

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 985 514**

51 Int. Cl.:

A61K 31/74 (2006.01)

C08F 8/12 (2006.01)

C08F 220/22 (2006.01)

C08F 220/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2021 PCT/CN2021/118053**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2023 WO23035274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2021 E 21847670 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024 EP 4171582**

54 Título: **Medicamento polimérico para tratar la hiperpotasemia y método de preparación del mismo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2024

73 Titular/es:

**WATERSTONE PHARMACEUTICALS (WUHAN)
CO., LTD. (100.0%)
B3-4 Biolake, No. 666 Gaoxin Road, Eastlake
National High-Tech Development Zone
Wuhan, Hubei 430075, CN**

72 Inventor/es:

**FU, MIN;
TANG, HUILING;
LI, TONGTONG;
HU, MINGLONG;
BIE, KANG;
LIANG, YING;
CUI, JIAN y
ZHANG, FAMING**

74 Agente/Representante:

CONTRERAS PÉREZ, Yahel

ES 2 985 514 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

Medicamento polimérico para tratar la hiperpotasemia y método de preparación del mismo

5 **Campo**

La presente divulgación se refiere al campo de la química medicinal y, particularmente, la presente divulgación se refiere a un medicamento polimérico para tratar la hiperpotasemia y a un método de preparación del mismo.

10 **Estado de la técnica**

- El potasio (K^+) es el catión más abundante en las células y el contenido del mismo en el cuerpo humano es de aproximadamente 35 mEq/kg a 40 mEq/kg. El potasio sérico en un intervalo de aproximadamente 5,0 mEq/l a 6,0 mEq/l puede definirse como hiperpotasemia leve, que normalmente no pone en peligro la vida. Sin embargo, la hiperpotasemia de moderada a grave (potasio sérico mayor de aproximadamente 6,1 mEq/l) puede provocar consecuencias graves. La arritmia y la distorsión de la forma de onda del ECG son características de la hiperpotasemia. Cuando el nivel de potasio sérico aumenta a aproximadamente 9 mEq/l o más, pueden producirse síntomas tales como disociación auriculoventricular, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular.
- 20 La hiperpotasemia es rara en la población general sana. Sin embargo, para algunas poblaciones, la hiperpotasemia tiene una mayor incidencia. Entre los pacientes hospitalizados, la incidencia de hiperpotasemia es de aproximadamente el 1 % al 10 %, dependiendo de la definición de hiperpotasemia. Los pacientes graves, los bebés prematuros o los ancianos pertenecen a los grupos de mayor riesgo. La función renal disminuida, las enfermedades genitourinarias, el cáncer, la diabetes grave y la administración mixta pueden aumentar todos el riesgo de hiperpotasemia en los pacientes.

- La mayoría de los regímenes terapéuticos existentes para la hiperpotasemia se limitan a la hospitalización. Las resinas de intercambio iónico, tales como Kayexalate, no son adecuadas para pacientes ambulatorios ni para tratamientos a largo plazo debido a que deben usarse grandes dosis y los pacientes se muestran reacios a cooperar. Este tratamiento tiene efectos secundarios graves en el tracto gastrointestinal (GI) y puede introducir un exceso de sodio, lo que potencialmente conduce a hipernatremia, retención de líquidos e hipertensión relacionados. Los diuréticos pueden permitir a los pacientes eliminar el sodio y el potasio a través de los riñones. Sin embargo, debido a la nefropatía existente y la resistencia diurética relacionada, la eficacia de los diuréticos es a menudo limitada. Además, los diuréticos están contraindicados en aquellos pacientes que no desean tener una caída de la presión y el volumen sanguíneo. Por ejemplo, los pacientes con CHF tienen hipotensión y, a menudo, se les administra una combinación de fármacos, usando inhibidores de ACE y diuréticos no potásicos que pueden inducir hiperpotasemia, tales como espironolactona. El documento US 2011/236340 A1 desvela una composición farmacéutica que comprende una sal de un polímero de intercambio catiónico reticulado y el uso de dichos polímeros para el tratamiento de la hiperpotasemia.
- 40 El documento WO 2014/015240 A1 desvela composiciones que comprenden un polímero de unión a cationes reticulado que comprende monómeros que contienen grupos de ácido carboxílico y grupos reductores de pKa usados en el tratamiento de la hiperpotasemia.

- 45 Por lo tanto, es urgente desarrollar un nuevo fármaco con mayor capacidad de unión para el tratamiento de la hiperpotasemia.

Explicación de la invención

- 50 En un aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona un polímero, definiéndose la invención por las reivindicaciones adjuntas. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero incluye unidades de repetición obtenidas polimerizando un monómero y un agente reticulante. La relación molar del monómero al agente reticulante varía de 1:0,02 a 1:0,20. El monómero incluye un grupo ácido y un grupo reductor de pKa cerca del grupo ácido. El grupo ácido se selecciona del grupo que consiste en el grupo ácido sulfónico ($-SO_3^-$), grupo ácido sulfúrico ($-OSO_3^-$), grupo carboxílico ($-CO_2^-$), grupo ácido fosfónico ($-OPO_3^{2-}$), grupo fosfato ($-OPO_3^{2-}$) y grupo ácido sulfámico ($-NH_2SO_3^-$). El grupo reductor de pKa se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, carbonilo, trifluorometilo y átomos de halógeno. El agente reticulante tiene tres o cuatro sitios de reacción. El solicitante descubrió que el polímero de acuerdo con la realización de la presente divulgación tiene una estabilidad y una capacidad de adsorción de iones potasio extremadamente altas cuando se encuentra en un estado ácido en lugar de en un estado salino. El polímero de acuerdo con la realización de la presente divulgación puede usarse como un medicamento para el tratamiento eficaz de la hiperpotasemia.

- De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero mencionado anteriormente puede incluir además al menos una de las siguientes características técnicas.
- 65

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el grupo ácido es el grupo carboxílico y el grupo reductor de pKa es flúor.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, los sitios de reacción son grupos alquenoilo libres.

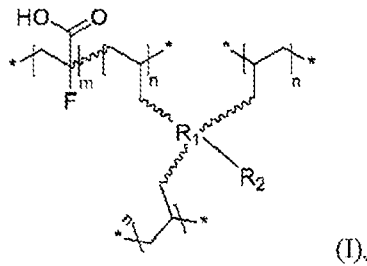
5

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el agente reticulante incluye al menos uno de isocianurato de trialilo, 1,2,4-trivinilciclohexano, tetravinilsilano, trimetacrilato de trimetilolpropano, cianurato de trialilo o trialilcarbinol.

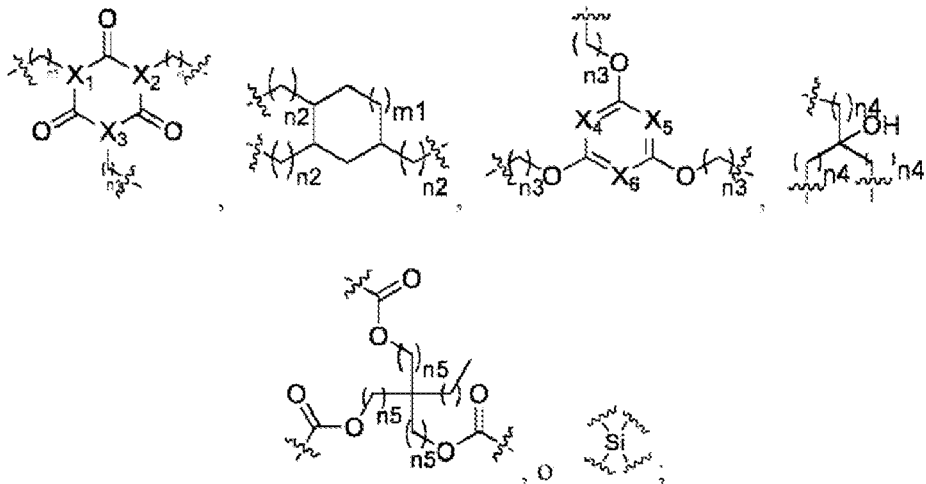
- 10 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polímero de ácido polivinilsulfónico, polímero de ácido polivinilsulfámico, copolímero de poli(ácido vinilsulfámico/ácido vinilsulfúrico), polímero de ácido polivinilaminofosfónico, polímero de N-(bisfosfonato etil)polivinilamina, polímero de poli(ácido α -fluoroacrílico), copolímero de ácido vinilfosfónico/ácido acrílico, copolímero de ácido vinilfosfónico/ácido α -fluoroacrílico, polímero de ácido polivinilsulfúrico y polímero de ácido polivinilsulfámico reticulado.
- 15

En otro aspecto de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un polímero. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero tiene una estructura representada por la fórmula (I) o es una sal de la estructura representada por la fórmula (I):

20

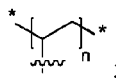


en la cual, R_1 es



25

cuando R_1 contiene tres sitios de unión, R_2 no está presente; y cuando R_1 contiene cuatro sitios de unión, R_2 está conectado a uno de los cuatro sitios de unión de R_1 y R_2 es



30

m varía de 0,80 a 0,98, n varía de 0,02 a 0,20 y $m+n=1$;

n_1, n_2, n_3, n_4 y n_5 se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 y X_6 son cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

35

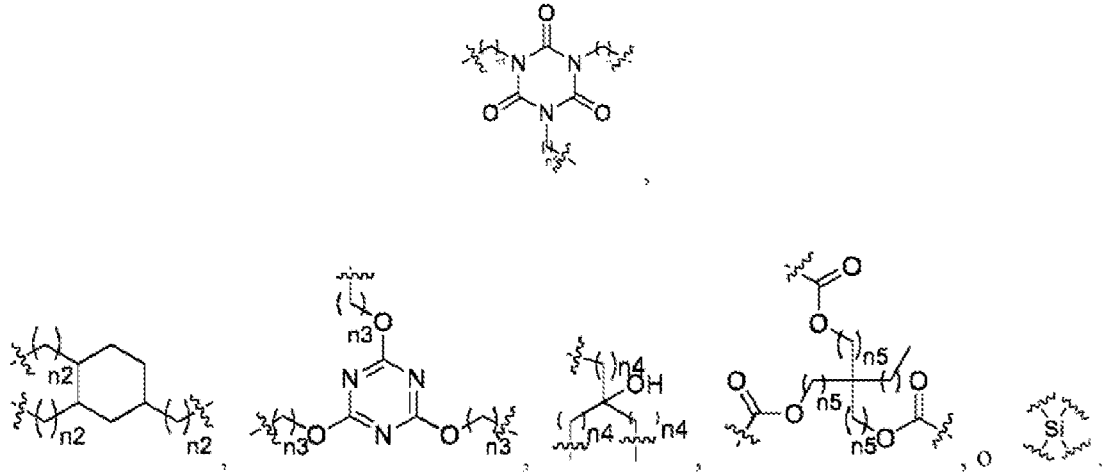
m_1 es 0 o 1; y

* representa un sitio de unión.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero mencionado anteriormente puede incluir además al menos una de las siguientes características técnicas.

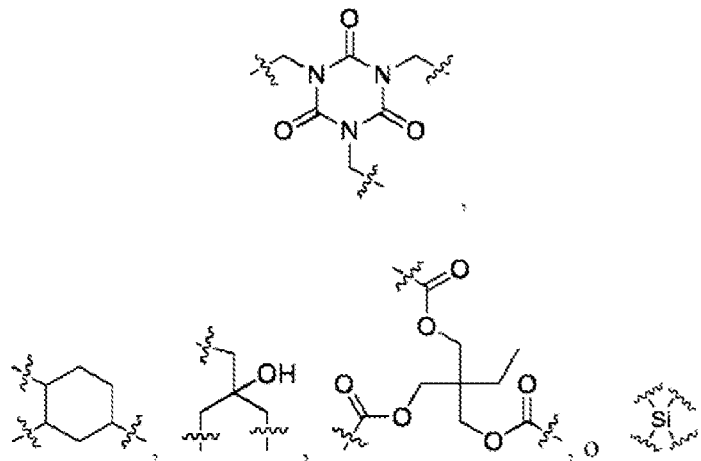
De acuerdo con una realización de la presente divulgación, R₁ es

5



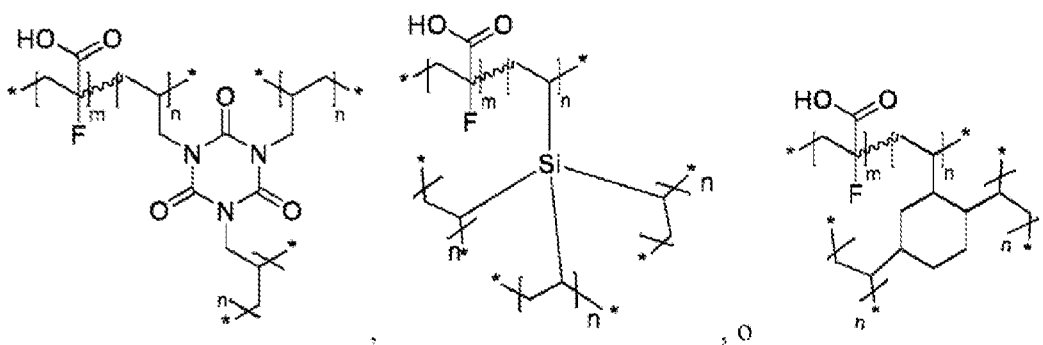
De acuerdo con una realización de la presente divulgación, R₁ es

10



En otro aspecto más de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un polímero. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el polímero tiene una cualquiera de las siguientes estructuras o es una sal de una cualquiera de las siguientes estructuras:

15



en la cual m varía de 0,80 a 0,98; n varía de 0,02 a 0,20; y m+n=1.

En otro aspecto más de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además una composición farmacéutica. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la composición farmacéutica incluye el polímero como se describió anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

En otro aspecto más de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un uso del polímero como se describió anteriormente o la composición como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para adsorber potasio.

10 En otro aspecto más de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un uso del polímero como se describió anteriormente o la composición como se describió anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de hiperpotasemia.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el uso mencionado anteriormente puede incluir además al menos una de las siguientes características técnicas.

15 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la hiperpotasemia está provocada por la administración de un medicamento que provoca retención de potasio.

20 De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el medicamento que provoca la retención de potasio se selecciona del grupo que consiste en diuréticos no potásicos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, heparina y trimetoprim.

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un método para preparar el polímero mencionado anteriormente. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el método incluye: añadir un monómero, un agente reticulante, un iniciador, un dispersante y una sal inorgánica al agua, disolverlos y dispersarlos uniformemente a temperatura ambiente, hacer reaccionar durante un periodo de tiempo a una determinada temperatura para obtener un sólido del polímero, después eliminar un resto alquilo del polímero para generar un carboxilato de polímero y finalmente acidificar el carboxilato de polímero con una solución ácida para obtener el producto terminado.

30

Una relación del monómero al agente reticulante varía de 1:0,02 a 1:0,20, y cuando la relación es 1:0,026, la muestra tiene una mayor capacidad de adsorción de iones potasio.

35 En algunas realizaciones, pueden usarse tanto un iniciador de radicales libres hidrosoluble como un iniciador de radicales libres liposoluble para iniciar la reacción para obtener el polímero correspondiente. El iniciador hidrosoluble incluye, pero no se limita a, persulfato potásico, persulfato amónico, diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-metilpropionamida) (V50), diclorhidrato de 2,2'-azobis(2-imidazolina) (VA044), etc.

40 El iniciador liposoluble mencionado anteriormente incluye, pero no se limita a, 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo), 2,2'-azobis-(2,4-dimetilvaleronitrilo), 2,2'-azodi(2-metilbutironitrilo), 1,1'-azobis(ciclohexano-1-carbonitrilo), 2,2'-azobis(2-metilpropionato) de dimetilo, peróxido de dibenzoilo, peróxido de lauroilo, hidroperóxido de cumeno, etc.

El dispersante usado en determinadas realizaciones incluye, pero no se limita a, gelatina, alcohol polivinílico, carboximetilcelulosa sódica, hidroximetilcelulosa, poliácridato sódico, carbonato cálcico, carbonato de magnesio, sulfato de bario, diatomita, Polvo de talco, Tween 20, Tween 40, Tween 80, Tween 85, Span 20, Span 40, Span 60, Span 65, Span 80, Span 85, etc.

45

La sal inorgánica usada en determinadas realizaciones incluye, pero no se limita a, cloruro potásico, cloruro sódico, cloruro amónico, cloruro cálcico, cloruro de magnesio, etc.

50

Un método para eliminar un grupo alquilo del polímero incluye hidrólisis usando un álcali, y el álcali usado incluye, pero no se limita a, hidróxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, carbonato potásico, carbonato sódico, etc.

55

La hidrólisis de la presente divulgación se lleva a cabo en una solución mixta de una solución alcalina acuosa y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico usado incluye, pero no se limita a, etanol, metanol, isopropanol, tolueno, acetonitrilo, éter dietílico, tetrahidrofurano, etc. Sorprendentemente se ha descubierto que durante la eliminación del resto alquilo usando disolventes éter, el producto polimérico preparado con tetrahidrofurano y otros éteres tiene mejores propiedades y colores. El éter usado incluye, pero no se limita a, tetrahidrofurano, metil *terc*-butil éter, dimetoxietano, éter dietílico de etilenglicol, etc.

60

El ácido usado en la acidificación anterior del polímero incluye, pero no se limita a, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido nítrico, etc.

65

En otro aspecto más de la presente divulgación, la presente divulgación proporciona además un método de determinación de adsorción de iones potasio. De acuerdo con una realización de la presente divulgación, el método incluye: detectar una capacidad de adsorción del polímero como se describió anteriormente para iones potasio mediante cromatografía iónica.

5

De acuerdo con una realización de la presente divulgación, las condiciones de la cromatografía iónica son como a continuación:

- 10 Columna cromatográfica: Columna analítica IonPac CS17 (4 × 250 mm)
 Columna de protección: Columna de guardia IonPac CG17 (4 × 50 mm)
 Caudal: 1,0 ml/min
 Detector: Detector de conductividad eléctrica
 Temperatura de la columna: 30 °C
 Volumen de inyección: 10 µl
 15 Eluyente: solución de ácido metanosulfónico 6 mM
 Tiempo de ejecución: 20 min.

Definición y explicación

- 20 Los expertos en la materia pueden entender que el *sitio de unión puede estar conectado además a monómeros o a los mismos o diferentes agentes reticulantes.

La presente divulgación proporciona un método, una composición y un kit para el tratamiento de animales. Como se usa en el presente documento, "animales de prueba" y "animales" incluyen seres humanos y otros mamíferos. La presente divulgación proporciona específicamente una composición polimérica para eliminar iones potasio. Preferentemente, la composición puede usarse para eliminar iones potasio del tracto gastrointestinal de animales.

Una parte de la presente divulgación se refiere a un método para eliminar potasio usando una composición polimérica que se une a potasio. En una determinada realización, la composición polimérica de unión a potasio tiene alta energía y/o selectividad de unión a potasio y puede liberar el potasio no unido en el tracto gastrointestinal. Preferentemente, la composición polimérica fijadora de potasio no liberará el potasio fijado en el recto. La composición polimérica de la presente divulgación tiene selectividad de unión para iones potasio.

Preferentemente, la composición polimérica de la presente divulgación tiene una alta energía de unión y/o selectividad al potasio. La "alta energía de unión" en el presente documento significa que cada gramo del polímero puede unir aproximadamente 1,5 mmol o más de potasio en el cuerpo en promedio y la energía de unión a potasio *in vivo* en el presente documento se determina habitualmente *in vivo*. Las técnicas para medir la energía de unión a potasio *in vivo* son conocidas. Por ejemplo, después de que a un paciente se le administre un polímero de unión a potasio, el contenido de potasio en las heces del paciente puede usarse para calcular la energía de unión a potasio *in vivo*. De manera óptima, la energía media de unión al potasio en el cuerpo humano se obtiene mediante experimentos y cálculos basados en un grupo de sujetos normales. El grupo de sujetos incluye aproximadamente 5 miembros, con preferencia aproximadamente 10 miembros, con más preferencia aproximadamente 25 miembros y con la máxima preferencia aproximadamente 50 miembros.

La energía de unión al potasio de los polímeros de la presente divulgación también puede determinarse *in vitro*. Preferentemente, la determinación *in vitro* de la energía de unión al potasio del polímero de la presente divulgación se lleva a cabo en condiciones fisiológicas que simulan el tracto gastrointestinal, especialmente el colon. En determinadas realizaciones, la determinación *in vitro* de la energía de unión al potasio de los polímeros de la presente divulgación se realiza en una solución que tiene un pH de aproximadamente 5,5 o más alto. En diversas realizaciones, la energía de unión al potasio determinada en una solución que tiene un pH de aproximadamente 5,5 o más alto es igual a o mayor de 6 mmol/g. Preferentemente, la energía de unión al potasio *in vitro* del polímero, que se determina en una solución que tiene un pH de aproximadamente 5,5 o más alto, está entre aproximadamente 6 mmol/g y aproximadamente 12 mmol/g. Más preferentemente, la energía de unión al potasio *in vitro* del polímero, que se determina en una solución que tiene un pH de aproximadamente 5,5 o más alto, es igual a o mayor que aproximadamente 6 mmol/g. Más preferentemente, la energía de unión al potasio *in vitro* del polímero es igual a o mayor que aproximadamente 8 mmol/g. Más preferentemente, la energía de unión al potasio *in vitro* del polímero es igual a o mayor que aproximadamente 10 mmol/g. Lo más preferentemente, la energía de unión al potasio *in vitro* del polímero es igual a o mayor que aproximadamente 12 mmol/g.

Si la composición polimérica tiene una alta energía de unión al potasio, la dosis de la composición puede reducirse. Generalmente, la dosis terapéutica y preventiva eficaz de la composición polimérica oscila entre aproximadamente 0,5 g/día y aproximadamente 25 g/día. La dosis más preferida es igual o menor que aproximadamente 15 g/día. Un intervalo de dosis preferido está entre aproximadamente 5 g/día y aproximadamente 20 g/día. Un intervalo de dosis más preferido está entre aproximadamente 5 g/día y aproximadamente 15 g/día. Un intervalo de dosis más preferido está entre aproximadamente 10 g/día y aproximadamente 20 g/día. El intervalo de dosis lo más preferido está entre

aproximadamente 10 g/día y aproximadamente 15 g/día. Preferentemente, esta dosis se toma antes de las comidas tres veces al día, más preferentemente una vez al día.

La composición polimérica de la presente divulgación puede retener una gran cantidad de potasio unido. El polímero se une al potasio en el colon y no libera el potasio unido antes de que el polímero se excrete en las heces. La "gran cantidad" en el presente documento no indica una capacidad de retener todo el potasio unido. Preferentemente, al menos una parte del potasio unido se retiene para lograr los efectos terapéuticos y/o preventivos. Es deseable retener de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 100 % del potasio unido. Preferentemente, la composición polimérica puede retener aproximadamente el 25 % del potasio unido. Más preferentemente, se puede retener aproximadamente el 50 % del potasio unido. Más preferentemente, se puede retener aproximadamente el 75 % del potasio unido. Lo más preferentemente, se puede retener aproximadamente el 100 % del potasio unido. De manera óptima, un período de retención del potasio unido es un período de tiempo para el tratamiento y/o prevención con la composición polimérica. En esta realización, la composición polimérica se usa para unir y eliminar potasio en el tracto gastrointestinal y el período de retención de la misma es un período de retención de la composición en el tracto gastrointestinal y preferentemente un tiempo de retención promedio en el colon.

El polímero fijador de potasio preferentemente no se absorbe por el tracto gastrointestinal. La expresión "no absorbido por" y sus sinónimos gramaticales no significan que nada del polímero administrado no sea absorbido. Se desea que no se absorba una cierta cantidad del polímero. Preferentemente, aproximadamente el 90 % o más del polímero no se absorbe. Más preferentemente, aproximadamente el 95 % o más del polímero no se absorbe. Más preferentemente, aproximadamente el 97 % o más del polímero no se absorbe. Lo más preferentemente, aproximadamente el 98 % o más del polímero no se absorbe.

En algunas realizaciones, el polímero que une potasio contiene diversos grupos ácidos próticos o iónicos, por ejemplo, grupo ácido sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), grupo ácido sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), grupo carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), grupo ácido fosfónico ($-\text{OPO}_3^{2-}$), grupo fosfato ($-\text{OPO}_3^{2-}$) y grupo ácido sulfámico ($-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$). De manera óptima, bajo el pH fisiológico del colon, un porcentaje de ionización de los grupos ácidos es mayor del 75 % y la energía de unión al potasio es mayor de 5 mmol/g. Preferentemente, el porcentaje de ionización de los grupos ácidos es mayor del 80 %, más preferentemente, mayor del 90 % y, lo más preferentemente, aproximadamente igual al 100 %.

En determinadas realizaciones, el polímero que contiene grupos ácidos contiene más de una clase de grupos ácidos. En algunas realizaciones, el polímero que contiene un grupo ácido tomado es en realidad un polímero basado en anhídrido ácido, el cual formará un polímero iónico una vez que entre en contacto con fluidos fisiológicos. En algunas realizaciones diferentes, el polímero tiene preferentemente un grupo reductor de pKa junto al grupo ácido, más preferentemente un grupo sustituyente aceptor de electrones, y lo más preferentemente, el grupo reductor de pKa está situado en la posición α o β del grupo ácido. Preferentemente, el grupo sustituyente aceptor de electrones incluye hidroxilo, grupos éter, grupos éster o átomos de halógeno y lo más preferentemente flúor. Preferentemente, el grupo ácido es el grupo ácido sulfónico ($-\text{SO}_3^-$), grupo ácido sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), grupo carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), grupo ácido fosfónico ($-\text{OPO}_3^{2-}$), grupo fosfato ($-\text{OPO}_3^{2-}$) o grupo ácido sulfámico ($-\text{NH}_2\text{SO}_3^-$). También se prefiere que el polímero pueda prepararse mediante una reacción de polimerización de ácido α -fluoroacrilico, ácido difluoromaleico o anhídridos correspondientes de los mismos.

Los monómeros de ácido fosfónico adecuados incluyen ácido vinilfosfónico, ácido etilen-1,1-bisfosfónico, derivado de etileno de carboxilatos de ácido fosfónico, oligo(ácido metilfosfónico) y ácido hidroxietano-1,1-bisfosfónico. Los métodos de síntesis de estos monómeros son conocidos.

El polímero de radicales libres preparado a partir de monómeros tales como sulfonato de vinilo, fosfonato de vinilo o sulfamato de vinilo puede usarse.

Los monómeros preferidos usados en el presente documento son α -fluoroacrilato y ácido difluoromaleico y lo más preferentemente α -fluoroacrilato. Estos monómeros normalmente pueden prepararse mediante una diversidad de métodos (Gassenetal, J. Fluorine Chemistry, 55, (1991) 149-162, KF Pittman, C.U., M. Ueda, etal, Macromolecules (1980), 13(5), 1031-1036). El ácido difluoromaleico se prepara preferentemente mediante oxidación de compuestos fluoroaromáticos (Bogachevetal, Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, 22(12), 2578-83) o por oxidación de derivados de furano sustituidos con flúor (Patente de EE.UU. N.º 5.112.993). Un método preferido para sintetizar α -fluoroacrilato se ha desvelado en la Patente europea EP415214.

Otros métodos incluyen la polimerización por crecimiento por etapas de compuestos funcionales y el compuesto funcional contiene un grupo ácido fosfónico, un grupo carboxílico, un grupo fosfato, un grupo ácido sulfínico, un grupo sulfonato o un grupo ácido sulfónico. Por ejemplo, el ácido polifosfónico de alta densidad comercializado por Rhodia (Marca registrada: Briquest) es muy adecuado para su uso en la presente divulgación.

El polímero de la presente divulgación también incluye una resina de intercambio iónico sintetizada a partir de polímeros naturales y los polímeros naturales pueden ser glucopolímeros y polímeros semisintéticos. Estos polímeros pueden tratarse para que tengan posiciones de intercambio iónico en su cadena principal o en sus grupos colgantes.

Por ejemplo, los glucopolímeros pueden ser materiales derivados de plantas o animales, incluyendo materiales celulósicos, hemicelulosa, alquilcelulosa, hidroxialquil celulosa, carboximetilcelulosa, sulfonato de etilcelulosa, almidón, xilano, amilopectina, condroitina, éster de hialuronato, heparina, goma guar, goma xantana, manano, galactomanano, quitina y poliglucosamina. Los polímeros más preferidos no deben descomponerse ni absorberse en las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, por ejemplo, carboximetilcelulosa, poliglucosamina y sulfonato de etilcelulosa.

El polímero fijador de potasio puede encapsularse en una bolsa de diálisis, bolsa de papel, matriz microporosa, gel polimérico, fibra hueca, vesícula, cápsula, comprimido o membrana.

El polímero puede prepararse mediante polimerización homogénea o heterogénea. En la reacción homogénea, la cadena polimérica soluble reacciona con el agente reticulante para obtener un gel reticulado y, además, el gel reticulado se extrude para formar partículas o se pulveriza en partículas más pequeñas. En la reacción heterogénea, las partículas se obtienen mediante emulsión o dispersión de precursores de polímeros solubles y después reticulación. En otro método, las partículas se preparan polimerizando monómeros en un proceso de emulsión, de suspensión, de microemulsión o de dispersión. La fase continua puede ser un disolvente acuoso o un disolvente orgánico. Al adoptar el proceso de suspensión, puede usarse cualquier proceso alternativo adecuado, incluyendo métodos tales como "polimerización con plantilla" y "suspensión sembrada en múltiples etapas". Casi todas las partículas producidas por estos métodos son partículas monodispersas. En una realización particular, las partículas se preparan usando un proceso de "pulverización" (véase la Patente de EE.UU. 4.427.794). En este proceso, se inyecta una mezcla de monómero e iniciador en una fase continua a través de boquillas vibratorias. Las boquillas están dispuestas como un plato giratorio que gira rápidamente y, por tanto, el líquido puede acelerarse bajo la fuerza centrífuga.

La polimerización por suspensión directa es un proceso preferido para la producción de partículas de α -fluoroacrilato. Generalmente, para evitar la agregación de partículas durante el proceso de producción, se usa un estabilizador de suspensión, por ejemplo, gelatina, alcohol polivinílico y poliácido acrílico sódico, hidroximetilcelulosa sódica. Se ha descubierto que la agregación y la aglomeración de partículas pueden reducirse añadiendo NaCl a la fase acuosa. Otras sales adecuadas para este fin incluyen diversas sales capaces de disolverse en la fase acuosa. En esta realización, la cantidad añadida de la sal soluble en agua varía de aproximadamente el 0,1 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso, más preferentemente de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 5 % en peso y lo más preferentemente de aproximadamente el 3 % en peso a aproximadamente el 4 % en peso.

Actualmente, se ha descubierto que durante la polimerización en suspensión de α -fluoroacrilato (tal como MeFA), las características del iniciador de radicales libres tienen un mayor impacto en la calidad de la suspensión, incluyendo la estabilidad de las partículas, el rendimiento de partículas y la retención de la forma esférica y otros aspectos. El uso de iniciadores de radicales libres insolubles en agua, tales como peróxido de dodecilo, dará como resultado un alto rendimiento. Se ha confirmado que el efecto óptimo se logrará cuando la solubilidad en agua del iniciador de radicales libres sea menos de 0,1 g/l, más preferentemente menos de 0,01 g/l. En determinadas realizaciones preferidas, las partículas de poli-MeFA se generan en presencia del iniciador de radicales libres con baja solubilidad en agua, así como de la sal en la fase acuosa, tal como NaCl.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos y ventajas anteriores y/o adicionales de la presente divulgación resultarán evidentes y fáciles de entender a partir de la descripción de las realizaciones junto con el siguiente dibujo:

La FIG. 1 es un diagrama que muestra que el ciclosilicato de sodio y circonio y el polímero MFA-TAIC podrían reducir el aumento de K^+ en la orina inducido por KCl.

La FIG. 2 es un diagrama que muestra que el ciclosilicato de sodio y circonio y el polímero MFA-TAIC aumentaron significativamente la excreción de K^+ fecal ($P < 0,001$, $P < 0,001$).

Descripción de las realizaciones

La presente divulgación se describe a continuación con referencia a realizaciones específicas. Cabe señalar que estas realizaciones son solo descriptivas y no limitan la presente divulgación de ninguna manera.

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la presente divulgación:

MFA: 2-fluoroacrilato de metilo; PVA: alcohol polivinílico; BPO: peróxido de benzoílo; TAIC: isocianurato de triálilo; TVS: tetravinilsilano; DGDE: divinil éter de dietilenglicol; DADMS: dialildimetilsilano; EGDMA: dimetacrilato de etilenglicol; TMPTMA: trimetacrilato de trihidroximetilpropilo; DPGDA: diacrilato de dipropilenglicol; DVB: divinilbenceno; y ODE: octadieno.

Un fármaco positivo usado en la presente divulgación es el ciclosilicato de sodio y circonio (Lokelma), un producto comercial de AstraZenca/AndersonBrecon. Inc., n.º de lote: LJ2076A.

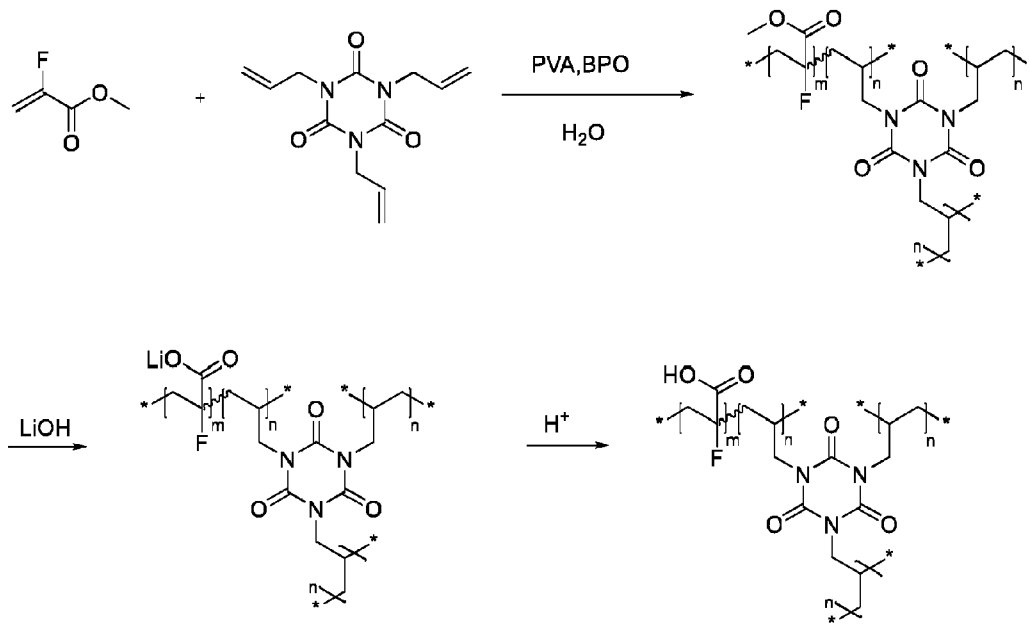
Los agentes reticulantes usados en la presente divulgación se enumeran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

N.º	Nombre	Abreviatura	Fórmula estructural
(1)	Isocianurato de trialilo	TAIC	
(3)	Tetravinilsilano	TVS	
(4)	1,2,4-trivinilciclohexano	TVCH	
(5)	Divinil éter de dietilenglicol	DGDE	
(6)	Dialildimetilsilano	DADMS	
(7)	Dimetacrilato de etilenglicol	EGDMA	
(8)	Trimetacrilato de trihidroximetilpropilo	TMPTMA	
(9)	Diacrilato de dipropilenglicol	DPGDA	
(10)	Divinilbenceno	DVB	
(11)	Octadieno	ODE	

5

Ejemplo 1

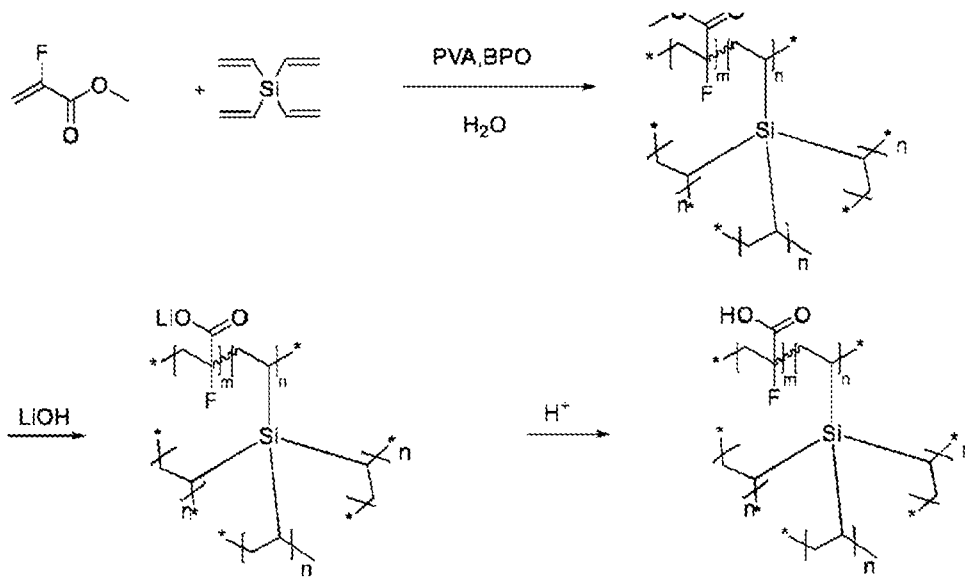


Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. La solución de MFA se preparó como a continuación:
 5 104,0 g de MFA, 14,0 g de TAIC y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se hizo pulpa y se lavó respectivamente con 1 l de agua y 1 l de etanol, 3 veces cada uno. El producto húmedo obtenido se secó al vacío a
 10 50 °C para obtener 101,0 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-TAIC.

400 ml de agua, 50,4 g de hidróxido de litio monohidrato y 150 ml de tetrahidrofurano se añadieron a un matraz de reacción y después se añadió el éster polimérico de MFA-TAIC anterior con agitación. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de
 15 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua y etanol. Mediante filtración se obtuvo un producto húmedo de sal de litio del polímero MFA-TAIC.

A un matraz de reacción se le añadieron 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió el
 20 producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-TAIC mencionado anteriormente, seguido de agitación durante 15 h de 20 °C a 30 °C. Después de la filtración, la torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido después de la filtración se trituró una vez con 500 ml de etanol. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó al vacío a 50 °C durante 8 h para obtener 91,0 g de producto seco blanco, el cual fue triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-TAIC (m=0,95, = 0,05).
 25

Ejemplo 2



Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación:

5 104,0 g de MFA, 6,8 g de TVS y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 90,2 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-TVVS.

10

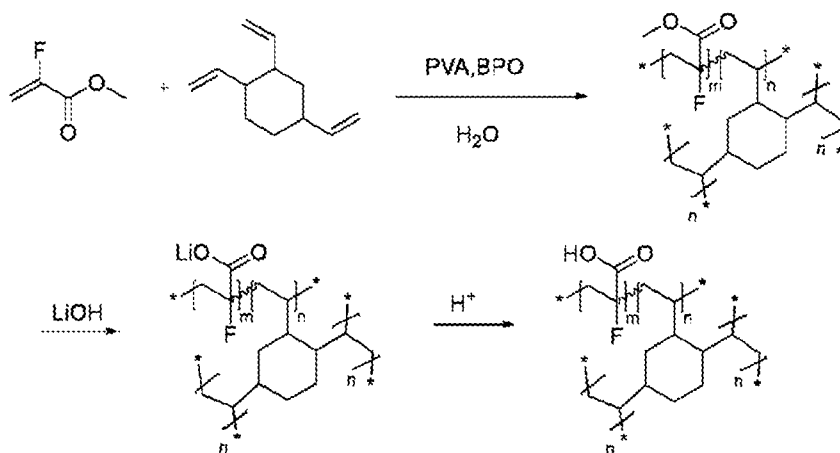
Se añadieron 400 ml de agua y 50,4 g de hidróxido de litio monohidrato a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-TVVS anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la

15 filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-TVVS.

A un matraz de reacción se le añadieron 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió el producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-TVVS mencionado anteriormente, seguido de agitación durante 15 h de 20 °C a 30 °C. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó repetidamente con agua. El producto húmedo obtenido después de la filtración se hizo pulpa una vez con etanol. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó al vacío a 50 °C durante 8 h para obtener 79,4 g de producto seco blanco, el cual fue triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-TVVS (m=0,95, = 0,05).

20

25 Ejemplo 3



30 Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a

30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación: 104,0 g de MFA, 8,1 g de TVCH y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 5 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 101,2 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-TVCH.

10 Se añadieron 400 ml de agua y 50,4 g de hidróxido de litio monohidrato a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-TVCH anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-TVCH.

15 A un matraz de reacción se le añadieron 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió el producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-TVCH mencionado anteriormente, seguido de agitación durante 15 h de 20 °C a 30 °C. Después de la filtración, la torta de filtro se lavó repetidamente con agua. El producto húmedo obtenido después de la filtración se hizo pulpa una vez con etanol. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó al vacío a 50 °C durante 8 h para obtener 82,7 g de un producto seco blanco, el cual fue triturado y 20 tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-TVCH (m=0,95,= 0,05).

Ejemplo Comparativo 4

25 Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación: 104,0 g de MFA, 6,5 g de DVB y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 30 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 112,0 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-DVB.

35 Se añadieron 400 ml de agua y 50,4 g de hidróxido de litio monohidrato a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-DVB anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-DVB.

40 A un matraz de reacción se le añadieron 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió el producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-DVB mencionado anteriormente, seguido de agitación durante 15 h de 20 °C a 30 °C. Después de la filtración, la torta de filtración se lavó repetidamente con 4 l de agua. El producto húmedo obtenido después de la filtración se trituró una vez con 500 ml de etanol. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó a 50 °C durante 8 h para obtener 82,3 g de un producto seco blanco, el cual fue 45 triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-DVB (m=0,95,= 0,05).

Ejemplo Comparativo 5

50 Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación: 104,0 g de MFA, 5,5 g de ODE y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 55 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 107,0 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-ODE.

60 Se añadieron 400 ml de agua y 50,4 g de hidróxido de litio monohidrato a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-ODE anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-ODE.

65 A un matraz de reacción se le añadieron 500 ml de agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado, se añadió el

producto húmedo de sal de litio del polímero de MFA-ODE mencionado anteriormente, seguido de agitación durante 15 h de 20 °C a 30 °C. Después de la filtración, la torta de filtración se lavó repetidamente con 4 l de agua. El producto húmedo obtenido después de la filtración se trituró una vez con 500 ml de etanol. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó a 50 °C durante 8 h para obtener 80,3 g de un producto seco blanco, el cual fue triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-ODE (m=0,95, = 0,05).

Ejemplo 6

10 Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación: 104,0 g de MFA, 14,0 g de TAIC y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 101,0 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-TAIC.

Se añadieron 400 ml de agua y 48,0 g de hidróxido sódico a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-TAIC anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con 1 l de agua 3 veces. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal sódica del polímero de MFA-TAIC. El producto húmedo obtenido después de la filtración se secó a 50 °C durante 12 h para obtener 93,7 g de un producto seco blanco, el cual fue triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de MFA-TAIC (m=0,95, = 0,05).

Ejemplo 7

Se añadieron 550 ml de agua purificada y 3,4 g de PVA a un matraz de reacción y se disolvieron agitando de 20 °C a 30 °C hasta que se disolvieron completamente a clarificación. Una solución de MFA se preparó como a continuación: 104,0 g de MFA, 14,0 g de TAIC y 0,85 g de BPO se agitaron y se disolvieron completamente a clarificación para su posterior uso. La solución de MFA preparada se añadió al matraz de reacción. La temperatura de los materiales en el matraz de reacción se aumentó gradualmente de 70 °C a 80 °C, seguido de mantener la temperatura y agitar durante 15 h. Después de que la temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, se realizó filtración por succión. La torta de filtración se despulpó y se lavó con agua. El producto húmedo obtenido se secó para obtener 101,0 g de un sólido blanco, es decir, éster polimérico de MFA-TAIC.

Se añadieron 400 ml de agua y 48,0 g de hidróxido sódico a un matraz de reacción y después se añadió con agitación el éster polimérico MFA-TAIC anterior. La temperatura se aumentó de 50 °C a 60 °C, seguido de agitación y mantenimiento de la temperatura durante 15 h. La temperatura se redujo de 20 °C a 30 °C, después se realizó la filtración y la torta de filtración se hizo pulpa y se lavó con agua. El producto húmedo filtrado era un producto húmedo de sal sódica del polímero de MFA-TAIC.

El producto húmedo filtrado se añadió a 1 l de agua, se añadieron 333,0 g de cloruro de calcio anhidro, seguido de hacer pulpa y agitación de 20 °C a 30 °C durante 6 h. El producto húmedo filtrado se hizo pulpa repetidamente y se lavó con 1 l de agua 3 veces. Al producto húmedo filtrado se le añadió 1 l de agua y 333,0 g de cloruro cálcico anhidro, seguido de hacer pulpa y agitación de 20 °C a 30 °C durante 6 h. El producto húmedo filtrado se hizo pulpa repetidamente con 1 l de agua hasta que la conductividad fue $\leq 50 \mu\text{s}/\text{cm}$. Después de filtración por succión, el producto húmedo se secó a 50 °C durante 18 h para obtener 99,2 g de un producto seco blanco, el cual fue triturado y tamizado a través de un tamiz de malla 120, para obtener el producto terminado del polímero de sal cálcica de MFA-TAIC (m=0,95, = 0,05).

Ejemplo 8

55 Tampón potásico: se preparó tampón potásico con 200 mmol/l de ácido 2-[morfolino]jetanosulfónico, el pH era de 6,0 a 8,0.

Gráfico convencional: Identificar cinco matraces volumétricos de 100 ml con los números 1, 2, 3, 4 y 5. En ese orden pipetear 1, 3, 6, 8 y 10 ml de tampón potásico en los matraces, diluir con agua hasta completar volumen y mezclar. 60 Realizar la detección por cromatografía iónica en matraces volumétricos 1, 2, 3, 4 y 5 y registrar el área del pico del ion potasio. En papel de coordenadas con cuadrícula, representar el área del pico observado como ordenada y las concentraciones, en mmol por litro, de potasio como la abscisa.

Solución de muestra de prueba 1: Tomar aproximadamente 1,6 g de polímero, colocarlo en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, añadir 100 ml de tampón potásico, baño de agua a 37 °C \pm 2 °C, agitar con imán durante 24 h, agitar

ES 2 985 514 T3

uniformemente, muestrear (15 min, 3 h, 5 h o 24 h según lo recomendado), filtrar, pipetear con precisión 1 ml de filtrado en un matraz volumétrico de 25 ml y diluir hasta la marca con agua. La solución de muestra de prueba 1 se preparó para la prueba del polímero en forma ácida.

- 5 Solución de muestra de prueba 2: Tomar aproximadamente 1,6 g de sal polimérica, exponer a ácido clorhídrico 4 N (HCl), lavar en agua para eliminar el exceso de HCl. Colocarlo en un matraz Erlenmeyer de 250 ml, añadir 100 ml de tampón potásico, baño de agua a $37\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$, agitar con imán durante 24 h, agitar uniformemente, muestrear (15 min, 3 h, 5 h o 24 h según lo recomendado), filtrar, pipetear con precisión 1 ml de filtrado en un matraz volumétrico de 25 ml y diluir hasta la marca con agua. La solución de muestra de prueba 2 se preparó para la prueba del polímero en forma de sal (por ejemplo, sal metálica).

Analizar la solución de muestra de prueba 1 y la solución de muestra de prueba 2 mediante cromatografía iónica y registrar el área del pico del ion potasio y determinar la concentración de potasio, en mmol por litro, por interpolación del Gráfico patrón. Calcular la cantidad de adsorción, en mmol por g, de ion potasio adsorbido en la resina tomado por la fórmula:

$$\text{Cantidad de polímero de adsorción de iones potasio} = (X-2,5Y)/W$$

en que X es el peso, en mmol, de potasio en 100 ml de solución de potasio antes del intercambio; Y es el peso, en mmol, de potasio por l interpolado del Gráfico patrón; y W es el peso, en g, de polímero tomado, expresado sobre la base anhidra.

Las condiciones cromatográficas se exponen en la Tabla 2 a continuación.

25

[Tabla 2]

Columna cromatográfica	CS16, CS17, CS12A (250 mm×4 mm)
columna de protección	CG16, CG17, CG12A (50 mm×4 mm)
Detector	Detector de conductividad eléctrica
Supresor	CSRS 4 mm
Caudal	0,3 a 5 ml/min, preferentemente 1,0 ml/min
Temperatura de la columna	30 °C
Corriente	18 mA
Temperatura del detector	35 °C
Volumen de inyección	10 a 100 µl, preferentemente 10 µl
Eluyente	Solución de ácido metanosulfónico, preferentemente 6 mM
Tiempo de ejecución	20 min

Resultados y análisis

Las capacidades de adsorción de iones potasio de los polímeros en los Ejemplos 1, 2, 3 y el Ejemplo Comparativo 5 se midieron con este método, como se muestra en la Tabla 3 a continuación.

30

[Tabla 3]

N.º de Ejemplo	Cantidad de polímero de adsorción de iones potasio (mmol/g)
Ejemplo 1 (MFA-TAIC)	7,5
Ejemplo 2 (MFA-TVS)	7,5
Ejemplo 3 (MFA-TVCH)	7,7
C. Ejemplo 5 (MFA-ODE)	6,7
Ciclosilicato de sodio y circonio (producto comercial de AstraZenca)	3,6
Veltassa (producto comercial de Relypsa)	2,6

Conclusión: Puede verse en la tabla anterior que el polímero preparado usando el agente reticulante con tres o cuatro sitios de reacción en la presente divulgación tiene una capacidad de adsorción de iones potasio significativamente mayor que el polímero preparado usando el agente reticulante con dos sitios de reacción y significativamente mayor que los polímeros conocidos en la técnica relacionada.

Ejemplo 9

40

Las muestras enumeradas en la Tabla 4 a continuación se colocaron en una bolsa de plástico de aluminio para la prueba de estabilidad ($25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/60\%$ de HR $\pm 5\%$ de HR, $40\text{ °C} \pm 2\text{ °C}/75\%$ de HR $\pm 5\%$ de HR) y los resultados se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Nombre del material	Proceso	Contenido de iones fluoruro libres ($\mu\text{g/g}$) (día 0)	Prueba de estabilidad acelerada ($25\text{ }^\circ\text{C}\pm 2\text{ }^\circ\text{C}/60\text{ } \%$ de HR $\pm 5\text{ } \%$ de HR)	Prueba de estabilidad acelerada ($40\text{ }^\circ\text{C}\pm 2\text{ }^\circ\text{C}/75\text{ } \%$ de HR $\pm 5\text{ } \%$ de HR)
Ejemplo 1	MFA-TAIC	36,0	Colocado a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 meses, el contenido de iones fluoruro libres no aumentó	Colocado a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 meses, el contenido de iones fluoruro libres no aumentó
Veltassa	Producto comercial de Relypsa (número de lote CCWVX)	14,3	Colocado a $25\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 meses, el contenido de iones fluoruro libres aumentó significativamente, 8,0 veces más que el día 0	Colocado a $40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 meses, el contenido de iones fluoruro libres aumentó significativamente, 25,1 veces más que el día 0

Puede verse en la tabla anterior que los polímeros de la presente divulgación tienen una alta estabilidad, que es significativamente mayor que el polímero de la técnica relacionada.

5

Ejemplo 10

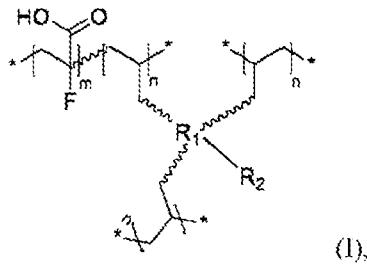
Se criaron adaptativamente 32 ratas SD macho normales durante 3-5 días y después se dividieron aleatoriamente en 4 grupos, es decir, un grupo normal, un grupo modelo, un grupo de control positivo (ciclosilicato de sodio y circonio), un grupo de polímero de MFA-TAIC, incluyendo cada grupo 8 ratas. De acuerdo con la administración intragástrica a un volumen de 20 ml/kg, al grupo normal se le administró el disolvente correspondiente (goma xantana al 0,1 %), al grupo de control positivo se le administró ciclosilicato de sodio y circonio a 1,5 g/kg, el grupo de polímero de MFA-TAIC se administró con polímero de MFA-TAIC a 1,5 g/kg, por una sola vez. El grupo modelo, al grupo de control positivo (ciclosilicato de sodio y circonio) y al grupo de polímero de MFA-TAIC se les inyectó por vía intraperitoneal, respectivamente, KCl al 10 % a un volumen de 4 ml/kg 3 horas después de la administración, y después se suplementaron con una solución de KCl al 5 % cada 1 hora, continuamente durante 8 horas, es decir, suplementado con solución de KCl 8 veces. Antes de la administración, 3 horas después de la administración (es decir, antes del modelado (0 h)), y 1 h, 2 h, 4 h, 6 h y 8 h después del modelado, se recogieron 0,4 ml de sangre completa de la órbita, se separó el suero y se detectó el nivel de potasio en sangre. Todos los animales se colocaron individualmente en jaulas metabólicas y al día siguiente se recogieron orina y heces en las 24 horas posteriores a la administración para detectar el contenido de iones potasio. Si la extracción de sangre y la inyección de KCl tuvieron conflictos en el tiempo, la sangre se recogió 2 minutos antes y después se inyectó KCl por vía intraperitoneal en tiempo después de la extracción de sangre. Si se produjeron muertes, se registró la hora y el número de muertes. Las heces se liofilizaron y se registró el peso de las heces secas de cada rata. Los cationes de las heces se extrajeron con HCl 1 M durante la noche. A continuación, se realizó el análisis por cromatografía iónica.

Los resultados mostraron que en comparación con el grupo normal, el nivel de K^+ en orina en el grupo modelo aumentó significativamente ($P < 0,05$), y el ciclosilicato de sodio y circonio y el polímero de MFA-TAIC pudieron reducir el aumento de K^+ en orina inducido por KCl, como se muestra en la FIG. 1. En comparación con el grupo normal, K^+ en las heces del grupo modelo aumentó hasta cierto punto, aumentando en un 79,87 %, sin diferencia estadística. En comparación con el grupo normal, el ciclosilicato de sodio y circonio y el polímero de MFA-TAIC aumentaron la excreción de K^+ fecal ($P < 0,001$, $P < 0,001$) y, en comparación con el grupo modelo, el ciclosilicato de sodio y circonio y el polímero de MFA-TAIC aumentaron la excreción de K^+ fecal ($P < 0,001$, $P < 0,001$), como se muestra en la FIG. 2.

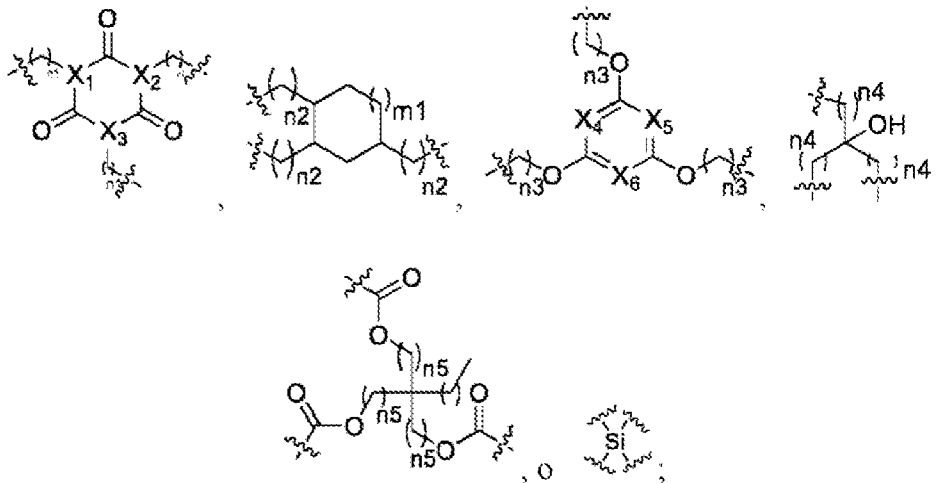
35

REIVINDICACIONES

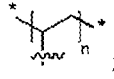
1. Un polímero, que comprende unidades de repetición obtenidas polimerizando un monómero y un agente reticulante, donde una relación molar del monómero al agente reticulante varía de 1:0,02 a 1:0,20, y el monómero comprende un grupo ácido y un grupo reductor de pKa junto al grupo ácido, donde el grupo ácido se selecciona del grupo que consiste en un grupo ácido sulfónico (-SO₃⁻), un grupo ácido sulfúrico (-OSO₃⁻), un grupo carboxílico (-CO₂⁻), un grupo ácido fosfónico (-OPO₃²⁻), un grupo fosfato (-OPO₃²⁻) y grupo ácido sulfámico (-NH₂SO₃⁻); el grupo reductor de pKa se selecciona del grupo que consiste en nitro, ciano, carbonilo, trifluorometilo y átomos de halógeno; y el agente reticulante tiene tres o cuatro sitios de reacción.
2. El polímero de acuerdo con la reivindicación 1, donde el grupo ácido es el grupo carboxílico y el grupo reductor de pKa es flúor.
3. El polímero de acuerdo con la reivindicación 1, donde los sitios de reacción son grupos alquenilo libres.
4. El polímero de acuerdo con la reivindicación 1, donde el agente reticulante comprende al menos uno de isocianurato de trialilo, 1,2,4-trivinilciclohexano, tetravinilsilano, trimetacrilato de trimetilopropano, cianurato de trialilo o trialilcarbinol.
5. El polímero de acuerdo con la reivindicación 1, donde el polímero es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en polímero de ácido polivinilsulfónico, polímero de ácido polivinilsulfámico, copolímero de poli(ácido vinilsulfámico/ácido vinilsulfúrico), polímero de ácido polivinilaminofosfónico, polímero de N-(bisfosfonato etil)polivinilamina, polímero de poli(ácido α-fluoroacrílico), copolímero de ácido vinilfosfónico/ácido acrílico, copolímero de ácido vinilfosfónico/ácido α-fluoroacrílico, polímero de ácido polivinil sulfúrico y polímero de ácido polivinilsulfámico reticulado.
6. Un polímero, que tiene una estructura representada por la fórmula (I) o siendo una sal de la estructura representada por la fórmula (I):



donde, R₁ es



cuando R₁ contiene tres sitios de unión, R₂ no está presente; y cuando R₁ contiene cuatro sitios de unión, R₂ está conectado a uno de los cuatro sitios de unión de R₁ y R₂ es



m varía de 0,80 a 0,98, n varía de 0,02 a 0,20 y $m+n=1$;

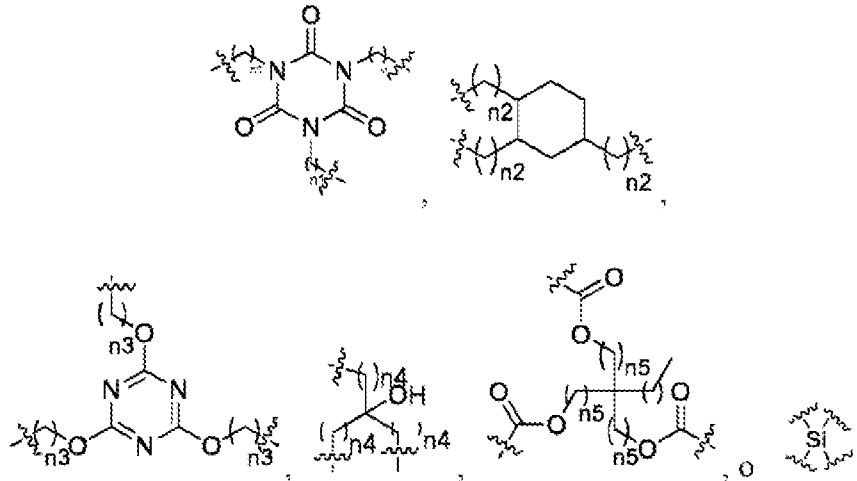
n_1, n_2, n_3, n_4 y n_5 se seleccionan cada uno independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7;

- 5 X_1, X_2, X_3, X_4, X_5 y X_6 son cada uno independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno; m_1 es 0 o 1; y

* representa un sitio de unión.

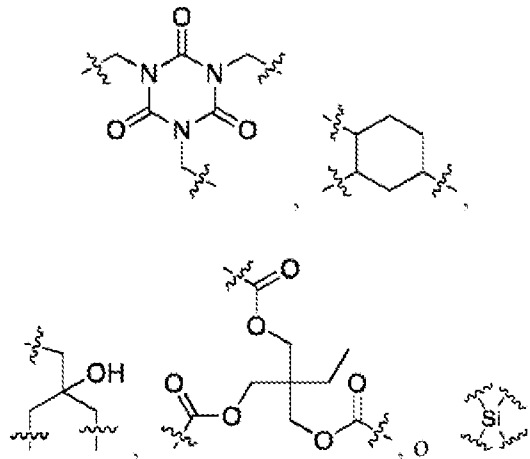
7. El polímero de acuerdo con la reivindicación 6, donde R_1 es

10



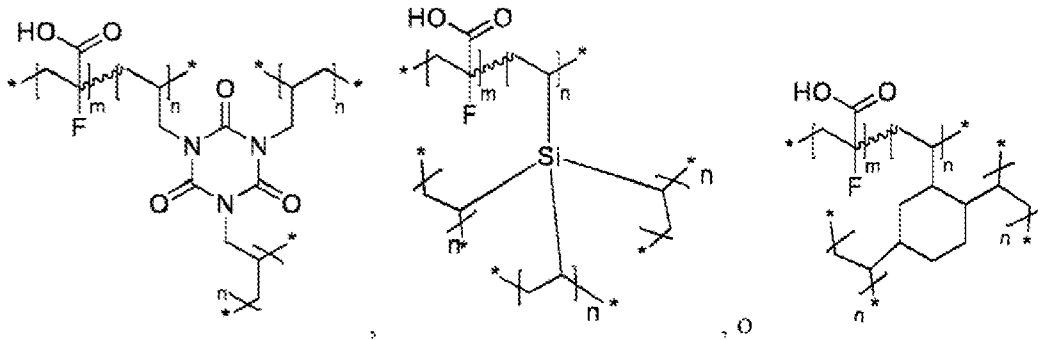
8. El polímero de acuerdo con la reivindicación 6, donde R_1 es

15



9. Un polímero, que tiene cualquiera de las siguientes estructuras o es una sal de una cualquiera de las siguientes estructuras:

20



donde m varía de 0,80 a 0,98; n varía de 0,02 a 0,20; y $m+n=1$.

- 5 10. Una composición farmacéutica, que comprende el polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la adsorción de potasio en un sujeto.
- 10 12. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en la prevención o el tratamiento de hiperpotasemia.
13. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición de acuerdo con la
- 15 14. El polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, donde la hiperpotasemia está provocada por la administración de un medicamento que provoca retención de potasio.
- 15 15. Un método de determinación de adsorción de iones potasio, que comprende: detectar una capacidad de adsorción del polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para iones potasio a través de cromatografía
- 20 iónica.
- 25

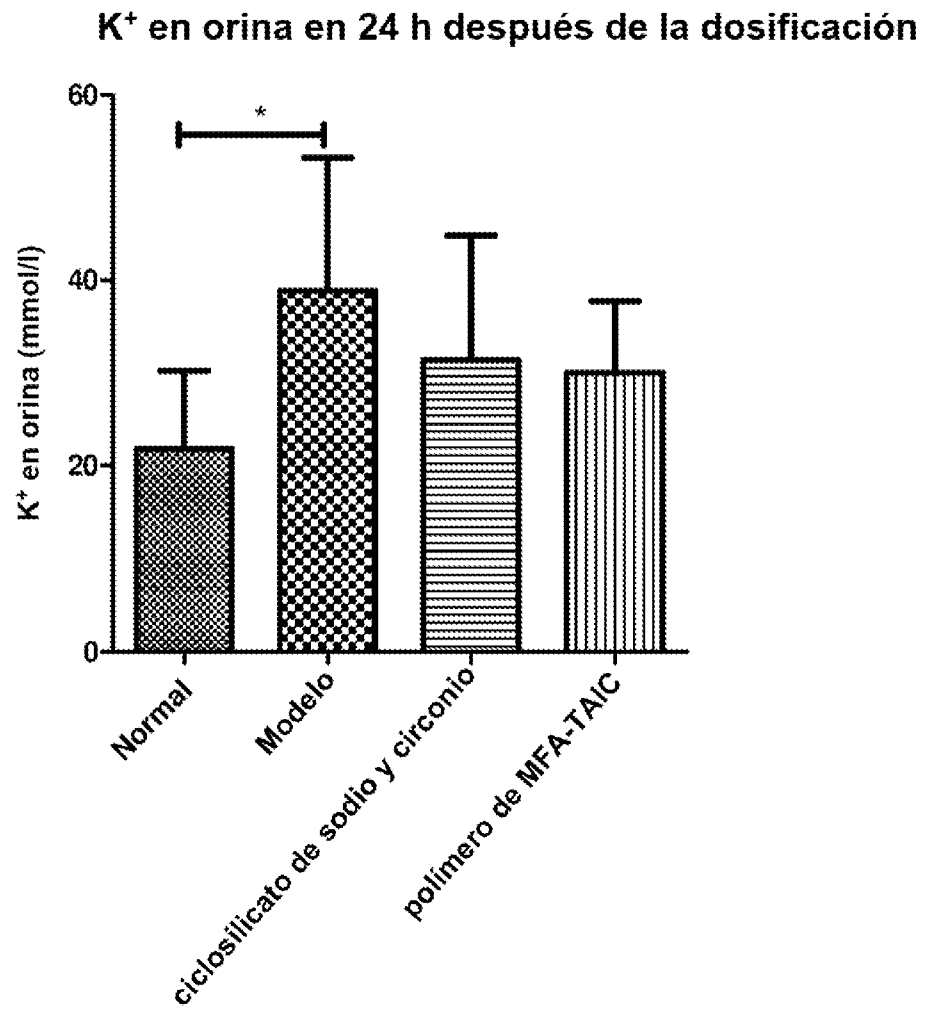


FIG. 1

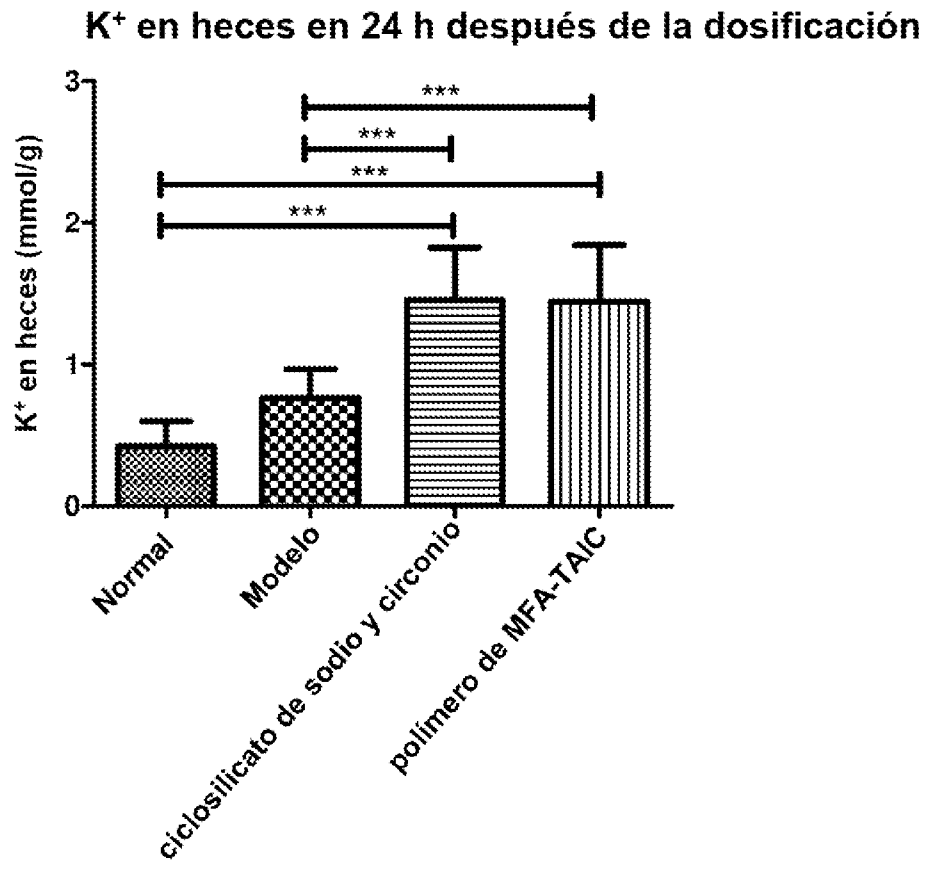


FIG. 2

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- US2011236340A1 [0004]
- WO2014015240A1 [0005]
- US5112993A [0047]
- EP415214A [0047]
- 5 • US4427794A [0051]

Literatura diferente de patentes citada en la descripción

- **GASSEN**TAL J. Fluorine Chemistry, 1991, vol. 55, 149-162 [0047]
- **KF PITTMAN**C.U., M. **UEDA** *et al.* Macromolecules, 1980, vol. 13 (5), 1031-1036
- 5 [0047]
- **BOGACHEV**TAL Zhurnal Organisheskoi Khimii, 1986, vol. 22 (12), 2578-83 [0047]