



Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0509331-7

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0509331-7

(22) Data do Depósito: 30/03/2005

(43) Data da Publicação do Pedido: 13/10/2005

(51) Classificação Internacional: A61K 9/48; A61K 9/28.

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

(54) Título: USO DE UMA COMPOSIÇÃO DE LIGAÇÃO DE SÓDIO

(73) Titular: RELYPSA, INC.. Endereço: 5301 Patrick Henry Drive, Santa Clara, California 95054, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: ROBERT ALPERN; JERRY M. BUYSSE; HAN TING CHANG; DOMINIQUE CHARMOT; MICHAEL JAMES COPE; JOHN FORDTRAN; GERRIT KLAERNER.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 27/11/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 27/11/2018

Assinado digitalmente por:
Alexandre Gomes Ciancio

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“USO DE UMA COMPOSIÇÃO DE LIGAÇÃO DE SÓDIO”**REFERÊNCIA RELACIONADA**

Este pedido é uma continuação em parte do Pedido U.S. de Nº Serial 10/ 965. 274, depositado em 13 de outubro de 2004, que é um pedido
5 de continuação em parte do Pedido U.S. de Nº serial 10/ 814. 527, depositado em 30 de março de 2004; Pedido U. S. de Nº Serial 10/ 814. 749, depositado em 30 de março de 2004; e Pedido U.S. de Nº Serial 10/ 813.872, depositado em 30 de março de 2004, que são incorporados a este a título referencial, em sua totalidade.

10 FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO:

Presentemente, aproximadamente 58 milhões de adultos americanos possuem hipertensão, e seus custos diretos e indiretos são estimados como sendo superiores a um quarto de trilhão de dólares por ano. A hipertensão é considerada como sendo o principal fator para o derrame e está
15 associada com uma alta taxa de morbidez e mortalidade quando diagnosticada em seus últimos estágios. A hipertensão é um distúrbio caracterizado por pressão sangüínea elevada, isto é, pressão sistólica consistentemente superior a cerca de 140 ou pressão sangüínea diastólica consistentemente superior a cerca de 90. Muitos fatores afetam a pressão sangüínea, incluindo o volume
20 de fluido no corpo, o conteúdo de sal no corpo, as condições dos rins, sistema nervoso, ou vasos sangüíneos, e níveis de vários hormônios no corpo. 35% de indivíduos de hipertensão caucasianos e 65% de africano- americanos são caracterizados por retenção de sal/ água. A hipertensão e a diabetes são as causas mais comuns da Doença Renal de Estágio Terminal (ESRD). A
25 abordagem não- farmacológica ao tratamento de hipertensão consiste na restrição de sal, controle de peso, e controle do estresse. O controle da ingestão de sódio evita um terço dos casos de hipertensão e é uma terapia auxiliar útil em outro terço dos casos.



O National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) recomenda como parte de uma dieta saudável total, que os americanos não devem consumir mais do que 2,4 g (100 mmol) de sódio por dia. Isto equivale a cerca de 6 gramas de cloreto de sódio. No entanto, a dieta americana média
5 consiste de uma estimativa de 8 – 12 g de sal por dia. De fato, a ingestão de sal recomendada é ainda mais baixa para indivíduos com doença renal de estágio terminal e para aqueles com um risco de desenvolver hipertensão.

Tratamentos de hipertensão comuns incluem bloqueadores do canal de cálcio, diuréticos, beta bloqueadores, alfa bloqueadores, medicação
10 para ansiedade, inibidores de ACE e vasodilatadores. Estudos recentes recomendaram que diuréticos podem ser usados como o tratamento isolado inicial preferido, ou como parte de um tratamento combinado para indivíduos que sofrem de hipertensão.

Diuréticos são drogas que aumentam a taxa de fluxo de urina
15 através de interferência com a reabsorção de água e sódio nos nefrônios. De modo geral, eles aumentam a taxa de excreção de sódio a partir do corpo. O sódio é o principal determinante do volume de água fora das células (referido como à água extracelular). Um diurético, que causa com que o sódio seja excretado na urina diminui o volume da água extracelular. O aumento da
20 excreção de sódio restaura a homeostase do sal e a tonicidade mais baixa, que é finalmente traduzida em pressão sanguínea inferior. À medida em que o corpo regula a concentração de sódio intracelular e extracelular dentro de uma faixa muito estreita, a excreção de sal é usualmente acompanhada pela perda de uma quantidade proporcional de água. Os diuréticos recaem em quatro
25 classes, dependendo de seu modo e local de ação:

- a. inibidores de anidrase carbônica, tais que acetazolamida inibem a absorção de NaHCO_3 e de NaCl no túbulo proximal;
- b. diuréticos de circuito completo, tais que furosemida, que agem sobre o circuito de Henle pela absorção dos transportadores $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$;

- c. diuréticos tipo tiazida, que inibem os cotransportadores Na^+/Cl^- no túbulo distal;
- d. diuréticos poupadores de potássio, que agem sobre o duto coletor, eles diminuem a absorção de sódio ao mesmo tempo em que poupam K^+ (isto é, em oposição às outras três categorias, que promovem a perda de potássio).

Diuréticos nem sempre são terapias eficazes, pois eles possuem efeitos colaterais indesejáveis. O desequilíbrio nos ânions induzido pela modificação de transporte de sódio tende a criar complicações, tais que acidose ou alcalose. Uma das limitações da terapia diurética é a “resistência diurética”. Uma definição de resistência diurética é a falha em excretar pelo menos 90 mmol de sódio dentro de 72 horas de uma dose de 160 mg de furosemida oral, dada duas vezes ao dia. Este efeito é causado por um ou uma combinação de mecanismos: (i) uma alteração do perfil farmacocinético de diuréticos de circuito completo, (ii) compensação da absorção de sódio no nefrônio distal, e (iii) resposta de nefrônio diminuída. Diuréticos de circuito completo, tais que furosemida, exibem uma concentração de teto no sangue, em que a excreção fracionária e sódio é máxima. Este efeito de teto apresenta sérias implicações para indivíduos, que dificilmente respondem a concentrações de subteto. Estes indivíduos requerem a infusão contínua da droga para que seja alcançado o nível de excreção de sódio desejado. Apesar de várias tentativas para aperfeiçoar o perfil da droga ou a sua biodisponibilidade, os resultados destas terapias permanecem inferiores aos que seriam desejados.

A resistência diurética é tida como ocorrendo em um de três indivíduos com falha cardíaca congestiva (CHF). Como os indivíduos, aos quais é prescrito um diurético precisam aderir a uma dieta de baixo teor de sódio, outra causa da falha da terapia diurética é a incapacidade dos indivíduos para observarem uma dieta um tal baixo teor de sal.

O edema refere-se ao acúmulo de volumes de fluido anormalmente grandes no espaço intracelular do corpo como um resultado da retenção de sódio excessiva. O edema pode estar associado com insuficiência renal, síndrome nefrítica, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, ou falha hepática. Quando os mecanismos que regulam o equilíbrio de sódio no corpo são rompidos, o acúmulo de sódio conduz a um acúmulo compensador de fluido (para retificar o desequilíbrio osmótico) e edemas observáveis. Em indivíduos com rins que funcionam, o edema pode ser tratado pela limitação da ingestão de sódio e pelo uso de diuréticos, que causam com que o corpo excrete mais água na urina (Brater, D.C. (1992) "Clinical pharmacology of loop diuretics in health and disease." Eur. Heart. J. 13 Suppl. G : 10-4 e Brater, D.C. (1993) "Resistance to diuretics: mechanisms and clinical implications". Adv. Nephrol Necker Hosp. 22: 349-69). Os diuréticos são ineficazes em indivíduos, que possuem funções renais reduzidas e também em certas populações de indivíduos que não respondem a diuréticos (Brater, D.C. (1981) "Resistance to diuretics: emphasis on a pharmacological perspective ". Drugs 22 (6) : 477- 94 e Brater, D.C. (1985) "Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it". Drugs 30 (5): 427- 43).

Vários estudos demonstraram que a varredura do sódio intestinal é possível. No entanto, a quantidade de resina requerida para este propósito (em geral de 60- 100 g/ dia) é considerada inaceitavelmente alta para a terapia moderna. As grandes doses refletem a baixa capacidade de ligação *in vitro* e mais baixa *in vivo* destas resinas. Mesmo na presença de dietas de alto teor de sal, resinas sulfônicas não removem mais do que 1mEq Na⁺ /g e resinas fosfônicas não mais do que 0,8 mEq Na⁺/ g (Fourman, P. (1953) " Capacity of a cationic exchange resin (zeo- karb 225) *in vivo*. "Br Med. J. 1 (4809) : 544-6; Heming, A. E. and T. L. Flanagan (1953). "Considerations in the selection of cation exchange resins for therapeutic use." Ann. N.Y. Acad. Sci. 57 (3): 329- 51; e McChesney, E. W., F. C.

Nachod, et al. (1953) "Some aspects of cation exchange resins as therapeutic agents for sodium removal" Ann. N. Y. Acad. Sci 57 (3): 252- 9). De modo típico, as resinas retiveram apenas cerca de 25%, ou menos, de sua capacidade de ligação de sódio *in vitro* quando usadas clinicamente em indivíduos. Estas resinas não foram bem toleradas pelos indivíduos devido a sua textura gredosa ou arenosa e devido a sua tendência a causar constipação (Heming A. E. and T. L. Flanagan (1953) "Considerations in the selection of cation exchange resins for therapeutic use". Ann. N. Y. Acad. Sci 57 (3): 239 – 51).

Deste modo, seria benéfico desenvolver composições poliméricas que removessem sal e / ou água a partir do trato gastrointestinal de modo eficiente.

Em adição a indivíduos de hipertensão, indivíduos que sofrem de doença renal de estágio terminal, insuficiente renal, diarreia crônica, incontinência, falha cardíaca congestiva, cirrose hepática, edema idiopático, e outras condições, podem se beneficiar da ligação de Na^+ intestinal e/ ou água.

Em geral, os tratamentos correntes para a redução dos níveis de sal e/ água no corpo são sub- ótimos. Portanto, existe uma necessidade para desenvolver terapias com alta capacidade de remoção de sal e/ ou água, seletivas, com menos efeitos colaterais para os indivíduos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A Figura 1 é uma representação esquemática da formação de um complexo de polieletrólito.

A Figura 2 ilustra a permeabilidade de uma membrana sódio em diferentes pHs.

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção provê métodos para a remoção de sódio a partir do trato gastrointestinal de um animal. Em algumas modalidades, os métodos envolvem geralmente a administração de uma quantidade eficaz de

um polímero de ligação de sódio. De modo preferido, os polímeros de ligação de sódio possuem uma capacidade de ligação de sódio *in vivo* em um ser humano de 4 mmol ou mais por grama de polímero. Em outras modalidades, os métodos envolvem a administração de composições de núcleo-casca para a remoção de sódio a partir do trato gastrointestinal. Os métodos e as composições descritos nesta são úteis no tratamento de distúrbios, nos quais a remoção de sódio e/ ou água a partir do corpo de um ser humano é desejável. Doenças que podem ser tratadas com os métodos e as composições aqui descritos incluem, mas não estão limitadas a, hipertensão, falha cardíaca crônica, e doença renal em estágio terminal, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, sobrecarga de fluido, ou sobrecarga de sódio.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO:

Composições Poliméricas de Ligação de Sódio

A presente invenção provê métodos, composições farmacêuticas, e kits para o tratamento de indivíduos humanos. Os termos "indivíduo humano" e "animal" como aqui usados, incluem tanto seres humanos como outros mamíferos. Em particular, a presente invenção provê composições poliméricas para a remoção de íons de sódio. De modo preferido, estas composições são usadas para a remoção de íons de sódio a partir do trato gastrointestinal de indivíduos animais.

Um aspecto da invenção consiste em um método para a remoção de íons e sódio com uma composição polimérica de ligação de sódio. Em uma modalidade, a composição polimérica de ligação de sódio possui alta capacidade e/ ou seletividade para a ligação de sódio e não libera, de modo significativo, o sódio ligado no trato gastrointestinal. De modo preferido, a composição polimérica de ligação de sódio não libera o sódio ligado no cólon. De modo ainda mais preferido, a composição polimérica de ligação de sódio não introduz íons prejudiciais. É preferido que a composição polimérica exiba ligação seletiva para íons de sódio. Em uma modalidade, devido à ligação

seletiva de sódio pela composição polimérica de ligação de sódio, a composição não exaure potássio a partir do corpo.

É preferido que as composições poliméricas da presente invenção exibam uma alta capacidade e/ ou seletividade para sódio. O termo
5 “alta capacidade”, como aqui usado, abrange a ligação *in vivo* de 4 mmol ou mais de sódio por grama de polímero. De modo típico, esta capacidade de ligação *in vivo* é determinada em um ser humano. Técnicas para a determinação da capacidade de ligação de sódio *in vivo* em um ser humano são bem conhecidas na técnica. Por exemplo, seguindo-se à administração de
10 um polímero de ligação de sódio a um indivíduo, a quantidade de sódio nas fezes pode ser usada para calcular a capacidade de ligação de sódio *in vivo*. De modo típico, a capacidade de ligação de sódio *in vivo* é determinada em um ser humano sem deficiência de um hormônio que controla a excreção de sal, por exemplo, aldosteronas.

15 Em algumas modalidades, a capacidade de ligação de sódio *in vivo* pode ser igual a ou superior a 4 mmol por grama de polímero em um ser humano. De modo preferido, a capacidade de ligação de sódio *in vivo* em um ser humano é de cerca de 5 mmol ou mais por grama, de modo preferido é de cerca de 6 mmol ou mais por grama, de modo ainda mais preferido é de cerca
20 de 7 mmol ou mais por grama, e de modo mais preferido é de cerca de 8 mmol ou mais por grama. Em uma modalidade preferida, a capacidade de ligação de sódio *in vivo* em um ser humano é de cerca de 8 mmol a cerca de 15 mmol por grama em um ser humano.

A capacidade dos polímeros de ligação de sódio pode ser
25 também determinada *in vitro*. É preferido que a capacidade de ligação de sódio *in vitro* seja determinada em condições que simulem as condições físicas do trato gastrointestinal. Em algumas modalidades, a capacidade de ligação de sódio *in vitro* é determinada em soluções com um pH de cerca de 7,5 ou menos. Em várias modalidades, a capacidade de ligação de sódio *in*

in vitro em um pH de cerca de 7,5 ou menos é igual ou maior do que 6 mmol por grama de polímero. Uma faixa preferida de capacidade de ligação de sódio *in vitro* em um pH de cerca de 7,5 ou menos, é de cerca de 6 mmol a cerca de 15 mmol por grama de polímero. De modo preferido, a capacidade de ligação de sódio *in vitro* em um pH de cerca de 7,5 é menor ou igual a cerca de 6 mmol ou mais por grama, de modo preferido é de cerca de 8 mmol ou mais por grama, de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 mmol ou mais por grama, e de modo mais preferido é de cerca de 15 mmol ou mais por grama.

A capacidade mais alta da composição polimérica possibilita a administração de uma dose mais baixa da composição. De modo típico, a dose da composição polimérica usada para obter os benefícios terapêuticos e/ ou profiláticos é de cerca de 0,5 g/ dia a cerca de 25 g/ dia. De modo mais preferido, é de cerca de 15 g/ dia, ou menos. Uma faixa de dose preferida é de cerca de 5 g/ dia a cerca de 20 g/ dia, de modo mais preferido é de cerca de 5 g/ dia e cerca de 15 g/ dia, de modo ainda mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 20 g/ dia, e de modo mais preferido é de cerca de 10 g/ dia a cerca de 15 g/ dia.

O termo “íons prejudiciais” é aqui usado para fazer referência a íons, que não se deseja que sejam liberados ao interior do corpo pelas composições descritas nesta durante o seu período de uso. De modo típico, os íons prejudiciais para uma composição dependem da condição sendo tratada, das propriedades químicas, e/ ou das propriedades de ligação da composição. Por exemplo, quando a hipertensão está sendo tratada e a composição é usada para remover íons de sódio, o íon prejudicial deveria ser cloreto ou OH⁻, pois estes indivíduos freqüentemente possuem alcalose. Quando a falha renal está sendo tratada, exemplos de íons prejudiciais são K⁺ e Ca²⁺.

É também preferido que as composições nesta descrita retenham uma quantidade significativa de sódio ligado. De modo preferido, o sódio é ligado pelo polímero no trato gastrintestinal superior e não é liberado

o cólon. Em outra modalidade, a alteração de permeabilidade pode ser efetuada na presença de secreção (tais que ácidos biliares) ou metabólitos (tais que ácidos graxos) ou atividade enzimática localizada.

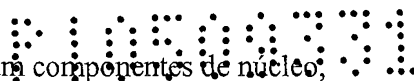
Em uma modalidade, a composição polimérica de ligação de sódio compreende uma resina tipo ácido, de modo preferido carregada com H^+ ou NH_4^+ , e possivelmente K^+ . De modo típico, H^+ , NH_4^+ são deslocadas no trato superior principalmente Na^+ e a permeabilidade da resina a íons é reduzida à medida em que a resina se desloca a partir do trato gastrintestinal superior para o trato gastrintestinal inferior. De modo típico, esta alteração na permeabilidade é modulada pelas alterações fisiológicas no ambiente de vários segmentos gastrintestinais.

Em outra modalidade, a composição polimérica de ligação de sódio compreende sulfonato ou polímeros fosfônicos.

Composições de Núcleo- Casca de Ligação de Sódio.

Em um aspecto da invenção, uma composição de núcleo-casca é usada para a remoção de sódio. De modo típico, nas composições de núcleo- casca, o núcleo compreende um polímero com uma alta capacidade de ligação para sódio. As várias composições poliméricas de ligação de sódio nesta descritas podem ser usadas como o componente de núcleo das composições núcleo- casca. Em algumas modalidades, a casca modula a entrada de solutos competitivos através da casca para o componente de núcleo. Em uma modalidade, a permeabilidade da membrana ao sódio ligado é diminuída à medida em que a composição núcleo- casca se move através do trato gastrintestinal. De modo típico, esta alteração de permeabilidade é produzida pela hidrofobicidade aumentada e/ ou desentumescência da casca. É preferido que a casca da composição núcleo- casca não seja essencialmente desintegrada durante o período de residência e passagem através do trato gastrintestinal.

O termo “soluto competitivo”, como aqui usado, compreende



solos que competem com sódio para a ligação a um componente de núcleo, mas que não se deseja que sejam contactados e/ ou ligados ao componente do núcleo. De modo típico, o soluto competitivo para uma composição de núcleo- casca depende das características de ligação do núcleo e/ ou das características de permeabilidade do componente da casca. Pode ser evitado com que um soluto competitivo seja contactado e/ ou ligado a uma partícula de núcleo- casca, devido às características da ligação preferenciais do componente do núcleo e/ou à permeabilidade diminuída do componente de casca para o soluto competitivo a partir do ambiente externo. De modo típico, o soluto competitivo possui uma permeabilidade mais baixa a partir do ambiente externo através da casca, comparado àquele de íons de sódio. Exemplos de solutos competitivos incluem, mas não estão limitados a, K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} , NH_4^+ , H^+ e aminas protonadas.

Em uma modalidade preferida, a composição núcleo- casca liga sódio em todo o trato gastrointestinal, mas evita a liberação de sódio no cólon. Estas propriedades do núcleo- casca são moduladas pela fato de que a casca é permeável a sódio nas partes superiores do trato gastrointestinal e pelo fato de que é menos permeável a sódio no trato gastrointestinal inferior, tal que o cólon proximal. Esta modulação da permeabilidade da casca através do trato gastrointestinal é aqui referida como “captura de permeabilidade”.

Em algumas modalidades, a casca é permeável tanto a cátions monovalentes, como a cátions divalentes. Em algumas das modalidades, nas quais a casca é permeável tanto a cátions monovalentes como a cátions divalentes, o núcleo liga apenas cátions monovalentes, de modo preferido sódio, devido às características de ligação do núcleo. Em outras modalidades, a casca exhibe permeabilidade preferida a íons de sódio.

É particularmente preferido que as composições de núcleo- casca e as composições poliméricas de ligação de sódio descritas nesta liguem sódio nas partes do trato gastrointestinal que possuem uma concentração

relativamente alta de sódio, tal que de cerca de 70 mM a cerca de 140 mM. É então preferido que o sódio ligado permaneça ligado às composições e não seja liberado nas porções do trato gastrointestinal com concentrações, tal que de cerca de 10 mM a cerca de 40 mM.

5 Em uma modalidade, o material de casca protege o componente do núcleo contra o ambiente GI externo. O material de casca, em algumas modalidades, protege os grupos ácidos do polímero do núcleo e evita a sua exposição ao ambiente GI. Em uma modalidade, o componente do núcleo é protegido com um componente de casca, que compreende um

10 revestimento entérico. Exemplos adequados de revestimentos entéricos são descritos na técnica. Por exemplo, vide Remington: The Science and Practice of Pharmacy por A. R. Gennaro, (Editor), 20ª Edição, 2000.

Em outra modalidade, o material de casca é engenheirado para responder a alterações fisiológicas no trato gastrointestinal, de tal modo que a

15 permeabilidade da casca seja alterada. A permeabilidade da casca é diminuída, de tal modo que os íons hidrofílicos não mais sejam capazes de cruzar a membrana após estes íons serem ligados ao núcleo. De modo preferido, esta permeabilidade diminuída ocorre durante o período de uso da composição polimérica, isto é, durante o período em que a composição

20 polimérica reside no trato gastrointestinal. A perda de permeabilidade para os íons hidrofílicos pode ser executada através do decréscimo ou mesmo da eliminação do volume livre de permeação da membrana. Como a última é principalmente controlada pela taxa de hidratação da casca, é possível quase paralisar a taxa de permeação através da indução de um colapso da casca.

25 Muitas técnicas de indução de uma tal fase são conhecidas na técnica. A abordagem preferida consiste em tornar o material da membrana crescentemente hidrofóbico, de tal modo que a taxa de hidratação diminua a até quase zero. Esta pode ser alcançada através de vários modos, dependendo do tipo de mecanismo de disparo.

Por exemplo, a alteração de fase pode ser disparada pela alteração do pH. O perfil do pH do trato gastrointestinal pode ser alterado como uma função do tempo, mas apresentar algumas constantes, tal como indicado abaixo na TABELA I (Fallinborg et al. *Aliment. Pharm. Therap.* (1989), 3, 605 - 613).

TABELA 1

Segmento do trato gastrointestinal	Faixa de pH
Estômago	1-2
Duodeno- intestino delgado distal	6-7
Ceco- cólon ascendente	7- 5,5
Transverso - cólon descendente	5,5- 6
Fezes	6,5

Os polímeros de casca, que exibem um colapso de cadeia em qualquer destas regiões de pH, podem ser usados para causar alterações de permeabilidade. Uma modalidade das partículas núcleo- casca liga íons de sódio seletivamente no estômago e os mantém no núcleo da partícula enquanto as partículas estão se deslocando no intestino grosso e intestino delgado, e exibem uma alta permeabilidade a íons de sódio em baixo pH e permeabilidade muito baixa em pH neutro. Isto pode ser alcançado por meio de um polímero de casca com grupos hidrofóbicos e grupos que ionizam quando submetidos a uma alteração de pH. Por exemplo, polímeros formados a partir de monômeros hidrofóbicos (por exemplo, (met)acrilatos de álcool de cadeia longa, N-alkil (met)acrilamida, monômeros aromáticos), e monômeros básicos que ionizam em pH baixo e permanecem neutros além de seu pKa (por exemplo, vinil piridina, dialquilaminoetil (met)acrilamida). A reação entre o pH e a razão de intumescência da casca, e portanto a permeabilidade, é controlada pelo equilíbrio de monômeros hidrofóbicos e monômeros não- ionizáveis. Exemplos de tais sistemas são relatados na literatura (Batich e al., *Macromolecules*, 26, 4675- 4680. Em uma modalidade, a composição da casca ou do núcleo casca é caracterizada por uma alta permeabilidade para sódio em baixos pHs, tal que um pH de cerca de 1 a cerca de 5. Um núcleo- casca com estas propriedades pode ligar sódio no

estômago e à medida em que a composição passa através do trato gastrointestinal inferior, e permeabilidade é paralisada, de modo típico em pH neutro.

5 Em uma modalidade, a casca de uma composição núcleo-casca é caracterizada por uma alta permeabilidade a sódio em pHs cerca de neutros e acima. Um núcleo-casca com esta propriedade pode absorver e ligar sódio no trato gastrointestinal superior, a partir de secreções que são principalmente ricas em sódio (por exemplo, cerca de 140 mM de sódio e cerca de 20 mM de potássio) e quando a composição penetra no ceco, em que
10 a faixa de pH é de cerca de 5 a cerca de 6, a casca entra em colapso e reduz a sua permeabilidade a cátions competitivos. O material da casca passa a partir de um estado hidratado a um estado impermeável em colapso à medida em que o pH se torna ligeiramente ácido. Neste caso particular, os polímeros da casca contêm, de modo típico, uma quantidade balanceada de monômeros
15 hidrofóbicos e ácidos. Sistemas que podem ser usados na casca desta modalidade são descritos na literatura. Por exemplo, vide Kraft et al. Langmuir, 2003, 19, 910 - 915; Ito et al., *Macromolecules*, (1992), 25, 7313 - 7316.

20 Em outra modalidade, a casca de uma composição núcleo-casca exibe uma alteração de permeabilidade por absorção passiva, ao mesmo tempo em que passa através do trato GI superior. Muitos componentes presentes no trato GI, que incluem os componentes da dieta, metabólitos, secreção, etc., são suscetíveis de serem adsorvidos sobre e no interior da casca em um modo quase irreversível e modificam fortemente o padrão de
25 permeabilidade da casca. A vasta maioria destes materiais solúveis são negativamente carregados e apresentam vários níveis de hidrofobicidade. Algumas daquelas espécies possuem um caráter anfifílico típico, tais que os ácidos graxos, fosfolipídios, sais da bile e se comportam como tensoativos. Tensoativos podem ser adsorvidos, de modo não-específico, a superfícies

através de interações hidrofóbicas, interação iônica e combinações dos mesmos. Nesta modalidade, este fenômeno é usado para alterar a permeabilidade da composição polimérica quando do curso da ligação de íons de sódio. Em uma modalidade, os ácidos graxos podem ser usados para modificar a permeabilidade da casca e, em outra modalidade, ácidos biliares podem ser usados. Ácidos graxos e ácidos biliares formam ambos agregados (micelas ou vesículas) e podem também formar complexos insolúveis quando misturados com polímeros positivamente carregados (vide, por exemplo, kaneko et al, *Macromolecular Rapid Communications* (2003), 24 (13), 789-792). Ambos os ácidos graxos e os ácidos biliares exibem similaridades com tensoativos aniônicos sintéticos e numerosos estudos relatam a formação de complexos insolúveis entre tensoativos aniônicos sintéticos e polímeros cationicamente carregados (por exemplo, Chen, L. et al., *Macromolecules* (1998), 31 (3), 787- 794). Nesta modalidade, o material da casca é selecionado a partir de copolímeros contendo tanto grupos hidrofóbicos e catiônicos, de tal modo que a casca forma um complexo íntimo com hidrófobos anionicamente carregados, tipicamente encontrados no trato GI, tais que ácidos biliares, ácidos graxos, bilirrubina e compostos relacionados. Composições adequadas também incluem materiais poliméricos descritos como agentes de seqüestro de ácidos biliares, tais que aqueles relatados nas Patentes US 5. 607. 669; 6. 294. 163; e 5. 374. 422; Figuly et al., *Macromolecules*, 1997, 30, 6174- 6184. A formação do complexo induz um colapso da membrana da casca, que, por sua vez, pode reduzir ou até mesmo paralisar a taxa de permeação através da membrana. Um núcleo- casca com estas propriedades pode absorver e ligar sódio no trato gastrointestinal superior, tal que o estômago e o duodeno, e à medida em que as moléculas do ácido biliar e as moléculas do ácido graxo se ligam adicionalmente à casca no trato gastrointestinal, a permeabilidade da casca para os íons, incluindo sódio, é diminuída à medida em que a porosidade da casca é impedida pelas moléculas

do ácido biliar e/ ou ácido graxo. Além disso, uma interação entre a bile e os ácidos graxos com a casca evita a sua interação com o núcleo e pode, deste modo, preservar a capacidade de ligação de sódio do componente do núcleo.

Em ainda outra modalidade, a permeabilidade da casca de uma composição de núcleo- casca é modulada pela atividade enzimática no trato gastrointestinal. Existe um número de enzimas secretadas produzidas pela microflora colônica comum. Por exemplo, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, e *Fusobacterium* produzem uma variedade de enzimas secretadas, incluindo colagenase, neuramidase, desoxirribonuclease [Dnase], heparinase, e proteinases. Nesta modalidade, a casca compreende uma espinha dorsal hidrofóbica com entidades hidrofílicas pendentes, que são clivadas através de uma reação enzimática no intestino. À medida em que a reação enzimática prossegue, a membrana do polímero se torna mais e mais hidrofóbica, e passa de um estado altamente intumescido, de um material de alta taxa de permeabilidade, a uma membrana de baixa hidratação inteiramente em colapso, com permeabilidade mínima. Entidades hidrofílicas podem ser selecionadas a partir de substratos naturais de enzimas comumente secretadas no trato GI. Tais entidades incluem aminoácidos, peptídeos, carboidratos, ésteres, ésteres de fosfato, monoésteres de oxifosfato, O- e S-fosforotioatos, fosforamidas, tiofosfato, grupos azo, e os similares. Exemplos de enzimas entéricas, suscetíveis de alterar quimicamente o polímero da casca incluem, mas não estão limitadas a, lipases, fosfolipases, carboxilesterase, glicosidases, azoredutases, fosfatases, amidases e proteases. A casca pode ser permeável a íons de sódio até que ela entre no cólon proximal e então as enzimas presentes no cólon proximal iriam reagir quimicamente com a casca de modo a reduzir a sua permeabilidade aos íons de sódio.

Em algumas modalidades, a espessura da casca pode estar entre cerca de 0,002 microns a cerca de 50 microns, de modo preferido de cerca de 0,005 microns a cerca de 20 microns. Preferivelmente, a espessura da

casca é de mais do que cerca de 1 microns, de modo mais preferido é de mais do que cerca de 40 microns. Preferivelmente, a espessura da casca é inferior a cerca de 50 microns, de modo mais preferido é inferior a cerca de 40 microns, de modo ainda mais preferido é inferior a cerca de 20 microns, e de modo mais preferido é inferior a menos do que cerca de 10 microns.

O tamanho das partículas de núcleo casca está, de modo típico, na faixa de cerca de 200 nm a cerca de 2 mm, sendo preferivelmente de cerca de 500 μm . De modo preferido, o tamanho das partículas de núcleo casca é de mais do que 1 μm , de modo mais preferido é de mais do que cerca de 100 μm , de modo ainda mais preferido é de mais do que cerca de 200 μm , e de modo mais preferido é de mais do que cerca de 400 μm . Preferivelmente, o tamanho das partículas de núcleo- casca é inferior a cerca de 500 μm , de modo mais preferido é inferior a cerca de 400 μm , e de modo ainda mais preferido é de cerca de 200 μm , e mais preferencialmente é de menos do que cerca de 100 μm .

Polímeros de Ligação de Sódio

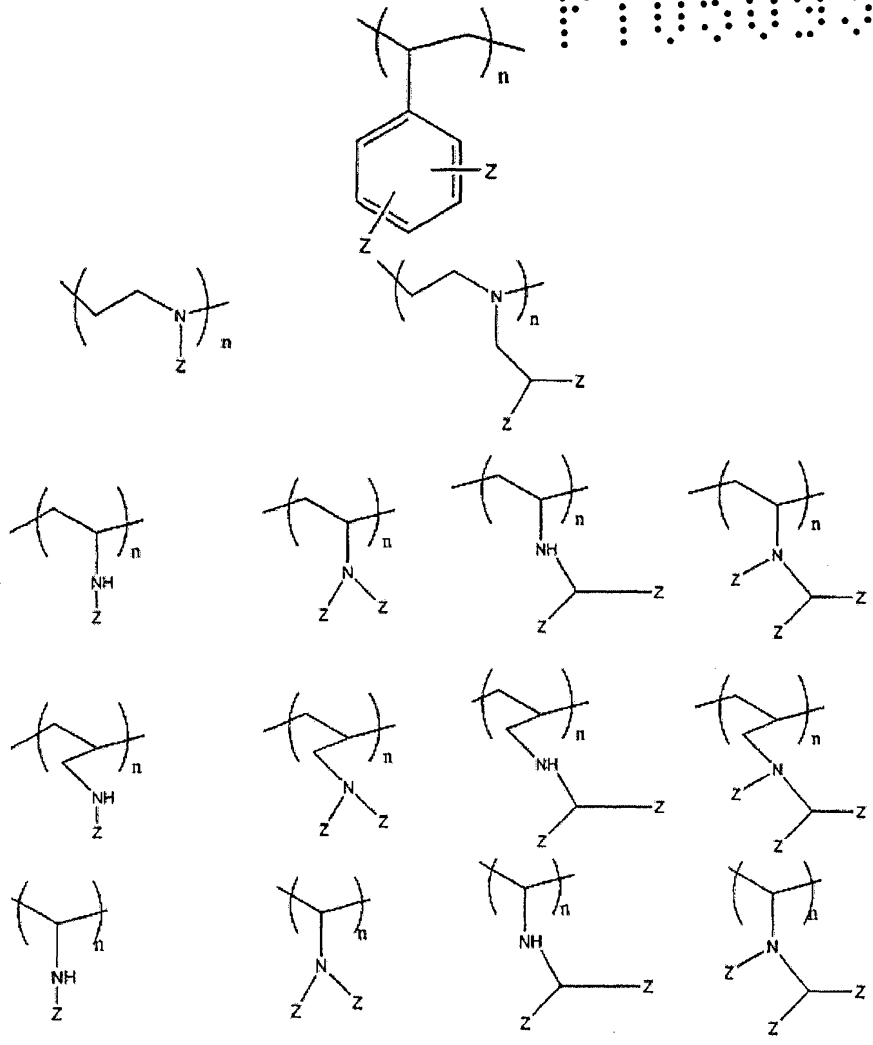
Em uma modalidade, o polímero de ligação de sódio usado nas composições poliméricas e nas composições de núcleo- casca é um polímero funcional do tipo sulfônico ($-\text{SO}_3^-$), sulfúrico ($-\text{OSO}_3^-$), carboxílico ($-\text{CO}_2^-$), fosfônico ($-\text{PO}_3^-$), fosfórico ($-\text{OPO}_3^-$), ou sulfamato ($-\text{NH}\text{SO}_3^-$). Polímeros radicais livres, derivados de monômeros, tais que sulfonato de vinila, fosfonato de vinila, ou sulfamato de vinila podem ser usados. De modo preferido, os polímeros usados podem ligar sódio em uma ampla faixa de pHs.

Exemplos de outros monômeros adequados para polímeros de ligação de sódio estão incluídos na Tabela 2.

TABELA 2: Exemplos de porções de troca de cátion - estruturas e capacidades de ligação teóricas

	Massa Molar por Carga	Capacidade Teórica	Fração de H Titulável @ pH 3	Fração de H Titulável @ pH 6	Capacidade Esperada @ pH 3	Capacidade Esperada @ pH 6
	74	13,5	0,05	0,5	0,68	6,76
	92	10,9	0,2	0,95	2,17	10,33
	53	18,9	0,25	0,5	4,72	9,43
	47,5	21,1	0,25	0,5	5,26	10,53
	57	17,5	0,1	0,5	1,75	8,77
	107	9,3	1	1	9,35	9,35
	93	10,8	1	1	10,75	10,75
	63	15,9	0	0,4	0	6,35
	125	8	1	1	8	8
	183	5,5	1	1	5,46	5,46
	211	4,7	1	1	4,74	4,74

Outras porções de troca de cátion adequadas incluem:



em que n é igual ou maior do que m e Z representa ou SO₃H ou PO₃H. De modo preferido, n é cerca de 50 ou mais, mais preferivelmente n é cerca de 100 ou mais, de modo ainda mais preferido n é cerca de 200 ou mais, e de modo mais preferido n é cerca de 500 ou mais.

5

Monômeros de fosfonato adequados incluem fosfonato de vinila, 1,1-bis fosfonato de vinila, e derivados etilênicos de ésteres de fosfonocarboxilato, oligo(metilenofosfonatos), e ácidos hidroxietano-1,1-difosfônico. Métodos de síntese destes monômeros são bem conhecidos na técnica. Polímeros sulfâmicos (isto é, quando Z = SO₃H) ou fosforamídicos



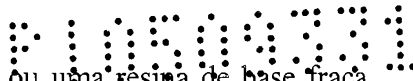
(isto é, quando $Z = \text{PO}_3\text{H}$) podem ser obtidos a partir de polímeros amina ou precursores de monômero tratados com um agente de sulfonação, tal que produtos de adição de trióxido de enxofre / amina ou um agente de fosfonação, tal que P_2O_5 , respectivamente. De modo típico, os prótons ácidos dos grupos fosfônicos podem ser trocados por cátions, tais que sódio, em um pH de cerca de 6 a cerca de 7.

Outro exemplo de um monômero adequado para o uso nesta é um α -fluoroacrilato. Este monômero é preparado, de modo típico, a partir de um éster de cloroacetato. Vide, KF Pittman, C. U. M., Ueda, et al. (1980). *Macromolecules* 13 (5): 1031- 1036. Outros métodos compreendem a polimerização de crescimento gradual a partir de compostos funcionais fosfonato, carboxílico, fosfato, sulfinato, sulfato e sulfonato. Polifosfonatos de alta densidade, tais que aqueles comercializados pela Rhodia sob a marca registrada Briquest são particularmente úteis.

Os polímeros da invenção também incluem resinas de troca iônica sintetizadas a partir de polímeros de ocorrência natural, tais que polímeros de sacarídeo e polímeros semi- sintéticos, opcionalmente funcionalizados para criar sítios de troca iônica na espinha dorsal ou nos resíduos pendentes. Exemplos de polissacarídeos de interesse incluem materiais de origens vegetais ou animais, tais que materiais celulósicos, hemicelulose, alquil celulose, hidroxialquil celulose, carboximetil celulose, sulfoetil celulose, amido, xilano, amilopectina, condroitina, hialuronato, heparina, guar, cantano, manano, glactomanano, quitina e quitosano. São mais preferidos polímeros que não se degradam sob as condições fisiológicas do trato gastrointestinal e permanecem não- adsorvidos, tais que carboximetil celulose, quitosano e sulfoetil celulose.

Polímeros de Ligação de Cátion e Ânion

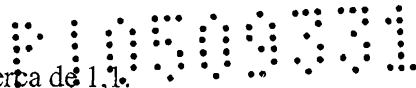
Uma modalidade da invenção utiliza tanto uma resina ácida (por exemplo, sulfonato na forma de próton) e uma resina de base forte (por



exemplo, amônio quaternário [na forma OH^-] ou uma resina de base fraca (por exemplo, uma amina livre). Esta composição pode liberar água quando da troca de H^+ para Na^+ e OH^- para Cl^- . Em ainda outra modalidade, o polímero contém um sal interno de um ácido e uma função de base, livre de contraíons. Nesta modalidade, a combinação com uma resina de ligação aniônica possui a vantagem de aumentar a excreção de íons de cloreto a partir do corpo (o ânion mais dominante no ambiente GI superior) e portanto minimiza a acidose nos indivíduos com rins comprometidos.

Em uma modalidade, a composição polimérica que pode ligar sódio possui a capacidade de intumescer de cerca de 2 a cerca de 100 vezes o seu peso em uma composição de fluido isotônico. O polímero em uma modalidade é um polímero de absorção de fluido estável a ácido, que pode absorver cerca de 10- a cerca de 50 vezes o seu peso em solução salina e ter a capacidade de reter este fluido absorvido sob pressão, por exemplo, sob pressão que ocorre mediante a redução de volume no cólon humano. Com base na estrutura de polímero, a absorção de fluido pode ser dependente do pH e a absorção da solução salina pode ser evitada no estômago e ocorrer no trato gastrointestinal. O sítio de absorção de fluido pode ser modificado com base na estrutura do polímero, incluindo através de reticulação, contraíons, peso molecular, densidade de carga, densidade de reticulação ou revestimentos.

Em uma modalidade, a invenção utiliza uma resina de troca catiônica em forma ácida e uma resina de troca aniônica em forma básica, isto é, o sítio de troca aniônica positivamente carregado no polímero é compensado por OH^- . Em alternativa, o polímero pode ser uma base livre, que é protonada quando do contato com o fluido gastrointestinal aquoso. As resinas podem ser independentemente materiais solúveis em água ou reticulado; de modo preferido ambas as resinas são reticuladas. A razão molar de troca do ânion (OH^-) para o cátion (H^+) é preferivelmente de cerca de 0,5 a cerca de



1,5, de modo mais preferido de cerca de 0,9 a cerca de 1,1.

As resinas de troca iônica podem ser obtidas através de polimerização de radical livre, através de copolimerização de monômeros funcionais, pós- funcionalização de polímero ou combinações dos mesmos. Exemplos de grupos de troca de cátion são aqueles relacionados na Tabela 2. Exemplos de grupos de troca de ânion são : amina (-NR₃), amônio quaternário (-NR₄⁺), amidina (- C(=NH)-NH₂), guanidina (-NH-C(+NH)-NH₂), fosfônio (-PR₃⁺).

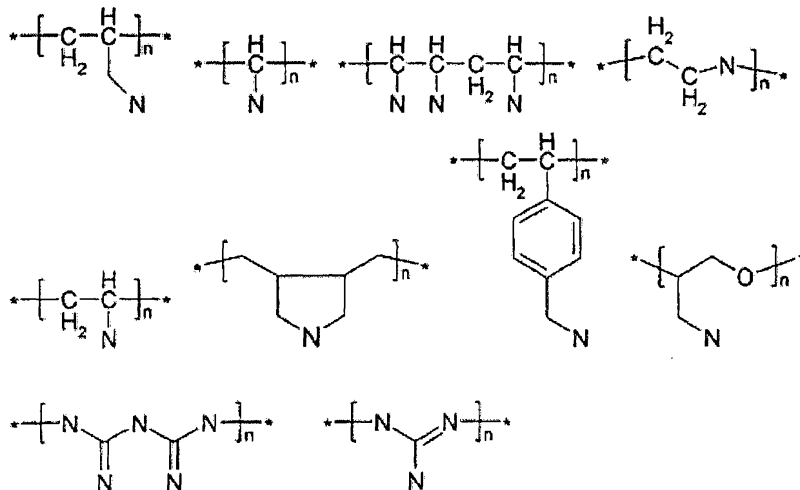
Métodos de preparação dos polímeros com resinas de troca iônica são bem conhecidos de uma pessoa versada na técnica. Por exemplo, vide Ion Exchange, Charles Dickert, Kirk- Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, © 1995 por John Wiley & Sons, Inc. Resinas de troca iônica podem ser preparadas através de uma variedade de processos incluindo em massa, solução, emulsão, suspensão, dispersão, precipitação, ou com o uso de água ou solventes orgânicos. Quando necessário, são usados auxiliares de processo, incluindo iniciadores de radical livre, sistemas de iniciação redox, agentes de reticulação, agentes de ramificação, agentes de transferência de cadeia, agentes de suspensão, agentes umectantes, estabilizadores, porogênio, diluentes, estabilizadores de luz e calor, e plastificantes. O polímero pode ser moldado sob a forma de, por exemplo, um pó, conta, folha, fibra, cápsula ou membrana.

É preferido que as capacidades de troca iônica dos polímeros nesta descritos sejam máximas para reter a carga de sal mais alta (por exemplo, expressa como NaCl). Quando mais elevada a capacidade, mais baixa a dose de polímero requerida para excretar uma determinada quantidade de sal. A capacidade pode ser expressa como mEq de íon que pode ser trocado por grama de polímero. O peso de cloreto de sódio absorvido por uma grama de polímero como uma função da capacidade do polímero pode ser computado como se segue:

$$W_{\text{NaCl}} = 58,44 \cdot 10^{-3} / (C_{\text{na}}^{-1} + C_{\text{cat}}^{-1}),$$

em que C_{na} é a capacidade da resina de troca aniônica, e C_{cat} é a capacidade da resina de troca catiônica. Em modalidades preferidas da presente invenção, W_{NaCl} está na faixa de cerca de 0,05 a cerca de 1, preferivelmente de cerca de 0,2 a cerca de 0,7, de modo mais preferido de cerca de 0,3 a cerca de 0,5. C_{an} e C_{cat} estão, de modo preferido, entre cerca de 2 a cerca de 30mEq/ g, preferivelmente de cerca de 5 a cerca de 25 mEq/g, de modo mais preferido entre cerca de 10 e cerca de 20 mEq/ g.

Exemplos de polímeros de troca aniônica adequados são:



Nestas estruturas, N representa um átomo de nitrogênio ligado a substituintes de modo a respeitar a valência de nitrogênio: exemplos de substituintes estão relacionados a seguir (mas não limitados a) : $-NR_2$, $-N^+R_3$, $-NR-CH=NR$, $-NR-C(=NR)NR_2$, com R sendo H, alquila, arila, acila, opcionalmente substituídos.

As resinas de troca aniônica podem ser também sintetizadas a partir de polímeros de ocorrência natural, tais que polímeros de sacarídeo e polímeros semi- sintéticos, opcionalmente funcionalizados para introduzir funcionalidade amina na espinha dorsal ou nos resíduos pendentes. Eles podem ser preparados através de reações de substituição nucleofílica, sob condições alcalinas. Uma adição de Michael pode ser usada para preparar

celulose cianoetilada ou carbamoil celulose pelo tratamento de celulose com acrilonitrila ou acrilamida, respectivamente. A preparação de aminoalquil celulósicos primários envolve, de modo geral, a reação de celulose ativada com halogenetos de aminoalquila, ácido amnoalquil sulfúrico, ou etileno imina. Outro método para preparar aminoalquil celulósicos envolve a redução direta do grupo nitrila de celulose cianoetilada para fornecer aminopropil celulose. O rearranjo de Hofmann de carbamoil etil celulose com bromo / NaOH durante 30 - 120 minutos também fornecer aminopropil celulose. A reação de celulose ativada com epícloridrina, seguida por reação subsequente com várias diaminas fornecer O-[2-Hidróxi-3 (ω -aminoalquilamino) propil celulose. Uma 2-aminoetil-carbamoil celulose com um baixo grau de substituição ($DS < 0,02$) pode ser preparada pelo tratamento de carboximetil celulose de sódio com etileno diamina em excesso, na presença de carbodiimidias solúveis em água.

Em uma modalidade, as resinas básicas e ácidas estão encerradas em um compartimento isolado do fluido gastrointestinal por uma membrana permeável a íon. O uso de uma membrana para circundar as resinas que estão em proximidade adjacente reduz a variação de pH seguindo-se à absorção de sal. Por exemplo, os dois tipos de resinas podem ser encerrados em um saco de diálise, saco de papel, matriz microporosa, gel de polímero, fibras ocas, vesículas, cápsulas, comprimido ou um filme.

Em uma modalidade, o polímero de remoção de sal compreende um sal interno de um complexo de polieletrólito, preparado a partir de polímeros de cargas opostas, o polímero sendo capaz de remover íons a partir do trato gastrointestinal e não introduzir íons prejudiciais. Este material é aqui referido como a um complexo de eletrólito (PEC). A formação de um complexo é representada esquematicamente na Figura 1. Um polícatión e um poliânion são misturados em uma razão estequiométrica, até que um complexo insolúvel seja precipitado.



O PEC forma como um resultado da interação eletrostática cooperativa entre os polímeros de cargas opostas e de um ganho de entropia produzido pela liberação de contraíons de molécula pequena. A lavagem adicional ou diálise conduz a um material isento de sal: quase todas as cargas nos polímeros são compensadas internamente. Quando este material é colocado em contato com uma solução aquosa de uma concentração de sal finita, e se a concentração de sal for suficientemente alta, então a interação coulômbica entre o polícatión e o poliânion é varrida pelo campo elétrico produzido pelo eletrólito adicionado, e o complexo se torna solúvel. Nesta situação, cada carga em ambos os polímeros é compensada por um contraíon oriundo da solução circundante. O resultado líquido é uma absorção de sal pelo polímero a partir da solução aquosa, através de um processo de troca iônica. Quando o PEC é inteiramente solubilizado, a quantidade de sal retida pelo polímero é igual ao conteúdo molar de sal interno inicialmente presente no complexo de polímero.

Em uma modalidade, é primeiramente formado um complexo pela adição dos dois polímeros na razão molar requerida para formar um precipitado complexo, que é subseqüentemente lavado do sal liberado. Quando o complexo de polímero isento de sal é ingerido oralmente, quando do contato com o conteúdo gastrointestinal, a resistência iônica fisiológica é suficiente para anular a interação coulômbica dentro do PEC, de tal modo que cada filamento de polímero carregado se torna solúvel, ao mesmo tempo em que varre um equivalente de sal (principalmente NaCl). Os polieletrólitos permanecem solúveis no trato gastrointestinal e evitam com que os seus contraíons associados sejam reabsorvidos, até a excreção nas fezes.

A preparação e a química física de PECs é bem conhecida na técnica. Por exemplo, vide A. S. Michael et al., J. Phys. Chem, 65, 1765 (1961); J. Phys. Chem. 69, 1447 (1965); J. Phys. Chem. 69, 1456 (1965); J. Phy. Chem. 65, 1765 (1961); Bixler et al., *Encycl. Polym. Sci. Pech.* 10, 765



(1969); Kabanov et al., Chem. Reviews, 4, 207-233 (1982); Fsuchida et al., J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed. 10, 3397 (1972). PECs são amplamente usados na técnica na microencapsulação de drogas, enzimas, células, microorganismos, ilhotas de Langerhans, multicamadas de polieletrólitos como sensores, imobilização de proteínas pela formação de complexo, e complexos de policação com DNA como vetores em terapia genérica. Nestes pedidos da técnica anterior, os PECs retêm uma estrutura de gel sólido em concentrações de sal fisiológicas. No entanto, os PECs da presente invenção são submetidos à ressolubilização induzida por sal em concentrações de sal fisiológicas, que então permitem que o polímero remova sais a partir do fluido fisiológico no trato gastrointestinal.

É preferido que os PECs e os polímeros que constituem os PECs preencham uma ou mais condições para prover propriedades de remoção de sal sob condições prevalentes no trato gastrointestinal: os polímeros e seus complexos são não- absorvíveis, não- irritáveis, não- tóxicos e não- inflamatórios. É também preferido que os polímeros, uma vez liberados do complexo, não produzam pressão osmótica elevada, de tal modo que não ocorram eventos intestinais significativamente indesejáveis, tais que o movimento intestinal e a diarreia osmótica. A solubilização do PEC pode ser disparada em uma concentração de eletrólito típica do trato gastrointestinal. A solubilização do PEC pode ocorrer a cerca de 50-200 mM expressos em NaCl, usualmente a cerca de 100 mM. É ainda preferido que o polímero, seja como um gel ou como uma solução aquosa, não altere adversamente a consistência das fezes, ou provoque constipação.

Os PECs da presente invenção com propriedades de remoção de sal recaem em 3 categorias em algumas modalidades: (i) ambos os polímeros são solúveis e distintos um do outro; (ii) um polímero é um gel reticulado, enquanto que o outro polímero é solúvel, o material reticulado sendo preferivelmente o componente catiônico; ou (iii) ambos os polímeros

0,5, sendo de modo mais preferido de cerca de 1,00 +/- 0,05 a cerca de 1,00 +/- 0,3.

Os polímeros da presente invenção podem ser homopolímeros ou copolímeros, em que a fração molar de monômero iônico pode estar na faixa de cerca de 0,10 a cerca de 1. Outras arquiteturas de polímero, tais que em bloco, em estrela e de enxerto, e copolímeros em gradiente podem ser também vantajosas. Copolímeros em bloco são conhecidos como sendo reunidos em micelas, estas micelas podendo ser reticuladas no núcleo ou no domínio da casca. Tais arquiteturas segmentadas podem ser produzidas através de métodos de polimerização de radical livre vivo, tais que RAFT ou ATRP. Quando são usados polímeros solúveis, o peso molecular está, de modo preferido, entre cerca de 5000 g/ mol a cerca de 5.000.000 g/ mol, de modo preferido de cerca de 50.000 g/ mol a 1.000. 000 g/ mol. Quando são usados polímero do tipo estrela e micelar, os pesos moleculares estão compreendidos, de modo típico, entre 50.000 a 100.000.000 g/ mol. Finalmente, quando os polímeros são reticulados, o peso molecular é, por definição, infinito. Polímeros reticulados, usados de acordo com as várias modalidades da invenção, podem adotar vários formatos, incluindo contos com diâmetros na faixa de a partir de cerca de 10 nanômetros a várias centenas de microns.

Síntese de Composições Núcleo- Casca

Exemplos de processos, que podem ser usados para a síntese de composições núcleo- casca adequadas, são o processo de suspensão inversa e o processo de suspensão direta.

No processo de suspensão inversa, o núcleo hidrofílico pode ser produzido através de polimerização de radical livre inversa usando um copolímero em bloco como o tensoativo. Monômeros adequados incluem sulfonato de vinila, ácido maleico, fosfonato de vinila, bis- fosfonato de vinila, ácido acrílico, ácido α - fluoro acrílico, sulfonato de estireno, e ácido

acrilamido- metil- propano sulfônico (AMPS), ou os seus sais. A casca pode ser produzida por um copolímero em bloco com um bloco compreendendo o material de casca (por exemplo, catiônico e hidrofóbico) e o outro bloco sendo solúvel e co- reativo com o polímero do núcleo.

5 Outras técnicas para a síntese de composições núcleo- casca são descritas no pedido de patente co-pendente intitulado, "Ion Binding Compositions", número do documento de procuração: 29329- 715. 201; depositado em 30 de março de 2004, Número do Pedido: 10/ 814. 749.

10 Um processo útil consiste na conversão de monômeros sulfônicos a suas formas de éster, que então se tornam muito menos solúveis em água e que podem portanto, ser conduzidas à polimerização em miniemulsão direta. A casca pode ser produzida pela adição de um monômero de segundo estágio para encapsular o núcleo. O material final é hidrolisado em condições ácidas.

15 Em uma modalidade, o material de casca é projetado para interagir com os ácidos biliares e/ ou ácidos graxos, de modo preferido em um modo irreversível. Aglutinantes do ácido biliar adequados, que podem ser usados na casca, incluem colestirilamina, Welchol, e as composições adequadas expostas na Patente U.S. 5633344, *Macromolecules*, 1997, 30, 6174 – 84 e *J. Pharma Sci.* 86, 1, 1997. Um exemplo de um monômero adequado, que pode ser usado na casca, é 11- undecilmetacrilato de trimetilamônio.

20 Outro processo útil compreende primeiramente a formação de um polímero funcional amina, tal que polialil amina, polivinil amina ou polietileno imina, e a seguir tratamento com um agente de sulfonação, tal que SO₃/ trimetil amina, ou alternativamente um agente de fosfonação, tal que P₂O₅. Outros precursores de polímero podem ser também usados, por exemplo poliestireno, polibutadieno, poliisopreno, polipropileno, borracha de EPDM e os similares.

Em outro processo, os polímeros altamente sulfonados ou altamente fosfonados são obtidos a partir de polímeros funcionais amina, que são então pós – reagidos com ácido vinil sulfônico, vinil fosfônico ou vinil difosfônico, através de adições de Michael.

5 Tratamento de Desequilíbrios Iônicos e de Sobrecarga de Fluido

A presente invenção inclui métodos de tratamento usando os polímeros acima descritos. As composições poliméricas de ligação de sódio e composições de núcleo- casca de ligação de sódio nesta descritas podem ser usadas para tratar doenças, em que uma redução nos níveis fisiológicos de sal e/ ou água seja desejada. As populações de indivíduos, nas quais as composições e métodos nesta descritos são particularmente úteis, incluem, mas não estão limitadas a falha cardíaca congestiva, hipertensão, diabetes, insuficiência renal crônica, doença renal de estágio terminal, e cirrose hepática. Além disso, populações de indivíduos adequadas incluem indivíduos que sofrem de sobrecarga de fluido e/ou sobrecarga de sal. Outra população de indivíduos adequados incluem indivíduos que são resistentes à terapia de diurético e que estão sofrendo de hipertensão, falha cardíaca crônica e doença renal de estágio terminal, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, sobrecarga de fluido, ou uma combinação dos mesmos. As composições descritas nesta são também úteis no tratamento de edema periférico, incluindo edema pré- menstrual e edema do tipo mistura, e edema de gravidez com ou sem hipertensão, incluindo pré-eclâmpsia.

Em uma modalidade, os indivíduos tratados com as composições descritas nesta se beneficiam da remoção de pequenas quantidades de sal constantemente ao longo de um período de tempo estendido. Em outra modalidade, os indivíduos e beneficiam da remoção de água extra- celular e, deste modo, possuem um efeito benéfico sobre o controle de fluido, controle da pressão sanguínea, ganho de peso interdialítico e outros aspectos comumente relacionados à sobrecarga de fluido quando

sofrendo de hipertensão, falha cardíaca crônica, doença renal de estágio terminal, cirrose hepática, e/ou insuficiência renal crônica. A remoção tanto de sódio como de cloreto auxilia no tratamento de acidose. O uso das composições nestas descritas podem evitar a formação de edema após um evento cardíaco em um indivíduo. Além disso, as composições são adequadas para o tratamento de indivíduos, que sofrem de falha cardíaca diastólica sensível a volume/ sal.

Em indivíduos com doença renal de estágio terminal, as composições da presente invenção causam a remoção de sódio e, deste modo, causam uma redução na sobrecarga de fluido. A remoção de sódio auxilia a manter o volume sanguíneo sob controle para tratar hipertensão. O tratamento com as composições da presente invenção pode permitir uma redução na dosagem e/ ou substituição de tratamentos de hipertensão corrente, tais que bloqueadores de canal de cálcio e minimizar ganhos de peso de água entre sessões de diálise, que possuem um impacto significativo sobre o coração, duração da diálise e qualidade de vida geral.

Os polímeros da presente invenção são também úteis no tratamento de indivíduos com nefropatia diabética e hipertensiva. De modo típico, estes indivíduos desenvolvem resistência à terapia com diurético devido à função renal reduzida. Nesta população de indivíduos, os polímeros da presente invenção causam a remoção de sódio, o que, por sua vez, permite reduzir a hipertensão e preservar a função renal. Os polímeros podem ser usados isoladamente ou em combinação com vasodilatadores.

As presentes composições podem ser também usadas para tratar indivíduos com hipertensão. Outros indivíduos que podem se beneficiar do tratamento com as composições da presente invenção incluem indivíduos que sofrem de falha cardíaca crônica, diarreia, incontinência, e indivíduos com cirrose hepática.

O termo "tratamento" e seus equivalentes gramaticais, como

aqui usados, incluem que seja alcançado um benefício terapêutico e/ou um benefício profilático. Por benefício terapêutico, é compreendida a erradicação ou a melhora do distúrbio subjacente sendo tratado. Por exemplo, em um indivíduo de hipertensão, o benefício terapêutico inclui a erradicação ou a melhora da hipertensão subjacente. Além disso, é alcançado um benefício terapêutico com a erradicação ou melhora de um ou mais dos sintomas fisiológicos associados com o distúrbio subjacente, de tal modo que seja observada uma melhora no indivíduo, apesar do fato de que o indivíduo possa estar ainda afligido com o distúrbio subjacente. Por exemplo, a administração de um polímero da presente invenção a um indivíduo que sofra de hipertensão, provê o benefício terapêutico não apenas quando a pressão sanguínea é diminuída, mas também quando é observado um aperfeiçoamento no indivíduo com relação a outros sintomas que acompanham a hipertensão, tais que dores de cabeça. Para o benefício profilático, pode ser administrado um polímero a um indivíduo, que esteja a risco de desenvolver hipertensão, ou a um indivíduo que relate um ou mais dos sintomas fisiológicos de hipertensão, mesmo que um diagnóstico de hipertensão não tenha sido feito.

A presente invenção também inclui kits, que compreendem as composições nesta descritas. Estes kits compreendem pelo menos uma das composições da presente invenção e instruções, que ensinam o uso do kit de acordo com os vários métodos nesta descritos.

Terapias Combinadas

Em todas as populações de indivíduo adequadas, as composições poliméricas presente invenção podem ser administradas em conjunto com outros tratamentos. Por exemplo, as composições podem ser administradas com outros tratamentos de hipertensão e de falha cardíaca congestiva convencionais. Em indivíduos de hipertensão, os polímeros podem ser administrados de modo conjunto com terapia de hipertensão incluindo, mas não limitados a, bloqueadores de canal de cálcio, diuréticos, beta

bloqueadores, alfa bloqueadores, e medicação contra ansiedade, inibidores de ACE, vasodilatadores, e bloqueadores de receptor de angiotensina II. Por “ administração conjunta” é intencionado compreender aqui a administração simultânea dos agentes terapêuticos na mesma forma de dosagem, a administração simultânea em formas de dosagem separada, e a administração separada dos agentes terapêuticos. Por exemplo, um polímero da presente invenção pode ser administrado simultaneamente com um diurético, em que ambos o polímero e o diurético são formulados, de modo conjunto, em um mesmo comprimido. Em alternativa, o polímero poderia ser administrado simultaneamente com o diurético, em cujo caso o polímero e o diurético estão presentes em dois comprimidos separados. Em outra alternativa, o polímero poderia ser administrado primeiramente seguido pela administração do diurético ou vice-versa. Em uma modalidade, as composições nesta descritas podem ser administradas em conjunto com um laxante.

15 **Formulações e Vias de Administração**

As composições poliméricas e as composições de núcleo-casca nesta descritas ou sais farmacologicamente aceitáveis das mesmas, podem ser fornecidos ao indivíduo usando uma ampla variedade de vias ou modos de administração. As vias mais preferidas para a administração são a oral ou a intestinal.

O termo “sal farmacologicamente aceitável” compreende aqueles sais, que retêm a eficácia biológica e as propriedades dos polímeros usados na presente invenção e que não biologicamente ou de outro modo indesejáveis. Tais sais incluem sais com ácidos orgânicos ou inorgânicos, tais que ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido metano sulfônico, ácido p-tolueno sulfônico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico ou ácido maleico. Em adição, se os polímeros usados na presente invenção contiverem um grupo carbóxi ou outro grupo

ácido, ele pode ser convertido em um sal de adição farmacêuticamente aceitável com bases orgânicas ou inorgânicas. Exemplos de bases adequadas incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, amônia, cicloexil amina, dicitloexil amina, etanol amina, dietanol amina, e trietanol amina.

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

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

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

parafina líquida, ou polietileno glicóis líquidos. Em ~~adição~~, estabilizadores podem ser adicionados. Todas as formulações para a administração oral devem estar em dosagem adequadas para a administração.

Dosagens Eficazes

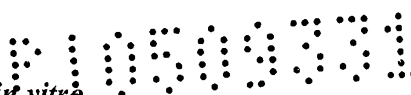
5 Composições farmacêuticas adequadas para o uso na presente invenção incluem composições, em que os polímeros de ligação de sódio estão presentes em uma quantidade eficaz, isto é, em uma quantidade eficaz para que seja alcançado o benefício terapêutico e/ ou profilático. A quantidade eficaz, eficaz para uma aplicação particular, irá depender da condição sendo tratada e da via de administração. A determinação da quantidade eficaz está bem dentro das capacidades daqueles versados na técnica, em especial à luz do aqui exposto.

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

15 Uma pessoa versada na técnica, usando técnicas conhecidas na técnica, pode determinar a quantidade eficaz de polímero. Em uma modalidade, uma quantidade eficaz de polímero de ligação de sódio é a quantidade que irá diminuir a pressão diastólica e/ ou sistólica em um indivíduo com hipertensão; de modo preferido reduzindo a pressão sanguínea a uma faixa normal. Em algumas modalidades, o decréscimo é de cerca de 20% a cerca de 40%. A quantidade eficaz pode também ser uma quantidade que aumenta a excreção fecal de sódio. Um aumento na excreção de sódio de 20 25 cerca de 10 a cerca de 150 mmol por dia é preferido, um aumento de cerca de 20 mmol a cerca de 100 mmol por dia é ainda mais preferido; e é mais preferido um aumento de cerca de 40 mmol a cerca de 80 mmol por dia.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1:



Medição da capacidade de ligação de sódio, *in vitro*

O material de resina é tratado com HCl 1 M e lavado repetidamente com água. Uma alíquota pesada é então titulada com NaOH 0,1 M e a capacidade registrada como a quantidade molar de base requerida para alcançar o pH desejado (usualmente 6). Em alternativa, a resina é embebida com uma solução de NaCl 1 M tamponada no pH desejado, lavada com água, e finalmente tratada com KCl 0,5 M. O sódio liberado é então titulado por cromatografia de troca iônica e a capacidade de ligação de sódio correspondentemente calculada. Contas de polímero descritas nos exemplos que se seguem, fornecem, de modo típico, uma capacidade de ligação de Na na faixa de cerca de 6 a 10 mmol/g.

EXEMPLO 2

Síntese de composições poliméricas de ligação de sódio

A. Síntese de contas de polímero de sulfonato de polivinila

O monômero sulfonato de vinila é primeiramente polimerizado em água com persulfato de sódio como o iniciador de radical livre em um reator à prova de pressão a 110°C. Oligômeros de sulfonato de polivinila são isolados através de precipitação em acetona. Os oligômeros são então tratados com cloreto de tionila para formar copolímeros de sulfonato de vinila-co-cloreto de vinilsulfonila. As contas são obtidas pela dispersão de uma solução de oligômero de sulfonato de vinila-co-cloreto de vinilsulfonila em tolueno, e então adição de diamino- propano para formar as contas desejadas. As contas finais são lavadas extensivamente com água, HCL 1 M, e água, sucessivamente.

B. Síntese de contas de polímero de sulfamato de polivinila através de polimerização em suspensão inversa

100 partes de vinil formamida/ metileno-bis-acrilamida em uma razão de 90/ 10, em peso, são solubilizadas em 100 partes de água com 1 parte de persulfato de sódio como um iniciador; a mistura é então dispersada

em 200 partes de tolueno e uma parte de sesquióleato de sorbitol como um tensoativo, usando um homogeneizado de alto cisalhamento. A emulsão é mantida sob agitação mecânica a 80°C, durante 8 horas. As contas são então filtradas, lavadas com acetona, e hidrolisadas em HCL 1 M durante 6 horas, a 50°C, para contas reticuladas de polivinilamina. As contas são então tratadas com trimetilamina/ SO₃ para fornecer as partículas de sulfamato de polivinila desejadas.

C. Síntese de contas de copolímero de sulfamato de polivinila/ sulfato de vinila

10 O processo acima (Exemplo 2 B) é repetido, exceto que 30 mol % de vinil formamida são substituídos por acetato de vinila.

D. Síntese de contas de polímero de polivinilfosforamídico

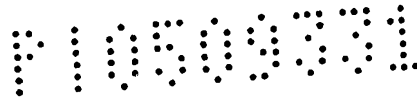
O processo acima (Exemplo 2B) é repetido, exceto que os grupos polivinil amina são tratados com P₂O₅.

15 E. Síntese de contas de N-(bis-fosfônico- etil)polivinil amina

O processo acima (Exemplo 2B) é repetido, exceto que os grupos polivinilamina são adicionalmente tratados com vinil fosfonato de dietila, e o polímero resultante é hidrolisado à forma fosfônica.

F. Síntese de contas do ácido poli- α -fluoroacrílico

20 Primeiramente o ácido α - fluoroacrílico é preparado a partir de éster de cloroacetato de KF, seguindo o procedimento descrito em Pittman, C. U. M., Ueda et al. (1980), *Macromolecules* 13 (5) : 1031-1036. As contas são preparadas através de um processo de suspensão direta, em que uma mistura de éster metílico α -fluoroacrílico/ divinil benzeno/ peróxido de benzoíla, em 25 uma razão, em peso, de 90/ 9/ 1, são dispersadas em água sob alto cisalhamento, com hidroetilcelulose como um agente de suspensão. A suspensão é agitada e aquecida a 80°C durante 10 horas. O monômero residual é eliminado por extração com vapor. As contas são então filtradas e tratadas com HCl para hidrolisar o polímero à forma de partículas de ácido



poli α -fluoroacrílico desejadas.

G. Partícula de núcleo de (ácido poli - α -fluoroacrílico)/ casca de (poli-11 undecilmetacrilato de trimetilamônio)

5 Partículas de polímero de éster metílico α - fluoroacrílico reticuladas são preparadas através de polimerização em miniemulsão. Uma
 10 mistura de éster metílico α -fluoroacrílico/ dimetacrilato de etileno glicol/ AIBN/ Hexadecanol em uma razão em peso de 88/ 9/1/2 é dispersada em uma solução aquosa de SDS a 0,5%, em peso, usando um homogeneizador de alto cisalhamento Ultra Turrax. A temperatura é ajustada a 85°C durante 15 horas e então a 75°C durante mais 5 horas, após o que uma mistura de monômero de
 15 segundo estágio, composta de 25 partes de metacrilato de 11-dimetilaminodecila e cinco partes de divinil benzeno é dosada junto com 5 partes de uma solução aquosa a 5%, em peso, de persulfato de sódio. A dispersão é então resfriada à temperatura ambiente e tratada com sulfato de dimetila para converter os grupos diamino a grupos de sulfato de trimetil
 20 amônio. A suspensão é adicionalmente tratada com HCl para converter o éster metílico do núcleo às porções ácidas desejadas. O diâmetro de partícula médio é medido por um classificador de partículas por difração a laser Malvern a 0,5 microns.

H. Síntese de contas de copolímero de fosfonato de vinila/ ácido acrílico

Fosfonato de vinila e ácido acrílico são primeiramente neutralizados com 50 mol % com NaOH para formar uma solução aquosa a 50 %, em peso; a esta mistura, é adicionado metileno- bis- acrilamida em 10 %, em peso, para monômeros. 100 partes da mistura de monômeros são então
 25 emulsificadas em 200 partes de hexano e 1 parte de sesquioleato sorbitol como um tensoativo. 10 partes de uma solução aquosa a 5%, em peso, de persulfato de sódio são ainda adicionadas à suspensão. reação é mantida @ 80°C durante 10 horas, enquanto que 10 partes de solução de persulfato de sódio são adicionadas. A água é então extraída através de um aparelho Dean-

Stark, as contas são filtradas e repetidamente lavadas por metanol e água, nesta ordem.

I. Síntese de contas do copolímero de fosfonato de vinila/ ácido α -fluoroacrílico

5 O processo acima descrito no Exemplo 2H é repetido, exceto que o ácido acrílico é substituído por ácido α -fluoroacrílico.

J. Síntese de contas de sulfato de polivinila

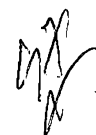
10 Contas de acetato de polivinila reticuladas são preparadas através de polimerização em suspensão direta, filtradas, e hidrolisadas para contas de álcool polivinílico através de hidrólise básica em metanol / NaOH. Após lavagem extensiva, as contas são adicionalmente tratadas com trióxido de enxofre/ trimetil amina para fornecer as partículas de sulfato de polivinila desejadas.

15 K. Síntese de núcleo de (poli-fosfonato de vinila / ácido acrílico)/ casca de (estireno- vinil piridina) usando uma abordagem de copolímero em bloco.

20 É preparado um copolímero dibloco, que compreende um bloco de poli- acrilato de etila e um segundo bloco de um copolímero de estireno/ 4-vinil piridina em uma razão de 50: 50, em peso; a razão do bloco é selecionada a 1: 1, 5 e o peso molecular total é de 50.000 g/ mol. A seguir, é executado um processo em emulsão, em que 1 parte do copolímero em bloco é solubilizada em 100 partes de água deionizada, à qual são adicionadas 20 partes de uma mistura composta de acrilato de terc-butila, etil fosfonato de vinila, dimetacrilato de etileno glicol, peróxido de benzoíla em uma razão de 78: 18: 3:1, em peso. A temperatura é elevada para 70°C e a reação é deixada

25 prosseguir durante 10 horas. Os monômeros residuais são extraídos com um dispositivo Dean- Stark e as partículas são então fervidas em HCl 1 M durante a noite, neutralizadas com NaOH, lavadas com água e finalmente novamente acidificadas em HCl diluído para fornecer as partículas de núcleo- casca.

L. Preparação de partículas núcleo- casca compreendendo um núcleo de



sulfamato de polivinila reticulado e uma casca de copolímero de 11-aminodecilmecrilato de dimetila/ metacrilato de laurila

O polímero da casca é preparado separadamente através de polimerização por adição de radical livre de uma razão a 50: 50, em peso, de uma mistura de monômero de 11-aminodecilmecrilato de dimetila/ metacrilato de laurila a 20%, em peso, em DMF, usando AIBN como um iniciador. As contas obtidas a partir do Exemplo 2B são revestidas por pulverização usando a solução de casca de polímero acima mencionada usando um aparelho de revestimento de leito fluido Wurster de unidade portátil de 2"- 4"/ 6" (5,08 cm – 10, 16 cm/ 15, 24 cm). A unidade de leito fluidizado é operada de tal modo que um revestimento de espessura média de 5 microns seja depositado sobre as partículas do núcleo.

M. Partículas de núcleo- casca usando um processo de deposição de látex

O polímero da casca é preparado como uma emulsão usando ou técnicas de emulsificação diretas ou polimerização em emulsão. As contas são então contatadas com o látex durante um determinado período de tempo, decantadas, e secadas por pulverização. As taxas de deposição de casca mais altas são alcançadas pela indução da coagulação incipiente do látex sobre as contas do núcleo, ou pela alteração da temperatura, adição de eletrólito, variação de pH, ou uma combinação dos mesmos.

N. Partículas de núcleo- casca preparadas a partir de partículas de núcleo de ácido α - acrílico e casca de multicamadas de polialil amina / sulfonato de poliestireno.

Contas de núcleo negativamente carregadas do Exemplo 21 são primeiramente suspensas em uma solução aquosa diluída de poli (hidroclorato de alilamina) em temperatura ambiente durante 20 minutos e as contas são separadas da solução através de centrifugação e subseqüentemente lavadas com água. As contas são então suspensas em uma solução aquosa diluída de sulfonato de poliestireno sódico durante 20 minutos e separadas

através de centrifugação e lavadas com água. Este processo é repetido até que seja obtida uma casca de 20 nm de espessura.

O. Contas de núcleo de ácido poliacrílico/ casca contendo lactose

Um derivado estireno de lactose (glicomonômero) é preparado de acordo com o procedimento descrito por Kobayashi, et al., *Macromolecules*, 1997, 30, 2016- 2020. Um glicopolímero é preparado pela polimerização do glicomonômero, metacrilato de glicidila e acrilato de butila em DMF, usando AIBN como o iniciador. O glicopolímero é ligado às contas de poli (ácido acrílico) pela suspensão das contas em solução de glicopolímero em DMF, a 60°C, durante 8 horas, e as contas de núcleo/ casca são isoladas através de centrifugação e lavadas com DMF e água.

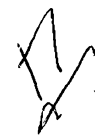
EXEMPLO 3

Medição da capacidade de ligação de sódio em condições fisiológicas representativas do trato GI superior

Partículas dos Exemplos 2A – 2O são condicionadas sob a forma de próton e adicionadas a um fluido do GI reconstituído, representativo do segmento do jejuno, incluindo ácidos biliares, ácidos graxos e enzimas intestinais. Os cátions Na e K são ajustados a 80 mM e 15 mM, respectivamente. Após a incubação a 37°C durante 30 minutos, as contas são isoladas a través de filtração e lavadas com água deionizada. Então, uma solução de LiCl a 0,5 M é adicionada para deslocar ambos os cátions Na e K. A capacidade de ligação de cátion é então calculada e encontrada na faixa de 3 mmol/ g a 10 mmol/ g para sódio e 0,2 mmol/ g a 2 mmol /g para potássio.

Medição da capacidade de ligação de sódio em condições fisiológicas, representativas do trato GI inferior

Partículas dos Exemplos 2 A – 2 O são incubadas no fluido do trato superior simulado e isoladas e lavadas, como acima indicado, e então adicionadas a um fluido simulado, representativo do ambiente do cólon, em que concentrações de íons de sódio e potássio são ajustadas a 70 nM e 0 mM.



oxidadas antes da contagem por cintilação. A radioatividade no sangue, urina e fezes é expressa como um percentual da dose administrada para cada intervalo de tempo e como um percentual total. As propriedades de uma resina não- absorvida são (i) quantidades não- detectáveis de resina ^{14}C no sangue total de qualquer indivíduo em qualquer momento durante o estudo; (ii) para cada indivíduo, $< 0,009\%$ da dose de resina rotulada nas amostras de urina coletadas, cobrindo um período de 96 horas seguindo-se à administração da resina rotulada; e (iii) para cada indivíduo, $> 99\%$ da dose são recuperados na fezes, durante um período de 10 dias seguindo-se à administração da resina ^{14}C .

EXEMPLO 6

Modelos de Animal para Demonstrar a Capacidade de Ligação de Na de Resinas

Modelos de animal são usados para demonstrar a ligação de cátions de sódio pelas resinas, que são suplementadas em uma dieta controlada, administrada a ratos ou cachorros. Estes estudos são geralmente conduzidos em animais normais para demonstrar um efeito da resina, então em modelos de animal doentes, em que um desequilíbrio sustentado de eletrólitos, que conduz a edema extravascular é criado comprometendo a função renal, do fígado ou cardíaca do animal de teste.

Um experimento típico com ratos normais para determinar a eficiência de ligação relativa dos polímeros de teste usa três grupos ($n= 6/$ grupo) de ratos fêmeas Sprague-Dawley colocados em gaiolas metabólicas individuais em uma dieta consistindo de biscoitos de baixo conteúdo de sódio e de água destilada. O sódio é administrado diariamente através de um tubo de alimentação oral, em três doses, como uma solução 200 mM (2, 4 mEq). Durante os primeiros três dias do teste, os dados da linha de referência são coletados sob a forma de mEq/ dia de sódio na urina e mEq/ dia de sódio nas fezes; o sódio usual mede 2, 25 – 2, 5 mEq/ dia na urina e 0,05- 0,3 mEq / dia

nas fezes. Nos três dias subseqüentes, os três grupos de animais de teste recebem doses fixas da resina de teste (500, 1000, 2000 mg/ kg/ dia) em adição à solução salina administrada por tubo endogástrico durante três doses. No final de três dias de teste, a resina é removida a partir do tubo endogástrico e a solução salina é administrada como no primeiro período para prover um segundo período de controle de monitoração. Resinas ativas são aquelas que diminuem o sódio na urina durante o segundo período de dosagem abaixo de 2,25 mEq/ dia (faixas típicas são de 0,25 – 1,5 mEq/ dia) e aumento do conteúdo de sódio nas fezes (valores típicos estão na faixa de 2 mEq/ g - 5mEq/ g de resina). O conteúdo de sódio na urina e nas fezes é determinado através de extração e cromatografia de troca iônica ou através de fotometria de chama.

Um experimento típico com ratos que apresentam função renal comprometida, usado para simular a hipertensão e a retenção de fluido no indivíduo de ESRD, utiliza a indução química do dano renal (acetato de uranila, gentamicina, cefaloradina, etc.) ou a ressecção cirúrgica do rim (nephrectomia de 5/ 6 s) para induzir a falha renal crônica. Após a manipulação química ou cirúrgica dos animais e a estabilização da função renal em um estado reduzido, os animais são divididos em três grupos de teste (n = 10/ grupo). Como em testes de animal normal, os animais de teste são mantidos durante 3 dias em biscoitos com baixo conteúdo de sódio e recebem solução de NaCl 75 mM à vontade; os valores de sódio de linha de referência são determinados para urina e fezes. Aos animais em cada grupo são fornecidas quantidades fixas da resina através de tubo endogástrico oral (3 doses, doses diárias de 500, 1000 e 2000 mg/ kg/ dia), durante três dias, com um período de “limpeza“ durante três dias, seguindo-se à dosagem de resina. O sódio na urina e nas fezes é determinado através da linha de referência, teste e períodos de limpeza; o conteúdo de sódio na urina é, em geral, elevado na linha de referência e nos períodos de limpeza (4-5 mEq/ dia), mas é reduzido na fase

de tratamento (1-2 mEq/ dia). De modo similar, o sódio fecal na linha e referência e grupos de limpeza é de 0,03 – 0,56 mEq/ dia e aumenta para 3,8 – 5 mEq/ g de resina nos animais tratados.

EXEMPLO 7

5 Estudos de voluntários humanos para demonstrar a capacidade de ligação de sódio de resinas

10 O término da análise farmacológica e toxicológica de segurança que permite IND das resinas irá possibilitar estudos de voluntários humanos em indivíduos normais, para avaliar a capacidade de ligação *in vivo* das resinas de teste. O projeto de um estudo típico compreende 24 indivíduos normais alojados em uma unidade metabólica clínica; os indivíduos apresentam peso corpóreo, teste hematológicos e químicos normais e não apresentam história de doença gastrointestinal, renal ou hepática. Após a triagem, os voluntários são colocados aleatoriamente em 3 grupos de 8

15 indivíduos cada; seis dos indivíduos em cada grupo são selecionados aleatoriamente para receber uma dose específica de resina (25 mg/ kg; 70 mg/ kg; 140 mg/ kg) e dois recebem placebo. Os voluntários são alojados nas unidades metabólicas durante 18 dias e consomem uma dieta controlada de sódio e 5 g de sódio elementar por dia (3 refeições, além de um lanche). O

20 projeto de estudo é o que se segue; no dia 1, os indivíduos recebem uma dose oral única de resina ou placebo de acordo com o grupo de tratamento. Durante os próximos sete dias (d2- d8), os indivíduos não recebem droga; a partir da manhã do dia 5 até a manhã do dia 9, urina e fezes de 24 horas são coletadas e o conteúdo de sódio e potássio das amostras determinado. Nos dias 9- 16, os

25 indivíduos recebem a mesma dosagem de acordo com o grupo, as doses sendo divididas ao longo de três doses diárias; urina e fezes totais são coletadas do dia 13 ao dia 17. Os indivíduos são descarregados no dia 18. O conteúdo de sódio fecal é levado nos grupos de tratamento, aproximando-se de 4- 5 mEq/ g de resina.

**EXEMPLO 8****Membrana disparadas por pH**

5 Membranas com copolímeros de dibutil acrilamida e dimetil aminoetil metacrilato foram sintetizadas e seus perfis de permeabilidade foram avaliados em diferentes pHs. A solução de doador usada para estudar a permeabilidade foi de tampão Na⁺ 50 mM em diferentes pHs. Os resultados são ilustrados na Figura 2. Com pH crescente (pH na faixa de 5 ~8), a permeabilidade da membrana diminuiu e se tornou até mesmo impermeável em alto pH. A composição da membrana também afetou a permeabilidade. 10 Para amostras com DBA < 50 % (D2, D3), a membrana era impermeável em alto pH (> 7,5).

Todas as publicações e pedidos de patentes mencionados neste relatório são incorporadas a este, a título referencial, e na mesma extensão em que cada publicação ou pedido de patente foi especificamente e 15 individualmente indicado para ser incorporado a título referencial.

Será evidente para aquele de habilidade na técnica que muitas alterações e modificações podem ser introduzidas no mesmo, sem que haja afastamento do espírito ou escopo das reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de uma composição de ligação de sódio, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de um medicamento útil no tratamento de hipertensão, falha cardíaca crônica, doença renal de estágio terminal, cirrose hepática, insuficiência renal crônica, sobrecarga de fluido ou sobrecarga de sódio, dita composição compreendendo um núcleo de troca de cátion e uma casca semipermeável, em que o referido núcleo compreende pelo menos um de um polímero de sulfonato de polivinila, polímero de sulfamato de polivinila, copolímero de sulfamato de polivinila/ sulfato de vinila, um polímero de polivinilfosforamídico, um polímero de N-(bis-fosfônico-etil) polivinilamina, um polímero de ácido poli- α -fluoroacrílico, um copolímero de fosfonato de vinila/ ácido acrílico, um copolímero de fosfonato de vinila/ ácido α -fluoroacrílico, um polímero de sulfato de polivinila, um polímero de sulfamato de polivinila reticulado, ou um polímero de ácido poli- α -acrílico e a referida casca compreende pelo menos um de um polímero de poli-11-undecilmetacrilato de trimetilamônio, polímero de estireno- vinil piridina, copolímero de metacrilato de 11-dimetilaminodecila / metacrilato de laurila, ou um polímero de polialilamina/ sulfonato de poliestireno.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a referida composição de ligação de sódio exibe permeabilidade diminuída para o referido sódio ligado no referido trato gastrointestinal inferior relativa à permeabilidade exibida pela composição de ligação de sódio para o referido sódio ligado no trato gastrointestinal superior.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que a referida composição de ligação de sódio compreende sulfonato ou polímeros fosfônicos.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que a composição de ligação de sódio possui uma capacidade de ligação de sódio de 4 mmol ou mais por grama da composição

e é calculada pela medida da quantidade de sódio nas fezes após administração da composição de ligação de sódio a um paciente humano.

5 5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que a referida composição de ligação de sódio tendo referido núcleo de troca catiônica sendo capaz de ligar sódio em um trato gastrointestinal superior e a referida casca semipermeável sendo distinguida pela permeabilidade diminuída a sódio ligado em um trato gastrointestinal inferior relativa à permeabilidade exibida pela composição de ligação de sódio a sódio ligado no trato gastrointestinal superior.

10 6. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a referida casca semipermeável é permeável a íons de sódio em um pH de 1 a 5.

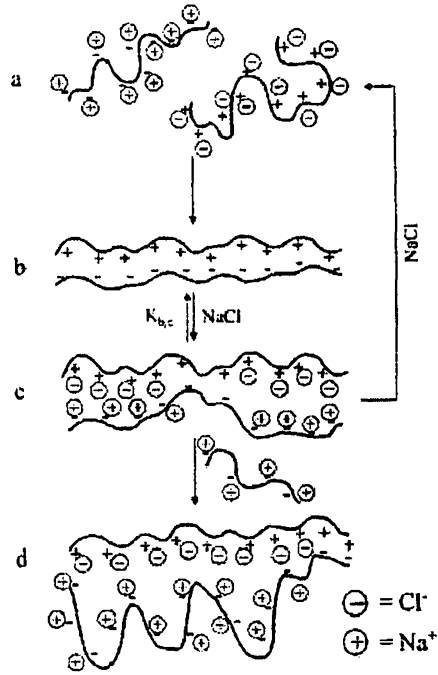
15 7. Uso, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o referido núcleo preferivelmente liga sódio no referido trato gastrointestinal superior e a referida casca semipermeável é permeável a íons de sódio em um pH de 7 e acima e a referida permeabilidade a íons é diminuída em um pH de 5 a 6.

20 8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que a composição de ligação de sódio compreende um polímero de núcleo reticulado.

 9. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a referida casca semipermeável compreende um polímero reticulado.

CA

FIG.1



03
07
A

P I O S O U S I

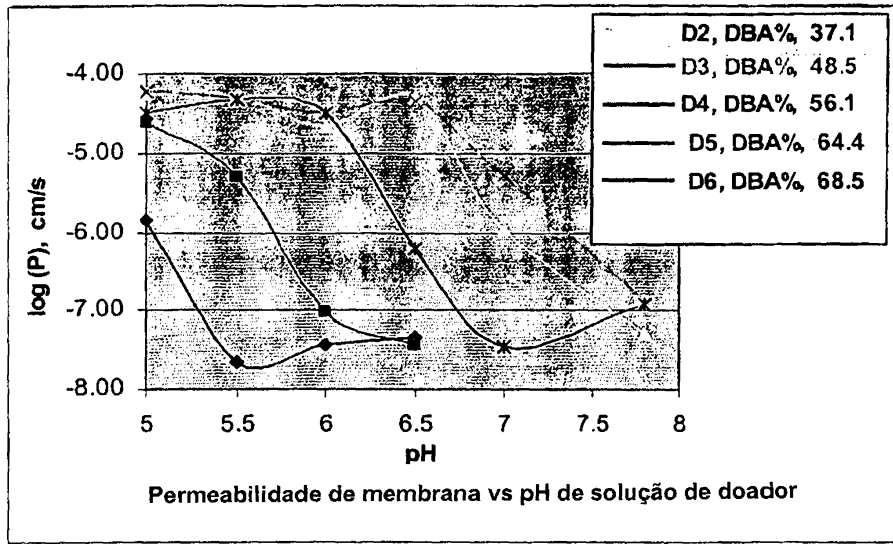


FIG.2