílico, fosfônico ou fosfórico protegido" deve ser interpretada como "carboxílico protegido, fosfônico protegido ou fosfórico protegido." Da mesma forma, a expressão "carboxílicos, fosfórico ou fosfônico opcionalmente protegido" deve ser interpretada como "carboxílico opcionalmente protegido, fosfônico opcionalmente protegido ou fosfórico opcionalmente protegido".

[00163] O termo "substituído" como em "aril substituído", "alquil substituído," e semelhantes, significa que no grupo em questão (ou seja, o grupo alquil, aril ou outro que preceda o termo), pelo menos um átomo de hidrogênio ligado a um átomo de carbono é trocado por um ou mais grupos substituintes tais como hidroxila (-OH), alquiltio, fosfino, amido

[00164] (-CON(R_A)(R_B), onde R_A e R_B são independentemente hidrogênio, alquil, ou aril), amino (-N(R_A)(R_B), onde R_A e R_B são independentemente hidrogênio, alquil ou aril), halo (flúor, cloro, bromo ou iodo), silil, nitro (-NO₂), um éter (-OR_A em que R_A é alquil ou aril), um éster (-OC(O)R_A onde R_A é alquil ou aril), ceto (-C(O)R_A onde R_A é alquil ou aril), heterociclo e semelhantes. Quando o termo "substituído" apresenta uma lista de possíveis grupos substituídos, pretende-se que o termo se aplique a todos os membros desse grupo. Ou seja, a expressão "alquil ou aril opcionalmente substituído" deve ser interpretada como "alquil opcionalmente substituído ou aril opcionalmente substituído".

[00165] Após descrever a invenção em detalhes, será evidente que modificações e variações são possíveis, sem se afastar do escopo da invenção definida nas reivindicações em anexo.

EXEMPLOS

[00166] Os seguintes exemplos não limitantes são fornecidos para ilustrar adicionalmente a presente invenção.

[00167] **Materiais para os Exemplos de 1 a 5.** O metil 2-fluoracrilato (MeFA; SynQuest Labs) continha 0,2% em peso de hidroquinona e foi destilado a vácuo antes de usar. O divinilbenzeno (DVB; Aldrich) era de grau técnico, 80%, mistura de isômeros. O 1,7-octadieno (ODE 98%; Aldrich), lauroil peróxido (LPO 99%; ACROS Organics), álcool polivinílico (peso molecular típico de PVA 85.000-146.000, hidrolisado de 87-89%; Aldrich), cloreto de sódio (NaCl; Aldrich), fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado (Na₂HPO₄·7H₂O; Aldrich) e fosfato de sódio monobásico mono-hidratado

($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Aldrich) foram utilizados como recebidos.

Exemplo 1: DVB como monômero de reticulação

[00168] A polimerização foi realizada em um balão de fundo redondo tipo Morton de três bocas de 1 L equipado com um agitador mecânico elevado com uma pá de teflon e um condensador de água. Uma fase orgânica foi preparada pela mistura de MeFA (54g), DVB (6g) e LPO (0,6 g), e uma fase aquosa foi preparada pela dissolução de PVA (3g) e NaCl (11,25g) em água (285,75g). As fases orgânica e aquosa foram misturadas no balão e agitadas a 300 rpm sob atmosfera de nitrogênio. O balão foi imerso em banho de óleo a 70°C por 3 horas e resfriado à temperatura ambiente. A temperatura interna durante a reação foi de cerca de 65°C. O produto sólido foi lavado com água e coletado por meio de decantação da solução do sobrenadante. O sólido branco foi liofilizado, proporcionando partículas de poliMeFA sólidas secas (ou microesferas) (56,15g, 94%).

[00169] A hidrólise foi realizada na mesma estrutura que a polimerização. Partículas de poliMeFA (48,93g) acima foram suspensas em solução de KOH (500g, 10% em peso) e agitadas a 300 rpm. A mistura foi aquecida em um banho de óleo a 95°C por 20 horas e resfriada à temperatura ambiente. O produto sólido foi lavado com água e coletado por meio de decantação da solução do sobrenadante. Após a liofilização, partículas de ácido poli fluoracrílico (poliFAA) (48,54g, 82%) foram obtidas. Essas partículas estavam na forma de microesferas.

Exemplo 2: Síntese de polímeros utilizando dois monômeros de reticulação

[00170] Múltiplas polimerizações em suspensão foram realizadas de forma consideravelmente semelhante à do exemplo 1. As condições de síntese e os resultados são resumidos na Tabela 3. Comparado ao Exemplo 1, a adição de ODE como um segundo reticulador em todas as proporções testadas aumentou o rendimento após a etapa de hidrólise. Portanto, o rendimento global para a síntese de microesfera de poliFAA foi melhorado para um nível

superior a 90%.

TABELA 3. Condições de síntese e propriedades selecionadas

Exp #	Fase Aquosa				Fase Orgânica			Rendimento			Grau de Incha-mento	CL mmol/g
	Ta	NaCl	pH antes da polimz	H após a polimz	MeFA % em peso	DVB % em peso	ODE % em peso	Susp.	Hidro.	Geral		
Comp 1	no	3,75%	nm	4,00	95	5	0	98%	64%	63%	2,66	9,59
Comp 2	no	3,75%	nm	3,90	90	10	0	94%	82%	77%	1,52	8,72
Comp 3	no	3,75%	nm	3,50	80	20	0	89%	90%	80%	1,01	5,96
Ex 789	no	3,75%	5,10	3,50	90	8	2	95%	100%	95%	1,58	8,70
Ex 792	0,25%	3,50%	8,30	3,95				94%	100%	94%	1,49	8,76
Ex 793	0,50%	3,25%	8,45	5,28				94%	95%	89%	1,44	8,62
Ex 808	0,50%	3,25%	nm	nm				nm	nm	92%	nm	8,76
Ex 811	0,50%	3,25%	7,25	5,05				nm	nm	93%	nm	nm
Ex 815	0,75%	2,50%	7,24	5,26				nm	nm	88%	nm	nm
Ex 816	0,75%	2,50%	7,16	4,62				87%	94%	82%	nm	nm
Ex 814	1,00%	0,00%	7,66	5,51				agregados			nm	nm
Ex 794	no	3,75%	5,78	nm	90	5	5	95%	100%	95%	1,57	9,26
Ex 803	no	3,75%	5,17	3,94				nm	nm	95%	1,44	8,70
Ex 805	0,50%	3,25%	7,00	5,23				nm	nm	95%	1,51	8,70
Ex 812	0,50%	3,25%	7,29	5,21				nm	nm	95%	nm	nm
Ex 801	no	3,75%	5,18	3,11	90	2	8	93%	100%	93%	1,80	9,05
Ex 806	0,50%	3,25%	7,00	5,44				nm	nm	94%	1,67	8,21
Ex 796	no	3,75%	nm	nm	90	0	10	87%	98%	85%	2,34	9,87
Ex 800	0,50%	3,25%	8,24	4,93	90	0	10	92%	95%	87%	2,51	9,46
Ex 802	0,50%	3,25%	8,27	5,44	85	0	15	88%	95%	84%	2,33	8,98

Nota: (1) tampão, $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$; (2) grau de inchamento, medido usando a forma salina; (3) CL, capacidade de ligação, medida usando forma de H em solução de KOH a 100mM; (4) No Ex 816, 200ppm de NaNO_2 foram adicionados na fase aquosa; (5) nm, significa não medido; (6) polimz significa polimerização; (7) Susp. significa suspensão; (8) Hidro. significa hidrólise.

Exemplos 3 a 5: Síntese de microesferas de FAA com DVB/ODE

[00171] Os polímeros dos exemplos 3 a 5 foram preparados como se segue. A polimerização foi realizada em um balão de fundo redondo tipo Morton de três bocas de 1 L equipado com um agitador mecânico com uma pá de teflon e um condensador de água. Uma fase orgânica foi preparada pela mistura de MeFA, DVB, ODE e LPO, e uma fase aquosa foi preparada pela dissolução de PVA (3g) e NaCl (11,25g) em água (285,75g). As fases orgânica e aquosa foram misturadas no balão e agitadas a 300 rpm sob atmosfera de nitrogênio. O balão foi imerso em banho de óleo a 70°C por 5 horas e resfriado à temperatura ambiente. A temperatura interna durante a reação foi de cerca de 65°C. O produto sólido foi lavado com água e coletado por filtração. O sólido branco foi liofilizado, proporcionando microesferas de

poliMeFA sólidas secas.

[00172] A hidrólise foi realizada na mesma estrutura que a polimerização. Microesferas de poliMeFA da reação de polimerização foram suspensas em uma solução de NaOH (400g, 10% em peso) e agitados a 200 rpm. A mistura foi aquecida em um banho de óleo a 95°C por 20 horas e resfriada à temperatura ambiente. O produto sólido foi lavado com água e coletado por filtração. Após a liofilização, microesferas de poliFAA foram obtidas. As condições de síntese e propriedades selecionadas são resumidas a seguir:

Exm #	Fase Orgânica						Hidrólise	Rendimento	
	MeFA (g)	DVB (g)	ODE (g)	MeFA % em peso	DVB % em peso	ODE % em peso	poliMeFA (g)	Susp, (g), %	Hidro, (g), %
3	54	4,8	1,2	90	8	2	40,26	56,74, 95%	43,16, 100%
4	54	3	3	90	5	5	39,17	56,91, 95%	42,31, 100%
5	54	1,2	4,8	90	2	8	38,23	55,94, 93%	41,62, 100%

[00173] A forma de cálcio das microesferas de poliFAA do Exemplo 4 foram preparadas através da exposição de copolímero de sódio (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir (2-fluoracrilato de cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel. Após a troca de íons cálcio, o produto final de Ca(poliFAA) foi lavado com etanol e água.

Exemplo 6: Preparação de composições com Ca(poliFAA) e poliol estabilizante e teste de estabilidade de tais composições durante o armazenamento

[00174] Preparação de Composição: Um balão de fundo redondo de 3 bocas de 500 mL equipado com um agitador magnético e um adaptador de entrada de nitrogênio foi carregado com D-sorbitol (60g; 0,3 mols), seguido por 240g de água. A mistura foi agitada até ser obtida uma solução clara. Ca(poliFAA) (30g), preparado pelo processo descrito no Exemplo 4, foi adicionado em uma porção à solução de sorbitol e a pasta fluida resultante foi agitada a temperatura ambiente (20-25°C) por três horas. Os sólidos foram drenados e secos sob pressão reduzida até o teor de água desejado. Os sólidos

(35,1g) foram analisadas quanto ao teor de álcool de açúcar, perda por secagem (LOD), e o conteúdo de cálcio. Esta mesma técnica de preparação de amostra foi utilizada para as outras composições, com os detalhes específicos de diferentes concentrações de D-sorbitol, tempos de mistura e secagem, conforme exposto na Tabela 4.

[00175] As amostras preparadas conforme discutido acima foram colocadas em armazenamento nas temperaturas e tempos indicados nas Tabelas 5 a 14. Para as amostras armazenadas a 5°C e temperatura ambiente, as amostras foram transferidas para um frasco, que foi colocado em um saco Sure-Seal e selado, e então colocados em um segundo saco Sure-Seal com um dessecador (sulfato de cálcio) no segundo saco, que também foi selado. Para as amostras em temperaturas maiores, as amostras foram colocadas em frascos e armazenadas nas temperaturas indicadas. No tempo especificado (1 semana, 3 semanas, 5 semanas, 7 semanas, etc.), as alíquotas das amostras foram removidas do armazenamento e testadas por seus pesos, teores de umidade, LOD e fluoreto inorgânico livre. Estes testes foram realizados conforme detalhado na especificação acima. As concentrações de fluoreto nas Tabelas 5-14 abaixo foram corrigidas para peso de poliol e água.

TABELA 4.

Amostra No.	CONCENTRAÇÃO DE SORBITOL USADA PARA CARREGAMENTO (% P/P)	CARGA DE SORBITOL (% P/P)	TEMPO DE MISTURA	MÉTODO DE SECAGEM
6A	2	3,1	1,5h	liofilização
6B	5	7,3	3h	liofilização
6C	10	12,3	3h	liofilização
6D	20	17,2	3h	liofilização
6E	20	18,3	3h	Seco ao ar sob vácuo
6F	20	18,3	3h	liofilização
6G	30	22,5	1,5h	Seco ao ar sob vácuo
6H	30	22,5	3h	liofilização
6I	45	24,9	3h	Seco ao ar sob vácuo
6J	45	24,9	1,5h	liofilização

TABELA 5. Amostra 6A

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,498	4,80	0,474	2,79	607
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,496	5,72	0,468	3,04	671
	20-25°C	0,504	6,00	0,474	4,53	987
	40°C	0,545	5,48	0,515	9,79	1961
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,508	4,99	0,483	3,53	754
	20-25°C	0,505	4,97	0,480	6,28	1351
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,315	8,06	0,290	4,69	1003
	20-25°C	0,317	6,03	0,298	7,33	1523
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,513	8,06	0,472	4,6	1006
	20-25°C	0,513	6,03	0,482	7,63	607
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

Tabela 6. Amostra 6B

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,514	5,34	0,487	1,74	385
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANA	5-8°C	0,537	6,31	0,503	1,99	427
	20-25°C	0,518	6,57	0,484	3,08	686
	40°C	0,52	7,03	0,483	7,03	1569
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,513	5,21	0,486	2,15	477
	20-25°C	0,501	6,07	0,471	4,3	986
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5031	5,97	0,473	2,77	632
	20-25°C	0,5092	6,79	0,475	5,17	1175
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,507	5,97	0,477	2,76	625
	20-25°C	0,508	6,79	0,474	5,67	1291
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,504	5,97	0,474	2,81	640
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABELA 7. Amostra 6C

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,512	5,98	0,481	1,1	228,7
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANAS	5-8°C	0,576	5,98	0,542	1,28	269
	20-25°C	0,506	5,71	0,477	1,88	449
	40°C	0,52	5,63	0,491	4,61	1071
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,527	6,86	0,491	1,3	302
	20-25°C	0,512	6,56	0,478	2,46	586
	40°C	0,506	6,74	0,472	6,44	1556
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5104	7,19	0,474	1,80	433
	20-25°C	0,5118	6,95	0,476	3,29	788
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,19	0,476	1,75	420
	20-25°C	0,521	6,95	0,485	3,4	799
	40°C	0,508	6,74	0,474	7,84	1887
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,527	7,19	0,489	1,81	422
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABELA 8. Amostra 6D

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,517	7,41	0,479	0,5	126
	20-25°C					
	40°C					
T = 1 SEMANAS	5-8°C	0,503	7,52	0,465	0,649	169
	20-25°C	0,534	8,2	0,490	1,03	254
	40°C	0,562	6,95	0,523	2,55	589
T = 3 SEMANAS	5-8°C	0,525	6,73	0,490	0,659	163
	20-25°C	0,524	6,91	0,488	1,2	297
	40°C	0,514	6,63	0,480	2,75	692
T = 5 SEMANAS	5-8°C	0,5157	7,08	0,479	0,819	207
	20-25°C	0,5062	7,56	0,468	1,47	379
	40°C	0,5416	8,8	0,494	4,15	1014
T = 7 SEMANAS	5-8°C	0,525	7,08	0,488	0,809	200
	20-25°C	0,519	7,56	0,480	1,65	415
	40°C	0,524	8,8	0,478	4,56	1152
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,56	0,474	0,734	187
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABELA 9. Amostra 6E

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,55	17,00	0,457	0,05	13
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,504	16,53	0,421	0,04	12
	20-25°C	0,507	16,30	0,424	0,08	23
	40°C	0,507	16,20	0,425	0,75	217
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,519	16,60	0,433	0,04	11
	20-25°C	0,508	15,60	0,429	0,09	26
	40°C	0,513	13,50	0,444	0,95	262
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,506	15,34	0,428	0,03	9
	20-25°C	0,511	15,57	0,431	0,05	15
	40°C	0,507	14,72	0,432	1,35	382
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,514	16,81	0,428	0,04	11
	20-25°C	0,5	16,09	0,420	0,06	17
	40°C	0,511	14,28	0,438	1,36	379
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,509	17,11	0,422	0,05	15
	20-25°C	0,502	16,00	0,422	0,28	81
	40°C	0,525	15,60	0,443	2,03	561
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,514	17,19	0,426	0,05	15
	20-25°C	0,524	15,56	0,442	0,31	86
	40°C	0,502	15,10	0,426	2,2	632
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,503	17,20	0,416	0,26	7
	20-25°C	0,505	15,60	0,426	6,3	181
	40°C	0,514	15,10	0,436	2,46	690

TABELA 10. Amostra 6F

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,519	6,85	0,483	0,16	39
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,504	8,08	0,463	0,15	39
	20-25°C	0,557	7,78	0,514	0,58	138
	40°C	0,516	9,55	0,467	1,40	367
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,533	8,33	0,489	0,16	40
	20-25°C	0,540	7,40	0,500	0,56	137
	40°C	0,510	7,50	0,472	2,25	584
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,507	7,74	0,468	0,09	23
	20-25°C	0,501	7,14	0,465	0,55	144
	40°C	0,504	7,59	0,466	2,39	628
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,503	7,88	0,463	0,08	21
	20-25°C	0,502	7,54	0,464	0,53	140
	40°C	0,510	8,59	0,466	2,36	619
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,509	7,49	0,471	0,33	86
	20-25°C	0,509	7,57	0,470	1,05	273
	40°C	0,492	8,04	0,452	2,61	706

T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,503	7,49	0,465	0,33	87
	20-25°C	0,52	7,57	0,481	1,12	285
	40°C	0,504	8,04	0,463	3,03	800
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,502	7,49	0,464	2,48	65
	20-25°C	0,504	7,57	0,466	6,82	179
	40°C	0,498	8,04	0,458	4,02	1075

TABELA 11. Amostra 6G

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,588	17,5	0,485	0,06	15
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,501	16,7	0,417	0,05	15
	20-25°C	0,532	16,6	0,444	0,07	21
	40°C	0,509	15,8	0,429	0,54	161
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,1	0,425	0,02	6
	20-25°C	0,505	15,2	0,428	0,03	9
	40°C	0,523	15,1	0,444	0,613	178
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,502	15,62	0,424	0,02	6
	20-25°C	0,501	14,39	0,429	0,04	12
	40°C	0,517	14,28	0,443	1,11	323
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,515	16,32	0,431	0,04	12
	20-25°C	0,512	15,95	0,430	0,04	12
	40°C	0,508	14,46	0,435	1,09	324
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,5	16,83	0,416	0,03	9
	20-25°C	0,51	15,41	0,431	0,206	62
	40°C	0,503	15,34	0,426	1,43	434
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,36	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,508	15,82	0,428	0,22	66
	40°C	0,507	15,2	0,430	1,67	501
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,504	16,36	0,422	0,26	8
	20-25°C	0,501	15,82	0,422	1,8	55
	40°C	0,508	15,2	0,431	1,94	581

TABELA 12. Amostra 6H

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,511	7,82	0,471	0,19	50
	20-25°C					
	40°C					
T = 2 SEMANAS	5-8°C	0,510	7,07	0,474	0,17	46
	20-25°C	0,544	7,18	0,505	0,40	102
	40°C	0,502	8,16	0,461	1,10	308
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,538	7,2	0,499	0,20	52
	20-25°C	0,508	6,21	0,476	0,38	103
	40°C	0,501	7,47	0,464	2,03	565
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,509	6,38	0,477	0,16	44
	20-25°C	0,521	6,91	0,485	0,39	103

	40°C	0,500	7,08	0,465	2,04	566
T =8 SEMANAS	5-8°C	0,523	7,16	0,486	0,14	37
	20-25°C	0,530	7,31	0,491	0,31	81
	40°C	0,500	7,67	0,462	1,89	528
T =9 SEMANAS	5-8°C	0,531	7,89	0,489	0,35	92
	20-25°C	0,501	7,8	0,462	0,79	221
	40°C	0,518	8,19	0,476	2,41	654
T =10 SEMANAS	5-8°C	0,510	7,89	0,470	0,33	90
	20-25°C	0,516	7,80	0,476	0,88	239
	40°C	0,501	8,19	0,460	2,58	724
T =12 SEMANAS	5-8°C	0,504	7,89	0,464	2,03	57
	20-25°C	0,502	7,80	0,463	5,75	160
	40°C	0,495	8,19	0,454	3,20	908

TABELA 13. Amostra 6I

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,502	16,1	0,421	<0,07	<15
	20-25°C					
	40°C					
T= 2 SEMANAS	5-8°C	0,520	16,9	0,432	0,03	9
	20-25°C	0,510	15,8	0,429	0,06	19
	40°C	0,510	14,5	0,436	0,70	214
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,505	16,2	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,519	14,7	0,443	0,03	9
	40°C	0,507	14,5	0,433	0,91	280
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,513	16,8	0,427	0,02	7
	20-25°C	0,504	14,8	0,429	0,03	9
	40°C	0,554	14,1	0,476	1,09	305
T =8 SEMANAS	5-8°C	0,511	16,09	0,429	0,03	9
	20-25°C	0,505	15,58	0,426	0,03	9
	40°C	0,554	14,46	0,474	1,13	317
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,506	16,69	0,422	0,04	12
	20-25°C	0,516	15,49	0,436	0,22	67
	40°C	0,526	15,07	0,447	1,75	522
T =10 SEMANAS	5-8°C	0,509	16,69	0,424	0,04	12
	20-25°C	0,505	15,49	0,427	0,23	72
	40°C	0,517	15,07	0,439	1,74	527
T =12 SEMANAS	5-8°C	0,503	16,69	0,419	0,314	9
	20-25°C	0,501	15,49	0,423	1,76	56
	40°C	0,517	15,07	0,439	2,22	674

TABELA 14. Amostra 6J

TEMPO	CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO	Peso da Amostra (g)	Teor de Umidade (%)	Peso Seco da Amostra (g)	Leitura de Fluoreto (ppm)	Conc. de Fluoreto (ug/g)
T = 0	5-8°C	0,563	8,59	0,515	0,13	33
	20-25°C					
	40°C					
T= 2 SEMANAS	5-8°C	0,545	7,60	0,504	0,12	32
	20-25°C	0,520	7,35	0,482	0,25	69
	40°C	0,501	8,21	0,460	0,66	192
T = 4 SEMANAS	5-8°C	0,513	7,22	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,526	7,83	0,485	0,22	60
	40°C	0,516	7,83	0,476	0,91	254
T = 6 SEMANAS	5-8°C	0,519	7,93	0,478	0,09	25
	20-25°C	0,503	8,00	0,463	0,21	60
	40°C	0,511	7,80	0,471	0,94	266
T = 8 SEMANAS	5-8°C	0,518	8,16	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,532	7,91	0,490	0,22	60
	40°C	0,509	8,11	0,468	0,97	276
T = 9 SEMANAS	5-8°C	0,510	9,19	0,463	0,19	55
	20-25°C	0,535	8,44	0,490	0,62	168
	40°C	0,511	8,07	0,470	1,86	527
T = 10 SEMANAS	5-8°C	0,503	9,19	0,457	0,18	52
	20-25°C	0,511	8,44	0,468	0,61	174
	40°C	0,509	8,07	0,468	1,87	533
T = 12 SEMANAS	5-8°C	0,500	9,19	0,454	1,45	43
	20-25°C	0,510	8,44	0,467	4,57	130
	40°C	0,518	8,07	0,476	2,36	660

Exemplo 7: Capacidade de Ligação a Potássio de FAA Estabilizado por Poliol

[00176] *Materiais.* Os materiais utilizados foram: cloreto de potássio (grau Reagent Plus, $\geq 99\%$, Sigma # P4504 ou equivalente); água deionizada com resistividade superior a 18 megaohms; padrão de potássio para CI (1.000 ppm, Cat. Alltech # 37025 ou equivalente); padrão de potássio para cromatografia de íons (CI), 1000 ppm de uma fonte secundária (por exemplo, Fisher Scientific # CS-K2-2Y) e ácido metanossulfônico (MSA, 99,5%; Aldrich # 471356). O MSA era usado para fazer a fase móvel da CI se o equipamento utilizado fosse incapaz de gerar a fase móvel eletroliticamente.

[00177] *Preparação de 200 mM de solução de KCl.* Cloreto de potássio (14,91 g) foi dissolvido em 800 mL de água. A proveta foi utilizada foi adicionada água para fazer uma solução de 1L. Esta solução era a solução de cloreto de potássio a 200 mM para o ensaio de ligação.

[00178] *CQ e Preparação de Curva Linear para Análise de CI.* Soluções padrões de potássio (100, 250, 500 ppm) para CI foram preparadas por diluição de uma solução estoque de 1000 ppm com água destilada (DI). O padrão de seleção de CQ foi obtido pela diluição de uma segunda fonte de padrão de potássio a 1000ppm certificado em água DI para atingir a concentração de 250 ppm.

[00179] *Preparação de Solução de Amostra.* Duas amostras de Ca(poliFAA) preparadas pelo método do Exemplo 4 (500 mg) foram colocadas em frascos de tampa rosqueada separados. Usando a equação abaixo, foi calculada a quantidade de solução de KCl a 200 mM a ser adicionar ao frasco:

$$\text{i. } \frac{\frac{M}{100} \times \left[100 - S \times \left(1 - \frac{W}{100} \right) - W \right]}{20} \quad (\text{mL})$$

onde M é o peso da amostra de Ca(poliFAA) (mg), S é o teor de sorbitol com base no peso seco de Ca(poliFAA), e W é a perda por secagem (%). O volume calculado da solução de KCl a 200 mM foi adicionado a cada frasco utilizando uma pipeta de 10 mL. Os frascos foram hermeticamente fechados. Foram preparados dois frascos para branco contendo 15 mL de solução de KCl a 200 mM. Os frascos foram colocadas em um tambor rotativo por duas horas a cerca de 35 rpm. Depois de duas horas, os frascos foram retirados do tambor. Os conteúdos repousaram por 5 minutos. Cada amostra (2-10 mL) e um branco foram filtrados por um filtro de 0,45 microns. Cada amostra filtrada foi diluída 1:20 pela adição de 500 µL de cada amostra ou branco para 9.500 µL de água. O filtrado diluído foi analisado quanto ao teor de potássio através de CI.

[00180] *Análise da Amostra por IC.* Se uma fase móvel de MSA a 20mM não pudesse ser gerada eletroliticamente, a fase móvel de MSA estoque a 20 mM era feita por diluição de MSA em água. A CI teve as seguintes configurações: volume de injeção: 5µL; vazão: 1mL/min;

temperatura da coluna: 35°C; temperatura do compartimento de amostras: ambiente; tempo de corrida: 20min e configurações de CD25: 88mA de corrente, temperatura da célula de 35°C, autorange. Cada branco e amostra foi injetado duas vezes.

[00181] O sistema de CI utilizado foi um sistema de CI Dionex 2000 equipado com amostrador automático AS50, detetor de condutividade CD25 e célula de fluxo DS3. A coluna utilizada foi uma coluna analítica de 250x4mm ID CS12A , Dionex # 016181, acoplada a uma pré-coluna de 50x4mm ID CG12A (opcional), Dionex # 046074. O supressor usado foi um supressor Dionex CSRS-Ultra II (4mm), Dionex #061563. O software utilizado para aquisição de dados foi o software Chromeleon Chromatography da Dionex. O cartucho de eluente foi um Dionex #058902 para gerar a fase móvel do ácido metanossulfônico (MSA) eletroliticamente.

[00182] *Análise de Dados.* A concentração de potássio foi relatada em mM. A equação abaixo foi utilizada para calcular a capacidade de ligação de cada amostra:

$$[00183] \quad \text{Capacidade de ligação (mmol/g)} = (c_{\text{Branco}} - c_{\text{Amostra}})$$

onde c_{Branco} é a concentração média de potássio no branco diluído 20 vezes pela análise em CI (mM), e c_{amostra} é a concentração média de potássio na solução de amostra diluída 20 vezes pela análise em CI (mM). A média das duplicatas foi relatada. O desvio de cada valor individual foi um máximo de 10% da média. Quando um desvio maior era obtido, o ensaio era foi repetido.

[00184] *Resultados.* Uma amostra Ca(poliFAA) preparada pelo processo descrito no Exemplo 4 tinha uma capacidade de ligação a potássio de 1,60 mmol/g. Uma amostra de Ca(poliFAA) similar foi impregnada com uma solução de 20% em peso, 25% em peso, 30% em peso e 45% em peso de D-sorbitol utilizando o processo descrito no Exemplo 6. As capacidades de ligação a potássio para aquelas amostras de Ca(poliFAA) estabilizadas são

descritas na Tabela 15.

TABELA 15.

Ca(poliFAA) impregnado com	Capacidade de Ligação a Potássio (mmol/g)
20% em peso de sorbitol	1,62
25% em peso sorbitol	1,67
30% em peso sorbitol	1,61
45% em peso de sorbitol	1,63

Exemplo 8: Síntese de Polímero

[00185] *Materiais.* O metil 2-fluoracrilato (MeFA; SynQuest Labs) continha 0,2% em peso de hidroquinona e foi destilado a vácuo antes de usar. O divinilbenzeno (DVB; Aldrich) era de grau técnico, 80%, mistura de isômeros. O 1,7-octadieno (ODE 98%; Aldrich), lauroil peróxido (LPO 99%; ACROS Organics), álcool polivinílico (peso molecular típico de PVA 85.000-146.000, hidrolisado de 87-89%; Aldrich), cloreto de sódio (NaCl; Aldrich), fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; Aldrich) e fosfato de sódio monobásico mono-hidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Aldrich) foram utilizados como recebidos.

Exemplo 8A:

[00186] Em um reator de 25L com agitação apropriada e outro equipamento, foi preparada uma mistura de proporção de peso 180:10:10 da fase orgânica de monômeros pela mistura de metil 2-fluoracrilato (~ 3 kg), 1,7-octadieno (~ 0,16 kg) e divinilbenzeno (~ 0,16 kg). Uma parte de lauroil peróxido (~ 0,016 kg) foi adicionada como um iniciador da reação de polimerização. A fase aquosa de estabilização foi preparada com água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. As fases aquosas e de monômero foram misturadas sob nitrogênio em pressão atmosférica, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente, enquanto sob agitação contínua. Uma vez que a reação de polimerização foi iniciada, a temperatura da mistura de reação foi elevada a um máximo de 95°C. Após o término da reação de polimerização, a mistura de reação foi resfriada e a fase aquosa foi removida. A água foi adicionada, a

mistura foi agitada e o material sólido foi isolado por filtração. O sólido foi em seguida lavado com água para produzir cerca de 2,1 kg de um polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado.

[00187] O copolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi hidrolisado com um excesso de solução aquosa de hidróxido de sódio a 90 °C por 24 horas para produzir polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Após a hidrólise, o sólido foi filtrado e lavado com água. O polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi exposto em temperatura ambiente a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel. Após a troca de íons cálcio, o produto foi lavado com água e seco.

[00188] Microesferas produzidas pelo processo do Exemplo 8A são mostradas nas Figuras 1A e 1B, que mostram que as microesferas geralmente têm uma superfície mais áspera e mais porosa que microesferas feitas pelos processos descritos nos Exemplos 11 a 13.

Exemplo 8B:

[00189] Em um reator de 2L com agitação apropriada e outro equipamento, foi preparada uma mistura de proporção de peso 180:10:10 da fase orgânica de monômeros pela mistura de metil 2-fluoracrilato (~ 0,24 kg), 1,7-octadieno (~ 0,0124 kg) e divinilbenzeno (~ 0,0124 kg). Uma parte de lauroil peróxido (~ 0,0012 kg) foi adicionada como um iniciador da reação de polimerização. A fase aquosa de estabilização foi preparada com água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. As fases aquosas e de monômero foram misturadas sob nitrogênio em pressão atmosférica, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente, enquanto sob agitação contínua. Uma vez que a reação de polimerização foi iniciada, a temperatura da mistura de reação foi elevada a um máximo de 95°C. Após o término da reação de polimerização, a mistura

de reação foi resfriada e a fase aquosa foi removida. A água foi adicionada, a mistura foi agitada e o material sólido foi isolado por filtração e em seguida lavado com água.

[00190] A reação de polimerização foi repetida 5 vezes mais, os polímeros dos lotes foram combinados para produzir cerca de 1,7 kg de um polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado. O polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi hidrolisado com um excesso de hidróxido de sódio aquoso e solução de isopropanol a 65 °C por 24 horas para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Após a hidrólise, o sólido foi filtrado e lavado com água. O polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi exposto em temperatura ambiente a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir o polímero (2-fluoracrilato de cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel. Após a troca de íons cálcio, o produto foi lavado com água e seco.

Exemplo 8C:

[00191] Em um reator de 20L com agitação apropriada e outro equipamento, foi preparada uma mistura de proporção de peso 180:10:10 da fase orgânica de monômeros pela mistura de metil 2-fluoracrilato (~ 2,4 kg), 1,7-octadieno (~ 0,124 kg) e divinilbenzeno (~ 0,124 kg). Uma parte de lauroil peróxido (~ 0,0124 kg) foi adicionada como um iniciador da reação de polimerização. A fase aquosa de estabilização foi preparada com água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. As fases aquosas e de monômero foram misturadas sob nitrogênio em pressão de 1,5 bar, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente, enquanto sob agitação contínua. Uma vez iniciada a reação de polimerização, a temperatura da mistura de reação era elevada a um máximo de 95°C. Após o término da reação de polimerização, a mistura de reação foi resfriada e a fase aquosa foi removida. A água foi adicionada, a mistura foi

agitada e o material sólido foi isolado por filtração. O sólido foi em seguida lavado com água para produzir cerca de 1,7 kg de um polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado.

[00192] O copolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi hidrolisado com um excesso de solução aquosa de hidróxido de sódio a 85 °C por 24 horas para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Após a hidrólise, o sólido foi filtrado e lavado com água. O polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi exposto em temperatura ambiente a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel. Após a troca de íons cálcio, o produto foi lavado com tolueno e seco usando uma destilação azeotrópica.

Exemplo 8D:

[00193] Uma solução aquosa estoque de cloreto de sódio (NaCl; 4,95 g), água (157,08 g), álcool polivinílico (1,65 g), Na₂HPO₄·7H₂O (1,40 g), NaH₂PO₄·H₂O (0,09 g) e NaNO₂ (0,02 g) foi preparada. Uma solução estoque de componentes orgânicos que consistiam em t-butil-fluoracrilato (30,00 g), divinilbenzeno (1,19 g), octadieno (1,19 g) e lauroil peróxido (0,24 g) foi preparada. Componentes foram pesados manualmente em um frasco de reação de 3 bocas alado de 500 mL, para que o peso (g) de cada componente combinasse com os valores como descrito acima. O frasco foi equipado com um agitador e um condensador. O nitrogênio foi insuflado sobre a reação por 10 minutos e uma camada de nitrogênio foi mantida durante toda a reação. A velocidade de agitação foi ajustada a 180 rpm. A temperatura do banho foi ajustada a 70°C. Após 12 horas o calor foi aumentado para 85°C por 2 horas e a reação foi resfriada à temperatura ambiente. As microesferas foram isoladas do frasco de reação e foram lavadas com álcool isopropílico, etanol e água. As microesferas de poli(α-fluoracrilato, éster t-butílico) foram secas à

temperatura ambiente sob pressão reduzida.

[00194] Em um frasco de reação de 3 bocas aletado de 500 mL, foram pesados 28,02 g de poli(α -fluoracrilato, éster t-butílico), 84 g de ácido clorídrico concentrado (3 vezes o peso da microesfera, 3 mols de ácido clorídrico para 1 de éster t-butílico), e 84 g de água (3 vezes as microesferas). O frasco foi equipado com um agitador e um condensador. O nitrogênio foi insuflado sobre a reação por 10 minutos e uma camada de nitrogênio foi mantida durante toda a reação. A velocidade de agitação foi ajustada a 180 rpm. A temperatura do banho foi ajustada a 75°C. Após 12 horas o calor foi retirado e a reação foi resfriada à temperatura ambiente. As microesferas foram isoladas do frasco de reação e foram lavadas com álcool isopropílico, etanol e água. As microesferas na forma protônica foram secas à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

[00195] As microesferas na forma protônica foram em seguida colocadas em uma coluna de vidro e lavadas com NaOH 1 N até que o pH do eluente estivesse fortemente alcalino e da aparência das microesferas na coluna fosse uniforme. Em seguida, as microesferas foram lavadas novamente com água deionizada até que o pH do eluente estivesse neutro novamente. As microesferas purificadas e carregadas com sódio foram em seguida transferidas para um funil de frita de vidro conectado a uma linha de vácuo, onde foram rinsadas novamente com água deionizada e o excesso de água foi removido por sucção. O material resultante foi em seguida seco em um forno de 60°C.

[00196] Após o isolamento das microesferas e exame subsequente por microscopia eletrônica de varredura, descobriu-se que as microesferas tinham uma morfologia de superfície lisa (ver Figura 5).

Exemplo 9: Medidas de Propriedades

Exemplo 9A: Preparação da amostra

[00197] *Troca iônica de ácido poli(α -fluoracrílico) da forma de*

cálcio para a forma de sódio. As amostras dos materiais dos Exemplos 8A, 8B e 8C foram trocadas para a forma de sódio como se segue. Dez gramas de resina foram colocados em uma garrafa de 250 mL, foram adicionados 200 mL de ácido clorídrico 1N (HCl) e a mistura foi agitada por rotação por aproximadamente 10 minutos. As microesferas foram sedimentadas, o sobrenadante foi decantado e o procedimento foi repetido. Após a decantação o ácido, as microesferas foram lavadas uma vez com aproximadamente 200 mL de água, depois duas vezes com 200 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 1M por aproximadamente 10 minutos. As microesferas foram novamente lavadas com 200 mL de água e, finalmente, foram transferidas para um funil de frita de vidro e lavadas (por sucção) com 1 L de água deionizada. A torta resultante foi seca durante a noite a 60°C. Os materiais resultantes são representadas por Ex. 8A-Na, Ex. 8B-Na e Ex. 8C-Na.

[00198] *Troca iônica da forma de sódio para forma de cálcio para o Exemplo 8D.* Alíquotas do Exemplo 8D (na forma de sódio) foram trocadas para a forma de cálcio como se segue. Dez gramas de resina foram colocados em uma garrafa de 200 mL e lavadas três vezes com 150 mL de cloreto de cálcio a 0,5 M (CaCl_2). A duração da primeira lavagem foi de aproximadamente um dia, seguida por uma rinsagem com água antes da segunda lavagem (duração durante a noite). Após a decantação da segunda solução de lavagem de cloreto de cálcio (CaCl_2), a terceira solução de lavagem de cloreto de cálcio foi adicionada (sem rinsagem com água entre elas). A duração da última lavagem com cloreto de cálcio foi de 2 horas. As microesferas foram então lavadas com 1L de água deionizada em um funil de frita de vidro e por sucção e secas durante a noite a 60°C. O material foi indicado como Ex. 8D-Ca.

[00199] *A troca iônica da forma de sódio para a forma de cálcio Kayexalate e Kionex.* Kayexalate (da Sanofi-Aventis) e Kionex (de Paddock Laboratories, Inc.) foram adquiridos. Os *polímeros* foram utilizados como

adquiridos e convertidos para a forma de cálcio como se segue. Dez gramas de cada resina (adquiridas na forma de sódio) foram colocados em uma garrafa de 200 mL e lavadas durante a noite com 100 mL de cloreto de cálcio a 0,5 M. A suspensão foi removida do agitador no dia seguinte e sedimentada durante a noite. O sobrenadante foi decantado, 150 mL de cloreto de cálcio a 0,5 M foram adicionados e a suspensão foi agitada por duas horas. A suspensão foi então transferida para um funil de fritas de vidro e lavada com 150 mL de cloreto de cálcio a 0,5 M, seguido por 1L de água deionizada, usando sucção. As microesferas resultantes foram secas durante a noite a 60°C. Estes materiais foram representados como Kayexalate-Ca e Kionex-Ca.

Exemplo 9B: Viscosidade, Elasticidade e Teor de Umidade

Preparação de amostras de resina hidratada para testes de reologia.

[00200] *Tampão utilizado para hidratação de resinas.* Para todos os experimentos, o Fluido Intestinal Simulado USP foi utilizado (USP 30 - NF25) como o tampão para o inchamento da resina. Fosfato de potássio monobásico (27,2 gramas, KH_2PO_4) foi dissolvido em 2 litros de água deionizada e 123,2 mL de hidróxido de sódio 0,5 N foram adicionados. A solução resultante foi misturada e o pH foi ajustado a $6,8 \pm 0,1$ por adição de hidróxido de sódio 0,5 N. Água deionizada adicional foi adicionada para que o volume chegasse a 4 litros.

[00201] O procedimento seguinte para a hidratação da resina foi empregado: Cada resina (3 gramas $\pm$ 0,1 grama) foi colocada em um frasco de cintilação de 20 mL. Foi adicionado tampão em alíquotas de 1 mL até que as resinas estivessem quase saturadas. A mistura foi então homogeneizada com uma espátula e mais tampão foi adicionado, até que a resina estivesse totalmente saturada e formasse uma suspensão livre em agitação. A suspensão foi em seguida agitada com vigor, e os frascos foram fechados hermeticamente e colocados em posição vertical em uma incubadora a 37°C por três dias. Os frascos foram então cuidadosamente removidos. Em todos os

casos, as resinas tinham se depositado no fundo do frasco, formando uma massa com 1-2 mL de sobrenadante claro por cima. O sobrenadante foi decantado por sucção com uma ponteira conectada a uma garrafa de vácuo, deixando apenas a pasta saturada/sedimentada em cada recipiente, que foi selado antes do teste.

[00202] A viscosidade de cisalhamento de estado constante de polímeros hidratados foi determinada usando um reômetro Bohlin VOR com uma geometria de placas paralelas (a placa superior tinha 15 mm de diâmetro e a placa inferior tinha 30 mm de diâmetro). O espaço entre as placas era de 1 mm e a temperatura foi mantida a 37°C. A *viscosidade* foi obtida em função da taxa de deformação de 0,0083 a 1,32 s⁻¹. Um comportamento pseudoplástico regido por lei de potência foi encontrado para todas as amostras. Veja Barnes *et al.*, "An Introduction to Rheology", 1989, página 19.

[00203] A elasticidade foi medida com um reômetro STRESSTECH da Reologica. Este reômetro também tinha uma geometria de placas paralelas (a placa superior tinha 15 mm de diâmetro e a placa inferior tinha 30 mm de diâmetro). O espaço entre as placas era de 1 mm e a temperatura foi mantida a 37°C. Uma frequência constante de 1 Hz com dois períodos de integração foi utilizada, enquanto a tensão de cisalhamento aumentou de 1 para 10⁴ Pa.

[00204] Tanto para a viscosidade como para elasticidade, após as amostras serem carregadas e levemente batidas, a placa superior era abaixada lentamente para o espaço de teste. Para o reômetro STRESSTECH, esse processo foi automaticamente controlado com a força de carga não superior a 20 N. Para o reômetro Bohlin VOR, isto foi obtido manualmente. Depois de aparar o material que tinha sido extruído das bordas em um espaço de 1,1 mm, a placa superior continuou a mover-se para baixo para a espaço desejado de 1 mm. Então, um tempo de equilíbrio de 300 s foi usado para permitir que a amostra relaxasse do estresse de carga e para chegar a um equilíbrio térmico.

[00205] *Teor de umidade.* O teor de umidade das amostras hidratadas foi determinado utilizando análise termogravimétrica (TGA). Como as amostras foram preparadas por sedimentação e decantação, o teor de umidade medido incluiu tanto a umidade absorvida dentro das microesferas como a água intersticial entre as microesferas.

[00206] Amostras de aproximadamente 20 mg de peso foram colocadas em cadinhos de alumínio com tampas pré-tratados com alcatrão e amassadas para selar (evitando assim a perda de umidade). As amostras foram carregadas no carrossel de amostrador automático de um Q5000-IR TGA da TA Instruments. A tampa foi perfurada pelo mecanismo de perfuração automatizado antes da análise de cada amostra e o cadinho perfurado foi então carregado no forno. O peso e a temperatura foram monitorados continuamente à medida que a temperatura era elevada da temperatura ambiente até 300°C em uma velocidade de 20°C por minuto. O teor de umidade foi definido como a % de perda de peso da temperatura ambiente até 250°C. Para as resinas de sulfonato de poliestireno, não houve perda significativa de peso entre 225°C e 300°C (limite superior da varredura), assim esta foi uma definição precisa. Para resinas de poli(α -fluoracrilato), houve alguma decomposição do material em curso na faixa de temperatura 200-300°C, mesmo depois de toda a água ter sido evaporada, assim, o teor de umidade foi menos preciso e adequado de ser superestimado.

[00207] Os resultados são apresentados nas Tabelas 16 e 17, onde desvpad significa desvio padrão.

TABELA 16. Elasticidade e viscosidade dos polímeros de troca catiônica na forma sódica.

Nome do material	Número de amostras testadas	Teor de umidade, média (% em peso)	Teor de umidade, desvpad	Elasticidade, Pa, média	Elasticidade, Pa, desvpad	Viscosidade (Pa·s), taxa de deformação = 0,01 s ⁻¹ , média	Viscosidade (Pa·s), taxa de deformação = 0,01 s ⁻¹ , desvpad
Kayexalate®	3	62,9	2,7	2515	516	5,3E+05	2,4E+05
Kionex®	3	58,6	3,3	3773	646	9,4E+05	1,8E+05

Ex. 8D	2	78,3	0,9	67	25	6,0E+04	5,7E+02
Ex. 8A-Na	1	76,7	-	816	-	1,2E+05	-
Ex. 8B-Na	1	73,1	-	1231	-	1,7E+05	-
Ex. 8C-Na	2	72,5	1,0	1335	147	1,5E+05	3,5E+03

TABELA 17. Elasticidade e viscosidade de polímeros de troca catiônica na forma de cálcio.

Nome do material	Número de amostras testadas	Teor de umidade, média (% em peso)	Teor de umidade, desvpad	Elasticidade, Pa, média	Elasticidade, Pa, desvpad	Viscosidade (Pa.s), taxa de deformação = ,01 s ⁻¹ , média	Viscosidade (Pa.s), taxa de deformação = ,01 s ⁻¹ , desvpad
Kayexalate-Ca	1	67,7	-	3720	-	1,2E+06	-
Kionex-Ca	1	56,7	-	4389	-	1,1E+06	-
Ex. 8D-Ca	2	80,1	1,3	177	150	4,8E+05	8,9E+04
Ex. 8A	2	69,0	2,0	2555	757	1,3E+06	4,0E+05
Ex. 8B	2	66,7	2,1	2212	1454	7,1E+05	3,3E+05
Ex. 8C	4	64,5	4,4	3420	421	9,5E+05	1,6E+05

Exemplo 9C: Tamanho de Partícula e Rugosidade de Superfície

[00208] Medições do tamanho de partículas foram realizadas usando um analisador de tamanho de partícula Malvern Mastersizer 2000 com unidade de dispersão Hydro 2000µP nas amostras preparadas conforme no Exemplo 9A ou conforme adquiridas ou sintetizadas. O método de medição das partículas foi (1) a célula da amostra foi preenchido com Fluido Intestinal Simulado (SIF, pH = 6.2) usando uma seringa (2); anaeróbio de preenchimento para remover as bolhas foi executado antes de uma medida de fundo foi tomada, (3) um pó amostra foi adicionada à célula de amostra contendo o SIF, até obscurecimento de 15-20% foi alcançada e algumas gotas de metanol foram adicionados à amostra bem para ajudar a dispersão do pó na mídia SIF; e (4) a medição da amostra Foi realizada seguido por uma lavagem do sistema com água destilada, água deionizada e isopropanol, pelo menos quatro vezes.

[00209] As configurações do instrumento foram como se segue: tempo de medição: 12 segundos; o tempo de medição basal: 12 segundos; *snaps* de medições: 12.000; *snaps* basais: 12.000; velocidade da bomba 2.000; ultrassom: 50%; medição repetida: 1 por alíquota; índice de refração do

dispersante: 1,33 (água); índice de refração da partícula: 1,481; e faixa de obscurecimento: de 15% a 20%. Os resultados são apresentados em Tabela 18.

TABELA 18

ID da Amostra	D(0,1), μm	D(0,5), μm	D(0,9), μm	span (D(0,9)- D(0,1))/D(0,5)	% de partículas w/diâmetro <10 μm	
					Média	
Ex. 8A-Na	94	143	219	0,88	DESVPAD	0,00
Ex. 8B-Na	86	128	188	0,79	Média	0,00
					DESVPAD	0,00
Ex. 8D	202	295	431	0,78	Média	0,00
					DESVPAD	0,00
Kayexalate-Na	17	56	102	1,52	Média	6,70
					DESVPAD	0,26
Kionex-Na	15	31	49	1,14	Média	6,60
					DESVPAD	0,23

[00210] Imagens de Microscópio de Força Atômica (MFA) de amostras preparadas pelos processos consideravelmente descritos nos Exemplos 8A-8C foram obtidas. As imagens de MFA foram coletadas com um Nanoscope III Dimension 5000 (Digital Instruments, Santa Bárbara, CA). O instrumento foi calibrado contra um padrão rastreável de NIST com uma precisão melhor que 2%. Ponteiras de silício NanoProbe foram utilizadas e os procedimentos de processamento de imagem envolvendo nivelamento automático, ajuste de plano, ou convolução foram utilizados. Uma área de 10 μm x 10 μm foi fotografada perto do topo de uma microesfera em cada amostra. As figuras 2A e 2B mostram uma vista em perspectiva das superfícies das microesferas com exâmeros verticais onde o eixo z foi marcado em incrementos de 200 nm. Análises de rugosidade foram realizadas e expressas na rugosidade da raiz média quadrática (RMS), rugosidade média (R_a) e altura máxima pico-vale (R_{max}). Estes resultados estão detalhados na Tabela 19.

TABELA 19.

Amostra	RMS (Å)	R_a (Å)	R_{max} (Å)
1	458,6	356,7	4312,3
2	756,1	599,7	5742,2

Exemplo 10: Índice de Compressibilidade (densidade aparente e compactada)

[00211] Densidade aparente (DA) e densidade compactada (DC) são usadas para calcular um índice de compressibilidade (IC). Procedimentos padronizados para esta medição são especificados como USP <616>. Uma quantidade do pó é pesada em uma proveta. A massa M e o volume inicial (ligeiramente comprimido) V_o são registrados. O cilindro é então colocado em um aparelho que eleva e em seguida deixa o cilindro cair, de uma altura de 3 mm $\pm 10\%$, em uma velocidade de 250 vezes (golpes) por minuto. O volume é medido após 500 golpes e em seguida, novamente após 750 golpes adicionais (1250 no total). Se a diferença dos volumes após 500 e 1250 golpes for inferior a 2%, então o volume final é registado como V_f e o experimento está completo. Caso contrário, os golpes são repetidos em incrementos de 1250 golpes por vez, até que a variação do volume antes e após os golpes seja inferior a 2%. As seguintes quantidades são calculadas a partir dos dados:

$$\text{Densidade Aparente (DA)} = M/V_o$$

$$\text{Densidade Compactada (DC)} = M/V_f$$

$$\text{Índice de Compressibilidade (IC, também chamado de Índice de Carr)} = 100 * (DC - DA) / DC$$

Kayexalate e Kionex foram utilizados conforme adquiridos. As amostras de resinas de poli(α -fluoracrilato) foram sintetizadas consideravelmente conforme no Exemplo 8. As amostras foram testadas pelos seus IC, da forma descrita acima. Os resultados são apresentados na Tabela 20. Os resultados mostram que os valores de IC acima de 15% são característicos de resinas de troca catiônica finamente moídas (Kayexalate e Kionex), enquanto resinas de microesferas consideravelmente esféricas têm valores de IC inferiores a 15% (amostras preparadas consideravelmente como no Exemplo 8). Foi observado que após a conclusão do teste das microesferas esféricas poderiam ser prontamente vertidas do cilindro por tombamento; enquanto as resinas finamente moídas requeriam a inversão do cilindro e inúmeros golpes fortes no cilindro com um objeto duro (como uma espátula

ou chave de fenda) para retirar o pó. Os dados de índice de compressibilidade e observações do fluxo dos pós empacotados são consistentes com as propriedades de fluxo mais pobres das resinas moídas na forma seca, em comparação com as microesferas esféricas, e também são consistentes com as propriedades de fluxo mais pobres das resinas moídas quando úmidas.

TABELA 20.

Amostra	Peso (G)	v_o (cm ³)	V_f (cm ³)	Índice de Compressibilidade	Densidade Aparente (g/cm ³)	Densidade Compactada (g/cm ³)
Kayexalate®	36,1	49	40	18,4	0,737	0,903
Kayexalate®	42,3	58	48	17,2	0,729	0,881
Kionex®	38,9	60	46	23,3	0,648	0,846
Kionex®	42,4	65	50	23,1	0,652	0,848
Ex. 3 ^a	47,5	55	47	14,5	0,864	1,011
Ex. 3 ^a	62,5	70	63	10,0	0,893	0,992
Ex. 3 ^a	85,2	96	86	10,4	0,888	0,991

^aCa(FAA), preparado consideravelmente como no Exemplo 8.

Exemplo 11: Microesferas de poli(α -fluoracrilato) na presença de diferentes quantidades de solvente

[00212] Os seguintes reagentes foram utilizados nos Exemplos 11-12: metil 2-fluoracrilato (MeFA); divinilbenzeno (DVB), tec., 80%, mistura de isômeros; 1,7-octadieno (ODE), 98%; lauroil peróxido (LPO), 99%; álcool poli(vinílico) (PVA): 87-89% hidrolisada; NaCl: cloreto de sódio, Na₂HPO₄·7H₂O: fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado; e água deionizada (DI). Os reagentes são obtidas de fontes comerciais (veja o Exemplo 8) e utilizados de acordo com a prática habitual para aqueles versados na técnica.

[00213] Uma série de reações de polimerização foram executadas em uma quantidade variável de dicloroetano, com quantidades crescentes de solvente dicloroetano da amostra 11A1 a amostra 11A6. O intervalo de dicloroetano adicionado na síntese foi de 0 a 1g de dicloroetano para cada 1 g de metilfluoracrilato mais divinilbenzeno mais octadieno.

[00214] Misturas de reação foram preparadas utilizando um robô dispensador de líquido e software que o acompanha (disponível na Symyx Technologies, Inc., Sunnyvale, CA). Uma solução aquosa estoque de NaCl,

água, álcool polivinílico (PVA 87%), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (Na_2HPO_4), $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (NaH_2PO_4) e NaNO_2 foi preparada. Esta foi, em seguida, colocadas em tubos de reação usando o robô dispensador de líquido tal que os pesos (g) de cada tubo mediram o que é retratado na Tabela 21. Uma solução estoque de componentes orgânicos que consistiu em metil-fluoracrilato (MeFA), divinilbenzeno (DVB), octadieno (ODE) e lauroil peróxido (LPO) foi preparada e entregue usando o robô dispensador de líquido. O dicloroetano (DiCl Et) também foi adicionado aos tubos de modo que o peso (g) de cada componente se harmonizam com os valores descritos na Tabela 21, na qual todas as unidades são peso em gramas (g).

TABELA 21.

Número do Poço	NaCl	Água	PVA	Na_2HPO_4	MeFA	DVB	ODE	LPO	DiCl Et
11A1	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,00
11A 2	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,18
11A 3	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,36
11A 4	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,53
11A 5	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,71
11A 6	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,89

[00215] Reações foram executadas em um formato tipo suspensão, em reatores selados, aquecidos, paralelos, equipados com agitadores suspensos. O aparelho reator paralelo é descrito em detalhe na Patente No. U.S. 6.994.827. Em geral, a estequiometria da reação foi mantida em todos os poços, mas o solvente foi adicionado com diferentes concentrações dentro de cada poço. Os tubos com a receita completa foram carregados no reator paralelo e agitados a 300 rpm. O nitrogênio foi insuflado sobre a reação por 10 minutos e uma camada de nitrogênio foi mantida durante toda a reação. O seguinte perfil de aquecimento foi utilizado: temperatura ambiente a 55°C por 1 hora; mantida a 55°C por 4 horas; 55°C a 80°C em 1 hora; mantida a 80°C por 2 horas; 80°C a temperatura ambiente em 2 horas. As microesferas de polímero foram isoladas dos tubos e foram lavadas com álcool isopropílico, etanol e água. As microesferas foram secas à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

[00216] A Figura 3 mostra as microesferas das reações, com

micrografia A1 exibindo uma estrutura de superfície mais áspera do que as microesferas preparadas sob outras condições. Nas micrografias A2 a A6, a concentração de dicloroetano foi aumentada no processo. Ao examinar os resultados de microscopia eletrônica de varredura (MEV) na Figura 3 de A2 a A6, há uma progressão de uma superfície mais rugosa para uma superfície mais lisa. Além disso, as reações que continham dicloroetano tinham uma fase aquosa mais clara quando comparada à reação que não continha dicloroetano (amostra 11A1). Após a purificação e subsequente isolamento das microesferas preparadas na presença de um solvente, as microesferas pareciam transparentes e suas superfícies refletiam luz (aspecto brilhante). Isto contrasta com as microesferas preparadas sem solvente, onde as microesferas pareciam brancas e continham uma superfície fosca (não reflexiva).

Exemplo 12: Utilização de um processo de *salting out* para afetar a rugosidade da superfície da microesfera.

[00217] Uma série de experimentos de polimerização paralela foram realizados com monômero de MeFA, utilizando um gradiente salino por todas as reações para diminuir a solubilidade de MeFA na fase aquosa de uma polimerização em suspensão. Como no Exemplo 11, misturas de reação de polimerização foram preparadas utilizando um robô dispensador de líquido. Uma solução aquosa estoque de cloreto de sódio (NaCl), água, metil-hidroxietilcelulose (PMn 723.000), $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ e NaNO_2 foi preparada. Esta foi distribuída em tubos de ensaio utilizando um robô dispensador de líquido para que cada tubo contivesse as quantidades de reagentes da Tabela 20. Uma solução estoque de componentes orgânicos que consistiu em metil-fluoracrilato, divinilbenzeno, octadieno e lauroil peróxido foi preparada e distribuída usando o robô dispensador de líquido. Walocel[®] é uma carboximetilcelulose de sódio purificada, que foi adquirida e usada como recebida como um tensoativo. O dicloroetano também foi adicionado aos

tubos de modo que o peso (g) de cada componente se harmonizou com os valores descritos na Tabela 22, na qual todas as unidades são peso em gramas (g).

TABELA 22.

Tubo	NaCl	Água	Walocel®	Na ₂ HPO ₄	MeFA	DVB	ODE	LPO
B1	0,13	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B2	0,20	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B3	0,26	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B4	0,33	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B5	0,41	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B6	0,47	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B7	0,53	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01
B8	0,64	4,19	0,04	0,02	0,80	0,04	0,04	0,01

[00218] Os tubos com as misturas de reação completas foram carregados em um reator paralelo equipado com agitadores suspensos, conforme descrito na Patente US 6.994.827. A velocidade de agitação foi ajustada a 300 rpm. O nitrogênio foi insuflado sobre a reação por 10 minutos e uma camada de nitrogênio foi mantida durante toda a reação. O seguinte perfil de aquecimento foi utilizado: temperatura ambiente a 55°C por 1 hora; mantida a 55°C por 4 horas; 55°C a 80°C em 1 hora; mantida a 80°C por 2 horas; 80°C a temperatura ambiente em 2 horas. As microesferas foram isoladas dos tubos e foram lavadas com álcool isopropílico, etanol e água. As microesferas foram secas à temperatura ambiente sob pressão reduzida.

[00219] Após a purificação das microesferas da reação, a morfologia de superfície das microesferas foi examinada em MEV. Como a Figura 4 mostra, microesferas da reação B1 tinham uma estrutura de superfície rugosa. Indo de B1 a B8, a concentração de cloreto de sódio aumentou na fase aquosa de 3% em peso para 13% em peso. Uma estrutura de superfície mais homogênea foi observada para as superfícies das microesferas que foram executadas em maior concentração de cloreto de sódio (por exemplo, MEVs B7 e B8).

Exemplo 13: Estudo clínico em humanos

Parte A:

[00220] Metil 2-fluoracrilato (MeFA) foi adquirido e foi destilado a vácuo antes de usar. Divinilbenzeno (DVB) foi adquirido da Aldrich, grau técnico, 80%, mistura de isômeros, e foi usado como recebido. O 1,7-octadieno (ODE), lauroil peróxido (LPO), álcool polivinílico (PVA) (peso molecular típico de 85.000-146.000, hidrolisado de 87-89%), cloreto de sódio (NaCl), fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) e fosfato de sódio monobásico mono-hidratado ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) foram adquiridos de fontes comerciais e utilizados como recebidos.

[00221] Em um reator de tamanho apropriado com agitação apropriada e outro equipamento, foi preparada uma mistura de proporção de peso 90:5:5 da fase orgânica de monômeros pela mistura de metil 2-fluoracrilato, 1,7-octadieno e divinilbenzeno. Uma metade de parte de lauroil peróxido foi adicionada como um iniciador da reação de polimerização. A fase aquosa de estabilização foi preparada com água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. As fases aquosas e de monômero foram misturadas sob nitrogênio em pressão atmosférica, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente, enquanto sob agitação contínua. Uma vez iniciada a reação de polimerização, a temperatura da mistura de reação foi elevada a um máximo de 95 ° C.

[00222] Após o término da reação de polimerização, a mistura de reação foi resfriada e a fase aquosa foi removida. A água foi adicionada, a mistura foi agitada e o material sólido foi isolado por filtração. O sólido foi em seguida lavado com água para produzir um polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado. O copolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi hidrolisado com um excesso de solução aquosa de hidróxido de sódio a 90 °C por 24 horas para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Após a hidrólise, o sólido foi filtrado e lavado com água. O

polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi exposto em temperatura ambiente a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel.

[00223] Após a troca de íons cálcio, o polímero úmido é impregnado com 25-30% p/p de solução aquosa de sorbitol em temperatura ambiente para produzir polímero carregado de sorbitol. O sorbitol em excesso é removido por filtração. O polímero resultante é seco a 20-30°C até o teor de umidade desejado (10-25% p/p) ser atingido. Isso fornece um polímero de (2-fluoracrilato de cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado, carregado com sorbitol.

Parte B:

[00224] O objetivo do estudo foi avaliar a equivalência da dosagem de uma vez ao dia, duas vezes ao dia e três vezes ao dia do polímero da Parte A deste exemplo. Após um período de quatro dias para controlar a dieta, 12 voluntários saudáveis foram inseridos de modo aleatório em um estudo aberto, de dose múltipla cruzado. O polímero foi administrado por via oral como uma suspensão aquosa de 30 gramas (g) uma vez por dia durante seis dias, 15 g duas vezes por dia durante seis dias e 10 g três vezes por dia durante seis dias em uma ordem designada aleatoriamente com base em 1 de 6 sequências de dosagem. Avaliações laboratoriais e de efeitos colaterais foram realizadas durante todo o estudo para monitorar a segurança e tolerabilidade. Os indivíduos eram obrigados a consumir uma dieta controlada durante a duração do estudo. Fezes e urina foram coletados durante intervalos de 24 horas em certos dias do estudo para avaliar a excreção de potássio.

[00225] Os indivíduos eram machos ou fêmeas adultos saudáveis sem histórico significativo de doença médica, de 18 a 55 anos de idade, com índice de massa corporal entre 19 e 29 kg/m² na visita de seleção, nível de potássio sérico >4,0 e ≤5,0 mEq/L e níveis de magnésio, cálcio e sódio séricos

dentro dos limites normais. As fêmeas em idade fértil deviam não ser gestantes nem lactantes e deviam ter usado uma forma contraceptiva altamente eficaz antes, durante e depois do estudo.

[00226] A administração de dose múltipla de 30g de polímeros por 6 dias cada um como 30g uma vez por dia, 15g duas vezes por dia ou 10g três vezes por dia, respectivamente, foi bem tolerada. Nenhum efeito colateral sério foi relatado e todos os efeitos colaterais eram de gravidade leve ou moderada. Um efeito era evidente para a excreção fecal e urinária de potássio.

[00227] Para a excreção fecal de potássio, os valores médios diários e alteração dos valores basais foram significativamente maiores para todos os três regimes de dosagem. Os voluntários que receberam o polímero uma vez por dia excretaram 82,8% da quantidade de potássio fecal daqueles voluntários que receberam substancialmente a mesma quantidade do mesmo polímero três vezes por dia. É mostrado também que os voluntários que receberam o polímero duas vezes por dia excretaram 91,5% da quantidade de potássio fecal daqueles voluntários que receberam substancialmente a mesma quantidade do mesmo polímero três vezes por dia. Para a excreção urinária de potássio, os valores médios diários e alteração dos valores basais foram significativamente menores para todos os três regimes de dosagem. Surpreendentemente, não houve diferença estatisticamente significativa entre os três regimes de dosagem.

[00228] Quanto à tolerabilidade, 2 dos 12 indivíduos que receberam dosagem de uma vez por dia ou de duas vezes por dia relataram efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados (incluindo flatulência, diarreia, dor abdominal, constipação, estomatite, náusea e/ou vômito). Além disso, 2 dos 12 indivíduos relataram efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados com a dieta basal de controle. Assim, menos do que 16,7% destes indivíduos relataram efeitos colaterais gastrointestinais leves ou moderados, uma indicação de que, como aqui utilizado, a dosagem de uma

vez ou duas vezes por dia foi bem tolerada. Nenhum dos indivíduos relatou graves efeitos colaterais gastrointestinais para quaisquer dos regimes de dosagem ou no controle basal.

Parte C:

[00229] Outro estudo foi realizado para avaliar a segurança e eficácia de um polímero de ligação que foi o mesmo descrito acima na parte A deste exemplo, mas sem a carga de sorbitol. Trinta e três indivíduos saudáveis (26 homens e 7 mulheres) com idades entre 18 e 55 anos receberam doses únicas e múltiplas de polímero ou placebo em um estudo duplo-cego, aleatório, de grupos paralelos. Oito indivíduos cada, foram distribuídos aleatoriamente em um de quatro grupos de tratamento recebendo polímero ou o placebo correspondente. Os indivíduos receberam 1, 5, 10 ou 20 g de polímero ou placebo, com uma dose única no dia 1 do estudo, seguida por dosagem diária de três vezes por oito dias após sete dias de dieta controle. Os indivíduos eram obrigados a consumir uma dieta controlada durante a duração do estudo.

[00230] O polímero foi bem tolerada por todos os indivíduos. Nenhum efeito colateral sério ocorreu. Os efeitos colaterais gastrointestinais relatados foram de gravidade leve a moderada para um indivíduo. Não houve relação dose-resposta aparente em relatos de efeitos colaterais gastrointestinais ou gerais, e nenhum aumento em relatos de efeitos colaterais contra o placebo.

[00231] No final do período de estudo de dose múltipla, um efeito de dose-resposta foi evidente para excreção fecal e urinária de potássio. Para a excreção fecal de potássio, os valores médios diários e alteração dos valores basais foram significativamente maiores de um modo relacionado à dose. Para a excreção urinária de potássio, os valores médios diários e alteração dos valores basais foram significativamente menores de um modo relacionado à dose.

[00232] Em comparação da Parte C com a Parte B, aqueles voluntários que receberam a mesma quantidade de polímero que tinha a carga

de sorbitol (Parte B) excretaram cerca de 20% mais potássio nas fezes quando comparados àqueles voluntários que receberam o polímero sem a carga de sorbitol (Parte C).

Exemplo 14: Preparação da Amostra A

[00233] Em um reator de 2L com agitação apropriada e outro equipamento, foi preparada uma mistura de proporção de peso 180:10:10 de fase orgânica de monômeros pela mistura de metil 2-fluoracrilato (~ 0,24 kg), 1,7-octadieno (~ 0,0124 kg) e divinilbenzeno (~ 0,0124 kg). Uma parte de lauroil peróxido (~ 0,0012 kg) foi adicionada como um iniciador da reação de polimerização. A fase aquosa de estabilização foi preparada com água, álcool polivinílico, fosfatos, cloreto de sódio e nitrito de sódio. As fases aquosas e de monômero foram misturadas sob nitrogênio em pressão atmosférica, enquanto se mantinha a temperatura abaixo de 30°C. A mistura de reação foi aquecida gradualmente, enquanto sob agitação contínua. Uma vez iniciada a reação de polimerização, a temperatura da mistura de reação foi elevada a um máximo de 95°C. Após o término da reação de polimerização, a mistura de reação foi resfriada e a fase aquosa foi removida. A água foi adicionada, a mistura foi agitada e o material sólido foi isolado por filtração e em seguida lavado com água.

[00234] A reação de polimerização foi repetida 5 vezes mais, os polímeros dos lotes foram combinados para produzir cerca de 1,7 kg de um polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado. O polímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi hidrolisado com um excesso de hidróxido de sódio aquoso e solução de isopropanol a 65 °C por 24 horas para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno. Após a hidrólise, o sólido foi filtrado e lavado com água. O polímero de (2-fluoracrilato de sódio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno foi exposto em temperatura ambiente a um excesso de solução aquosa de cloreto de cálcio para produzir o polímero de (2-fluoracrilato de

cálcio)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado insolúvel. Após a troca de íons cálcio, o produto da Amostra A-Ca foi lavado com água e seco.

[00235] Para preparar a forma sódica do polímero, dez gramas da resina acima foram colocados em uma garrafa de 250 mL, foram adicionados 200 mL de ácido clorídrico (HCl) 1N e a mistura foi agitada por rotação por aproximadamente 10 minutos. As microesferas foram sedimentadas, o sobrenadante foi decantado e o procedimento foi repetido. Após a decantação do ácido, as microesferas foram lavadas uma vez com aproximadamente 200 mL de água, depois duas vezes com 200 mL de hidróxido de sódio (NaOH) 1M por aproximadamente 10 minutos. As microesferas foram novamente lavadas com 200 mL de água e, finalmente, foram transferidas para um funil de frita de vidro e lavadas (por sucção) com 1 L de água deionizada. A torta resultante foi seca durante a noite a 60°C, resultando em uma Amostra A-Na.

Exemplo 15: Estudos de ligação a potássio *ex vivo*

[00236] A ligação de potássio pela Amostra A-Na e Amostra A-Ca, do Exemplo 14, foi avaliada em extratos de cólon e de fezes humanas *ex vivo*. Duas amostras fecais e uma amostra de cólon obtidas através do uso de uma bolsa de colostomia, foram fornecidas por três voluntários humanos. As amostras foram centrifugadas e o sobrenadante resultante foi isolado para uso como meio teste no estudo de ligação. A amostra A, tanto na forma sódica como na de cálcio, foi adicionada às amostras de extrato a 20 mg/mL e incubada por 24 horas a 37°C. A ligação a potássio, assim como a outros cátions presentes nos extratos foi determinada por grama de Amostra A.

[00237] Ambos os agentes de teste foram secos por liofilização antes de usar. A forma sódica (Amostra A-Na) ligou-se a e removeu uma média de 1,54 miliequivalentes (mEq) de potássio por grama, enquanto a forma de cálcio (Amostra A-Ca) ligou-se a uma média de 0,85 mEq de potássio por grama dos três extratos.

[00238] Amostras fecais foram fornecidas por dois voluntários

saudáveis do sexo masculino (indivíduos #1 e #2), com idades de 36 e 33, de origem caucasiana e asiática, respectivamente. Amostras fecais foram coletadas em sacos Ziploc de 3,8 decímetro cúbico (um galão) e misturadas imediatamente e transferidas para tubos de centrífuga. A amostra do cólon foi fornecida por uma doadora do sexo feminino caucasiana de 81 anos de idade (indivíduo #3) através do uso de uma bolsa de colostomia. Os conteúdos da bolsa de colostomia foram enviados em gelo seco, descongelados, misturados e transferidos para tubos de centrífuga. As amostras fecais e de cólon foram centrifugadas a 21.000 rpm por 20 horas a 4°C (Beckman JS-25.50 rotor na centrífuga Beckman-Coulter Avanti J-E). O sobrenadante resultante foi combinado por indivíduo e filtrado usando uma unidade de filtro descartável de 0,2 µm da Nalgene. Os extratos fecais e de cólon foram em seguida usados frescos ou foram congelados a -20°C até serem necessários.

[00239] *Método de determinação de ligação a cátions pela Amostra A em extratos fecais e de cólon.* Extratos fecais e de cólon foram descongelados em banho-maria à temperatura ambiente e agitados em uma placa de agitação magnética. Penicilina G / estreptomicina (Gibco, 15140-122) (1/100 do volume de solução estoque 100x) e azida de sódio (1/1000 do volume da solução estoque a 10%) foram adicionadas a cada amostra de extrato para impedir o crescimento bacteriano ou fúngico durante o ensaio. A amostra A-Na e a Amostra A-Ca foram adicionadas a tubos de vidro de 16x100 mm em duplicata, com cada tubo recebendo 140 a 170 mg de amostra seca, pesada com precisão. Durante a agitação, o extrato fecal ou de cólon foi dispensado nos tubos para criar uma concentração final de 20 mg de amostra teste por mL de extrato. Cada extrato foi adicionalmente dispensado em tubos em duplicata não contendo amostra teste. Todos os tubos foram selados e incubados por 24 horas a 37°C, girando em um agitador com espeto giratório. Após a incubação, 25 µL de cada amostra foram diluídos em 475 µL de água purificada Milli-Q (diluição de 1:20). As amostras diluídas foram, em seguida

filtradas por centrifugação a 13.200 rpm por unidades de filtro Microcon YM-3 (3000 MWCO) por 1 hora. Filtrados foram transferidos para uma placa de 96 poços de 1 mL e submetidos à análise de contração catiônica por cromatografia iônica.

[00240] *O método de cromatografia iônica para a medição de concentrações de cátions em extratos fecais e de cólon.* As concentrações de cátions nas amostras de extrato fecal e de cólon foram analisadas utilizando um conjunto de colunas de troca catiônica forte (Dionex 50x5mm ID CG16 e 250x5mm ID CS16), em um sistema ICS2000 da Dionex equipado com um amostrador automático WPS3000 da Dionex, célula de fluxo de condutividade DS3 e supressor de 4 mm CSRS-Ultra II. O método de detecção de cromatografia de íons incluiu uma eluição isocrática com 30 mM de ácido metanossulfônico a uma vazão de 1 mL/minuto e tempo de corrida total foi de 30 minutos por amostra.

[00241] *Análise de Dados.* A ligação a cátions foi calculada como $(C_{\text{início}} - C_{\text{eq}}) / 20 \times \text{valência do íon}$, onde $C_{\text{início}}$ é a concentração inicial de cátion no extrato fecal ou de cólon (em mM), C_{eq} é a concentração de cátion restante na amostra no equilíbrio após a exposição ao agente teste (em mM) e 20 corresponde à concentração do agente teste (em mg/mL). Multiplicando pela valência do íon (1 para amônio, potássio e sódio; 2 para cálcio e magnésio) dá um valor de ligação expresso em miliequivalentes (mEq) de íon ligado por grama de agente teste. Todas as amostras foram testadas em duplicata, com os valores relatados como uma média (Méd.), +/- desvio padrão (DP).

TABELA 23.

No.	Extrato da Amostra	$C_{\text{início}}$ (mM)	C_{eq} (mM)	K^+ Ligação (mEq/g)	K^+ Ligação em Extratos Individuais		Todas as Amostras de Extrato Méd. $\pm$ DP
					Méd.	DP	
Amostra A-Na	Fecal, indivíduo #1	92,7	65,3	1,37	1,33	0,06	1,54 $\pm$ 0,18
			67,0	1,29			
	Fecal, indivíduo	106,6	73,9	1,64	1,63	0,01	

	#2		74,3	1,62			
	de Cólón, indivíduo #3	128,8	93,9	1,74	1,67	0,10	
			96,6	1,61			
Amostra A-Ca	Fecal, indivíduo #1	92,7	77,8	0,75	0,77	0,03	0,85 ± 0,10
			76,9	0,79			
	Fecal, indivíduo #2	106,6	90,2	0,82	0,82	0,00	
			90,2	0,82			
	de Cólón, indivíduo #3	128,8	109,0	0,99	0,97	0,02	
			109,7	0,96			
					Méd.	DP	

[00242] A ligação a potássio em mEq/g foi determinada para a Amostra A carregada com cálcio e sódio após uma incubação de 24 horas em dois extratos fecais humanos e um extrato de cólon. Níveis iniciais de potássio em três amostras de extrato variaram de 92,7 mM a 128,8 mM. Com a adição de 20 mg/mL de Amostra A-Na carregada com sódio, a concentração de potássio nos extratos foi reduzida em aproximadamente 28%. O potássio ligado por grama de polímero em média foi de 1,54 mEq/g. A Amostra-Ca carregada com cálcio ligou uma média de 0,85 mEq/g.

Exemplo 16: Estudos de ligação catiônica no modelo em porcos

[00243] Porcos com função renal normal foram usados como um modelo para avaliar os efeitos farmacológicos de Ca(poliFAA) na ligação e remoção de potássio no trato gastrointestinal. Um modelo em porcos é usado com base nas semelhanças bem conhecidas entre os tratos gastrointestinais suínos e humanos. Os porcos foram alimentados com uma dieta suplementada com Ca(poliFAA) em uma concentração de 1 grama por quilograma de peso corporal por dia. Como controle, os porcos foram alimentados com a dieta sem Ca(poliFAA).

[00244] *Materiais.* Ca(poliFAA) foi sintetizado usando um método semelhante ao descrito no Exemplo 14 e utilizado na sua forma de cálcio. Óxido férrico (adquirido na Fisher Scientific), número de lote 046168, foi introduzido como um marcador não digerível. O óxido férrico foi utilizado como marcador diário visível para determinar a taxa de passagem da digesta pelo trato gastrointestinal de cada animal.

[00245] *Animais.* Catorze porcos castrados de aproximadamente nove semanas de idade (15 ou 22 fêmeas Camborough com cria x varrões reprodutores terminais; PIC Canadá Inc.) pesando aproximadamente 25 kg foram utilizados neste estudo. No início do experimento, catorze porcos foram pesados e distribuídos aleatoriamente pelo peso em grupos controle e de tratamento. O experimento foi dividido em dois períodos de alimentação. O primeiro período foi o período de aclimação, dias (D(-7) a D(-1)) e o segundo foi o período de teste, (D(1) a D(9)).

[00246] Antes do período de aclimação, os porcos foram alimentados com uma dieta de produção padrão. Durante o período de aclimação, aos porcos foram progressivamente oferecidas quantidades crescentes da dieta controle como uma fração de uma dieta padrão de produção dos produtores.

[00247] No mesmo dia, os porcos foram alimentados com o óxido férrico, os sete porcos testados foram transferidos para a dieta teste. Os porcos controle permaneceram em dieta controle (aclimação). A dieta teste foi utilizada para alimentação por dez dias (D(1) a D(10)). Durante todo o estudo, o subsídio diário de ração para porcos individuais foi dividido em dois tamanhos iguais e oferecido aproximadamente às 08:30 e 15:30. Os porcos foram treinados para terminar com seu subsídio diário de ração uma vez que foi fornecido; qualquer ração não consumida foi pesada e removida antes da alimentação seguinte.

[00248] *Coleta de Urina.* A coleta de urina começou com a oferta do bolo de óxido férrico em D(1). A amostra de cada dia foi mantida em separado para cada porco. Após a conclusão da coleta de urina, as amostras diárias para cada porco foram descongeladas, bem misturadas e sub-amostradas. A sub-amostra de pelo menos 10 mL de cada amostra de 24 horas do porco foi analisada pelas concentrações de eletrólitos como descrito abaixo.

[00249] *Coletas Fecais.* A coleta fecal começou com a oferta do bolo de óxido férrico em D(1). A amostra de cada dia foi mantida em separado para cada porco.

[00250] *Eletrólitos da urina.* As amostras de urina foram descongeladas, diluídas 30 vezes em 50 mM de ácido clorídrico e, em seguida, filtradas (placa de filtro PP de 0,45 microns Whatman, 1000xg por 10 minutos). As concentrações de cátions nestas amostras de urina foram analisadas utilizando um conjunto de colunas de troca catiônica forte (Dionex 50x5mm ID CG16 e 250x5mm ID CS16), em um sistema ICS2000 da Dionex equipado com um amostrador automático AS50 da Dionex, célula de fluxo de condutividade DS3 e supressor de 4 mm CSRS-Ultra II. O método de detecção de cromatografia de íons incluiu uma eluição isocrática com 31 mM de ácido metanossulfônico a uma vazão de 1 mL/minuto e tempo de corrida total foi de 33 minutos por amostra.

[00251] *Eletrólitos Fecais.* Para um tubo cônico de 15 mL, 200 mg de fezes e 10mL de 1M de ácido clorídrico foi adicionado. A mistura fecal foi incubada por aproximadamente 40 horas em um agitador com espeto giratório à temperatura ambiente. Uma amostra de sobrenadante fecal foi isolada após a centrifugação (2000xg, 15 minutos) e em seguida filtrada (placa de filtro PP de 0,45 microns Whatman, 1000xg por 10 minutos). O filtrado foi diluído 2 vezes com água Milli-Q.

[00252] O teor de cátions do filtrado diluído foi medido por espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (ICP-OES) usando uma vista radial no Intrepid II XSP da Thermo. As amostras foram infundidas na câmara de pulverização utilizando uma bomba peristáltica e o amostrador automático CETAC ASX-510. Um padrão interno, ítrio (10ppm em 1M de ácido clorídrico), foi empregado para corrigir variações no fluxo de amostra, assim como as condições do plasma. A linha de emissão que foi usada para quantificar o potássio foi 7664nm (437,4nm de

padrão interno).

[00253] *Análise de Dados.* Eletrólitos fecais foram calculados em miliequivalentes por dia (mEq/dia), utilizando a seguinte equação:

$$\text{mEq/dia} = \left[\frac{(\text{eletrólito em mEq/L} \times \text{volume do ensaio (L)})}{(\text{gramas de fezes no ensaio})} \right] \times \left[\frac{\text{Total de fezes (gramas)}}{\text{Dia}} \right]$$

[00254] Na equação acima, eletrólitos em mEq/L foi a concentração de um eletrólito relatada por espectrometria ICP após o ajuste pelo fator de diluição e valência, e total de fezes por dia foi a quantidade, em gramas, de fezes coletadas em um período de 24 horas após a liofilização.

[00255] Eletrólitos urinários foram calculados em mEq de eletrólitos excretados por dia (mEq/dia), utilizando a seguinte equação: (mEq de eletrólito por L) * (volume de urina em 24 horas). Os dados foram apresentados usando médias $\pm$ desvio padrão e/ou por plotagem de dispersão. A análise estatística foi realizada em GraphPad Prism, versão 4.03. Para análises de urina e fezes, valores de probabilidade (p) foram calculados usando um teste t bi-caudal para comparar o grupo tratado com Ca(poliFAA) com o grupo controle de não tratamento. A significância estatística é indicada se o valor p calculado for menor que 0,05.

[00256] Para a análise fecal, o resultado médio de cada grupo foi determinado pela obtenção da média dos valores combinados de eletrólitos em mEq/dia dos dias de tratamento três a oito para cada animal e em seguida pela obtenção da média deste resultado para cada grupo de tratamento. Esta metodologia também foi aplicada para eletrólitos urinários, mas a média para cada animal foi do dia de tratamento (1) até (8).

[00257] *Tempo de Trânsito GI.* Os tempos de trânsito do marcador de óxido férrico dosados no dia (1) do estudo, com base na aparecimento da cor vermelha nas fezes são mostrados na Tabela 24. Em nenhum porco o tempo de trânsito foi maior que 60 horas. Portanto, fezes do dia 3 em diante foram avaliadas pelo teor de cátions.

TABELA 24. Tempo de trânsito de Óxido Férrico

Tempo de Trânsito de Óxido Férrico	Média (horas)	Desvio Padrão
horas para a primeira aparição	23,9	11,3
horas para última aparição	54,6	5,2

[00258] *Eletrólitos Fecais*. No dia 1, os cátions fecais basais foram medidos em amostras coletadas antes da presença de óxido de ferro ser observada nas fezes. Os valores basais de potássio fecal são resumidos na Tabela 25. Os valores de potássio fecal para os dias de tratamento de 3-8 são resumidos na Tabela 26. Os porcos tratados com Ca(poliFAA) apresentaram níveis significativamente maiores de excreção fecal de potássio que o grupo de não tratamento ($p < 0,05$).

TABELA 25. Eletrólitos fecais, basais (dia 1)

	Potássio em mEq/dia
Não tratamento	$31,2 \pm 5,5$
Ca(poliFAA)	$27,0 \pm 7,2$
p*	ns

*p valores calculados usando um teste t bi-caudal

ns = não significativo estatisticamente

TABELA 26. Eletrólitos fecais, média (dias 3-8)

	Potássio em mEq/dia
Não tratamento	$37,4 \pm 7,8$
Ca(poliFAA)	$45,3 \pm 5,3$
p*	$p < 0,05$

*p valores calculados usando um teste t bi-caudal

[00259] *Eletrólitos da urina*. Nenhuma medição basal de eletrólitos na urina foi tomada. Valores de eletrólitos na urina para os dias de tratamento 1-8 dias são resumidos na Tabela 27.

TABELA 27. Eletrólitos na urina, média (dias 1-8)

	Potássio em mEq/dia
Não tratamento	$88,9 \pm 15,5$
Ca(poliFAA)	$71,8 \pm 9,7$
p*	$p < 0,05$

*p valores calculados usando um teste t bi-caudal

[00260] Ao introduzir elementos da presente invenção ou de sua(s)

modalidade(s), os artigos "um", "uma", "o", "a" e adjetivo "citado(a)" destinam-se a significar que existem um ou mais dos elementos. Os termos "compreendendo", "incluindo" e "tendo" se destinam a ser inclusivos e significar que pode haver elementos adicionais fora os elementos listados.

[00261] Em face do exposto, será observado que os vários objetivos da invenção são alcançados e outros resultados favoráveis obtidos.

[00262] Como várias alterações poderiam ser feitas nas composições e métodos acima, sem se afastar do escopo da invenção, pretende-se que todas as matérias contidas no relatório descritivo acima sejam interpretadas como ilustrativas e não em um sentido de limitação.

REIVINDICAÇÕES

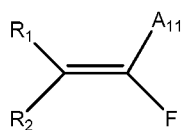
1. Polímero reticulado de troca catiônica, caracterizado pelo fato de que compreende um produto de reação de uma mistura de polimerização compreendendo monômeros correspondentes a Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33;

em que

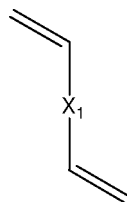
(i) os monômeros correspondentes à Fórmula 11 constituem cerca de 80% em peso a cerca de 95% em peso com base no peso total dos monômeros das Fórmulas 11, 22 e 33 na mistura de polimerização, e a relação peso dos monômeros correspondentes à Fórmula 22 para os monômeros correspondente à Fórmula 33 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou

(ii) a fração molar dos monômeros da Fórmula 11 na mistura de polimerização é cerca de 0,87 a cerca de 0,94 baseada no número total de moles dos monômeros das Fórmulas 11, 22 e 33, e a razão molar dos monômeros da Fórmula 22 para os monômeros da Fórmula 33 na mistura de polimerização é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, e

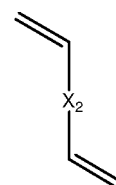
as Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11



Fórmula 22



Fórmula 33

em que

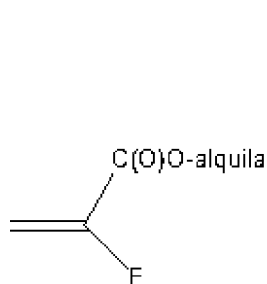
R_1 e R_2 são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril;

A_{11} é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico opcionalmente protegido;

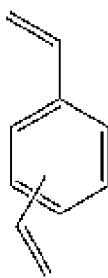
X_1 é arileno; e

X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida.

2. Polímero, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as Fórmula 11, Fórmula 22 e Fórmula 33 correspondem às seguintes estruturas:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

3. Polímero, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que A₁₁ é carboxílico, fosfônico, ou fosfórico protegido.

4. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a mistura de polimerização compreende ainda um iniciador de polimerização do tipo peróxido, persulfato ou iniciador tipo azo.

5. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o polímero sofre hidrólise, troca iônica, ou hidrólise e troca iônica.

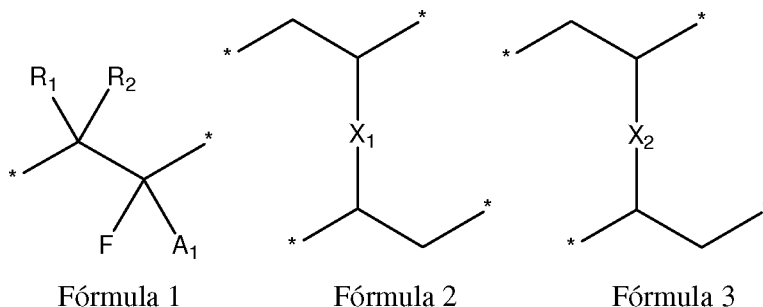
6. Polímero reticulado de troca catiônica, caracterizado pelo fato de que compreende unidades estruturais correspondentes às Fórmulas 1, 2 e 3, em que

(i) as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 1 constituem cerca de 80 % em peso a cerca de 95% em peso baseadas no peso total das unidades estruturais de Fórmulas 1, 2 e 3 no polímero, e a relação de peso das unidades estruturais correspondente à Fórmula 2 para as unidades estruturais correspondentes à Fórmula 3 é de cerca de 4:1 a cerca de 1:4, ou

(ii) a fração molar das unidades estruturais da Fórmula 1 no polímero é de cerca de 0,87 a cerca de 0,94 baseada no número total de moles

das unidades estruturais das Fórmulas 1, 2 e 3, e a razão molar das unidades estruturais da Fórmula 2 para as unidades estruturais da Fórmula 3 é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1, e

as Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 correspondem às seguintes estruturas:



em que

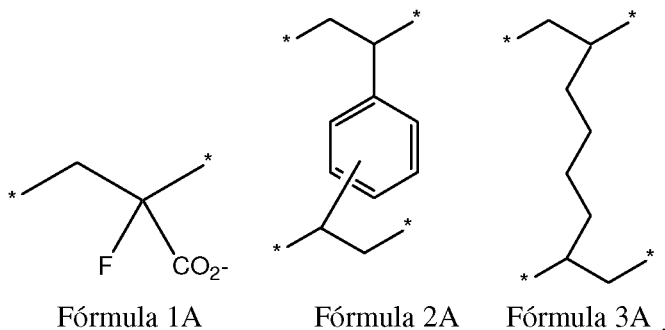
R₁ e R₂ são, cada um, independentemente, hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril;

A₁ é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico, em sua forma de sal ou ácido;

X₁ é arileno;

X₂ é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida .

7. Polímero, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que as Fórmula 1, Fórmula 2 e Fórmula 3 correspondem às seguintes estruturas:



8. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e de 3 a 6, caracterizado pelo fato de que X₂ é ou (a) uma fração éter selecionada a partir de -(CH₂)_d-O-(CH₂)_e- ou -(CH₂)_d-O-(CH₂)_e-O-(CH₂)_d-

onde d e e são, independentemente, um número inteiro de 1 a 5, ou (b) uma fração amida da fórmula $-C(O)-NH-(CH_2)_p-NH-C(O)-$ onde p é um número inteiro de 1 a 8, ou (c) Fórmulas 3 ou 33 é uma mistura de unidades estruturais que tem a fração éter e a fração amida.

9. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e de 3 a 6, caracterizado pelo fato de que X_2 é alquilenos, opcionalmente, etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno.

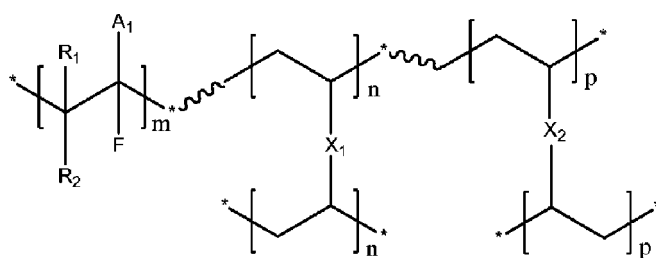
10. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, de 3 a 6, 8 e 9, caracterizado pelo fato de que X_1 é fenileno.

11. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 3 a 6 e 8 a 10, caracterizado pelo fato de que R_1 e R_2 são hidrogênios.

12. Polímero, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 11, caracterizado pelo fato de que o polímero reticulado de troca catiônica é cálcio, sódio, ou uma combinação destes.

13. Polímero, de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o cátion do polímero reticulado de troca catiônica é cálcio.

14. Polímero reticulado de troca catiônica, caracterizado pelo fato de ser representado pela estrutura geral de fórmula 40:



Formula 40

em que as ligações onduladas representam a ligação aleatória de unidades estruturais umas às outras; em que

R_1 e R_2 são, independentemente, hidrogênio, alquil, cicloalquil, ou aril;

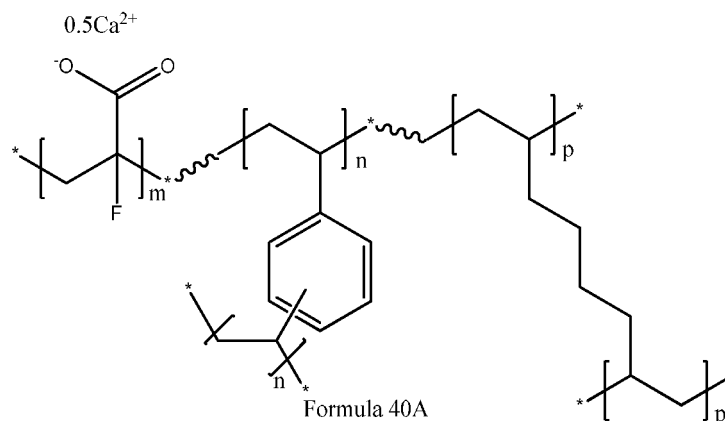
A_1 é um carboxílico, fosfônico, ou fosfórico, em sua forma de sal ou ácido;

X_1 é arileno; e

X_2 é alquilenos, uma fração éter, ou uma fração amida; e

em que m, n e p representam as % em mols das unidades estruturais no polímero.

15. Polímero reticulado de troca catiônica, caracterizado pelo fato de que é representado pela estrutura geral de fórmula 40A:



em que as ligações onduladas representam a ligação aleatória de unidades estruturais umas às outras; e em que m, n e p representam as % em mols das unidades estruturais no polímero.

16. Polímero de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que m está na faixa de cerca de 87 a cerca de 94% em mols e a proporção de n:p é de cerca de 0,2:1 a cerca de 7:1.

17. Polímero de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que m está na faixa de cerca de 85 a cerca de 93% em mols e a proporção de n:p é de cerca de 0,1:1 a cerca de 10:1.

18. Polímero de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que m está na faixa de cerca de 85 a cerca de 93% em mols, n está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols, e p está na faixa de cerca de 1 a cerca de 10% em mols.

19. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma composição farmacêutica compreendendo ainda um ou mais excipientes.

20. Polímero de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que o polímero constitui mais do que cerca de 20% da composição farmacêutica.

21. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma composição farmacêutica compreendendo ainda cerca de 10% em peso a cerca de 40% em peso de poliol linear baseado no peso total da composição farmacêutica.

22. Polímero de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear baseado no peso total da composição farmacêutica.

23. Polímero de acordo com a reivindicação 21 ou 22, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um ou mais excipientes.

24. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma composição farmacêutica compreendendo ainda cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear e cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso de água, com as percentagens em peso baseadas no peso total de poliol linear, água e polímero.

25. Polímero de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica compreende ainda um ou mais excipientes.

26. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma composição farmacêutica consistindo de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear, cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso de água e o restante do polímero reticulado de troca catiônica com as percentagens em peso baseadas no peso total de poliol linear, água e polímero.

27. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma composição farmacêutica consistindo de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear, cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso de água, um ou mais excipientes e o restante do polímero reticulado de troca catiônica com as percentagens em peso baseadas no peso total de poliol linear, água e polímero.

28. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma forma de dosagem oral compreendendo uma composição e um ou mais excipientes, em que a composição compreende de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear, cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso de água e o restante do polímero reticulado de troca catiônica com as percentagens em peso baseadas no peso total de poliol linear, água e polímero.

29. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de ser usado em uma forma de dosagem oral consistindo de uma composição e um ou mais excipientes, em que a composição compreende de cerca de 15% em peso a cerca de 35% em peso de poliol linear, cerca de 10% em peso a cerca de 25% em peso de água e o restante do polímero reticulado de troca catiônica com as percentagens em peso baseadas no peso total de poliol linear, água e polímero.

30. Polímero de acordo com a reivindicação 28 ou 29, caracterizado pelo fato de que o polímero constitui mais de cerca de 40% da forma de dosagem oral.

31. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 21 a 27, caracterizado pelo fato de que a composição farmacêutica é passível de obtenção por um processo compreendendo a suspensão do polímero com uma solução aquosa do poliol linear.

32. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações

28 a 30, caracterizado pelo fato de que a composição é passível de obtenção por um processo compreendendo a suspensão do polímero com uma solução aquosa do poliol linear.

33. Polímero de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de que a composição compreende um terpolímero de (calcio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado, obtido por suspensão do terpolímero de (calcio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado com uma solução aquosa do poliol linear.

34. Polímero de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que a suspensão contém uma quantidade em excesso de poliol linear com base no peso do polímero.

35. Polímero de acordo com a reivindicação 34, caracterizado pelo fato de que a suspensão é mantida por pelo menos 3 horas à temperatura e pressão ambientes.

36. Polímero de acordo com a reivindicação 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que o polímero é terpolímero de (calcio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado e é passível de obtenção a partir de:

i) hidrólise do terpolímero de (metil 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno com um excesso de solução aquosa de hidróxido de sódio a uma temperatura de cerca de 30 °C a cerca de 100 °C para produzir terpolímero de (2-fluoroacrilato de sódio) -divinilbenzeno-1 7-octadieno, e

ii) contato do terpolímero de (2-fluoroacrilato de sódio) -divinilbenzeno-1 7-octadieno com um excesso de cloreto de cálcio aquoso para produzir terpolímero de (calcio 2-fluoracrilato)-divinilbenzeno-1,7-octadieno reticulado.

37. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 21-36, caracterizado pelo fato de que o poliol linear é selecionado dentre o

grupo consistindo de arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, manitol, ribitol, sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalte, iditol, lactitol e suas combinações.

38. Polímero de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o poliol linear é sorbitol.

39. Polímero de acordo com qualquer uma das reivindicações 19, 20, 23, 25, 27 e 30, caracterizado pelo fato de que um ou mais excipientes são selecionados dentre enchimentos tais como açúcares, incluindo lactose ou sacarose; preparações de celulose, como amido de milho, amido de trigo, amido de arroz, amido de batata, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose ou carboximetilcelulose de sódio; tragacanto de goma; gelatina; e polivinilpirrolidona (PVP).

FIG. 1A

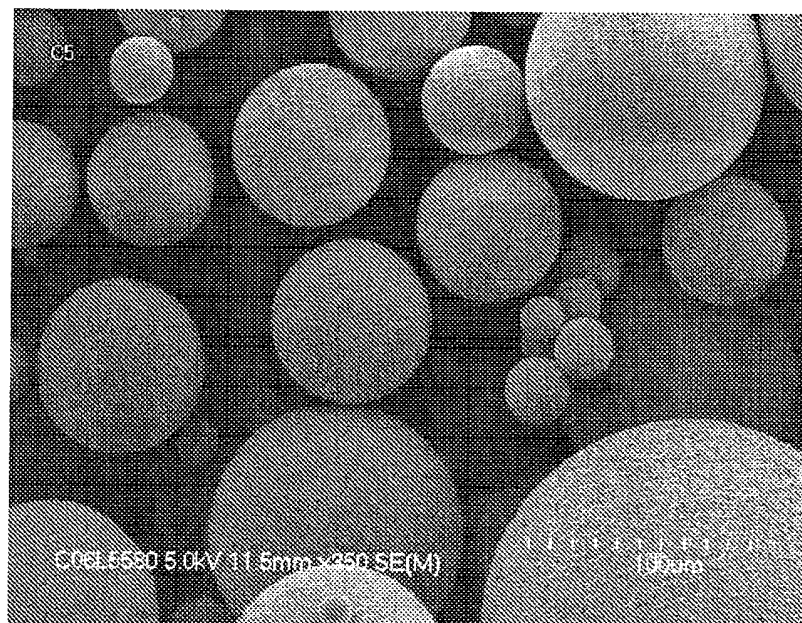
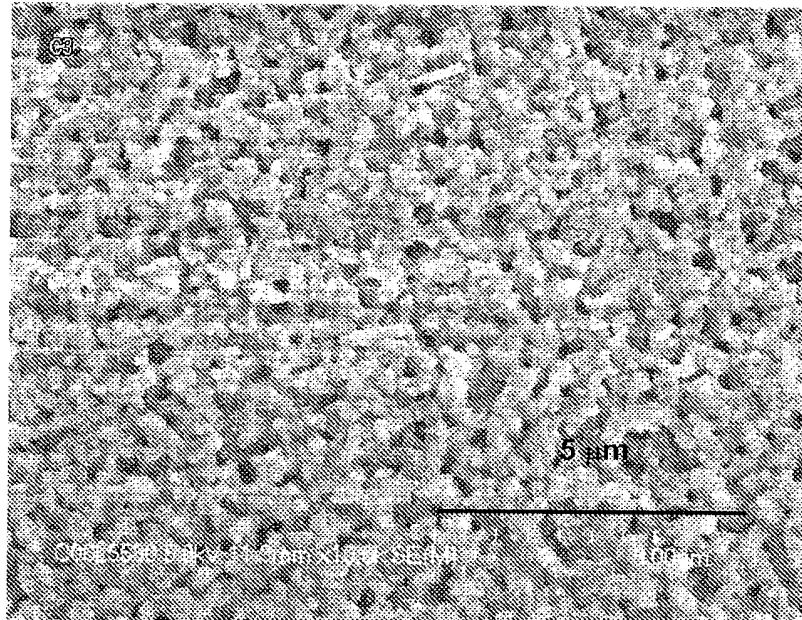


FIG. 1B

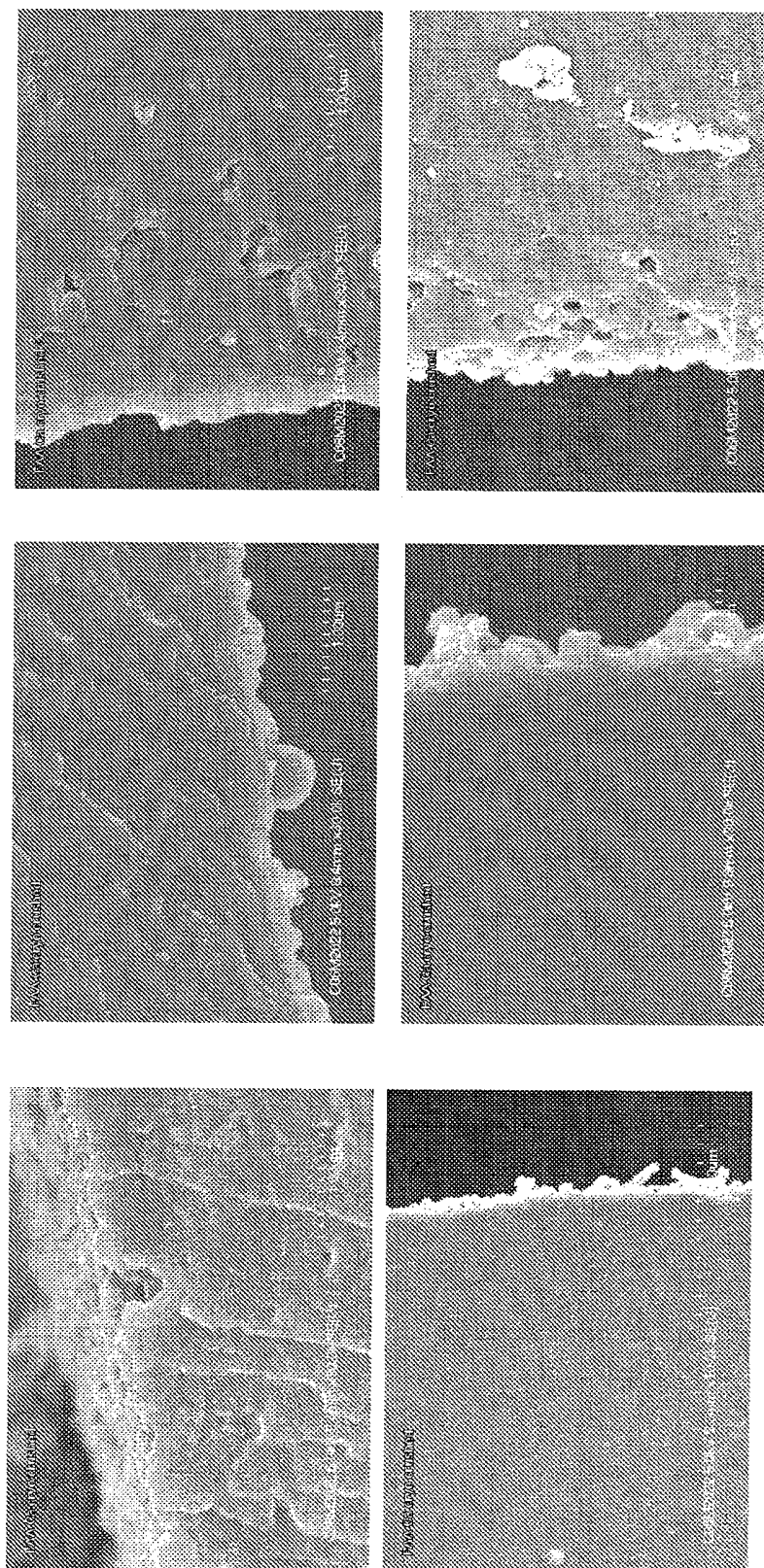


FIG. 2A

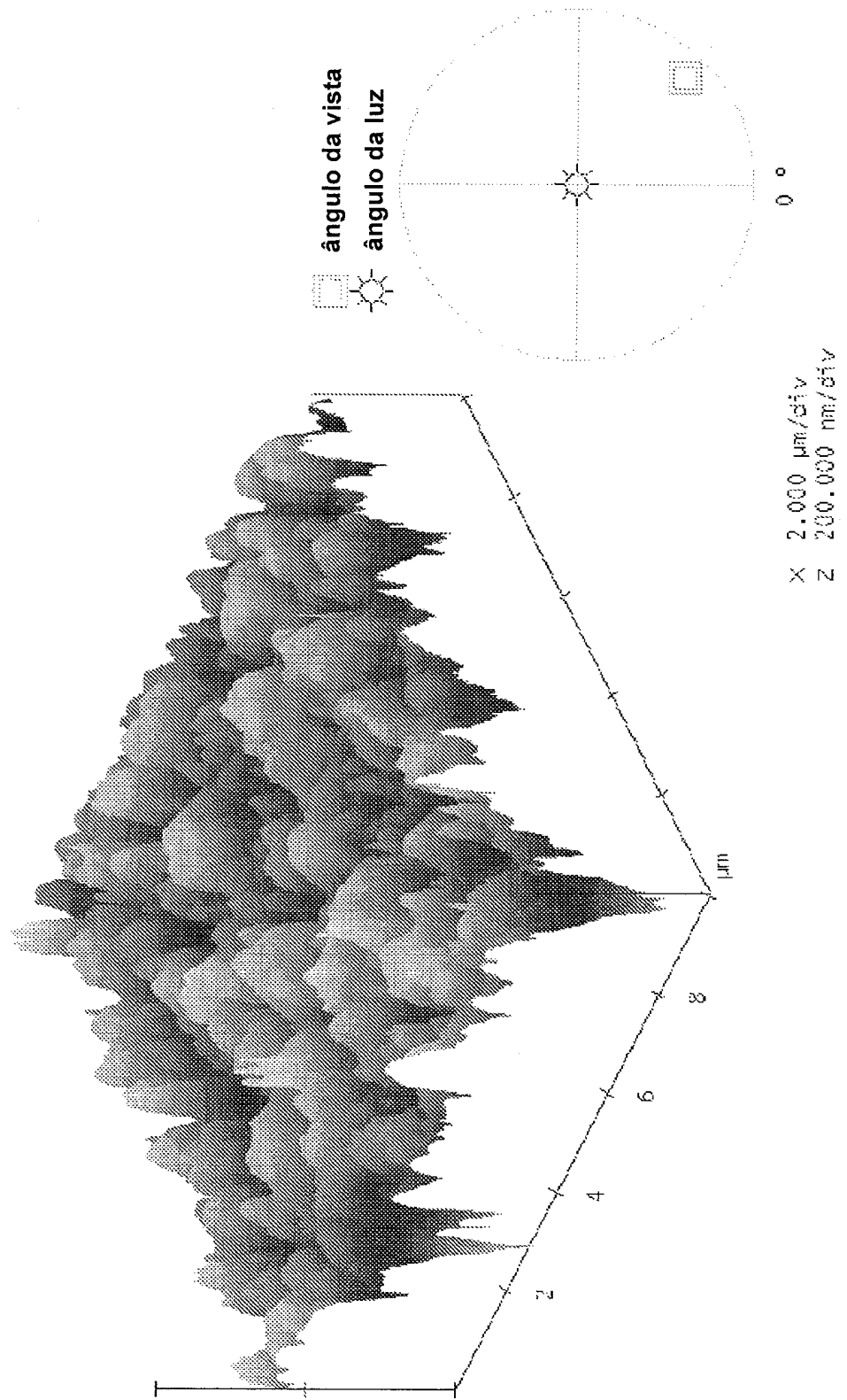


FIG. 2B

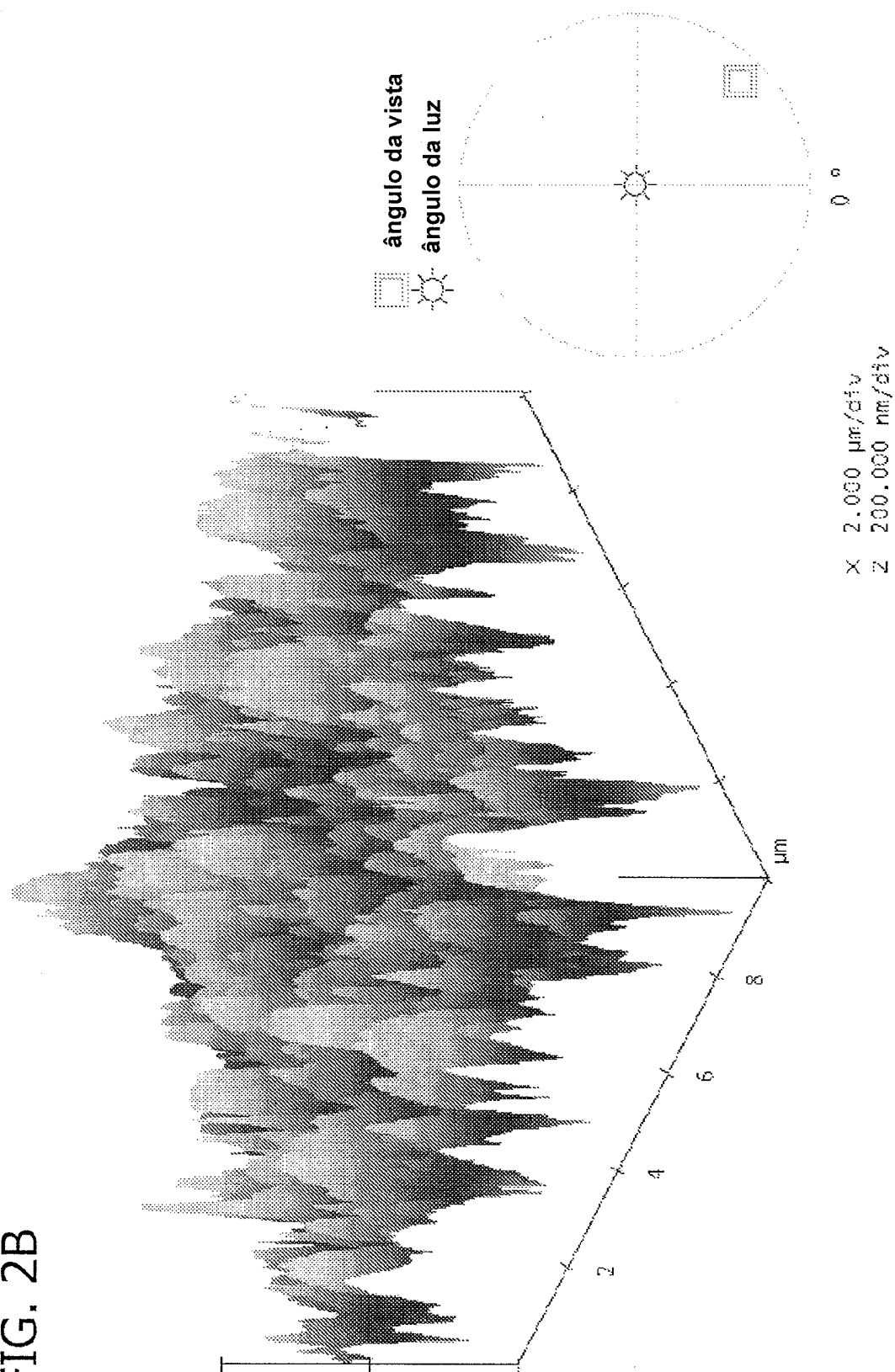
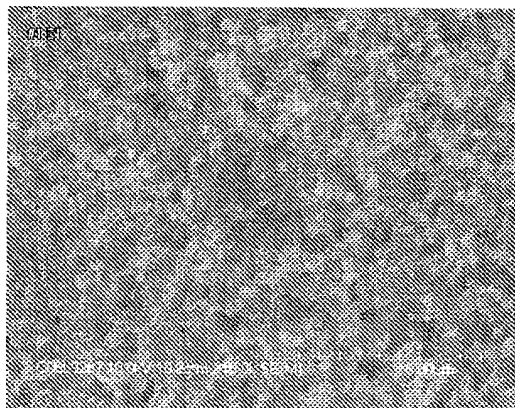
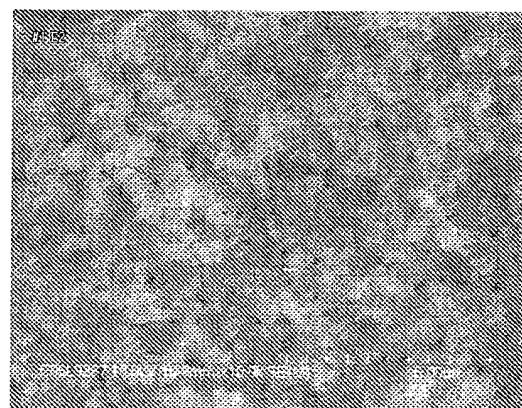


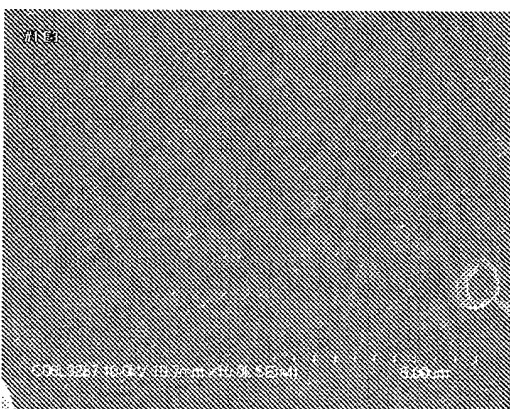
FIG. 3



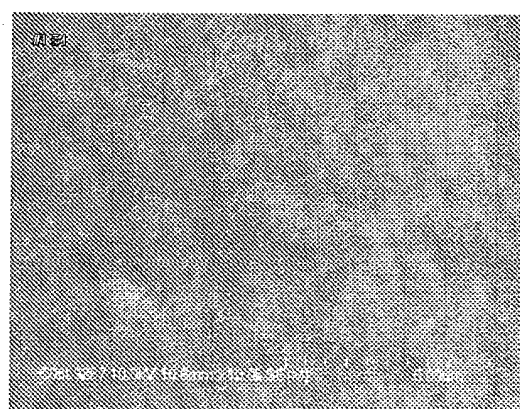
A1



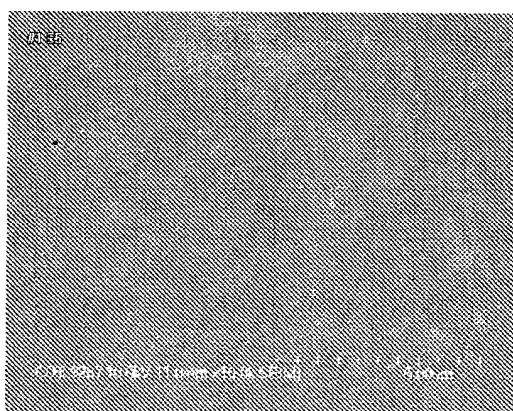
A2



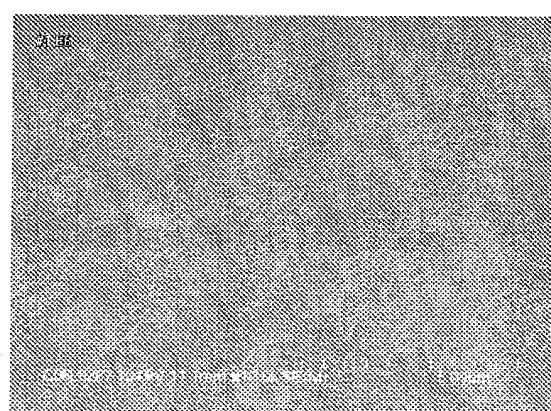
A3



A4

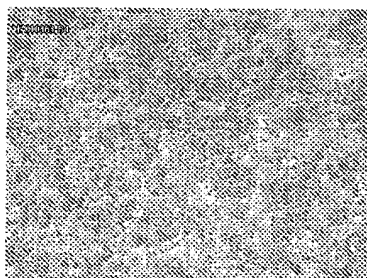


A5

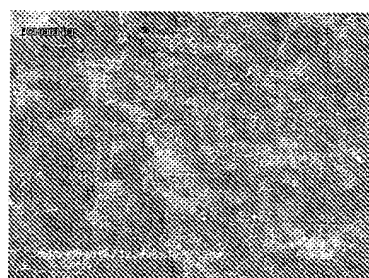


A6

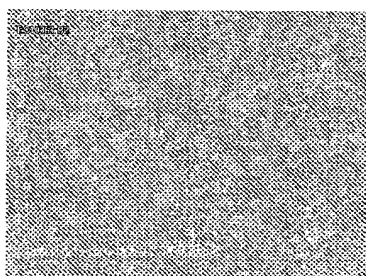
FIG. 4



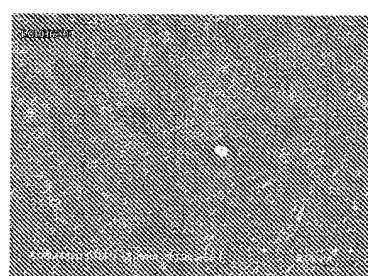
B1



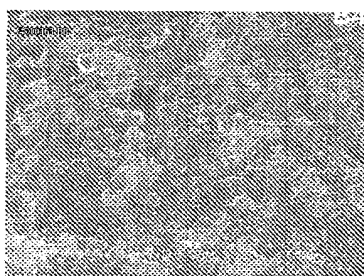
B2



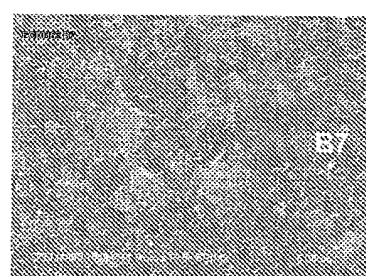
B3



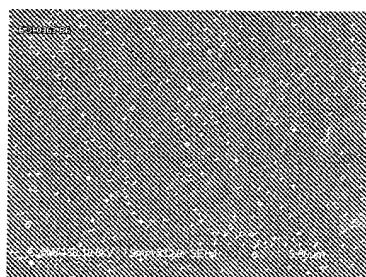
B4



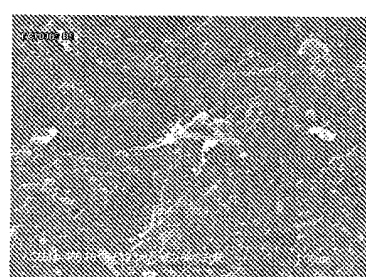
B5



B6



B7



B8

FIG. 5A

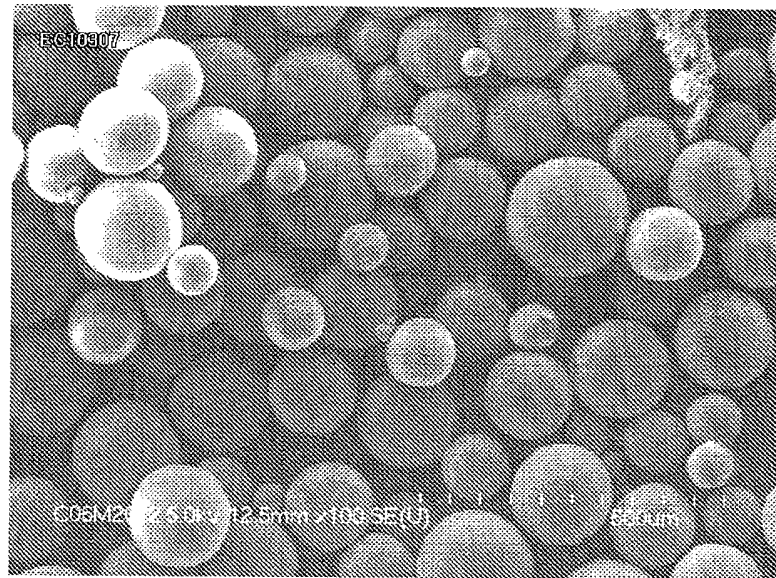


FIG. 5B

