



**República Federativa do Brasil**  
Ministério da Indústria, Comércio Exterior  
e Serviços  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(11) PI 0509366-0 B1**

**(22) Data do Depósito: 30/03/2005**

**(45) Data de Concessão: 24/07/2018**



---

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT FARMACÊUTICO, E, USO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

**(51) Int.Cl.:** A61K 9/32; A61K 47/30

**(30) Prioridade Unionista:** 13/10/2004 US 10/965,274, 30/03/2004 US 10/814,749, 30/03/2004 US 10/813,872, 30/03/2004 US 10/814,527

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

**(72) Inventor(es):** DOMINIQUE CHARMOT; HAN TING CHANG; GERRIT KLAERNER; MICHAEL JAMES COPE; MINGJUN LIU; FUTIAN LIU; TONY KWOK-KONG MONG

**(85) Data do Início da Fase Nacional:** 28/09/2006

**“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT FARMACEUTICO, E, USO DE  
UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”**

**REFERÊNCIA RELACIONADA**

Este pedido é uma continuação em parte do Pedido U.S. de  
5 N° Serial 10/ 965. 274, depositado em 13 de outubro de 2004, que é uma  
continuação em parte do pedido U.S. N° Serial 10/ 814. 527, depositado  
em 30 de março de 2004; Pedido U.S. de N° Serial 10/ 814.749,  
depositado em 30 de março de 2004; e Pedido U.S. N° Serial 10/ 813.  
872, depositado em 30 de março de 2004, que são incorporados a este a  
10 título referencial, em sua totalidade.

**FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO**

Potássio ( $K^+$ ) é o cátion intracelular mais abundante, que  
compreende ~ 35- 40 mEq/ kg em humanos. Vide Agarwal, R. et al.,  
(1994) Gastroenterology, 107: 548-571; Mandal AK (1997), Med. Clin.  
15 North Am. 81:611- 639. Apenas 1,5- 2,5% deste é extracelular. O potássio  
é obtido através da dieta, principalmente através de vegetais, frutas,  
carnes e produtos lácteos, com certos alimentos, tais que batatas, feijões,  
bananas, carne de boi e peru sendo especialmente ricos neste elemento.  
Vide, Hnt, CD e Meacham, SL (2001) J. Am. Diet. Assoc. 101: 1058 –  
20 1060; Hazell, T (1985), World Ver. Nutr. Diet 46: 1-123. Nos US, a  
ingestão diária é ~ 80 mEq/ dia. Cerca de 80% desta ingestão são  
absorvidos a partir do trato gastrintestinal e excretados na urina o  
equilíbrio sendo excretado no suor e nas fezes. Deste modo, a  
homeostase de potássio é mantida predominantemente através da  
25 regulação da excreção renal. Quando a excreção renal de  $K^+$  é  
prejudicada, ocorrerão níveis elevados de  $K^+$ . A hipercalemia é uma  
condição, em que o soro de potássio é superior a cerca de 5,0 mEq/ l.

Embora a hipercalemia branda, definida como potássio no soro de cerca de 5,0 – 6 mEq/l, não constitua normalmente uma ameaça à vida, a hipercalemia moderada a severa (com potássio no soro superior a cerca de 6ml mEq/ l) pode ser conseqüências graves. Arritmias cardíacas e formas de onda de ECG alteradas são diagnóstico de hipercalemia. Vide Schwartz, MW (1987), Am. J. Nurs 87: 1292 – 1299. Quando os níveis de potássio no soro são aumentados a acima de 9 mEq/l, é possível a ocorrência de dissociação atrioventricular, taquicardia ventricular, ou fibrilação ventricular.

A hipercalemia é rara na população geral de indivíduos saudáveis. No entanto, certos grupos exibem, de modo definitivo. Uma incidência mais alta de hipercalemia. Em indivíduos que e estão hospitalizados, a incidência de hipercalemia está na faixa de 1- 10%, dependendo da definição de hipercalemia. Indivíduos em extremos da vida, sejam prematuros ou idosos, estão em alto risco. A presença de função renal diminuída, doenças geniturinárias, câncer, diabetes severo, e polifarmacia podem também dispor os indivíduos à hipercalemia.

A maioria das opções de tratamento correntes para a hipercalemia estão limitadas ao uso m hospitais. Por exemplo, resinas de troca, tais que Kayexalato, não são adequadas para indivíduos externos ou para tratamento crônico, devido às grandes doses necessárias, o que conduz a uma aceitação muito baixa do indivíduo, a efeitos colaterais de GI severos e à introdução significativa de sódio (potencialmente causando hipernatremia e relacionado à retenção de fluido e hipertensão). Os diuréticos, que podem remover sódio e potássio dos indivíduos através dos rins têm freqüentemente a sua eficácia limitada devido à doença renal subjacente e freqüentemente relacionada à resistência a diuréticos. Os diuréticos são também contraindicados em indivíduos, em que uma queda na pressão sangüínea e na depleção volumétrica são indesejáveis (vide indivíduos de CHF, que em adição a sofrem de baixa pressão sangüínea estão, com freqüência submetidos

a uma combinação de drogas, tais que inibidores de ACE e diuréticos poupadores de potássio, tais que espirolactona, que pode induzir a hipercalemia).

De modo geral, seria desejável obter materiais capacidade de ligação mais alta para o tratamento de hipercalemia, tais materiais tendo, de modo preferido, uma ligação maior na faixa de pH fisiológica para potássio, que são também não- degradáveis, não absorvíveis, e que apresentam efeitos tóxicos diminuídos.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê composições e métodos para a remoção de íons de potássio a partir do trato gastrointestinal. Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de um polímero de ligação de potássio é administrada a um indivíduo animal, tal que um ser humano, o polímero sendo capaz de ligar e remover na média de 1,5 mmol ou mais de potássio por grama de polímero. Em outra modalidade, o polímero possui uma capacidade de ligação média *in vitro* de mais do que cerca de 5 mmol/ grama de polímero em um pH de mais do que 5,5. Em outra modalidade, o polímero de ligação de potássio compreende ainda um casca que está ligada física ou quimicamente ao polímero.

O polímero de ligação de potássio é, de modo preferido, um polímero de ácido poli-fluoroacrílico, um polímero de ácido poli-difluoromaleico, um ácido polissulfônico, ou uma combinação dos mesmos. Em outras modalidades, o polímero compreende ácido 2-fluoroacrílico reticulado com divinilbenzeno, etileno bisacrilamida, N, N'-bis(vinilsulfonilacetil) etileno diamina, 1,3-bis (vinilsulfonil) 2- propanol, vinil sulfona, éter polivinílico de N,N'- metilenobisacrilamida, éter polialílico, ou uma combinação dos mesmos. De modo preferido, a casca compreende copolímeros de vinil amina, etileno imina, propileno imina, alil amina, metalil amina, vinil piridinas, alquilaminoalquil(met)acrilatos, alquilaminoalquil (met) acrilamidas, aminometil estireno, quitosano, produtos de adição de amina alifática ou amina aromática com eletrófilo, tais que epícloridrina,

halogenetos de alquila ou epóxidos, e em que a amina está, de modo opcional, e uma forma quaternizada. De modo opcional, a casca pode ser reticulada por epóxidos, halogenetos, ésteres, isocianato, ou anidridos, tais que epicloroidrina, alquil diisocianatos, dialogenetos de alquila, ou diésteres.

5                   Em uma modalidade preferida, o polímero de ligação de potássio é um polímero  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado com divinilbenzeno e uma casca de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, uma combinação dos mesmos, polietilenoimina benzilada, N-dodecil polietilenoimina. De modo preferido, as composições de núcleo- casca são sintetizadas por um processo de revestimento de leito fluidizado de Wurster ou por um processo de precipitação de revestimento controlado. Processos de precipitação de revestimento controlado adequados incluem um processo de coacervação com solvente, um processo de precipitação disparado por pH, ou um processo de precipitação disparado por temperatura.

10                   As composições nesta descritas são adequados para o uso terapêutico e/ ou profilático no tratamento de hipercalemia. Em uma modalidade, as composições de ligação de potássio são usadas em combinação com drogas que causam a retenção de potássio, tais que diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACEIs), bloqueadores de receptor de angiotensina (ARBs),  
20                   drogas anti-inflamatórias não-esteroidais, heparina, ou trimetoprina.

Um método preferido para a remoção de potássio a partir de um indivíduo animal compreende administrar um polímero de ligação de potássio e um polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado com divinilbenzeno.  
25                   Em outro método, potássio é removido a partir de um indivíduo com uma composição de núcleo- casca, que compreende um núcleo de sulfonato de poliestireno ou um polímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato reticulado com divinilbenzeno e uma casca de Eudragit RL 100, Eudragit RS 100, uma combinação dos mesmos, polietilenoimina benzilada, N-dodecil polietilenoimina.

## BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 ilustra concentrações de cátion de partida em uma simulação de refeição.

5 A Figura 2 ilustra a ligação de cátions por resinas em uma simulação de refeição.

A Figura 3 ilustra as concentrações originais de cátions nas fezes de dois indivíduos.

A Figura 4 ilustra a ligação de cátions em extratos fecais humanos a resinas de troca catiônica.

10 A Figura 5 ilustra a preparação da membrana para a determinação da permeabilidade iônica.

A Figura 6 ilustra os dados de ligação de diferentes células revestidas com polietileno imina para diferentes cátions.

15 A Figura 7 ilustra o efeito de uma casca de Eudragit RL 100 sobre a ligação de magnésio e potássio.

A Figura 8 ilustra a ligação de magnésio sobre constas Dowex (K) revestidas com polietileno imina benzilado.

20 A Figura 9 ilustra a estabilidade de contas Dowex (K) revestidas com Bem (84)-PEU, sob condições ácidas representativas de condições ácidas no estômago.

A Figura 10 ilustra a ligação de potássio e magnésio sobre contas Dowex revestidas com polietileno imina benzilado.

A Figura 11 ilustra a ligação e magnésio por contas de ácido fluoroacrílico com casca de polietileno imina benzilado.

25 A Figura 12 ilustra um ajuste para determinar a permeabilidade da membrana.

A Figura 13 ilustra a permeabilidade da membrana de polietileno imina benzilado.

A Figura 14 ilustra a permeabilidade e a permselectividade de

membranas que compreendem misturas de Eudragit RL 100 e Eudragit RS 100.

A Figura 15 ilustra os efeitos de ácidos biliares sobre a ligação de potássio por Dowex (Li) revestido com polietileno imina.

5 A Figura 16 ilustra o efeito do pH sobre um copolímero de  $\alpha$ -fluoroacrilato- ácido acrílico.

A Figura 17 ilustra os níveis de excreção de cátions em ratos seguindo-se à administração do polímero de fluoroacrilato de Kayexalato.

### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 A presente invenção provê métodos, composições farmacêuticas poliméricas, e kits para o tratamento de indivíduos animais. Os termos “indivíduo” e “animal”, tais como aqui usados, incluem humanos, assim como outros mamíferos. Em particular, a presente invenção provê composições poliméricas para a remoção de íons de potássio. De modo preferido, estas composições são usadas para a remoção de íons de potássio a  
15 partir do trato gastrintestinal de indivíduos animais.

Um aspecto da invenção consiste em um método para remover íons de potássio com uma composição polimérica de ligação de potássio. Em uma modalidade, a composição polimérica de ligação de potássio possui alta  
20 capacidade e/ ou seletividade para a ligação de potássio e não libera significativamente o potássio ligado no trato gastrintestinal. É preferido que a composição polimérica exiba a ligação seletiva de íons de potássio.

É preferido que as composições poliméricas da presente invenção exibam alta capacidade e/ ou seletividade para íons de potássio. O termo “ alta capacidade”, como aqui usado, abrange uma média de ligação *in vivo* de cerca de 1,5 mmol ou mais de potássio por grama de polímero. De  
25 modo típico, esta capacidade de ligação *in vivo* é determinada em um ser humano. Técnicas para a determinação da capacidade de ligação de potássio *in vivo* em um ser humano são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, seguindo-se à administração de um polímero de ligação de potássio a um

indivíduo, a quantidade de potássio nas fezes pode ser usada para calcular a capacidade de ligação de potássio *in vivo*. A ligação *in vivo* média é preferivelmente calculada em um conjunto de indivíduos humanos normais, este conjunto sendo de cerca de 5 indivíduos humanos, preferivelmente de cerca de 10 indivíduos humanos, ainda mais preferivelmente de cerca de 25 indivíduos humanos, e de modo mais preferido de cerca de 50 indivíduos humanos.

Em algumas modalidades, a capacidade de ligação de potássio *in vivo* média pode ser igual a ou maior do que cerca de 1,5 mmol por grama de polímero em um ser humano. De modo preferido, a capacidade de ligação de potássio *in vivo* em um ser humano é de cerca de 2 mmol ou mais por grama, de modo mais preferido é de cerca de 3 mmol ou mais por grama, de modo ainda mais preferido é de cerca de 4 mmol ou mais por grama, e de modo mais preferido é de cerca de 6 mmol ou mais por grama. Em uma modalidade preferida, a capacidade de ligação de potássio *in vivo* média em um ser humano é de cerca de 2 mmol a cerca de 6 mmol por grama em um ser humano.

A capacidade dos polímeros de ligação de potássio pode ser também determinada *in vitro*. É preferido que a capacidade de ligação de potássio *in vitro* seja determinada em condições que simulem as condições fisiológicas do trato gastrointestinal, em particular do cólon. Em algumas modalidades, a capacidade de ligação de potássio *in vitro* é determinada em soluções com um pH de cerca de 5,5 ou mais. Em várias modalidades, a capacidade de ligação de potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é igual a ou maior do que 6 mmol por grama de polímero. Uma faixa preferida de capacidade de ligação de potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é de cerca de 6 mmol a cerca de 12 mmol por grama de polímero. De modo preferido, a capacidade de ligação de potássio *in vitro* em um pH de cerca de 5,5 ou mais é igual a cerca de 6 mmol ou mais por grama, de modo mais preferido é de cerca de 8 mmol ou mais por grama, de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 mmol ou mais por grama, e de modo mais preferido é de cerca de 12 mmol ou mais por grama.

A capacidade mais elevada da composição polimérica possibilita a administração de uma dose mais baixa da composição. De modo típico, a dose da composição polimérica, usada para obter os benefícios terapêuticos e/ ou profiláticos desejados é de cerca de 0,5 g/dia a cerca de 25 g/dia. De modo mais preferido é de cerca de 15 g/dia ou menos. Uma faixa de dose preferida é de cerca de 5 g/ dia a cerca de 20 g/ dia, de modo mais preferido é de cerca de 5 g/ dia a cerca de 15 g/ dia, de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 20 g/ dia, e de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 15 g/ dia. Preferivelmente, a dose é administrada cerca de três vezes ao dia com as refeições, de modo ainda mais preferido a dose é administrada uma vez ao dia.

É também preferido que as composições nesta descritas retenham uma quantidade significativa do potássio ligado. De modo preferido, o potássio é ligado pelo polímero no cólon e não é liberado antes da excreção do polímero nas fezes. O termo "quantidade significativa", como aqui usado, não tem a intenção de significar que a quantidade total do potássio ligado é retida. É preferido que pelo menos algum do potássio ligado seja retido, de tal modo que um benefício terapêutico e/ ou profilático seja obtido. Quantidades preferidas de potássio ligado, que pode ser retido, estão na faixa de cerca de 5% a cerca de 100%. É preferido que as composições poliméricas retenham cerca de 25% do potássio ligado, de modo mais preferido cerca de 50%, de modo ainda mais preferido cerca de 75%, e de modo mais preferido a retenção é de cerca de 100% do potássio ligado. É preferido que o período de retenção seja durante o período de tempo em que a composição está sendo usada terapeuticamente e/ ou profilaticamente. Em uma modalidade, na qual a composição é usada para ligar e remover potássio a partir do trato gastrintestinal, o período de retenção é o tempo de residência da composição no trato gastrintestinal e mais particularmente o período de tempo de residência média no cólon.

Preferivelmente, os polímeros de ligação de potássio não são absorvidos a partir do trato gastrintestinal. O termo "não- absorvido" e seus

equivalentes gramaticais não tem a intenção de significar que a quantidade total de polímero administrado não é absorvida. É preferido que cerca de 90% ou mais do polímero não sejam absorvidos, de modo preferido cerca de 95% ou mais não sejam absorvidos, ainda mais preferivelmente cerca de 97% ou mais não sejam absorvidos, e de modo mais preferido cerca de 98% ou mais do polímero não sejam absorvidos.

### Polímeros de Ligação de Potássio

Em algumas modalidades, os polímeros de ligação de potássio compreendem grupos ácidos em sua forma protonada ou ionizada, tais que sulfônico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfônico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-(\text{OPO}_3^-)$ , ou sulfamato ( $-\text{NHSO}_3^-$ ). De modo preferido, a fração de ionização dos grupos ácidos é maior do que cerca de 75% no pH fisiológico no cólon e a capacidade de ligação de potássio é superior a cerca de 5 mmol/ g. De modo preferido, a ionização dos grupos ácidos é maior do que cerca de 80%, mais preferivelmente elas é superior a cerca de 90%, e de modo mais preferido ela é superior a 100%. Em certas modalidades, os polímeros contendo ácido são administrados em sua forma de anidrido e geram a forma ionizada quando colocados em contato com fluidos fisiológicos.

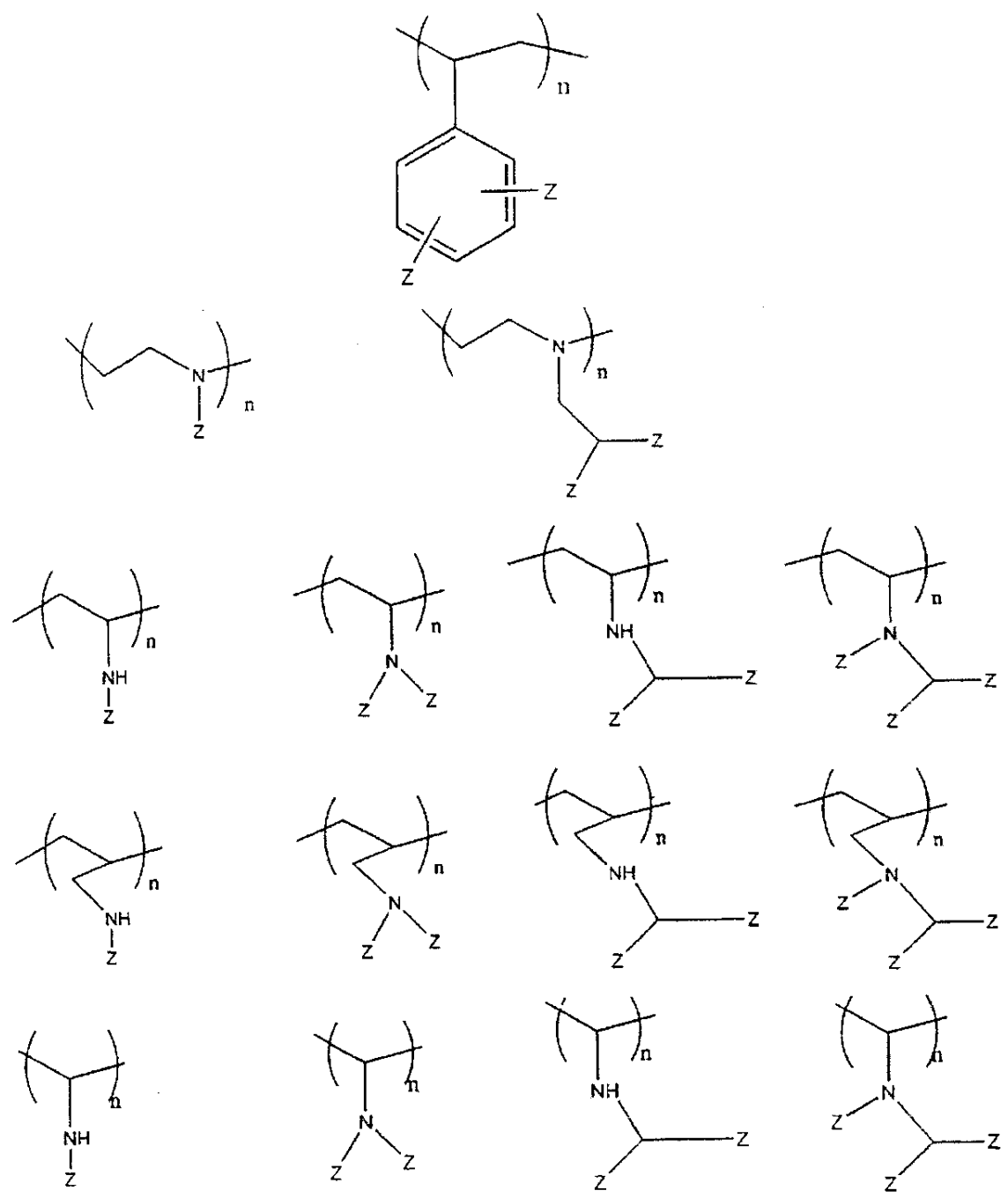
Em algumas outras modalidades, um grupo de diminuição de  $\text{PK}_a$ , de modo preferido um substituinte de retirada de elétron, está localizado adjacente ao grupo ácido, de modo preferido está localizado na posição alfa ou beta do grupo ácido. Os substituintes de retirada de elétron preferidos são um grupo hidroxila, um grupo éter, um grupo éster, ou um átomo de halogeneto, e de modo mais preferido F. Grupos ácidos preferidos são sulfônico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfônico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-(\text{OPO}_3^-)$ , ou sulfamato ( $-\text{NHSO}_3^-$ ). Outros polímeros preferidos resultam da polimerização do ácido alfa-fluoroacrílico, ácido difluoromaleico, ou um anidrido dos mesmos.

Exemplos de outros monômeros adequados para polímeros de ligação de potássio estão incluídos na Tabela 1.

**Tabela 1:** Exemplos de porções de troca de cátion- estruturas & capacidades de ligação teóricas

	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

Outras porções de troca de cátion adequadas incluem:



em que n é igual a ou mais do que um e Z representa ou SO<sub>3</sub>H ou PO<sub>3</sub>H. De modo preferido, n é cerca de 50 ou mais, mais preferivelmente n é cerca de 100 ou mais, de modo ainda mais preferido n é cerca de 200 ou mais, e de modo mais preferido n é cerca de 500 ou mais.

5

Monômeros de fosfonato adequados incluem fosfonato de vinila, 1,2-bis fosfonato de vinila, e derivados etilênicos de ésteres de fosfonocarboxilato, oligo (metilenofosfonatos), e ácido hidroxieteno-1,1-difosfônico. Métodos de síntese destes monômeros são bem conhecidos na

técnica.

Polímeros sulfâmicos (isto é, quando  $Z = SO_3H$ ) ou fosforamídicos (isto é, quando  $Z = PO_3H$ ) podem ser obtidos a partir de polímeros amina ou de precursores de monômero tratados com um agente de sulfonação, tal que produtos de adição de trióxido de enxofre/ amina ou um agente de fosfonação, tal que  $P_2O_5$ , respectivamente. De modo típico, os prótons ácidos de grupos fosfônicos podem ser trocados por cátions, tais que sódio ou potássio, em pH de cerca de 6 a cerca de 7.

10 Polímeros de radical livre, derivados de monômeros, tais que sulfonato de vinila, fosfonato de vinila, ou sulfamato de vinila, podem ser também usados.

Monômeros preferidos para o uso nesta são  $\alpha$ - fluoroacrilato e ácido difluoromaleico,  $\alpha$ - fluoroacrilato sendo o mais preferido. Este monômero pode ser preparado a partir de uma variedade de vias, vide, 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. Ácido difluoromaleico é preferido pela oxidação de compostos fluoroaromáticos (Bogachev et al., Zhurnal Organicheskoi khimii, 1986, 22 (12), 1578 – 83), ou derivados de furanos fluorados (Vide Patente U.S. 5. 112. 993). Um modo de síntese preferido de um  $\alpha$ -fluoroacrilato é fornecido na EP 415214.

25 Outros métodos compreendem a polimerização por crescimento gradual de compostos funcionais fosfonato, carboxílicos, fosfato, sulfinato, sulfato e sulfonato. Polifosfonatos de alta densidade, tais que Briquest, comercializado pela Rhodia, são particularmente úteis.

Os polímeros da invenção também incluem resinas de troca iônica, sintetizadas a partir de polímeros de ocorrência natural, tais que polímeros de sacarídeo e polímeros semi- sintéticos, opcionalmente funcionalizados para criar sítios de troca iônica na espinha dorsal ou nos

resíduos pendentes. Exemplos de polissacarídeos de interesse incluem materiais de origens vegetal ou animal, tais que materiais celulósicos, hemicelulose, alquil celulose, hidroxialquil celulose, carboximetil celulose, sulfoetil celulose, amido, xilano, amilopectina, condroitina, hiarulonato, 5 heparina, guar, xantana, manano, galactomanano, quitina e quitosano. Polímeros mais preferidos, que não são degradados sob as condições fisiológicas do trato gastrintestinal e permanecem não absorvidos, tais que carboximetil celulose quitosano e sulfoetil celulose.

10 O polímero de ligação de potássio pode ser encapsulado em um saco de diálise, saco de papel, matriz microporosa, gel de polímero, fibras ocas, vesículas, cápsulas, comprimidos ou um filme.

Os polímeros podem ser formados através de processos de polimerização usando ou um modo homogêneo ou um modo heterogêneo: no primeiro caso, um gel reticulado é obtido através da reação das cadeias de 15 polímero solúveis com um reticulador, formando um gel em massa, que ou é extrusado e micronizado, ou triturado em partículas de menor tamanho. No primeiro caso, as partículas são obtidas pela emulsificação ou dispersão de um precursor de polímero solúvel, e subseqüentemente reticuladas. Em outro método, as partículas são preparadas através da polimerização de um 20 monômero em um processo de emulsão, suspensão, miniemulsão ou dispersão. A fase contínua ou é um veículo aquoso ou um solvente orgânico. Quando é usado um processo em suspensão, qualquer tipo adequado de variantes é possível, incluindo métodos tais que a "polimerização gabaritada", suspensão inseminada "em vários estágios", todos os quais fornecem 25 principalmente partículas monodispersadas. Em uma modalidade, particular, as contas são formadas usando um processo de "jateamento" (vide patente U. S. 4. 427.794), em que " um tubo de líquido contendo monômero acrescido da mistura de iniciador é forçado através de um bocal vibratório ao interior de uma fase contínua. Os bocais podem ser dispostos em uma torre rotativa, de

modo a forçar o líquido sob força centrífuga.

Um processo para produzir contas de alfa -fluoroacrilato é a polimerização em suspensão direta. De modo típico, estabilizadores de suspensão, tais que álcool polivinílico, são usados para evitar a coalescência de partículas durante o processo. Foi observado que a adição de NaCl na fase aquosa diminuiu a coalescência e a agregação de partículas. Outros sais adequados para este propósito incluem sais que são solubilizados na fase aquosa. Neste modalidade, sais solúveis em água são adicionados em um % em peso compreendido entre cerca de 0,1 a cerca de 10, de modo preferido compreendido entre cerca de 2 a cerca de 5, e de modo ainda mais preferido entre cerca de 3 a cerca de 4.

Foi observado que, no caso de ésteres de polimerização em suspensão de ésteres de alfa- fluoroacrilato (por exemplo, MeFA), a natureza do iniciador de radical livre desempenha uma função na qualidade da suspensão em termos de estabilidade da partícula, rendimento das contas, e a conservação de uma forma esférica. O uso de iniciadores de radical livre insolúveis em água, tais que peróxido de laurila, conduziu à quase ausência de gel e produziu contas em um alto rendimento. Foi verificado que os iniciadores de radical livre com solubilidade em água inferior a 0,1 g/l, preferivelmente inferior a 0,01 g/l, conduziram a resultados ótimos. Em modalidades preferidas, são produzidas contas de poliMeFA com uma combinação de um iniciador de radical livre com baixa solubilidade em água e a presença de sal na fase aquosa, tal que NaCl.

Em algumas modalidades, em que o polímero de ligação de potássio é usado sem uma casca, o polímero de ligação de potássio não é Kayexalate, sulfonato de poliestireno sódico, ou uma forma de amônio de sulfonato de poliestireno.

Em algumas modalidades, éteres coroa e moléculas tipo éter coroa são usados como polímeros de ligação de potássio. Éteres coroa

apresentam seletividade para certos metais alcalinos em relação a outros, com base no tamanho do orifício e no tamanho do íon metálico. Vide Tabelas 2, 3 e 4 e Pedersen, C. J., 1987. Charles J. Pederson- Nobel Lecture. The discovery of crown ethers. Nobel Lectures, Chemistry, 1981- 1990. T. Frngsmyr, Editor. World Scientific Publishing Co., Singapore.

Em ainda outra modalidade, ésteres coroa são usados como materiais de casca para diminuir a passagem de sódio, magnésio, cálcio, e outros moléculas de interferência no núcleo e, como um resultado, aumentam a capacidade *in vivo* de um polímero de núcleo.

10 **Tabela 2: Diâmetros de orifícios em Éteres Coroa de Amostra, em unidades Angstrom**

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

**Tabela 3: Cátions complexáveis e seus diâmetros em unidades Angstrom**

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

**Tabela 4: Ligação relativa de íons de metal alcalino de amostra por éteres****coroa de amostra**

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

Os polímeros de ligação de potássio incluem, de modo típico, contraíons catiônicos. Os cátions podem ser metálicos, não- metálicos, ou uma combinação dos mesmos. Exemplos de íons metálicos incluem, mas não estão limitados a, forma  $\text{Ca}^{2+}$ , forma  $\text{NH}_4^+$ , forma  $\text{Na}^+$ , ou uma combinação dos mesmos. Exemplos de íons não- metálicos incluem, mas não estão limitados a, alquil amônio, hidróxi alquil amônio, colina, taurina, carnitina, guanidina, creatina, adenina, e aminoácidos ou derivados dos mesmos.

Em modalidades preferidas, os polímeros de ligação de potássio descritos nesta apresentam uma tendência diminuída a causar efeitos colaterais, tais que hipernatremia e acidose, devido à liberação de íons prejudiciais. O termo “íons prejudiciais” é aqui usado para fazer referência a íons, que não se deseja que sejam liberados ao interior do corpo pelas composições aqui descritas durante o seu período de uso. De modo típico, os íons prejudiciais para uma composição dependem da condição sendo tratada, das propriedades químicas, e/ ou das propriedades de ligação da composição. Por exemplo, o íon prejudicial poderia ser  $\text{H}^+$ , que pode causar a acidose ou  $\text{Na}^+$ , que pode causar hipernatremia. De modo preferido, a razão de potássio ligado a cátions prejudiciais introduzidos é de 1: a cerca de 2,5 a cerca de 4.

**Composições de Casca- Núcleo**

Em um aspecto da invenção é usada uma composição de casca- núcleo para a remoção de potássio. De modo típico nas composições de casca- núcleo, o núcleo compreende um polímero de ligação de potássio, preferivelmente o polímero sendo capaz de ligar potássio com uma alta

capacidade de ligação. Os vários polímeros de ligação de potássio nesta descritos podem ser usados como o componente e núcleo das composições de casca – núcleo. Em algumas modalidades, a casca modula a entrada de solutos competitivos, tais que magnésio e cálcio através da casca ao componente de núcleo. Em uma modalidade, a permeabilidade da membrana a cátions divalentes é diminuída pela diminuição da porosidade a cátions hidratados grandes, tais que íons de metais alcalino-terrosos, e pela incorporação de cargas positivas, que criam a repulsa eletrostática com os referidos cátions multivalentes. É preferido que a casca da composição casca- núcleo não seja essencialmente desintegrada durante o período de residência e passagem através do trato gastrointestinal.

O termo “ soluto competitivo”, como aqui usado, significa solutos que são competitivos com potássio para a ligação a um componente do núcleo, mas que não se deseja que sejam contatados e/ ou ligados ao componente do núcleo. De modo típico, o soluto competitivo para uma composição de casca- núcleo depende das características de ligação do núcleo e/ ou das características de permeabilidade do componente de casca. Pode ser evitado que um soluto competitivo seja colocado em contato e/ ou ligação com a partícula de casca- núcleo devido às características de ligação do componente do núcleo e/ ou à permeabilidade diminuída do componente da casca para o soluto competitivo a partir do ambiente externo. De modo típico, o soluto competitivo possui uma permeabilidade mais baixa a partir do ambiente externo através da casca, comparado àquele dos íons de potássio. Exemplos de solutos competitivos incluem, mas não estão limitados a,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ , e aminas protonadas.

Em algumas modalidades, a casca é permeável tanto a cátions monovalentes como a divalentes. Em algumas das modalidades, nas quais a casca é permeável tanto a cátions monovalentes como a divalentes, o núcleo se liga preferivelmente a cátions monovalentes, preferivelmente potássio,

devido às características de ligação do núcleo. Em outras modalidades, a casca exibe permeabilidade preferida a íons de potássio.

É particularmente preferido que as composições casca - núcleo e as composições poliméricas de ligação de potássio descritas nesta  
5 possam ligar potássio nas partes do trato gastrintestinal (GI), que apresentam uma concentração relativamente alta de potássio, tal que no cólon. É então preferido que esta potássio ligado permaneça ligado às composições e seja excretado para fora do corpo.

Em uma modalidade, o material de casca protege o  
10 componente do núcleo contra o ambiente de GI externo. O material da casca, em algumas modalidades, protege os grupos ácidos do núcleo de polímero e evita a sua exposição ao ambiente do GI. Em uma modalidade, o componente do núcleo é protegido com um componente de casca, que compreende um revestimento entérico. Exemplos adequados de revestimentos entéricos são  
15 descritos na técnica. Por exemplo, vide Remington: The Science and Practice of Pharmacy por A. R. Gennaro (Editor), 20ª Edição, 2000.

Em outra modalidade, o material de casca é engenheirado para impor uma permeabilidade mais baixa a cátions de valência mais alta. A permeabilidade da casca a cátions alcalino-terrosos é alterada pela alteração  
20 do tamanho de poro médio, densidade de carga e hidrofobicidade da membrana. Íons hidratados  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$  apresentam um tamanho grande, comparados com cátions monovalentes, tais que  $K^+$  e  $Na^+$  como indicado abaixo na Tabela 5 (Nightingale E. R., J. Phys. Chem., 63, (1959), 1381-89).

**TABELA 5**

<b>Íons metálicos</b>	<b>Raios Hidratados (angstroms)</b>
$K^+$	3,31
$NH_4^+$	3,31
$Na^+$	3,58
$Mg^{++}$	4,28
$Ca^{2+}$	4,12

25

Métodos para permeabilidades reduzidas para cátions

divalentes são conhecidos a partir de estudos antecedentes sobre membranas de troca catiônica para eletrodialise (por exemplo, Sata et al., J. Membrane Science, 206 (2002), 31-60). Tais métodos são usualmente baseados na exclusão de tamanho de poro e na interação eletrostática e combinação dos  
5 mesmos.

Conseqüentemente, em algumas modalidades, várias características do componentes de casca são ajustadas, de tal modo que uma diferença de permeação seja estabelecida. Por exemplo, quando o tamanho da malha do material de casca é a mesma faixa de tamanho que as dimensões do soluto, o trajeto aleatório de um cátion divalente de maior volume através do  
10 componente de casca é significativamente retardado. Por exemplo, estudos experimentais, (Krajewska, B., Reactive and Funcional Polymers 47, 2001, 37- 47) relata coeficientes de permeação em éster de celulose ou membranas de gel de quitosano reticuladas, tanto para solutos iônicos como não- iônicos,  
15 apresentando o retardo de solutos de maior volume quando o tamanho da malha se aproxima das dimensões do soluto. A fração do volume de polímero na resina intumescida é um bom indicador do tamanho de malha dentro da composição; estudos teóricos demonstraram, por exemplo, que o tamanho de malha possui usualmente uma escala de  $\varnothing^{-3/4}$ ,  $\varnothing$  sendo a fração de volume de polímero no componente de casca quando intumescido em uma solução. A  
20 razão de intumescência da membrana depende da hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de carga, a resistência iônica do solvente.

Por exemplo, é mostrado que a disposição em camadas de polipirrol sobre materiais de troca catiônica através de polimerização *in situ*  
25 de pirrol induz a permselectividade através da criação de uma membrana porosa muito justa, que impede a difusão de cátions divalentes grandes em relação a cátions monovalentes.

Em alternativa, a camada delgada de um polieletrólito catiônico é fisicamente adsorvida para criar um forte campo elétrico, que

repele cátions altamente carregados, tais que  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ . Polieletrólitos catiônicos adequados incluem, mas não estão limitados a, copolímeros com uma unidade de repetição selecionada a partir de vinil amina, etileno imina, propileno imina, alil amina, vinil piridinas, (met) acrilatos de alquilaminoalquila, alquilaminoalquil (met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, produtos de adição de amina alifática ou amina aromática com eletrólitos, tais que epícloridrina, halogenatos de alquila ou epóxidos, e em que a amina está opcionalmente em uma forma quaternizada. Produtos de adição de amina alifática ou amina aromática com dialogenetos de alquila são também referidos como a ionenos. A permselectividade polimérica pode ser também controlada por pH, pelo que a densidade de carga do polímero e a razão de intumescência varia com a taxa de (des)protonação.

A seletividade de ligação controlada por pH é uma alavanca importante quando o contra- íon inicialmente carregado no polímero tem que ser deslocado e eventualmente substituído por potássio. Se o polímero for primeiramente condicionado com  $Ca^{++}$ , um cátion divalente com uma alta constante de ligação para grupos carboxílicos ou sulfônicos, é possível obter vantagem a partir do ambiente ácido encontrado no estômago para protonar os sítios de ligação do polímero, de modo a deslocar o contra- íon inicialmente carregado (isto é,  $Ca^{++}$ ). Neste contexto, é vantajoso projetar polímeros com propriedades de troca iônica que variam com o pH local, de modo mais preferido polímeros com uma baixa capacidade de ligação em pH gástrico e uma alta capacidade em pH superior a cerca de 5,5. Em uma modalidade preferida, os polímeros da invenção possuem uma fração de capacidade disponível em pH mais baixo do que cerca de 3, de cerca de 0-10% da capacidade total (isto é medida em PH de cerca de 12), e maior do que cerca de 50% em pH maior do que cerca de 4.

Em algumas modalidades, uma casca de um polieletrólito catiônico é fisicamente adsorvida para criar um campo elétrico, que repele

cátions altamente carregados, tais que  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ . Polieletrólitos catiônicos adequados incluem, mas não estão limitados a, copolímeros com uma unidade de repetição selecionada a partir de vinil amina, etileno imina, propileno imina, alil amina, vinil piridinas, (met) acrilatos de alquilaminoalquila, aminoalquil (met)acrilamidas, aminometilestireno, quitosano, produtos de 5 adição de amina alifática ou amina aromática com eletrófilos, tais que epícloridrina, halogenetos de alquila ou epóxidos, e em que a amina está opcionalmente em uma forma quaternizada. Produtos de adição de amina alifática ou amina aromática com dialogenetos de alquila são também 10 referidos como ionenos. A permselectividade polimérica pode ser também controlada pelo pH, pelo que a densidade de carga do polímero e a razão de intumescência variam com a taxa de (des)protonação. O polímero é mantido sobre o núcleo através de ligações físicas, ligações químicas, ou uma combinação de ambas. No caso precedente, a interação eletrostática entre o 15 núcleo negativamente carregado e a casca positivamente carregada mantém o conjunto núcleo- casca durante o trânsito no trato GI. No último caso, é executada uma reação química na interface núcleo- casca de modo a evitar a “deslaminção” do material de casca.

De modo preferido, a casca possui um fator de 20 permselectividade (isto é taxa de ligação de  $K^+$  contra outros íons competitivos) acima de um certo valor durante o período de tempo de residência da composição no intestino grosso. Não desejando estar limitados a um mecanismo de ação, acredita-se que o mecanismo de seletividade é articulado com base em um efeito cinético em oposição a um mecanismo 25 termodinâmico puro para o evento de ligação no núcleo). Ou seja, as partículas de núcleo- casca da invenção são deixadas para o equilíbrio durante um período de tempo no cólon, sendo previsto que o núcleo-casca irá, eventualmente, ligar cátions com um perfil similar ao núcleo isoladamente. Portanto, em uma modalidade, o material de casca mantém a taxa de

permeação para os íons alvo (por exemplo,  $K^+$  suficientemente alta, de tal modo que os referidos íons alvo sejam totalmente equilibrados durante o período de tempo de residência médio no cólon, ao mesmo tempo em que a taxa de permeação de cátions competitivos (por exemplo,  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ ) é mais baixa. A característica é definida como o período de tempo de persistência de permselectividade. Nesta modalidade, o período de tempo de persistência pode ser o tempo requerido para que seja alcançada entre cerca de 20% e cerca de 80% (isto é,  $t_{20}$  a  $t_{80}$ ) da capacidade de ligação em equilíbrio, em condições que reflitam o perfil de eletrólito do cólon. De modo típico, para  $K^+$  (e cátions monovalentes em geral),  $t_{80}$  está preferivelmente abaixo de cerca de 5 horas, e mais preferivelmente abaixo de cerca de 2 horas. Enquanto que para Mg (e cátions multivalentes em geral),  $t_{20}$  é preferivelmente maior do que cerca de 24 horas, de modo mais preferido cerca de 40 horas.

Em outra modalidade, a interação da casca positivamente carregada com alguns dos ânions hidrofóbicos presentes no GI pode alcançar um nível mais alto de persistência (conforme medido como um aumento no valor  $t_{80}$  para  $Mg^{2+}$  e  $Ca^{2+}$ ). Tais ânions hidrofóbicos incluem ácidos biliares, ácidos graxos e substâncias digeridas de proteína aniônica. Em alternativa, os tensoativos podem proporcionar o mesmo benefício. Nesta modalidade, o material de casca- núcleo ou é administrado como tal, ou formulado com ácidos graxos ou sais de ácido biliar ou ainda detergentes aniônicos sintéticos, tais que, mas não limitados a, sulfato de alquila, sulfonato de alquila, e sulfonato de alquilarila.

Em sistemas que combinam cargas positivas e hidrofobicidade, polímeros de casca preferidos incluem polímeros funcionais amina, tais que aqueles acima expostos, que são opcionalmente alquilados com agentes hidrofóbicos.

A alquilação envolve a reação entre os átomos de nitrogênio do polímero e o agente de alquilação (usualmente um grupo alquila,

alquilarila portando um eletrófilo reativo a amina). Em adição, os átomos de nitrogênio, que reagem com o(s) agente (s) de alquilação resistem à alquilação múltipla para formar íons de amônio quaternários, de tal modo que menos de 10% dos átomos de nitrogênio formem íons de amônio quaternários na conclusão da alquilação.

Agentes de alquilação preferidos são eletrófilos, tais que compostos contendo grupos funcionais, tais que halogenetos, epóxidos, ésteres, anidridos, isocianato, ou carbonilas  $\alpha\beta$ -insaturadas. Elas possuem a fórmula RX, em que R é um grupo alquila C1-C20 (de modo preferido C4-C20), hidróxi- alquila C1-C20 (preferivelmente hidroxialquila (C4-C20), aralquila C6-C20, alquil amônio C1-C20 (de modo preferido alquil amônio C4-C20), ou alquilamino C1-C20 (preferivelmente alquil amido C4-C20) e X inclui um ou mais grupos eletrofilicos. Por "grupo eletrofilico" é compreendido um grupo, que é deslocado ou reagido por um átomo de nitrogênio no polímero durante a reação de alquilação. Exemplos de grupos eletrofilicos preferidos, X, incluem um grupo halogeneto, epóxi, tosilato, e mesilato. No caso de, por exemplo, grupos epóxi, a reação de alquilação causa a abertura do anel epóxi de três membros.

Exemplos de agentes de alquilação preferidos incluem um halogeneto de alquila C3- C20 (por exemplo, um halogeneto de n-butila, halogeneto de n-hexila, halogeneto de n-octila, halogeneto de n-decila, halogeneto de n-dodecila, halogeneto de n-tetradecila, halogeneto de n-octadecila, e combinações dos mesmos); um halogeneto de hidroxialquila C1-C20 (por exemplo, um 11-halo-1-undecanol); um halogeneto de aralquila C1-C20 (por exemplo, um halogeneto de benzila); um sal de amônio de halogeneto de alquila C1-C20 (por exemplo, um sal de (4-halobutil) trimetilamônio, sal de (6-haloexil)trimetil amônio, sal de (8-haloetil) trimetil amônio, sal de (10-halodecil) trimetilamônio, sais de (12-halododecil)-trimetilamônio e combinações dos mesmos); um sal de alquil

epóxi amônio C1-C20 (por exemplo, um sal de (glicidilpropil) - trimetilamônio; e epóxi alquilamida C1-C20 (por exemplo, N- (2,3- eoxipropano) butiramida, N- (2,3-epoxipropano) hexanamida, e combinações dos mesmos). Halogeneto de benzila e halogeneto de dodecila são os mais preferidos.

O estágio de alquilação no precursor de casca de poliamina pode ser executado em uma reação separada, antes da aplicação da casca sobre as contas do núcleo. Em alternativa, a alquilação pode ser executada uma vez que o precursor da casca de poliamina seja depositado sobre as contas do núcleo. No último caso, a alquilação é preferivelmente executada com um agente de alquilação, que inclui pelo menos dois grupos eletrofilicos X, de tal modo que a alquilação também induza a reticulação dentro da camada de casca. Agentes de alquilação polifuncionais preferidos também incluem di- halo alcano, dialo polietileno glicol, e epícloridrina. Outros reticuladores contendo cloretos de acila, isocianato, tiocianato, clorossulfonila, ésteres ativados (N-hidroxissuccinimida) intermediários de carbodiimida, são também adequados.

De modo típico, o nível de alquilação é ajustado dependendo da natureza do precursor poliamina e do tamanho dos grupos alquila usados na alquilação. Alguns fatores, que desempenham uma função no nível de alquilação incluem:

- a. Insolubilidade do polímero da casca sob condições do trato GI. Em particular, o baixo pH prevalente no estômago tende a solubilizar os polímeros de poliamina alquilados, cujo pH de ionização é de 5 e acima. Para aquele propósito, uma taxa mais alta de alquilação e um comprimento de cadeia alquila mais alto são preferidos. Como uma alternativa, é possível usar um revestimento entérico, de modo a proteger o material da casca contra os pHs ácidos, o referido revestimento entérico sendo liberado quando as contas de núcleo- casca estão em progresso no intestino delgado.

b. O perfil de permselectividade: Quando a razão de alquilação é baixa, a persistência da permselectividade para íons competitivos (por exemplo  $Mg^{2+}, Ca^{2+}$ ) pode ser menor do que o período de tempo de residência típico no cólon. Inversamente, quando a razão de alquilação (ou a fração em peso de hidrófobos) é alta, então o material se torna quase impermeável à maioria dos cátions inorgânicos, e deste modo, a taxa de equilíbrio para  $K^+$  se torna longa.

5

De modo preferido, o grau de alquilação é selecionado através de uma abordagem iterativa monitorando as duas variáveis acima mencionadas.

10

Métodos para determinar coeficientes de permeabilidade são conhecidos. Por exemplo, vide, W. Jost, Diffusion in Solids, Liquids and Gases, Acad. Press, New York, 1960). Por exemplo, o coeficiente de permeabilidade iônica em um polímero de casca pode ser medido pela fusão do polímero como uma membrana sobre um material poroso sólido, subseqüentemente contatado com uma solução fisiológica (doadora) contendo os íons de interesse, e medindo taxas de permeação de estado estável dos referidos íons, através da membrana na solução de acceptor. As características da membrana podem ser então otimizadas para alcançar a melhor cooperação em termos de seletividade e cinética de taxa de permeação. As características estruturais da membrana podem ser variadas pela modificação, por exemplo, da fração de volume do polímero (na membrana intumescida), da natureza química do(s) polímero (s) e de suas propriedades (hidrofobicidade, densidade de reticulação, densidade de carga), e composição da mistura de polímero (se mais do que um polímero forem usados), a formulação com aditivos, tais que agentes de umectação, plastificantes, e/ ou o processo de manufatura.

15

20

25

As membranas permselectivas da invenção são otimizadas pelo estudo de seu perfil de permselectividade como uma função das composições e características físicas do polímero. A permselectividade é preferivelmente

medida em condições próximas àquelas prevalentes no meio de uso (por exemplo, cólon). Em um experimento típico, a solução de doador é um fluido sintético com uma composição iônica, osmolaridade, e pH que simula o fluido colônico, ou alternativamente um fluido de animal, coletado através de ileostomia ou coleostomia. Em outra modalidade, a membrana é colocada em contato, de modo seqüencial, com fluidos que modelam as condições encontradas em diferentes partes do trato GI, isto é estômago, duodeno, jejuno e íleo. Em ainda uma outra modalidade, a casca é depositada sobre uma conta de resina de troca catiônica, sob a forma de próton, através de um método de microencapsulação e colocada em contato com uma solução aquosa de hidróxido de sódio. Através da monitoração do pH ou condutividade, a taxa de permeação de NaOH através da membrana é então computada. Em outra modalidade, a resina é previamente carregada com cátions de lítio e a liberação de lítio e absorção de sódio, potássio, magnésio, cálcio e amônio são monitoradas pela cromatografia iônica. Em uma modalidade preferida, a razão de permeabilidade de potássio e de cátions divalentes, tais que  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ , medida nas condições antes mencionadas, está compreendida entre cerca de 1:0,5 a cerca de 1: 0,0001, de modo preferido entre cerca de 1:0,2 e cerca de 1: 0,01.

Em outra modalidade, a casca de uma composição núcleo-casca exibe uma seletividade de permeabilidade pela absorção passiva, ao mesmo tempo em que passa através do trato GI superior. Muitos componentes presentes no trato GI, incluindo os componentes da dieta, metabólitos, secreção, etc., são suscetíveis de serem adsorvidos sobre e dentro da casca em um modo quase irreversível e podem modificar fortemente o padrão de permeabilidade da casca. A vasta maioria destes materiais solúveis é negativamente carregada e apresenta vários níveis de hidrofobicidade. Algumas daquelas espécies possuem um caráter anfílico típico, tais que ácidos graxos, fosfolípidios, sais de bile e podem se comportar como

tensoativos. Os tensoativos podem ser adsorvidos não- especificamente a superfícies através de interações hidrofóbicas, interação iônica, e combinações das mesmas. Nesta modalidade, este fenômeno é usado para alterar a permeabilidade da composição polimérica quando do curso da

5 ligação de íons de potássio. Em uma modalidade, ácidos graxos podem ser usados para modificar a permeabilidade da casca e, em outra modalidade ácidos biliares podem ser usados. Ácidos graxos e ácidos biliares formam ambos agregados (micelas ou vesículas) e podem também formar complexos insolúveis quando misturados com polímeros positivamente carregados (vide,

10 por exemplo, Kaneko et al. *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24 (13), (789- 792). Ambos os ácidos graxos e ácidos biliares exibem similaridades com tensoativos aniônicos sintéticos e numerosos estudos relatam a formação de complexos insolúveis entre tensoativos aniônicos de polímeros cationicamente carregados (por exemplo, Chen, L. et al,

15 *Macromolecules* (1998), 31 (3), 787 – 794). Nesta modalidade, o material de casca é selecionado a partir de copolímeros contendo tanto grupos hidrofóbicos como catiônicos, de tal modo que a casca forme um complexo com hidrófobos anionicamente carregados, encontrados tipicamente no trato GI, tais que ácidos biliares, ácidos graxos, bilirrubina e compostos

20 relacionados. Composições adequadas também incluem os materiais poliméricos descritos como agente de seqüestro de ácidos biliares, tais que aqueles relatados nas Patentes US N°s 5. 607. 669; 6. 294. 163; e 5. 374. 422; Figuly et al., *Macromolecules*, 1997, 30, 6174- 6184. A formação do complexo induz um colapso da membrana da casca, que pode, por sua vez,

25 reduzir a difusão de cátions divalentes volumosos, ao mesmo tempo em que, de modo preferido, deixa a permeação de potássio inalterada.

Em ainda uma outra modalidade, a permeabilidade da casca de uma composição de núcleo- casca é modulada pela atividade enzimática no trato gastrointestinal. Existe uma quantidade de enzimas secretadas, produzidas

através da microflora colônica comum. Por exemplo, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, e *Fusobacterium* produzem uma variedade de enzimas secretadas, incluindo colagensase, neuramidase, desoxirribonuclease [Dnase], heparinase e proteinases. Nesta modalidade, a casca compreende uma espinha dorsal hidrofóbica com entidades hidrofílicas pendentes, que são eliminadas através de uma reação enzimática no intestino. À medida em que a reação enzimática prossegue, a membrana do polímero se torna mais e mais hidrofóbica, e se torna, a partir de um material em estado altamente intumescido, de alta taxa de permeabilidade, a uma membrana de baixa hidratação, totalmente colapsada, com permeabilidade mínima a cátions hidratados volumosos, tais que  $Mg^{++}$  e  $Ca^{++}$ . Entidades hidrofílicas podem ser selecionadas a partir de substratos naturais e enzimas comumente secretadas no trato GI. Tais entidades incluem aminoácidos, peptídeos, carboidratos, ésteres, ésteres de fosfato, monoésteres de oxifosfato, O- e S- fosforotioatos, fosforamidas, tiofosfato, grupos azo e os similares. Exemplos de enzimas entéricas, suscetíveis de alterar quimicamente o polímero da casca incluem, mas não estão limitados a, lipases, fosfolipases, carboxilestearase, glicosidases, azorreductases, fosfatases, amidases e proteases. A casca pode ser permeável a íons de potássio, até que ela penetre no cólon proximal e então as enzimas presentes no cólon proximal possam reagir quimicamente com a casca, de modo a reduzir a sua permeabilidade aos cátions divalentes.

Em algumas modalidades, a espessura da casca pode estar entre cerca de 0,002 microns a cerca de 50 microns, de modo preferido de cerca de 0,005 microns a cerca de 20 microns. De modo preferido, a espessura da casca é superior a cerca de 0,5 microns, de modo mais preferido é superior a cerca de 2 microns, de modo ainda mais preferido é de mais do que cerca de 5 microns. Preferivelmente a espessura da casca é inferior a cerca de 30 microns, de modo mais preferido é inferior a cerca de 20 microns, de modo ainda mais preferido é inferior a cerca de 10 microns, e de modo ainda mais

preferido é inferior a cerca de 5 microns.

O tamanho das partículas de núcleo- casca está, de modo típico na faixa de cerca de 200 nm a cerca de 2 mm, sendo preferivelmente de cerca de 100 microns. De modo preferido, o tamanho das partículas de núcleo- casca é de mais do que cerca de 1 micron, de modo mais preferido é de mais do que cerca de 10 microns, de modo ainda mais preferido é de mais do que cerca de 20 microns, e de modo ainda mais preferido é de mais do que cerca de 40 microns. Preferivelmente o tamanho das partículas de núcleo- casca é inferior a 250 microns, de modo mais preferido é inferior a cerca de 150 microns, e de modo ainda mais preferido é inferior a cerca de 100 microns, e de modo mais preferido é inferior a cerca de 50 microns.

#### **Síntese das partículas de núcleo- casca**

Em modalidades preferidas, a casca é uniformemente revestida sobre o material do núcleo, de modo preferido sem os orifícios ou macroporosidade e possui um peso leve em relação ao material de núcleo (por exemplo de até cerca de 20 %, em peso). A casca pode ser fixada ao núcleo, e, de modo preferido, suficientemente resistente para sustentar a restrição mecânica, tal que a intumescência e a compressão encontradas durante a formulação do comprimido.

A casca pode ser formada através de processos químicos ou não- químicos. Processos não- químicos incluem o revestimento por pulverização, o revestimento em leito fluidizado, a coacervação com solvente em solvente orgânico ou CO<sub>2</sub> supercrítico, evaporação com solvente, secagem por pulverização, revestimento com disco rotativo, extrusão (jato anular) ou formação camada por camada. Exemplos de processos químicos incluem a polimerização interfacial, enxerto a partir de, enxerto sobre, e polimerização de núcleo- casca.

Em revestimento de leito fluidizado, de modo típico as contas de núcleo são mantidas em um leito fluidizado recirculante (tipo Wurster) e

pulverizadas com uma suspensão ou solução de revestimento. O polímero de revestimento pode ser usado como uma solução em álcoois, acetato de etila, cetonas, ou outros solventes adequados ou como látex. As condições são tipicamente otimizadas de modo a formar uma camada de membrana vedada e homogênea e assegurar que não sejam formadas fissuras quando intumescidas ou quando as partículas sejam colocadas em contato com o veículo aquoso. É preferido que o polímero da membrana possa proporcionar a expansão do volume e seja alongado de modo a acomodar a alteração de dimensão. Membranas de polímero tendo um alongamento na ruptura de mais do que 10%, de modo preferido de mais do que 30%. Exemplos desta abordagem são relatados em Ichekawa H. et al., *International Journal of Pharmaceutics*, 216 (2001), 67 – 76.

A coacervação com solvente é descrita na técnica. Por exemplo, vide Leach, K. et al., *J. Microencapsulation*, 1999, 16 (2), 153- 167. Neste processo, tipicamente dois polímeros, um polímero de núcleo e um polímero de casca são dissolvidos em um solvente, que é adicionalmente emulsificado como gotículas em uma fase aquosa. O interior da gotícula é, de modo típico, uma solução de polímero binário homogêneo. O solvente é então lentamente removido através de destilação cuidadosa. A solução de polímero, em cada gotícula, é submetida a uma separação de fase à medida em que a fração de volume do polímero é aumentada. Um dos polímeros migra para a interface água/ gotícula e forma uma partícula de núcleo- casca (ou microesfera de parede dupla) mais ou menos perfeita.

A coacervação com solvente é um dos métodos preferidos para depositar um filme controlado do polímero de casca sobre o núcleo. Em uma modalidade, a técnica de coacervação consiste em dispersar as contas de núcleo em uma fase líquida contínua contendo o material de casca em uma forma solúvel. O processo de coacervação consiste então de alterar gradualmente a solvência da fase contínua, de tal modo que o material da

casca se torne crescentemente insolúvel. No início da precipitação, algum do material da casca termina como um precipitado fino ou filme na superfície da conta. A alteração na solvência pode ser disparada através de uma variedade de meios físico- químicos, tais que, mas não limitados a, alterações no pH, resistência iônica (isto é, osmolaridade), composição do solvente (através de adição de solvente ou destilação), temperatura (por exemplo, quando um polímero de casca com uma LCST (temperatura de solução crítica inferior) é usado), pressão (em particular quando fluidos supercríticos são usados). São mais preferidos os processos de coacervação com solvente quando o acionador é ou o pH ou a composição do solvente. De modo típico, quando um evento acionado de pH é usado e quanto o polímero é selecionado a partir de um material tipo amina, o polímero da casca é primeiramente solubilizado em baixo pH. Em um segundo estágio, o pH é gradualmente aumentado para alcançar o limite de insolubilidade e induzir a deposição da casca; a alteração do pH é freqüentemente produzida a través da adição de uma base sob forte agitação. Outra alternativa é a de gerar uma base através de hidrólise térmica de um precursor (por exemplo, tratamento térmico de uréia para gerar amônia). O processo de coacervação mais preferido é quando é usado um sistema ternário, que compreende o material da casca e uma mistura de solvente / não- solvente do material da casca. As contas do núcleo são dispersadas pelo fato de que a solução homogênea e o solvente são gradualmente removidos através de destilação. A extensão do revestimento da casca podem ser controlada através de monitoração em linha e fora de linha da concentração do polímero da casca na fase contínua. No caso mais comum, em que algum material da casca é precipitado a partir da superfície do núcleo, ou em uma forma coloidal ou como uma partícula distinta, as partículas núcleo- casca são convenientemente isoladas através e simples filtração e peneiramento. A espessura da casca é controlada, de modo típico, através da razão de peso de núcleo para casca inicial, assim como pela extensão da

coacervação do polímero da casca antes descrita. As contas de núcleo - casca podem ser então recozidas de modo a aperfeiçoar a integridade da membrana externa, conforme medida a través de ligação competitiva.

5 O revestimento de CO<sub>2</sub> supercrítico é descrito na técnica. Por exemplo, vide Benoit J. P. et al., J. Microencapsulation, 2003, 20 (1) 87-128. Esta abordagem é de algum modo uma variante da coacervação com solvente. Primeiramente, o material de revestimento da casca é dissolvido no CO<sub>2</sub> supercrítico e então a substância ativa é dispersada naquele fluido em condições supercríticas. O resto é resfriado até condições de CO<sub>2</sub> líquidas, em  
10 que o material da casca não é mais solúvel e é precipitado sobre as contas de núcleo. O processo é exemplificado com materiais de casca selecionados a partir de moléculas pequenas, tais que cercas e parafinas. O material de casca-núcleo é recuperado como um pó.

15 A técnica de revestimento com disco rotativo é baseada na formação de uma suspensão de partículas do núcleo no revestimento, e então uso de um disco rotativo para remover o líquido de revestimento em excesso sob a forma de pequenas gotículas, enquanto que um revestimento residual permanece em torno das partículas do núcleo. Vide Patente U.S. N° 4. 675. 140.

20 No processo camada a camada, um material de núcleo carregado é colocado em contato com um polieletrólito de carga oposta e é formado um processo de polímero. Este estágio é repetido até que várias camadas sejam depositadas sobre a superfície do núcleo. A reticulação adicional das camadas é adicional.

25 A polimerização interfacial consiste em dispersar o material do núcleo contendo um monômero de reação em uma fase contínua contendo um monômero de co- reação. Uma reação de polimerização ocorre na interface do núcleo, criando um polímero de casca. O núcleo pode ser hidrofílico ou hidrofóbico. Monômeros típicos, usados para este propósito, podem incluir

cloretos de diacila/ diaminas, disiocianatos/ diaminas, diisocinatos / dióis, cloretos de diacila / dióis e biscloroformato e diaminas ou dióis. Monômeros trifuncionais podem ser também usados pára controlar o grau de porosidade e a resistência das membranas.

5                    Em ainda uma outra modalidade, a casca é formada pelo contato do material de trocã iônica com uma dispersão de polímero de carga oposta (isto é, o material do núcleo é, de modo típico, carregado negativamente e a casca positivamente), e as partículas de contas são filtradas e recozidas em um leito fluidizado, em uma temperatura superior à  
10                    temperatura de transição vítrea (ou ponto de amolecimento) do polímero de casca. Nesta modalidade, a dispersão de polímero é um látex ou uma dispersão coloidal de polímero de tamanho de partícula na faixa micrônica a submicrônica.

                      Em uma outra modalidade, o material de casca compreende  
15                    tratar o material de núcleo contendo ácido ou os seus derivados, tais que éster metílico ou cloreto ácido com um monômero ou polímero reativo. De modo preferido, o material reativo a ácido é um polímero, e de modo mais preferido uma poliamina: por exemplo, um polímero de núcleo carboxilado é tratado  
20                    com polietilenoimina em uma alta temperatura em um solvente orgânico para criar ligações amida entre os grupos COOH e os grupos NH e NH<sub>2</sub>. Pode ser também útil ativar as funções ácidas de modo a facilitar a formação da ligação amida, por exemplo através do tratamento de grupos COOH ou SO<sub>3</sub>H com  
25                    cloreto de tionila ou ácido clorossulfônico para converter os referidos grupos a suas formas de cloreto ácido. Vide Sata et al., Die Angewandte Makromolekulare Chemie 171, (189), 101 - 117 (Nº 2794).

                      O processo de “enxerto a partir de” envolve um sítio ativo, capaz de iniciar a polimerização sobre a superfície do núcleo e cadeias poliméricas são desenvolvidas sobre a superfície em monocamadas. Métodos de polimerizações vivas, tais que polimerizações vivas mediadas por

nitróxido, ATRP, RAFT, e ROMP são mais adequados, mas polimerizações não- vivas podem ser também aplicadas.

No processo de “enxerto sobre”, uma pequena molécula (de modo típico um eletrófilo, tal que epóxi, isocianato, anidrido, etc.) é colocada em contato com o material do núcleo polimérico, o referido núcleo portando espécies reativas (de modo típico, grupos nucleofílicos, tais que amina, álcool, etc.). A espessura da casca assim formada é controlada pela taxa de difusão do precursor de molécula pequena da casca e pela taxa de reação com o núcleo. Espécies de baixa difusão/ altamente reativas tendem a confinar a reação dentro de uma curta distância a partir da superfície do núcleo, deste modo produzindo uma casca delgada. Enquanto que espécies de reação com difusão rápida/ baixa reação tendem a invadir todo o núcleo sem casca definida e formar um gradiente preferivelmente a uma casca dura na região fronteira ao núcleo.

Polimerizações de casca- núcleo podem ser polimerização em emulsão, polimerização em suspensão/ mini-emulsão, ou uma polimerização em dispersão. Todos estes processos empregam polimerizações por adição de radical livre. Em polimerização em emulsão, a polimerização ocorre em um meio aquoso com um tensoativo, monômero com uma baixa solubilidade em água, e um iniciador de radical livre solúvel em água. As partículas de polímero são formadas através de nucleação micelar ou homogênea, ou ambas. As partículas de casca do núcleo podem ser formadas teoricamente pela alimentação primeiramente do monômero do núcleo e em segundo lugar do monômero da casca, desde que o monômero seja espontaneamente consumido à medida em que é alimentado (“ regime de falta”). As contas do núcleo de ligação de potássio são produzidas, de modo preferido, a partir de um monômero insolúvel em água (por exemplo, um éster alquílico ou um ácido fluoroacrílico).

Em polimerização em suspensão/ mini-emulsão, o iniciador de

radical livre é solúvel com o monômero. O monômero e o iniciador são previamente dissolvidos e então emulsificados em gotículas estabilizadas, ou com tensoativo ou com polímeros anfífilicos. Este método permite com que um polímero previamente formado (por exemplo, o polímero da casca) seja igualmente dissolvido. Quando a reação prossegue, o polímero da casca e o polímero do núcleo se separam em fases de polímero, de modo a formar as partículas de núcleo- casca desejadas.

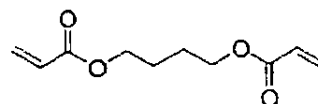
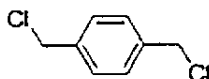
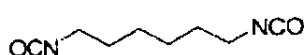
Em polimerização em dispersão, tanto o monômero e o iniciador são solúveis na fase contínua (usualmente um solvente orgânico). Um copolímero em bloco é usado como o estabilizador estérico. As partículas de polímero são formadas através de nucleação homogênea e crescimento subsequente. Os tamanhos de partícula estão em uma faixa de 1 a 10 microns e são monodispersados.

Em um processo preferido de dispersão, a polimerização emprega um refinamento relatado em Stover H. et al., *Macromolecules*, 1999, 32, 2838 - 2844 descrito a seguir: O monômero da casca contém uma fração grande de monômero divinílico, tal que 1,4-divinilbenzeno, enquanto que as partículas de núcleo apresentam alguma ligação dupla polimerizável sobre a sua superfície; o mecanismo de polimerização da casca é baseado na formação de oligorradicais curtos na fase contínua, que são capturados pela ligação dupla presente sobre a superfície da partícula. Os oligômeros em si mesmos contêm insaturação não-reagida, que preenche a superfície nas ligações duplas reativas. O resultado líquido é uma formação de uma casca reticulada com um limite nítido com a casca e o material do núcleo.

Em uma modalidade, uma composição de núcleo- casca da invenção é sintetizada pela formação do núcleo de troca catiônica da invenção em um processo de suspensão inversa convencional, usando monômeros adequados: decorar a superfície da partícula com ligações duplas reativas através de pós- reação com o grupo ácido presente sobre o núcleo da partícula

e dispersar solvente de polimerização de dispersão típico, tal que acetonitrila (por exemplo, um não - solvente para o polímero de núcleo de troca catiônica) e adicionar uma mistura de polimerização de DVB ou EGDMA com um monômero funcional.

5 Em uma modalidade preferida, a casca é formada com Eudragit, por exemplo Eudragit RL 100 ou RS100 ou uma combinação dos mesmos, ou com polietilenoimina (PEI). Estas cascas podem ser aplicadas através de técnica de coacervação com solvente. O PEI pode ser opcionalmente benzilado e também opcionalmente reticulado. Exemplos de reticuladores adequados incluem, mas não estão limitados a,



### Métodos de Tratamentos

Os métodos e composições descritos nesta são adequados para o tratamento de hipercalemia causado por doença e/ ou uso de certas drogas.

15 Em algumas modalidades da invenção, as composições e métodos nesta descritos são usados no tratamento de hipercalemia causada pela excreção diminuída de potássio, em especial quando a ingestão não é reduzida. Uma causa comum da excreção de potássio renal reduzida é a falha renal (em especial com taxa de filtração glomerular diminuída), freqüentemente acoplada com a ingestão de drogas, que interferem com a

20 excreção de potássio, por exemplo, diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina (ACEIs), drogas antiinflamatórias não-esteroidais, heparina, ou trimetoprima. A resposta prejudicada do túbulo distal a aldosterona, por exemplo em acidose tubular renal tipo IV observada com diabetes melitus, assim como em doença de

25 célula falciforme e/ ou obstrução do trato urinário parcial crônica é outra causa da secreção de potássio reduzida. A secreção é também inibida em insuficiência adrenocortical difusa ou em mal de Addison e

hipoaldosteronismo seletivo. A hipercalemia é comum quando diabéticos desenvolvem hipoaldosteronismo hipoteninêmico ou insuficiência renal (Mandal, A. K. 1997. Hypokalemia e Hyperkalemia, Med. Clin. North Am. 81: 611- 39).

5 Em certas modalidades, os polímeros de ligação de potássio descritos nesta são administrados cronicamente. De modo típico, tais tratamentos crônicos irão permitir com que os indivíduos continuem a usar drogas que causam hipercalemia, tais que diuréticos poupadores de potássio, ACEI's, drogas antiinflamatórias não- esteroidais, heparina, ou trimetoprima. 10 Além disso, o uso de composições poliméricas descritas esta irá permitir com que certas populações de indivíduos, que não podiam usar drogas que causam hipercalemia, utilizem tais drogas.

Em certas situações de uso crônico, os polímeros de ligação de potássio preferidos usados são aqueles, que são capazes de remover menos do 15 que cerca de 5 mmol de potássio por dia ou na faixa de cerca de 5 a cerca de 10 mmol de potássio por dia. Em condições agudas, é preferido que os polímeros de ligação de potássio usados sejam capazes de remover cerca de 15- a cerca de 60 mmol de potássio por dia.

Em certas outras modalidades, as composições e métodos 20 descritos nesta são usados no tratamento de hipercalemia causado por um desvio a partir do espaço intracelular para o espaço extracelular. A infecção ou trauma que resulta na ruptura celular, em especial rabdomiólise ou lise das células musculares (um armazenamento de potássio principal), e lise de tumor, podem resultar em hipercalemia aguda. De modo muito freqüente, o 25 dano brando a moderado de desvio intracelular de potássio ocorre no caso da cetoacidose diabética, acidose aguda, infusão de cloreto de lisina ou arginina para o tratamento de alcalose metabólica, ou infusão de soluções hipertônicas, tais que 50% de dextrose ou manitol. Drogas que bloqueiam o receptor  $\beta$  podem causar hipercalemia pela inibição do efeito de epinefrina.

Em certas outras modalidades, as composições e métodos descritos nesta são usados no tratamento de hipercalemia causada pela ingestão excessiva de potássio. A ingestão excessiva de potássio isoladamente é uma causa incomum de hipercalemia. Muito freqüentemente, a hipercalemia é causada pelo consumo de potássio indiscriminado em um indivíduo com mecanismos prejudicados para o desvio intracelular de potássio ou excreção de potássio renal. Por exemplo, a morte repentina entre indivíduos dializados que não observam a dieta pode ser atribuída à hipercalemia.

Na presente invenção, os polímeros de ligação de potássio e as composições de núcleo casca podem ser administrados de modo conjunto com outros agentes farmacêuticos ativos. Esta co-administração pode incluir a administração simultânea dos dois agentes na mesma forma de dosagem, a administração simultânea em formas de dosagem separada e a administração separada. Por exemplo, para o tratamento de hipercalemia, os polímeros de ligação de potássio e as composições de núcleo-casca podem ser administrados de modo conjunto com drogas que causam a hipercalemia, tais que diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, drogas antiinflamatórias não-esteroidais, heparina ou trimetoprima. A droga sendo co-administrada pode ser formulada de um modo conjunto, na mesma forma de dosagem, e administrada simultaneamente. Em alternativa, eles podem ser simultaneamente administrados, de um modo em que ambos os agentes estejam presentes em formulações separadas. Em outra alternativa, as drogas são administradas separadamente. No protocolo de administração separado, as drogas podem ser administradas com um intervalo de alguns minutos, ou com intervalo de algumas horas, ou com intervalo de alguns dias.

O termo "tratamento", como aqui usado, inclui que seja alcançado um efeito terapêutico e/ou um efeito profilático. Por benefício terapêutico é compreendida a erradicação, a melhora ou a prevenção do

distúrbio subjacente sendo tratado. Por exemplo, em um indivíduo com hipercalemia, o benefício terapêutico inclui a erradicação ou a melhora da hipercalemia subjacente. Além disso, é alcançado um benefício terapêutico com a erradicação, melhora ou prevenção de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com o distúrbio subjacente, de tal modo que seja observada uma melhora no indivíduo, apesar do fato de que o indivíduo possa estar ainda aflito com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um polímero de ligação de potássio a um indivíduo que sofra de hipercalemia provê o benefício terapêutico não apenas quando o nível de potássio do soro do indivíduo é diminuído, mas também quando é observado um aperfeiçoamento no indivíduo com respeito a outros distúrbios que acompanham a hipercalemia, tais que a falha renal. Para o benefício profilático, os polímeros de ligação de potássio podem ser administrados a um indivíduo em risco de desenvolver hipercalemia ou a um indivíduo que relate um ou mais sintomas fisiológicos de hipercalemia, apesar de não ter sido feito um diagnóstico de hipercalemia.

As composições farmacêuticas da presente invenção incluem composições, em que os polímeros de ligação de potássio estão presentes em uma quantidade eficaz, isto é, em uma quantidade eficaz para alcançar um benefício terapêutico ou profilático. A quantidade real, eficaz para uma aplicação particular, irá depender do indivíduo (por exemplo, idade, peso, etc.) da condição sendo tratada, e da via de administração. A determinação de uma quantidade eficaz está bem dentro das capacidades daqueles versados na técnica, em especial à luz da exposição nesta.

A quantidade eficaz para o uso em seres humanos pode ser determinada a partir de modelos de animais. Por exemplo, uma dose para humanos pode ser formulada e modo a que sejam alcançadas concentrações gastrintestinais, que foram verificadas como sendo eficazes em animais.

As dosagens dos polímeros de ligação de potássio em animais

irá depender da doença sendo tratada, da via de administração, e das características físicas do indivíduo sendo tratado. Os níveis de dosagem dos polímeros de ligação de potássio para usos terapêuticos e/ ou profiláticos pode ser de cerca de 0,5 g/ dia a cerca de 30 g/ dia. É preferido que estes polímeros sejam administrados junto com as refeições. As composições podem ser administradas uma vez ao dia, duas vezes ao dia, ou três vezes ao dia. Uma dose mais referida é de cerca de 15 g/ dia ou menos. Uma faixa de dosagem preferida é de cerca de 5 g/ dia a cerca de 10 g/ dia, de modo mais preferido é de cerca de 5 g/ dia a cerca de 15 g/ dia, de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 20 g/ dia, e de modo mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 15 g/ dia.

Em algumas modalidades, a quantidade de potássio ligado pelas composições de núcleo- casca é maior do que a quantidade se o componente do núcleo, isto é o polímero de ligação de potássio, for usado na ausência da casca. Portanto, a dosagem do componente de núcleo em algumas modalidades é mais baixa quando usada em combinação com uma casca, comparada a quando o núcleo é usado sem a casca. Portanto, em algumas modalidades das composições farmacêuticas de núcleo- casca, a quantidade de componente de núcleo presente na composição farmacêutica de núcleo-casca é menor do que a quantidade, que é administrada a um animal na ausência do componente de casca.

As composições nesta descrita podem ser usadas como produtos alimentícios e/ ou como aditivos alimentícios. Elas podem ser adicionadas a alimentos antes do consumo, ou durante a embalagem para diminuir os níveis de potássio. As composições podem ser também usadas em forragens para animais para reduzir os níveis de  $K^+$ , o que é, por exemplo, desejável para porcos e aves, de modo a reduzir a secreção de água.

### **Formulações e Vias de Administração**

As composições poliméricas e as composições de núcleo-

casca descritas nesta, ou sais farmacêuticamente aceitáveis das mesmas, podem ser fornecidas ao indivíduo usando uma ampla variedade de vias ou modos de administração. As vias mais preferidas para a administração são a oral, a intestinal ou a retal.

5                   Se necessário, os polímeros e as composições de núcleo- casca podem ser administrados em combinação com outros agentes terapêuticos. A escolha de agentes terapêuticos, que podem ser administrados em conjunto com os compostos da invenção irá depender, em parte, da condição sendo tratada.

10                   Os polímeros (ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos) podem ser administrados por si ou sob a forma de uma composição farmacêutica, em que o(s) composto(s) ativo está em mistura ou misturado com um ou mais veículos, excipientes ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Composições farmacêuticas para o uso de acordo com a presente  
15 invenção podem ser formuladas de modo convencional, usando um ou mais veículos fisiologicamente aceitáveis, compreendendo excipientes e auxiliares, que facilitam o processamento dos compostos ativos sob a forma de preparações que podem ser farmacêuticamente usadas. A formulação apropriada depende da via e administração selecionada.

20                   Para a administração oral, os compostos podem ser prontamente formulados através da combinação do(s) composto(s) ativo(s) com veículos farmacêuticamente aceitáveis, bem conhecidos na técnica. Tais veículos permitem com que os compostos da invenção sejam formulados como comprimidos, pílulas, drágeas, cápsulas, líquidos, géis, xaropes, pastas,  
25 suspensões, pastilhas e os similares, para a ingestão oral por um indivíduo a ser tratado. Em uma modalidade, a formulação oral não possui um revestimento entérico. Preparações farmacêuticas para o uso oral podem ser obtidas como um excipiente sólido, opcionalmente moagem de uma mistura resultante, e processamento da mistura de grânulos, após a adição de

auxiliares adequados, se desejado, para a obtenção de comprimidos ou núcleos de drágeas. Excipientes adequados são, em particular, cargas, tais que açúcares, incluindo lactose, sacarose, manitol, ou sorbitol; preparações de celulose, tais que, por exemplo, amido de milho, amido de trigo, amido de

5 arroz, amido de batata, gelatina, goma tragacanto, metil celulose, hidroxipropil metil celulose, ~~carboximetil celulose sódica~~, e / ou polivinil pirrolidona (PVP). Se desejado, podem ser adicionados agentes de desintegração, tais que polivinil pirrolidona reticulada, ágar, ou ácido algínico ou um sal do mesmo, tal que alginato de sódio.

10 Núcleo de drágeas podem ser providos com revestimentos adequados. Para este propósito, podem ser usadas soluções de açúcar concentradas, que podem opcionalmente conter goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, carbopol gel, polietileno glicol, e/ ou dióxido de titânio, soluções de verniz, e solventes orgânicos adequados ou misturas de solventes. Corantes

15 ou pigmentos podem ser adicionados aos comprimidos ou revestimentos de drágeas para a identificação ou para caracterizar diferentes combinações de doses de composto ativo.

Para a administração oral, os compostos podem ser formulados como uma preparação de liberação sustentada. Numerosas técnicas para a

20 formulação de preparações de liberação sustentada são conhecidas na técnica.

Preparações farmacêuticas, que podem ser usadas oralmente, incluem cápsulas ajustáveis produzidas a partir de gelatina, assim como cápsulas vedadas moles, produzidas de gelatina e de um plastificante, tal que glicerol ou sorbitol. As cápsulas ajustáveis podem conter os ingredientes

25 ativos em mistura com cargas, tais que lactose, aglutinantes e amidos, e/ ou lubrificantes, tais que talco ou estearato de magnésio e, opcionalmente, estabilizadores. Em cápsulas moles, os compostos ativos podem ser dissolvidos ou suspensos em líquidos adequados, tais que óleos graxos, parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Em adição, podem ser

adicionados estabilizadores. Todas as formulações para a administração oral devem estar em dosagens adequadas para a administração.

5 Em algumas modalidades, os polímeros da invenção são providos como composições farmacêuticas, sob a forma de comprimidos mastigáveis. Em adição ao ingrediente ativo, os seguintes tipos de excipientes são comumente usados: um agente adoçante para proporcionar a palatabilidade necessária, acrescido de um aglutinante, em que o primeiro é inadequado em prover a dureza de comprimido suficiente; um lubrificante para minimizar os efeitos de fricção na parede da matriz e facilitar a ejeção do comprimido; e, em algumas formulações, uma pequena quantidade de desintegrante é adicionada para facilitar a mastigação. De modo geral, os níveis de excipiente em comprimidos mastigáveis correntemente disponíveis são da ordem de 3-5 vezes de ingrediente(s) ativo(s), enquanto que os agentes adoçantes constituem a massa dos ingredientes inativos.

10 A presente invenção provê comprimidos mastigáveis, que contêm um polímero ou polímeros da invenção e um ou mais excipientes farmacêuticos adequados para a formulação de um comprimido mastigável. O polímero usado em comprimidos mastigáveis da invenção possui, de modo preferido, uma razão de intumescência enquanto transita na cavidade oral e no esôfago de menos do que cerca de 5, de modo preferido de menos do que cerca de 4, mais preferivelmente de menos do que cerca de 3, de modo mais preferido de menos do que 2,5, e de modo mais preferido de menos do que cerca de 2. O comprimido que compreende o polímero, combinado com excipientes adequados, provê propriedades organolépticas, tais que a sensação na boca, o sabor, e a compactação dental, e ao mesmo tempo não representa um risco à obstrução do esôfago após a mastigação e o contato com a saliva.

25 Em alguns aspectos da invenção, o(s) polímero(s) provê(m) propriedades mecânicas e térmicas, que são usualmente executadas pelos excipientes, deste modo diminuindo a quantidade de tais excipientes

requeridos para a formulação. Em algumas modalidades, o ingrediente ativo (por exemplo, o polímero) constitui mais do que 30%, mais preferivelmente mais do que 40%, ainda mais preferivelmente acima de 50%, e de modo mais preferido mais do que cerca de 60%, em peso, do comprimido mastigável, o restante compreendendo excipiente(s) adequado(s). Em algumas modalidades, o polímero compreende de cerca de 0,6 g a cerca de 2,0 g do peso total do comprimido, de modo preferido de cerca de 0,8 g a cerca de 1,6 g. Em algumas modalidades, o polímero compreende mais do que 0,8 g do comprimido, de modo preferido mais do que 1,2 g do comprimido, e de modo ainda mais preferido mais do que 1,6 g do comprimido. O polímero é produzido de modo a apresentar a resistência / friabilidade e tamanho de partícula apropriados para prover as mesmas qualidades para as quais os excipientes são freqüentemente usados, por exemplo, a dureza apropriada, boa sensação na boca, compressibilidade, e os similares. O tamanho de partícula não intumescido para polímeros usados nos comprimidos mastigáveis da invenção é inferior a cerca de 80, 70, 60, 50, 40, 30 ou 20 microns de diâmetro. Em modalidades preferidas, o tamanho de partícula não intumescido é inferior a 80, de modo ainda mais preferido inferior a 60, e de modo mais preferido inferior a cerca de 40 microns.

Excipientes farmacêuticos, úteis nos comprimidos mastigáveis da invenção, incluem um aglutinante, tal que celulose microcristalina, sílica coloidal e combinações dos mesmos (Prosolv 90), carbopol, providona e goma xantana; um agente aromatizante, tal que sacarose, manitol, xilitol maltodextrina, frutose, ou sorbitol; um lubrificante, tal que estearato de magnésio, ácido esteárico, estearil fumarato de sódio e ácidos graxos à base de vegetal; e, opcionalmente, um agente de desintegração, tal que croscarmelose sódica, goma gelano, éter hidroxipropílico de celulose com baixa substituição, glicolato de amido sódico. Outros aditivos incluem plastificantes, pigmentos, talco e os similares. Tais aditivos e outros

ingredientes farmacêuticos são bem conhecidos na técnica: vide, por exemplo, Genaro AR (Ed.), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20ª Edição.

5 Em algumas modalidades, a invenção fornece uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, que compreende um polímero descrito nesta e um excipiente adequado. Em algumas modalidades, a invenção provê uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, que compreende um polímero aqui descrito, uma carga e um lubrificante. Em algumas modalidades, a invenção provê uma composição farmacêutica formulada como um comprimido mastigável, que compreende um polímero descrito nesta, uma carga, e um lubrificante, em que a carga é selecionada a partir do grupo, que consiste de sacarose, manitol, xilitol, maltodextrina, frutose e sorbitol, e em que o lubrificante é um sal de ácido graxo de magnésio, tal que estearato de magnésio.

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

20 Em uma modalidade, o polímero é previamente formulado com um excipiente de baixo peso molecular, alto ponto de ebulição/ alta Tg, tal que manitol, sorbose, sacarose, de modo a formar uma solução sólida, em que o polímero e o excipiente são intimamente misturados. Métodos de mistura, tais que extrusão, secagem por pulverização, secagem por resfriamento, liofilização, ou granulação a úmido são úteis. A indicação do nível de mistura é fornecida pelos métodos físicos, tais que calorimetria de varredura diferencial ou análise mecânica dinâmica.

Métodos para a produção de comprimidos mastigáveis

contendo ingredientes farmacêuticos, incluindo polímeros, são conhecidos na técnica. Vide, por exemplo, Pedido de Patente Europeu N° EP 373 852 A2 e Patente U. S. N° 6. 475. 510, e *Remington's Pharmaceutical Sciences*, que são incorporados a esta a título referencial, em sua totalidade.

5 Em algumas modalidades, os polímeros da invenção são providos como composições farmacêuticas, sob a forma de formulações líquidas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica contém um polímero de ligação iônica dispersado em um excipiente líquido adequado. Excipientes líquidos são conhecidos na técnica; vide, por exemplo, 10 *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

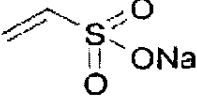
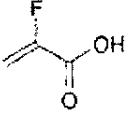
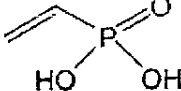
### **EXEMPLOS**

#### **Exemplo 1: Preparação de polímeros com alta capacidade de ligação**

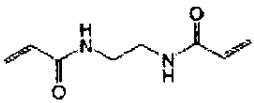
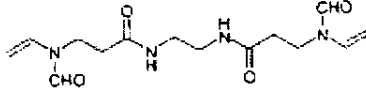

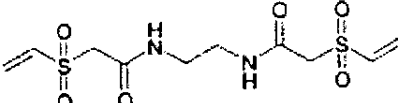
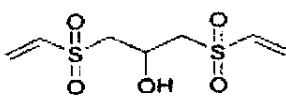
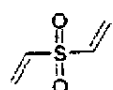
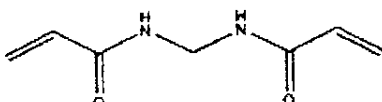

##### **Materiais:**

15 Todas as substâncias químicas foram adquiridas de fontes comerciais e usadas como recebidas. Todas as reações foram executadas sob nitrogênio. As estruturas químicas e as abreviações usadas são fornecidas abaixo nas Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6: Estruturas e Abreviações de Monômero**

Abreviação	Nome Químico	Estrutura	peso Molecular	CAS #
Na-VSA	sal de sódio de ácido vinilsulfônico		130,1	3039-83-6
FAA	ácido 2-fluoroacrílico ou ácido $\alpha$ -fluoroacrílico		90,05	430-99-9
VPA	ácido vinilfosfônico		108,03	1746-03-8

**Tabela 7: Estruturas e Abreviações de Reticulador**

Abreviação	Nome Químico	Estrutura	peso Molecular	CAS #
X-V-1	etilenobis acrilamida		168,2	
X-V-2			310,36	
X-V-3			254,33	
X-V-4	N,N'- bis (vinilsulfonilacetil) etileno diamina		324,38	66710-66-5
X-V-5	1,3-bis (vinilsulfonil)2-propanol		240,3	67006-32-0
X-V-6	vinil sulfona		118,15	77-77-0
X-V-7	N,N'-metilenobis acrilamida		154,17	110-26-9
ECH	epicloroidrina		92,52	

Iniciadores: Va- 044: diidrocloreto de 2,2'-azobis [2- (2-imidazolin-2-il) propano];  $K_2S_2O_8$ , persulfato de potássio.

#### **Procedimento geral para a preparação de FAA:**

5 A um tubo de teste de 15 ml foram carregados FAA, X- V-1, e água, seguido por uma barra de agitação magnética. A mistura foi agitada a 45°C durante 20 minutos e VA- 044 (100 mg/ ml de solução em água) foram adicionados. A solução foi transformada em gel e mantida a 45°C durante 4 horas, e então resfriada à temperatura ambiente.

10 O gel foi transferido a um tubo de polipropileno de 50 ml e água foi adicionada até um volume total de 30 ml. O gel foi amassado com uma espátula, e adicionalmente moído com um Ultra-Turrax. O tubo foi tampado e centrifugado a 3000 rpm durante 30 minutos e a solução de

sobrenadante foi decantada. Ao gel foram adicionados HCl 1,0 M até um volume total de 45 ml e o tubo foi tampado e agitado durante 30 minutos. O tubo foi centrifugado a 3000 rpm durante 30 minutos e a solução de sobrenadante foi decantada. O mesmo procedimento de agitação-centrifugação foi repetido uma vez com HCl 1,0 M e três vezes com água nanopura. O gel foi secado por congelamento durante três dias. A composição da solução da reação e o rendimento do gel são exibidos na Tabela 8.

**Tabela 8: Síntese de géis de FAA**

Amostra #	Composição da Solução da Reação				Rendimento (Mg)
	FAA (mg)	X-V-1 (mg)	Water (mL)	VA-044 (mL)	
628A	757	19	0.757	0.038	740
628B	737	37	0.737	0.037	760
628C	730	73	0.730	0.037	760
628D	691	138	0.691	0.035	780

**Procedimento geral para a preparação de gel de NaVSA:**

10 NaVSA comercialmente disponível foi convertido em forma ácida e purificado através de destilação a vácuo de acordo com um método descrito por Breslow et al. (J. Am. Chem. Soc., 1954, 76, 6399- 6401). O ácido puro foi então dissolvido em água e neutralizado com solução de NaOH cuidadosamente a 0°C. A solução de sal incolor foi concentrada através de  
15 destilação a vácuo a uma concentração de 56 %, em peso.

A um tubo de teste de 15 ml, foram carregados solução de NaVSA, reticulador e uma barra de agitação magnética e a mistura foi agitada a 45°C durante 20 minutos. VA- 044 (50 mg/ ml de solução em água) ou K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (50 mg/ ml de solução em água) foram adicionados. A solução foi  
20 agitada a 45°C (se VA-044 for usado) ou 50°C se K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> for usado) durante 16 horas, então resfriado à temperatura ambiente. O gel foi purificado de acordo com o mesmo procedimento que usado para o gel de FAA. A composição da solução de reação e o rendimento do gel foram exibidos na

Tabela 9.

**Tabela 9: Síntese de géis de NaVSA**

Amostra #	Composição da Solução de Reação					Rendimento (mg)
	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	X-V-5 (mg)	VA-044 (mL)	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub> (mL)	
100851A1	1.493	28	0	0.056	0	0
100851A2	1.493	56	0	0.056	0	400
100851A3	1.493	112	0	0.056	0	740
100851A4	1.493	225	0	0.056	0	590
100851B1	1.493	0	28	0.056	0	550
100851B2	1.493	0	56	0.056	0	830
100851B3	1.493	0	112	0.056	0	890
100851B4	1.493	0	225	0.056	0	800
100851C1	1.493	28	0	0	0.056	0
100851C2	1.493	56	0	0	0.056	420
100851C3	1.493	112	0	0	0.056	760
100851C4	1.493	225	0	0	0.056	730
100851D1	1.493	0	28	0	0.056	390
100851D2	1.493	0	56	0	0.056	540
100851D3	1.493	0	112	0	0.056	890
100851D4	1.493	0	225	0	0.056	720

**Procedimento geral para a preparação de gel a partir da copolimerização de NaVSA e FAA:**

- 5 A um tubo de teste de 15 ml foi carregada a solução de FAA e NaVSA, seguido por uma barra de agitação magnética. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos e todo o FAA foi dissolvido. Foi adicionado X- V-1 e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 10 minutos, e então a 45°C durante 20 minutos. VA – 0 44
- 10 (100 mg/ ml de solução em água) foi adicionado e a solução foi agitada a 45°C durante 3 horas, e então resfriada à temperatura ambiente. O gel foi purificado de acordo com o mesmo procedimento usado para o gel de FAA. A composição da solução da reação e o rendimento do gel foram exibidos na

Tabela 10.

**Tabela 10: Síntese de géis de NaVSA/ FAA**

Amostra #	Composição da solução da reação				Rendimento (mg)
	FAA (mg)	NaVSA (mL)	X-V-1 (mg)	Va-044 (mL)	
101028A1	0	1.328	100	0.100	600
101028A2	100	1.195	100	0.100	630
101028A3	200	1.062	100	0.100	720
101028A4	300	0.930	100	0.100	780
101028A5	400	0.797	100	0.100	730
101028A6	500	0.664	100	0.100	700

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

- 5 A um tubo de teste de 15 ml contendo uma barra de agitação magnética, foram carregados FAA, X= V\_ 1 e água, e a mistura foi agitada até que todos os sólidos estivessem dissolvidos. AA foi adicionado, seguido por VA- 044 (100 mg/ ml de solução em água). A mistura foi agitada a 45°C durante 3 horas, e então resfriada à temperatura ambiente. O gel foi purificado
- 10 de acordo com o mesmo procedimento que usado para o gel de FAA. A composição da solução da reação e o rendimento do gel foram exibidos na Tabela 11.

**Tabela 11: Síntese de géis de FAA/ AA**

Amostra #	Composição da solução da reação					Rendimento (mg)
	FAA (mg)	AA (mL)	X-V-1 (mg)	Water (mL)	VA-044 (mL)	
100982A1	800	0	80	0.764	0.040	770
100982A2	720	0.076	80	0.764	0.040	700
100982A3	640	0.152	80	0.764	0.040	730
100982A4	560	0.228	80	0.764	0.040	740
100982A5	480	0.304	80	0.764	0.040	740
100982A6	400	0.380	80	0.764	0.040	730

**Procedimento geral para a preparação de gel de poli(sulfamato de vinila):**

Hidrocloreto de polivinilamina (PVAm. HCl) foi preparado de acordo com um procedimento de literatura por Badesso et al. (em *Hydrophilic Polymers: Performance with Environmental acceptance*, P 489- 504). O gel de PVAm foi preparado através de reação de reticulação de PVAm. HCl com epícloroidrina. O procedimento foi o que se segue: a um frasco de base redonda de 100 ml foi carregada uma solução aquosa de PVAm. HCl (15 g, 62,9 mmol), seguida por uma solução de NaOH a 50%, em peso, (2, 63 g) para neutralizar 50% de PVAm.HCl. Epícloroidrina (1,0 g) foi adicionado e a mistura foi agitada magneticamente, até que a agitação fosse interrompida devido à formação de gel. O gel foi adicionalmente curado a 65°C durante 12 horas e transferido a um tubo de polietileno de 50 ml, e então foi adicionada água até um volume total de 30 ml. O gel foi triturado com uma espátula, e adicionalmente moído com um Ultra-Turrax. O gel foi lavado com HCl 1 M e água nanopura usando o procedimento descrito para o gel de FAA. Finalmente, o gel de PVAm foi secado por congelamento durante 3 dias.

**Procedimento geral para a preparação do gel de poli(sulfamato de vinila):**

A um frasco de 20 ml foram adicionados 0,5 g de gel de PVAm e 10 ml de solvente. A mistura foi aquecida a 60°C durante 1 hora, então 0,5 g de trióxido de enxofre trimetilamina ( $\text{SO}_3 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3$ ) foram adicionados. Base inorgânica,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  ou solução de NaOH 2 M foram adicionados à mistura da reação para manter o pH acima de 9. A mistura foi aquecida a 60°C durante um certo período de tempo. A mistura foi centrifugada, e a solução de sobrenadante foi decantada. O gel foi lavado com água nanopura até que o pH alcançasse 7, e secado por congelamento. As condições de reação e a conversão do grupo amina para o grupo sulfamato são apresentadas na Tabela 12.

**Tabela 12: Preparação de gel de poli (sulfamato de vinila)**

Amostra #	Razão de (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> para NH <sub>2</sub>	Base	Tempo de Reação (horas)	Solvente	Conversão (%)
001	1:1	nenhuma	3	Água	22.4
002	1:1	nenhuma	10	Água	37.1
003	1:1	nenhuma	22	Água	40.8
008	1:1.5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N	22	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N / Água (20 vol%)	65.5
010	1:1.5	Piridina	22	Piridina / Água (20 wt%)	4.84
013	1:1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	22	Água	80.5
014	1:1.5	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	22	Água	86.1
015	1:1	NaOH	22	Água	72.5
016	1.5	NaOH	22	Água	73.5

**Exemplo 2: Protocolo de Varredura de Capacidade de Ligação**

Todos os experimentos foram executados em duplicata. Aproximadamente 30 mg de cada polímero foi fracionado em duplicata no interior de tubos de teste de vidro de 16 x 100 mm. Dowex 50W e Amberlite CG-50 foram incluídos em cada experimento como controles internos. O tampão de ligação de teste relevante (Tampão 1, Tampão 2 ou Tampão 3 abaixo) foi adicionado até uma concentração de resina final de 2,5 mg/ ml. Os tubos de teste foram selados usando uma membrana de Teflon e incubados, em temperatura ambiente, com rotação extremidade- sobre- extremidade constante, durante pelo menos uma hora, de modo a permitir que os cátions alcancem o equilíbrio de ligação com os polímeros. Os tubos de teste foram então centrifugados a 500 g durante trinta minutos para isolar as resinas. Foi tomada uma amostra de sobrenadante e as concentrações de equilíbrio de potássio (K<sup>+</sup><sub>eq</sub>) e sódio (Na<sup>+</sup><sub>eq</sub>) foram determinadas através de Cromatografia Iônica (IC). Pela comparação de K<sup>+</sup><sub>eq</sub> e Na<sup>+</sup><sub>eq</sub> com a concentração de potássio no Tampão 1, Tampão 2 ou Tampão 3 na ausência de polímero (K<sup>+</sup><sub>inicial</sub> e Na<sup>+</sup><sub>inicial</sub>), a quantidade de cátion (em mmoles

cátion/ grama de polímero) foi calculada. A razão de sódio e potássio ligados ao polímero foi também calculada deste modo.

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

- 5 1. NaOH 75 mM, KOH 75 mM) pH não ajustado)
2. Ácido Cítrico 50 mM, KOH 75 mM, NaOH 75 mM, pH 6, 35 (com HCl)
3. Ácido Cítrico 50 mM, KOH 75 mM, NaOH 75 mM, pH 3 (com HCl)

**Tabela 13: Capacidades de ligação de polímeros fosfônicos, carboxílicos e sulfônicos**

Nome da Amostra	Descrição	<b>sulfônicos</b>					
		Mmoles totais (Na <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> ) ligados g de resina, pH 12,5	Razão Na <sup>+</sup> : K <sup>+</sup> em pH de 12,5	Mmoles totais (Na <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> ) ligados g resina, pH 6,25	Razão de Na <sup>+</sup> : K <sup>+</sup> em pH 6,25	Mmoles totais (Na <sup>+</sup> + K <sup>+</sup> ) ligados g resina, pH 3	Razão Na <sup>+</sup> : K <sup>+</sup> em pH 3
616B3	NaVSA + 20 % p. X-V-1						
624B	NaVSA + 5 % p. X-V-2						
624C	NaVSA + 10 % p. X-V-2	6.91	0.76	6.35	0.78	6.43	0.76
624D	NaVSA + 20 % p. X-V-2	6.50	0.78	6.20	0.84	5.95	0.81
626A	FAA + 2.5 % p. X-V-1	10.44	0.96	9.76	0.98	2.92	0.50
626A	FAA + 2.5 % p. X-V-1			9.85	0.97	3.45	0.50
626B	FAA + 5.0 % p. X-V-1	10.22	1.01	9.61	1.01	2.93	0.48
626C	FAA + 10 % p. X-V-1	10.05	1.02	9.36	1.02	2.84	0.47
626C	FAA + 10 % p. X-V-1	10.68	0.98	9.18	0.97	2.85	0.42
626C	FAA + 10 % p. X-V-1	9.87	0.93	9.63	0.85	2.13	0.27
626D	FAA + 20 % p. X-V-1	9.12	1.03	8.52	1.02	2.56	0.50
629A	FAA + 25mol% NaOH + 12.5 % p. X-V-1	9.59	1.02	9.18	1.00	2.87	0.44
		10.27	0.99	9.52	0.98	2.79	0.41
629B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 % p. X-V-1	9.58	1.02	9.05	1.02	2.69	0.38
629B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 % p. X-V-1	10.06	0.93	9.01	0.85	1.68	0.14
629C	FAA + 75mol% NaOH + 12.5 % p. X-V-1	9.41	0.98	9.33	1.01	3.19	0.54
629D	FAA + 100mol% NaOH + 12.5 % p. X-V-1	9.55	0.99	9.43	1.00	3.05	0.54
636A2	NaVSA + 5 % p. X-V-3			6.43	0.72	7.15	0.75
636A3	NaVSA + 10 % p. X-V-3	7.93	0.77	6.70	0.76	7.07	0.77
636A4	NaVSA + 20 % p. X-V-3	7.41	0.76	6.29	0.76	6.28	0.75

636B3	NaVSA + 10 % P. X-V-3	9.52	0.81	6.49	0.74	7.03	0.77
636B4	NaVSA + 20 % P. X-V-3	7.76	0.79	6.10	0.77	6.53	0.78
639A	FAA + 10 % P. X-V-1	9.72	0.92	8.75	0.84	3.20	0.41
639A	FAA + 10 % P. X-V-1	10.38	0.90	9.45	0.85	1.92	0.22
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 % P. X-V-1	8.97	0.92	8.85	0.85		
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 % P. X-V-1	9.46	0.95	8.68	0.83	1.73	0.17
639B	FAA + 50mol% NaOH + 12.5 % P. X-V-1	8.447	0.87	8.192	0.834		
616B3	NaVSA + 20 % P. X-V-1	5.87	0.71	6.14	0.72	6.57	0.78
100851A2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-1	5.92	0.67	5.68	0.70	5.58	0.69
100851A2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-1	7.42	0.79	7.08	0.74	5.99	
100851A2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-1	6.57	0.77	6.45	0.71	5.87	0.74
100851A3	purificado NaVSA + 10 % P. X-V-1	6.27	0.07	6.84	0.72	6.17	0.72
100851A3	purificado NaVSA + 10 % P. X-V-1	6.97	0.75	7.50	0.74	6.78	0.77
100851A4	purificado NaVSA + 20 % P. X-V-1	5.84	0.71	6.53	0.73	5.21	0.70
100851A4	purificado NaVSA + 20 % P. X-V-1	6.28	0.81	6.28	0.75		
100851A4	purificado NaVSA + 20 % P. X-V-1	6.22	0.76	6.82	0.75	5.48	0.74
100851B1	purificado NaVSA + 2.5 % P. X-V-5	6.42	0.65	6.50	0.65	6.09	0.65
100851B2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-5	5.76	0.62	6.72	0.64	6.27	0.65
100851B2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-5	6.77	0.73	7.27	0.67	6.48	0.71
100851B3	purificado NaVSA + 10 % P. X-V-5	5.83	0.61	7.07	0.64	5.57	0.60
100851B3	purificado NaVSA + 10 % P. X-V-5	6.86	0.80	7.27	0.69	6.05	0.68
100851B4	purificado NaVSA + 20 % P. X-V-5	6.50	0.65	8.25	0.61	5.22	0.59
100851B4	purificado NaVSA + 20 % P. X-V-5	5.50	0.66	6.59	0.66	5.82	0.66
100851C2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-1	6.52	0.70	6.40	0.68	5.52	0.67
100851C2	purificado NaVSA + 5 % P. X-V-1	7.23	0.78	7.03	0.75		
100851C3	purificado NaVSA + 10 % P. X-V-1	6.77	0.72	7.02	0.72	5.90	0.71

100851C4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-1	6.05	0.72	6.08	0.71	4.66	0.68
100851C4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-1	6.51	0.78	8.07	0.80		
100851D1	purificado NaVSA + 2.5 % p. X-V-5	7.07	0.74	7.28	0.71	5.87	0.69
100851D1	purificado NaVSA + 2.5 % p. X-V-5	7.65	0.73	7.40	0.72		
100851D2	purificado NaVSA + 5 % p. X-V-5	6.83	0.66	7.17	0.71	5.42	0.64
100851D2	purificado NaVSA + 5 % p. X-V-5	7.91	0.75	7.37	0.70		
100851D3	purificado NaVSA + 10 % p. X-V-5	6.70	0.67	6.87	0.66	5.21	0.64
100851D4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-5	6.24	0.67	6.46	0.67	6.63	0.58
100851D4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-5	7.01	0.68	6.61	0.70		
100982A1	FAA + 10 % p. X-V-1	9.66	0.89	9.02	0.86	3.40	0.50
100982A1	FAA + 10 % p. X-V-1			8.47	0.86		
100982A2	90 % p. FAA + 10 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1	9.81	0.92	8.49	0.86	2.98	0.52
100982A2	90 % p. FAA + 10 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1			8.00	0.86		
100982A3	80 % p. FAA + 20 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1	10.00	0.95	7.97	0.86	2.89	0.56
100982A3	80 % p. FAA + 20 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1			7.74	0.87		
100982A4	70 % p. FAA + 30 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1	9.92	0.97	8.52	0.85	2.42	0.54
100982A4	70 % p. FAA + 30 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1			7.49	0.88		
100982A5	60 % p. FAA + 40 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1	10.00	1.00	7.48	0.86	2.01	0.53
100982A5	60 % p. FAA + 40 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1			7.10	0.89		
100982A6	50 % p. FAA + 50 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1	10.41	1.03	7.56	0.87	2.11	0.61
100982A6	50 % p. FAA + 50 % p. ácido acrílico + 10 % p. X-V-1			7.11	0.90		
101012A1	purificado NaVSA + 2.5 % p. X-V-2						

101012A2	purificado NaVSA + 5 % p. X-V-2	7.50	0.74	7.70	0.74	6.49	0.74
101012A3	purificado NaVSA + 10 % p. X-V-2	7.04	0.74	7.31	0.74	6.27	0.74
101012A4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-2	6.52	0.75	6.88	0.75	6.01	0.76
101012B1	purificado NaVSA + 2.5 % p. X-V-4						
101012B2	purificado NaVSA + 5 % p. X-V-4	7.53	0.71	7.64	0.71	6.93	0.72
101012B3	purificado NaVSA + 10 % p. X-V-4	6.88	0.70	7.19	0.71	6.24	0.70
101012B4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-4	6.34	0.68	6.78	0.70	6.08	0.70
101012D1	purificado NaVSA + 2.5 % p. X-V-7	7.02	0.73	6.68	0.73	4.86	0.67
101012D2	purificado NaVSA + 5 % p. X-V-7	7.35	0.74	7.24	0.74	6.56	0.73
101012D3	purificado NaVSA + 10 % p. X-V-7	7.17	0.74	7.30	0.74	6.64	0.75
101012D4	purificado NaVSA + 20 % p. X-V-7	6.33	0.72	6.64	0.74	5.83	0.74
101028A1	purificado NaVSA + 10 % p. X-V-1	6.47	0.76	5.69	0.75	5.47	0.77
101028A2	90 % p. purificado NaVSA + 10 % p. FAA +10 % p. X-V-1	6.67	0.81	5.01	0.79	4.67	0.72
101028A3	80 % p. purificado NaVSA + 20 % p. FAA +10 % p. X-V-1	7.17	0.82	6.50	0.80	4.25	0.68
101028A4	70 % p. purificado NaVSA + 30 % p. FAA +10 % p. X-V-1	7.33	0.84	6.77	0.81	4.12	0.66
101028A5	60 % p. purificado NaVSA + 40 % p. FAA +10 % p. X-V-1	7.69	0.85	7.00	0.83	3.43	0.60
101028A6	50 % p. purificado NaVSA + 50 % p. FAA +10 % p. X-V-1	8.25	0.87	7.29	0.85	3.80	0.63
101029A2	VPA + 5 % p. X-V-1						
101029A3	VPA + 10 % p. X-V-1	11.38	1.49	5.70	1.00	2.37	0.89
101029A4	VPA + 20 % p. X-V-1	10.15	1.66	4.90	1.03	2.27	0.88
101029B2	VPA + 50mol% NaOH + 5 % p. X-V-1						
101029B3	VPA + 50 mol% NaOH + 10 % p. X-V-1	10.97	1.50	5.27	0.98	2.63	0.91
101029B4	VPA + 50mol% NaOH + 20 % p. X-V-1	10.23	1.62	5.10	1.01	2.06	0.88
684A	FAA + 5 wt.% X-V-1	10.7	0.91	10.30	0.84	nm	nm
684B	FAA + 5 wt.% X-V-1	9.80	0.83	9.70	0.82	nm	nm
	Dowex 50WX4-200 (média de 15 experimentos)	5.37	0.77	5.51	0.77	4.92	0.76
	Dowex 50W (desvio padrão de 15 experimentos)	0.77	0.06	0.81	0.08	0.80	0.06

Mm: não medido

Estes exemplos mostram que os polímeros da invenção exibem alta capacidade de ligação de potássio em pHs fisiológicos. Em particular,

polímeros preparados a partir de ácido 2-fluoroacrílico podem ligar até duas vezes mais potássio do que as resinas de poliestireno sulfonado Dowex.

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

5 O protocolo foi como por Helfferich, F, "Ion Exchange" (1962) MacGraw- Hill, Nova York).

1. Aproximadamente 50 mg de polímero (forma ácida) foram medidos em tubos de teste de vidro de 15 x 100 mm.

10 2. O volume de NaOH 1M, requerido para gerar o mEq requerido foi calculado, e água suficiente foi adicionada aos tubos para manter a razão de volume de solução para a constante de peso de resina.

3. O mEq de NaOH requerido foi adicionado ao polímero a partir de uma material de NaOH 1 M.

15 4. Os tubos foram selados e girados durante 4 dias, de modo a permitir o equilíbrio.

5. O pH equilibrado foi medido enquanto a misturação foi continuada.

20 Os resultados são apresentados na Figura 16. Este exemplo mostra que o polialfa- fluoroacrilato possuía um pKa mais baixo (igual ao valor do pH em semi-neutralização) do que uma resina de troca iônica contendo metacrílico, tal que Amberlite CG50. O valor de pKa para o material de gel de FAA (100982A1 da Tabela 11) pode ser estimado a partir da Figura 16 a cerca de 5,6 contra 8 para Amberlite CG 50. O valor de pKa para o material de gel de FAA (100982A1 da Tabela 11) pode ser estimado a  
25 partir da Figura 16 a cerca de 5,6 contra 8 para Amberlite CG50. A incorporação de ácido acrílico tendo a aumentar o pKa em proporção ao % em peso de ácido acrílico no copolímero de FAA- Ácido Acrílico. Isto indica que um grupo de retirada de elétron, tal que flúor, na posição alfa para COOH, diminui o pKa e aumenta a capacidade de ligação total dentro da

faixa de pH fisiológico típica de 5-7.

### **Exemplo 3: Procedimento para prever a ligação de cátions no GI humano**

Este exemplo foi usado para modelar as condições de uso de uma droga de ligação de potássio e medir as características de ligação do polímero para potássio (soluto alvo) na presença de outros cátions competitivos. Uma simulação de refeição foi preparada e artificialmente digerida na presença de pepsina e suco pancreático. A seqüência de adição de enzimas e o perfil de pH foram controlados de tal modo que o processo de digestão foi simulado até o nível de jejuno. Os polímeros de teste, previamente carregados com lítio, foram adicionados à simulação de refeição digerida e deixado equilibrar durante um período de tempo fixo; a mistura foi então centrifugada e o sobrenadante foi testado quando a  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , e  $\text{Mg}^{2+}$  através de cromatografia iônica. O lítio liberado foi computado como a troca de cátion total, enquanto que o decréscimo em concentrações dos outros cátions foi usado para computar as suas variações de ligação em dietas ocidentais.

### **Preparação de Resina**

Resina (resina de teste, ou Dowex 50WX4- 200 foi usada como uma comparação), foi extensivamente lavada em HCl 1 M para convertê-la à forma H. Ela foi então extensivamente lavada em LiOH 1 M. LiOH em excesso foi removido através de lavagem em dd  $\text{H}_2\text{O}$ . As resinas foram liofilizadas e armazenadas em um dessecador.

A Figura 1 ilustra as concentrações de cátion de partida em simulação de refeição e a Figura 2 ilustra a ligação de cátions por resinas em simulação real.

### **Medição de capacidades de ligação em extratos cecais e fecais**

Dois volumes (p/v) de dd $\text{H}_2\text{O}$  gelado foram adicionados a fezes humanas e a conteúdos cecais de coelho. Estes foram incubados com rotação a 4°C e rotação extremidade- sobre- extremidade, durante pelo menos

1 hora para extrair cátions solúveis. Os extratos fecais e cecais, assim como simulações de refeição descongeladas, foram centrifugados a 2000 g, durante 10 minutos, para a purificação. Aproximadamente 50 mg de Dowex 50 W em forma Li foram pesados no interior de tubos de teste de vidro de 16 x 100 mm. Foram incluídos tubos de teste de controle, que não continham resina. Os extratos ou simulações purificados foram adicionados até uma concentração de resina final de 2,5 mg/ ml. 5- 10 ml de extratos ou simulação foram adicionados aos tubos de teste de controle. Os tubos foram selados e girados a 4°C durante 90 minutos. Os tubos foram centrifugados a 500 g durante trinta minutos, para precipitar a resina. Foram tomadas amostras de sobrenadante. As amostras foram então preparadas para a cromatografia iônica através de rotação a 13.000 g durante dez minutos, tomando o sobrenadante e rapidamente passando através de uma membrana de diálise de corte de 3000 Da por centrifugação. Os extratos foram adicionalmente diluídos a 1:5 (v/v) em ddH<sub>2</sub> antes da aplicação a colunas IC. Concentrações de início (sem resina) e de equilíbrio (com resina) de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup> foram determinadas, e a quantidade (em mmoles de cátion/ g de resina) de Li<sup>+</sup> liberado, assim como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup> ligados foram calculados.

#### **Procedimento para a medição da ligação de cátions por resinas em extratos fecais humanos**

Resinas e fezes foram preparadas como se segue. As resinas foram lavadas extensivamente em HCl 1 M para convertê-las à forma H. HCl em excesso foi removido pela lavagem em ddH<sub>2</sub>O. As resinas foram então liofilizadas e armazenadas em um dessecador. Amostras fecais foram obtidas a partir de dois indivíduos humanos, imediatamente congeladas e armazenadas a -80°C para minimizar a produção de amônio *ex vivo*.

Todos os experimentos foram executados em triplicata. Barras de erro nas Figuras 3 e 4 indicam valores de desvio padrão. Amostras fecais foram novamente suspensas em dois volumes de ddH<sub>2</sub>O gelado (p/v) e

incubadas durante a noite a 4°C para extrair cátions solúveis. O extrato foi então purificado através de centrifugação em 2000 g durante dez minutos. As resinas em forma H foram pesadas no interior de colunas de capacidade de 15 ml. Elas foram então extensivamente lavadas em LiOH 150 mM para convertê-las à forma Li. Elas foram então lavadas em ddH<sub>2</sub>O para remover LiOH em excesso. Extrato fecal purificado foi aplicado às colunas em uma concentração de resina final de 2,5 mg/ ml de extrato. Uma amostra foi retida para calcular as concentrações de resina na ausência de resina. As colunas foram tampadas e goradas a 4°C durante três horas. Elas foram então eluídas através de centrifugação no interior de tubos de polipropileno de 50 ml. O pH dos extratos eluídos e dos extratos fecais purificados retidos foi medido (não havia alterado: Amostra 1: o pH foi de 6,75, amostra 2: o pH foi de 7,1). As amostras foram então preparadas para cromatografia iônica através de rotação a 13.000 g durante dez minutos, tomando o sobrenadante e passando rapidamente através de uma membrana de diálise de corte de 3000 DA através de centrifugação. Os extratos foram adicionalmente diluídos a 1:5 (v/v) em ddH<sub>2</sub>O, antes da aplicação às colunas de IC. Concentrações iniciais (sem resina) e de equilíbrio (com resina) de Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup> foram determinadas, e a quantidade (em mmoles de cátion/ g de resina) de Li<sup>+</sup> liberada, assim como Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup> ligados foram calculados. Na Figura 4, “Total ocupado” refere-se à soma de sítios de ligação Li<sup>+</sup> (isto é, monovalentes) ocupados pelos outros cátions, levando em consideração a natureza divalente de Ca<sup>++</sup> e Mg<sup>++</sup>.

Os dados apresentados na Figura 4 demonstram que a ligação *ex vivo* de potássio em extratos fecais humanos para o material à base de FAA é cerca de duas vezes aquele de Dowex 50WX4- 200 (um material essencialmente idêntico em composição ao aglutinante de potássio Kayexalate). A ligação *ex vivo* de potássio pela resina Dowex é essencialmente a mesma que aquela relatada para resinas de sulfonato de

poliestireno em estudos clínicos humanos, que estabelece este método como um bom prognóstico para o desempenho de ligação *in vivo*. Ele também indica que outros cátions, em particular Magnésio e Cálcio, competem com potássio quanto aos sítios de ligação dos polímeros. A Figura 3 ilustra as concentrações originais de cátions nas Fezes do Indivíduo 1 e do Indivíduo 2. A Figura 4 ilustra a ligação de cátions em extratos fecais humanos a resinas de troca catiônica.

**Exemplo 4- Método de seleção de membrana semi- permeável com alta seletividade de ligação de potássio em relação a magnésio e cálcio.**

Este protocolo descreve um método para otimizar materiais poliméricos com relação a suas características de permselectividade iônicas, que podem ser então usados como o componente de casca para a produção de partículas de troca iônica núcleo- casca seletivas para potássio.

**Síntese de polímero e preparação de membrana:**

Materiais de membrana poliméricos com diferentes composições foram preparados através de copolimerização de radical de DBA (N,N'- dibutil acrilamida) e DEAEMA (Metacrilato de N, N'- dietilaminoetila) em uma caixa de luvas, usando reatores miniaturizados em um formato de biblioteca. AIBN foi usado como o iniciador e etanol como o solvente. Os polímeros foram isolados através de precipitação em água, secados por congelamento, e caracterizados por GPC e H- RMN. A composição do polímero (% molar de DBA) está na faixa de 30% a 70% e o peso molecular está nas faixas de 200 K a 300 K, como abaixo mostrado.

**Tabela 14**

Polímero ID	D1	D2	D3	D4	D5	D6
101224						
Mn ( $\times 10^3$ )	327	326	322	285	240	217
Mw ( $\times 10^3$ )	284	563	520	467	411	340
PDI	1,78	1,73	1,61	1,64	1,71	1,56
Composição (DBA, mol%)	31,2	37,1	48,5	56,1	64,4	68,5

Membranas de polímero foram preparadas pela fusão de uma solução de tolueno a 2 %, em peso, de DBA- co- DEAEMA sobre uma membrana de diálise de celulose regenerada (membrana RC com MWCO de 14 K). Após tolueno ter sido evaporado, uma membrana de polímero foi formada sobre o topo da membrana de diálise. Uma membrana compósita da membrana de polímero e a membrana RC foram assim preparadas.

### Estudo de permeabilidade sobre cátions

A membrana compósita foi primeiramente fixada sobre um tubo de vidro com diâmetro de 13 mm, e então imersa em 2 l de uma solução de doador de cátions. O tubo foi enchido com 10 ml de solução de acceptor (solução de lactose com a mesma osmolaridade que a solução de doador (240 mM). A solução de acceptor foi coletada em um intervalo de tempo especificado e analisada por cromatografia iônica. Vide figura 5.

A solução de doador foi preparada pela mistura da solução aquosa de NaCl, KCl, CaCl<sub>2</sub>. 2H<sub>2</sub>O, e MgSO<sub>4</sub>. 7H<sub>2</sub>O. A solução foi tamponada até o pH 6 usando 14 mM de solução de (2- [N-morfolina] ácido etanosulfônico) MES. As concentrações de diferentes cátions determinadas através de IC foram as que se seguem: [Na<sup>+</sup>], 40, 46 mM; [K<sup>+</sup>], 31, 44 mM; [Mg<sup>2+</sup>], 33, 25 mM; [Ca<sup>2+</sup>], 22, 324 mM.

Determinação do coeficiente de permeabilidade (P) de diferentes cátions: Como mencionado no ajuste de medição, a solução de acceptor foi coletada em um intervalo de tempo específico e analisada por IC. Assumindo uma primeira lei de difusão de Fick, P é prontamente obtido pela linearização dos dados, seguindo um método de cálculo relatado na equação 1 em G. Van den Mooter, C. Samyn, e R. Kinget, International Journal of Pharmaceutics, 111, 127- 136 (1994). Os coeficientes de permeabilidade de diferentes cátions foram assim calculados a partir do declive desta relação linear.

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

em que  $C_o$  é a concentração inicial do soluto no compartimento do doador e  $C_a$  a concentração no compartimento do acceptor no tempo  $t$ ,  $Va$  é o volume do compartimento do acceptor, e  $S$  a superfície da membrana.

5 Permeletividade: Como acima descrito, o coeficiente de permeabilidade foi calculada para cada ação. Pela normalização do coeficiente de permeabilidade de  $Na^+$  como 1, a permeletividade para os cátions  $M1$  e  $M2$  pode ser calculada como se segue:  $P_{M1}^{M2} = P(M2)/P(M1)$

10 **Coefficientes de permeabilidade de diferentes cátions através de diferentes membranas:**

A Tabela 14 apresenta os coeficientes de permeabilidade de diferentes cátions em diferentes membranas. Quando os polímeros são mais hidrofílicos (Polímero D3 e D4 com % de DBA de 48,5 e 56,1, respectivamente), todos os cátions, tais que  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$  e  $Ca^{2+}$  são mais permeáveis e seus coeficientes de permeabilidade são comparáveis àqueles através de uma membrana de diálise neutra (membrana RC) e refletem a auto-difusividade dos cátions. No entanto, o aumento do teor de DBA na membrana do polímero (vide Tabela 15 para D5 e D6) os coeficientes de permeabilidade de diferentes cátions diminuíram quando comparados com a membrana neutra, o que significa que a natureza hidrofóbica da membrana do polímero poderia produzir cátions menos permeáveis através da barreira hidrofóbica.

**Tabela 15: Coeficientes de permeabilidade de cátions em diferentes membranas**

Polímero ID	DBA (mol%)	$P_{Na^+}$ (cm/sec)	$P_{K^+}$ (cm/sec)	$P_{Mg^{2+}}$ (cm/sec)	$P_{Ca^{2+}}$ (cm/sec)
D3	48,1	2,41(±0,26)E-4	3,11(±0,34)E-4	6,50(0,08)E-5	6,0(±0,07)E-5
D4	56,1	4,28(±0,44)E-5	6,11(±0,61)E-4	1,13(0,11)E-5	1,04(±0,05)E-5
D5	64,4	4,32(±0,20)E-6	5,79(±3,59)E-6	5,42(4,11)E-7	3,32(±3,33)E-7
D6	68,5	1,50(±0,05)E-7	-	-	-

Outra característica quanto à permeabilidade de diferentes cátions é a sua permselectividade. Através da normalização do valor de  $P_{Na^+}$  como 1, a permselectividade para outros cátions pode ser calculada e os resultados são apresentados na Tabela 16. A permselectividade de  $P_{Mg}/P_{Na}$  e  $P_{Ca}/P_{Na}$  diminui com o aumento do teor de DBA em membranas poliméricas, o que implica em que mais membranas poliméricas hidrofóbicas pode apresentar melhor seletividade para diferentes cátions. Para uma melhor seletividade para diferentes cátions, dois fatores devem ser considerados – a carga e a densidade e a hidrofobicidade da membrana.

TABELA 16

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

#### Exemplo 5: Síntese de contas de ácido poli-2-fluoroacrílico

Foram preparadas contas através de um processo de suspensão direta, em que uma mistura de éster metílico 2- fluoroacrílico/ divinilbenzeno/ peróxido de benzoíla em uma razão em peso de 90/ 9/ 1 são dispersadas em água sob alto cisalhamento com álcool polivinílico como um agente de suspensão. A suspensão é agitada e aquecida a 80°C durante 10 horas. O monômero residual é eliminado através de extração com vapor. As contas são então filtradas e tratadas com NaOH 3 M aquoso para hidrolisar o polímero, então lavadas, tratadas com HCl, lavadas com água, e finalmente secadas para formar as partículas de ácido poli-  $\alpha$ - fluoroacrílico desejadas. O diâmetro de conta médio é de 250 microns, conforme medido por um classificador Master (Malvern UK).

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

As partículas núcleo-casca são preparadas pela formação de um revestimento de polímero D2 sobre as contas de ácido poli-2-fluoroacrílico preparado no Exemplo 5, usando um aparelho de revestimento

Wurster. O polímero da casca, preparado no Exemplo 4, é primeiramente dissolvido em 20%, em peso, em tolueno, e a solução assim obtida é então dispersada em água em uma razão, em peso, de 1: 4 com 2% em peso com base na fase orgânica de CTAB (Hexadeciltrimetil- Brometo de Amônio) como um tensoativo, usando um homogeneizador de alto cisalhamento Ultra-Turrax. O tolueno é então removido sob evaporação, sob pressão reduzida. O diâmetro médio das partículas da dispersão é de 0,3 micrômetros, conforme medido através de Dispersão de Luz Dinâmica. As contas do ácido poli-2-fluoroacrílico são revestidas por pulverização com a dispersão de polímero de casca usando uma unidade portátil de um aparelho de revestimento de leito fluidizado Wurster de 2" - 4"/ 6" (5,08 cm- 10,16 cm/ 15,24 cm). A unidade de leito fluidizado é operada de um modo tal que um revestimento de espessura média de 5 microns seja depositado sobre as partículas de núcleo.

É esperado que a capacidade de ligação de potássio, quando medida em um extrato fecal, como descrito no Exemplo 3, seja mais alta do que aquela medida com as contas de ácido poli- $\alpha$ - fluoroacrílico não-revestidas.

**Exemplo 7: Preparação de partículas de sulfonato de poliestireno/ núcleo - polietilenoimina/ casca com propriedades de ligação seletivas para Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>.**

*Procedimento para o revestimento de PEI sobre contas Dowex*

PEI (poli(etilenoimina), Mw 10.000) e contas Dowex (forma H, X 4- 200) foram adquiridas a partir de fontes comerciais. Soluções aquosas de PEI com diferentes concentrações foram preparadas pela dissolução de PEI diretamente em água nanopura.

Contas Dowex secadas pesadas foram misturadas com solução aquosa PEI em tubos de vidro em formato de biblioteca. Após um período de tempo de reação especificado, os tubos foram selados e centrifugados a 1000 rpm durante 15 minutos, e as soluções de sobrenadante foram decantadas. Às

contas em cada tubo foi adicionada água nanopura até um volume total de 10 ml e todos os tubos foram selados e agitados durante 30 minutos. A mesma centrifugação em tambor foi repetida 3 vezes. As contas foram secadas por congelamento e pesadas até que um peso constante foi obtido.

5 A composição da solução da reação e o aumento do peso do gel são exibidos na Tabela 17.

**Tabela 17: Condições para o revestimento de PEI sobre contas Dowex**

Peso da Conta Dowex (g)	Conc. PEI (% em peso)	volume de PEI (ml)	Período de Tempo de Reação (horas)	ID da Conta Revestida	Aumento de Peso ( $\Delta$ % em peso)
0,1274	2,5	10	1	DOWEX(2,5p.-1h)	*
0,2223	2,5	10	6	DOWEX(2,5p.-6h)	3,1
0,1609	1,2	10	1	DOWEX(2,5p.-1h)	*
0,2407	1,5	10	6	DOWEX(2,5p.-6h)	0,9
0,2016	0,5	10	1	DOWEX(2,5p.-1h)	*
0,2347	0,5	10	6	DOWEX(2,5p.-6h)	*

\* Não foi observado aumento de peso.

#### *Método para o estudo de ligação*

10 Uma mistura de NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub> e CaCl<sub>2</sub> foi dissolvida em um tampão MÊS (pH 6,0) (MÊS, ácido 2- [N-morfolina] etanosulfônico). A concentração para cada cátion foi determinada por IC. As concentrações para Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup> e Ca<sup>2+</sup> são de 26,4 mM, 9,75 mM, 4, 754 mM e 4, 16 mM, respectivamente.

15 Contas revestidas com PEI secas pesadas foram colocadas em um tubo, que contém 5 ml de solução de tampão MÊS de NaCl, KCl, MgCl<sub>2</sub>, e CaCl<sub>2</sub>. O tubo foi selado e agitado em tambor. Após um certo período de tempo, como indicado na figura 6, o tubo foi centrifugado. 100 microlitros de solução foram então tomados a partir do sobrenadante para a análise de IC. A quantidade de ligação de contas revestidas com PEI para diferentes cátions  
20 foram calculadas a partir da alteração de concentração na solução.

O cálculo é o que se segue:

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

C<sub>0</sub>: concentração inicial de íon metálico (em mM)

$C_t$ : concentração de íon metálico após a ligação da conta em um certo período de tempo (t horas) (em mM)

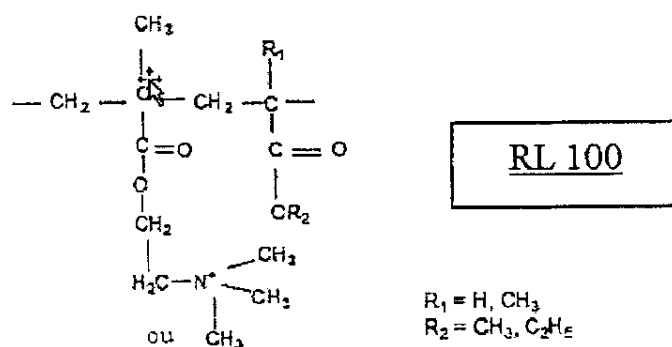
V: volume da solução (5 ml)

Peso das contas (g)

- 5 Os dados de ligação de diferentes contas revestidas com PEI para diferentes cátions são apresentados na Figura 6. Contas Dowex revestidas com PEI apresentam ligação de  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  mais elevadas do que as contas não revestidas (contas nuas). As contas revestidas apresentam muito mais ligação seletiva do que as contas nuas. Quando mais espesso o revestimento de PEI (por exemplo, Dowex (2,5- 6 horas), revestida a partir de uma solução de PEI a 2,5 %, em peso durante 6 horas), mais seletivo para os diferentes cátions. O estudo da cinética de ligação revela que a ligação de cátion é equilibrada mais rápido para as contas com revestimento mais fino e para as contas nuas.

### 15 Exemplo 8: Contas de sulfonato de poliestireno com casca Eudragit

- Material de casca: Eudragit RL 100 (Rohm), um copolímero de ésteres de ácido acrílico e metacrílico com 8,85 – 11, 96% de unidades de metacrilato de amônio catiônicas, 10%, em peso, em etanol e 10%, em peso, de triacetina. Núcleo: Lewatit (sulfonato de poliestireno reticulado em forma de sódio), tamanho 300  $\mu\text{m}$ .



A casca foi aplicada usando um aparelho de revestimento FluidAir Wurster.

A ligação foi medida sob as seguintes condições:

Solução do doador: KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub> 50 mM

Concentração de contas: 4 mg/ ml

Duração: 6 horas

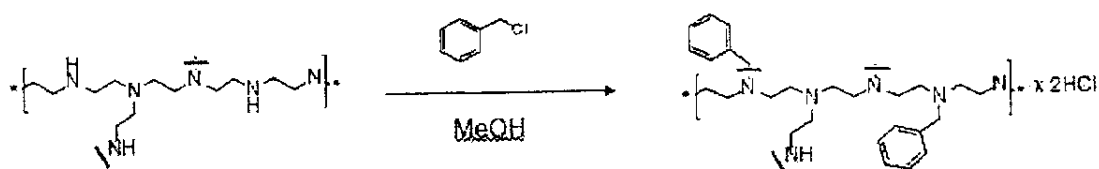
5 A Figura 7 mostra o efeito das casca sobre a ligação de Mg<sup>2+</sup> e K<sup>+</sup>. Com o aumento da razão de casca para núcleo, a ligação de Mg<sup>2+</sup> diminuiu e a ligação de K<sup>+</sup> aumentou. 20% do revestimento da casca forneceram uma capacidade de ligação de K<sup>+</sup> de 1,65 meq/ g, que é cerca de 3 vezes mais alta que para Dowex não revestido.

10 **Exemplo 9: Contas de sulfonato de poliestireno com casca de polietileno imina benzilado**

**Síntese de polietileno imina benzilado (PEI)**

A um frasco de base redonda de 250 ml, foram carregados 15,6 g de PEI (363 mmol de NH<sub>2</sub> e 125 ml de etanol, esta mistura foi magneticamente agitada até que PEI estivesse completamente dissolvido, então 30 g de NaHCO<sub>3</sub> (FW, 84; 256 mmol) e 40 ml de cloreto de benzila (363 mmol) foram subseqüentemente adicionados. A mistura acima foi reagida a 55°C, sob atmosfera de hidrogênio, durante a noite. Diclorometano foi adicionado à mistura da reação em suspensão, seguido por filtração para a remoção do sal inorgânico. O solvente no filtrado foi removido a vácuo. 20 Diclorometano foi novamente usado para dissolver de novo o produto da reação; sal inorgânico foi adicionalmente removido através de filtração. O solvente no filtrado foi novamente removido sob vácuo. Finalmente, o produto foi triturado em hexano, filtrado e lavado com hexano, e secado sob vácuo. O grau de benzilação foi de 84%, conforme determinado por RMN <sup>1</sup>. 25 Materiais similares com vários graus de benzilação (respectivamente 20% e 40% para Ben (20) e Ben (4) foram preparados pelo ajuste da razão de cloreto de benzila para PEI.

Polietileno imina benzilado (Ben- PEI) foi revestido sobre contas Dowex.



10 kDa PEI

(Disponível comercialmente)

A casca foi revestida usando coacervação com solvente. A casca Ben (84)-PEI foi dissolvida em metanol e a mistura de água (3:1) em pH de 3. A casca e o núcleo foram misturados durante 5 minutos e metanol foi removido através de rotovap (40 minutos), isolado, lavado e secado.

5

A ligação foi medida sob as condições que se seguem:

Soluções de doador: KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub> 50 mM

Concentração de contas: 4 mg/ ml

Duração: 6 e 24 horas

10 Os resultados das medições de ligação são apresentados na Figura 8. Ben(84)-PEI apresentou ligação seletiva para potássio após 6 e 24 horas, conforme revelado pela ligação de Mg<sup>2+</sup> mais baixa, comparada a contas nuas.

15

A figura 9 ilustra a estabilidade de contas Dowex (K) revestidas com Ben(84)-PEI, sob condições ácidas representativas das condições ácidas no estômago. As contas foram expostas a HCl em pH 2 durante 6 horas, isoladas, e secadas. A seletividade de ligação foi testada para as contas pós- tratadas. As condições de ligação foram as que se seguem:

Soluções de doador: KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub>: 50 Mm

Concentração de contas: 4 mg/ ml

20

Duração: 6 e 24 horas

O revestimento apresentou-se estável e a seletividade de ligação foi mantida em 6 e 24 horas.

#### **Exemplo 10: Contas de FAA com casca de polietileno imina benzilado**

25 A casca foi aplicada sobre o núcleo de FAA pelo processo de coacervação com solvente. A casca, Bem (84)-PEI foi dissolvida em metanol

e a mistura de água (3:1) em pH de 4,5. A casca e o núcleo foram misturados durante 5 minutos e metanol foi removido por rotovap (40 minutos), isolado, lavado, e secado.

A ligação foi medida sob as seguintes condições:

5 Soluções de doador: KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub>

Concentração de contas: 4 mg/ ml

Duração: 6 horas

10 A ligação de potássio foi calculada a partir da absorção de magnésio eficaz e da capacidade de ligação total do polímero, que era 5,74 meq/ g. Os resultados são apresentados na Figura 10. O aumento da razão de casca / núcleo causou um decréscimo na ligação de magnésio, o que indica um aumento na ligação de potássio.

#### **Exemplo 11: Revestimento através de precipitação controlada induzido por alteração no pH**

15 A casca compreendeu PEI benzilado, Ben(~20%): e Ben(~40%) sobre um núcleo Dowex (K). A ligação foi medida em KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub> 50 mM.

20 A Figura 11 mostra os resultados dos experimentos de ligação. O método de precipitação controlada para PEI benzilado a 40% apresenta melhor revestimento e esta combinação de método de revestimento e materiais proporciona uma seletividade de ligação mais alta.

#### **Exemplo 12: Varredura de Membrana de Polímeros de Casca**

25 Polímeros de casca foram varridos pelo revestimento de uma membrana plana através de fusão com solvente e usando a membrana revestida como a barreira em uma célula de difusão, tal como ilustrado na Figura 15. A solução de doador foi um tampão de ácido 2- [N-morfolino]etano sulfônico (MES) 50 mM em pH de 6,5 com K<sup>+</sup> 50 mM e Mg<sup>2+</sup>. O coeficiente de permeabilidade foi calculado como descrito no Exemplo 4 acima. B- PEI reticulado foi testado usando este método. B-PEI (35 mol %)

foi reticulado com diacrilato de 1,4-butanodiol. O reticulador foi reagido sobre o topo de B-PEI seco durante 4 horas. A varredura foi executada em KCl 50 mM e MgCl<sub>2</sub> em tampão MES 50 mM. O reticulador (diacrilato) reagiu com a membrana B-PEI (35 mol %). Como mostrado na Figura 13, a  
5 adição do reticulador reduziu o coeficiente de permeabilidade e também apresentou boa seletividade.

Misturas de Eudragit RL 100 e RS 100 foram também avaliadas usando o método da Figura 12. Os resultados são apresentados na Figura 14. A adição de RS100 em RL 100 pode reduzir a permeabilidade e a  
10 permselectividade permanece na mesma faixa. Membranas com mais do que 50%, em peso, de RS100 perdem seletividade (K<sup>+</sup>) na mesma escala, mas muito mais alto do que outros compostos.

### **Exemplo 13: Efeitos de ácidos biliares sobre a ligação de K<sup>+</sup>**

Dowex (Li) (~100 μm) foi primeiramente revestido com  
15 solução aquosa de PEI. O sobrenadante foi removido e o revestimento foi adicionalmente reticulado com 1,2-Bis-(2-iodoetóxi)-etano (BIEE). A ligação foi medida em KCl 50 mM e 50 mM de MgCl<sub>2</sub>, tampão MÊS, pH 6, 5. O extrato de ácidos biliares usado foi de 2 mg/ml (extrato da bile de porco com  
20 60% de ácidos biliares e 40% de desconhecidos, isto é, ácidos graxos livres, fosfolípidios, etc.). Período de tempo 6 e 24 horas e teor de contas: 4 mg/ml. Os resultados são apresentados nas Figuras 15A e 15 B. O desempenho aumentado da casca foi observado na presença de ácidos biliares, ácidos graxos e lipídeos.

### **Exemplo 13: Síntese de contas de 2-fluoroacrilato de metila**

25 Todas as substâncias químicas foram adquiridas a partir de fontes comerciais e usadas como recebidas, exceto como indicado. As reações foram executadas sob nitrogênio. Os monômeros usados foram 2-fluoroacrilato de metila (MeFA); reticuladores com divinilbenzeno (DVB); iniciador azobisisobutironitrila (AIBN) e peróxido de lauroila (LPO);

estabilizador de suspensão álcool polivinílico (PVA) - MW 85.000 - 146.000, 87 – 89% hidrolisado; e sal: cloreto de sódio (NaCl). MeFA e DVB foram destilados a vácuo.

**Procedimento geral para a síntese de contas de MeFA:**

5                   A um frasco tipo Morton de 3 gargalos, equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha, foi carregada uma solução aquosa contendo PVA (e NaCl em alguns casos). A solução foi agitada e purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Uma solução orgânica contendo MeFA, DVB e um iniciador foi adicionada. A

10                   mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos, e aquecida em um banho de óleo a de 70-80°C durante 2- 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido branco foi lavado com água. O sólido foi examinado por microscópio ou por um Classificador Master Malvern. O sólido ou foi isolado por secagem por congelamento ou usado

15                   diretamente no estágio subsequente (reação de hidrólise).

**Procedimento geral para a hidrólise de contas de MeFA para produzir contas de FAA:**

                    Contas de MeFA foram suspensas em 10%, em peso, de solução aquosa de NaOH (ou KOH) em uma concentração de 10%, em peso.

20                   A mistura foi aquecida em um banho de óleo a 90°C durante 20 horas, e então deixada resfriar à temperatura ambiente. O sólido foi lavado com água e HCl 4 M e então secado por congelamento.

**Síntese de contas de MeFA sem NaCl em fase aquosa e AIBN como um iniciador:**

25                   A um frasco tipo Morton de 3 gargalos de 250 ml, equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha, foram carregados 75 g de solução aquosa contendo 1 %, em peso, de PVA. A solução foi agitada a 605 rpm e purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Uma solução orgânica contendo MeFA (13,5 g), DVB (1, 5 g) e AIBN (0,075

g) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e aquecida em um banho de óleo a 70°C durante 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente durante 20 minutos e aquecida em um banho de óleo a 70°C durante 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido branco foi lavado com água. Partículas irregulares grandes (~1 mm) foram observadas sob microscópio.

**Síntese de contas de MeFA com NaCl em fase aquosa e AIBN como iniciador:**

10 A um frasco tipo Morton de 3 gargalos de 250 ml, equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha, foram carregados 75 g de solução aquosa contendo 2%, em peso, de PVA e 3, 75 %, em peso, de NaCl. A solução foi agitada a 502 rpm e purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Uma solução orgânica contendo MeFA (13, 5 g), DVB (1,5 g) e AIBN (0,075 g) foi adicionada. A mistura foi agitada em 15 temperatura ambiente durante 20 minutos, e aquecida a 70°C em um banho de óleo durante 6 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido branco foi lavado com água. Contas esféricas (~ 90 µm) e algumas partículas de gel grandes foram observadas sob microscópio.

20 **Síntese de contas de MeFA sem NaCl em fase aquosa e LPO como iniciador:**

A um frasco tipo Morton de 3 gargalos de 250 ml, equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha, foram carregados 75 g de uma solução aquosa contendo 2 %, em peso, de PVA. A solução foi agitada a 503 rpm e purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Uma solução orgânica contendo MeFA (13, 5 g), DVB (1, 5 g) e LPO (0, 15 g) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 20 minutos e aquecida em um banho de óleo a 70°C durante 2 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente, e o sólido foi lavado com água, e secado por congelamento. Um pó branco (11, 85 g) foi

obtido. Partículas irregulares grandes (0,5 - 1mm) de contas agregadas foram observadas sob microscópio.

**Síntese de contas de MeFA com NaCl em fase aquosa e LPO como um iniciador**

5 A um frasco do tipo Morton de 3 gargalos de 1000 ml, equipado com um agitador mecânico, um condensador de água e um septo de borracha, foram carregados 300 g de uma solução aquosa contendo 1%, em peso, de PVA e 3,75%, em peso, de NaCl. A solução foi agitada a 307 rpm e purgada com nitrogênio durante 20 minutos. Uma solução orgânica contendo  
 10 MeFA (54 g), DVB (6g) e LPO (0,6 g) foi adicionada. A mistura foi agitada, em temperatura ambiente, durante 20 minutos, e aquecida a 70°C em um banho de óleo durante 4 horas. A mistura da reação foi resfriada à temperatura ambiente, o sólido foi lavado com água, e secado por congelamento. Um pó branco (56 g) foi obtido. Contas esféricas (~ 100 µm) foram observadas sob microscópio.

15 **Exemplo 14: Eficácia *in vivo* da forma NH<sub>4</sub> de polímero de fluoroacrilato (FAA) comparado a Kayexalato (Sulfonato de Poliestireno)**

40 ratos machos foram aclimatados durante três dias em Dieta Harlan Teklad TD. 04498, depois do que eles foram atribuídos, de modo aleatório, a quatro grupos de dez ratos. Os quatro grupos foram então  
 20 alimentados durante um período adicional de quatro dias com uma mistura de Dieta Harlan Teklad TD. 04498 com artigos de teste ou de controle de acordo com a Tabela 18.

**TABELA 18**

Grupo	Número de Animais	Grupos de Tratamento	Concentração do Artigo de Teste na Dieta (g/ kg)	níveis de Dose (% de dieta p/p)
1	10	Controle Celulose	20	2%
2	10	Kayexalato: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	21,5	2,15%
3	10	Polímero de FAA: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	23	2,3%
4	10	Polímero de FAA: forma NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	11,5	1,15%

2,15% de Kayexalato: forma  $\text{NH}_4^+$  corresponde a 2% de polímero de FAA: forma  $\text{H}^+$ . Os valores de capacidade de ligação relatados abaixo correspondem aos polímeros forma  $\text{H}^+$ . O polímero de FAA usado neste estudo *in vivo* foi sintetizado usando o mesmo procedimento que apresentado na Tabela 11 para o polímero número 100982A1, e o material foi ainda submetido à troca iônica com íons de amônio.

Foram coletadas fezes a partir de cada rato e cada qual colocada em reservatório por 24 horas. As fezes foram liofilizadas e os pesos por rato por dia foram registrados. Cátions fecais foram extraídos em HCl 1 M durante a noite e medidos usando Cromatografia Iônica. O total de moles de cada cátion (sódio, amônio, potássio, magnésio e cálcio) excretados nas fezes de cada rato por dia foi calculado.

Foi determinado que o efeito dos polímeros sobre os cátions fecais alcançou equilíbrio durante dois dias de tratamento. Os dados para os terceiro e quarto dias foram reunidos e são mostrados na Figura 17. Uma análise estatística dos dados do terceiro e quarto dias de tratamento indica que o polímero de FAA: forma  $\text{NH}_4^+$  liga significativamente mais sódio, amônio, potássio e cálcio do que o faz Kayexalato.

A quantidade de cada cátion (em mEq) ligado por grama de polímero forma  $\text{H}^+$  foi calculada com base na ingestão dietética de polímero e a diferença entre a quantidade de cátion nas fezes de animais de controle contra a quantidade de cátion nas fezes de animais de teste em dietas contendo 2 % de artigos de teste. As capacidades de ligação *in vivo* calculadas para Kayexalato e polímero de FAA: forma  $\text{NH}_4^+$  são apresentadas na Tabela 19.

**TABELA 19: Cátions mEq ligados *in vivo* por g de resina (quando presentes em 2% na dieta)**

	Na	$\text{NH}_4$	K	Mg	Ca	mEq Total
Kayexalato	1,09	0,41	0,24	0,66	0,46	2,87
Polímero de FAA: forma $\text{NH}_4^+$	2,11	1,10	0,44	1,13	1,30	6,07

Embora modalidades preferidas da invenção tenham sido aqui mostradas e descritas, será óbvio pra aqueles versados na técnica que tais modalidades são apenas providas a título de exemplo. Numerosas variações, alterações e substituições irão ocorrer para aqueles versados na técnica, sem que haja afastamento da invenção. Deve ser entendido que várias alternativas às modalidades da invenção nesta descritas podem ser empregadas na prática da invenção. É intencionado que as reivindicações que se seguem definam o escopo da invenção e que métodos e estruturas dentro do escopo destas reivindicações e seus equivalentes sejam cobertos pelas mesmas.

10

Todas as publicações, patentes e pedidos de patente mencionados neste relatório são incorporados a este a título referencial, na mesma extensão em que cada publicação individual, patente ou pedido de patente foi especificamente e individualmente indicado para ser incorporado a título referencial.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um excipiente farmacêuticamente aceitável e ainda compreendendo

5 - um polímero de ligação de potássio, tendo grupos ácidos selecionados do grupo consistindo de grupos sulfônico ( $-\text{SO}_3^-$ ), sulfúrico ( $-\text{OSO}_3^-$ ), carboxílico ( $-\text{CO}_2^-$ ), fosfônico ( $-\text{PO}_3^-$ ), fosfórico ( $-(\text{OPO}_3^-)$ ), ou sulfamato ( $-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$ ), e

10 - um substituinte de retirada de elétron localizado adjacente ao grupo ácido, em que o substituinte de retirada de elétron é selecionado do grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo éter, um grupo éster, e um átomo de halogeneto, e

- em que o substituinte de retirada de elétron é flúor quando o grupo ácido é carboxílico.

15 2. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o substituinte de retirada de elétron é selecionado do grupo consistindo de um grupo hidroxila, um grupo éter, um grupo éster e átomo de fluoreto.

20 3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o referido polímero de ligação de potássio compreende pelo menos um polímero selecionado a partir de um polímero carboxílico reticulado, um polímero sulfônico reticulado, um polímero sulfâmico reticulado, um polímero fosfônico reticulado, e um anidrido dos mesmos.

25 4. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o polímero compreende um ácido poli-fluoroacrílico ou poli-difluoromaleico, ou uma combinação dos mesmos.

5. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que o polímero de ligação de potássio compreende um polímero carboxílico reticulado tendo um flúor na

posição alfa do grupo  $\text{CO}_2^-$ .

6. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que o polímero é um ácido poli-fluoroacrílico reticulado com divinilbenzeno, etileno bisacrilamida, N, 5 N'-bis (vinilsulfonilacetil) etilenodiamina, 1,3- bis (vinilsulfonil) 2- propanol, vinil sulfona, éter polivinílico de N,N'-metilenobisacrilamida, polialiléter, ou uma combinação dos mesmos.

7. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que compreende o 10 polímero de ligação de potássio como um componente de núcleo, e ainda compreendendo um componente de casca.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que a casca compreende copolímeros, pelo menos uma unidade de repetição do referido copolímero sendo uma vinil 15 amina, etileno imina, propileno imina, alil amina, metalil amina, vinil piridina, (met)acrilato de alquilaminoalquila, alquilaminoalquil (met)acrilamida, aminometil estireno, quitosano, ou um produto de adição de amina alifática ou aromática com pelo menos um eletrófilo selecionado a partir de uma epícloridrina, um halogeneto de alquila e um epóxido, em que 20 a amina está opcionalmente em forma quaternizada.

9. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 8, caracterizada pelo fato de que a casca é reticulada por epóxidos, halogenetos, ésteres, isocianato, ou anidridos tais como epícloridrina, diisocianatos de alquila, dihalogenetos de alquila, ou diésteres.

10. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizada pelo fato de que a casca compreende um polímero selecionado a partir do grupo consistindo de um copolímero de metacrilato com grupo funcional trimetil amônio etilmetacrilato e polietilenoimina.

11. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a casca compreende polietilenoimina reticulada e/ou benzilada.

12. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 9, caracterizada pelo fato de que a casca compreende polivinilamina.

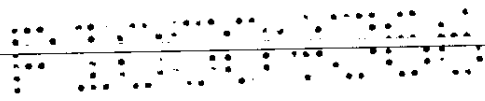
13. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 6 ou 7, caracterizada pelo fato de que compreende um núcleo de polímero de ácido alfa-fluoroacrílico reticulado com divinilbenzeno.

14. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma casca de um copolímero de metacrilato com grupo funcional trimetil amônio etilmetacrilato, polietilenoimina benzilada, ou N-dodecil polietilenoimina.

15. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, caracterizada pelo fato de que ainda compreende uma ou mais drogas selecionadas a partir do grupo consistindo de diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, drogas não-esteroidais anti-inflamatórias, heparina e trimetoprima.

16. Kit farmacêutico, caracterizado pelo fato de compreender uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, e ainda compreender uma ou mais drogas selecionadas do grupo consistindo de diuréticos poupadores de potássio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptor de angiotensina, drogas não-esteroidais anti-inflamatórias, heparina e trimetoprima.

17. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 15, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para o tratamento de hipercalemia.



INICIAL CONCENTRAÇÕES DE CÁTION EM SIMULAÇÃO DE REFEIÇÃO

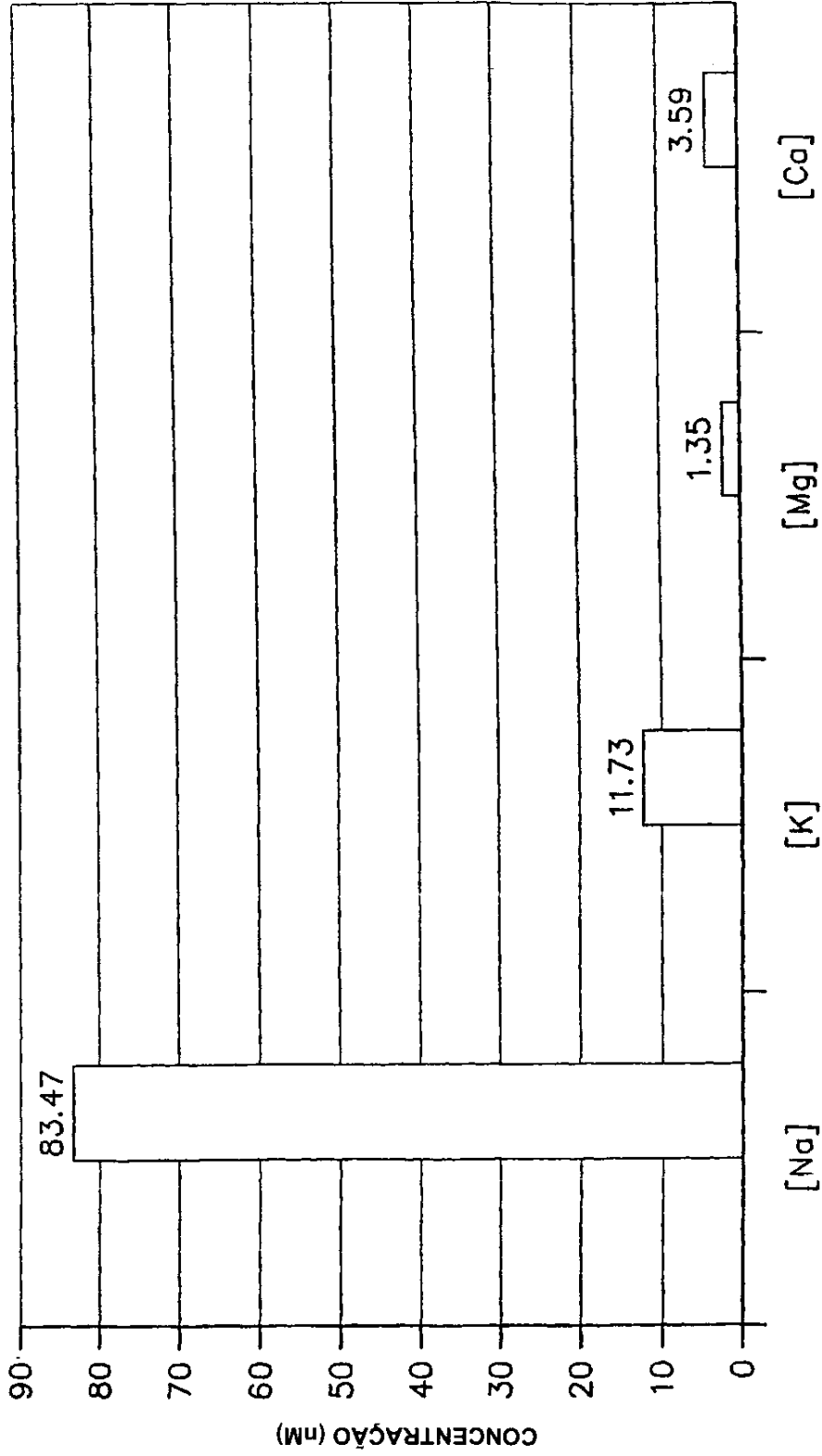


FIG. 1

TROCA DE CÁTION POR RESINAS CARREGADAS DE LÍCIO EM SIMULAÇÃO DE REFEIÇÃO

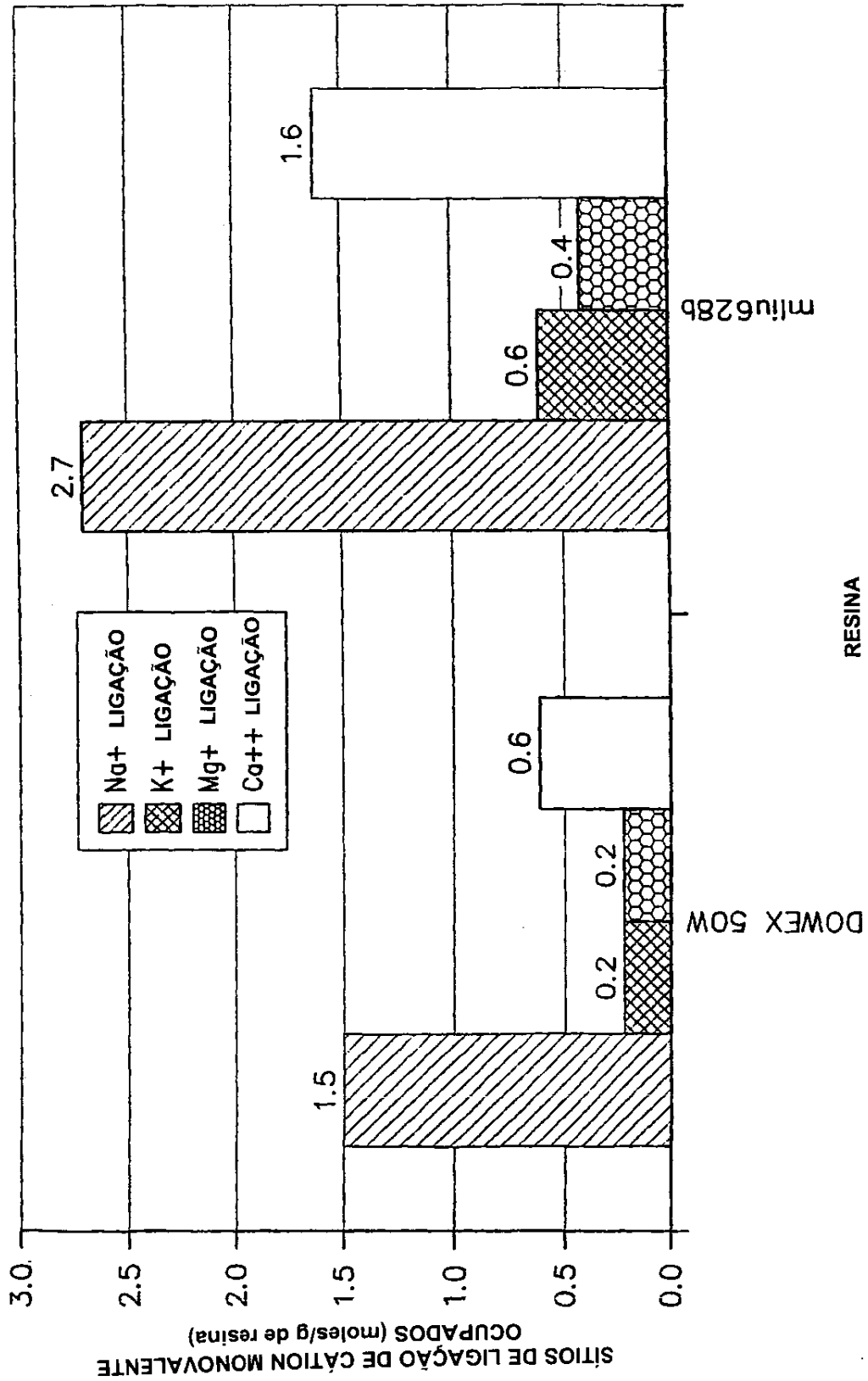


FIG. 2

CONCENTRAÇÕES DE CÁTION EM EXTRATOS FECAIS

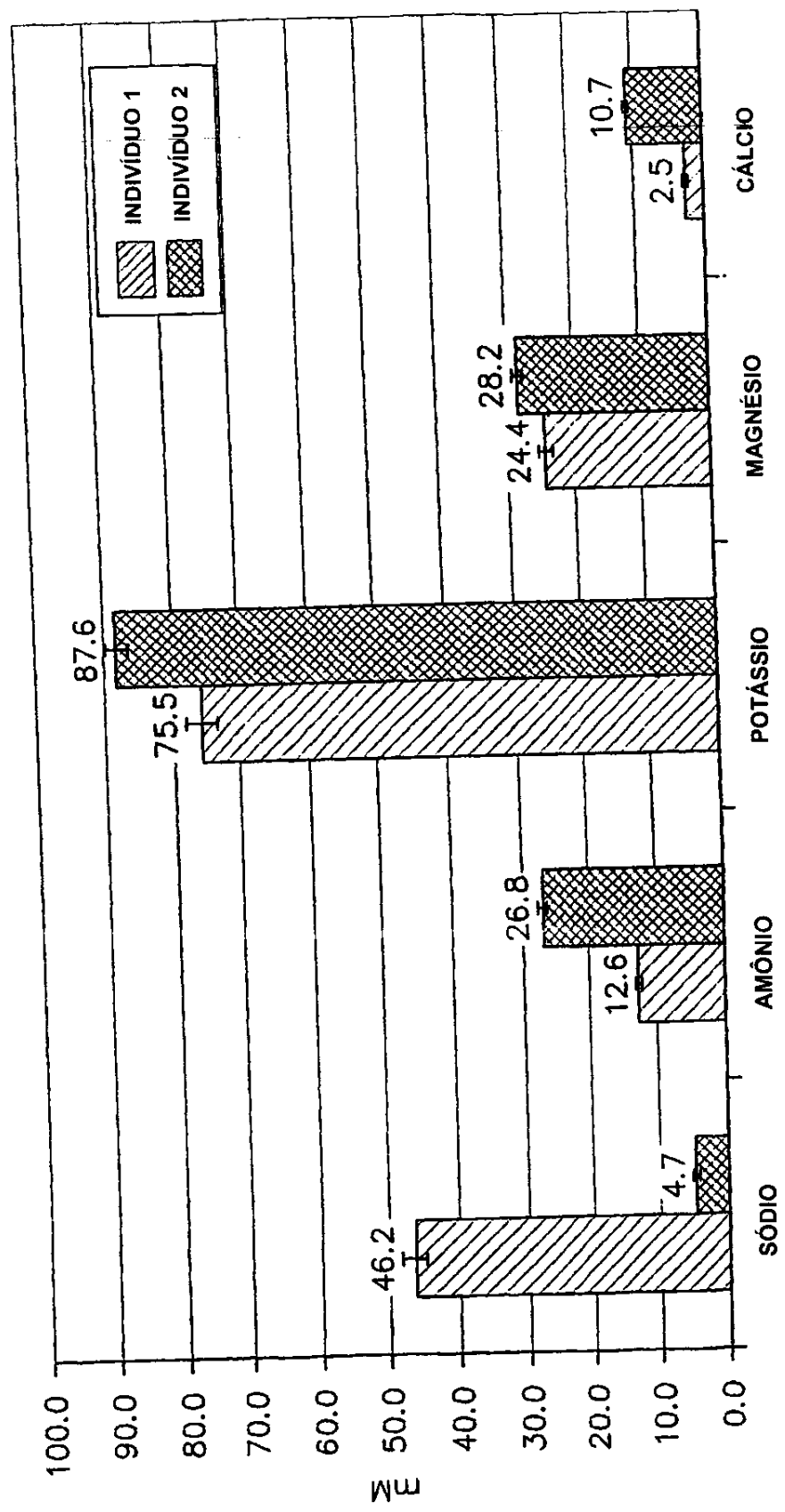


FIG. 3

CATION

LIGAÇÕES DE CÁTIONS EM EXTRATOS FECAIS POR DOWEX 50W COMPARADO A RESINA DE FLUOROCLORATO ILYPSA

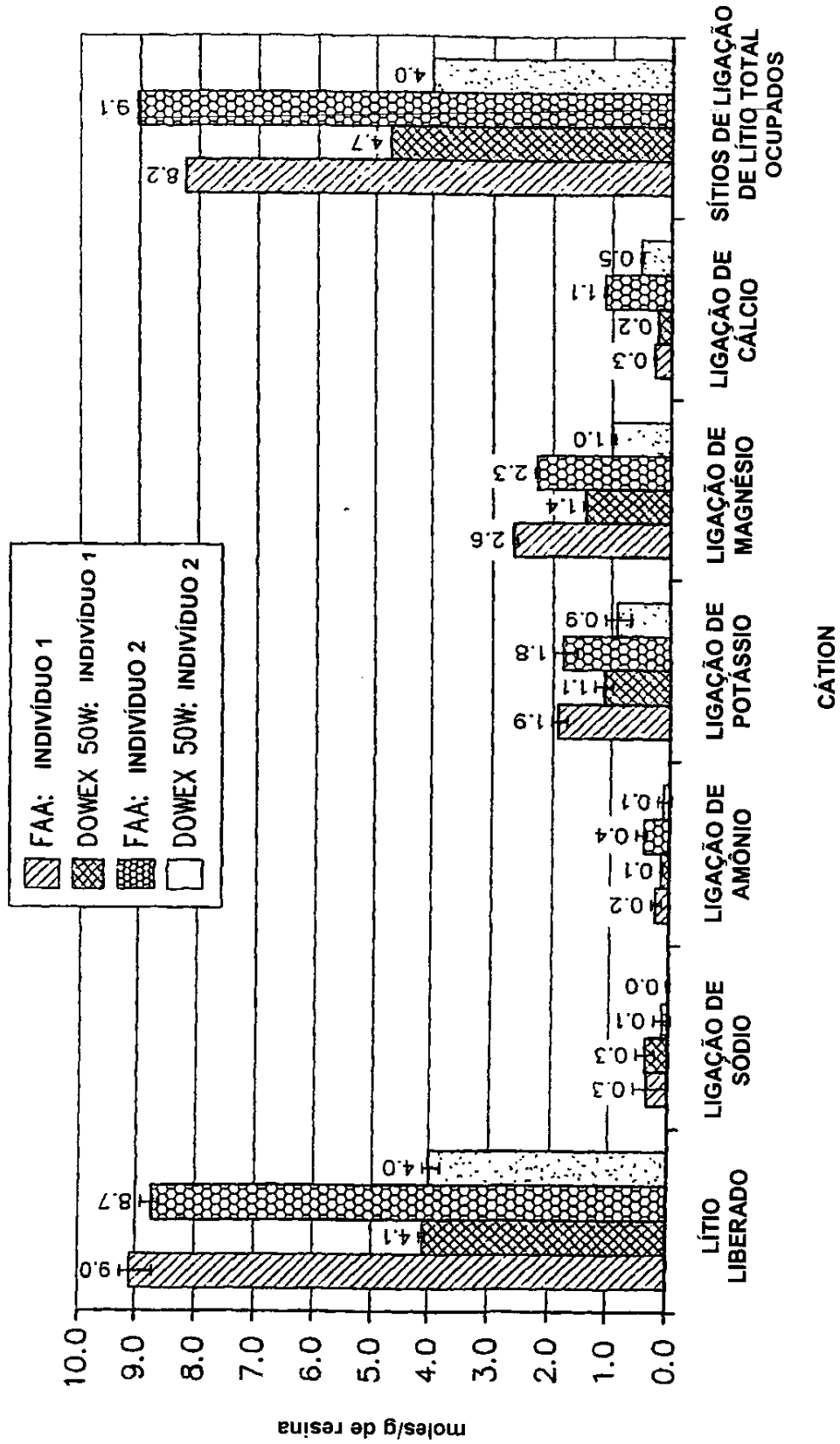
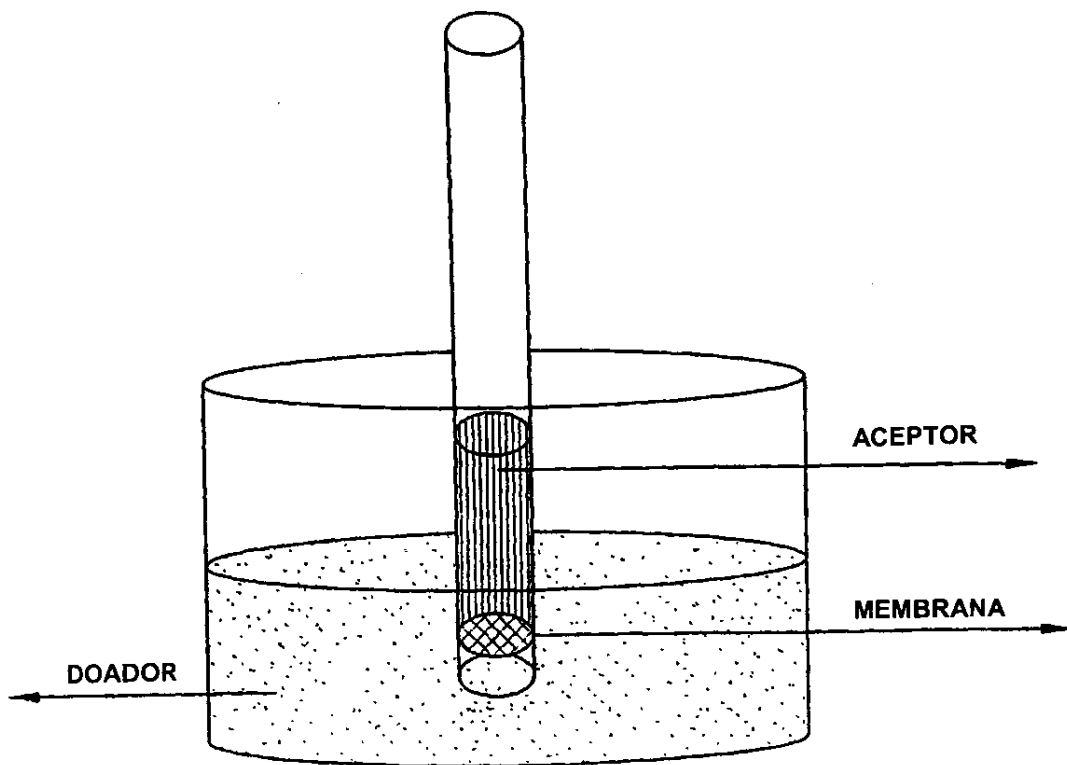
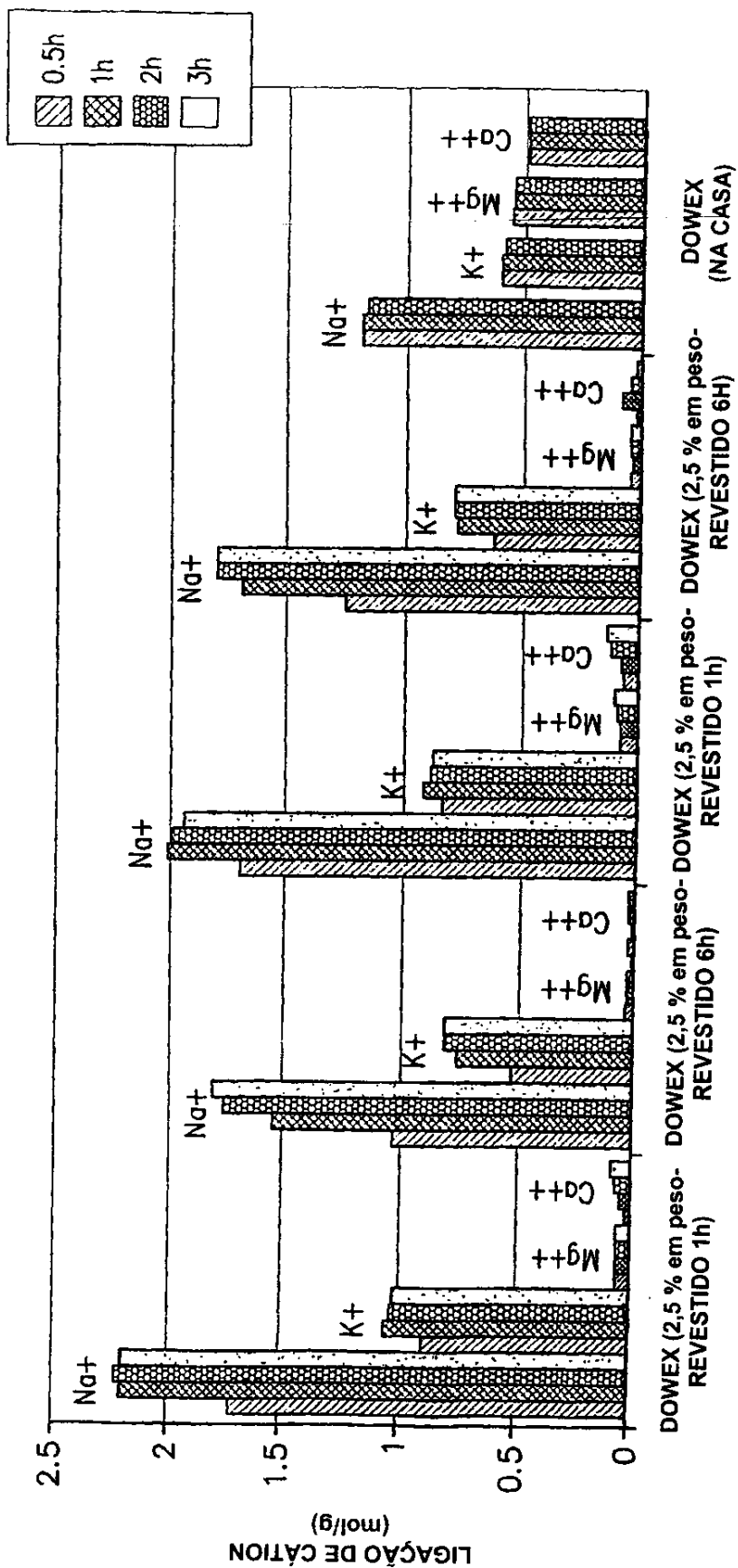


FIG. 4

FIG. 5





CONTAS DOWEX REVESTIDAS COM PEI

FIG. 6

REVESTIMENTO WURSTER (300 um CONTA)

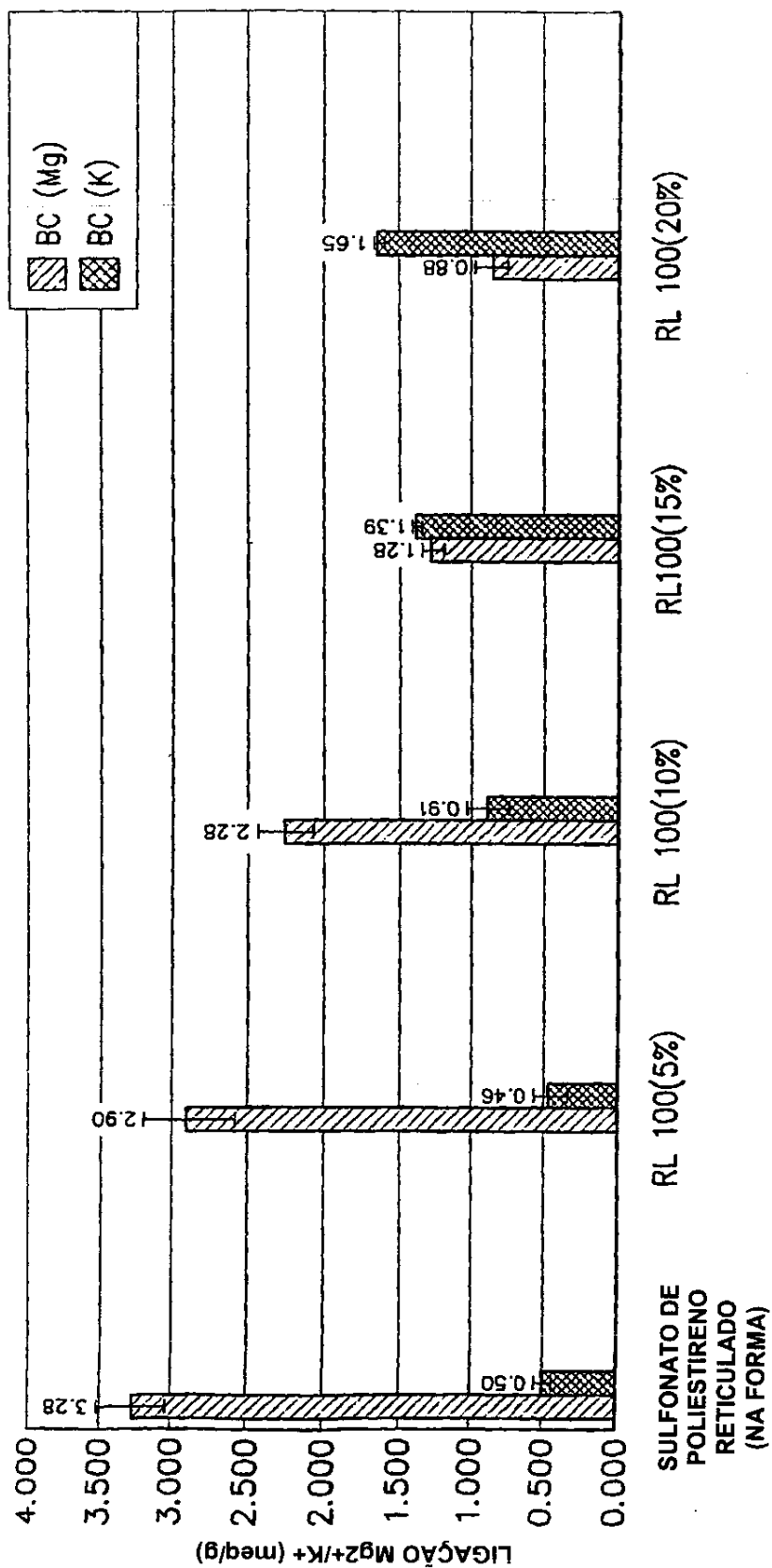


FIG. 7

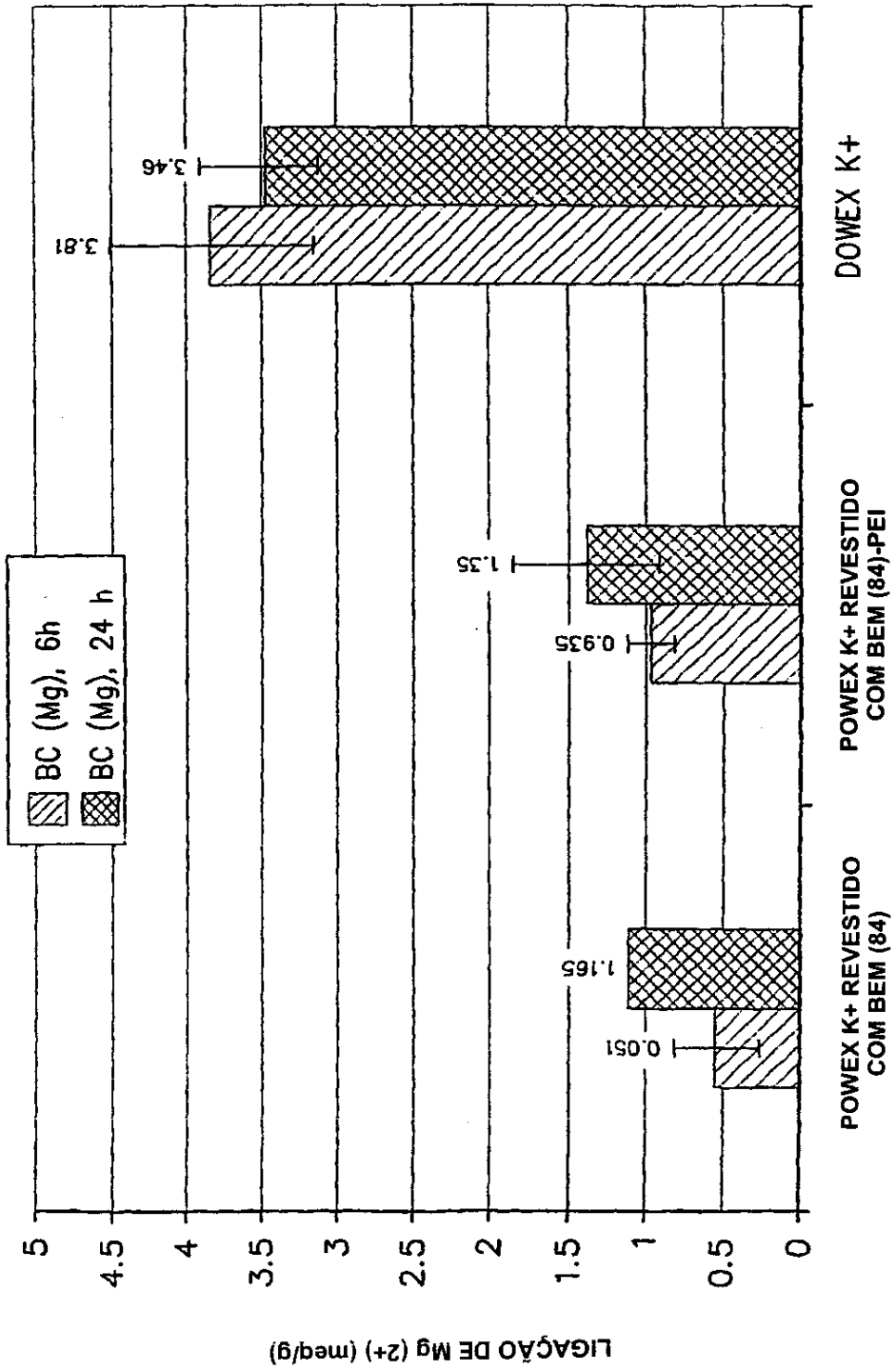


FIG. 8

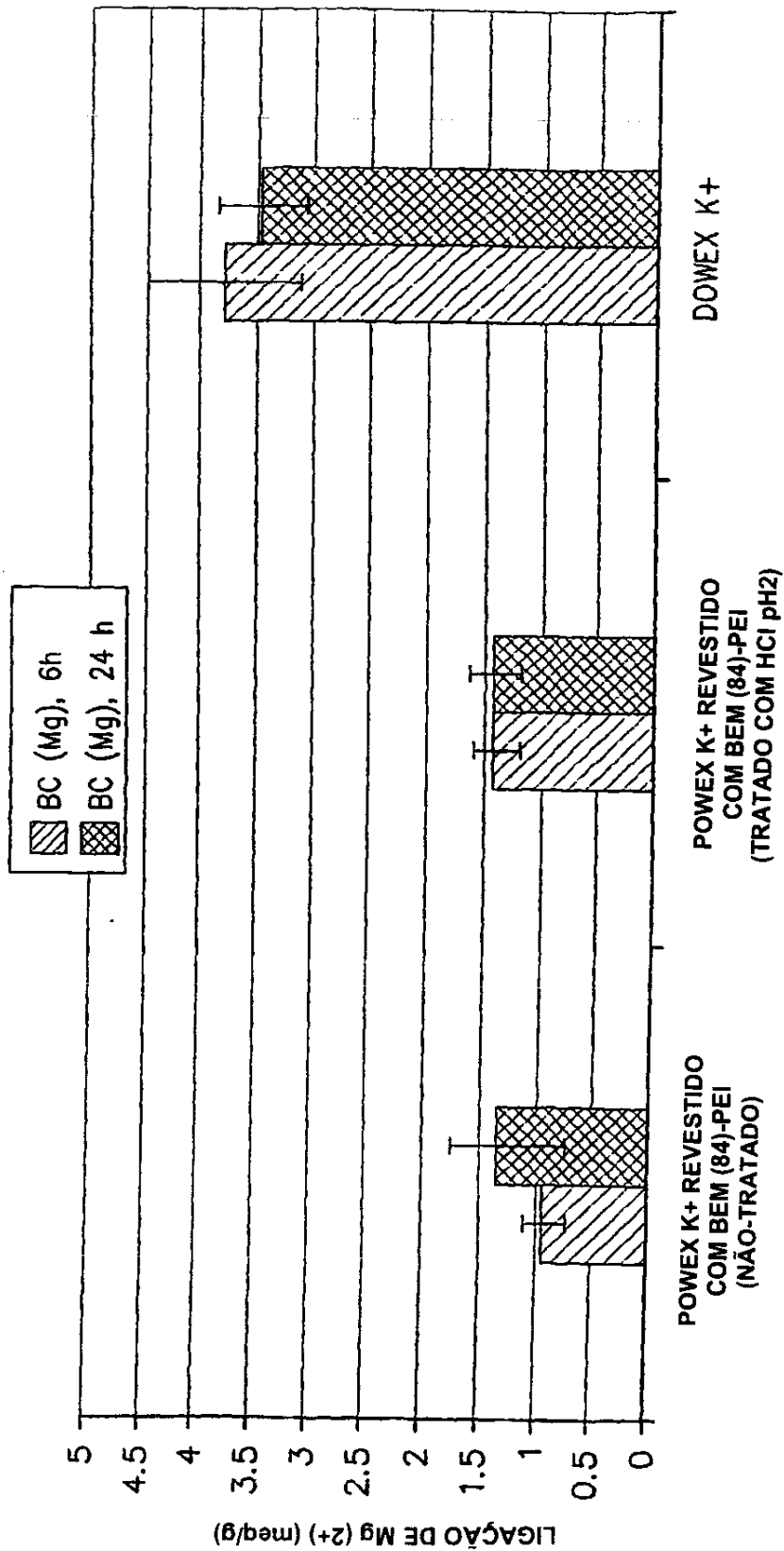


FIG. 9

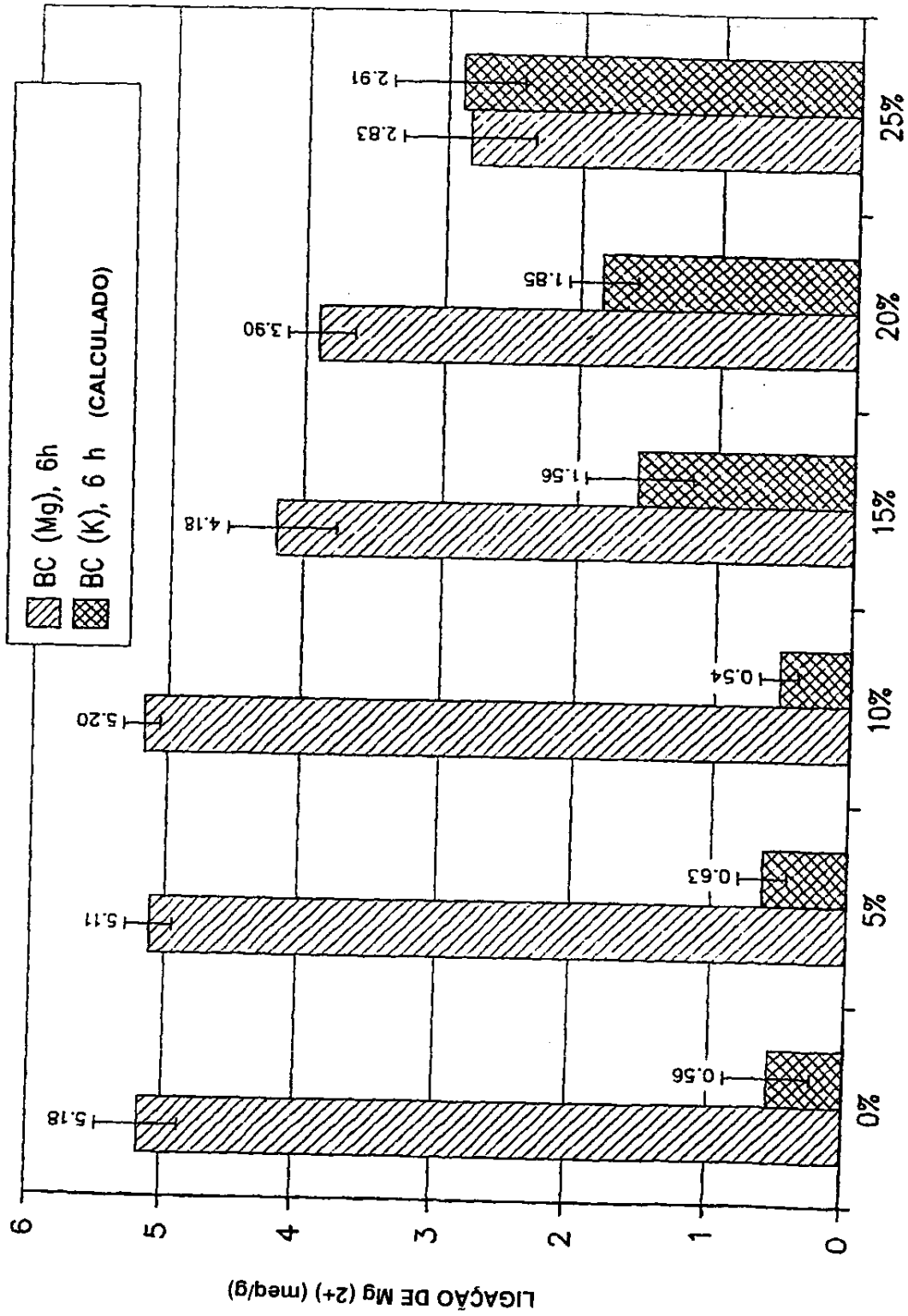


FIG. 10

RAZÃO DE ALIMENTAÇÃO (POLÍMERO DE CASCA/CONTA)

LIGAÇÃO DE Mg (2+) (meq/g)

BC (Mg), 6h  
BC (K), 6h (CALCULADO)

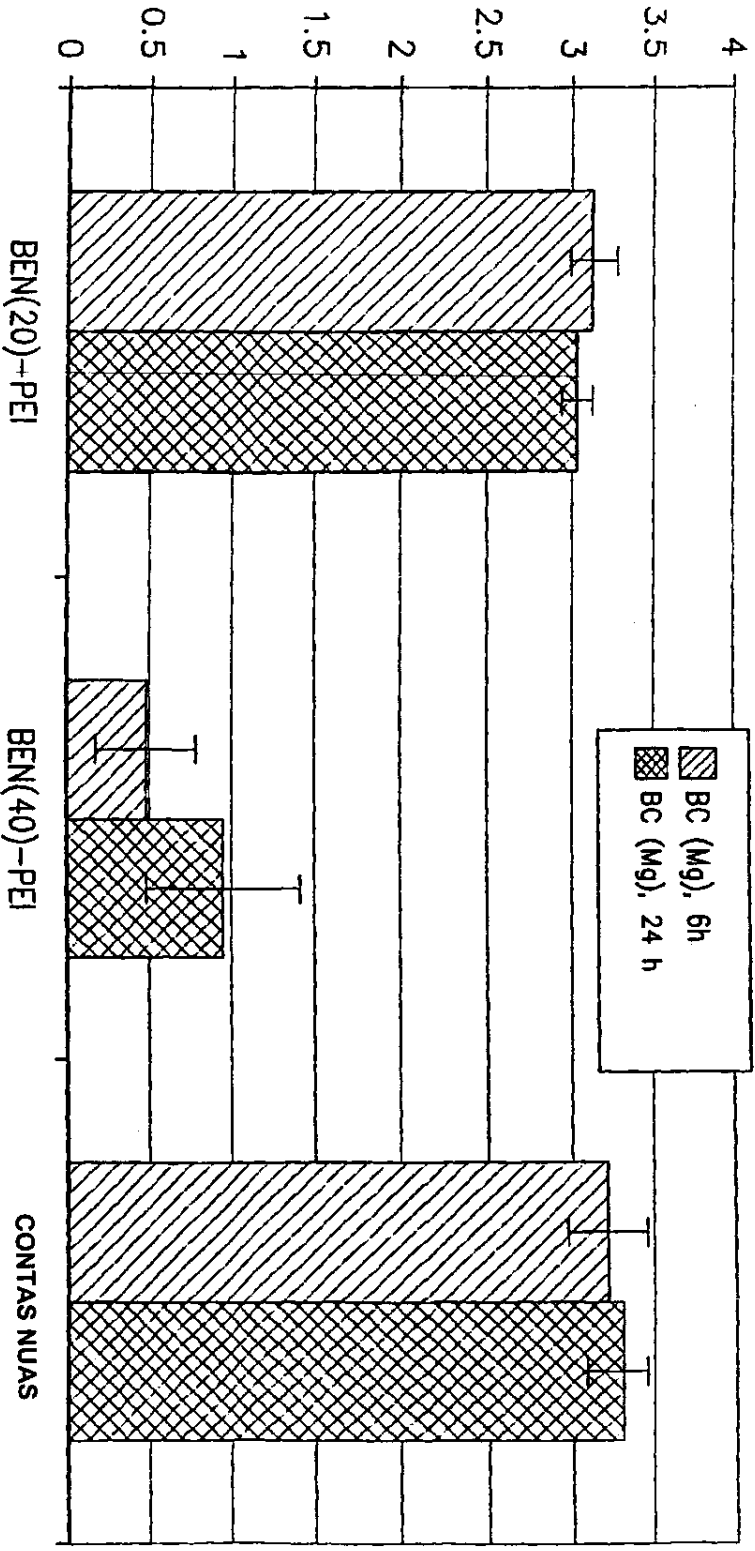


FIG. 11

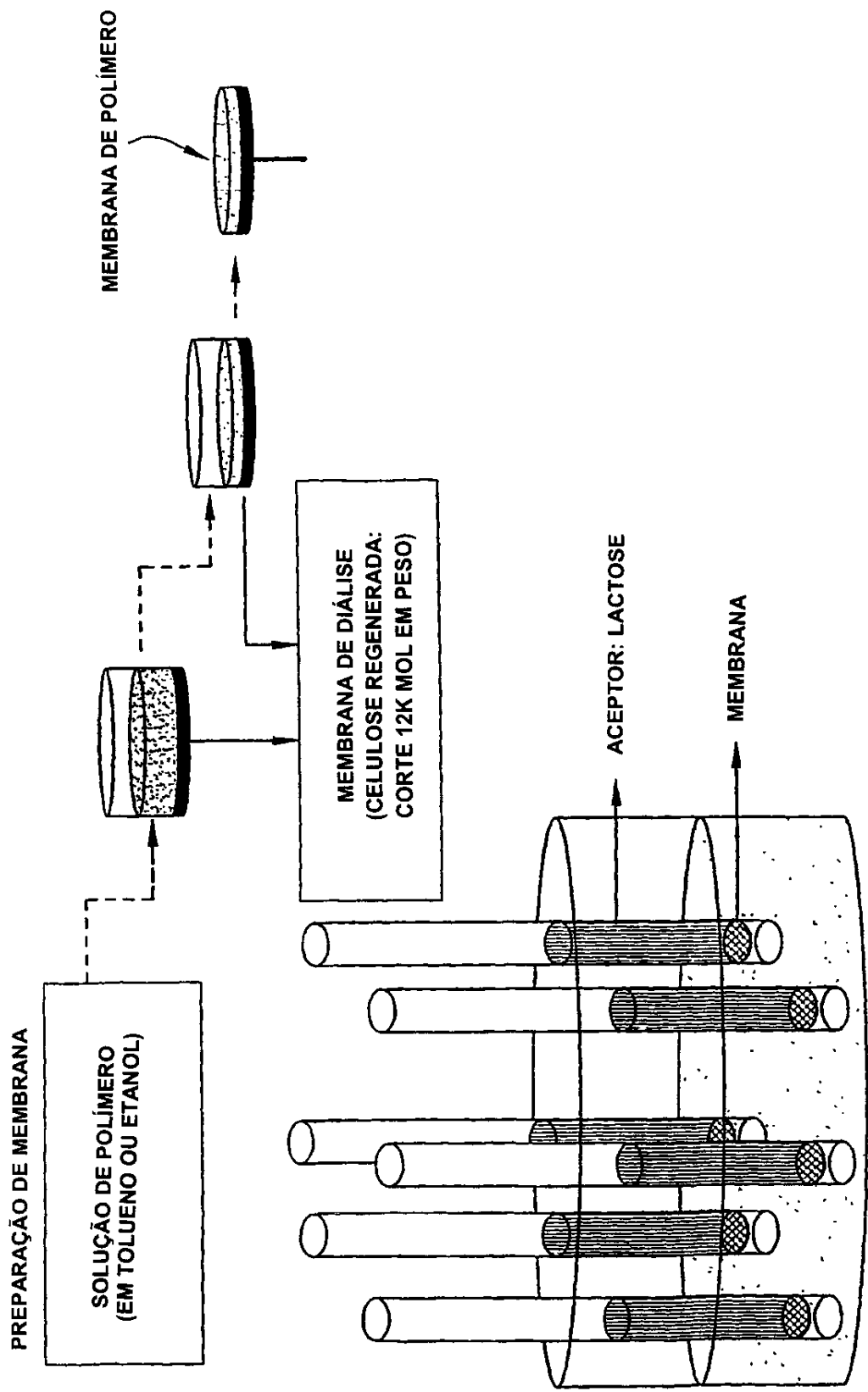


FIG. 12

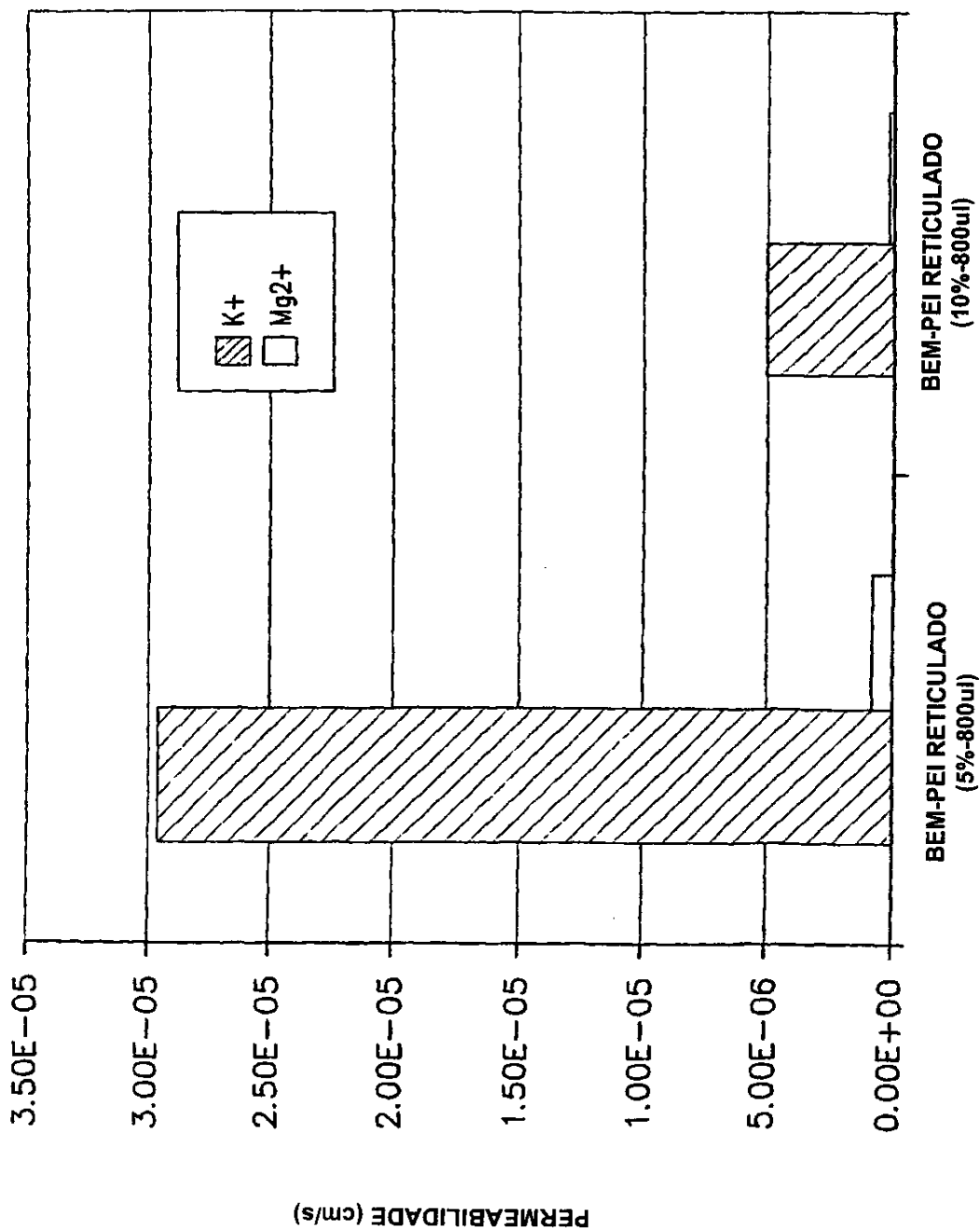


FIG. 13

FIG. 14A

PERMEABILIDADE (20% TRIACETINA)

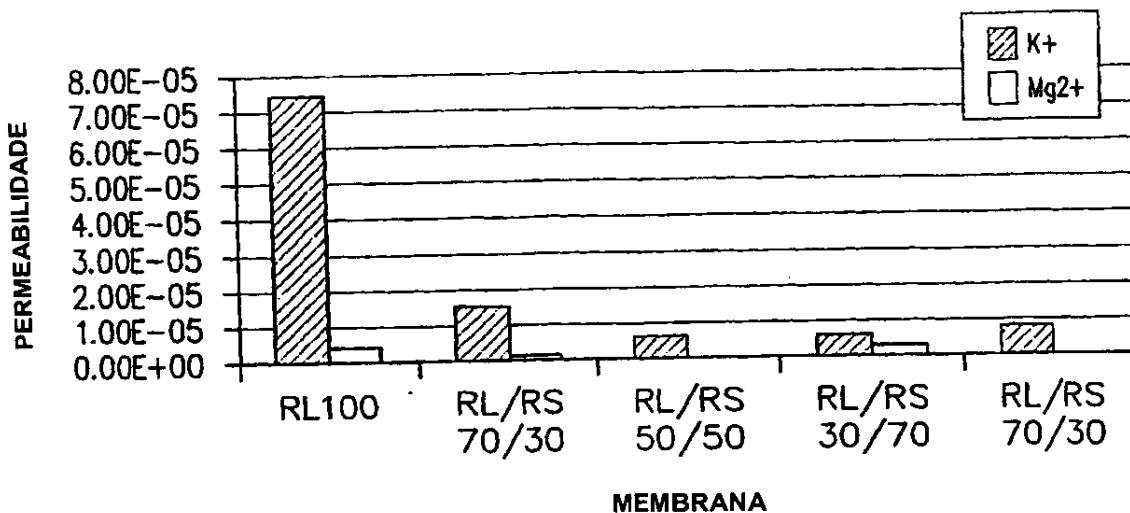
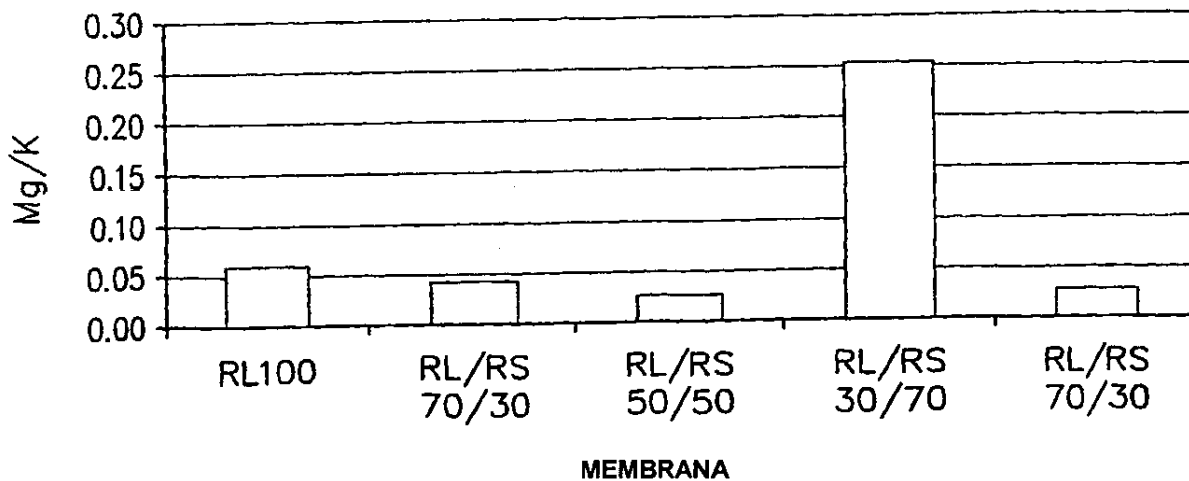
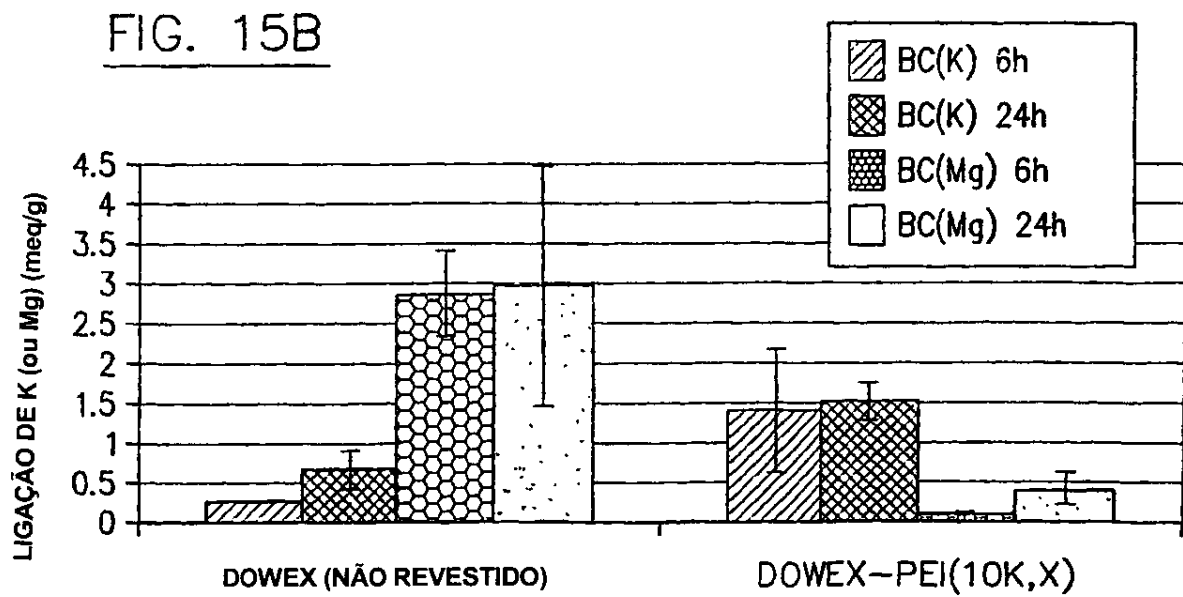
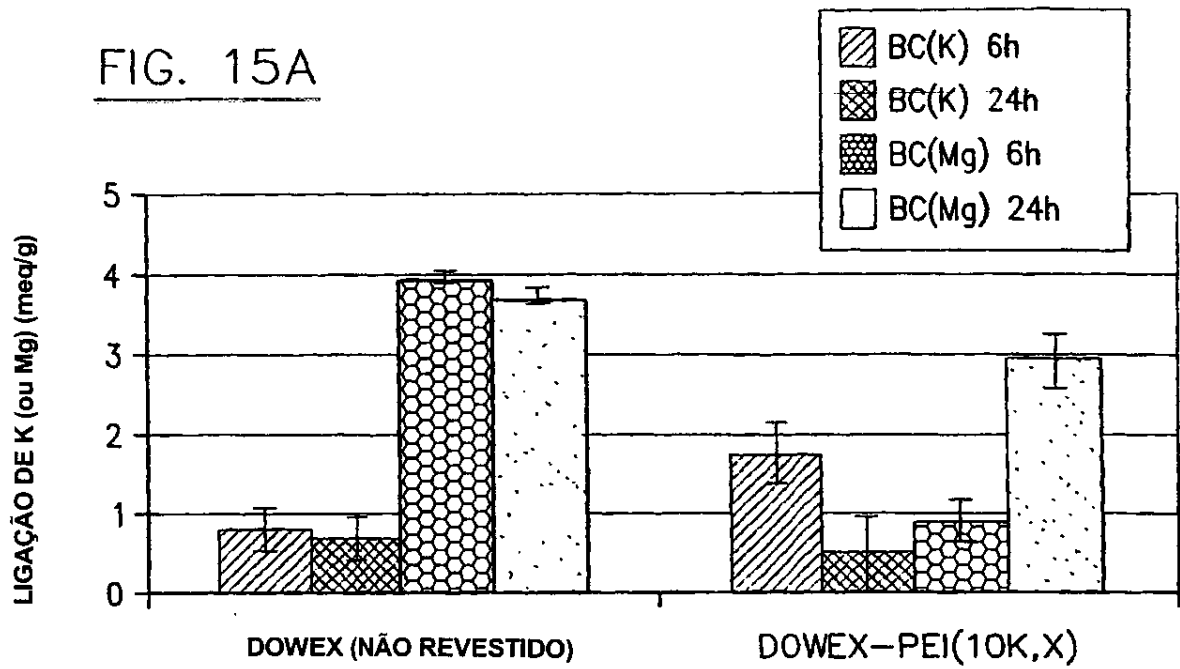


FIG. 14B

PERMSELETIVIDADE (TRIACENTINA 20% EM PESO)





TITULAÇÃO DE RESINAS DE ACRILATO (AA) E FLUOROCRILATO (FAA)

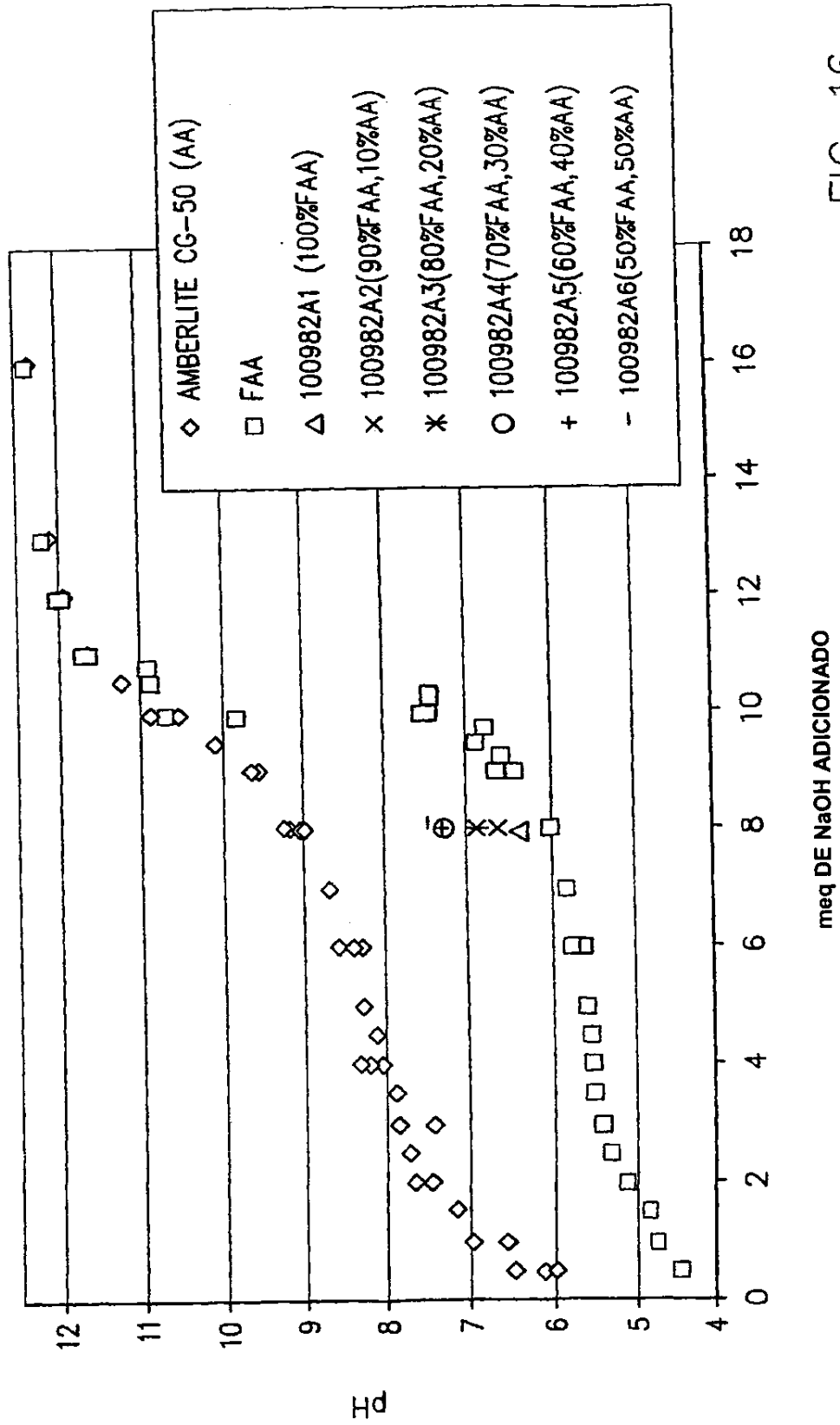


FIG. 16

CÁTIONS FECAIS EM RATOS ADMINISTRADOS COM POÍMERO DE FAA: FORMA  $NH_4^+$  vs KAYEXALATO

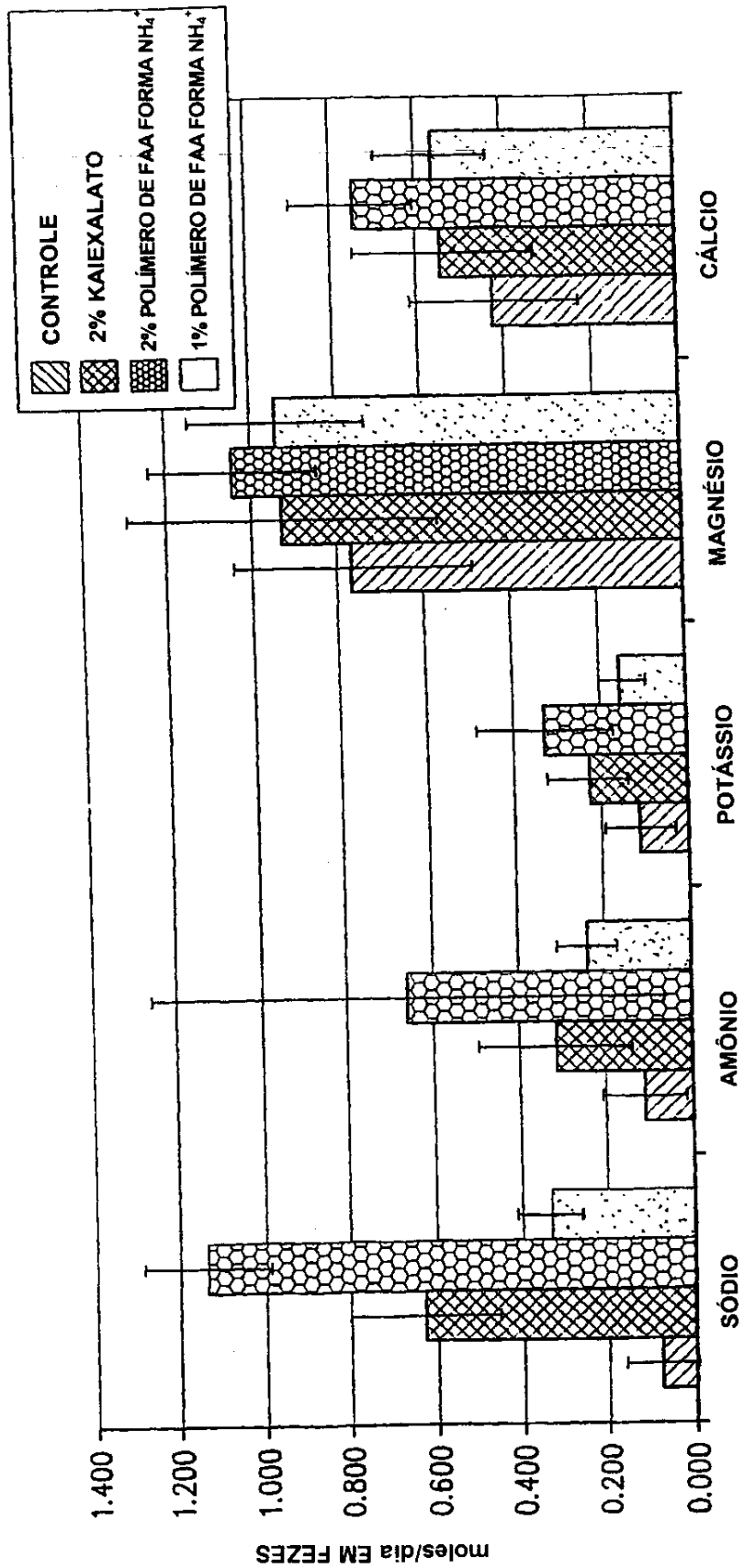


FIG. 17