

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 939 021**

51 Int. Cl.:

A61K 31/74 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2009 E 18188764 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2022 EP 3431094**

54 Título: **Composiciones que comprenden polímeros reticulados de intercambio catiónico y uso en el tratamiento de la hipercalcemia**

30 Prioridad:

22.08.2008 US 91110 P
22.08.2008 US 9112508 P
22.08.2008 US 9109708 P
01.04.2009 US 165894 P
01.04.2009 US 16589909 P
02.04.2009 US 165905 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2023

73 Titular/es:

VIFOR (INTERNATIONAL) LTD. (100.0%)
Rechenstraße 37
9014 St. Gallen, CH

72 Inventor/es:

CHANG, HAN-TING;
CHARMOT, DOMINIQUE;
LIU, MINGJUN;
STRUEVER, WERNER;
MANSKY, PAUL;
ALBRECHT, DETLEF;
BURDICK, MICHAEL;
CONNOR, ERIC;
HALFON, SHERIN;
HUANG, I-ZU;
CHIDAMBARAM, RAMAKRISHNAN y
MILLS, JONATHAN

74 Agente/Representante:

ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María

ES 2 939 021 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden polímeros reticulados de intercambio catiónico y uso en el tratamiento de la hipercalcemia.

5

Campo de la invención

La presente invención está dirigida a métodos de eliminación de potasio en el tracto gastrointestinal, incluyendo métodos de tratamiento de la hipercalcemia por administración de polímeros de unión a potasio.

10

Antecedentes de la invención

El potasio (K⁺) es uno de los cationes intracelulares más abundantes. La homeostasis del potasio se mantiene predominantemente a través de la regulación de la excreción renal. Diversos trastornos médicos, tal como la disminución de la función renal, las enfermedades genitourinarias, el cáncer, la diabetes mellitus grave, la insuficiencia cardiaca congestiva y/o el tratamiento de estas afecciones puede conducir o predisponer a los pacientes a hipercalcemia. La hipercalcemia puede tratarse con diversos polímeros de intercambio catiónico que incluyen ácido polifluoroacrílico (poliFAA) como se divulga en el documento WO 2005/097081.

15

20

Se han usado diversos polímeros de intercambio catiónico de sulfonato de poliestireno (por ejemplo, Kayexalate®, Argamate®, Kionex®) para tratar la hipercalcemia en los pacientes. Se sabe que estos polímeros y las composiciones de polímeros tienen problemas en cuanto al cumplimiento de los pacientes, incluyendo el tamaño y la frecuencia de la dosis, el sabor y/o la textura y la irritación gástrica. Por ejemplo, en algunos pacientes, se desarrolla estreñimiento y, por lo tanto, comúnmente se administra conjuntamente sorbitol para evitar el estreñimiento, si bien esto conduce a diarrea y otros efectos secundarios gastrointestinales. También se sabe que puede usarse una amplia variedad de azúcares en composiciones farmacéuticas. Véase, por ejemplo, el documento EP 1785141.

25

Se ha encontrado que los métodos para reducir el potasio y/o tratar la hipercalcemia aumentan los problemas de cumplimiento de los pacientes, en particular en situaciones crónicas, que se resuelven mediante la presente invención. Dichos problemas incluyen falta de tolerancia de la dosis terapéuticamente eficaz de aglutinante polimérico (por ejemplo, anorexia, náuseas, dolor gástrico, vómitos y retención fecal), forma de dosificación (por ejemplo, sabor, sensación en la boca, etc.) y frecuencia de la dosis (por ejemplo, tres veces al día). La presente invención resuelve estos problemas proporcionando un aglutinante polimérico o una composición que contiene un aglutinante polimérico que puede suministrarse una vez al día o dos veces al día sin efectos secundarios gastrointestinales importantes a la vez que conserva una eficacia sustancialmente similar. Los métodos de la presente invención reducen la frecuencia y la forma de administración de aglutinante de potasio y aumentan la tolerancia, lo que mejorará el cumplimiento del paciente, y la eficacia de unión del potasio.

30

35

Además, se ha encontrado que los alcoholes de azúcar lineales en particular tienen un efecto estabilizador durante el almacenamiento en ácido poli alfa-fluoroacrílico reticulado en su forma de sal. Se ha encontrado también que la producción de polímeros reticulados del ácido fluoroacrílico se mejora mediante la adición de un segundo agente de reticulación que tenga una velocidad de reactividad más lenta que DVB.

40

El documento US 2006/0024336 se titula "Ion binding compositions" y ejemplifica el poli(ácido alfa-fluoroacrílico) reticulado con divinilbenceno. El documento WO 2007/038802 se titula "Methods for preparing core-shell composites having crosslinked shells and core-shell composites resulting therefrom", y se refiere a partículas que tienen una cubierta de poli(vinilamina) reticulada.

45

Compendio de la invención

La presente invención es como se define en las reivindicaciones adjuntas, y proporciona un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal y una composición que comprende un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal. La expresión "polímero de intercambio catiónico" se utiliza para referirse a dicho polímero estabilizado con azúcar, a menos que se haga referencia al azúcar por separado. Opcionalmente, se añade humedad a la composición. La sal del polímero de intercambio catiónico reticulado es el producto de la polimerización de al menos tres unidades de monómero diferentes y está estabilizada con respecto a la liberación de fluoruro. Entre los diversos aspectos de la invención se encuentra una composición que comprende el polímero de intercambio catiónico reticulado estabilizado con alcohol de azúcar lineal que comprende un grupo de flúor y un grupo de ácido en su forma de sal, que es el producto de la polimerización de tres unidades monoméricas diferentes. Un monómero comprende un grupo de flúor y un grupo de ácido (en forma de ácido, sal o protegida) y los otros monómeros son un monómero arileno difuncional y un monómero alquilenos difuncional.

50

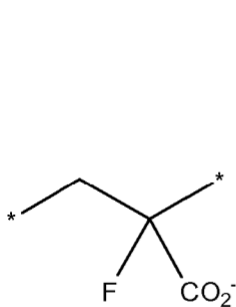
55

60

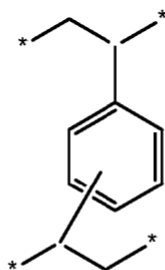
Otro aspecto de la invención es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal, que se obtiene mezclando un terpolímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno reticulado con una solución acuosa de un alcohol de azúcar lineal.

65

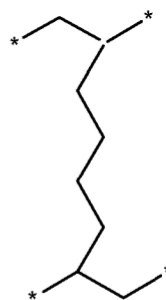
Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende el polímero de intercambio catiónico reticulado y de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de un alcohol de azúcar lineal basado en el peso total de la composición. El polímero de intercambio catiónico reticulado comprende unidades estructurales correspondientes a la Fórmula 1A, Fórmula 2A y Fórmula 3A, representadas por las siguientes estructuras:



Fórmula 1A



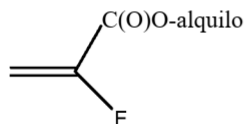
Fórmula 2A



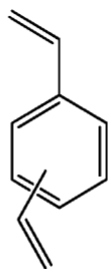
Fórmula 3A

10 Opcionalmente, la composición comprende además humedad.

Otro aspecto es una composición farmacéutica que comprende un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que es un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende monómeros de Fórmula 11A, Fórmula 22A y Fórmula 33A, representados por las siguientes estructuras:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

20 Aún otro aspecto es un método para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesite. El método comprende la administración de terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal o las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento al sujeto, por lo que el polímero o la composición farmacéutica pasan a través del tracto gastrointestinal del sujeto, y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ión potasio del tracto gastrointestinal del sujeto. En algunas realizaciones, el sujeto es un mamífero, y preferiblemente, un ser humano.

También se divulga un método para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto del polímero reticulado de intercambio catiónico o cualquier composición farmacéutica descrita en el presente documento, en las que una cantidad diaria del polímero o composición tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75 % de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para eliminar potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesite, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de una cantidad diaria del polímero reticulado de intercambio catiónico o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, en el que (1) menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día o dos veces al día experimentan eventos adversos gastrointestinales leves o moderados o (2) una cantidad diaria del polímero o composición tiene una capacidad de unión al potasio de al menos el 75 % de la misma cantidad diaria del mismo polímero administrado tres veces al día o (3) ambos.

Se ha encontrado también que el uso de una composición que comprende el polímero y una cantidad eficaz de, o en algunos casos de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de, un alcohol de azúcar lineal tiene una mayor eficacia para la eliminación de potasio en comparación con una composición que no contiene el alcohol de azúcar lineal. A este respecto, el aumento de la eficacia se mide por la cantidad de excreción fecal de potasio. Las composiciones y/o métodos de la esta invención incluyen una composición que comprende una cantidad eficaz, o en algunos casos de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso, de un alcohol de azúcar lineal, y el polímero que extrae de un sujeto animal que lo necesite aproximadamente el 5 % más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración del polímero sin estabilización por un alcohol de azúcar lineal.

Entre los diversos aspectos de la invención se encuentra un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que tiene tamaño de partícula, forma de partícula, distribución del tamaños de partícula, tensión de fluencia, viscosidad, compresibilidad, morfología superficial, y/o relación de hinchamiento deseables, y métodos de eliminación de potasio mediante la administración del polímero o una composición farmacéutica que incluye el polímero a un sujeto animal que lo necesite.

Otro aspecto de la invención es un método para eliminar potasio y/o tratar la hipercalemia de un sujeto animal que lo necesite que comprende la administración de un polímero de unión a potasio al sujeto animal. El polímero de unión a potasio es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que comprende grupos ácidos en su forma de ácido o de o sal y en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm y menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10 μm . Las partículas del polímero también tienen una tensión de fluencia del sedimento de menos de aproximadamente 4000 Pa, y una relación de hinchamiento de menos de aproximadamente 10 gramos de agua por gramo de polímero.

Un aspecto adicional de la invención es un método para eliminar potasio y/o tratar la hipercalemia en un sujeto animal que lo necesite que comprende la administración de un polímero de unión a potasio al sujeto animal. El polímero de unión a potasio es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que comprende grupos ácidos en su forma de sal, está en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 250 μm y menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm . Las partículas del polímero tienen también una relación de hinchamiento de menos de aproximadamente 10 gramos de agua por gramo de polímero, y una masa hidratada y sedimentada de partículas de polímero que tienen una viscosidad de menos de 1.000.000 pascales-segundo ($\text{Pa}\cdot\text{s}$) en la que la viscosidad se mide a una velocidad de cizalla de $0,01\text{ s}^{-1}$.

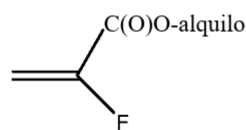
Por lo tanto, la presente invención proporciona un método de eliminación de potasio y/o de tratamiento de la hipercalemia en un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces al día al sujeto de un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 250 μm y menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de 10 μm , en la que una cantidad diaria del polímero administrada una vez al día o dos veces al día tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75 % de la capacidad de unión del mismo polímero administrado a la misma cantidad diaria tres veces al día.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método de eliminación de potasio y/o de tratamiento de la hipercalemia en un sujeto animal que lo necesita, que comprende la administración de una cantidad eficaz una vez al día o dos veces de una cantidad diaria de un polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal en la forma de partículas sustancialmente esféricas que tienen un diámetro medio de menos de aproximadamente 250 μm y menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm , en la que menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero una vez al día o dos veces al día padecen eventos gastrointestinales adversos leves o moderados. También es una característica de esta invención que el polímero de intercambio catiónico reticulado estabilizado con alcohol de azúcar lineal administrados una vez al día o dos veces al día tienen sustancialmente aproximadamente la misma tolerabilidad que el mismo polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

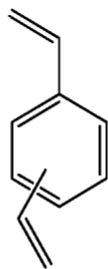
La presente invención proporciona un polímero reticulado, que es el producto de la polimerización de al menos tres unidades de monómero diferentes, y métodos para preparar estos polímeros. Un aspecto de la invención es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que comprenden un grupo de flúor y un grupo de ácido en su forma de sal y siendo el producto de la polimerización de tres unidades de monómero diferentes y métodos para la preparación de los mismos. Un monómero comprende un grupo de flúor y un grupo de ácido (en forma de ácido, de sal o pretegida), un monómero es un monómero de arileno difuncional y otro monómero es un alquileo difuncional.

Un aspecto adicional de la invención es un polímero reticulado que comprende un producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende tres monómeros. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11A, la Fórmula 22A,

y la Fórmula 33A; en las que (i) los monómeros correspondientes a la Fórmula 11A constituyen al menos aproximadamente el 85 % en peso o de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso en base al peso total de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A en la mezcla de polimerización y la relación en peso de los monómeros correspondientes a la Fórmula 22A con respecto a los monómeros correspondientes a la Fórmula 33A es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11A en la mezcla de polimerización es al menos aproximadamente 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94 en base al número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A y la relación molar del monómero de Fórmula 22A con respecto al monómero de Fórmula 33A en la mezcla de polimerización es de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1. La Fórmula 11 A, la Fórmula 22A y la Fórmula 33A corresponden a las siguientes estructuras:



Fórmula 11A

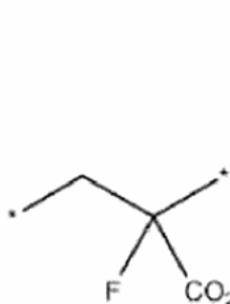


Fórmula 22A

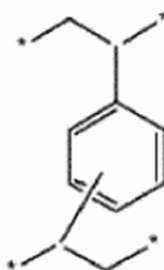


Fórmula 33A

Otro aspecto es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que comprende unidades estructurales correspondientes a las Fórmulas 1A, 2A, y 3A, en las que (i) las unidades estructurales correspondientes a la Fórmula 1A constituyen al menos aproximadamente el 85 % en peso o de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso en base al peso total de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A, y 3A en el polímero, y la relación en peso de la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 3A es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4 (calculada a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización), o (ii) la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1A en el polímero es de al menos aproximadamente 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94 en base al número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A, y 3A, y la relación molar de la unidad estructural de Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural de Fórmula 3A es de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1 (calculada a partir de las cantidades de monómeros usadas en la reacción de polimerización). La Fórmula 1A, la Fórmula 2A y la Fórmula 3A corresponden a las siguientes estructuras:



Fórmula 1A



Fórmula 2A



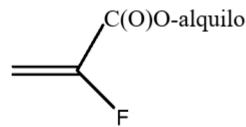
Fórmula 3A

Un aspecto adicional es una composición farmacéutica que comprende un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal descrito en el presente documento y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

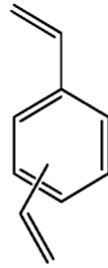
Aún otro aspecto de la invención es un método para eliminar potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal, comprendiendo el método administrar una composición farmacéutica descrita en las reivindicaciones al sujeto, por lo que la composición farmacéutica pasa a través del tracto gastrointestinal del sujeto, y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ión potasio del tracto gastrointestinal del sujeto. En algunos casos, el sujeto animal es un mamífero o un ser humano.

Un aspecto adicional de la divulgación es un método de preparación de un terpolímero estabilizado reticulado de (2-

fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que comprende poner en contacto una mezcla que comprende tres monómeros con un iniciador de la polimerización para formar un polímero reticulado. Los monómeros corresponden a la Fórmula 11A, la Fórmula 22A, y la Fórmula 33A; en las que (i) los monómeros correspondientes a la Fórmula 11A constituyen al menos aproximadamente el 85 % en peso o de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso en base al peso total de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A en la mezcla de polimerización, y la relación en peso del monómero correspondiente a la Fórmula 22 con respecto al monómero correspondiente de Fórmula 33A es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o (ii) la fracción molar del monómero de Fórmula 11A en la mezcla de polimerización es al menos aproximadamente 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94 en base al número total de moles de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A, y la relación molar del monómero de Fórmula 22A con respecto al monómero de Fórmula 33A en la mezcla de polimerización es de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1. Las Fórmulas 11A, 22A, y 33A corresponden a las siguientes estructuras:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

Los métodos de preparación de los polímeros reticulados de intercambio catiónico descritos anteriormente pueden comprender además la hidrólisis del polímero reticulado con un agente de hidrólisis.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A muestra una micrografía de un microscopio electrónico de barrido (SEM) de la superficie de una perla preparada como se describe en el Ejemplo 8A. La Figura 1B muestra micrografías SEM en sección transversal de las perlas del Ejemplo 8A que se rompieron por criopulverización. Las Figuras 2A y 2B muestran imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica (AFM) de las superficies de dos muestras de Ca(polifluoroacrilato) preparadas mediante el proceso del Ejemplo 8A y las medidas se describen en el Ejemplo 9. Las Figuras 3-A1 a 3-A6 muestran una serie de micrografías SEM de perlas de poli (FAA) reticulado preparadas con cantidades crecientes de disolvente de dicloroetano como se describe en el Ejemplo 11. Las Figuras 4-B1 a 4-B8 muestran una serie de micrografías SEM de perlas de poli (FAA) reticulado que se prepararon con cantidades crecientes de cloruro de sodio como se describe en el Ejemplo 12. Las Figuras 5A y 5B muestran micrografías SEM de perlas de poli (FAA) reticulado preparadas mediante polimerización de monómero de fluoroacrilato de t-butilo como se describe en el Ejemplo 8D.

Descripción detallada

Composiciones estabilizadas de alcohol de azúcar lineal

La presente invención está dirigida a un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal, o a una composición, preferiblemente una composición farmacéutica que comprende dicho terpolímero. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la esta invención comprenden agua también presente en una cantidad suficiente para reducir o ayudar en la reducción de la liberación de ión fluoruro del terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal durante el almacenamiento. La sal del polímero reticulado de intercambio catiónico comprende un grupo de flúor y un grupo de ácido en su forma de sal, y es el producto de la polimerización de tres unidades de monómero diferentes. Un monómero comprende un grupo de flúor y un grupo de ácido (en forma de ácido, de sal o protegida) y los otros monómeros son un monómero de arileno difuncional y un monómero de alquileo difuncional. Estas composiciones farmacéuticas son útiles para unir el potasio en el tracto gastrointestinal. Se observa una mejora en la eficacia, y/o en la tolerabilidad en diferentes regímenes de dosificación, en comparación con las composiciones sin el alcohol de azúcar lineal, y opcionalmente incluyendo agua.

Se añade un alcohol de azúcar lineal a la composición que contiene la sal del polímero reticulado de intercambio catiónico en una cantidad eficaz para estabilizar la sal del polímero, y generalmente de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de alcohol de azúcar lineal basándose en el peso total de la composición.

El poliol lineal se selecciona del grupo que consiste en arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, manitol, ribitol, sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos. El alcohol de azúcar lineal se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en D-(+)arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol, ribitol, D-sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos, más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en D-(+)arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, D-manitol, ribitol, D-sorbitol, xilitol, y combinaciones de los mismos, y mucho más preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en xilitol, sorbitol, y una combinación de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene de aproximadamente 15 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso de alcohol de azúcar lineal de estabilización en base al peso total de la composición. En diversas realizaciones, esta concentración de alcohol de azúcar lineal es suficiente para reducir la liberación de ión fluoruro del terpolímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno tras el almacenamiento en comparación con una composición por lo demás idéntica que no contiene alcohol de azúcar de estabilización a la misma temperatura y tiempo de almacenamiento.

El contenido de humedad de la composición se puede equilibrar con el alcohol de azúcar lineal estabilizante para proporcionar un polímero estabilizado en la composición. En general, a medida que aumenta el contenido de humedad de la composición, puede reducirse la concentración de alcohol de azúcar. Sin embargo, el contenido de humedad no debe elevarse tan alto como para evitar que la composición fluya libremente durante las operaciones de fabricación o envasado. En general, el contenido de humedad puede variar de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 30 por ciento en peso en base al peso total de la composición. Más específicamente, el contenido de humedad puede ser de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 25 % en peso en base al peso total de la composición del polímero, alcohol de azúcar lineal y agua. En un caso específico, la composición farmacéutica comprende aproximadamente el 10-40 % en peso de alcohol de azúcar lineal, aproximadamente el 1-30 % en peso de agua y el resto de polímero reticulado de intercambio catiónico, con el porcentaje en peso basado en el peso total de alcohol de azúcar lineal, agua y polímero. Además, en un caso específico, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 15 % en peso a aproximadamente el 35 % en peso de alcohol de azúcar lineal, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso de agua y el resto es el polímero reticulado de intercambio catiónico, con el porcentaje en peso basado en el peso total de alcohol de azúcar lineal, agua y polímero. En otro caso específico, la composición farmacéutica comprende de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de alcohol de azúcar lineal y el resto es el polímero de intercambio catiónico reticulado, con el porcentaje en peso basado en el peso total de alcohol de azúcar lineal y polímero.

El contenido de humedad puede medirse de una manera conocida por los expertos en la técnica. El contenido de humedad en la composición puede determinarse por dos métodos: (a) método termogravimétrico a través de un analizador de humedad durante la fabricación en planta o (b) medición de pérdida en el secado de acuerdo con la Farmacopea de EE. UU. (USP) <731>. La condición operativa para el método termogravimétrico a través del analizador de humedad es 0,3 g de composición de polímero calentada a aproximadamente 160 °C durante aproximadamente 45 min. La condición de operativa para el método de la USP <731> es 1,5-2 g de composición de polímero calentada a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 16 horas bajo vacío de 25-35 mbar.

Desde un punto de vista estabilizador, la concentración de fluoruro inorgánico (por ejemplo, a partir de ión fluoruro) en la composición farmacéutica es menor de aproximadamente 1000 ppm, menor de aproximadamente 500 ppm o menor de aproximadamente 300 ppm en condiciones de almacenamiento típicas. Más particularmente, la concentración de fluoruro inorgánico en la composición farmacéutica es inferior a aproximadamente 1000 ppm después del almacenamiento en condiciones de almacenamiento acelerado (aproximadamente 40 °C durante aproximadamente 6 semanas), menos de aproximadamente 500 ppm después del almacenamiento a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C durante aproximadamente 6 semanas), o menos de aproximadamente 300 ppm después del almacenamiento refrigerado (aproximadamente 5 °C durante aproximadamente 6 semanas). Adicionalmente, la concentración de fluoruro inorgánico en la composición farmacéutica es generalmente un 50 % menor y preferiblemente un 75 % menor que la concentración de fluoruro inorgánico en la composición por lo demás idéntica que no contiene alcohol de azúcar estabilizante a la misma temperatura y tiempo de almacenamiento.

Polímeros reticulados de intercambio catiónico de propiedades físicas mejoradas

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico de la presente invención son terpolímeros estabilizados reticulados de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal.

La presente invención se refiere a métodos para eliminar potasio o tratar la hipercalcemia en un sujeto animal que lo necesite por administración de un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que tiene combinaciones de tamaños de partícula y distribuciones de tamaño de partícula, forma de partícula, tensión de fluencia, viscosidad, compresibilidad, morfología superficial y/o relaciones de hinchamiento particulares. Los polímeros incluyen cationes de calcio que pueden intercambiarse por potasio *in vivo* para eliminar potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto que lo necesita y, por lo tanto, son polímeros de unión a potasio. Los términos polímero reticulado de intercambio catiónico y polímero de unión a potasio se usan indistintamente en el presente documento, es decir, un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal puede referirse a un polímero reticulado de intercambio catiónico y a un polímero de unión a potasio. Como comprenderán los expertos en la técnica, determinadas

propiedades de los polímeros proceden de las propiedades físicas de la forma del polímero, y así el término partícula se usa generalmente para referirse a dichas propiedades.

5 Los polímeros reticulados de intercambio catiónico usados en la invención están preferiblemente en la forma de partículas sustancialmente esféricas. Como se usa en el presente documento, el término "sustancialmente" significa generalmente partículas redondeadas que tienen una relación de aspecto promedio de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,0. La relación de aspecto es la relación entre la dimensión lineal más grande de una partícula con respecto a la dimensión lineal más pequeña de la partícula. Las relaciones de aspecto pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica. Esta definición incluye partículas esféricas, que por definición tienen una relación de aspecto de 1,0. En algunas realizaciones, las partículas tienen una relación de aspecto promedio de aproximadamente 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8 o 2,0. Las partículas pueden ser redondas o elípticas cuando se observan con un aumento en el que el campo de visión es al menos dos veces el diámetro de la partícula. Véase, por ejemplo, la Figura 1A.

15 Las partículas de polímero reticulado de intercambio catiónico preferiblemente tienen un diámetro medio de aproximadamente de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm . Los intervalos específicos son donde las partículas reticuladas de intercambio catiónico tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 200 μm , de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 150 μm , o de aproximadamente 20 μm a aproximadamente 125 μm . Otros intervalos incluyen de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 150 μm , de aproximadamente 35 μm a aproximadamente 125 μm , o de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 125 μm . Los tamaños de partícula, incluyendo diámetros medios, distribuciones, etc., pueden determinarse usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, la Farmacopea de EE.UU. (USP) <429> desvela métodos para determinar los tamaños de partícula.

25 Diversas partículas de polímero reticulado de intercambio catiónico también tienen menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; particularmente, menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; más particularmente, menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm ; e incluso más particularmente, menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 10 μm . En otros casos, los intervalos específicos son de menos de aproximadamente el 4 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 20 μm ; menos de aproximadamente el 2 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 30 μm ; menos de aproximadamente el 1 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40 μm ; o menos de aproximadamente el 0,5 por ciento en volumen de las partículas que tienen un diámetro de menos de aproximadamente 40 μm . En diversas realizaciones, el polímero reticulado de intercambio catiónico tiene una distribución del tamaño de partícula en la que no más de aproximadamente el 5 % en volumen de las partículas tienen un diámetro menor de aproximadamente 30 μm (es decir, $D(0,05) < 30 \mu\text{m}$), no más de aproximadamente el 5 % en volumen de las partículas tienen un diámetro mayor de aproximadamente 250 μm (es decir, $D(0,05) > 250 \mu\text{m}$), y al menos aproximadamente el 50 % en volumen de las partículas tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 70 a aproximadamente 150 μm .

50 La distribución de partícula del polímero reticulado de intercambio catiónico puede describirse como extensión. La extensión de la distribución de partícula se define como $(D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)$, donde $D(0,9)$ es el valor en el que el 90 % de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor, $D(0,1)$ es el valor en el que el 10 % de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor, y $D(0,5)$ es el valor en el que el 50 % de las partículas tienen un diámetro por encima de ese valor, y el 50 % de las partículas tienen un diámetro por debajo de ese valor según se mide por difracción láser. La extensión de la distribución de partícula es típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,95, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,90, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,85. Las distribuciones del tamaño de partícula pueden medirse usando el Método Niro N.º A 8 d (revisado en septiembre de 2005), disponible en GEA Niro, Dinamarca, usando el Mastersizer Malvern.

60 Otra propiedad deseable que los polímeros reticulados de intercambio catiónico pueden poseer es una viscosidad cuando se hidratan y se sedimentan de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 1.000.000 Pa·s, de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 800.000 Pa·s, de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 600.000 Pa·s, de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 500.000 Pa·s, de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 250.000 Pa·s, o de aproximadamente 10.000 Pa·s a aproximadamente 150.000 Pa·s, de aproximadamente 30.000 Pa·s a aproximadamente 1.000.000 Pa·s, de aproximadamente 30.000 Pa·s a aproximadamente 500.000 Pa·s, o de aproximadamente 30.000 Pa·s a aproximadamente 150.000 Pa·s, midiéndose la viscosidad a una velocidad de cizalladura de 0,01 s⁻¹. Esta viscosidad

se midió usando un polímero húmedo preparado mezclando el polímero vigorosamente con un ligero exceso de líquido intestinal simulado (por USP <26>), permitiendo que la mezcla sedimentara durante 3 días a 37 °C, y por decantación del líquido libre del polímero húmedo sedimentado. La viscosidad de cizallamiento en estado estable de este polímero húmedo puede determinarse utilizando un reómetro Bohorn VOR (disponible en Malvern Instruments Ltd., Malvern, Reino Unido) o equivalente con una geometría de placa paralela (placa superior de 15 mm de diámetro y placa inferior de 30 mm de diámetro, y espacio entre placas de 1 mm) y la temperatura se mantiene a 37 °C.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico pueden tener además una tensión de fluencia hidratada y sedimentada de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 3000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1500 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 1000 Pa, de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 750 Pa, o de aproximadamente 150 Pa a aproximadamente 500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 4000 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 2500 Pa, de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 1000 Pa, o de aproximadamente 200 Pa a aproximadamente 750 Pa. Las mediciones de barrido de esfuerzo dinámico (es decir, la tensión de fluencia) pueden realizarse usando un reómetro Reologica STRESSTECH (disponible en Reologica Instruments AB, Lund, Suecia) o equivalente de una forma conocida por los expertos en la técnica. Este reómetro tiene también una geometría de placas paralelas (placa superior de 15 mm de diámetro, placa inferior de 30 mm de diámetro, y distancia entre placas de 1 mm), y la temperatura se mantiene a 37 °C. Puede usarse una frecuencia constante de 1 Hz con dos periodos de integración mientras el esfuerzo de cizalladura aumenta de 1 a 10⁴ Pa.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico usados en esta invención tienen también características deseables de compresibilidad y densidad aparente en la forma de un polvo seco. Algunas de las partículas de los polímeros reticulados de intercambio catiónico en forma seca tienen una densidad aparente de aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,82 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,84 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,5 g/cm³, de aproximadamente 0,8 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³, o de aproximadamente 0,86 g/cm³ a aproximadamente 1,2 g/cm³. La densidad aparente afecta al volumen de polímero reticulado de intercambio catiónico necesario para su administración a un paciente. Por ejemplo, una densidad aparente elevada significa que un volumen menor proporcionará el mismo número de gramos de polímero reticulado de intercambio catiónico. Este volumen menor puede mejorar el cumplimiento por el paciente al permitir que el paciente perciba que está tomando una cantidad inferior debido al menor volumen.

Un polvo compuesto por las partículas del polímero reticulado de intercambio catiónico en forma seca tiene un índice de compresibilidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 15, de aproximadamente 3 a aproximadamente 14, de aproximadamente 3 a aproximadamente 13, de aproximadamente 3 a aproximadamente 12, de aproximadamente 3 a aproximadamente 11, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15, de aproximadamente 5 a aproximadamente 13, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 11. El índice de compresibilidad se define como $100 * (TD-BD)/TD$, en la que BD y TD son la densidad aparente y la densidad de compactación, respectivamente. El método para medir la densidad aparente y la densidad de compactación se describe más adelante en el Ejemplo 10. Además, la forma en polvo de los polímeros reticulados de intercambio catiónico se sedimenta en su volumen más pequeño más fácilmente que los polímeros usados convencionalmente para tratar la hipercalemia. Este hecho define la diferencia entre la densidad aparente y la densidad de compactación (densidad del polvo medida después de la compactación de un número preestablecido de veces) de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 13 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 12 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 11 %, de aproximadamente el 3 % a aproximadamente el 10 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 14 %, de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 12 %, o de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % de la densidad aparente.

En general, los polímeros de unión a potasio en forma de partículas no son absorbidos del tracto gastrointestinal. El término "no absorbido" y sus equivalentes gramaticales no pretenden indicar que la totalidad de la cantidad de polímero administrado no se absorba. Es de esperar que puedan absorberse determinadas cantidades del polímero. En particular, aproximadamente el 90 % o más del polímero no se absorbe, más particularmente aproximadamente el 95 % o más no se absorbe, incluso más particularmente aproximadamente el 97 % o más no se absorbe, y mucho más particularmente aproximadamente el 98 % o más del polímero no se absorbe.

La relación de hinchamiento de los polímeros de unión a potasio en tampón isotónico fisiológico, que es representativo del tracto gastrointestinal, es típicamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3, y más específicamente, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2,5. En algunas realizaciones, los polímeros reticulados de intercambio catiónico de la invención tienen una relación de hinchamiento de menos de 5, menos de aproximadamente 4, menos de aproximadamente 3, menos de aproximadamente 2,5, o menos de aproximadamente 2. Los polímeros de la invención son materiales reticulados, lo que significa que en general no se disuelven en disolventes, y, como máximo, se hinchan en disolventes. Como se usa en el presente documento, la "relación de hinchamiento" se refiere al número de gramos de disolvente capturados por un gramo de polímero reticulado no solvatado de otro modo cuando se equilibra en un entorno acuoso. Cuando se toma más de una medición del

hinchamiento de un polímero dado, se calcula la media de las mediciones como relación de hinchamiento. El hinchamiento del polímero puede calcularse también por la ganancia porcentual del polímero no solvatado de otro modo tras la captura del disolvente. Por ejemplo, una relación de hinchamiento del 1 corresponde a un hinchamiento del polímero del 100 %.

5 Los polímeros reticulados de intercambio catiónico que tienen una morfología superficial ventajosa son polímeros en forma de partículas sustancialmente esféricas con una superficie sustancialmente lisa. Una superficie sustancialmente lisa es una superficie en la que la distancia media entre el pico con respecto al valle de una característica de superficie determinada de forma aleatoria en varias características de superficie diferentes y en varias partículas diferentes es inferior a 2 μm , inferior a aproximadamente 1 μm , o inferior a aproximadamente 0,5 μm . Típicamente, la distancia media entre el pico y el valle de una característica de superficie es inferior a 1 μm .

15 La morfología superficial puede medirse usando varias técnicas que incluyen las destinadas a medir la rugosidad. La rugosidad es una medida de la textura de una superficie. Se cuantifica mediante las desviaciones verticales de una superficie real con respecto a su forma ideal. Si estas desviaciones son grandes, la superficie es rugosa; si son pequeñas la superficie es lisa. Típicamente se considera que la rugosidad es el componente de alta frecuencia y corta longitud de onda de una superficie medida. Por ejemplo, la rugosidad puede medirse usando métodos de contacto o sin contacto. Los métodos de contacto implican el arrastre de un punzón de medida a través de la superficie; estos instrumentos incluyen perfilómetros y microscopios de fuerza atómica (AFM). Los métodos sin contacto incluyen interferometría, microscopía confocal, capacitancia eléctrica y microscopía electrónica. Estos métodos se describen en más detalle en el Capítulo 4 de: Surface Roughness and Microtopography de L. Mattson en Surface Characterization, ed. por D. Brune, R. Hellborg, H.J. Whitlow, O.Hunderi, Wiley-VCH, 1997.

25 Para medidas tridimensionales, se ordena a la sonda que realice un barrido en un área bidimensional de la superficie. La separación entre puntos de datos puede no ser la misma en las dos direcciones. Otra forma de medir la rugosidad superficial consiste en romper las partículas de muestra y obtener una micrografía SEM similar a la de la Figura 1B. De esta forma, puede obtenerse una vista lateral de la superficie y puede medirse el relieve de la superficie.

30 La rugosidad superficial puede controlarse de diversas formas. Por ejemplo, se determinaron tres enfoques para preparar partículas de poli (α -fluoroacrilato) que tienen una superficie más lisa. El primer enfoque consistía en incluir un disolvente que era un disolvente aceptable para los monómeros y el producto polimérico. El segundo enfoque consistía en reducir la solvatación de la fase orgánica en la fase acuosa mediante un método de desalación. El tercer enfoque consistía en aumentar el carácter hidrófobo del monómero de fluoroacrilato de partida. Estos enfoques se describen más en detalle en los Ejemplos 11-13.

35 Los regímenes de dosificación para el tratamiento crónico de hipercalemia pueden mejorar el cumplimiento por parte de los pacientes, en particular para polímeros reticulados de intercambio catiónico que se toman en cantidades de gramo. La presente invención está dirigida también a métodos de eliminación crónica de potasio de un mamífero que lo necesita, y en particular el tratamiento crónico de la hipercalemia con un ligando de potasio que es un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal.

45 Se ha encontrado ahora que al usar las partículas del polímero, la dosis de unión de potasio una vez al día es sustancialmente equivalente a la dosis de unión de potasio dos veces al día, que es también sustancialmente equivalente a la dosis tres veces al día. Como se muestra en los ejemplos, los voluntarios que recibieron un alcohol de azúcar lineal estabilizado, sal de calcio de partícula de polímero reticulado de ácido poli-alfa-fluoroacrilico una vez al día excretaron el 82,8 % de la cantidad de potasio fecal que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad de la misma partícula de polímero de unión tres veces al día. También se ha demostrado que los voluntarios que recibieron un alcohol de azúcar lineal estabilizado, sal de calcio de partícula de polímero reticulado de ácido poli-alfa-fluoroacrilico dos veces al día excretaron el 91,5 % de la cantidad de potasio fecal que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad de la misma partícula de polímero tres veces al día. La excreción fecal es una medida in vivo de la eficacia que se relaciona con la disminución de potasio en suero en sujetos que lo necesitan.

55 Estos resultados no se basaron en la administración con las comidas ni se basaron en ninguna formulación en particular. En particular, las partículas de polímero de unión a potasio como se usan en esta invención son sustancialmente no reactivas con el alimento y pueden añadirse a productos alimentarios típicos (por ejemplo, agua, pudín, salsa de manzana, productos de pastelería, etc.), que se suma a una mejora del cumplimiento (en particular para pacientes que siguen una alimentación con restricción de agua en la dieta). Sustancialmente no reactivas significa en este contexto que las partículas del polímero no modifican eficazmente el sabor, la consistencia u otras propiedades del alimento en el que se mezclan o se ponen. Además, las partículas del polímero como se usan en esta invención pueden administrarse sin relación con la hora de las comidas. De hecho, dado que el potasio que se une no procede de las comidas, sino que es potasio que es excretado en el tracto gastrointestinal, la administración puede tener lugar en cualquier momento. Los regímenes de dosificación también tienen en cuenta las otras realizaciones analizadas en el presente documento, incluyendo la capacidad, la cantidad y la forma de partícula.

65 Se ha encontrado también que las partículas del polímero como se usan en esta invención son bien toleradas cuando

se administran una vez al día o dos veces al día en comparación con tres veces al día. Se divulgan también métodos de eliminación de potasio de un sujeto animal mediante la administración de las partículas del polímero o una composición farmacéutica que comprende las partículas del polímero y de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de un alcohol de azúcar lineal una vez al día, en la que menos del 25 % de los sujetos que toman las partículas del polímero o composición una vez al día sufren eventos gastrointestinales adversos leves o moderados. Los eventos gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, las partículas o la composición del polímero se administran dos veces al día y menos del 25 % de los sujetos que toman las partículas o la composición del polímero dos veces al día sufren eventos gastrointestinales adversos leves o moderados. En algunos casos, los sujetos que toman las partículas o la composición del polímero una vez al día o dos veces al día no experimentan eventos gastrointestinales adversos graves. Las partículas o las composiciones de polímeros como se usan en la invención tienen aproximadamente un 50 % o más de tolerabilidad en comparación con las mismas partículas o composición del polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, de cada dos pacientes en los que la administración del polímero tres veces al día es bien tolerada, existe al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día es bien tolerada. En algunos casos, las partículas o composiciones del polímero tienen aproximadamente el 75 % o más de tolerabilidad en comparación con las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que las partículas o composiciones del polímero de la invención administradas una vez al día o dos veces al día tienen aproximadamente el 85 % o más de tolerabilidad que las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que las partículas o composiciones del polímero administradas una vez al día o dos veces al día tienen aproximadamente el 95 % o más de tolerabilidad que las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que las partículas o composiciones del polímero administradas una vez al día o dos veces al día tienen aproximadamente sustancialmente la misma tolerabilidad que las mismas partículas o composición de polímero de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

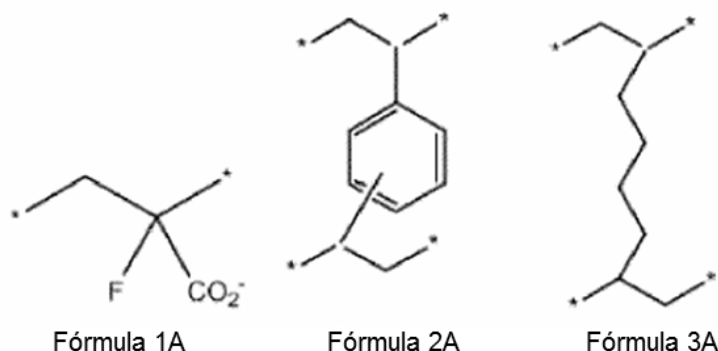
Cuando la administración es bien tolerada, existirá una modificación o interrupción de la dosis limitada o poco significativa por parte del sujeto. En algunas realizaciones, bien tolerada significa que no existe una relación aparente en la dosis con eventos gastrointestinales adversos. En algunas de estas realizaciones, bien tolerada significa que no se comunican los siguientes efectos adversos gastrointestinales entre un número estadísticamente significativo de sujetos, incluyendo los efectos seleccionados del grupo que consiste en flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y vómitos. En particular, los ejemplos muestran también que no se produjeron eventos gastrointestinales adversos graves en los sujetos.

En general, la fracción de ionización de los grupos de ácido de los polímeros usados en esta invención es superior a aproximadamente el 75 % a pH fisiológico (por ejemplo, aproximadamente pH 6,5) en el colon y la capacidad de unión a potasio in vivo es mayor de aproximadamente 0,6 mEquiv./gramo, más particularmente mayor de 0,8 mEquiv./gramo, y más en particular todavía mayor de 1,0 mEquiv./gramo. Generalmente, la ionización de los grupos ácidos es mayor de aproximadamente el 80 %, más particularmente, es mayor de aproximadamente el 90 %, y mucho más particularmente es de aproximadamente el 100 % a pH fisiológico del colon (por ejemplo, aproximadamente pH 6,5). Los polímeros que contienen ácido se pueden administrar en su forma sustancialmente anhidra o de sal y generan la forma ionizada cuando entran en contacto con líquidos fisiológicos.

El polímero reticulado de intercambio catiónico incluye un grupo de reducción de pKa que es un sustituyente aceptor de electrones, específicamente fluoruro unido al átomo de carbono alfa con respecto al grupo de ácido.

Cualquiera de las composiciones farmacéuticas de la invención puede comprender un polímero reticulado de intercambio carboxílico como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

El polímero reticulado de intercambio catiónico comprende las Fórmulas 1A, 2A, y 3A, en las que las Fórmulas 1A, 2A y 3A se representan generalmente por las siguientes estructuras.



En la Fórmula 1A, el ácido carboxílico está en la forma de sal y equilibrada con un contraión de Ca^{2+} . De este modo, pueden asociarse dos ácidos carboxílicos con el catión divalente.

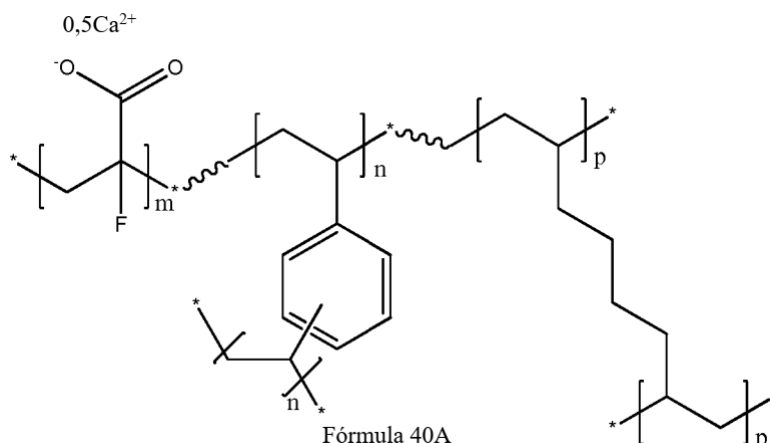
5 Los polímeros descritos en el presente documento son polímeros generalmente aleatorios en los que el orden exacto de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A o 3A (derivadas de los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, o 33A) no es predeterminado.

10 Dos de los tres monómeros de reticulación difuncionales que tienen diferentes velocidades de reacción con el monómero de fluoroacrilato de metilo (MeFA). Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que durante la polimerización, el uso de dos monómeros de reticulación diferentes que tienen diferentes velocidades de reacción con el monómero de Fórmula 11A (por ejemplo, MeFA) permite un monómero de reticulación de velocidad más rápida que se consumirá antes que los otros monómeros, creando un intermedio que sea rico en el monómero de velocidad más rápida. Esto, a su vez, permite que los monómeros restantes se consuman de modo que un segundo reticulador de velocidad de reactividad más lenta proporciona una reticulación adicional. La demostración, por ejemplo, puede provenir del análisis del producto polimérico que revela una distribución de unidades de reticulación dentro de la estructura de manera que el monómero de velocidad de reacción más alta es más rico presente en la porción o porciones del polímero producido anteriormente en la reacción de polimerización, mientras que la estructura del monómero de velocidad de reacción más baja es más rico en la porción o porciones del producto final producido más tarde en el tiempo.

25 En una realización, el polímero contiene unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A y 3A y tiene una relación en peso de la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 3 de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 2:1 a 1:2, o aproximadamente 1:1. Adicionalmente, este polímero puede tener una relación molar de la unidad estructural de Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural de Fórmula 3A de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 3,5:1; de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,3:1, de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 0,9, o aproximadamente 0,85:1.

30 Las unidades estructurales del terpolímero pueden tener relaciones específicas, por ejemplo, en las que las unidades estructurales correspondientes a la Fórmula 1A constituyen al menos aproximadamente el 85 % en peso o de aproximadamente 80 a aproximadamente el 95 % en peso, de aproximadamente el 85 % en peso a aproximadamente el 93 % en peso, o de aproximadamente el 88 % en peso a aproximadamente el 92 % en peso en base al peso total de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A, y 3A, calculadas en base a las cantidades de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A usadas en la reacción de polimerización, y la relación en peso de la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural correspondiente a la Fórmula 3A es de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:1. Además, la relación de las unidades estructurales cuando se expresan como la fracción molar de la unidad estructural de Fórmula 1A en el polímero es de al menos aproximadamente 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94, o de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,92 en base al número total de moles de las unidades estructurales de las Fórmulas 1A, 2A, y 3A calculadas a partir de la cantidad de monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A usadas en la reacción de polimerización, y la relación molar de la unidad estructural de Fórmula 2A con respecto a la unidad estructural de Fórmula 3A es de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 3,5:1, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,3:1, de aproximadamente 0,8:1 a aproximadamente 0,9:1, o aproximadamente 0,85:1.

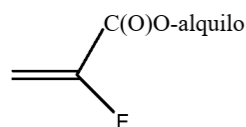
50 Usando el proceso de polimerización descrito en el presente documento, con monómeros representados generalmente por las Fórmulas 11A, 22A y 33A, seguido de hidrólisis e intercambio de iones de calcio, se obtiene un polímero representado por la estructura general que se muestra a continuación:



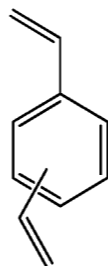
en la que m está en el intervalo de aproximadamente el 85 a aproximadamente el 93 % en moles, n está en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en moles, y p está en el intervalo de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 10 % en moles, que se calcula basándose en las relaciones de monómeros añadidos a la mezcla de polimerización. Los enlaces ondulados en las estructuras poliméricas de Fórmula 40A se incluyen para representar la unión aleatoria de unidades estructurales entre sí en donde la unidad estructural de Fórmula 1A se puede unir a otra unidad estructural de Fórmula 1A, una unidad estructural de Fórmula 2A, o una unidad estructural de Fórmula 3A; las unidades estructurales de las Fórmulas 2A y 3A tienen el mismo rango de posibilidades de unión.

La mezcla de polimerización también puede contener componentes que no están incorporados químicamente en el polímero.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico son el producto de reacción de una mezcla de polimerización que comprende los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A, y 33A que tienen la estructura:



Fórmula 11A



Fórmula 22A



Fórmula 33A

en la que alquilo se selecciona preferiblemente de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-pentilo, sec-pentilo, o terc-pentilo. Mucho más preferiblemente, el grupo alquilo es metilo o terc-butilo. El resto -O-alquilo protege el resto carboxilo de la reacción con otros restos reactivos durante reacción de polimerización y puede eliminarse por hidrólisis u otros métodos de desprotección como se describe en más detalle a continuación.

Además, la mezcla de reacción de polimerización contiene al menos aproximadamente un 80 % en peso, particularmente al menos aproximadamente el 85 % en peso, y más particularmente al menos aproximadamente el 90 % en peso o de aproximadamente el 80 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso, de aproximadamente el 85 % en peso a aproximadamente el 95 % en peso, de aproximadamente el 85 % en peso a aproximadamente el 93 % en peso o de aproximadamente 88 % en peso a aproximadamente el 92 % en peso de los monómeros correspondientes a la Fórmula 11A en base al peso total de los monómeros que se representan generalmente por las Fórmulas 11A, 22A y 33A. Adicionalmente, la mezcla de reacción puede comprender una unidad de Fórmula 11A que tiene una fracción molar de al menos aproximadamente 0,87 o de aproximadamente 0,87 a aproximadamente 0,94 o de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 0,92 en base al número total de moles de los monómeros presentes en el polímero que se representan generalmente por (i) las Fórmulas 11A, 22A y 33A.

En algunos casos, la mezcla de reacción contiene monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A y la relación en peso del monómero generalmente representada por la Fórmula 22A con respecto al monómero generalmente representado

por la Fórmula 33A de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 1:4 o aproximadamente 1:1. Además, esta mezcla tiene una relación molar del monómero de Fórmula 22A con respecto al monómero de Fórmula 33A o de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 7:1, de aproximadamente 0,2:1 a aproximadamente 3,5:1, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 1,3:1, de aproximadamente 0,8:1 a aproximadamente 0,9:1, o aproximadamente 0,85:1.

En una divulgación preferida, se emplea una reacción de polimerización iniciada en la que se usa un iniciador de polimerización en la mezcla de reacción de polimerización para ayudar al inicio de la reacción de polimerización. Cuando se prepara poli(metilfluoroacrilato) o (poliMeFA) en una reacción de polimerización en suspensión, la naturaleza del iniciador de radicales libres desempeña un papel en la calidad de la suspensión en términos de estabilidad de las partículas poliméricas, rendimiento de las partículas poliméricas, y la forma de las partículas poliméricas. El uso de iniciadores de radicales libres insolubles en agua, tal como el peróxido de lauroilo, puede producir partículas de polímero con un alto rendimiento. Sin desear quedar ligado por ninguna teoría concreta, se cree que un iniciador de radicales libres insoluble en agua inicia la polimerización principalmente dentro de la fase dispersa que contiene los monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A. Tal esquema de reacción proporciona partículas de polímero en lugar de un gel de polímero a granel. Por lo tanto, el proceso utiliza iniciadores de radicales libres con una solubilidad en agua inferior a 0,1 g/l, particularmente inferior a 0,01 g/l. En realizaciones particulares, se producen partículas de politrifluoroacrilato con una combinación de un iniciador de radicales libres de baja solubilidad en agua y la presencia de una sal en la fase acuosa, tal como cloruro de sodio.

El iniciador de la polimerización se puede elegir de una variedad de clases de iniciadores. Por ejemplo, los iniciadores que generan radicales que imitan a los polímeros tras la exposición al calor incluyen peróxidos, persulfatos o iniciadores de tipo azo (por ejemplo, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), peróxido de lauroilo (LPO), hidroperóxido de terc-butilo, dimetil-2,2'-azobis(2-metilpropionato), 2,2'-azobis(2-metil-N-(2-hidroxiethyl)propionamida), 2,2'-azobis(2-(2-imidazolin-2-yl)propano), (2,2"-azo bis(2,4-dimetilvaleronitrilo), azobisisobutironitrilo (AIBN) o una combinación de los mismos. Otra clase de radicales iniciadores de polímeros son radicales generados a partir de reacciones redox, tales como persulfatos y aminas. Los radicales también pueden generarse al exponer a ciertos iniciadores a la luz UV o a la exposición al aire.

Para aquellas reacciones de polimerización que contienen componentes adicionales en la mezcla de polimerización que no están destinados a incorporarse en el polímero, dichos componentes adicionales comprenden típicamente tensioactivos, disolventes, sales, tampones, inhibidores de polimerización en fase acuosa y/u otros componentes conocidos por los expertos en la técnica. Cuando la polimerización se lleva a cabo en un modo de suspensión, los componentes adicionales pueden estar contenidos en una fase acuosa mientras que los monómeros y el iniciador pueden estar contenidos en una fase orgánica. Cuando está presente una fase acuosa, la fase acuosa puede estar compuesta por agua, tensioactivos, estabilizadores, tampones, sales e inhibidores de la polimerización. Un tensioactivo se puede seleccionar del grupo que consiste en aniónico, catiónico, no iónico, anfótero, zwitteriónico, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos aniónicos se basan típicamente en aniones sulfato, sulfonato o carboxilato. Estos tensioactivos incluyen, dodecilsulfato sódico (SDS), laurilsulfato de amonio, otras sales de sulfato de alquilo, laureth sulfato sódico (o lauril éter sulfato sódico (SLES)), sal sódica de N-lauroilsarcosina, óxido de laurildimetilamina (LDAO), bromuro de etiltrimetilamonio (CTAB), sal sódica de bis (2-etilhexil)sulfosuccinato, alquilbencenosulfonato, jabones, sales de ácidos grasos o una combinación de los mismos. Los tensioactivos catiónicos, por ejemplo, contienen cationes de amonio cuaternario. Estos tensioactivos son bromuro de cetil trimetilamonio (CTAB) o bromuro de hexadecil trimetil amonio), cloruro de cetilpiridinio (CPC), sebo amina polietoxilada (POEA), cloruro de benzalconio (BAC), cloruro de bencetonio (BZT) o una combinación de los mismos. Los tensioactivos zwitteriónicos o anfóteros incluyen dodecil betaína, dodecil dimetilamina óxido, cocoamidopropil betaína, coco anfoglucinato, o una combinación de los mismos. Los tensioactivos no iónicos incluyen alquil poli(óxido de etileno), copolímeros de poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno) (comercialmente llamados poloxámeros o poloxaminas), alquilpoliglucósidos (incluyendo octil glucósido, decilmaltosida, alcoholes grasos, alcohol cetílico, alcohol oleílico, cocamida MEA, cocamida DEA), o una combinación de los mismos. Otros tensioactivos farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica y se describen en McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, Edición norteamericana (2007).

Los estabilizantes de la reacción de polimerización se pueden seleccionar del grupo que consiste en polímeros orgánicos y estabilizadores de partículas inorgánicos. Los ejemplos incluyen alcohol polivinílico-co-acetato de vinilo, y su gama de productos hidrolizados, polivinilacetato, polivinilpirolidona, sales de ácido poliacrílico, éteres de celulosa, gomas naturales o una combinación de los mismos.

Los tampones se pueden seleccionar del grupo que consiste en, por ejemplo, ácido 4-2- hidroxietil-1-piperazinaetanosulfónico, ácido 2- {[tris(hidroxiometil)metil]amino}etanosulfónico, ácido 3-(N-morfolino)propanosulfónico, ácido piperazina-N,N'-bis(2-etanosulfónico), fosfato sódico dibásico heptahidrato, fosfato sódico monobásico monohidrato, o una combinación de los mismos.

Las sales de reacción de polimerización pueden seleccionarse del grupo que consiste en cloruro de potasio, cloruro de calcio, bromuro de potasio, bromuro de sodio, bicarbonato de sodio, peroxodisulfato de amonio, o una combinación de los mismos.

Pueden usarse inhibidores de polimerización como se conoce en la técnica y se seleccionan del grupo que consiste en 1,1,3-tris(2-metil-4-hidroxi-5-terc-butilfenil)butano, 1,3,5-trimetil-2,4,6-tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil)benzeno, 1-aza-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octano-5- metanol, 2,2'-etilideno-bis(4,6-di-terc-butilfenol), 2,2'-etilidenobis(4,6-di-terc-butilfenil) fluorofosfito, 2,2'-metilenobis(6-terc-butil-4-etilfenol), 2,2'-metilenobis(6-terc-butil-4- metilfenol), 2,5-di-terc-butil-4-metoxifenol, 2,6-di-terc-butil-4-(dimetilaminometil)fenol, 2-heptanona oxima, 3,3',5,5'-tetrametilbifenil-4,4'-diol, 3,9- bis(2,4-dicumilfenoxi)-2,4,8,10-tetraoxa-3,9-difosfapiro[5,5]undecano, 4,4-dimetiloxazolidina, 4-metil-2-pentanona oxima, 5-etil-1-aza-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octano, 6,6'-dihidroxi-5,5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3,3'-dicarboxaldehído, 3,3'-tiodipropionato de distearilo, 3,3'-tiodipropionato de ditetradecilo, 3,3'-tiodipropionato de ditridecilo, 3-(3,5-di-terc-butil-4-hidroxifenil)propionato de octadecilo, pentaeritritol tetraquis(3,5-di-terc-butil-4-hidroxihidrocinnamato), poli(1,2-dihidro-2,2,4-trimetilquinolina), D-isoascorbato sódico monohidrato, tetraquis(2,4-di-terc-butilfenil)-4,4'-bifenildifosfonito, tris(3,5-di-terc-butil-4-hidroxibencil) isocianurato, tris(4-terc-butil-3-hidroxi-2,6-dimetilbencil) isocianurato, nitrito sódico, o una combinación de los mismos.

En general, la mezcla de polimerización se somete a condiciones de polimerización. Aunque se prefiere la polimerización en suspensión, como ya se ha analizado en el presente documento, los polímeros usados en esta invención también se pueden preparar en procesos de polimerización a granel, en solución o en emulsión. Los detalles de dichos procesos están dentro de la experiencia de un experto en la técnica en base a la divulgación de esta invención. Las condiciones de polimerización incluyen típicamente temperaturas de reacción de polimerización, presiones, mezcla y geometría del reactor, secuencia y velocidad de adición de mezclas de polimerización y similares. Las temperaturas de polimerización están típicamente en el intervalo de aproximadamente 50 a 100 °C. Las presiones de polimerización se ejecutan típicamente a presión atmosférica, pero pueden ejecutarse a presiones más altas (por ejemplo, 130 PSI de nitrógeno). La mezcla de polimerización depende de la escala de la polimerización y del equipo utilizado, y está dentro de la capacidad de un experto en la técnica. Diversos polímeros de alfa-fluoroacrilato y la síntesis de estos polímeros se describen en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º 2005/0220752.

Como se describe con más detalle en relación con los ejemplos en el presente documento, en diversas realizaciones particulares, el polímero reticulado de intercambio catiónico puede sintetizarse preparando una fase orgánica y una fase acuosa. La fase orgánica contiene típicamente un iniciador de polimerización y monómeros de las Fórmulas 11A, 22A y 33A. La fase acuosa generalmente contiene un estabilizador de suspensión de polimerización, una sal soluble en agua, agua, y opcionalmente un tampón. La fase orgánica y la fase acuosa se combinan entonces y se agitan en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla generalmente se calienta de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5 horas, se deja subir a 95 °C después de iniciar la polimerización, y luego se enfría a temperatura ambiente. Después de la refrigeración, la fase acuosa se elimina. Se añade agua a la mezcla, la mezcla se agita, y el sólido resultante se filtra. El sólido se lava con agua, alcohol, o mezclas de alcohol/agua.

Como se ha descrito anteriormente, los estabilizadores de suspensión de polimerización, tales como alcohol polivinílico, se usan para evitar la coalescencia de las partículas durante el proceso de polimerización. Además, se ha observado que la adición de cloruro de sodio en la fase acuosa disminuía la coalescencia y la agregación de partículas. Otras sales adecuadas para este fin incluyen sales que son solubles en la fase acuosa. En esta realización, se añaden sales solubles en agua a una concentración de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, particularmente de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso, e incluso más particularmente de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso.

Preferiblemente, se prepara una fase orgánica de 2-fluoroacrilato de metilo (90 % en peso), 1,7-octadieno (5 % en peso) y divinilbenceno (5 % en peso) y se añade el 0,5 % en peso de peróxido de lauroilo para iniciar la reacción de polimerización. Adicionalmente, se prepara una fase acuosa de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro de sodio y nitrito de sodio. En una atmósfera de nitrógeno y manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 30 °C, las fases acuosa y orgánica se mezclan juntas. Una vez mezclada por completo, la mezcla de reacción se calienta gradualmente con agitación continua. Después de que se inicia la reacción de polimerización, la temperatura de la mezcla de reacción se deja subir hasta aproximadamente 95 °C. Una vez que se completa la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se elimina la fase acuosa. El sólido se puede aislar por filtración una vez que se añade agua a la mezcla. El sólido filtrado se lava con agua y luego con una mezcla de metanol/agua. El producto resultante es un terpolímero reticulado de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

Como se analiza en el presente documento, después de la polimerización, el producto puede hidrolizarse mediante métodos conocidos en la técnica. Para la hidrólisis del polímero que tiene grupos éster para formar un polímero que tiene grupos de ácido carboxílico, preferiblemente, el polímero se hidroliza con una base fuerte (por ejemplo, NaOH, KOH, Mg(OH)₂ o Ca(OH)₂) para eliminar el grupo alquilo (por ejemplo, metilo) y formar la sal carboxilato. Como alternativa, el polímero puede hidrolizarse con un ácido fuerte (por ejemplo, HCl) para formar la sal carboxilato. Preferiblemente, el terpolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno se hidroliza con un exceso de una solución acuosa de hidróxido sódico a una temperatura de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C para producir terpolímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Típicamente, la reacción de

hidrólisis se realiza durante aproximadamente 15 a 25 horas. Después de la hidrólisis, el sólido se filtra y se lava con agua y/o un alcohol.

5 El catión de la sal de polímero formada en la reacción de hidrólisis u otra etapa de desprotección depende de la base utilizada en esa etapa. Por ejemplo, cuando se usa hidróxido de sodio como base, se forma la sal de sodio del polímero. Este ión de sodio puede intercambiarse por otro catión poniendo en contacto la sal de sodio con un exceso de una sal de metal acuosa para producir un sólido insoluble de la sal de polímero deseada. Después del intercambio iónico deseado, el producto se lava con un alcohol y/o agua y se seca directamente o se seca después de un tratamiento de deshidratación con alcohol desnaturalizado; preferiblemente, el producto se lava con agua y se seca directamente.

10 Por ejemplo, la sal de sodio del polímero reticulado de intercambio catiónico se convierte en la sal de calcio por lavado con una solución que sustituye el calcio por sodio, por ejemplo, usando cloruro de calcio, acetato de calcio, gluconato de lactato de calcio, o una combinación de los mismos, y más específicamente, para intercambiar iones de sodio por iones de calcio, el terpolímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se pone en contacto con un exceso de cloruro de calcio acuoso para producir un sólido insoluble de terpolímero reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

15

Usando este proceso de polimerización en suspensión, el polímero de poliMeFA reticulado se aísla con buen rendimiento, generalmente por encima de aproximadamente el 85 %, más específicamente por encima de aproximadamente el 90 %, e incluso más específicamente por encima de aproximadamente el 93 %. El rendimiento de la segunda etapa (es decir, hidrólisis) se produce preferiblemente al 100 %, proporcionando un rendimiento global por encima de aproximadamente el 85 %, más específicamente por encima de aproximadamente el 90 %, e incluso más específicamente por encima de aproximadamente el 93 %.

20

Para añadir un alcohol de azúcar lineal a las composiciones lineales estabilizadas con alcohol de azúcar lineal de la invención, la sal del polímero se suspende con una solución acuosa de alcohol de azúcar lineal (por ejemplo, sorbitol), típicamente con la suspensión que contiene una cantidad en exceso de alcohol de azúcar lineal basada en el peso del polímero. Realizar este paso puede reducir el fluoruro inorgánico en la composición. La suspensión se mantiene en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, tales como durante al menos 3 horas a temperatura y presión ambiente. Después, los sólidos se eliminan por filtración y se secan hasta el contenido de humedad deseado.

25

Las composiciones de la invención se prueban para determinar sus características y propiedades usando una diversidad de procedimientos de ensayo establecidos. Por ejemplo, el porcentaje de fluoruro inorgánico en la composición se ensaya mezclando una muestra seca de composición con C-Wax en una proporción definida, y haciendo un gránulo presionándolo con una fuerza de aproximadamente 40 kN en una copa de aluminio. El porcentaje de contenido de flúor se analiza por fluorescencia de rayos X de una manera conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando un Bruker AXS SRS 3400 (Bruker AXS, Wisconsin). En general, la cantidad de flúor orgánico en la composición es menor del 25 % en peso, preferiblemente menor del 20 % en peso, más preferiblemente del 7 % en peso al 25 % en peso y mucho más preferiblemente del 7 % en peso al 20 % en peso en base al peso total de la composición. El porcentaje de calcio en el polímero o composición se ensaya después de la extracción con un ácido apropiado (por ejemplo, ácido clorhídrico 3 M) usando análisis de espectroscopía de emisión óptica de plasma acoplada inductivamente (ICP-OES) de una manera conocida por los expertos en la técnica, por ejemplo, usando un Thermo IRIS Intrepid II XSP (Thermo Scientific, Waltham, MA). En general, la cantidad de calcio en el polímero está en el intervalo de aproximadamente el 8 % en peso a aproximadamente el 25 % en peso, y preferiblemente de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 20 % en peso, en base al peso total del polímero.

30

35

40

45

Además, por ejemplo, la capacidad de unión a potasio puede usarse para la caracterización de polímeros o composiciones. En este ejemplo, la capacidad de unión al potasio se realiza *in vitro* pesando y transfiriendo aproximadamente 300 mg de una muestra seca de polímero o composición a un vial de 40 ml con tapón de rosca, y luego añadiendo un volumen calculado de solución de KCl 200 mM para lograr una concentración de 20 mg/ml de sustancia de ensayo. El vial se agita vigorosamente durante dos horas, y el sobrenadante se filtra a través de un filtro de 0,45 µm seguido de dilución a 1:20 en agua. El sobrenadante se analiza para determinar la concentración de potasio a través de ICP-OES, y la unión al potasio se calcula usando la siguiente fórmula.

50

$$\text{Unión a potasio} = \frac{20 (\text{factor de dilución})}{20 \text{ mg/ml}(\text{conc. muestra})} \times ([K]_{\text{blanco}} - [K]_{\text{muestra}}) \frac{\text{mmol K}}{\text{g de polímero}}$$

55

Un aspecto de la invención es un método para eliminar iones de potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesita con un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal o una composición farmacéutica de la invención. El polímero reticulado de intercambio catiónico generalmente tiene una alta capacidad de intercambio global. La capacidad de intercambio global es la cantidad máxima de cationes unidos por el polímero reticulado de intercambio catiónico medido en mEquiv./g. Se desea una mayor capacidad de intercambio ya que es una medida de la densidad de los grupos de ácido en el polímero y cuando más ácidos son los grupos por unidad de peso, mayor es la capacidad de intercambio global del polímero.

60

La capacidad de unión *in vivo* es relevante para el beneficio terapéutico en un paciente. En general, una mayor capacidad de unión *in vivo* da como resultado un efecto terapéutico más pronunciado. Sin embargo, dado que los

65

pacientes pueden tener una amplia gama de respuestas a la administración de polímeros de intercambio catiónico, una medida de la capacidad de unión *in vivo* para el potasio es la capacidad promedio de unión *in vivo* calculada sobre un grupo de muestras. El término "alta capacidad" como se usa en el presente documento incluye una unión promedio *in vivo* de aproximadamente 1,0 mEquiv. o más de potasio por gramo de polímero.

5 Una medición de la capacidad de unión a potasio *in vivo* es el uso de aspirados humanos *ex vivo*. Para este método, los pacientes sanos reciben una comida como un imitador de la digestión y luego se toman muestras de alícuotas de quimo usando un tubo colocado en el lumen del intestino delgado y otras porciones de los intestinos. Por ejemplo, los
10 sujetos normales son intubados con un tubo de polivinilo de doble luz, con una bolsa con peso de mercurio unida al extremo del tubo para facilitar el movimiento del tubo hacia el intestino delgado. Una apertura de aspiración del tubo de doble luz se encuentra en el estómago y la otra apertura está en el ligamento de Treitz (en el yeyuno superior). La colocación tiene lugar con el uso de fluoroscopia. Después de colocar el tubo, se infunden 550 ml de una comida de ensayo estándar líquida (complementada con un marcador, polietilenglicol (PEG) - 2 g/550 ml) en el estómago a través de la apertura gástrica a una velocidad de 22 ml por minuto. Se requiere aproximadamente 25 minutos para que toda
15 la comida llegue al estómago. Esta tasa de ingestión simula la duración del tiempo requerido para comer comidas normales. El quimo yeyunal se aspira del tubo cuya luz se encuentra en el ligamento de Treitz. Este fluido se recoge continuamente durante intervalos de 30 minutos durante un periodo de dos horas y media. Este proceso da como resultado cinco especímenes que se mezclan, se miden para determina el volumen, y se liofilizan.

20 El procedimiento de unión a potasio es idéntico al descrito a continuación con el experimento de tampón no interferente, excepto que se usa el líquido de aspirado *ex vivo* (después de la reconstitución del material liofilizado en la cantidad apropiada de agua desionizada). La capacidad de unión en el aspirado *ex vivo* (VA) se calcula a partir de la concentración de potasio en el aspirado con y sin polímero. En algunas realizaciones, la capacidad de unión a potasio promedio *ex vivo* de un aspirado gastrointestinal humano puede ser igual o superior a aproximadamente 0,7
25 mEquiv. por gramo de polímero. Más específicamente, la capacidad de unión de potasio *ex vivo* de un aspirado gastrointestinal humano es de aproximadamente 0,8 mEquiv. o más por gramo, más particularmente es de aproximadamente 1,0 mEquiv. o más por gramo, incluso más particularmente es de aproximadamente 1,2 mEquiv. o más por gramo, y más particularmente es de aproximadamente 1,5 mEquiv. o más por gramo.

30 Otra medida de la capacidad de unión *in vivo* para el potasio es la capacidad de unión *in vitro* para el potasio en un entorno no interferente o un entorno interferente a un pH particular. En un entorno no interferente, el polímero reticulado de intercambio catiónico se coloca en una solución que tiene iones de potasio como único catión. Esta solución está preferiblemente a un pH fisiológico del GI apropiado (por ejemplo, aproximadamente 6,5). La capacidad de unión *in vitro* para el potasio en un entorno no interferente es una medida de la capacidad de unión total para los cationes.

35 Además, en un entorno interferente, el entorno contiene cationes en concentraciones relevantes para las concentraciones típicas en el tracto gastrointestinal y está a pH fisiológico (por ejemplo, aproximadamente 6,5). En el entorno interferente, se prefiere que el polímero o la composición farmacéutica presenten unión selectiva para iones de potasio.

40 En algunas realizaciones, la capacidad de unión a potasio *in vitro* se determina en soluciones con un pH de aproximadamente 5,5 o más. En diversas realizaciones, la capacidad de unión de potasio *in vitro* en un pH de aproximadamente 5,5 o más es igual a, o mayor de 6 mEquiv. por gramo de polímero. Un intervalo particular de la capacidad de unión de potasio *in vitro* en un pH de aproximadamente 5,5 o más es de aproximadamente 6 mEquiv. a
45 12 mEquiv. por gramo de polímero. Preferiblemente, la capacidad de unión a potasio *in vitro* a un pH de aproximadamente 5,5 o más es igual a aproximadamente 6 mEquiv. o más por gramo, más particularmente es de aproximadamente 7 mEquiv. o más por gramos, e incluso más particularmente es de aproximada 8 mEquiv. o más por gramos.

50 La mayor capacidad del polímero puede permitir la administración de una dosis inferior de la composición farmacéutica. Típicamente, la dosis de polímero utilizada para obtener los beneficios terapéuticos y/o profilácticos deseados es de aproximadamente 0,5 gramos/día a aproximadamente 60 gramos/día. Un intervalo de dosis particular es de aproximadamente 5 gramos/día a aproximadamente 60 gramos/día, y más particularmente es de aproximadamente 5
55 gramos/día a aproximadamente 30 gramos/día. En diversos protocolos de administración, la dosis se administra aproximadamente tres veces al día, por ejemplo, con las comidas. En otros protocolos, la dosis se administra una vez al día o dos veces al día. Estas dosis pueden ser para administración crónica o aguda.

60 En general, los polímeros, las partículas de polímero y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento conservan una cantidad significativa del potasio unido, y específicamente, el potasio unido por el polímero no se libera antes de la excreción del polímero en las heces. El término "cantidad significativa" como se usa en el presente documento no pretende significar que la cantidad total del potasio unido se conserva antes de la excreción. Se conserva una cantidad suficiente del potasio unido, de tal forma que se obtiene un beneficio terapéutico y/o
65 profiláctico. Las cantidades particulares de potasio unido que pueden conservarse varían de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 100 %. El polímero o composición farmacéutica debería conservar aproximadamente el 25 % del potasio unido, más particularmente aproximadamente el 50 %, incluso más particularmente aproximadamente el 75 % y más particularmente conservará aproximadamente el 100 % del potasio unido. El periodo de retención

generalmente es durante el tiempo en que el polímero o la composición se usan terapéuticamente. En la realización en la que el polímero o la composición se usa para unir y eliminar el potasio del tracto gastrointestinal, el periodo de retención es el tiempo de residencia del polímero o composición en el tracto gastrointestinal, y más particularmente el tiempo de residencia promedio en el colon.

5 En general, los polímeros reticulados de intercambio catiónico y las partículas de polímero no se absorben significativamente del tracto gastrointestinal. Dependiendo de la distribución de tamaño de las partículas de polímero reticulado de intercambio catiónico, pueden absorberse cantidades clínicamente insignificantes de los polímeros. Más específicamente, aproximadamente el 90 % o más del polímero no se absorbe, aproximadamente el 95 % o más no se absorbe, incluso más específicamente aproximadamente el 97 % o más no se absorbe, y mucho más específicamente aproximadamente el 98 % o más del polímero no se absorbe.

10 En algunas realizaciones de la invención, los polímeros y las partículas de polímero usadas en la invención se administrarán sin formular (es decir, sin contener vehículos adicionales u otros componentes). En otros casos, se administrará una composición farmacéutica que contiene el polímero, un alcohol de azúcar lineal estabilizante y opcionalmente agua como se describe en el presente documento.

15 Los métodos, polímeros, partículas de polímero y composiciones descritas en el presente documento son adecuadas para la eliminación de potasio de un paciente en donde un paciente necesita dicha eliminación de potasio. Por ejemplo, los pacientes que experimentan hipercalemia causada por la enfermedad y/o el uso de ciertos fármacos se benefician de dicha eliminación de potasio. Además, los pacientes con riesgo de desarrollar altas concentraciones séricas de potasio mediante el uso de agentes que causan la retención de potasio podrían necesitar la eliminación de potasio. Los métodos descritos en el presente documento son aplicables a estos pacientes independientemente de la afección subyacente que está causando los niveles elevados de potasio en suero.

20 Los regímenes de dosificación para el tratamiento crónico de hipercalemia pueden mejorar el cumplimiento por parte de los pacientes, particularmente para un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal o composiciones de la invención que se toman en cantidades de gramos. La presente invención también se dirige a métodos para eliminar crónicamente el potasio de un sujeto animal que lo necesita y, en particular, tratar crónicamente hipercalemia con un aglutinante de potasio que es un polímero reticulado carboxílico alifático, y preferiblemente una composición farmacéutica que comprende un polímero de intercambio catiónico reticulado y un alcohol de azúcar lineal como se describe en el presente documento.

25 Se ha encontrado ahora que cuando se usan el terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal y las composiciones de la presente invención, una dosis de una vez al día es sustancialmente equivalente a una dosis de dos veces al día, que es también sustancialmente equivalente a la dosis de tres veces al día. En general, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición, tiene una capacidad de unión a potasio de al menos el 75 % de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrados en la misma cantidad diaria tres veces al día. Más específicamente, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión al potasio de al menos el 80, 85, 90 o el 95 % de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrada a la misma cantidad diaria tres veces al día. Aún más específicamente, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión al potasio de al menos el 80 % de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrada a la misma cantidad diaria tres veces al día. E incluso más específicamente, la administración una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión al potasio de al menos el 90 % de la capacidad de unión del mismo polímero o composición administrada a la misma cantidad diaria tres veces al día. Mucho más preferiblemente, la administración de una vez al día o dos veces al día de una cantidad diaria del polímero o la composición tiene una capacidad de unión de potasio que no es estadísticamente diferente significativamente de la capacidad de unión del mismo polímero o composición en la misma cantidad diaria administrada tres veces por día.

30 Adicionalmente, la invención se refiere a métodos para eliminar potasio de un sujeto animal mediante la administración de un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal o una composición farmacéutica que comprende el mismo y una cantidad eficaz al sujeto una vez al día, en donde menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero o composición una vez al día experimentan eventos gastrointestinales adversos leves o moderados. Los eventos gastrointestinales adversos pueden incluir flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos. En algunos aspectos, el polímero o la composición se administra dos veces al día y menos del 25 % de los sujetos que toman el polímero o la composición dos veces al día experimentan eventos gastrointestinales adversos leves o moderados. En algunos casos, los sujetos que toman el polímero o la composición una vez al día o dos veces al día no experimentan eventos gastrointestinales adversos graves. Los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, partículas de polímero o composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen aproximadamente el 50 % o más de tolerabilidad en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. Por ejemplo, de cada dos pacientes en los que la administración del polímero tres veces al día es bien tolerada, existe al menos un paciente en el que la administración del polímero una vez al día o dos veces al día

es bien tolerada. Los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, partículas de polímero o composiciones farmacéuticas tienen aproximadamente el 75 % o más de tolerabilidad en comparación con el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas poliméricas o composiciones administradas una vez al día o dos veces al día tengan aproximadamente el 85 % o más de tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas poliméricas o composiciones administradas una vez al día o dos veces al día tengan aproximadamente el 95 % o más de tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día. También es una característica de esta invención que los polímeros de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas poliméricas o composiciones administradas una vez al día o dos veces al día tengan aproximadamente sustancialmente la misma tolerabilidad que el mismo polímero o composición de la misma cantidad diaria administrada tres veces al día.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para eliminar el potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesite, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica de terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal o una composición que comprende un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal como se describe en el presente documento, una vez al día o dos veces al día al sujeto, en donde el polímero, las partículas de polímero o la composición se toleran también como la administración sustancialmente de la misma cantidad del mismo polímero o composición tres veces al día. En algunos casos, el sujeto está experimentando hipercalcemia y, por lo tanto, el método trata la hipercalcemia. En otros casos, el método reduce el potasio en suero. En realizaciones particulares, el polímero de potasio es un polímero reticulado carboxílico alifático.

Las composiciones y/o métodos de esta invención incluyen una composición que comprende un polímero reticulado de intercambio catiónico y una cantidad eficaz o de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 40 % en peso de alcohol de azúcar lineal que extrae de un sujeto animal que lo necesita aproximadamente el 5 % más de potasio en comparación con la misma dosis y la misma frecuencia de administración de la misma composición que no contiene el alcohol de azúcar lineal. Más específicamente, las composiciones y/o métodos incluyen una composición de la invención que extrae de un sujeto animal que lo necesita aproximadamente el 10 % más de potasio en comparación con la misma dosis y misma frecuencia de administración de la misma composición que no contiene el alcohol de azúcar lineal. Y aún más específicamente, las composiciones y/o métodos incluyen una composición de la invención que extrae de un sujeto animal que lo necesita aproximadamente el 15 % o aproximadamente el 20 % más de potasio en comparación con la misma dosis y misma frecuencia de administración de la misma composición que no incluye el alcohol de azúcar lineal.

Si es necesario, los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas de polímero, las composiciones farmacéuticas o las composiciones que comprenden un polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal y un alcohol de azúcar lineal pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. La elección de agentes terapéuticos que pueden administrarse conjuntamente con los compuestos de la invención dependerá, en parte, de la dolencia a tratar.

Además, los pacientes que padecen nefropatía crónica y/o insuficiencia cardiaca congestiva pueden necesitar especialmente la eliminación de potasio ya que los agentes usados para tratar estas afecciones pueden provocar retención de potasio en una población significativa de estos pacientes. Para estos pacientes, la disminución de la excreción renal de potasio procede de una insuficiencia renal (especialmente con disminución de la tasa de filtración glomerular), a menudo unido a la ingestión de fármacos que interfieren con la excreción de potasio, por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, inhibidores de la renina, inhibidores de aldosterona sintasa, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. Por ejemplo, en pacientes que padecen nefropatía crónica pueden prescribirse diversos agentes que ralentizarán la progresión de la enfermedad; para este fin, habitualmente se prescriben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB), y antagonistas de la aldosterona. En estos regímenes de tratamiento el inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina es captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, fosinopril, o combinaciones de los mismos y el bloqueador del receptor de la angiotensina es candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, o combinaciones de los mismos y el inhibidor de renina es aliscireno. Los antagonistas de la aldosterona también pueden provocar retención de potasio. Por lo tanto, puede ser ventajoso que los pacientes que necesitan estos tratamientos también sean tratados con un agente que elimina potasio del organismo. Los antagonistas de la aldosterona prescritos normalmente son espironolactona, eplerenona y similares.

En ciertas realizaciones particulares, los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas de polímero o las composiciones que se describen en el presente documento puede administrarse de una forma periódica para tratar una afección crónica. Típicamente, dichos tratamientos permitirán a

los pacientes seguir usando fármacos que pueden provocar hipercalemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio, ACE, ARB, antagonistas de la aldosterona, β -bloqueantes, inhibidores de la renina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina, trimetoprim, o combinaciones de los mismos. Además, el uso de las composiciones poliméricas descritas en el presente documento permitirá que determinadas poblaciones de pacientes, que no pueden utilizar algunos de los fármacos descritos anteriormente, usen dichos fármacos.

En algunas situaciones de uso, los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, y las partículas de polímero usados son tales que pueden eliminar menos de aproximadamente 5 mEquiv. de potasio al día, o en el intervalo de aproximadamente 5 mEquiv. a aproximadamente 60 mEquiv. de potasio al día.

En determinadas otras realizaciones, las composiciones descritas en las reivindicaciones adjuntas se usan en el tratamiento de hipercalemia en pacientes que lo necesitan, por ejemplo, cuando es provocada por la ingesta excesiva de potasio. La ingesta excesiva de potasio en solitario es una causa infrecuente de hipercalemia. Más a menudo, la hipercalemia está provocada por el consumo indiscriminado de potasio en un paciente con deterioro en los mecanismos del desplazamiento intracelular del potasio o de la excreción renal de potasio.

En la presente invención, los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal, las partículas de polímero o las composiciones que comprenden un polímero reticulado de intercambio catiónico y un alcohol de azúcar lineal pueden administrarse junto con otros agentes farmacéuticos activos. Esta coadministración puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración separada. Por ejemplo, para el tratamiento de hipercalemia, el polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal o composición de la invención puede administrarse junto con fármacos que provocan la hipercalemia, tales como diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE), bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB), betabloqueantes, inhibidores de la renina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina o trimetoprim. En particular, el polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal o composición puede administrarse junto con ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazipril, y fosinopril), ARB (por ejemplo, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán) e inhibidores de la renina (por ejemplo, aliscireno). En realizaciones particulares, los agentes se administran simultáneamente, de manera que los dos agentes están presentes en composiciones separadas. En otras realizaciones, los agentes se administran por separado en el tiempo (es decir, en secuencia).

El término "tratamiento" como se usa en el presente documento incluye la consecución de un beneficio terapéutico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación, mejoría o prevención del trastorno subyacente que se trata. Por ejemplo, en un paciente con hipercalemia, el beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejoría de la hipercalemia subyacente. Además, un beneficio terapéutico se consigue con la erradicación, mejoría o prevención de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de manera que se observe una mejoría en el paciente, no obstante lo cual el paciente puede seguir aquejado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un polímero de unión a potasio a un paciente que sufre hipercalemia proporciona un beneficio terapéutico no sólo cuando el nivel sérico de potasio en el paciente disminuye, sino también cuando se observa una mejoría en el paciente con respecto a otros trastornos que acompañan a la hipercalemia, como la insuficiencia renal. En algunos regímenes de tratamiento, el polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal, las partículas o la composición de polímero de la invención pueden administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar hipercalemia o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de hipercalemia, aún cuando pueda no haberse realizado un diagnóstico de hipercalemia.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen composiciones en las que los polímeros reticulados de intercambio catiónico estabilizados con alcohol de azúcar lineal o las partículas de polímero están presentes en una cantidad eficaz, es decir, en una cantidad eficaz para conseguir un beneficio terapéutico o profiláctico. La cantidad real eficaz para una aplicación en particular dependerá del paciente (por ejemplo, edad, peso, etc.), de la afección que se trata y de la vía de administración. La determinación de una cantidad eficaz está dentro de las competencias de los expertos en la técnica, especialmente a la luz de la divulgación en el presente documento. La cantidad eficaz para su uso en seres humanos puede determinarse a partir de modelos animales. Por ejemplo, una dosis para seres humanos puede formularse de manera que se alcancen concentraciones gastrointestinales para las cuales se ha encontrado que son eficaces en animales.

Los polímeros, las partículas de polímero y las composiciones que se describen en el presente documento pueden usarse como productos alimentarios y/o aditivos alimentarios. Pueden añadirse a los alimentos antes del consumo o durante el envasado. Los polímeros, las partículas de polímero y las composiciones también pueden usarse en pienso para animales para reducir los niveles de potasio, lo que es conveniente en piensos para cerdos y aves de corral con el fin de reducir la secreción de agua.

Los polímeros reticulados de intercambio catiónico, las partículas de polímero o las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, o las composiciones que se describen en el presente documento, pueden suministrarse al paciente usando una amplia variedad de vías o modos de administración. Las vías de administración más preferidas son oral, intestinal o rectal. Las vías de administración rectal son conocidas para los expertos en la técnica. Las vías

de administración intestinal se refieren en general a la administración directamente en un segmento del tracto gastrointestinal, por ejemplo, a través de una sonda gastrointestinal o a través de un estoma. La vía de administración más preferida es la oral.

- 5 Los polímeros, las partículas de polímero (o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) pueden administrarse de por sí o en la forma de una composición farmacéutica en la que el o los compuestos activos se mezclan con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables que comprenden vehículos, diluyentes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos
10 activos en preparaciones que pueden usarse fisiológicamente. La composición adecuada depende de la vía de administración elegida.

Para administración oral, los polímeros, las partículas de polímero o las composiciones de la invención pueden formularse fácilmente combinando el polímero o composición con excipientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos excipientes permiten formular las composiciones de la invención como comprimidos,
15 píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones, obleas, y similares, para su ingestión oral por un paciente que se va a tratar. En una realización, la composición oral no tiene recubrimiento entérico. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse como un excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares
20 adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa o sacarosa; preparaciones de celulosa, tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa sódica, y/o polivinil pirrolidona (PVP); y diversos agentes saporíferos conocidos en la técnica. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como
25 polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

En diversas realizaciones, el principio activo (por ejemplo, polímero) constituye más de aproximadamente el 20 %, más particularmente más de aproximadamente el 40 %, incluso más particularmente más de aproximadamente el 50 %, y mucho más particularmente más de aproximadamente el 60 % en peso de la forma de dosificación oral,
30 comprendiendo el resto el o los excipientes adecuados. En las composiciones que contienen agua y alcohol de azúcar lineal, el polímero constituye preferiblemente más de aproximadamente el 20 %, más particularmente más de aproximadamente el 40 %, e incluso más particularmente más de aproximadamente el 50 % en peso de la forma de dosificación oral.

35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de composiciones líquidas. En diversas realizaciones, la composición farmacéutica contiene un polímero reticulado de intercambio catiónico estabilizado con alcohol de azúcar lineal disperso en un excipiente líquido adecuado. Los excipientes líquidos adecuados se conocen en la técnica; véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences.

40 A menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo como se describe en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo es un radical de hidrocarburos monovalentes saturados lineales opcionalmente sustituidos que contienen de uno a veinte átomos de carbono y preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, o un radical de hidrocarburos monovalentes saturados ramificados opcionalmente sustituidos que contienen de tres a veinte átomos
45 de carbono, y preferiblemente de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *i*-pentilo, *s*-pentilo, *t*-pentilo, y similares.

Los términos "grupo de ácido carboxílico", "carboxílico" o "carboxilo" representan el grupo monovalente -C(O)OH. Dependiendo de las condiciones de pH, el grupo monovalente puede estar en la forma -C(O)O⁻ Q⁺ en la que Q⁺ calcio.
50

El término "-eno" que se usa como un sufijo como parte de otro grupo representa un radical bivalente en el que se elimina un átomo de hidrógeno de uno de cada dos carbonos terminales del grupo, o si el grupo es cíclico, de cada uno de dos átomos de carbono diferentes en el anillo. Por ejemplo, alquileno representa un grupo alquilo bivalente tal como metileno (-CH₂-) o etileno (-CH₂CH₂-).
55

El término "hidrocarburo" como se usa en el presente documento, describe un compuesto o radical que consiste exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno.

El término "sustituido" como en "alquilo sustituido", significa que en el grupo en cuestión (es decir, el alquilo, arilo u otro grupo que sigue al término), al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono se reemplaza por uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo (-OH), alquiltio, fosfino, amido (-CON(R_A)(R_B)), en la que R_A y R_B son independientemente hidrógeno, alquilo, o arilo), amino(-N(R_A)(R_B)), en la que R_A y R_B son independientemente hidrógeno o alquilo), amino(-N(R_A)(R_B)), en la que R_A y R_B son independientemente hidrógeno o alquilo), halo (flúor), sililo, nitro (-NO₂), un éter (-OR_A en la que R_A es alquilo), un éster (-OC(O)R_A en la que R_A es alquilo), ceto (-C(O)R_A en la que R_A es alquilo), heterociclo, y similares.
60
65

Ejemplos

Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

- 5 **Materiales para los Ejemplos 1-5.** El 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA; SynQuest Labs) contenía hidroquinona al 0,2 % en peso y se destiló al vacío antes de su uso. El divinilbenceno (DVB; Aldrich) era de calidad técnica, 80 %, mezcla de isómeros. Se usaron 1,7-octadieno (ODE 98 %; Aldrich), peróxido de lauroilo (LPO 99 %; ACROS Organics), alcohol polivinílico (PVA peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89 % hidrolizado; Aldrich), cloruro de sodio (NaCl; Aldrich), fosfato de sodio dibásico heptahidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$; Aldrich) y fosfato de sodio monobásico monohidrato (10 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Aldrich) según se recibieron.

Ejemplo 1: DVB como polímero de reticulación

- 15 Se realizó la polimerización en un matraz de fondo redondo de tres bocas de tipo Morton de 1 l equipado con un agitador mecánico superior con una paleta de Teflon y un condensador de agua. Se preparó una fase orgánica mezclando MeFA (54 g), DVB (6 g) y LPO (0,6 g), y se preparó una fase acuosa disolviendo PVA (3 g) y NaCl (11,25 g) en agua (285,75 g). A continuación se mezclaron las fases orgánica y acuosa en el matraz y se agitó a 300 rpm en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño de aceite a 70 °C durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La temperatura interna durante la reacción era de aproximadamente 65 °C. El producto sólido se lavó con agua y se recogió mediante la decantación de una solución de sobrenadante. Se liofilizó el sólido blanco, proporcionando partículas (o perlas) sólidas de poliMeFA (56,15 g, 94 %).

- 20 Se realizó la hidrólisis en la misma configuración que para la polimerización. Se suspendieron las partículas de PoliMeFA (48,93 g) anteriores en una solución de KOH (500 g, 10 % en peso) y se agitó a 300 rpm. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 95 °C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se lavó el producto sólido con agua y se recogió por decantación de la solución sobrenadante. Después de liofilización, se obtuvieron partículas de ácido polifluoroacrílico (poliFAA) (48,54 g, 82 %). Estas partículas estaban en forma de perlas.

Ejemplo 2: Síntesis de polímeros usando dos monómeros de reticulación

- 30 Se realizaron múltiples polimerizaciones en suspensión de una manera sustancialmente similar al Ejemplo 1. Las condiciones de síntesis y los resultados se resumen en la Tabla 3. En comparación con el Ejemplo 1, la adición de ODE como segundo agente de reticulación en todas las relaciones probadas aumentó el rendimiento después de la etapa de hidrólisis. Por lo tanto, el rendimiento global para síntesis de perlas de poliFAA se mejoró hasta un nivel superior al 90 %.

TABLA 3. Condiciones de síntesis y propiedades seleccionadas

Exp. N.º	Fase acuosa				Orgánica	Fase		Rendimiento			Relación de hinchariento	BC mmol/g
	Tampón	NaCl	pH antes de polimeriz.	H después de polimeriz.		DVB % en peso	ODE % en peso	Susp.	Hidro.	Global		
Comp. 1	no	3,75 %	nm	4,00	95	5	0	98 %	64 %	63 %	2,66	9,59
Comp. 2	no	3,75 %	nm	3,90	90	10	0	94 %	82 %	77 %	1,52	8,72
Comp. 3	no	3,75 %	nm	3,50	80	20	0	89 %	90 %	80 %	1,01	5,96
Ej. 789	no	3,75 %	5,10	3,50				95 %	100 %	95 %	1,58	8,70
Ej. 792	0,25 %	3,50 %	8,30	3,95				94 %	100 %	94 %	1,49	8,76
Ej. 793	0,50 %	3,25 %	8,45	5,28				94 %	95 %	89 %	1,44	8,62
Ej. 808	0,50 %	3,25 %	nm	nm	90	8	2	nm	nm	92 %	nm	8,76
Ej. 811	0,50 %	3,25 %	7,25	5,05				nm	nm	93 %	nm	nm
Ej. 815	0,75 %	2,50 %	7,24	5,26				nm	nm	88 %	nm	nm
Ej. 816	0,75 %	2,50 %	7,16	4,62				87 %	94 %	82 %	nm	nm
Ej. 814	1,00 %	0,00 %	7,66	5,51				agregados			nm	nm
Ej. 794	no	3,75 %	5,78	nm				95 %	100 %	95 %	1,57	9,26
Ej. 803	no	3,75 %	5,17	3,94	90	5	5	nm	nm	95 %	1,44	8,70
Ej. 805	0,50 %	3,25 %	7,00	5,23				nm	nm	95 %	1,51	8,70
Ej. 812	0,50 %	3,25 %	7,29	5,21				nm	nm	95 %	nm	nm
Ej. 801	no	3,75 %	5,18	3,11	90	2	8	93 %	100 %	93 %	1,80	9,05
Ej. 806	0,50 %	3,25 %	7,00	5,44				nm	nm	94 %	1,67	8,21
Ej. 796	no	3,75 %	nm	nm	90	0	10	87 %	98 %	85 %	2,34	9,87
Ej. 800	0,50 %	3,25 %	8,24	4,93	90	0	10	92 %	95 %	87 %	2,51	9,46
Ej. 802	0,50 %	3,25 %	8,27	5,44	85	0	15	88 %	95 %	84 %	2,33	8,98

Nota: (1) tampón, Na₂HPO₄/NaH₂PO₄; (2) relación de hinchariento, medida usando una forma de sal; (3) BC, capacidad de unión, medida usando la forma H en una solución 100 mM de KOH; (4) En el Ej. 816, se añadió NaNO₂ 200 ppm en una fase acuosa; (5) nm, significa no medido; (6) polimeriz. significa polimerización; (7) Susp. significa suspensión; (8) Hidro, significa hidrólisis.

Ejemplos 3-5: Síntesis de perlas de FAA con DVB/ODE

Los polímeros de los ejemplos 3-5 se prepararon como se indica a continuación. Se realizó una polimerización en un matraz de fondo redondo de tres bocas de tipo Morton de 1 l equipado con un agitador mecánico superior con una paleta de Teflon y un condensador de agua. Se preparó una fase orgánica mezclando MeFA, DVB, ODE y LPO (0,6 g), y se preparó una fase acuosa disolviendo PVA (3 g) y NaCl (11,25 g) en agua (285,75 g). A continuación se mezclaron las fases orgánica y acuosa en el matraz y se agitó a 300 rpm en una atmósfera de nitrógeno. El matraz se sumergió en un baño de aceite a 70 °C durante 5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La temperatura interna durante la reacción era de aproximadamente 65 °C. El producto sólido se lavó con agua y se recogió mediante filtración. Se liofilizó el sólido blanco, proporcionando perlas de poliMeFA sólidas secas.

Se realizó la hidrólisis en la misma configuración que para la polimerización. Las perlas de PoliMeFA de la reacción de polimerización se suspendieron en una solución de NaOH (400 g, 10 % en peso) y se agitaron a 200 rpm. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 95 °C durante 20 horas y se enfrió a temperatura ambiente. El producto sólido se lavó con agua y se recogió por filtración. Después de liofilización, se obtuvieron perlas de poliFAA. Las condiciones de síntesis y las propiedades seleccionadas se resumen a continuación:

Ej. N.º	Fase orgánica						Hidrólisis	Rendimiento	
	MeFA (g)	DVB (g)	ODE (g)	MeFA % en peso	DVB peso	ODE peso	poliMeFA (g)	Susp. (g), %	Hidro, (g), %
3	54	4,8	1,2	90	8	2	40,26	56,74, 95 %	43,16, 100 %
4	54	3	3	90	5	5	39,17	56,91, 95 %	42,31, 100 %
5	54	1,2	4,8	90	2	8	38,23	55,94, 93 %	41,62, 100 %

La forma de calcio de las perlas de poliFAA del Ejemplo 4 se preparó exponiendo el copolímero de (2-fluoroacrilato de sodio) -divinilbenceno-1,7-octadieno a un exceso de solución acuosa de cloruro de calcio para producir copolímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, se lavó el producto final de Ca(poliFAA) con etanol y agua.

Ejemplo 6: Preparación de composiciones con Ca(poliFAA) y alcohol de azúcar de estabilización y prueba de estabilidad de dichas composiciones durante el almacenamiento

Preparación de la composición: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador mecánico y adaptador de entrada de nitrógeno se cargó D-sorbitol (60 g; 0,3 moles) seguido de 240 g de agua. La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió Ca(poliFAA) (30 g) preparado por el método descrito en el Ejemplo 4 en una porción a la solución de sorbitol y se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente (20-25 °C) durante tres horas. Los sólidos se retiraron por filtración y se secaron a presión reducida para dar el contenido de agua deseado. Los sólidos (35, 1 g) se analizaron para determinar el contenido de alcohol de azúcar, la pérdida con el secado (LOD) y el contenido de calcio. Se usó esta misma técnica de preparación de muestras para las otras composiciones, con los detalles específicos de la variación de las concentraciones de D-sorbitol, los tiempos de mezcla y de secado como se expone en la Tabla 4.

Las muestras preparadas como se analiza anteriormente se colocaron en almacenamiento a las temperaturas y los tiempos recogidos en las Tablas 5-14. Para las muestras almacenadas a 5 °C y temperatura ambiente, las muestras se transfirieron a un vial, que se colocó en una bolsa Sure-Seal y se selló, y después se colocó en una segunda bolsa Sure-Seal con un desecante (sulfato de calcio) en la segunda bolsa, que también se selló. Para las muestras a temperaturas superiores, se colocaron las muestras en viales y se almacenaron a las temperaturas indicadas. En el tiempo especificado (1 semana, 3 semanas, 5 semanas, 7 semanas, etc.), se extrajeron partes alícuotas de las muestras del almacenamiento y se sometieron a ensayo para determinar su peso, contenido de humedad, LOD y fluoruro inorgánico libre. Estas pruebas se realizaron como se detalla en la especificación anterior. Las concentraciones de fluoruro mostradas en las Tablas 5-14 recogidas a continuación se han corregido según el peso de agua y de alcohol de azúcar.

ES 2 939 021 T3

TABLA 4.

Muestra N.º	CONCENTRACIÓN DE SORBITOL USADA PARA LA CARGA (% P/P)	CARGA DE SORBITOL (% P/P)	TIEMPO DE MEZCLA	MÉTODO DE SECADO
6A	2	3,1	1,5 h	liofilización
6B	5	7,3	3 h	liofilización
6C	10	12,3	3 h	liofilización
6D	20	17,2	3 h	liofilización
6E	20	18,3	3 h	secado al aire al vacío
6F	20	18,3	3 h	liofilización
6G	30	22,5	1,5 h	secado al aire al vacío
6H	30	22,5	3 h	liofilización
6I	45	24,9	3 h	secado al aire al vacío
6J	45	24,9	1,5 h	liofilización

TABLA 5. Muestra 6A

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,498	4,80	0,474	2,79	607
	20-25°C					
	40 °C					
T = 1 SEMANA	5-8 °C	0,496	5,72	0,468	3,04	671
	20-25°C	0,504	6,00	0,474	4,53	987
	40 °C	0,545	5,48	0,515	9,79	1961
T = 3 SEMANAS	5-8 °C	0,508	4,99	0,483	3,53	754
	20-25°C	0,505	4,97	0,480	6,28	1351
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 5 SEMANAS	5-8 °C	0,315	8,06	0,290	4,69	1003
	20-25°C	0,317	6,03	0,298	7,33	1523
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8 °C	0,513	8,06	0,472	4,6	1006
	20-25°C	0,513	6,03	0,482	7,63	607
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABLA 6. Muestra 6B

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,514	5,34	0,487	1,74	385
	20-25°C					
	40 °C					
T = 1 SEMANA	5-8 °C	0,537	6,31	0,503	1,99	427
	20-25°C	0,518	6,57	0,484	3,08	686
	40 °C	0,52	7,03	0,483	7,03	1569

ES 2 939 021 T3

(continuación)

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 3 SEMANAS	5-8 °C	0,513	5,21	0,486	2,15	477
	20-25°C	0,501	6,07	0,471	4,3	986
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 5 SEMANAS	5-8 °C	0,5031	5,97	0,473	2,77	632
	20-25 °C	0,5092	6,79	0,475	5,17	1175
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8 °C	0,507	5,97	0,477	2,76	625
	20-25°C	0,508	6,79	0,474	5,67	1291
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,504	5,97	0,474	2,81	640
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABLA 7. Muestra 6C

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,512	5,98	0,481	1,1	228,7
	20-25°C					
	40 °C					
T = 1 SEMANA	5-8 °C	0,576	5,98	0,542	1,28	269
	20-25°C	0,506	5,71	0,477	1,88	449
	40 °C	0,52	5,63	0,491	4,61	1071
T = 3 SEMANAS	5-8 °C	0,527	6,86	0,491	1,3	302
	20-25°C	0,512	6,56	0,478	2,46	586
	40 °C	0,506	6,74	0,472	6,44	1556
T = 5 SEMANAS	5-8 °C	0,5104	7,19	0,474	1,80	433
	20-25°C	0,5118	6,95	0,476	3,29	788
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
T = 7 SEMANAS	5-8 °C	0,513	7,19	0,476	1,75	420
	20-25°C	0,521	6,95	0,485	3,4	799
	40 °C	0,508	6,74	0,474	7,84	1887
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,527	7,19	0,489	1,81	422
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABLA 8. Muestra 6D

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,517	7,41	0,479	0,5	126
	20-25°C					
	40 °C					

ES 2 939 021 T3

(continuación)

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 1 SEMANA	5-8 °C	0,503	7,52	0,465	0,649	169
	20-25°C	0,534	8,2	0,490	1,03	254
	40 °C	0,562	6,95	0,523	2,55	589
T = 3 SEMANAS	5-8 °C	0,525	6,73	0,490	0,659	163
	20-25°C	0,524	6,91	0,488	1,2	297
	40 °C	0,514	6,63	0,480	2,75	692
T = 5 SEMANAS	5-8 °C	0,5157	7,08	0,479	0,819	207
	20-25°C	0,5062	7,56	0,468	1,47	379
	40 °C	0,5416	8,8	0,494	4,15	1014
T = 7 SEMANAS	5-8 °C	0,525	7,08	0,488	0,809	200
	20-25°C	0,519	7,56	0,480	1,65	415
	40 °C	0,524	8,8	0,478	4,56	1152
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,513	7,56	0,474	0,734	187
	20-25°C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
	40 °C	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

TABLA 9. Muestra 6E

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

ES 2 939 021 T3

TABLA 10. Muestra 6F

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,519	6,85	0,483	0,16	39
	20-25°C					
	40 °C					
T = 2 SEMANAS	5-8 °C	0,504	8,08	0,463	0,15	39
	20-25°C	0,557	7,78	0,514	0,58	138
	40 °C	0,516	9,55	0,467	1,40	367
T = 4 SEMANAS	5-8 °C	0,533	8,33	0,489	0,16	40
	20-25°C	0,540	7,40	0,500	0,56	137
	40 °C	0,510	7,50	0,472	2,25	584
T = 6 SEMANAS	5-8 °C	0,507	7,74	0,468	0,09	23
	20-25°C	0,501	7,14	0,465	0,55	144
	40 °C	0,504	7,59	0,466	2,39	628
T = 8 SEMANAS	5-8 °C	0,503	7,88	0,463	0,08	21
	20-25°C	0,502	7,54	0,464	0,53	140
	40 °C	0,510	8,59	0,466	2,36	619
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,509	7,49	0,471	0,33	86
	20-25°C	0,509	7,57	0,470	1,05	273
	40 °C	0,492	8,04	0,452	2,61	706
T = 10 SEMANAS	5-8 °C	0,503	7,49	0,465	0,33	87
	20-25°C	0,52	7,57	0,481	1,12	285
	40 °C	0,504	8,04	0,463	3,03	800
T = 12 SEMANAS	5-8 °C	0,502	7,49	0,464	2,48	65
	20-25°C	0,504	7,57	0,466	6,82	179
	40 °C	0,498	8,04	0,458	4,02	1075

TABLA 11. Muestra 6G

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,588	17,5	0,485	0,06	15
	20-25°C					
	40 °C					
T = 2 SEMANAS	5-8 °C	0,501	16,7	0,417	0,05	15
	20-25°C	0,532	16,6	0,444	0,07	21
	40 °C	0,509	15,8	0,429	0,54	161
T = 4 SEMANAS	5-8 °C	0,506	16,1	0,425	0,02	6
	20-25°C	0,505	15,2	0,428	0,03	9
	40 °C	0,523	15,1	0,444	0,613	178
T = 6 SEMANAS	5-8 °C	0,502	15,62	0,424	0,02	6
	20-25°C	0,501	14,39	0,429	0,04	12
	40 °C	0,517	14,28	0,443	1,11	323

ES 2 939 021 T3

(continuación)

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 8 SEMANAS	5-8 °C	0,515	16,32	0,431	0,04	12
	20-25°C	0,512	15,95	0,430	0,04	12
	40 °C	0,508	14,46	0,435	1,09	324
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,5	16,83	0,416	0,03	9
	20-25°C	0,51	15,41	0,431	0,206	62
	40 °C	0,503	15,34	0,426	1,43	434
T = 10 SEMANAS	5-8 °C	0,506	16,36	0,423	0,04	12
	20-25°C	0,508	15,82	0,428	0,22	66
	40 °C	0,507	15,2	0,430	1,67	501
T = 12 SEMANAS	5-8 °C	0,504	16,36	0,422	0,26	8
	20-25°C	0,501	15,82	0,422	1,8	55
	40 °C	0,508	15,2	0,431	1,94	581

TABLA 12. Muestra 6H

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,511	7,82	0,471	0,19	50
	20-25°C					
	40 °C					
T = 2 SEMANAS	5-8 °C	0,510	7,07	0,474	0,17	46
	20-25°C	0,544	7,18	0,505	0,40	102
	40 °C	0,502	8,16	0,461	1,10	308
T = 4 SEMANAS	5-8 °C	0,538	7,2	0,499	0,20	52
	20-25°C	0,508	6,21	0,476	0,38	103
	40 °C	0,501	7,47	0,464	2,03	565
T = 6 SEMANAS	5-8 °C	0,509	6,38	0,477	0,16	44
	20-25°C	0,521	6,91	0,485	0,39	103
	40 °C	0,500	7,08	0,465	2,04	566
T = 8 SEMANAS	5-8 °C	0,523	7,16	0,486	0,14	37
	20-25°C	0,530	7,31	0,491	0,31	81
	40 °C	0,500	7,67	0,462	1,89	528
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,531	7,89	0,489	0,35	92
	20-25°C	0,501	7,8	0,462	0,79	221
	40 °C	0,518	8,19	0,476	2,41	654
T = 10 SEMANAS	5-8 °C	0,510	7,89	0,470	0,33	90
	20-25°C	0,516	7,80	0,476	0,88	239
	40 °C	0,501	8,19	0,460	2,58	724
T = 12 SEMANAS	5-8 °C	0,504	7,89	0,464	2,03	57
	20-25°C	0,502	7,80	0,463	5,75	160
	40 °C	0,495	8,19	0,454	3,20	908

ES 2 939 021 T3

TABLA 13 Muestra 6I

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

TABLA 14. Muestra 6J

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 0	5-8 °C	0,563	8,59	0,515	0,13	33
	20-25°C					
	40 °C					
T = 2 SEMANAS	5-8 °C	0,545	7,60	0,504	0,12	32
	20-25°C	0,520	7,35	0,482	0,25	69
	40 °C	0,501	8,21	0,460	0,66	192
T = 4 SEMANAS	5-8 °C	0,513	7,22	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,526	7,83	0,485	0,22	60
	40 °C	0,516	7,83	0,476	0,91	254
T = 6 SEMANAS	5-8 °C	0,519	7,93	0,478	0,09	25
	20-25°C	0,503	8,00	0,463	0,21	60
	40 °C	0,511	7,80	0,471	0,94	266

(continuación)

PUNTO DE TIEMPO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	Peso de la muestra (g)	Contenido de la muestra (%)	Peso en seco de la muestra (g)	Lectura de fluoruro (ppm)	Conc. de fluoruro (ug/g)
T = 8 SEMANAS	5-8 °C	0,518	8,16	0,476	0,11	31
	20-25°C	0,532	7,91	0,490	0,22	60
	40 °C	0,509	8,11	0,468	0,97	276
T = 9 SEMANAS	5-8 °C	0,510	9,19	0,463	0,19	55
	20-25°C	0,535	8,44	0,490	0,62	168
	40 °C	0,511	8,07	0,470	1,86	527
T = 10 SEMANAS	5-8 °C	0,503	9,19	0,457	0,18	52
	20-25°C	0,511	8,44	0,468	0,61	174
	40 °C	0,509	8,07	0,468	1,87	533
T = 12 SEMANAS	5-8 °C	0,500	9,19	0,454	1,45	43
	20-25°C	0,510	8,44	0,467	4,57	130
	40 °C	0,518	8,07	0,476	2,36	660

Ejemplo 7: Capacidad de unión a potasio de FAA estabilizado con alcohol de azúcar

- 5 **Materiales.** Los materiales usados fueron cloruro de potasio (calidad Reagent Plus, >99 %, Sigma #P4504 o equivalente); agua desionizada resistividad mayor de 18 megaohmios; patrón de potasio IC (1.000 ppm, Alltech Cat. N.º 37025 o equivalente); patrón de potasio de cromatografía iónica (IC), 1.000 ppm de una fuente secundaria (por ejemplo Fisher Scientific #CS-K2-2Y); y ácido metanosulfónico (MSA, 99,5 %; Aldrich #471356). El MSA se usó para preparar la fase móvil de IC si el aparato usado no pudo generar la fase móvil electrolíticamente.

10 **Preparación de solución de KCl 200 mM.** Se disolvió cloruro de potasio (14,91 g) en 800 ml de agua. Se usó un cilindro graduado y se añadió agua para preparar una solución de 1 l. Esta solución fue la solución de cloruro de potasio 200 mM para el ensayo de unión.

15 **QC y preparación de curva lineal para análisis IC.** Se prepararon soluciones del patrón de potasio (100, 250, 500 ppm) para IC diluyendo una solución madre de 1.000 ppm con agua destilada (DI). Se obtuvo el patrón para control de QC diluyendo una segunda fuente certificada de patrón de potasio 1000 ppm con agua destilada para obtener una concentración de 250 ppm.

20 **Preparación de solución de muestra.** Se colocaron dos muestras de Ca(poliFAA) preparadas por el método del Ejemplo 4 (500 mg) en viales con rosca superior separados. Usando la ecuación a continuación, se calculó la cantidad de solución de KCl 200 mM para añadir al vial:

$$i. \quad \frac{M}{100} \times [100 - Sx(1 - \frac{W}{100}) - W] \quad (ml)$$

25 en la que M es el peso de la muestra de Ca(poliFAA) (mg), S es el contenido de sorbitol basándose en el peso en seco de Ca(poliFAA), y W es la pérdida en el secado (%). Se añadió el volumen calculado de solución de KCl 200 mM a cada vial usando un pipeteador de 10 ml. Se taparon los viales de forma hermética. Se prepararon dos viales con muestras en blanco que contenían 15 ml de solución de KCl de 200 mM. Se agitaron los viales en un tambor giratorio durante dos horas a 35 rpm. Después de dos horas, se retiraron los viales del tambor. Se dejó sedimentar el contenido durante 5 minutos. Se filtró cada muestra (2-10 ml) y una muestra en blanco en un filtro de 0,45 micrómetros. Se diluyó cada muestra filtrada a 1:20 añadiendo 500 µl de cada muestra o muestra en blanco a 9.500 µl de agua. Se analizó el contenido de potasio del filtrado diluido usando IC.

35 **Análisis de muestras por IC.** Si no pudo generarse electrolíticamente una fase móvil de MSA 20 mM, se preparó la fase móvil de MSA de solución madre 20 mM diluyendo MSA en agua. La IC tenía los siguientes ajustes: volumen de inyección: 5 µl; caudal: 1 ml/min; temperatura de columna: 35 °C; temperatura de compartimento de muestra: ambiente; tiempo de ejecución: 20 min; y ajustes CD25: corriente 88 mA, temperatura de celda 35 °C, clasificación automática. Cada muestra en blanco y cada muestra se inyectaron dos veces.

40 El sistema IC usado fue un Dionex IC System 2000 equipado con un automuestreador AS50, detector de conductividad CD25 y célula de flujo DS3. La columna usada fue una columna analítica CS12A 250 x 4 mm de D.I., Dionex #016181 acoplada con una columna de protección CG12A 50 x 4 mm de D.I. (opcional), Dionex #046074. El supresor usado fue un supresor Dionex CSRS-Ultra II (4 mm), Dionex #061563. El software usado para adquisición de datos fue Dionex Chromeleon Chromatography Software. El cartucho de eluyente fue un Dionex #058902 para generar la fase móvil de

45

ácido metanosulfónico (MSA) electrolíticamente.

Análisis de datos. La concentración de potasio se comunicó en mM. Para calcular la capacidad de unión de cada muestra se usó la siguiente ecuación:

5

$$\text{Capacidad de unión (mmol/g)} = (C_{\text{Blanco}} - C_{\text{Muestra}})$$

donde C_{Blanco} es la concentración media de potasio en la muestra en blanco diluida 20 veces por análisis IC (mM), y C_{Muestra} es la concentración media de potasio en la solución de muestra diluida 20 veces por análisis IC (mM). Se comunicó la media de los duplicados. La desviación de cada valor individual se situó a un máximo del 10 % con respecto a la media. Cuando se obtuvo una desviación mayor, se repitió el ensayo.

10

Resultados. Una muestra de Ca(poliFAA) preparada por el proceso descrito en el Ejemplo 4 tenía una capacidad de unión a potasio de 1,60 mmol/g. Se obtuvo una suspensión espesa similar de Ca(poliFAA) con una solución de D-sorbitol del 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso y el 45 % en peso usando el método descrito en el Ejemplo 6. Las capacidades de unión a potasio para esas muestras de Ca(poliFAA) estabilizadas se describen en la Tabla 15.

15

TABLA 15.

Ca(poliFAA) suspendido en	Capacidad de unión a potasio (mmol/g)
20 % en peso sorbitol	1,62
25 % en peso sorbitol	1,67
30 % en peso sorbitol	1,61
45 % en peso sorbitol	1,63

20 Ejemplo 8: Síntesis de polímeros

Materiales. El 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA; SynQuest Labs) contenía hidroquinona al 0,2 % en peso y se destiló al vacío antes de su uso. El divinilbenceno (DVB; Aldrich) era de calidad técnica, 80 %, mezcla de isómeros. Se usaron 1,7-octadieno (ODE 98 %; Aldrich), peróxido de lauroílo (LPO 99 %; ACROS Organics), alcohol polivinílico (PVA peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89 % hidrolizado; Aldrich), cloruro de sodio (NaCl; Aldrich), fosfato de sodio dibásico heptahidrato (Na₂HPO₄·7H₂O; Aldrich) y fosfato de sodio monobásico monohidrato (NaH₂PO₄·H₂O; Aldrich) según se recibieron.

25

30 **Ejemplo 8A:**

En un reactor de 25 l con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con una relación de 180:10:10 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~3 kg), 1,7-octadieno (~0,16 kg), y divinilbenceno (~0,16 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroílo (~0,016 kg) como un iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro sódico, y nitrito sódico. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95 °C. Después de la finalización de la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se eliminó. Se añadió agua, la mezcla se agitó, y el material sólido se aisló por filtración. Después, el sólido se lavó con agua para producir aproximadamente 2,1 kg de un polímero reticulado (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

35

40

El copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno se hidrolizó con un exceso de una solución acuosa de hidróxido sódico a 90 °C durante 24 horas para producir el polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtró y se lavó con agua. El polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se expuso a temperatura ambiente a un exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio para producir un polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, el producto se lavó con agua y se secó.

45

Las perlas producidas por el proceso del Ejemplo 8A se muestran en las Figuras 1A y 1B, que muestran que las perlas tienen en general una superficie más rugosa y más porosa que las perlas fabricadas por los procesos descritos en los Ejemplos 11-13.

50

55 **Ejemplo 8B:**

En un reactor de 2l con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con una relación de 180:10:10 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~0,24 kg), 1,7-octadieno (~0,0124 kg), y divinilbenceno (~0,0124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroílo (~0,0012 kg) como un iniciador de la reacción

55

de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro sódico, y nitrito sódico. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95 °C. Después de la finalización de la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se eliminó. Se añadió agua, la mezcla se agitó, y el material sólido se aisló por filtración, y después se lavó con agua.

Se repitió la reacción de polimerización 5 veces más, se combinaron conjuntamente el polímero de los lotes para producir aproximadamente 1,7 kg de un polímero reticulado de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Se hidrolizó el polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de hidróxido sódico acuoso y una solución de isopropanol a 65 °C durante 24 horas para producir el polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtró y se lavó con agua. El polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se expuso a temperatura ambiente a un exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio para producir un polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, el producto se lavó con agua y se secó.

Ejemplo 8C:

En un reactor de 20 l con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con una relación de 180:10:10 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~2,4 kg), 1,7-octadieno (~0,124 kg), y divinilbenceno (~0,124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,0124 kg) como un iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro sódico, y nitrito sódico. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en una atmósfera de nitrógeno a una presión de 1,5 bar, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95 °C. Después de la finalización de la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se eliminó. Se añadió agua, la mezcla se agitó, y el material sólido se aisló por filtración. Después, el sólido se lavó con agua para producir aproximadamente 1,7 kg de un polímero reticulado (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

El copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno se hidrolizó con un exceso de una solución acuosa de hidróxido sódico a 85 °C durante 24 horas para producir el polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtró y se lavó con agua. El polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se expuso a temperatura ambiente a un exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio para producir un polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, el producto se lavó con tolueno y se secó usando una destilación azeotrópica.

Ejemplo 8D:

Se paró una solución madre acuosa de cloruro sódico (NaCl; 4,95 g), agua (157,08 g), alcohol polivinílico (1,65 g), Na₂HPO₄·7H₂O (1,40 g), NaH₂PO₄·H₂O (0,09 g), y NaNO₂ (0,02 g). Se preparó una solución madre de los componente orgánicos que consistió en fluoroacrilato de t-butilo (30,00 g), divinilbenceno (1,19 g), octadieno (1,19 g), y peróxido de lauroilo (0,24 g). Los componentes se pesaron manualmente en un matraz de reacción de 3 bocas de 500 ml con deflectores, de modo que el peso (g) de cada componente coincidió con los valores descritos anteriormente. El matraz se equipó con un agitador superior y un condensador. Se sopló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. La velocidad de agitación se ajustó a 180 rpm. La temperatura del baño se ajustó a 70 °C. Después de 12 horas, el calor se aumentó a 85 °C durante 2 horas y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las perlas se aislaron del matraz de reacción y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Las perlas de poli(α-fluoroacrilato, t-butil éster) se secaron a temperatura ambiente a presión reducida.

En un matraz de reacción de 3 bocas de 500 ml con deflectores, se pesaron 28,02 g de poli(α-fluoroacrilato, t-butil éster), 84 g de ácido clorhídrico concentrado (3 veces el peso de la perla, 3 moles de ácido clorhídrico con respecto a 1 éster t-butílico), y 84 g de agua (3 veces la perla). El matraz se equipó con un agitador superior y un condensador. Se sopló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. La velocidad de agitación se ajustó a 180 rpm. La temperatura de baño se ajustó a 75 °C. Después de 12 horas, el calor se apagó y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Las perlas se aislaron del matraz de reacción y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol y agua. Las perlas en forma de protón se secaron a temperatura ambiente a presión reducida.

Después, las perlas en forma de protón se colocaron en una columna de vidrio y se lavaron con NaOH 1 N hasta que el pH del eluyente era fuertemente alcalino y el aspecto de las perlas en la columna fue uniforme. Luego, las perlas se lavaron nuevamente con agua desionizada hasta que el pH del eluyente volvió a ser neutro. Las perlas cargadas con sodio y purificadas se transfirieron luego a un embudo sinterizado unido a una línea de vacío donde se aclararon de

nuevo con agua desionizada y se eliminó el exceso de agua por succión. El material resultante se secó entonces en una estufa a 60 °C.

5 Después del aislamiento de las perlas y el posterior examen mediante microscopía electrónica de barrido, se encontró que las perlas tenían una morfología de superficie lisa (véase la Figura 5).

Ejemplo 9: Mediciones de propiedades

10 **Ejemplo 9A: Preparación de muestras**

15 *Intercambio iónico de poli(ácido α -fluoroacrílico) de la forma de calcio a la forma de sodio.* Se intercambiaron las muestras de los materiales de los Ejemplos 8A, 8B y 8C a forma de sodio como se indica a continuación. Se colocaron diez gramos de resina en un frasco de 250 ml, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico 1 N (HCl), y se agitó la mezcla por movimiento espiral durante aproximadamente 10 minutos. Se dejaron sedimentar las perlas, se decantó el sobrenadante y se repitió el método. Después de decantar el ácido, se lavaron las perlas una vez con aproximadamente 200 ml de agua, después dos veces con 200 ml de hidróxido sódico 1 M (NaOH) durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se lavaron las perlas de nuevo con 200 ml de agua y finalmente se transfirieron a un embudo sinterizado y se lavaron (con aspiración) con 1 l de agua desionizada. Se secó la torta resultante durante una noche a 60°C. Los materiales resultantes se representaron como Ej. 8A-Na, Ej. 8B-Na, y Ex. 20 8C-Na.

25 *Intercambio iónico de la forma de sodio a la forma de calcio para el Ejemplo 8D.* Se intercambiaron alícuotas del Ejemplo 8D (en forma de sodio) a la forma de calcio como se indica a continuación. Se colocaron diez gramos de resina en un frasco de 200 ml, y se lavó tres veces con 150 ml de cloruro de calcio 0,5 M (CaCl₂). La duración del primer lavado fue de aproximadamente un día, seguido de un aclarado con agua antes del segundo lavado (durante una noche). Después de decantar la segunda solución de lavado de cloruro de calcio (CaCl₂), se añadió la tercera solución de lavado de cloruro de calcio (sin un aclarado intermedio con agua). La duración del lavado final con cloruro de calcio fue de 2 horas. A continuación se lavaron las perlas con 1 l de agua desionizada en un embudo sinterizado con aspiración y se secó durante una noche a 60 °C. El material se representó como Ej. 8D-Ca.

30 *Intercambio iónico de la forma de sodio a la forma de calcio en Kayexalate y Kionex.* Se adquirieron Kayexalate (de Sanofi-Aventis) y Kionex (de Paddock Laboratories, Inc.). Los polímeros se usaron según se adquirieron y se convirtieron en la forma de calcio como se indica a continuación. Se colocaron diez gramos de cada resina (adquiridos en forma de sodio) en un frasco de 200 ml y se lavaron durante una noche con 100 ml de cloruro de calcio 0,5 M. La suspensión se eliminó del agitador al día siguiente y se dejó sedimentar durante una noche. El sobrenadante se decantó, se añadieron 150 ml de cloruro de calcio 0,5 M, y la suspensión se agitó durante dos horas. Después, la suspensión se transfirió a un embudo sinterizado y se lavó con 150 ml de cloruro de calcio 0,5 M, seguido de 1 l de agua desionizada, usando succión. Las perlas resultantes se secaron durante una noche a 60 °C. Estos materiales se representaron como Kayexalate-Ca y Kionex-Ca.

40 **Ejemplo 9B: Viscosidad, tensión de fluencia y contenido de humedad**

45 *Preparación de muestras de resina hidratadas para pruebas de reología. Tampón usado para la hidratación de resinas.* Para todos los experimentos, se usó líquido intestinal simulado USP (USP 30 - NF25) como el tampón para el hinchamiento de la resina. Se disolvió fosfato potásico monobásico (27,2 gramos, KH₂PO₄) en 2 litros de agua desionizada y se añadieron 123,2 ml de hidróxido sódico 0,5 N. La solución resultante se mezcló, y el pH se ajustó a 6,8 ± 0,1 mediante la adición de hidróxido sódico 0,5 N. Se añadió más cantidad de agua desionizada para llevar el volumen a 4 litros.

50 Se empleó el siguiente procedimiento para la hidratación de la resina: Cada resina (3 gramos ± 0,1 gramo) se puso en un vial de centelleo de 20 ml. Se añadió un tampón en 1 ml de alícuotas hasta que las resinas casi se saturaron. Después, la mezcla se homogeneizó con una espátula y se añadió más cantidad de tampón, hasta que la resina estuvo totalmente saturada y formó una suspensión libre tras agitación. A continuación se agitó la suspensión vigorosamente, y se taparon herméticamente los viales y se colocaron en vertical en una incubadora a 37 °C durante tres días. A 55 continuación se retiraron cuidadosamente los viales. En todos los casos, las resinas se habían sedimentado en el fondo del vial, formando una masa con 1-2 ml de sobrenadante transparente en la parte superior. Se decantó el sobrenadante por aspiración con la punta de una pipeta unida a un frasco de vacío, dejando sólo la pasta saturada/sedimentada en cada envase, que se selló antes de la prueba.

60 La viscosidad de cizalladura en estado estacionario de los polímeros hidratados se determinó usando un reómetro Bohlin VOR con una geometría de placas paralelas (la placa superior tenía 15 mm de diámetro y la placa inferior tenía 30 mm de diámetro). La distancia entre placas fue de 1 mm y la temperatura se mantuvo a 37 °C. La viscosidad se obtuvo en función de la velocidad de cizalladura de 0,0083 a 1,32 s⁻¹. Se encontró un comportamiento de adelgazamiento de cizalla según una ley de potencia para todas las muestras. Véase Barnes et al., "An Introduction to Rheology," 1989, página 19.

65

La tensión de fluencia se midió usando un reómetro Reologica STRESSTECH. Este reómetro tenía también una geometría de placas paralelas (la placa superior tenía 15 mm de diámetro y la placa inferior tenía 30 mm de diámetro). La distancia entre placas era de 1 mm y la temperatura se mantuvo a 37 °C. Se usó una frecuencia constante de 1 Hz con dos periodos de integración mientras que el esfuerzo de cizalladura se aumentó de 1 a 10⁴ Pa.

5 Para la viscosidad y la tensión de fluencia, después de cargar las muestras y taparlas con suavidad, se bajó la placa superior lentamente hasta la distancia de prueba. Para el reómetro STRESSTECH, este método se controlaba automáticamente de manera que la fuerza de carga nunca fue superior a 20 N. Para el reómetro Bohlin VOR, se consiguió manualmente. Después de recortar el material que se había extruido de los bordes a una distancia de 1,1 mm, siguió moviéndose la placa superior hacia abajo hasta la distancia deseada de 1 mm. Después, se usó un tiempo de equilibrio de 300 s para dejar que la muestra se relajara de las tensiones de carga y alcanzara un equilibrio térmico.

15 *Contenido de humedad.* El contenido de humedad de las muestras hidratadas se determinó usando análisis termogravimétrico (TGA). Dado que las muestras se prepararon por sedimentación y decantación, el contenido de humedad medido incluía tanto la humedad absorbida dentro de las perlas como el agua intersticial entre las perlas.

20 Se cargaron muestras de aproximadamente 20 mg de peso en recipientes de aluminio previamente embreados con tapas y plegados cerrarse herméticamente (evitando de este modo la pérdida de humedad). Se cargaron las muestras en la rueda del automuestreador de un dispositivo de análisis termogravimétrico TA Instruments Q5000-IR. Se perforó la tapa mediante el mecanismo de perforación automatizado antes del análisis de cada muestra, y a continuación se cargó el recipiente perforado en el horno. Se controlaron el peso y la temperatura de manera continua mientras la temperatura se elevaba de temperatura ambiente a 300 °C a una velocidad de 20 °C por minuto. El contenido de humedad se definió como el % de pérdida de peso desde temperatura ambiente a 250 °C. Para resinas de sulfonato de poliestireno, no se produjo una pérdida de peso significativa entre 225 °C y 300 °C (extremo superior del barrido), de manera que existía una definición precisa. Para las resinas de poli(α-fluoroacrilato), hubo cierta descomposición del material en curso en el intervalo de temperatura de 200-300 °C, incluso después de que se hubiera evaporado toda el agua, por lo que el contenido de humedad medida fue menos preciso y probablemente se sobreestimó.

30 Los resultados se muestran en las Tablas 16 y 17, en las que stdev significa desviación estándar.

TABLA 16. Tensión de fluencia y viscosidad para polímeros de intercambio catiónico en la forma de sodio.

Nombre del material	Número de muestras ensayadas	Contenido de humedad, promedio (% en peso)	Contenido de humedad, stdev	Tensión de fluencia, Pa, promedio	Tensión de fluencia, Pa, stdev	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalladura = 0,01 s ⁻¹ , promedio	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalladura = 0,01 s ⁻¹ , stdev
Kayexalate®	3	62,9	2,7	2515	516	5,3E+05	2,4E+05
Kionex®	3	58,6	3,3	3773	646	9,4E+05	1,8E+05
Ej. 8D	2	78,3	0,9	67	25	6,0E+04	5,7E+02
Ej. 8A-Na	1	76,7	-	816	-	1,2E+05	-
Ej. 8B-Na	1	73,1	-	1231	-	1,7E+05	-
Ej. 8C-Na	2	72,5	1,0	1335	147	1,5E+05	3,5E+03

TABLA 17. Tensión de fluencia y viscosidad para polímeros de intercambio catiónico en la forma de calcio.

Nombre del material	Número de muestras ensayadas	Contenido de humedad, promedio (% en peso)	Contenido de humedad, stdev	Tensión de fluencia, Pa, promedio	Tensión de fluencia, Pa, stdev	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalladura = 0,01 s ⁻¹ , promedio	Viscosidad (Pa·s), velocidad de cizalladura = 0,01 s ⁻¹ , stdev
Kayexalate-Ca	1	67,7	-	3720	-	1,2E+06	-
Kionex-Ca	1	56,7	-	4389	-	1,1E+06	-
Ej. 8D-Ca	2	80,1	1,3	177	150	4,8E+05	8,9E+04
Ej. 8A	2	69,0	2,0	2555	757	1,3E+06	4,0E+05
Ej. 8B	2	66,7	2,1	2212	1454	7,1E+05	3,3E+05
Ej. 8C	4	64,5	4,4	3420	421	9,5E+05	1,6E+05

35 **Ejemplo 9C: Tamaño de partícula y rugosidad superficial**

Las medidas del tamaño de las partículas se realizaron usando un analizador de tamaño de partículas Malvern Mastersizer 2000 con unidad de dispersión Hydro 2000 P en las muestras preparadas como en el Ejemplo 9A o adquiridas o sintetizadas. El método para medir tamaños de partícula consistía era: (1) se llenó la celda de muestra con líquido intestinal simulado (SIF, pH = 6,2) usando una jeringa; (2) se aplicaba un relleno anaerobio para eliminar burbujas antes de tomar una medida de base; (3) se añadió un polvo de muestra a la celda de muestra que contenía el SIF hasta que se alcanzó un oscurecimiento del 15-20 % y se añadieron unas gotas de metanol al pocillo de muestra para ayudar a la dispersión del polvo en el medio de SIF; y (4) la medida de la muestra se realizó seguida de un lavado abundante del sistema con agua destilada y desionizada e isopropanol al menos cuatro veces.

Los ajustes del instrumento fueron como se indican a continuación: tiempo de medición: 12 segundos; tiempo de medición de base: 12 segundos; sucesos de medición: 12.000; sucesos de base: 12.000; velocidad de la bomba 2.000; ultrasonidos: 50 %; medición de repetición: 1 por alcuota; índice de refracción del dispersante: 1,33 (agua); índice de refracción de partícula: 1,481; e intervalo de oscurecimiento: del 15 % al 20 %. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

TABLA 18.

ID de la muestra	D(0,1), μm	D(0,5), μm	D(0,9), μm	extensión (D(0,9)-D(0,1))/D(0,5)	% de partículas con un diámetro <10 μm	
					Promedio	STDEV
Ej. 8A-Na	94	143	219	0,88	0,00	0,00
Ej. 8B-Na	86	128	188	0,79	0,00	0,00
Ej. 8D	202	295	431	0,78	0,00	0,00
Kavexalate-Na	17	56	102	1,52	6,70	0,26
Kionex-Na	15	31	49	1,14	6,60	0,23

Se obtuvieron imágenes de Microscopio de Fuerza Atómica (AFM) de muestras preparadas por los procesos descritos sustancialmente en el Ejemplo 8A-8C. Las imágenes de AFM se recogieron usando un NanoScope III Dimension 5000 (Digital Instruments, Santa Barbara, CA). El instrumento se calibró con respecto a un estándar trazable NIST con una precisión superior al 2 %. Se usaron puntas de silicio NanoProbe y se usaron procedimientos de tratamiento de imágenes que implicaban autoaplanamiento, ajuste de planos o convolución. Se obtuvo la imagen de un área de 10 μm x 10 μm cerca del extremo de una perla en cada muestra. Las Figuras 2A y 2B muestran la vista en perspectiva de las superficies de las perlas con exageraciones verticales en las que el eje z se marcó en aumentos de 200 nm. Se realizaron análisis de rugosidad y se expresaron en forma de rugosidad cuadrática (RMS), rugosidad media (R_a), y altura entre picos y valles ($R_{\text{máx}}$). Estos resultados se detallaron en la Tabla 19.

TABLA 19.

Muestra	RMS (Å)	R_a (Å)	$R_{\text{máx}}$ (Å)
1	458,6	356,7	4312,3
2	756,1	599,7	5742,2

Ejemplo 10: Índice de compresibilidad (densidad aparente y densidad de compactación)

La densidad aparente (BD) y la densidad de compactación (TD) se usan para calcular un índice de compresibilidad (CI). Los procedimientos normalizados para esta medición se especifican como USP <616>. Se pesa una cantidad del polvo en un cilindro graduado. Se registran la masa M y el volumen inicial V_0 (poco compactado). A continuación se coloca el cilindro en un aparato que eleva y después deja caer el cilindro, desde una altura de 3 mm \pm 10 %, a una velocidad de 250 veces (golpes) por minuto. El volumen se mide después de 500 golpes y después de nuevo tras 750 golpes más (1.250 en total). Si la diferencia en volúmenes después de 500 y 1.250 golpes es inferior al 2 %, entonces el volumen final se registra como V_f y se completa el experimento. De lo contrario, se repite la compactación en aumentos de 1.250 golpes cada vez, hasta que el cambio en el volumen antes y después de la misma es inferior al 2 %.

$$\text{Densidad aparente (BD)} = M/V_0$$

$$\text{Densidad de compactación (TD)} = M/V_f$$

Índice de compresibilidad (CI, también denominado índice de Carr) = $100 * (TD-BD)/TD$

Se usaron Kayexalate y Kionex según se adquirieron. Las muestras de resinas de poli(α -fluoroacrilato) se sintetizaron sustancialmente como en el Ejemplo 8. Las muestras se ensayaron para determinar su CI, de la manera analizada anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 20. Los resultados muestran que los valores de CI por encima del 15 % son característicos de resinas de intercambio catiónico finamente pulverizadas (Kayexalate y Kionex), mientras que las resinas de perlas sustancialmente esféricas tienen valores de CI inferiores al 15 % (muestras preparadas sustancialmente como en el Ejemplo 8). Se observó que después de terminar la prueba las perlas esféricas podían verterse fácilmente fuera del cilindro por inclinación; mientras que las resinas finamente pulverizadas exigían la inversión del cilindro y numerosos golpes intensos en el cilindro con un objeto duro (por ejemplo, una espátula o un destornillador) para desalojar el polvo. Los datos de índices de compresibilidad y las observaciones del flujo de los polvos compactados son consistentes con las peores propiedades de flujo de las resinas pulverizadas en forma seca, en comparación con las perlas esféricas, y son también consistentes con las peores propiedades de flujo de las resinas pulverizadas cuando están húmedas.

TABLA 20.

Muestra	Peso (g)	V _o (cm ³)	V _f (cm ³)	Índice de compresibilidad	Densidad aparente (g/cm ³)	Densidad de compactación (g/cm ³)
Kayexalate [®]	36,1	49	40	18,4	0,737	0,903
Kayexalate [®]	42,3	58	48	17,2	0,729	0,881
Kionex [®]	38,9	60	46	23,3	0,648	0,846
Kionex [®]	42,4	65	50	23,1	0,652	0,848
Ej. 3 ^a	47,5	55	47	14,5	0,864	1,011
Ej. 3 ^a	62,5	70	63	10,0	0,893	0,992
Ej. 3 ^a	85,2	96	86	10,4	0,888	0,991

^aCa(FAA) preparado sustancialmente como en el Ejemplo 8.

Ejemplo 11: Perlas de poli(α -fluoroacrilato) en presencia de una cantidad de disolvente variable. Los siguientes reactivos se usaron en los Ejemplos 11-12: 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA); divinilbenceno (DVB), téc., 80 %, mezcla de isómeros; 1,7-Octadieno (ODE), 98 %; Peróxido de lauroilo (LPO), 99 %; poli(alcohol vinílico) (PVA): 87-89 % hidrolizado; NaCl: cloruro sódico; Na₂HPO₄·7H₂O: fosfato sódico dibásico heptahidrato; y agua desionizada (DI). Los reactivos se obtienen de fuentes comerciales (véase el Ejemplo 8), y se usan de acuerdo con la práctica estándar por los expertos en la técnica.

Se realizó una serie de reacciones de polimerización con diversas cantidades de dicloroetano, con cantidades crecientes de disolvente de dicloroetano de la muestra 11A1 a la muestra 11A6. El intervalo de dicloroetano añadido en la síntesis estaba comprendido entre 0 y 1 g de dicloroetano por cada 1 g de fluoroacrilato de metilo más divinilbenceno más octadieno.

Las mezclas de reacción se prepararon usando un robot de dispensación de líquido y un software asociado (disponible en Symyx Technologies, Inc., Sunnyvale, CA). Se preparó una solución madre acuosa de NaCl, agua, alcohol polivinílico (PVA 87 %), Na₂HPO₄·7H₂O (Na₂HPO₄), NaH₂PO₄·H₂O (NaH₂PO₄), y NaNO₂. A continuación se dispensó esta solución en tubos de reacción usando el robot de dispensación de líquido de manera que los pesos (g) dentro de cada tubo medido son los representados en la Tabla 21. Se preparó una solución madre de los componentes orgánicos que consistía en fluoroacrilato de metilo (MeFA), divinilbenceno (DVB), octadieno (ODE) y peróxido de lauroilo (LPO) y se administró usando el robot de dispensación de líquido. Se añadió también dicloroetano (DiCl Et) a los tubos de manera que el peso (g) de cada componente correspondió con los valores como se describe en la Tabla 21, en la que todas las unidades son pesos en gramos (g).

TABLA 21.

Número de pocillo	NaCl	Agua	PVA	Na ₂ HPO ₄	MeFA	DVB	ODE	LPO	DiCl Et
11A1	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,00
11A 2	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,18
11A 3	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,36
11A 4	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,53
11A 5	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,71
11A 6	0,13	4,19	0,04	0,04	0,80	0,04	0,04	0,01	0,89

Las reacciones se realizaron en un formato de tipo suspensión, en reactores sellados y calentados en paralelo dotados de agitadores superiores. El aparato del reactor en paralelo se describe en detalle en la patente de Estados Unidos N.º 6.994.827. En general, la estequiometría de la reacción se mantuvo en todos los pocillos, pero el disolvente se añadió con diferentes concentraciones dentro de cada pocillo. Se cargaron los tubos con la receta completa en el reactor en paralelo y se agitaron a 300 rpm. Se sopló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. Se usó el siguiente perfil de calentamiento: temperatura ambiente a 55 °C durante 1 hora; mantenimiento a 55 °C durante 4 horas; 55 °C a 80°C durante 1 hora; mantenimiento a 80°C durante 2 horas; 80 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aislaron las perlas de polímero de los tubos y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol, y agua. Las perlas se secaron a temperatura ambiente a presión reducida.

La Figura 3 muestra las perlas de las reacciones, de manera que la micrografía A1 muestra una estructura superficial más rugosa que las perlas preparadas en otras condiciones. En las micrografías A2 a A6, la concentración de dicloroetano se aumentó en el proceso. Según el examen de los resultados del microscopio electrónico de barrido (SEM) en la Figura 3 de A2 a A6, existe una progresión desde una superficie más rugosa a una superficie más lisa. Además, las reacciones que contenían dicloroetano tenían una fase acuosa más clara que la reacción que no contenía dicloroetano (muestra 11A1). Después de la purificación y el posterior aislamiento de las perlas preparadas en presencia de un disolvente, las perlas parecían transparentes y sus superficies reflejaban la luz (aspecto brillante). Esto contrastaba con las perlas preparadas sin disolvente, donde las perlas parecían blancas y contenían una superficie mate (no reflectante).

Ejemplo 12: Uso de un proceso de adición de sal para afectar a la rugosidad superficial de las perlas.

Se realizó una serie de experimentos de polimerización en paralelo con monómero MeFA, usando un gradiente de sal en las reacciones para reducir la solubilidad de MeFA en la fase acuosa de una polimerización de suspensión. Como en el Ejemplo 11, las mezclas de reacción de polimerización se prepararon usando un robot de dispensación de líquido. Se preparó una solución madre acuosa de cloruro de sodio (NaCl), agua, metilhidroxietilcelulosa (PMn 723.000), Na₂HPO₄·7H₂O, NaH₂PO₄·H₂O, y NaNO₂. Se dispensó esta solución en tubos de ensayo usando un robot de dispensación de líquido de manera que cada tubo contenía las cantidades de reactivos de la Tabla 20. Se preparó una solución madre de los componentes orgánicos que consistía en fluoroacrilato de metilo, divinilbenceno, octadieno, peróxido de lauroilo y se administró usando el robot de dispensación de líquido. Walocel® es una carboximetilcelulosa sódica purificada que se adquirió y se usó como se recibió como tensioactivo. Se añadió también dicloroetano a los tubos de manera que el peso (g) de cada componente correspondió con los valores como se describe en la Tabla 22, en la que todas las unidades son pesos en gramos (g).

TABLA 22.

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

Se cargaron los tubos con las mezclas de reacción completas en un reactor en paralelo equipado con agitadores superiores, como se describe en la Patente de Estados Unidos 6.994.827. La velocidad de agitación se ajustó a 300 rpm. Se sopló nitrógeno sobre la reacción durante 10 minutos y se mantuvo una manta de nitrógeno durante toda la reacción. Se usó el siguiente perfil de calentamiento: temperatura ambiente a 55 °C durante 1 hora; mantenimiento a 55 °C durante 4 horas; 55 °C a 80°C durante 1 hora; mantenimiento a 80°C durante 2 horas; 80 °C a temperatura ambiente durante 2 horas. Se aislaron las perlas de los tubos y se lavaron con alcohol isopropílico, etanol, y agua. Las perlas se secaron a temperatura ambiente a presión reducida.

Después de purificación de las perlas a partir de la reacción, se examinó la morfología superficial de las perlas usando SEM. Como muestra la Figura 4, las perlas de la reacción B1 tenían una estructura superficial rugosa. De B1 a B8, la concentración de cloruro de sodio aumentó en la fase acuosa del 3 % en peso al 13 % en peso. Se observó una estructura superficial más homogénea para las superficies de las perlas que se realizaron con una mayor concentración de cloruro de sodio (por ejemplo, SEM B7 y B8).

Ejemplo 13: Estudio clínico humano

Parte A:

Se adquirió 2-fluoroacrilato de metilo (MeFA) y se destiló al vacío antes del uso. Se adquirió divinilbenceno (DVB) de Aldrich, calidad técnica, 80 %, mezcla de isómeros, y se usó según se recibió. Se adquirieron 1,7-octadieno (ODE), peróxido de lauroilo (LPO), alcohol polivinílico (PVA) (peso molecular típico 85.000-146.000, 87-89 % hidrolizado), cloruro de sodio (NaCl), fosfato de sodio dibásico heptahidrato ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) y fosfato de sodio monobásico monohidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) de fuentes comerciales y se usaron según se recibieron.

En un reactor del tamaño adecuado con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con una relación de 90:5:5 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo, 1,7-octadieno, y divinilbenceno. Se añadió media parte de peróxido de lauroilo como iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro sódico, y nitrito sódico. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95 °C.

Después de la finalización de la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se eliminó. Se añadió agua, la mezcla se agitó, y el material sólido se aisló por filtración. Después, el sólido se lavó con agua para producir un polímero reticulado (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. El copolímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno se hidrolizó con un exceso de una solución acuosa de hidróxido sódico a 90 °C durante 24 horas para producir el polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtró y se lavó con agua. El polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se expuso a temperatura ambiente a un exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio para producir un polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno.

Después del intercambio iónico de calcio, se obtiene una suspensión del polímero húmedo con el 25-30 % p/p de solución acuosa de sorbitol a temperatura ambiente para producir polímero cargado con sorbitol. Se elimina el exceso de sorbitol por filtrado. Se seca el polímero resultante a 20-30 °C hasta que se alcanza el contenido deseado de humedad (10-25 % p/p). Se proporciona así un polímero reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno cargado con sorbitol.

Parte B:

El objetivo del estudio era evaluar la equivalencia de una vez al día, dos veces al día y tres veces al día de dosificación del polímero de la Parte A de este ejemplo. Después de un periodo de cuatro días para controlar la alimentación, se asignaron al azar 12 voluntarios sanos a un estudio cruzado de dosis múltiple abierto. Se administró el polímero por vía oral como una suspensión acuosa de 30 gramos (g) una vez al día durante seis días, 15 g dos veces al día durante seis días, y 10 g tres veces al día durante 6 días en un orden asignado aleatoriamente basado en 1 de 6 secuencias de dosificación. Se realizaron valoraciones de laboratorio y de eventos adversos a lo largo del estudio para controlar la seguridad y la tolerabilidad. Se instó a los sujetos a que consumieran una alimentación controlada en el transcurso del estudio. Se recogieron muestras de heces y orina en intervalos de 24 horas en determinados días del estudio para evaluar la excreción de potasio.

Los sujetos eran hombres o mujeres adultos sanos sin antecedentes de enfermedades médicas importantes, de 18 a 55 años de edad, con un índice de masa corporal entre 19 y 29 kg/m² en la visita de selección, nivel sérico de potasio >4,0 y <5,0 mEqv./l, y niveles séricos de magnesio, calcio y sodio dentro de un intervalo normal. Las mujeres en edad fértil no deben estar embarazadas ni en periodo de lactancia materna, y deben haber usado una forma muy eficaz de anticoncepción antes, durante y después del estudio.

Una administración de dosis múltiples de 30 g de polímero durante 6 días, ya sea 30 g una vez al día, 15 g dos veces al día o 10 g tres veces al día, respectivamente, fue bien tolerada. No se notificaron eventos adversos graves, y todos los eventos adversos fueron de gravedad leve o moderada. Fue evidente un efecto en la excreción fecal y urinaria de potasio.

Para excreción fecal de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores iniciales aumentaron significativamente para los tres regímenes de dosificación. Los voluntarios que recibieron el polímero una vez al día excretaron el 82,8 % de la cantidad fecal de potasio que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad del mismo polímero tres veces al día. También se muestra que los voluntarios que recibieron el polímero dos veces al día excretaron el 91,5 % de la cantidad fecal de potasio que los voluntarios que recibieron sustancialmente la misma cantidad del mismo polímero tres veces al día. Para excreción urinaria de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores iniciales disminuyeron significativamente para los tres regímenes de dosificación. Sorprendentemente, no existió una diferencia estadísticamente significativa entre los tres regímenes de dosificación.

En lo que respecta a la tolerabilidad, 2 de los 12 sujetos que recibieron la dosis una vez al día o dos veces al día notificaron eventos gastrointestinales adversos leves o moderados (incluyendo flatulencia, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, estomatitis, náuseas y/o vómitos). Además, 2 de los 12 sujetos notificaron eventos gastrointestinales

adversos leves o moderados sobre la dieta de control inicial. Por lo tanto, menos del 16,7 % de estos sujetos notificaron eventos gastrointestinales adversos leves o moderados, un indicio de que, como se usa en el presente documento, la dosificación una vez o dos veces al día era bien tolerada. Ninguno de los sujetos notificó eventos gastrointestinales adversos para ninguno de los regímenes de dosificación o en el valor inicial.

5

Parte C:

Se realizó otro estudio para evaluar la seguridad y la eficacia de un polímero de unión que era el mismo que el descrito anteriormente en la Parte A de este ejemplo, pero sin la carga de sorbitol. Treinta y tres sujetos sanos (26 hombres y 7 mujeres) de edades comprendidas entre 18 y 55 años recibieron dosis únicas y múltiples de polímero o placebo en un estudio de doble ciego, aleatorizado, de grupos en paralelo. Ocho sujetos fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos de tratamiento que recibieron polímero o el placebo correspondiente. Los sujetos recibieron 1, 5, 10 o 20 g de polímero o placebo como dosis única en el día de estudio 1, seguido de tres veces al día de dosificación durante ocho días después de siete días de control de la dieta. Se instó a los sujetos a que consumieran una alimentación controlada en el transcurso del estudio.

10

15

El polímero fue bien tolerado por todos los sujetos. No se produjeron eventos adversos graves. Los eventos gastrointestinales adversos notificados fueron de gravedad leve o moderada para un sujeto. No se observó una relación aparente de respuesta a la dosis en los eventos adversos gastrointestinales o generales notificados, y tampoco ningún aumento en los informes de eventos adversos con respecto al placebo.

20

Al final del periodo de estudio de dosis múltiples, fue evidente una respuesta a la dosis para la excreción fecal y urinaria de potasio. Para excreción fecal de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores iniciales aumentaron significativamente de una forma relacionada con la dosis. Para excreción urinaria de potasio, los valores diarios medios y el cambio con respecto a los valores iniciales se redujeron de una forma relacionada con la dosis.

25

Al comparar la Parte C y la Parte B, los voluntarios que recibieron la misma cantidad de polímero que tenía la carga de sorbitol (Parte B) excretaron aproximadamente un 20 % más potasio en las heces en comparación con los voluntarios que recibieron un polímero sin carga de sorbitol (Parte C).

30

Ejemplo 14: Preparación de la Muestra A

En un reactor de 2 l con agitación apropiada y otros equipos, se preparó una mezcla con una relación de 180:10:10 en peso de fase orgánica de monómeros mezclando 2-fluoroacrilato de metilo (~0,24 kg), 1,7-octadieno (~0,0124 kg), y divinilbenceno (~0,0124 kg). Se añadió una parte de peróxido de lauroilo (~0,0012 kg) como un iniciador de la reacción de polimerización. Se preparó una fase acuosa de estabilización a partir de agua, alcohol polivinílico, fosfatos, cloruro sódico, y nitrito sódico. Se mezclaron las fases acuosa y de monómero conjuntamente en una atmósfera de nitrógeno a presión atmosférica, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción mientras se agitaba continuamente. Una vez iniciada la reacción de polimerización, se dejó que la temperatura de la mezcla de reacción ascendiera hasta un máximo de 95 °C. Después de la finalización de la reacción de polimerización, la mezcla de reacción se enfrió y la fase acuosa se eliminó. Se añadió agua, la mezcla se agitó, y el material sólido se aisló por filtración, y después se lavó con agua.

35

40

Se repitió la reacción de polimerización 5 veces más, se combinaron conjuntamente el polímero de los lotes para producir aproximadamente 1,7 kg de un polímero reticulado de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Se hidrolizó el polímero de (2-fluoroacrilato de metilo)-divinilbenceno-1,7-octadieno con un exceso de hidróxido sódico acuoso y una solución de isopropanol a 65 °C durante 24 horas para producir el polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después de la hidrólisis, el sólido se filtró y se lavó con agua. El polímero de (2-fluoroacrilato sódico)-divinilbenceno-1,7-octadieno se expuso a temperatura ambiente a un exceso de una solución acuosa de cloruro de calcio para producir un polímero reticulado insoluble de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno. Después del intercambio iónico de calcio, el producto A-Ca de muestra se lavó con agua y se secó.

45

50

Para preparar la forma de sodio del polímero, diez gramos de la resina anterior se pusieron en un frasco de 250 ml, se añadieron 200 ml de ácido clorhídrico 1 N (HCl), y se agitó la mezcla por movimiento espiral durante aproximadamente 10 minutos. Se dejaron sedimentar las perlas, se decantó el sobrenadante y se repitió el método. Después de decantar el ácido, se lavaron las perlas una vez con aproximadamente 200 ml de agua, después dos veces con 200 ml de hidróxido sódico 1 M (NaOH) durante aproximadamente 10 minutos. A continuación se lavaron las perlas de nuevo con 200 ml de agua y finalmente se transfirieron a un embudo sinterizado y se lavaron (con aspiración) con 1 l de agua desionizada. La torta resultante se secó durante una noche a 60 °C, dando como resultado una Muestra A-Na.

55

60

Ejemplo 15: Estudios de unión a potasio ex vivo

La unión a potasio de la Muestra A-Na y la Muestra A-Ca, del Ejemplo 14, se evaluó en extractos ex vivo humanos fecales y de colon. Se proporcionaron dos muestras fecales y una muestra de colon obtenida través del uso de una

65

bolsa de colostomía de tres voluntarios humanos. Se centrifugaron las muestras, y se aisló el sobrenadante resultante para su uso como un medio de prueba en el estudio de unión. Se añadió la Muestra A tanto en la forma de sodio como de calcio a las muestras del extracto a 20 mg/ml, y se incubó durante 24 horas a 37 °C. La unión de potasio, así como de otros cationes presentes en los extractos se determinó por gramo de la Muestra A.

5 Se secaron ambos agentes de ensayo por liofilización antes del uso. La forma de sodio (Muestra A-Na) se unió y eliminó un promedio de 1,54 miliequivalentes (mEquiv.) de potasio por gramo, mientras que la forma de calcio (Muestra A-Ca) se unió a un promedio de 0,85 mEquiv. de potasio por gramo de los tres extractos.

10 Las muestras fecales se suministraron por dos voluntarios varones sanos (sujetos n.º 1 y n.º 2), de 36 y 33 años de edad, de ascendencia caucásica y asiática, respectivamente. Las muestras fecales se recogieron en bolsas Ziploc de 1 galón y se mezclaron y se transfirieron inmediatamente en tubos de centrifuga. La muestra de colon se proporcionó por una donante caucásica de 81 años (sujeto n.º 3) a través del uso de una bolsa de colostomía. El contenido de la bolsa de colostomía se entregó en hielo seco, se descongeló, se mezcló y se transfirió a tubos de centrifuga. Las muestras fecales y de colon se centrifugaron a 21.000 rpm durante 20 horas a 4 °C (rotor Beckman JS-25.50 en centrifuga Beckman-Coulter Avanti J-E). El sobrenadante resultante se agrupó por sujeto, y se filtró usando una unidad de filtro desechable Nalgene de 0,2 µm. A continuación, los extractos fecales y de colon se usaron frescos, o se congelaron a -20 °C hasta que se necesitaron.

20 *Método para determinar la unión a catión de la Muestra A en extractos fecales y de colon.* Los extractos fecales y colónicos se descongelaron en un baño de agua a temperatura ambiente y se agitaron en una placa de agitación magnética. Se añadieron penicilina G/estreptomicina (Gibco, 15140-122) (1/100 volumen de 100x solución madre) y azida sódica (1/1.000 volumen de solución madre al 10 %) a cada muestra del extracto para evitar el crecimiento bacteriano o fúngico durante el ensayo. Se añadieron la Muestra A-Na y la Muestra A-Ca a 16 x 100 mm por duplicado, recibiendo cada tubo de 140 a 170 mg de una muestra pesada con precisión y seca. Mientras se agitaba, se dispensó extracto fecal o colónico en los tubos para crear una concentración final de 20 mg de muestra de ensayo por ml de extracto. Cada extracto se dispensó adicionalmente en tubos por duplicado que no contenían muestra de ensayo. Todos los tubos se sellaron y se incubaron durante 24 horas a 37 °C, girando en una mezcladora. Después de la incubación, se diluyeron 25 µl de cada muestra en 475 µl de agua purificada Milli-Q (dilución 1:20). A continuación se filtraron las muestras diluidas por centrifugación a 13.200 rpm a través de unidades de filtro Microcon YM-3 (3.000 MWCO) durante 1 hora. Se transfirieron los filtrados en una placa de 96 pocillos de 1 ml y se enviaron para análisis de concentraciones de cationes por cromatografía de iones.

35 *Método de cromatografía de iones para la medición de concentraciones de cationes en extractos fecales y colónicos.* Las concentraciones de cationes en muestras de extracto fecal y colónico se analizaron usando un conjunto de columna de intercambio catiónico fuerte (Dionex CG16 50 x 5 mm de D.I. y CS16 250 x 5 mm de D.I.), en un sistema Dionex ICS2000 equipado con un automuestreador Dionex WPS3000, celda de flujo de conductividad DS3 y supresor CSRS-Ultra II de 4 mm. El método de detección de cromatografía de iones incluía una elución isocrática que usaba 30 mM de ácido metanosulfónico a un caudal de 1 ml/minuto, y el tiempo de realización total fue de 30 minutos por muestra.

45 *Análisis de datos.* La unión al catión se calculó como $(C_{\text{inicio}} - C_{\text{equiv.}}) / 20$ * valencia del ión, donde C_{inicio} es la concentración de partida del catión en el extracto fecal o colónico (en mM), $C_{\text{equiv.}}$ es la concentración de catión que queda en la muestra en equilibrio después de la exposición al agente de ensayo (en mM) y 20 corresponde a la concentración del agente de ensayo (en mg/ml). Al multiplicar por la valencia del ión (1 para potasio, amonio y sodio; 2 para calcio y magnesio) se obtiene un valor de unión expresado en miliequivalentes (mEquiv.) de ión ligado por gramo de agente de ensayo. Todas las muestras se ensayaron por duplicado con valores indicados como promedio (Avg), +/- desviación estándar (DE).

50 TABLA 23.

N.º	Muestra de extracto	C _{inicio} (mM)	C _{equiv.} (mM)	Unión a K ⁺ (mEquiv./g)	Unión a K ⁺ en extractos individuales		Todas las muestras de extracto Avg ± DE
					Avg	DE	
Muestra A-Na	Fecal, sujeto n.º 1	92,7	65,3	1,37	1,33	0,06	1,54 ± 0,18
			67,0	1,29			
	Fecal, sujeto n.º 2	106,6	73,9	1,64	1,63	0,01	
			74,3	1,62			
	Colónica, sujeto n.º 3	128,8	93,9	1,74	1,67	0,10	
			96,6	1,61			

(continuación)

N.º	Muestra de extracto	C _{inicio} (mM)	C _{equiv.} (mM)	Unión a K ⁺ (mEquiv./g)	Unión a K ⁺ en extractos individuales		Todas las muestras de extracto Avg ± DE
					Avg	DE	
Muestra A-Ca	Fecal, sujeto n.º 1	92,7	77,8	0,75	0,77	0,03	0,85 ± 0,10
			76,9	0,79			
	Fecal, sujeto n.º 2	106,6	90,2	0,82	0,82	0,00	
			90,2	0,82			
	Colónica, sujeto n.º 3	128,8	109,0	0,99	0,97	0,02	
			109,7	0,96			
				Avg	DE		

Se determinó la unión a potasio en mEquiv./g para la Muestra A cargada con calcio y con sodio después de una incubación de 24 horas en dos extractos fecales humanos y un extracto colónico. Los niveles iniciales de potasio en las tres muestras de extracto variaron de 92,7 mM a 128,8 mM. Con la adición de 20 mg/ml de Muestra A-Na con carga de sodio, la concentración de potasio en los extractos se redujo en aproximadamente el 28 %. El potasio unido por gramo de polímero era de un promedio de 1,54 mEquiv./g. La Muestra A-Ca cargada con calcio se unió a un promedio de 0,85 mEquiv./g.

10 Ejemplo 16: Estudio de unión de cationes en modelos de cerdos

Se usaron cerdos con función renal normal como un modelo para evaluar los efectos farmacológicos de Ca(poliFAA) en la unión y eliminación de potasio del tracto gastrointestinal. Se usa un modelo de cerdo basado en las semejanzas bien conocidas entre el tracto gastrointestinal del cerdo y el humano. Se alimentó a los cerdos con una dieta complementada con Ca(poliFAA) a una concentración de 1 gramo por kilogramo de peso corporal al día. Como control, se suministró a los cerdos la dieta sin Ca(poliFAA).

Materiales. Se sintetizó Ca(poliFAA) usando un método similar al descrito en el Ejemplo 14 y se usó en su forma de calcio. Se añadió óxido férrico (adquirido en Fisher Scientific), número de lote 046168, como un marcador indigerible. El óxido férrico se usó como un marcador visible diario para determinar la velocidad de paso del digesto a través del tracto gastrointestinal de cada animal.

Animales. En este estudio se usaron catorce cerdos castrados de crecimiento de aproximadamente nueve semanas de edad (15 o 22 hembras Camborough x machos Terminal Sire; PIC Canada Inc.) que pesaban aproximadamente 25 kg. Al inicio del experimento, se pesaron catorce cerdos y se asignaron aleatoriamente a grupos de control y tratamiento según el peso. El experimento se dividió en dos periodos de alimentación. El primer periodo fue el periodo de aclimatación, días (D(-7) a D(-1)), y el segundo fue el periodo de ensayo, (D(1) a D(9)).

Antes del periodo de aclimatación, se alimentó a los cerdos con una dieta de producción estándar. Durante el periodo de aclimatación, se ofreció progresivamente a los cerdos una cantidad creciente de la dieta de control como una relación de una dieta de crecimiento de producción estándar.

El mismo día en que se suministró a los cerdos el óxido férrico, se cambió a los siete cerdos de ensayo a la dieta de prueba. Los cerdos de control se mantuvieron con la dieta de control (aclimatación). La alimentación de ensayo se suministró durante diez días (D(1) a D(10)). A lo largo de todo el estudio, la ración diaria de alimentación para los cerdos individuales se dividió en dos tamaños iguales y se ofreció aproximadamente a las 08:30 y las 15:30. Se entrenó a los cerdos para que ingirieran su ración diaria de alimentación una vez que se les suministraba; se pesó todo el pienso que no se ingería y se retiraba antes de la siguiente ración.

Recogida de orina. La recogida de orina comenzó con la administración de bolo de óxido férrico en D(1). La muestra de cada día se mantuvo separada para cada cerdo. Después de la finalización de la recogida de orina, se descongelaron las muestras diarias para cada cerdo, se mezclaron bien y se submuestrearon. Se analizó la submuestra de al menos 10 ml de la muestra de 24 horas de cada cerdo para determinar las concentraciones de electrolitos como se describe a continuación.

Recogidas de material fecal. La recogida de materia fecal comenzó con la administración de bolo de óxido férrico en D(1). La muestra de cada día se mantuvo separada para cada cerdo.

Electrolitos en la orina. Las muestras de orina se descongelaron, se diluyeron 30 veces en ácido clorhídrico 50 mM y a continuación se filtraron (placa de filtro PP Whatman de 0,45 micrómetros, 1.000 x g durante 10 minutos). Se

5 analizaron las concentraciones de cationes en estas muestras de orina usando un conjunto de columna de intercambio catiónico fuerte (Dionex™ CG16 50 x 5 mm de D.I. y CS16 250 x 5 mm de D.I.), en un sistema Dionex™ ICS2000 equipado con un automuestreador Dionex™ AS50, celda de flujo de conductividad DS3 y supresor CSRS-Ultra II de 4 mm. El método de detección de cromatografía de iones incluía una elución isocrática que usaba 31 mM de ácido metanosulfónico a un caudal de 1 ml/minuto, y el tiempo de realización total fue de 33 minutos por muestra.

10 *Electrolitos fecales.* En un tubo cónico de 15 ml se le añadieron 200 mg de heces y 10 ml de ácido clorhídrico 1 M. Se incubó la mezcla fecal durante aproximadamente 40 horas en una mezcladora a temperatura ambiente. Se aisló una muestra de sobrenadante fecal después de la centrifugación (2000 x g, 15 minutos) y después se filtró (Whatman placa de filtro PP de 0,45 micrómetros, 1000 x g durante 10 minutos). El filtrado se diluyó 2 veces con agua Milli-Q.

15 Se midió el contenido de cationes del filtrado diluido mediante espectroscopia por emisión óptica de plasma de acoplamiento inductivo (ICP-OES) usando Thermo Intrepid II XSP Radial View. Se infundieron las muestras en la cámara de nebulización usando una bomba peristáltica y un automuestreador CETAC ASX-510. Se empleó un patrón interno, itrio (10 ppm en ácido clorhídrico 1 M), para corregir la variación en el flujo de muestra, así como las condiciones del plasma. La línea de emisión que se usó para cuantificar el potasio fue 7664 nm (patrón interno 437,4 nm).

20 *Análisis de datos.* Los electrolitos fecales se calcularon en miliequivalentes al día (mEquiv./día) usando la siguiente ecuación:

$$\text{mEquiv./día} = \left[\frac{\text{mEquiv./l de electrolitos} \times \text{volumen de ensayo (l)}}{\text{gramos de heces en el ensayo}} \right] \times \left[\frac{\text{Heces totales (gramos)}}{\text{Día}} \right]$$

25 En la ecuación anterior, mEquiv./l de electrolitos era la concentración de un electrolito indicado por espectrometría ICP después de ajustar el factor de dilución y la valencia, y las heces totales al día era la cantidad, en gramos, de heces recogidas durante un periodo de 24 horas después de la liofilización.

30 Los electrolitos urinarios se calcularon en mEquiv. de electrolito excretados al día (mEquiv./día) usando la siguiente ecuación: (mEquiv. de electrolito por l) * (volumen de orina en 24 horas). Los datos se presentan usando la media ± desviación estándar, y/o por diagrama de dispersión. El análisis estadístico se realizó en GraphPad Prism, versión 4.03. Para los análisis de orina y fecales, los valores de probabilidad (p) se calcularon usando una prueba t de dos colas para comparar el grupo tratado con Ca(poliFAA) con el grupo de control sin tratamiento. La significación estadística se indica si el valor p calculado es inferior a 0,05.

35 Para análisis fecal, la media resultante de cada grupo se determinó promediando los valores combinados de mEquiv./día de electrolito para los días tres a ocho de tratamiento para cada animal y después promediando este resultado para cada grupo de tratamiento. Esta metodología se empleó también para los electrolitos urinarios, aunque la media para cada animal se obtuvo del día de tratamiento (1) a (8).

40 *Tiempo de tránsito GI.* En la Tabla 24 se muestran los tiempos de tránsito del marcador de óxido férrico dosificado el día (1) del estudio, basándose en la aparición de sangre en las heces. En ningún cerdo se observó un tiempo de tránsito superior a 60 horas. Por lo tanto, se evaluó el contenido de cationes en las heces del día 3 en adelante.

TABLA 24. Tiempo de tránsito de óxido férrico

Tiempo de tránsito de óxido férrico	Promedio (horas)	Desviación estándar
horas hasta la primera aparición	23,9	11,3
horas hasta la última aparición	54,6	5,2

45 *Electrolitos fecales.* El día 1, se midieron los cationes fecales iniciales en las muestras recogidas antes de que se observara la presencia de óxido férrico en las heces. Los valores iniciales de potasio fecal se resumen en la Tabla 25. Los valores de potasio fecal para los días de tratamiento 3-8 se resumen en la Tabla 26. Los cerdos tratados con Ca(poliFAA) tenían niveles significativamente superiores de excreción fecal de potasio que el grupo sin tratamiento (p <0,05).

TABLA 25. Electrolitos fecales, valor inicial (día 1)

	mEquiv./día de potasio
Sin tratamiento	31,2 ± 5,5
Ca(poliFAA)	27,0 ± 7,2
p*	ns
*valores de p calculados usando una prueba de t de dos colas ns = no estadísticamente significativo	

TABLA 26. Electrolitos fecales. promedio (días 3-8)

	mEquiv./día de potasio
Sin tratamiento	37,4 ± 7,8
Ca(poliFAA)	45,3 ± 5,3
p*	p<0,05
*valores de p calculados usando una prueba de t de dos colas	

5 *Electrolitos en la orina.* No se realizaron mediciones de los electrolitos en orina iniciales. Los valores de electrolitos en la orina para los días de tratamiento 1-8 se resumen en la Tabla 27.

TABLA 27. Electrolitos de orina, promedio (días 1-8)

	mEquiv./día de potasio
Sin tratamiento	88,9 ± 15,5
Ca(poliFAA)	71,8 ± 9,7
p*	p<0,05
*valores de p calculados usando una prueba de t de dos colas	

10 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la o las realizaciones de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho", "dicha" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "comprendiendo", "incluyendo" y "teniendo" pretenden ser incluyentes y significan que pueden haber elementos adicionales además de los elementos enumerados.

REIVINDICACIONES

1. Un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal.
- 5 2. Un terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal que se obtiene por suspensión de un terpolímero de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno reticulado con una solución acuosa de un alcohol de azúcar lineal.
- 10 3. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la suspensión contiene una cantidad en exceso del alcohol de azúcar lineal basada en el peso del polímero.
- 15 4. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con la reivindicación 2 o 3 en el que la suspensión se mantiene durante al menos 3 horas a temperatura y presión ambiente.
- 20 5. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el alcohol de azúcar lineal se selecciona del grupo que consiste en arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, manitol, ribitol, sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos; preferiblemente sorbitol, xilitol o una combinación de los mismos; y es aún más preferiblemente sorbitol.
- 25 6. Una composición, preferiblemente una composición farmacéutica, que comprende el terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 7. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento de hipercalemia, enfermedad renal crónica y/o insuficiencia cardíaca congestiva.
- 35 8. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición de acuerdo con la reivindicación 6, para su uso en un método de eliminación del potasio del tracto gastrointestinal de un sujeto animal que lo necesite, por lo que el polímero pasa a través del tracto gastrointestinal del sujeto, y elimina una cantidad terapéuticamente eficaz de ión potasio del tracto gastrointestinal del sujeto.
- 40 9. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con la reivindicación 8, o la composición de acuerdo con la reivindicación 8, en el que se reduce el nivel de potasio sérico en el sujeto.
- 45 10. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, o la composición de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en la que el sujeto está experimentando hipercalemia, padece una enfermedad renal crónica, padece insuficiencia cardíaca congestiva, y/o se está sometiendo a diálisis.
- 50 11. El terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, o la composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que el sujeto es un ser humano y el ser humano está siendo tratado con un agente que causa retención de potasio, siendo el agente que causa retención de potasio un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (preferiblemente captoprilo, zofenopriilo, enalaprilo, ramiprilo, quinapriilo, perindopriilo, lisinopriilo, benazeprilo, fosinopriilo, o una combinación de los mismos), un bloqueador del receptor de angiotensina (preferiblemente candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán, o una combinación de los mismos), o un antagonista de la aldosterona (preferiblemente espironolactona, eplerenona, o una combinación de los mismos).
- 55 12. Un proceso para la fabricación del terpolímero estabilizado reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno de alcohol de azúcar lineal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o la composición de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el terpolímero reticulado de (2-fluoroacrilato de calcio)-divinilbenceno-1,7-octadieno se lubrica con una solución acuosa del alcohol de azúcar lineal.
- 60 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el alcohol de azúcar lineal se selecciona del grupo que consiste en arabitol, eritritol, glicerol, maltitol, manitol, ribitol, sorbitol, xilitol, treitol, galactitol, isomalt, iditol, lactitol y combinaciones de los mismos; preferiblemente sorbitol, xilitol, o una combinación de los mismos; aún más preferiblemente sorbitol.
- 65

14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en el que la suspensión contiene una cantidad en exceso del alcohol de azúcar lineal basada en el peso del polímero.

5 15. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que el proceso comprende además una cualquiera o más de las etapas de:

(a) mantenimiento de la suspensión durante al menos 3 horas a temperatura y presión ambiente;

(b) filtrado de la suspensión para obtener sólidos; y

10 (c) secado de los sólidos.

FIG. 1A

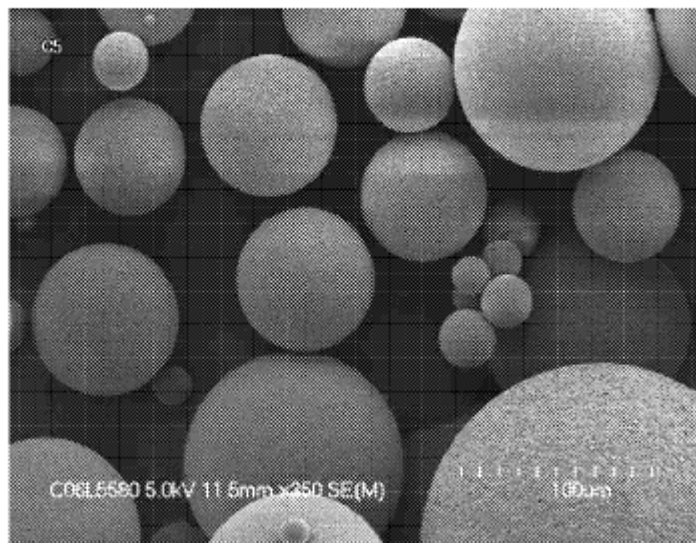
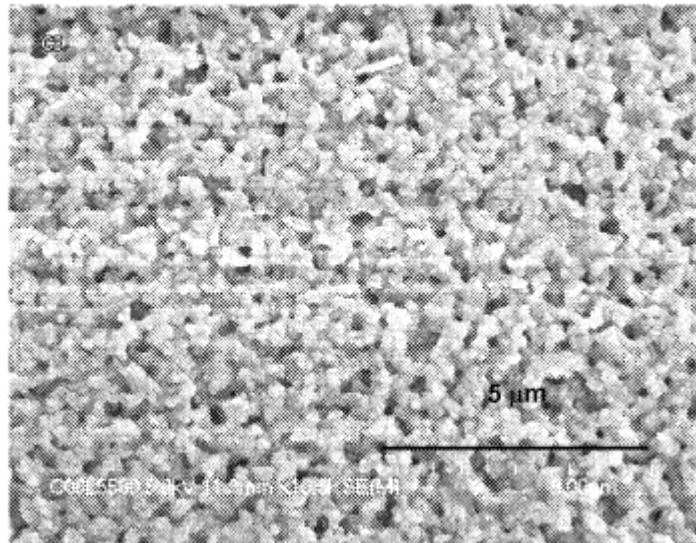


FIG. 1B

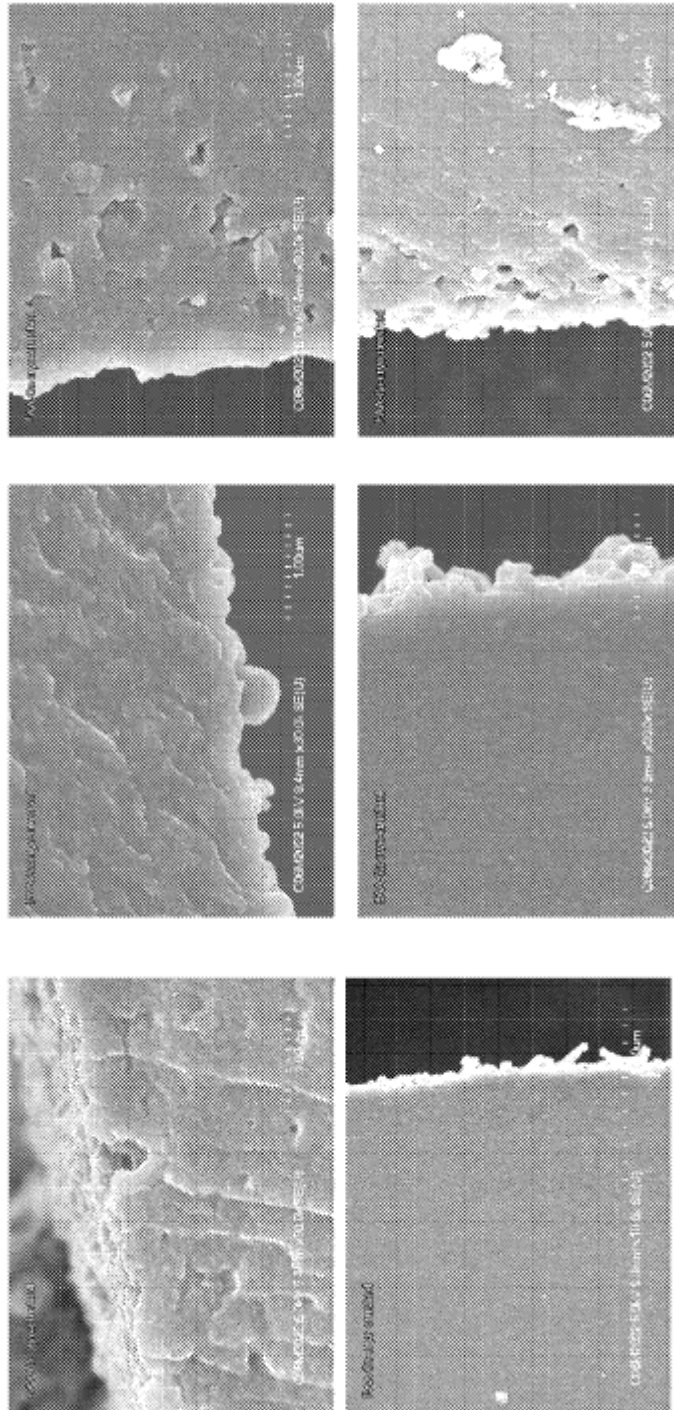


FIG. 2A

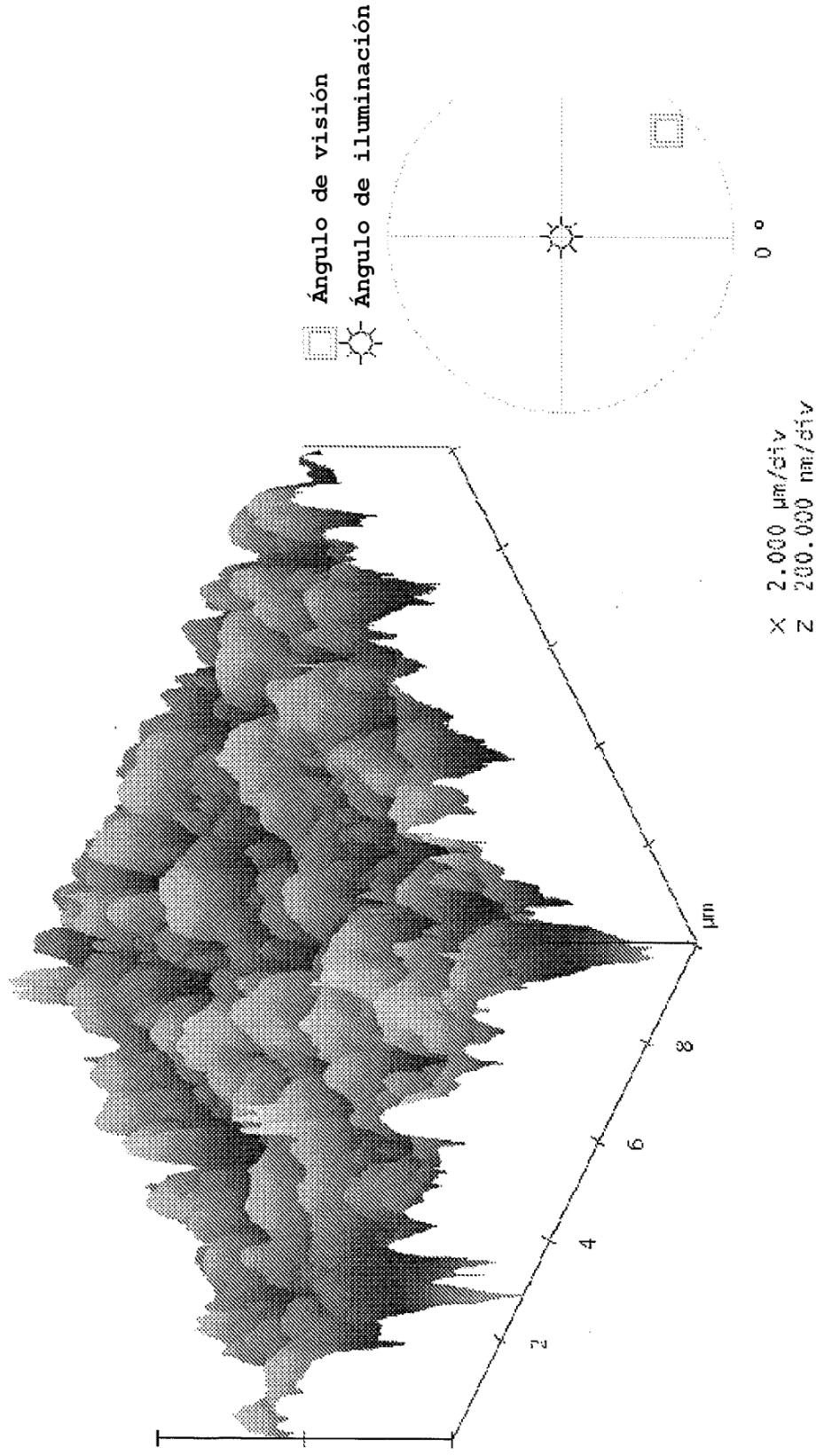


FIG. 2B

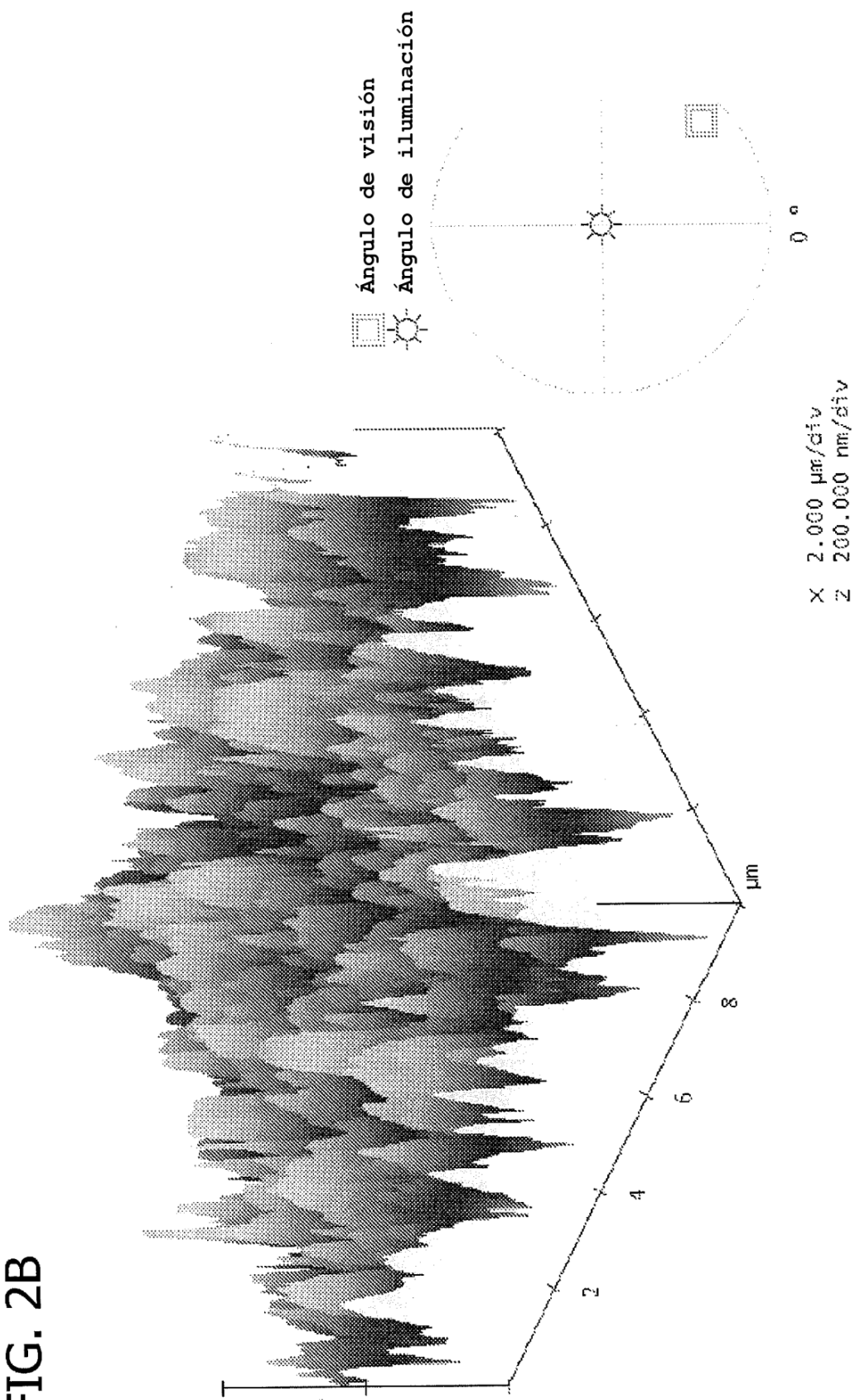
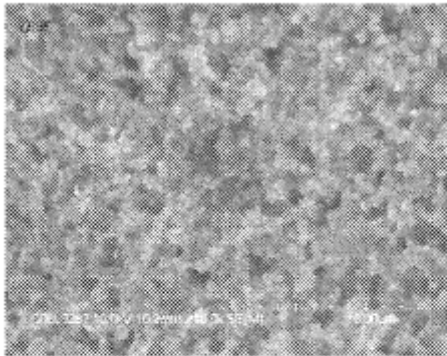
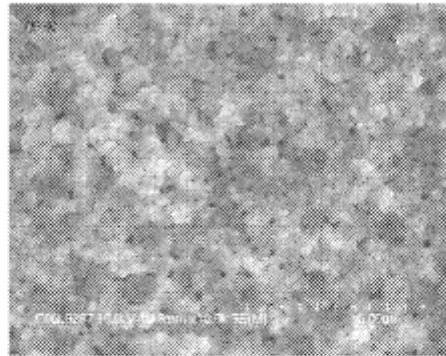


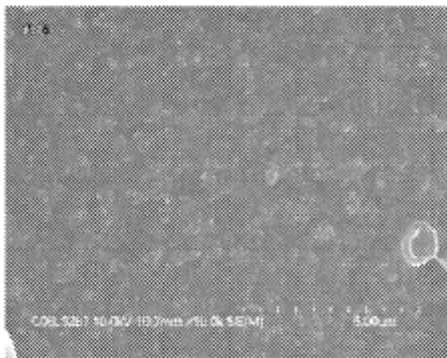
FIG. 3



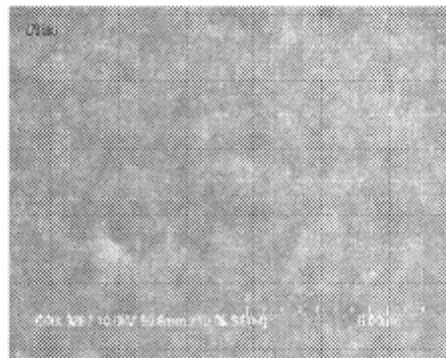
A1



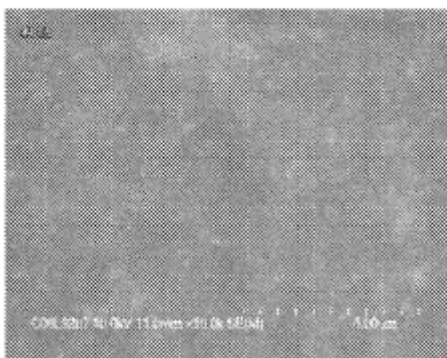
A2



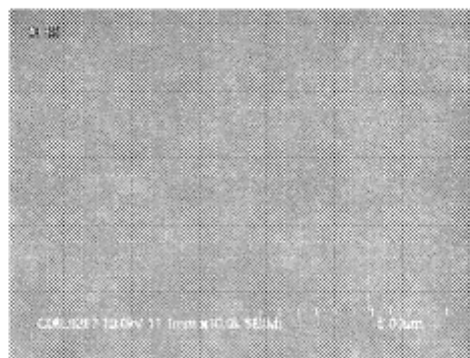
A3



A4

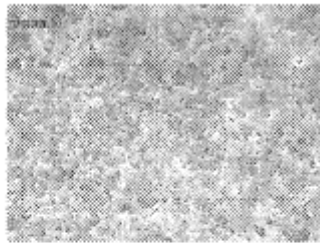


A5

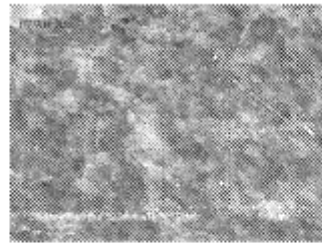


A6

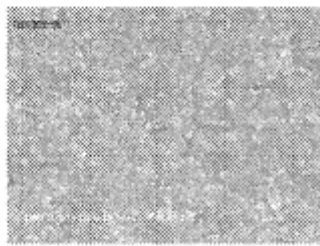
FIG. 4



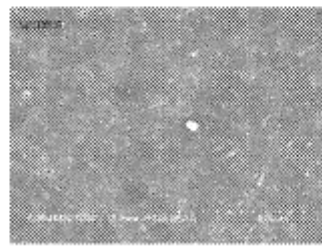
B1



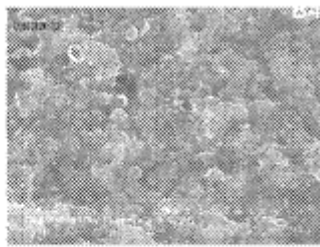
B2



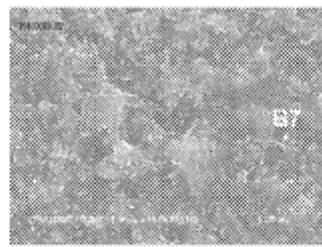
B3



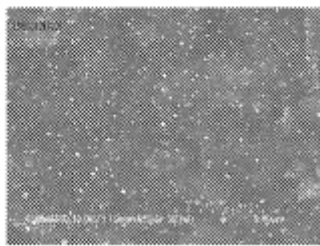
B4



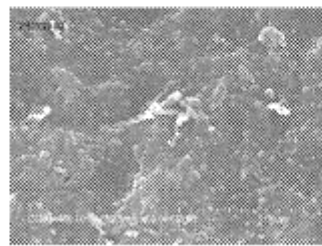
B5



B6



B7



B8

FIG. 5A

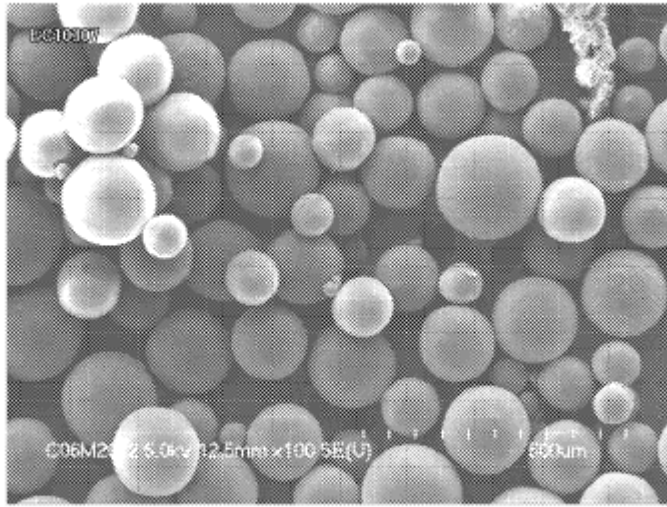


FIG. 5B

